

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

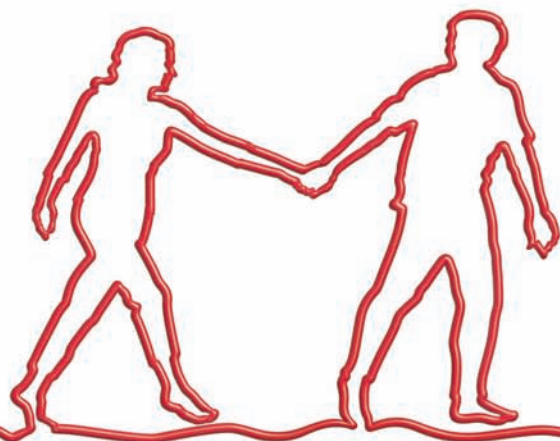
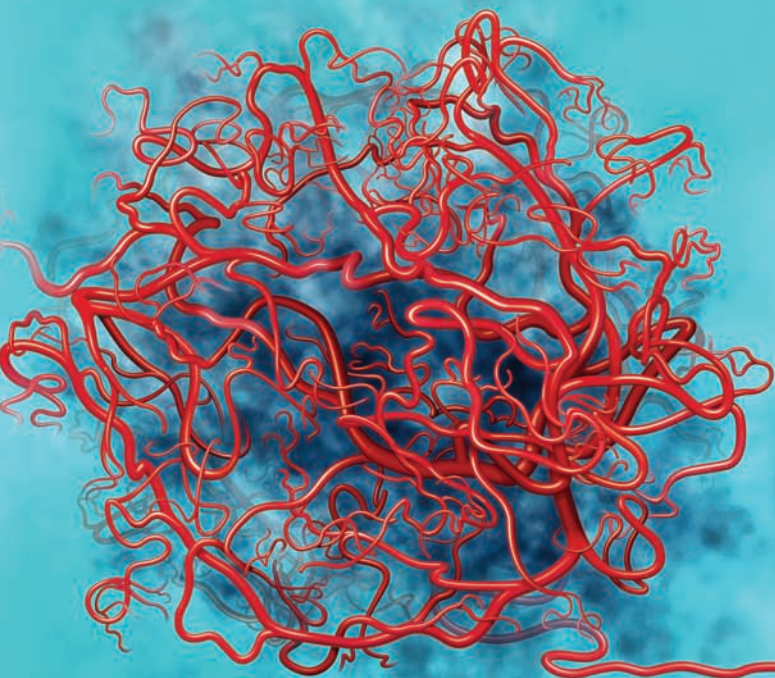
Epidemiological features of testicular cancer
in the Slovak Republic – retrospective study

Klinický význam chromozomálních změn u nádorů
kostí a měkkých tkání dětí a mladistvých

Příprava protinádorové vakcíny pro pacienty
s mnohočetným myelomem



Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

Přesně zacílená inhibice VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) prokazatelně prodlužuje přežití nemocných u řady nádorových onemocnění.

Avastin je možné podávat v Komplexních onkologických centrech. Jejich síť je popsána na www.onconet.cz

AVASTIN[®]
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

AVASTIN[®] 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

- Základní informace o přípravku

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/04/300/001-002. **Schválené indikace pro použití:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u pacientů nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin přidán k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominatně z dlaždicových buněk. Avastin v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován jako léčba první linie u nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křeček nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. **Těhotenství.** **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle

GIT), po operaci (možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulační k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčebných kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky - gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie. Nejčastější nežádoucí účinky - astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jiné nespecifikované bolesti. **Dávkování a způsob podání - Obecná doporučení:** První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze.

Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. **Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy:** Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1x 100mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 31. 3. 2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (o úhradě v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prsu a karcinomu ledviny zatím nebylo rozhodnuto). **Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese:** Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Vážení čtenáři,

časopis *Klinická onkologie* je oficiální odborný časopis České onkologické společnosti ČLS JEP (ČOS) a Slovenskej onkologickej spoločnosti (SOS) vydávaný Českou lékařskou společností J. E. Purkyně nepřetržitě od roku 1988. Časopis je určen lékařům, výzkumníkům a akademickým pracovníkům, kteří se ve své praxi zabývají studiem nádorových onemocnění a jejich léčbou. Užitečným doplňkem se stává i studentům příslušných pre- a postgraduálních oborů. Časopis se zabývá onkologickou problematikou v celé šíři a jeho cílem je podílet se na vzdělávání čtenářů a na zvyšování efektivity v oblasti prevence, diagnostiky a léčby nádorových onemocnění. Tato činnost je zásadní zejména ve středoevropském regionu, který co do incidence nádorových onemocnění zaujímá přední místa světových epidemiologických statistik.

Během 21letého období se časopis plně etabloval do povědomí široké odborné veřejnosti v ČR a na Slovensku, postupně byl zařazen do čtyř renomovaných světových bibliografických databází, včetně databáze MEDLINE/PubMed, a od roku 2007 vychází i v elektronické formě. Klinická onkologie v současnosti přichází ve zcela nové podobě, která plně odráží snahu redakční rady usilovat o vydávání časopisu v co nejvyšší kvalitě. Provedené úpravy, patrné již na první pohled, by nebylo možné realizovat beze změny nakladatele na společnost nabízející komplexní nakladatelské služby a bez použití nových materiálů a technologií. Kvalita vždy něco stojí, a proto je otázka financování časopisu velmi důležitá. Abychom pro změny zajistili potřebné finanční prostředky, bylo nezbytné stanovit nové ceny inzerce i předplatného a vytvořit statut „generálního sponzora“, kterým se pro rok 2009 stala společnost ROCHE.

Časopis *Klinická onkologie* ve své nové podobě nabízí

- **čtenářům z řad odborné veřejnosti:** originální práce, přehledové práce a kazuistiky s onkologickou problematikou. Časopis zveřejňuje výhradně nekomerční práce, které vždy procházejí odborným recenzním řízením, a tak umožňuje čtenáři formovat vlastní nezávislé stanovisko, ale zároveň reagovat na aktuální témata, ať již formou krátkých sdělení („short communications“), odborných diskuzí nebo dopisů redakci („letter-to-the-editor“). Časopis rovněž pravidelně přináší důležité zprávy a aktuality z dění v onkologických společnostech.
- **autorům:** možnost publikovat v časopise kteroukoliv z výše uvedených forem prací. Časopis je indexován v českých i mezinárodních bibliografických databázích, což zaručuje, že Váš článek lze snadno vyhledat i citovat. Klinická onkologie je indexována v databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus, Bibliographia medica čechoslovaca. Na internetových stránkách časopisu lze navíc vyhledat abstrakta všech článků vydaných od roku 1988, plné texty od roku 1999 a vygenerovat citace pro životopis nebo pro účel další citace. Publikace v Klinické onkologii jsou plně akceptovány všemi českými a slovenskými univerzitami v procesech obhajoby doktorského studia (Ph.D.), habilitačního řízení a řízení ke jmenování profesorem. Cílem časopisu je zveřejňovat všechny kvalitní práce českých, slovenských i dalších zahraničních autorů s důrazem na možnost publikování ve svém rodném jazyce. Instrukce pro autory lze nalézt v tomto čísle nebo na internetových stránkách časopisu, které jsou součástí internetových stránek ČOS – www.links.cz.
- **řešitelům grantových výzkumných projektů:** Rada vlády ČR pro výzkum a vývoj zařadila časopis *Klinická onkologie* na seznam akceptovaných recenzovaných periodik, kterým není přidělen tzv. Impact Factor. Články v Klinické onkologii jsou proto uznávány při hodnocení výsledků projektů financovaných státními grantovými agenturami (např. IGA MZ ČR, GAČR). Časopis *Klinická onkologie* je mezi ostatními akceptovanými časopisy vydávanými v ČR jediným se specializací na oblast klinické a experimentální onkologie, ve kterém můžete publikovat výsledky své výzkumné práce pouze v rodném jazyce. Redakční rada časopisu vítá příspěvky podpořené granty a jejich případné zveřejnění nijak nezplopatňuje.
- **inzerentům:** časopis *Klinická onkologie* má ze své podstaty oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP a SOS určité výhradní postavení. Široká cílová skupina čtenářů, atraktivnost časopisu daná indexací v mezinárodních databázích a akceptací publikací v Klinické onkologii českými a slovenskými univerzitami a vládními institucemi spravujícími finanční prostředky pro výzkum a vývoj toto postavení umocňují. Aby časopis udržel svoji kvalitu, potřebuje příjmy z inzerce. Redakční rada je přesvědčena, že inzerce v Klinické onkologii představuje správně vynaloženou investici. Podrobnosti stran inzerce a potřebné kontakty je možné získat na adrese nakladatelství Medica Healthworld – www.mhw.cz.

Vážení čtenáři, úspěchy časopisu by nebyly možné bez každodenní práce členů výkonné redakční rady, bez Vaší přízně, bez příspěvků autorů, bez věrnosti sponzorů a pomoci od představitelů České onkologické společnosti ČLS JEP. **Vám všem patří poděkování.** Na tomto místě je mou milou povinností vyzvednout a poděkovat za mimořádnou a dlouholetou práci, kterou časopisu věnoval předchozí vedoucí redaktor **pan prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.**, a sekretář redakce **pan Ing. Zdeněk Bouša**. Stejně tak je nezbytné poděkovat za dlouholetou spolupráci bývalému nakladatelství ApS. Novému vedoucímu redaktorovi, kterým se stal **pan doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.**, celé redakční radě a týmu nakladatelství Medica Healthworld přeji hodně úspěchů s novou podobou časopisu.

V Brně dne 30. března 2009

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
výkonný redaktor časopisu *Klinická onkologie*

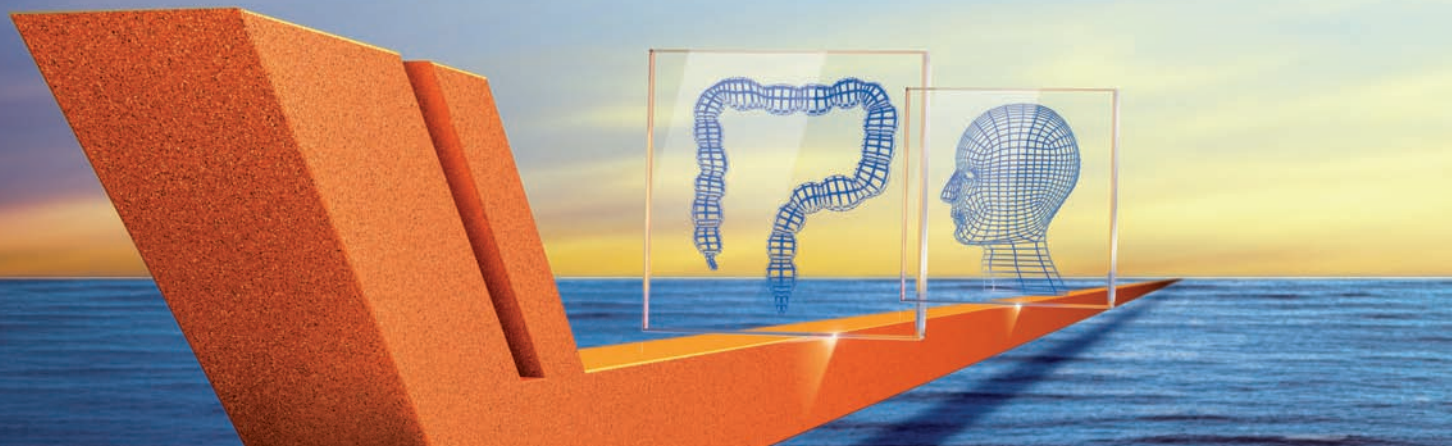
ERBITUX – volba pro zvýšenou účinnost

- 1. linie metastazujícího kolorektálního karcinomu – první cílená terapie

Významné prodloužení přežití bez progresu onemocnění a zvýšení odpovědi na léčbu u pacientů s nemutovanou formou genu KRAS* 1,2

- 1. linie recidivujícího a/nebo metastazujícího karcinomu hlavy a krku

Erbix přidán k chemoterapii na bázi platiny významně zvyšuje celkové přežití 3



Merck Serono Oncology | *Combination is key*

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

Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux přidán k chemoterapii na bázi platiny významně zvyšuje celkové přežití a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** **Hypersenzitivní reakce:** Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukosidita, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychie). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzemi 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 11/2008. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná.

* v kombinaci se standardní chemoterapií

KRAS protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. ASCO Annual Meeting 2008: Abstract 2.
2. Bokemeyer et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; epub ahead of print <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2008.20.8397>
3. Vermorken et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359:1116-27.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck Pharma k.s., Zděbradská 72, 251 01 Říčany-Jažlovice
Tel.: 323 619 211, fax: 323 619 307 / erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz

Obsah | Contents

PŘEHLED | REVIEW

- Trastuzumab v léčbě karcinómu prsníka: mechanismy účinku a rezistence** 45
 Trastuzumab in the breast cancer treatment: efficacy and resistance mechanisms
 Grell P, Svoboda M., Šimíčková M., Fabian P., Vyzula R.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Epidemiological features of testicular cancer in the Slovak Republic – retrospective study** 52
 Epidemiologické charakteristiky nádorů testis v Slovenskej republike – retrospektívna štúdia
 Ondrusova M., Ondrus D.
- Klinický význam chromozomálních změn u nádorů kostí a měkkých tkání dětí a mladistvých** 58
 Clinical relevance of chromosomal aberrations in bone and soft tissue tumors in children and young adults
 Stejskalová E., Jarošová M., Mališ J., Sumerauer D., Urbánková H., Krsková L., Pýcha K., Schovanec J., Balcárková J., Šmelhaus V., Kodetová D., Starý J.
- Příprava protinádorové vakcíny pro pacienty s mnohočetným myelomem na bázi dendritických buněk naložených monoklonálním imunoglobulinem** 67
 The preparation of anticancer vaccine for patients with multiple myeloma on the base of monoclonal immunoglobulin loaded dendritic cells
 Očadlíková D., Zahradová L., Kovářová L., Smejkalová J., Pour L., Vidláková P., Kyjovská D., Moravcová J., Rycová M., Novotná H., Jelínková I., Penka M., Michálek J., Hájek R.

KAZUISTIKA | CASE REPORT

- Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem a irinotekanem (XELIRI) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu** 73
 Bevacizumab in combination with capecitabine and irinotecan (XELIRi) in treatment of metastatic colorectal cancer
 Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Němeček R., Řehák Z., Standara M.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

- Jedinci v dlouhodobé remisi po ukončení léčby pro nádorové onemocnění dětského věku: vyléčení a následná péče. Prohlášení z ERICE.** 77
 Long term survivors of childhood cancer: Cure and care. The ERICE statement.
 Kepák T., Radvanská J., Bajčiová V., Blatný M., Hrstková H., Kuře J., Mihál V., Starý J., Šmelhaus V., Štěrbá J., Koutecký J. a Pediatricko-onkologická sekce České onkologické společnosti

ZPRÁVY Z ODBORNÝCH AKCÍ | SYMPOSIUM REPORTS

- Vybrané diagnosticko-léčebné problémy u vysoce maligních gliomů – závěry multidisciplinárního pracovního setkání „Winter GLIO TRACK Meeting“ 2009** 80
 Šlampa P., Smrčka M., Belan V., Ehrmann J., Kramář F., Vorlíček J., Malinová B., Kalita O., Lakomý R.

INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

- Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 17. 2. 2009 v Ústavu radiační onkologie v Praze** 82

RŮZNÉ | VARIOUS

- Pokyny pro autory** 84

Prokazatelně prodlužuje život Vašich nemocných



Tarceva je v ČR registrována:

- 1) k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic**
- 2) v kombinaci s gemcitabinem v 1. linii léčby metastazujícího karcinomu pankreatu**

Základní informace o přípravku Tarceva®

Držitel rozhodnutí o registraci: Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Velká Británie. **Léčivá látka:** erlotinibum. **Schválená indikace pro použití:** Léčba pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinodem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. V kombinaci s gemcitabinem léčba pacientů s metastazujícím karcinodem pankreatu. Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití. **Kontraindikace:** Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. **Zvláštní upozornění:** Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože jinak může dojít ke snížení plazmatických koncentrací erlotinibu. Při akutním výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlitelných plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu. Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního) jako následek těžké dehydratace, především u pacientů současně léčených chemoterapií. Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Tarceva se nedoporučuje podávat současně s léky ovlivňujícími pH v horní části trávicího traktu. **Klinicky významné interakce:** Viz platné Souhrny údajů o přípravku Tarceva. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly únava, vyrážka a průjem. Další nežádoucí účinky: infekce, anorexie, dyspnoe, paronychie, xerodermie, krvácení do zažívacího traktu, abnormální funkční jaterní testy, keratitida. **Dávkování a způsob podávání:** Viz platné Souhrny údajů o přípravku Tarceva. **Dostupná balení přípravku:** Potahované tablety 30 × 150 mg erlotinibu a 30 × 100 mg erlotinibu. **Datum poslední revize textu:** 18.1.2008. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky nejsou vyžadovány. Další informace o přípravku získáte z platných Souhrnů údajů o přípravcích Tarceva nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111.

Trastuzumab v liečbe karcinómu prsníka: mechanizmy účinku a rezistencie

Trastuzumab in the breast cancer treatment: efficacy and resistance mechanisms

Grell P.^{1,2}, Svoboda M.^{1,2}, Šimíčková M.¹, Fabian P.¹, Vyzula R.¹

¹ Masarykův onkologický ústav, Brno

² LF MU, Brno

Súhrn

Trastuzumab, humanizovaná monoklonálna protilátka proti HER-2 receptoru, bol prvou cieľenou liečbou pre pacientky s HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka. Samostatne, ale hlavne v kombinácii s chemoterapiou trastuzumab zvyšuje liečebnú odpoveď, predlžuje čas do progresie/relapsu ochorenia i celkové prežitie pacientok. Na strane druhej, i napriek tomu, že je trastuzumab podávaný úzkej vyselektovanej skupine pacientok, odpoveď na túto cieľenú liečbu je variabilná, a to ako v rozsahu, tak i v dĺžke trvania. Príčinou je existencia primárnej a prípadne vznik sekundárnej rezistencie ochorenia voči tejto protilátke. Predpokladá sa existencia niekoľkých možných mechanizmov rezistencie a vyvíjajú sa stratégie na ich prekonanie. S tým úzko súvisia mechanizmy pôsobenia trastuzumabu na nádorovú bunku a možnosti predikcie odpovedi na túto liečbu. V článku ďalej poukážeme na aktuálne možnosti prekonania primárnej a indukovanej rezistencie k trastuzumabu.

Kľúčové slová

trastuzumab – karcinóm prsníka – proteín HER-2 – mechanizmy účinku – rezistencia

Summary

Trastuzumab, a humanized monoclonal antibody against the HER-2 receptor, was the first targeted therapy for HER-2 positive breast cancer. The treatment of HER-2 positive breast cancer in monotherapy, but mainly in combination with cytostatics trastuzumab, showed significant efficacy and increased the time to progression/relapse and overall survival. On the other hand, despite it being administered to only a selected patient population, the response rate varies in range and duration due to the primary or acquired tumor resistance to trastuzumab. Several mechanisms contributing to the drug resistance are presumed and overcoming strategies are in development. In connection with the drug resistance there are the mechanisms of trastuzumab's action on tumor cells and the search for feasible biomarkers in order to predict the response of trastuzumab-based targeted therapies. Furthermore, we present here the actual possibilities to overcome primary or acquired trastuzumab resistance.

Key words

trastuzumab – breast cancer – oncogene protein HER-2 – mechanism of action – drug resistance

Práca bola podporená grantom IGA MZ ČR: NR 8335-3.

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

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

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

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



MUDr. Peter Grell
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: grell@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 1. 2008
Přijato/Accepted: 20. 8. 2008

Úvod

U približne 15–25 % pacientok vykazuje karcinóm prsníka nadmernú expresiu HER-2 receptoru alebo amplifikáciu génu (ďalej jen HER-2 pozitívne karcinómy). HER-2 pozitivita je spojená s vysokou a časnou incidenciou relapsov ochorenia, vysokou mortalitou, častým metastatickým postihnutím centrálneho nervového systému a so vznikom sekundárnej rezistencie na protinádorovú terapiu [1].

HER-2 receptor

HER-2 patrí spolu s EGFR (HER-1), HER-3 a HER-4 do rodiny ľudských receptorov pre epidermálne rastové faktory. Gén pre HER-2, nazývaný aj HER-2/neu, sa nachádza na chromozóme 17q12. HER-2 je transmembránový receptor pozostávajúci z extracelulárnej domény, krátkeho transmembránového úseku a intracelulárnej domény, ktorá vykazuje tyrozín-kinázovú aktivitu. HER-2 ako jediný z rodiny HER nemá ligand vazäbnú doménu. Normálna bunka prsníka obsahuje na svojom povrchu približne 20 000 HER-2 receptorov, nádorová bunka pritom obsahuje 500 000 až 2 000 000 receptorov, teda niekoľkonásobne viac [2]. Onkogénny potenciál HER-2, teda schopnosť meniť fenotyp bunky na malígny, bol prvý krát popísaný pred 20 rokmi, a to schopnosťou transformovať normálne fibroblasty na bunky s nádorovými vlastnosťami [3].

K aktivácii HER-2 receptoru dochádza pri heterodimerizácii HER-2 s ostatnými receptormi HER skupiny, predovšetkým s HER-3, a pri nadmernej expresii i procesom homodimerizácie [4]. Odlišný typ aktivácie je spôsobený štiepením (tzv. cleavage), ku ktorému vo zvýšenej miere dochádza pri nadmernej expresii receptoru. V tomto prípade podlieha extracelulárna doména receptoru proteolýze za prítomnosti metaloproteináz a vzniká skrátená forma receptoru p95HER-2, ktorá vykazuje konštitutívnu tyrozín-kinázovú aktivitu [5]. Aktiváciou HER-2 dochádza k stimulácii predilekčne dvoch onkogénnych signálnych dráh, PI3K/Akt a Ras/MAPK, a následne k regulácii rôznych bunecných funkcií, ako je apoptóza, prežívanie bunky, bunecný rast, adhézia buniek, migrácia, diferenciácia, schopnosť metastázovania, rezistencia na terapiu a ďalšie [6].

Tieto skutočnosti spolu s klinickým významom HER-2 pozitivity viedli k hľadaniu cielene liečby proti HER-2 receptoru.

Mechanizmy účinku trastuzumabu

Trastuzumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti HER-2 receptoru. V preklinických štúdiách bol testovaný panel rôznych anti-HER-2 protilátok. Najvyššiu afinitu preukázala protilátka 4D5, ktorá bola neskôr vyselektovaná k procesu humanizácie. Následne bola v roku 1990 vytvorená prvá klinicky použiteľná rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka, a to naviazaním variabilnej časti väzbovej domény myšej protilátky na molekulu ľudského imunoglobulínu rady IgG1 [7]. Aj keď klinický význam trastuzumabu v liečbe HER-2 pozitívnych nádorov prsníka je evidentný, presný mechanizmus účinku trastuzumabu nie je úplne objasnený a predpokladá sa niekoľko možností.

Inhibícia štiepenia extracelulárnej časti HER-2

Pri nadmernej expresii HER-2 dochádza na povrchu bunky k proteolýze receptoru, pričom vzniká skrátená forma HER-2 receptoru – p95HER-2, ktorá navyše vykazuje permanentnú tyrozín-kinázovú aktivitu [5]. Pri tomto procese sa zároveň odštiepuje extracelulárna časť HER-2 (HER-2 ECD), ktorá preniká do krvného obehu, kde môžeme stanoviť jej hladinu. Liečba trastuzumabom spôsobuje, že dochádza k priamej inhibícii proteolýzy HER-2, a to pravdepodobne spôsobom, kedy trastuzumab stéricky blokuje miesto, na ktorom pomocou metaloproteináz rodiny ADAM dochádza k procesu štiepenia [8]. S inhibíciou proteolýzy dochádza zároveň k poklesu hladiny sérovej HER-2 ECD. Ako sme aj my poukázali, tento pokles počas liečby pozitívne koreluje s klinickou odpoveďou a pacientky, u ktorých do troch mesiacov dochádza k normalizácii HER-2 ECD, majú dlhší čas do progresie ochorenia. Odpoveď na terapiu trastuzumabom a dĺžku jej trvania viac než iníciaľná sérová hladina HER-2 ECD ovplyvňuje typ jej dynamiky v priebehu liečby [9].

Inhibícia signálnych dráh HER-2 receptoru:

PI3K/Akt a Ras/MAPK

Po stimulácii HER-2 receptoru dochádza k aktivácii hlavne dvoch základných bunecných signálnych dráh: PI3K/Akt a Ras/MAPK. Zo súčasných poznatkov vyplýva, že v súvislosti s účinkom trastuzumabu má zásadné postavenie PI3K/Akt signálna dráha [10,11]. Akt kináza patrí medzi širokú skupinu cAMP dependentných serínových-treonínových kináz. Akt reguluje rozmanité bunecné funkcie cestou sprostredkovania signálu od bunecného povrchu k jadru a cytoplazme. Deje sa tak pomocou fosforylácie rôznych bunecných substrátov. Sú známe 3 izoformy Akt a dnes je zrejmé, že majú rôzne, aj keď čiastočne spoločné funkcie [12–17]. Aktivácia Akt je mnohoetapový proces, ktorý začína na bunecnom povrchu. Konformačnou zmenou HER-2 na povrchu bunky dochádza k aktivácii jeho intracelulárnej tyrozín-kinázovej domény. To spôsobuje presun PI3K (fosfatidylinozitol-3-kináza) k bunecnej membráne a následne premenu PIP2 na PIP3 (fosfatidyl-inozitol-bisfosfát, resp. trisfosfát). Hladina PIP3 je prísne kontrolovaná pomocou rôznych fosfatáz, predovšetkým PTEN. PIP3 sa následne podieľa na aktivácii Akt. K plnej aktivácii Akt dochádza fosforyláciou na dvoch rôznych miestach Thr308 a Ser473. Thr308 je aktivovaný pomocou PDK1, ďalšej serínovej-treonínovej kinázy, za prítomnosti PIP3 [18]. O kináze zodpovednej za fosforyláciu Ser473 sa dlho viedli spory, ale pravdepodobne sa jedná o mTOR-ric-tor komplex [19–21]. V momente, keď je Akt plne aktívna, presúva sa od bunecnej membrány do cytoplazmy, a ako bolo preukázané neskôr, aj do jadra [22]. V oboch bunecných kompartmentoch ovplyvňuje špecifické cieľové štruktúry, a tým i rôzne bunecné funkcie. Ako ukazujú naše vedecké práce, expresia, aktivita a kompartmentalizácia jednotlivých izoform Akt môže mať vplyv na efekt trastuzumabu [23].

Jeden z možných mechanizmov účinku trastuzumabu je inhibícia fosforylácie PTEN (pomocou inhibície Src), a tým výrazné zvýšenie aktivity tejto fosfatázy. PTEN inhibuje PI3K, čo má za následok zníženie tvorby PIP3 a následne pokles

aktivácie Akt. Naopak, deregulácia PTEN v zmysle straty funkcie je spojená s rezistenciou na trastuzumab [24]. Trastuzumab zatiaľ nie príliš objasneným mechanizmom zvyšuje hladinu a indukuje p27kip a spôsobuje takmer kompletnú translokáciu p27kip do jadra bunky, kde dochádza k interakcii medzi p27kip a Cdk2, čo má za následok zastavenie bunčného cyklu a následne procesu apoptózy [11].

Imunitne sprostredkovaná odpoveď

Trastuzumab je IgG1 monoklonálna protilátka s Fc doménou a podobne ako ostatné protilátky tejto skupiny je schopný vyvolať imunitnú reakciu, čo bolo demonštrované v rôznych in vivo modeloch i klinických štúdiách. Jedná sa konkrétne o bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu závislú od protilátky (ADCC). Pre tento mechanizmus účinku je dôležitá prítomnosť NK buniek. NK bunky na svojom povrchu exprimujú receptor Fc gamma schopný interakcie s Fc doménou trastuzumabu a následne dochádza k vyvolaniu imunitnej odpovede a k lýze bunky. Myši s injektovanou bunčnou líniou karcinómu prsníka BT474 exprimujúcou HER-2 s fyziologickým imunitným systémom dosiahli väčšiu regresiu tumoru pri liečbe trastuzumabom ako myši, u ktorých bolo realizované genetické odstránenie Fc domény, aj keď i tu bol prítomný čiastočný efekt trastuzumabu [25]. Tieto výsledky boli potvrdené aj v klinickej štúdii Gennariho. Pacientky absolvovali neoadjuvatnú terapiu na báze trastuzumabu. U tých, ktoré dobre reagovali na liečbu, bol v resekáte nádoru zistený vyšší počet leukocytov a väčší rozsah ADCC aktivity ako u pacientok, u ktorých bola liečba menej efektívna [26]. Budú potrebné ďalšie klinické štúdie na hlbšie objasnenie vzťahu imunitného systému a liečby trastuzumabom. Je ale nutné poznamenať fakt, že pacienti s pokročilým nádorovým ochorením môžu mať výrazne alterovaný imunitný systém.

Inhibícia angiogenézy

Prestavba a novotvorba ciev je dôležitý faktor pre rozvoj a progresiu nádoru. Nadmerná expresia HER-2 je úzko spojená so zvýšenou angiogenézou a *in vitro* i s expresiou VEGF [27]. Podanie trastuzumabu spôsobuje in vivo redukcii mikrovazál-

nej hustoty, normalizáciu a regresiu nádorovej vaskulatury. Dochádza k redukcii hladiny ďalších pro-angiogénnych molekúl ako TGF- α , Ang-1, PAI-1, a k indukcii TSP-1 [27]. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie s kombinovanou cieľovou terapiou trastuzumabom a protilátkou proti VEGF – bevacizumabom.

Zníženie počtu HER-2 receptorov

Downregulácia HER-2 je proces, pri ktorom dochádza k zníženiu počtu receptorov na povrchu bunky [28]. V súčasnosti sa vedú diskusie, v akom rozsahu spôsobuje trastuzumab degradáciu HER-2 receptoru a následne jeho downreguláciu. Niektoré práce podporujú hypotézu zníženia počtu receptorov ako účinok trastuzumabu [29]. Gennari na súbore pacientok sledoval expresiu HER-2 pred ukončením terapie trastuzumabom a po nej. Nebola však zistená signifikantná downregulácia HER-2 v priebehu terapie u pacientok, ktoré dosiahli odpoveď [26].

Mechanizmy rezistencie k trastuzumabu a možnosti ich ovplyvnenia

Z výsledkov klinických štúdií, či už s aplikáciou trastuzumabu v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe s cytostatikami, vyplýva, že trastuzumab prináša benefit približne 40 % liečených pacientok. U ostatných pacientok je prítomná rezistencia buď už na začiatku liečby – primárna rezistencia – alebo dôjde k jej vzniku v priebehu liečby – získaná rezistencia. Z tohto dôvodu je nutné hľadať príčiny, ktoré sú zodpovedné za prítomnosť primárnej a vznik sekundárnej rezistencie na liečbu trastuzumabom. Existujú tri základné mechanizmy vzniku rezistencie: 1. zmena farmakokinetiky trastuzumabu, 2. narušená interakcia receptor-protilátka, 3. skrížená aktivácia signálnej dráhy HER-2 receptoru inými receptormi rastových faktorov alebo zmena interakcií v samotnej HER-2 dráhe.

Zmena farmakokinetiky trastuzumabu

Klinické štúdie II. fázy preukázali, že aplikácia cytostatík v kombinovaných režimoch s trastuzumabom neovplyvňuje jeho farmakokinetiku [30]. V priebehu týchto štúdií sa však ukázalo, že vplyv na

farmakokinetiku trastuzumabu môže mať vysoká koncentrácia sérovej HER-2 ECD. V súvislosti so štiepením HER-2 receptoru vyvstáva otázka, či odštiepená extracelulárna časť receptoru nesúca väzbovú doménu trastuzumabu neovplyvňuje jeho účinnosť. Štúdie s aplikáciou samotného trastuzumabu preukázali, že pri sérovej koncentrácii HER-2 ECD nad 500 $\mu\text{g/l}$ dochádza k interferencii medzi HER-2 ECD a trastuzumabom, ktorá vedie ku skráteniu jeho biologického polčasu [31]. Na strane druhej počet pacientok s hladinou HER-2 ECD prevyšujúcou 500 $\mu\text{g/l}$ je nízky (napr. medián hladiny HER-2 ECD v našom súbore 87 pacientok liečených trastuzumabom dosahuje 25,2 $\mu\text{g/l}$ a priemer 154,7 $\mu\text{g/l}$) a pri štandardnom dávkovaní trastuzumabu je dosiahnuté jeho sérovej koncentrácie vyššej než 10 000 $\mu\text{g/l}$, teda výrazne viac, aby mohlo dôjsť k ovplyvneniu efektu terapie. Absurdným prípadom zmeny farmakokinetiky a biologickej distribúcie je situácia, kedy vplyvom okolností je zabránené prieniku trastuzumabu k nádorovým bunkám. Príkladom tohto fenoménu je hematoencefalická bariéra.

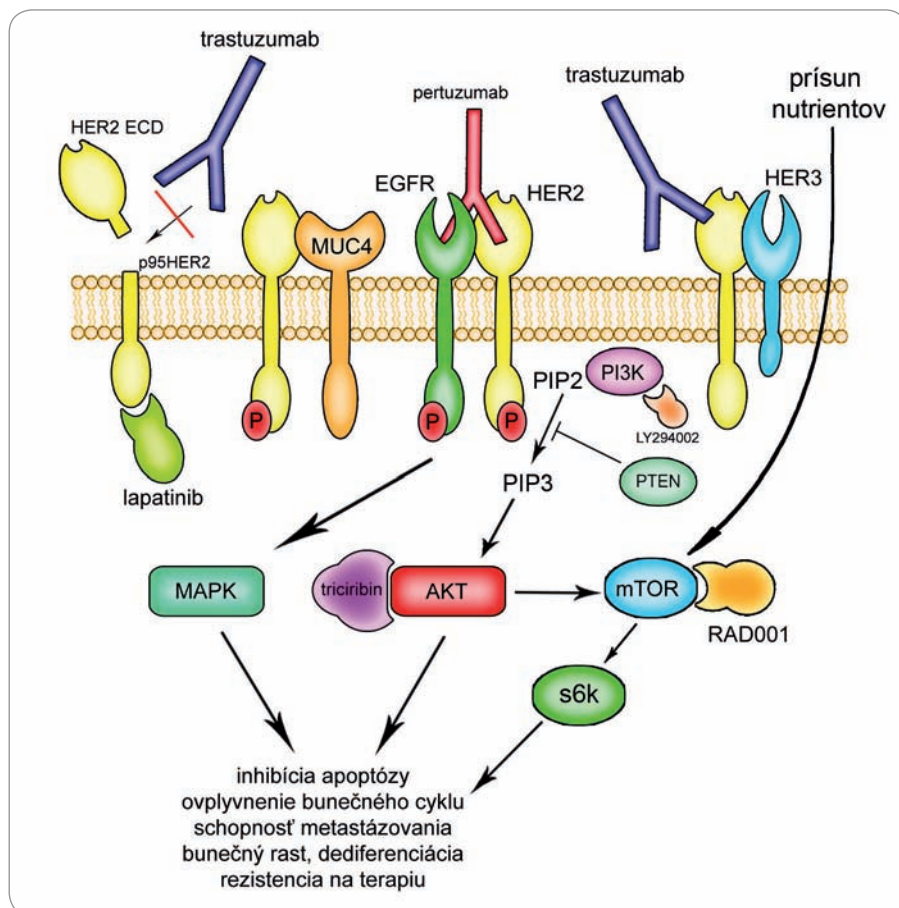
Defekt interakcie receptor-protilátka

Neadekvátna expresia receptoru

Karcinóm prsníka predstavuje pomerne heterogénne ochorenie a niekoľko klinických prác preukázalo, že v priebehu ochorenia môže dôjsť ku zmene HER-2 statusu nádoru. Lörincz a kol. zistili, že v dobe progresie nastala zmena fenotypu z HER-2 pozitivity do straty expresie HER-2 receptoru približne u polovice pacientok s kostnou disemináciou [32]. Ďalšie práce, vrátane našich výsledkov, však nepreukázali významnú zmenu HER-2 statusu medzi primárnym nádorom a metastatickými ložiskami v dobe progresie nemoci [33,34]. Neexistuje jasné odporúčenie k prevedeniu rebiopsie v dobe progresie nádoru.

Maskovanie väzbového miesta receptoru

Pre pôsobenie trastuzumabu je potrebná interakcia s HER-2 receptorom. Ku vzniku rezistencie môže dochádzať pri poruche tejto väzby. Trastuzumab sa viaže na extracelulárnu doménu HER-2, konkrétne na C-terminálnu časť IV. domény. Táto väzba blokuje možnosť proteolytického štiepenia HER-2 a znemožňuje interakciu s ďal-



Obr. 1. Mechanizmy rezistencie k trastuzumabu. EGFR rodina pozostáva zo 4 receptorov: EGFR, HER-2, HER-3, HER-4. Pri hetero- alebo homodimerizácii dochádza k ich aktivácii. HER-2 môže byť aktivovaný aj dôsledkom proteolýzy extracelulárnej časti receptoru. Aktivovaná tyrozín-kinázová intracelulárna doména ďalej vedie cestou PI3K kinázy k aktivácii HER-2 signálnej dráhy a ovplyvneniu rôznych bunčných dejov. PTEN pôsobí ako negatívny regulátor aktivity PI3K kinázy, deregulácia PTEN v zmysle straty funkcie je spojená s rezistenciou na trastuzumab. Membránovo asociovaný glykoproteín MUC-4 je schopný blokovat interakciu medzi trastuzumabom a HER-2 a pri nadmernej expresii je pomocou svojej EGF-podobnej domény schopný interakcie s HER-2 a potenciuje jeho fosforyláciu. K aktivácii mTOR a následne s6k kinázy môže dochádzať aj HER-2 nezávislým spôsobom. Niektoré nové látky sú schopné prekonať rezistenciu na trastuzumabu: pertuzumab (inhibitor heterodimerizácie EGFR/HER-2, HER-2/HER-3), lapatinib (inhibitor tyrozín-kinázovej domény EGFR a HER-2), LY294002 (inhibitor PI3K kinázy), RAD001 (inhibitor mTOR), triciribin (inhibitor AKT).

šími proteínmi. Existujú však mechanizmy, ktoré môžu brániť väzbe trastuzumabu na HER-2. Jedným z popísaných mechanizmov je maskovanie väzbovej domény pomocou MUC4. MUC4 je membránovo asociovaný glykoproteín mucin-4 a časť jeho štruktúry je zhodná s receptormi pre rastové faktory. Pri nadmernej expresii je MUC4 pomocou svojej EGF-podobnej domény schopný interakcie s HER-2 a potenciuje jeho fosforyláciu, čím dochádza k aktivácii onkogénnej HER-2 signálnej dráhy [35]. Mimo to MUC4 inhibuje schopnosť

imunitného systému rozpoznať nádorovú bunku a eliminovať ju. Štúdie na bunčnej línii JIMT-1 (bunčná línia získaná od pacientok s HER-2 amplifikáciou a primárnou rezistenciou na trastuzumab) demonštrovali zníženú schopnosť väzby trastuzumabu na HER-2 v prítomnosti MUC4. Naopak, vyradením génu MUC4 sa zvýšila senzitivita buniek voči trastuzumabu [36]. Naše vlastné, zatiaľ nepublikované výsledky nepreukazujú význam expresie MUC4 vo vzťahu k rezistencii k trastuzumabu. V našom súbore 108 pacientok

bola expresia MUC4 zaznamenaná iba v 5 % prípadov.

Zmena štruktúry receptoru

Ďalší potenciálny mechanizmus rezistencie na trastuzumab predstavuje zmena štruktúry receptoru a akumulácia skrátenej formy HER. Prítomnosť skrátenej formy HER-2 (označovanej ako p95HER-2 alebo C-terminálny fragment) bola zistená v bunčných línii nádorov prsníka a asi u 21–26 % pacientok s tumorom s nadmernou expresiou HER-2 [8,37,38]. Zásadným faktom je, že trastuzumab nie je schopný väzby s touto formou HER-2 receptoru, pretože skrátená forma HER-2 neobsahuje epitop potrebný pre väzbu trastuzumabu. Navyše, takto zmenený HER-2 receptor vykazuje permanentnú tyrozín-kinázovú aktivitu [5]. Ku vzniku tejto formy receptoru môže dochádzať buď proteolytickým štiepením extracelulárnej domény HER-2 [5] pomocou metaloproteináz, alebo alternatívnou iniciáciou translácie [39]. Biologická funkcia p95HER-2 nie je plne objasnená, ale predpokladá sa, že nadmerná expresia p95HER-2 je dôležitá pre rast a progresiu tumoru. Scaltriti et al na súbore 46 pacientok s HER-2 pozitívnym metastatickým tumorom prsníka zisťovali efekt trastuzumabu v prítomnosti takto zmenenej formy HER-2. Len jedna pacientka z deviatich (11 %) so zvýšenou expresiou p95HER-2 odpovedala na liečbu trastuzumabom, pričom p95HER-2 negatívne pacientky dosiahli výrazne lepšiu odpoveď (19 z 37 pacientok reagovalo na liečbu, 51,4 %, $p = 0,029$) [40]. Ďalej bolo preukázané, že pacientky, ktorých nádory vykazovali p95HER-2 pozitivitu, mali celkovo horšiu prognózu (5-ročné prežitie 42 % vs 71 %, $p < 0,0001$, znížený DFS $p < 0,0001$) [41]. Selekcija na základe stanovenia expresie p95HER-2 by mohla pomôcť identifikovať tie pacientky, u ktorých bude liečba trastuzumabom nedostatočne účinná, ale ktoré by mohli profitovať z terapie pomocou nízkomolekulárnych inhibitorov HER-2 tyrozín-kinázovej aktivity (napr. lapatinib). Lapatinib (GW572016, Tykerb®, GlaxoSmithKline) je perorálny duálny inhibitor tyrozín-kinázovej aktivity HER-2 a EGFR. Práce na bunčných líniiach potvrdili efekt lapatinibu na bunkách karcinómu prsníka, ktoré exprimujú

p95HER-2 a u ktorých je trastuzumab neúčinný. Dôvodom je samotná podstata účinku lapatinibu. Ten pôsobí na intracelulárnu kinázovú doménu receptora, teda nezávisle na štepení receptora. Scaltitri et al použili bunečnú líniu karcinómu prsníka MCF7 a pomocou transfekcie vytvorili stabilné klony exprimujúce plnú formu HER-2 a formu p95HER-2. Následne vytvorili myši xenograft tumoru a pozorovali efekt trastuzumabu a lapatinibu na rast nádoru. Nádory s úplnou formou HER-2 reagovali na liečbu ako trastuzumabom, tak lapatinibom približne v rovnakej miere. Naproti tomu nádory, ktoré exprimovali p95HER-2, boli voči trastuzumabu rezistentné, ale senzitivné k lapatinibu [40]. Efekt lapatinibu u trastuzumab rezistentných nádorov bol potvrdený aj klinickými štúdiami. V randomizovanej klinickej štúdii III. fázy u trastuzumabom predliečených pacientok lapatinib preukázal efektivitu v kombinácii s chemoterapiou. 399 pacientok bolo rozdelených do ramena s kapecitabinom a s lapatinibom alebo bez neho. Lapatinib signifikantne zlepšil odpoveď na terapiu (23,7 % vs 13,9 %, $p = 0,017$) a predĺžil čas do progresie ochorenia (6,2 vs 4,4 mesiaca, $p = 0,00013$), medián celkového prežitia bol v oboch ramenách približne rovnaký. Navyše, v ramene s lapatinibom bola progresia v CNS zistená u 2 % pacientok oproti 6 % ($p = 0,045$) v druhom ramene [42]. Tieto výsledky umožnili schválenie lapatinibu v kombinácii s kapecitabinom do liečby HER-2 pozitívnych pacientok, ktoré absolvovali liečbu antracyklínmi, taxánmi a trastuzumabom. Určitý efekt lapatinibu na mozgové metastatické postihnutie predbežne potvrdzuje aj štúdia EGF105084 [43]. Bude samozrejme nutné ďalej preveriť vplyv lapatinibu na disemináciu v CNS, ale tieto výsledky prinášajú mierny optimizmus v tejto otázke.

Hypoteticky by mohla ovplyvnenie väzby HER-2 a trastuzumabu zapríčiniť mutácia HER-2/neu génu spôsobujúca štrukturálnu zmenu extracelulárnej časti a následne zmenu konformácie proteínu. Zatiaľ však nebola zistená žiadna takáto mutácia. Hoci mutácia tyrozín-kinázovej domény HER-2 bola nedávno popísaná u malého percenta karcinómov prsníka, jej klinický význam je zatiaľ nejasný [44].

Skrížená aktivácia signálnej dráhy HER-2 receptoru inými receptormi rastových faktorov, alterácia v samotnej HER-2 dráhe

Rezistencia k trastuzumabu môže vzniknúť zmenou interakcií v samotnej HER-2 signálnej dráhe, prípadne alternatívnou aktiváciou HER-2 signálnej dráhy receptormi iných rastových faktorov. Ako už bolo spomenuté, HER-2 je schopný interakcie s ostatnými receptormi s HER rodiny. Trastuzumab inhibuje HER-2 závislú aktivitu, nie je však schopný ovplyvniť heterodimerizáciu medzi ostatnými HER receptormi a HER-2. Zmena expresie jednotlivých receptorov alebo ich preferenčných väzieb môže predstavovať akýsi unikový mechanizmus v prítomnosti trastuzumabu. Jednou z látok v súčasnosti testovaných v klinických štúdiách, ktorá je schopná ovplyvniť tieto interakcie, je pertuzumab (Omnitarg®, Genentech). Jedná sa rekombinantnú humanizovanú monoklonálnu protilátku proti HER-2 receptoru. Viazá sa ale na rozdielny epitop extracelulárnej časti HER-2 receptora ako trastuzumab a je schopná brániť heterodimerizácii. Dokáže teda ovplyvniť väzbu HER-2 s EGFR, HER-3 [45] i IGF-1R [46]. Kombinácia trastuzumabu a pertuzumabu prináša synergický efekt u trastuzumab senzitivných bunečných líniách, nepodarilo sa však preukázať výrazný efekt pertuzumabu u buniek rezistentných k trastuzumabu [46]. Predbežné výsledky klinickej štúdie II. fázy u pacientok, ktoré dosiahli progresiu pri liečbe trastuzumabom a následne pokračovali kombináciou trastuzumab a pertuzumab, preukázali dobrú toleranciu liečby a celkovú odpoveď v rozsahu 18,2 % [47]. Úloha pertuzumabu v prekonaní rezistencie na trastuzumab zostáva zatiaľ nejasná, odpoveď by snád mohli priniesť výsledky ďalších aktuálne prebiehajúcich klinických štúdií. Ďalšou testovanou látkou blokujúcou signalizáciu z HER receptorov je canertinib (CI-1033). Na rozdiel od pertuzumabu a trastuzumabu je canertinib perorálny ireverzibilný inhibítor tyrozín-kinázovej aktivity všetkých HER receptorov (až na HER-3, ktorého intracelulárna doména je kinázovo neaktívna). V preklinických prácach bola preukázaná aktivita canertinibu na bunkách nádoru prsníka v zmysle stabilizá-

cie až regresie tumoru. V klinickej štúdii I. fázy u karcinómu prsníka mal priaznivý terapeutický profil a prejavil miernu aktivitu [48]. Ďalšou podobnou látkou je HKI-272. Rovnako ako u canertinibu sa jedná o perorálny ireverzibilný pan-HER inhibítor. Vykazuje výraznú inhibičnú aktivitu v HER-2 pozitívnych bunečných líniách karcinómu prsníka. V súčasnosti prebieha klinické testovanie preparátu. Recentne prezentované predbežné výsledky II. fázy potvrdili dobrú znášanlivosť preparátu a aktivitu u pacientok s HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka [49].

Alternatívna aktivácia v ďalšom priebehu signálnej dráhy prispieva k nezávislosti od procesov na bunečnej membráne, a teda aj k menšej vnímavosti na inhibíciu trastuzumabom. Táto alternatívna signalizácia je často spájaná s PTEN. PTEN je lipidová fosfatáza, ktorá negatívne reguluje hladinu PIP3, a tým aj aktiváciu Akt. V klinických prácach sa zistilo, že strata funkcie PTEN z dôvodu mutácie alebo LOH je prítomná až u 40 % nádorov prsníka a je spojená so zvýšenou aktivitou PI3K/Akt signálnej dráhy [24]. Význam PTEN v rezistencii na trastuzumab bol potvrdený v klinickej štúdii so 17 HER-2 pozitívnymi pacientkami liečenými pre metastatický nádor prsníka kombináciou trastuzumab a paklitaxel. Pacientky s nízkou expresiou PTEN dosiahli výrazne nižšiu celkovú odpoveď (12,5 %) ako pacientky s normálnou expresiou (88,9 %, $p = 0,00337$) [50]. Podobné výsledky priniesla práca so 47 pacientkami (35,7 % vs 66,7 %, $p < 0,05$) [24]. Na základe týchto výsledkov sa usudzuje, že expresia PTEN by popri nadmernej expresii HER-2 mohla slúžiť ako ďalší prediktor účinnosti liečby trastuzumabom, bude však nutné potvrdiť tieto výsledky rozsiahlejšími klinickými štúdiami.

Za predpokladu, že PTEN tlmi tvorbu PIP3, a tým antagonizuje efekt PI3K kinázy, bol sledovaný efekt PI3K inhibítorov v PTEN deficitných bunkách rezistentných k trastuzumabu. Inhibítory PI3K ako LY294002 a wortmannin výrazne zvýšili efekt trastuzumabu a dokázali prekonať prítomnú rezistenciu k trastuzumabu v PTEN deficitných bunkách karcinómu prsníka [24]. Uvedenie oboch preparátov do klinickej praxe je ale zatiaľ

problematické (nepriaznivá farmakokinética u wortmanninu, výrazná dermatitída LY294002 na zvieracích modeloch). Efekt posilnenia účinku trastuzumabu cestou PTEN u rezistentných buniek bol zistený aj u proteazómového inhibítora bortezomibu [51].

S podobným cieľom bol testovaný efekt ďalších inhibítorov jednotlivých častí HER-2 signálnej dráhy. Ako účinné sa javia inhibítory tricitribin a RAD001. Tricitribin je látka inhibujúca aktivitu Akt (konkrétne izoformy Akt2), ktorá predstavuje kľúčový proteín v HER-2 signálnej dráhe. Akt je schopná aktivovať mTOR, ďalší dôležitý enzým, a práve RAD001 je schopný blokovať mTOR aktivitu. Obe molekuly, tricitribin i RAD001, boli spôsobilé prekonať rezistenciu k trastuzumabu v bunčných líniiach karcinómu prsníka s deficitom PTEN [52]. Obe látky v súčasnosti prenikajú do klinických štúdií I. a II. fáze.

IGF signálna dráha sa môže tiež podieľať na mechanizme vzniku rezistencie. IGF-1R (insulin-like growth faktor 1 receptor) je transmembránový receptor, ku ktorého aktivácii dochádza väzbou ligandov ako IGF-1 a IGF-1L. Následne dochádza cestou fosforylácie rôznych cieľových molekúl, spoločných aj pre HER-2 signálnu dráhu, k ovplyvneniu rozmanitých bunčných funkcií, ako sú bunčný rast, proliferácia bunky, schopnosť metastázovania [53–56]. Na bunčnej línii karcinómu prsníka SKBR3 (rezistentné k trastuzumabu) bola pozorovaná heterodimerizácia IGF-1R s HER-2 receptorom, ku ktorej ale nedochádza u trastuzumab senzitivných buniek. Inhibícia IGF-1R pomocou protilátky alebo tyrozín-kinázového inhibítora opäť vyvolala senzitivitu k trastuzumabu [46]. V klinickej praxi sa však tento mechanizmus zatiaľ nepotvrdil. Retrospektívna analýza na súbore 72 pacientok s metastatickým HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka nepreukázala vzťah expzie IGF-1R k žiadnej biologickej alebo klinickej charakteristike nádoru [57]. IGF-1R bude pravdepodobne predstavovať jeden z možných mechanizmov rezistencie, ale len u určitej podskupiny pacientok. Toto konštatovanie potvrdzujú aj naše, dosiaľ nepublikované výsledky analýzy sérovej hladiny IGF-1 a IGF-1R.

Záver

Je evidentné, že trastuzumab priniesol výrazné zlepšenie prognózy pacientok s HER-2 pozitívnym karcinómom prsníka. Jedným z hlavných problémov zostáva rezistencia na liečbu trastuzumabom. S rozšírením indikácie trastuzumabu do adjuvantnej terapie sa otázka rezistencie stáva ešte naliehavejšou. Preklinické štúdie v poslednom období prinášajú viac pochopenia do bunčných dejov podieľajúcich sa na zlyhaní terapie trastuzumabom. Bude preto dôležité identifikovať zodpovedné molekulárne mechanizmy a biomarkery spojené s rezistenciou, čo následne umožní cielene zasiahnuť a zvýšiť efekt liečby trastuzumabom. To so sebou prináša aj potrebu racionálneho prístupu k designu klinických štúdií, čo spolu s optimálnym výberom pacientov dokáže maximalizovať efekt cielenej terapie.

Literatura

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
- Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3(4): 379–398 (Review).
- Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A. Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(20): 7159–7163.
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(2): 127–137 (Review).
- Codony-Servat J, Albanell J, Lopez-Talavera JC et al. Cleavage of the HER2 ectodomain is a pervanadate-activatable process that is inhibited by the tissue inhibitor of metalloproteases-1 in breast cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59(6): 1196–1201.
- Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(7): 489–501 (Review).
- Shalaby MR, Shepard HM, Presta L et al. Development of humanized bispecific antibodies reactive with cytotoxic lymphocytes and tumor cells overexpressing the HER2 protooncogene. *J Exp Med* 1992; 175(1): 217–225.
- Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J et al. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61(12): 4744–4749.
- Grell P, Petraková K, Šimčíková M et al. Serum HER-2/neu: a tumor marker for monitoring response to treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab. 19th Meeting of European Association For Cancer Research, Budapest 2006: S207.
- Clark AS, West K, Streicher S et al. Constitutive and inducible Akt activity promotes resistance to chemotherapy, trastuzumab, or tamoxifen in breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2002; 1(9): 707–717.
- Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA et al. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27,

cyclin D1, and antitumor action. *Cancer Res* 2002; 62(14): 4132–4141.

- Chen WS, Xu PZ, Gottlob K et al. Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the Akt1 gene. *Genes Dev* 2001; 15: 2203–2208.
- Cho H, Thorvaldsen JL, Chu Q et al. Akt1/PKB α is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 38349–38352.
- Cho H, Mu J, Kim JK et al. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB β). *Science* 2001; 292: 1728–1731.
- Garofalo RS, Orena SJ, Rafidi K et al. Severe diabetes, age-dependent loss of adipose tissue, and mild growth deficiency in mice lacking Akt2/PKB β . *J Clin Invest* 2003; 112: 197–208.
- Easton RM, Cho H, Roovers K et al. Role for Akt3/protein kinase B in attainment of normal brain size. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1869–1878.
- Tschopp O, Yang ZZ, Brodbeck D et al. Essential role of protein kinase B (PKB/Akt3) in postnatal brain development but not in glucose homeostasis. *Development* 2005; 132: 2943–2954.
- Alessi DR, James SR, Downes CP et al. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B α . *Curr Biol* 1997; 7(4): 261–269.
- Troussard AA, McDonald PC, Wederell ED et al. Preferential dependence of breast cancer cells versus normal cells on integrin-linked kinase for protein kinase B/Akt activation and cell survival. *Cancer Res* 2006; 66(1): 393–403.
- Feng J, Park J, Cron P et al. Identification of a PKB/Akt hydrophobic motif Ser-473 kinase as DNA-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 2004; 279(39): 41189–41196. Epub 2004 Jul 15.
- Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307(5712): 1098–1101.
- Maddika S, Bay GH, Krocak TJ et al. Akt is transferred to the nucleus of cells treated with apoptin, and it participates in apoptin-induced cell death. *Cell Prolif* 2007; 40(6): 835–848.
- Svoboda M, Grell P, Fabian P et al. Significance of Akt activation and compartmentalization for prediction of outcome in Her-2 positive breast cancer patients treated with trastuzumab (Abstrakt 4022). *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl 1): 173.
- Nagata Y, Lan KH, Zhou X et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004; 6(2): 117–127.
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6(4): 443–446.
- Gennari R, Menard S, Fagnoni F et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res* 2004; 10(17): 5650–5655.
- Izumi Y, Xu L, di Tomaso E et al. Tumour biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 2002; 416(6878): 279–280.
- Sarup JC, Johnson RM, King KL et al. Characterization of an anti-p185HER2 monoclonal antibody that stimulates receptor function and inhibits tumor cell growth. *Growth Regul* 1991; 1(2): 72–82.
- Baselga J, Albanell J, Molina MA et al. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. *Semin Oncol* 2001; 28 (Suppl 16): 4–11.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783–792.
- Pegram MD, Lipton A, Hayes DF et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant

- humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2659–2671.
32. Lőrincz T, Tóth J, Badalian G et al. HER-2/neu genotype of breast cancer may change in bone metastasis. *Pathol Oncol Res* 2006; 12(3): 149–152.
33. Gancberg D, Di Leo A, Cardoso F et al. Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. *Ann Oncol* 2002; 13(7): 1036–1043.
34. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103(9): 1763–1769.
35. Price-Schiavi SA, Jepson S, Li P et al. Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance. *Int J Cancer* 2002; 99(6): 783–791.
36. Nagy P, Friedländer E, Tanner M et al. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. *Cancer Res* 2005; 65(2): 473–482.
37. Christianson TA, Doherty JK, Lin YJ et al. NH2-terminally truncated HER-2/neu protein: relationship with shedding of the extracellular domain and with prognostic factors in breast cancer. *Cancer Res* 1998; 58(22): 5123–5129.
38. Molina MA, Sáez R, Ramsey EE et al. NH(2)-terminal truncated HER-2 protein but not full-length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(2): 347–353.
39. Anido J, Scaltriti M, Bech Serra, JJ et al. Biosynthesis of tumorigenic HER2 C-terminal fragments by alternative initiation of translation. *EMBO J* 2006; 25(13): 3234–3244. Epub 2006 Jun 22.
40. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(8): 628–638.
41. Sáez R, Molina MA, Ramsey EE et al. p95HER-2 predicts worse outcome in patients with HER-2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(2): 424–431.
42. Cameron D, Casey M, Press M et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; Jan 11 [Epub ahead of print].
43. Lin NU, Paul D, Dieras V et al. Lapatinib and capecitabine for the treatment of brain metastases in patients with HER2+ breast cancer – an updated analysis from EGF105084. (Abstract 6076). *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl 1).
44. Lee JW, Soung YH, Seo SH et al. Somatic mutations of ERBB2 kinase domain in gastric, colorectal, and breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12(1): 57–61.
45. Nahta R, Hung MC, Esteva FJ. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64(7): 2343–2346.
46. Nahta R, Yuan LX, Zhang B et al. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65(23): 11118–11128.
47. Baselga J, Cameron D, Miles D et al. Objective response rate in a phase II multicenter trial of pertuzumab (P), a HER2 dimerization inhibiting monoclonal antibody, in combination with trastuzumab (T) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) which has progressed during treatment with T (Abstract 1004). *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. Part 1. Vol 25, No. 18S (June 20, Suppl).
48. Allen LF, Eiseman IA, Fry DW et al. CI-1033, an irreversible pan-erbB receptor inhibitor and its potential application for the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30 (5 Suppl 16): 65–78.
49. Burstein H, Awada A, Badwe R et al. HKI-272, an irreversible pan erbB receptor tyrosine kinase inhibitor: preliminary phase 2 results in patients with advanced breast cancer (Abstract 6061). *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl 1).
50. Fujita T, Doihara H, Kawasaki K et al. PTEN activity could be a predictive marker of trastuzumab efficacy in the treatment of ErbB2-overexpressing breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94(2): 247–252.
51. Fujita T, Doihara H, Washio K et al. Proteasome inhibitor bortezomib increases PTEN expression and enhances trastuzumab-induced growth inhibition in trastuzumab-resistant cells. *Anticancer Drugs* 2006; 17(4): 455–462.
52. Lu CH, Wyszomierski SL, Tseng LM et al. Preclinical testing of clinically applicable strategies for overcoming trastuzumab resistance caused by PTEN deficiency. *Clin Cancer Res* 2007; 13(19): 5883–5888.
53. Resnicoff M, Baserga R. The role of the insulin-like growth factor I receptor in transformation and apoptosis. *Ann NY Acad Sci* 1998; 842: 76–81.
54. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A et al. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000; 21: 215–244.
55. O'Connor R, Fennelly C, Krause D. Regulation of survival signals from the insulin-like growth factor-I receptor. *Biochem Soc Trans* 2000; 28: 47–51.
56. Samani AA, Yakar S, LeRoith D et al. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev* 2007; 28(1): 20–47. Epub 2006 Aug 24 (Review).
57. Köstler WJ, Hudelist G, Rabitsch W et al. Insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) expression does not predict for resistance to trastuzumab-based treatment in patients with Her-2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132(1): 9–18. Epub 2005 Sep 24.

Epidemiological features of testicular cancer in the Slovak Republic – retrospective study

Epidemiologické charakteristiky nádorů testis v Slovenskej republike – retrospektívna štúdia

Ondrusova M.^{1,2}, Ondrus D.^{3,4}

¹ Department of Cancer Epidemiology, Cancer Research Institute, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovak Republic

² Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³ Department of Oncology, Comenius University Medical School, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

⁴ National Cancer Registry of the Slovak Republic, National Health Information Centre, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Backgrounds: Testicular cancer (TC) is quite a rare malignancy, however, its medical importance has risen due to the rapid growth in incidence in the last three decades. Age-adjusted mortality rates have fallen within the space of 20 years. **Patients and Methods:** A national retrospective descriptive study evaluated the data of 1,805 patients with 1,832 TC diagnosed in Slovakia from 1993 to 2002. Patients and medical questionnaires, case histories, clinical symptoms and objective parameters in all cases of TC were analyzed. **Results:** The average age-adjusted incidence (to the world-standard population) (1993–2002) was 6.2/100,000; mortality 0.5/100,000 of males. When comparing the risk factors between the group of patients with bilateral and unilateral TC, the most frequent risk factor was inguinal hernia (8.6%, $p = 0.0026$). 3% of patients developed a bilateral TC. Metachronous tumors were found in 70.4% of patients with bilateral TC. The average age at diagnosis of the first tumor in patients with bilateral TC was 27.5 years ($p = 0.001$); most of them (55%) were diagnosed between the age of 20–29 years. The average age of patients with unilateral TC was 34 years. 8 patients presented with a synchronous bilateral tumor, 47 patients had a second tumor diagnosed 2–302 months after primary orchiectomy. In the case of seminomas, the time interval between the first and second tumor was 85 months, while for nonseminomatous tumors, the same interval was 72 months (a statistically insignificant difference). The median follow-up time of patients with TC was 112.5 months (range of 7–342 months), five-year survival was 96.2%. **Conclusion:** Further studies of the epidemiologic characteristics of TC are inevitable in order to define the risk factors of the disease and the possibilities of timely therapeutical intervention.

Key words

testicular cancer – epidemiology – risk factors – survival – population cancer registry

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

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

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

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



Martina Ondrušová, Dr., PhD.

Department of Cancer Epidemiology
Cancer Research Institute
Slovak Academy of Sciences
Vlárska 7
831 09 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: martinacuninkova@hotmail.com

Obdrženo/Submitted: 22. 1. 2009

Přijato/Accepted: 4. 3. 2009

Súhrn

Východiská: Nádory testis (NT) sú zriedkavou malignitou, ich medicínska závažnosť však spočíva v prudkom náraste hodnôt incidencie v posledných troch desaťročiach. Mortalita má v posledných 20-tich rokoch klesajúci trend. **Pacienti a metódy:** V celonárodnej retrospektívnej deskriptívnej štúdii sa hodnotilo 1 805 pacientov zo Slovenska, u ktorých sa diagnostikovalo 1 832 NT v rokoch 1993–2002. U chorých sa analyzovali údaje v zdravotnej dokumentácii a medicínske dotazníky, klinické príznaky a objektívne parametre pri klinickom vyšetrení. **Výsledky:** V rokoch 1993–2002 bola priemerná štandardizovaná incidencia (prepočítaná priamou metódou na svetovú štandardnú populáciu) 6,2/100 000; štandardizovaná mortalita dosiahla 0,5/100 000 mužov. Pri porovnávaní rizikových faktorov medzi skupinou pacientov s bilaterálnymi a unilaterálnymi NT bola najčastejšie sa vyskytujúci rizikovým faktorom inguinálna hernia (8,6%, $p = 0,0026$). V 3 % prípadov chorých sa zistil bilaterálny NT. Z tohto počtu sa metachrónny výskyt zistil u 70,4 % pacientov. Priemerný vek pacientov v čase diagnózy prvého NT u pacientov s bilaterálnym ochorením bol 27,5 rokov ($p = 0,001$); väčšina z nich (55 %) mala NT diagnostikovaný vo veku 20–29 rokov. Priemerný vek pacientov s jednostranným NT bol 34 rokov. Osem pacientov malo synchronný výskyt bilaterálneho nádoru, u 47 pacientov sa druhý NT diagnostikoval v rozpätí 2–302 mesiacov od prvej orchiektómie. V prípade seminómov bol časový interval medzi manifestáciou prvého a druhého NT v priemere 85 mesiacov, u neseminomatóznych nádorov bol tento interval 72 mesiacov (štatisticky nevýznamný rozdiel). Medián sledovania pacientov s NT bol 112,5 mesiacov (rozpätie 7–342 mesiacov), 5-ročné prežítie bolo 96,2 %. **Záver:** Ďalšie štúdium epidemiologických charakteristík NT je nevyhnutné pre definovanie rizikových faktorov ochorenia a možnostíčasnej liečebnej intervencie.

Kľúčové slová

nádory testis – epidemiológia – rizikové faktory – prežívanie – onkologický register

Introduction and Aims

In the last two decades there has been noticed a world-wide increase of the testicular cancer (TC) incidence. TC is quite a rare malignancy that presents 1–2% of all the malignancies in the male population with European incidence rates ranging from around 3/100,000 in Spain through to more than 15/100,000 in Denmark and Switzerland [1]. The epidemiological importance has come out from the rapid growth of the incidence in young male population in the last decades, with pick and plateau in the age between 20–40 years. This can cause a long-term disability and/or the invalidity of the fertile male population. It also has a negative influence on their social, economic and psychical life.

Despite the fact that time-trend occurrence of the disease is well-known in various countries with population-based cancer registries, the aetiology is relatively unknown. The success reached in the diagnosis and following treatment of TC has placed the Slovak Republic, as far as the relationship between incidence and mortality is concerned, on the same level with some developed countries of Northern and Western Europe.

In the Slovak Republic there has been long-term descriptive data on the incidence and mortality of TC in the National (population-based) Cancer Registry [2]. However, because of quite rarity of the disease there were not analyses of the

potential risk factors, geographical distribution, quality of diagnostics and therapy, and patient's survival. Taking these facts into account, a national retrospective study evaluating the data of patients with TC diagnosed in the Slovak Republic between 1993–2002 was designed as the purpose of this retrospective study.

Patients and Methods

The analysed study group of 1,805 patients is represented by 1,832 primary TC, 55 of them were with bilateral disease (27 patients both TC in the period of 1993–2002). Bilateral tumors were classified as synchronous if they were diagnosed within a month of each other occurrence. Basic identification data about these patients were obtained from the heads of all the departments of urology, oncology and surgery in the Slovak Republic and confirmed through cancer registry. The histology of the removed testicle was primarily evaluated, consulted or revised by pathologist at the Slovak reference centre. All the patients were examined at the Centre for diagnostics and comprehensive treatment of TC, non-malignant lesions were excluded. The questionnaires given to the patients or their family members were focused on the risk factors in personal and familial history, diagnostics, therapy and follow-up had been created and later on assigned to all the patients, to first-contact physicians of the patients and to living relatives of dead patients. The questionnaires for patients

were filled out with the urologist at the medical examination of the patients at the mentioned Centre. The special postal questionnaires were designed for the patients who refused the following-up and examination at the Centre. All the patients who did not come up to the examination and did not answer the postal questionnaires were contacted by phone or e-mail. Those ones who arrived at the Centre with their previous medical histories were examined again in order to get their detailed medical history by means of physical examination, chest X-ray, CT imaging and blood tests. The patients' previous diagnosis, histology and treatment were reviewed by the same urologist. When there was a suspected positive familial history in their questionnaires, the blood-related family members were invited to the examination as well. The personal history from the questionnaires was confirmed by the patients' medical histories, which are usually self-delivered. The obtained data was analysed and revised with the one that is kept in the National Cancer Registry of the Slovak Republic. The study was carried out and accomplished as a part of the grant project VEGA 1/9326/2 approved by the ethical board of the Research Grant Agency of the Ministry of Education of the Slovak Republic and Slovak Academy of Sciences.

Results

From the database of 1,805 patients ($n = 1832$ TC – because of bilateral dis-

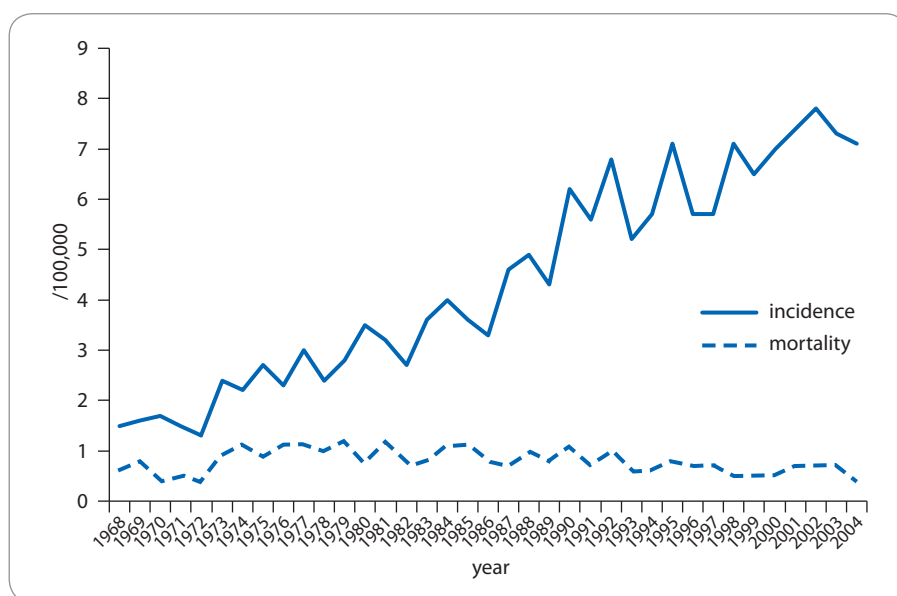


Fig. 1. Age adjusted (to the world standard population) incidence and mortality of testicular cancer in the Slovak Republic, 1968–2004.

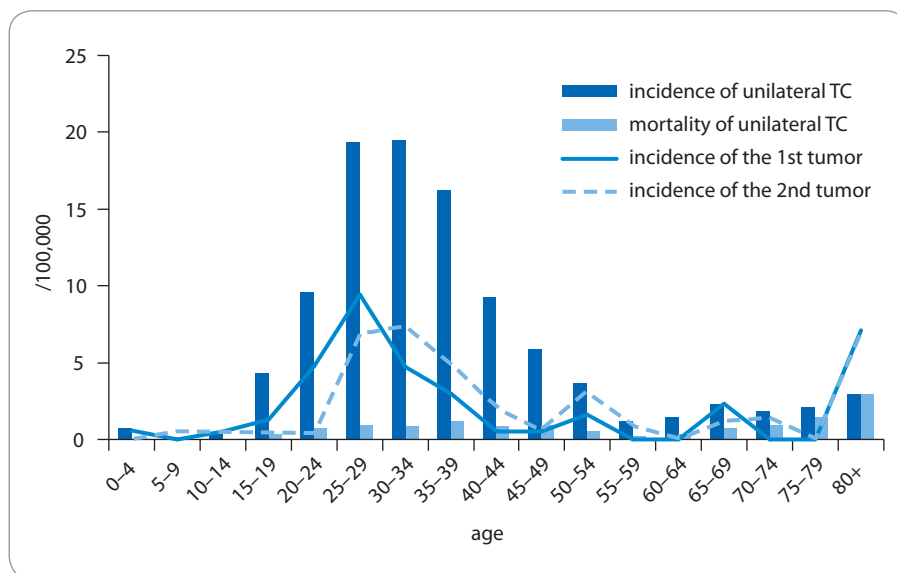


Fig. 2. Age-specific incidence and mortality of unilateral testicular cancer, compared to the age-specific incidence of the first and the second primary cancer in bilateral disease.

ease in this period) diagnosed between 1993–2002 a complete personal and family history was found out in 1,660 patients (92%), after having back the questionnaires from 1,314 patients (72.8%). 1,751 patients (97%) had their diagnosis of tumor confirmed histologically. The average age-adjusted incidence (to the world-standard population) was 6.2/100,000, while the age-adjusted mortality reached 0.5/100,000 (Fig. 1) sup-

plemented by the contemporary data from the National Cancer Registry of the Slovak Republic. The highest age-specific incidence was in 30–34 years old males (19.5/100,000), when the most of cases were diagnosed in the age group of 15–44 years (75.3%) (Fig. 2). The median follow-up time of the patients was 112.5 months (range 7–342), overall survival was 91% and the expectation of a 5-year survival was 96.2%.

From the study group, 3% of the patients developed a TC in the solitary testicle. Contralateral testicular biopsy was not made at the time of diagnosis. The age-specific incidence of bilateral TC shows a significant shift to lower age groups when diagnosed with the first tumor (mean age 27.5 years, $p = 0.001$), as well as the second primary tumor (mean age 32 years, $p = 0.05$) (Fig. 2). Metachronous tumors were found in 70.4% of the patients with bilateral disease. The mean age at diagnosis of the first tumor was 27.5 years; most of them (55%) were diagnosed between the ages of 20–29. The mean age of the metachronous second tumor occurrence was 32 years. Thus, the patients who had developed TC before the age of 30 and the histology of that tumor was a seminoma were at a higher risk of developing a contralateral tumor. Eight patients presented with synchronous bilateral tumors, 47 patients had the second metachronous tumor diagnosed 2–302 months (mean 5 years) after primary orchiectomy. In the case of seminomas, the mean time interval between the detection of the first and second tumor was 85 months, while for nonseminomatous tumors this interval was 72 months. However, no statistically significant difference between these intervals was remarked.

Germ cell TC represented 95.8%; tumors consisted of only one histological type represented 58.2%. The most frequent pure histological type was seminoma (38.4%) and mixed tumors with seminoma (12%).

Analysed risk factors are divided into two groups: objective, found in patients' medical history and the ones that were obtained from the patients' questionnaires and interviews (without previous medical record). The most frequent objective risk factor was inguinal hernia (8.6%), cryptorchidism (6.4%), congenital genetic diseases (e.g. Down syndrome – 3.4%), bilateral TC (3%) and familial occurrence of the TC (2.8%). From the group of non-confirmed risk factors obtained from medical histories the most frequent were: testicular trauma in 8.4%, history of orchitis (4.6%) and epididymitis (2.8%). The statistical significance of the risk factors occurrence

was compared between the groups of unilateral and bilateral TC. The risk factor must have influenced the testis with a tumor, which means that in the case of bilateral tumors it must have been diagnosed on both testes. The analysis proved a statistically significant influence of family occurrence ($p < 0.001$), inguinal hernia ($p = 0.002$) and cryptorchidism ($p = 0.05$), however testicular trauma and other factors mentioned above were not statistically significant.

When comparing the risk factors and histological types of tumors, no relation between histological type with a higher metastatic potential and occurrence of the risk factor was found. On the contrary, there was found a weak statistic significance ($p = 0.02$) in lower diagnosing of embryonal carcinoma (histological type with worse prognosis) when cryptorchidism occurs in history. When the occurrence of seminomas and nonseminomas in the groups of patients with and without risk impact was analysed, there was a statistically significant ($p = 0.001$) higher occurrence of seminomas among patients with inguinal hernia.

From the questionnaires, mother's age was analysed at the time of delivery in 91% of the cases. Median of the mother's age was 31 years (range 17–45 years, mean 25.9 years, modus 23 years).

Discussion

Epidemiological and clinical significance of TC has come out from a rapid growth of their incidence mainly in the last decades, in some countries to epidemic proportions [3,4,5,6]. The important socio-economic factor of this disease is its high increase of the incidence mainly in adolescent and adult males.

In several European countries with cancer registries of a high quality there was recorded 3–4 times fold increase of the disease [7,8], and the highest increase was recorded in countries with previously higher rates than others [9]. In 2002 there was estimated 48.613 new testicular cancer diagnosis in the world, which represented 0,9% of all the tumors in males and the age-adjusted incidence (to the world standard ratio) 1,5/100.000 [10].

The highest incidence rate of TC was estimated in countries of Western Eu-

rope (7,9/100,000) and Northern Europe (5,4/100,000), in the USA it was mainly in the North. The lowest incidence was recorded in Africa (0,4–0,8/100.000), Asia (0,5–1,4/100,000), some countries of Eastern and Southern Europe, tropical America and Polynesia (1,7/100,000) [11,12,13,14,15].

During more than three last decades the National Cancer Registry of the Slovak Republic noticed a 4-times fold increase of the TC standardized incidence, from 1,5/100,000 in 1968 to 7,1/100,000 in 2004 [14]. According to the results of this study there is strong evidence that the increase of the incidence will continue in the next years. Rising of the TC incidence in many countries of the world, documents the results of many analytical studies [15,16,17,18,19,20]. The Slovak Republic is a country with middle rates of the standardized TC incidence.

One of the epidemiological characteristics of TC is stabilisation or decrease of their mortality, mainly in the well-developed countries of the world. TC mortality rates have fallen by about 70% in the United States and Western Europe since 1970s. In Central and Eastern Europe, however, such rates have decreased since the late 1980s as a result of later availability of these (mainly former communist) countries to modern treatment modalities [21]. In several Eastern Europe countries, where death rates are currently highest (Bulgaria, Czech Republic, Hungary, Poland – more than 1/100,000), the rate of decrease was relatively low, slower and later declines imply that the high cost of appropriate treatments together with inadequate patient management systems are responsible for the high mortality rates and less favourable trends [1]. In males aged 45 and younger, mortality rates fell by about a third in the late 1980s by comparison with rates registered in the 1970s, 500 deaths per year in Europe are prevented now [21]. Decrease of the age-adjusted TC mortality has been confirmed in this study as well, from 0,6/100,000 in the year 1968 (when the incidence was 1,5) to 0,3/100,000 in 2002 (when the incidence grew to 7,3).

The age-specific TC incidence has bimodal shape, with the peak and plateau in 20–44-year-old males caused mainly by

the occurrence of germ cell tumors (most of them seminomas) and the second peak in their 60-ties, caused mainly by lymphomas and non-germ cell tumors. There can also be a first smaller peak in the youngest age groups, caused mainly by the occurrence of yolk sac tumors and teratomas in childhood. The age-specific incidence curve reflects the histological composition of tumors in the specific ages [22]. Patients' mean age is about 10 years lower when occurrence of nonseminomatous tumors, comparing to seminomas. In our study there was a peak for nonseminomatous tumors in 25–29-year-old males, while in seminomas the age ranged from 35 to 39. The highest overall incidence rate was recorded in 30–34-year-old males, which was also confirmed by the results of other studies [23,24]. Nevertheless, there is some information on lowering of the age groups mainly in bilateral occurrence of the disease [25], which was found out also in our study. The average age of patients when the first tumor occurred was 27,5 years, compared to 34 years at unilateral disease ($p = 0.001$) and 32 years when the second primary tumor in bilateral disease ($p = 0.05$) occurred. It is important to mention that some scientists recorded the fact that a birth-cohort effect is more important determinant factor of the risk than the age of diagnosis [26,27].

The age-specific mortality rate is decreasing with the age of the patients and since it is an official mortality, it can be influenced by other causes of deaths in the older age-groups, mainly cardiovascular diseases.

So far, the aetiology of TC has been poorly characterized, despite a considerable research effort [28]. In our study the most frequent risk factor was the inguinal hernia, however, it does not take into consideration simultaneous occurrence of cryptorchidism, which can sometimes be a confounding factor when evaluating the risk [29]. In some prospective studies, which only evaluated the influence of inguinal hernia without simultaneous cryptorchidism, no relation with TC was found [30]. High occurrence of inguinal hernia and its significant influence to the risk of TC described in some case-control studies [31] and also our study (when com-

paring the groups of patients with unilateral and bilateral TC with the risk factors ($p = 0.0026$) is probably affected by this selective bias. Moreover, we found out a significant occurrence of pure seminomas ($p = 0.0006$) and other germ cell tumours with a seminoma component ($p = 0.0125$) when inguinal hernia occurred. This is in a contradiction with the theory of Matoska et al [32] on higher occurrence of poor prognosis histological types when any risk factor was performing. However, it does agree with the results of Prener et al [33] for the risk of inguinal hernia and the occurrence of seminomas. According to the Evidence Based Medicine (EBM) at the level I in occurrence of TC there is only cryptorchidism, with odds ratio 3.5–17.1 [31,34]. Newborn with cryptorchidism have 2.5–9 times higher risk of TC developing [35], however, only 5–10% of all the TC patients had cryptorchidism before [36,37]. According to the analysis, orchidopexy is needed to be done between the 6th month and the 2nd year of male life [18]. A surgical correction of cryptorchidism does not decrease the risk of TC occurrence significantly, but the spontaneous testicular descensus does [26]. The analysis of the influence of trauma testis can be affected by a recall bias. In our study group of 148 patients with trauma testis, only 11.5% visited their urologist regarding this problem. When comparing the occurrence of trauma in the group of patients with unilateral and bilateral TC, no statistical significance was confirmed. On the other hand, testis with clinically asymptomatic tumor can be more fragile and more inclined to a volume of traumatic consequences, which may be the cause of clinical manifestation of a tumor [38]. Recall bias is less evident in a positive association between some sporting activities (e.g. horseback riding, cycling etc.) and the occurrence of TC [3,38,39], in the instances when scrotum and testes can be injured for a long time or in touch with leather and some chemicals [37]. If trauma has influence on the risk of TC, it is mainly in seminomas and older patients with longer exposition and possibility of more extensive tumor development [39]. However, we did not confirm significantly this fact ($p = 0.5489$) in our study.

According to level II.A of EBM, the second more important risk factor is bilateral occurrence of TC. Bilateral occurrence is about 2–5% of all the cases [40,41], cumulative incidence in 15-year-old males is 1.2–3.4% and in 25-year-old males it is 5.2%. We recorded 3% of bilateral TC, the risk of occurrence of contralateral tumor was 16 times higher, compared to Dieckmann et Pichlmeier [31] who described 25 times higher risk. The second primary tumor develops mainly within 5–10 years after the first tumor [41,42]. Whereas the present study says that most of the tumors (21.5%) developed within two years after the first cancer (range, 2–302 months). With lower age of the patient when manifesting the first tumor, there is higher risk of the occurrence of second primary tumor. There is controversial evidence that chemotherapy could prevent or more likely delay the appearance of invasive or clinically manifested tumors [41]. The most frequent histological type of metachronous bilateral tumor is seminoma [40] and in our study it was presented in 54% and 51% respectively (the first and second primaries), histological types were not the same on both testes in 59% of cases. We recorded simultaneous tumors in 0.43% of all the study cases, which correlates with findings of Ondrus et al [43] – 0.5%; however, the histological findings were different in 71%. The same histology occurs in metachronous tumors in about 33%, a little bit more in simultaneous tumors [40]. In conclusion, since the patients with unilateral TC have a higher risk of bilateral occurrence, Oliver [44] advises a contralateral biopsy at the time of first tumor diagnosis. When finding carcinoma in situ diagnosis, it is necessary to follow up the patient.

According to the III.A level of EBM there is a strong influence of familial occurrence of TC, which was supported by some case-control studies [31, 45]. The ratio of patients whose father or brother had TC produces 2.8% in present study, against 1.67% in the study of Hemminki et Li [45] and overall range 1–2.8% [31,46]. An overall family risk for sons of TC fathers is 3.78 and 8.58 for brothers. There was not found out a significant difference between the occurrence of seminomas and

teratomas among family occurrence in fathers and sons, but significant difference between brothers and pure versus mixed tumors [45]. In our study we did not confirm a significant difference between the occurrence of seminomas and nonseminomatous tumors ($p = 0.1136$), however, according to Hemminki et Li [45] the risk increase with pure teratomas to 12 and seminomas to 10 in both brothers. In the case-control study of Coupland et al [47] a higher risk of TC was recorded in sons of very young mothers, premature born males and males with lower birth weight. However, this is in a contradiction with some other studies that describe a rise of the risk with increasing mother's age at the time of childbirth. Weir et al [18] described odds ratio 0.5 for mothers who were 20 year old and younger at the time of conception, compared to 20–24-year-old women. Swerdlow et al [48] discovered an influence of mother's age on a risk of TC only in first born sons, in whom seminomas develop predominantly, with odds ratio 22.5 for mothers older than 40. On the contrary, in the study of Dieckmann et al [49] the odds ratio for 30 years old mothers was only 0.67. In our study the average mothers' age at the time of childbirth was 25.9 years. Dusek et al [50] suggest that maternal age over 20 years significantly reduced the risk of TC, however the influence of mothers' age on the risk of the occurrence of TC is still not clear. It is probably higher with the lowest as well as highest age groups. Descriptive studies recorded an influence of testicular viral infections, mainly mumps orchitis [29]. When comparing the groups of patients with bilateral and unilateral disease occurrence in our study, we did not find significant difference in orchitis and epididymitis occurrence ($p = 0.6986, 0.7444$ respectively), as these two diseases can be misinterpreted. Also orchitis was not significantly connected to any histological type of tumors, not even the seminomas compared to nonseminomatous tumours. It was not possible to evaluate HIV infection, because in the Slovak Republic there are only about 150 patients diagnosed with HIV + and none of them has TC. We also did not evaluate the influence of EBV and CMV infections, which can be connected to TC [29].

Genetic diseases were recorded in our study in 3.4% patients, most of them (41.9%) were congenital heart diseases, oligofrenias not otherwise specified (21%), urogenital anomalies (12.9%) and Down syndrome (4.8%). According to Krizan [51] some of the chromosomal aberrations of autosomes (e.g. Down syndrome) can be associated with immunity failure and higher risk to all tumors, testicular included. In our study we confirmed more frequent occurrence of tumors with histologically worse prognosis, mainly embryonal carcinoma ($p = 0.05$) and immature teratoma ($p = 0.05$) in a group of patients with genetic diseases.

Conclusion

The secular trend of TC increase was recorded almost all over the world. It has increased in the Slovak Republic 4–5 times since 1968, which is one of the highest increase in all the malignant diseases (lung cancer in males and breast cancer in females included).

The only methods how to decrease mortality of patients with TC, can be early detection and risk-adapted treatment in specialised centres according to the histology and clinical stage using standardized guidelines and long-term follow-up of patients with this malignancy.

References

1. Bray F, Richiardi L, Ekblom A et al. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3099–3111.
2. Ondrušová M, Ondruš D, Dušek L et al. National portal of cancer epidemiology in the Slovak Republic. *Bratisl Med J* 2008; 109(7): 329–330.
3. Buetow SA. Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* 1995; 17(2): 433–449.
4. Aareleid T, Sant M, Hédélec G & EUROCARE Working Group: Improved survival for patients with testicular cancer in Europe since 1978. *Eur J Cancer* 1998; 34(14): 2236–2240.
5. Plesko I, Obsitnikova A, Cuninkova M et al. Increasing occurrence of urological cancers in Slovakia. *Neoplasma* 2004; 51(4): 248–254.
6. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P et al. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer* 2005; 116(3): 331–339.
7. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003; 170(1): 5–11.
8. Moger TA, Aalen OO, Heimdal K et al. Analysis of testicular cancer data a frailty model with familial dependence. *Statist Med* 2004; 23(4): 617–632.

9. Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ et al. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer* 2005; 111(5): 822–827.
10. Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5. version 2.0, Lyon, IARC Press; 2004.
11. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al (eds). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX IARC Scient. Publ. No. 160. Lyon: IARC 2007.
12. Levi F, Lucchini F, Boyle P et al. Cancer incidence and mortality in Europe, 1988–1992. *J Epidemiol Biostat* 1998; 3: 295–373.
13. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al (eds). Cancer Incidence in Five Continents. Vol. 8, IARC Scient. Publ. Lyon: IARC 2002.
14. Safaie Diba Ch, Pleško I (eds). Cancer incidence in the Slovak Republic 2004. National Cancer Registry of the Slovak Republic, National Health Information Center, Bratislava 2008: 168.
15. Adami HO, Bergström R, Möhner M, et al. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 1994; 59: 33–38.
16. Nakata S, Ohtake N, Kubota Y et al. Incidence of urogenital cancers in Gunma Prefecture, Japan: a 10 year summary. *Int J Urol* 1998; 5(4): 364–369.
17. Liu S, Wen SW, Mao Y et al. Birth cohort effects underlying the increasing testicular cancer incidence in Canada. *Can J Publ Health* 1999; 90: 176–180.
18. Weir HK, Marrett LD, Kreiger N et al. Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ cell cancer. *Int J Cancer* 2000; 87(3): 438–443.
19. Power DA, Brown RSD, Brock CS et al. Trends in testicular carcinoma in England and Wales, 1971–1999. *BJU Int* 2001; 87(4): 361–365.
20. Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Trends in testicular cancer incidence in Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12(4): 347–349.
21. Levi F, La Vecchia C, Boyle P et al. Western and eastern European trends in testicular cancer mortality. *Lancet* 2001; 357: 1853–1854.
22. Cortessis V. Epidemiologic insights into the occurrence and causes of testicular cancer, 16–29. In: Raghavan D (ed). *Atlas of Clinical Oncology, Germ Cell Tumors*. Hamilton: B.C. Decker, Inc., 2003.
23. Oliver T, Mead G. Testicular cancer. *Curr Opin Oncol* 1993; 5: 559–567.
24. Bosl GJ, Sheinfeld J, Bajorin DF et al. Cancer of the testis, 1397–1425. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ 1997.
25. Boyle P. Testicular cancer: the challenge for cancer control. *Lancet Oncol* 2004; 5: 56–61.
26. Møller H, Jorgensen N, Forman D. Trends in incidence of testicular cancer in boys and adolescent men. *Int J Cancer* 1995; 61: 761–764.
27. Liu S, Semenciw R, Waters C et al. Clues to aetiological heterogeneity of testicular seminomas and non-seminomas. Time trends and age-period-cohort effects. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 826–831.
28. Møller H. Clues to the aetiology of testicular germ cell tumours from descriptive epidemiology. *Eur Urol* 1993; 23: 8–15.
29. Tamini R, Adami HO. Testicular cancer, Chapt. 19, 429–445. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds). *Textbook of cancer epidemiology*. New York: Oxford University Press 2002.
30. Møller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and ge-

- nital malformation: case-control study in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 264–274.
31. Diekmann K-P, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004; 22: 2–14.
32. Matoska J. Pathology, 60–160. In: Ondrus D et al (eds). *Testicular tumors, diagnostics and treatment* (in Slovak). Martin: Osveda 2004.
33. Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidemiology* 1996; 7: 14–19.
34. Stang A, Ahrens W, Broman K et al. Undescended testis and the risk of testicular cancer: importance of source and classification of exposure information. *Int J Epidemiol* 2001; 30(5): 1050–1056.
35. Benson RC, Beard CM, Kelalis PP et al. Malignant potential of the cryptorchid testis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 372–378.
36. Brock D, Fox S, Gosling G et al. Testicular cancer. *Semin Oncol Nurs* 1993; 3(4): 224–236.
37. Plesko I, Cuninkova M. Etiology and risk factors, 28–37. In: Ondrus D et al (eds). *Testicular tumors, diagnostics and treatment* (in Slovak). Martin: Osveda 2004.
38. Matoska J. Risk factors and etiology of testicular tumors. In: Hornak M, Matoska J (eds). *Testicular tumors, diagnostics and treatment* (in Slovak). Bratislava: Veda 1990: 17–27.
39. Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman TF et al. Laterality, maldescent, trauma and other clinical factors in the epidemiology of testis cancer in Victoria, Australia. *Br J Cancer* 1991; 64: 132–138.
40. Park DS, Prow DM, Amato RJ et al. Clinical characteristics of metachronous bilateral testicular tumors in the chemotherapeutic era. *Yonsei Med J* 1999; 40: 137–143.
41. Taberner J, Paz-Ares L, Salazar R et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol* 2004; 171(1): 164–167.
42. Ondrus D, Hornak M, Matoska J. Bilateral testicular germ-cell tumors: a single centre long-term experience. *Int Urol Nephrol* 2001; 33(3): 521–524.
43. Ondrus D, Matoska J (eds). *Testicular tumors, diagnostics and treatment* (in Slovak). Martin: Osveda 2004.
44. Oliver RTD. Testicular cancer. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 252–258.
45. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Br J Cancer* 2004; 90(9): 1765–1770.
46. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M et al. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int J Cancer* 1996; 66: 627–631.
47. Coupland CA, Forman D, Chilvers CE et al. Maternal risk factors for testicular cancer: a population-based case-control study (UK). *Cancer Causes Control* 2004; 15(3): 277–283.
48. Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Prenatal and familial associations of testicular cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 571–577.
49. Diekmann KP, Endsin G, Pichlmeier U. How valid is the prenatal estrogen excess hypothesis of testicular germ cell cancer? *Eur Urol* 2001; 40: 677–684.
50. Dusek L, Abrahamova J, Lakomy R et al. Multivariate analysis of risk factors for testicular cancer: a hospital-based case-control study in the Czech Republic. *Neoplasma* 2008; 55(4): 356–368.
51. Krizan P. Molecular biology and genetics. In: Ondrus D, Matoska J (eds). *Testicular tumors, diagnostics and treatment* (in Slovak). Martin: Osveda 2004: 39–58.

Klinický význam chromozomálních změn u nádorů kostí a měkkých tkání dětí a mladistvých

Clinical relevance of chromosomal aberrations in bone and soft tissue tumors in children and young adults

Stejskalová E.¹, Jarošová M.², Mališ J.¹, Sumerauer D.¹, Urbánková H.², Krsková L.³, Pýcha K.⁴, Schovanec J.⁵, Balcárková J.², Šmelhaus V.¹, Kodetová D.³, Starý J.¹

¹ Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

² Hemato-onkologická klinika FN a LF UP Olomouc

³ Ústav patologické anatomie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁴ Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁵ Ortopedická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: V práci předkládáme cytogenetické a molekulárně cytogenetické vyšetření u pacientů s nádory kostí a měkkých tkání. **Soubor pacientů a metody:** Cytogeneticky a molekulárně cytogeneticky, technikami M-FISH a arrayCGH, jsme vyšetřili soubor 26 pacientů s diagnózou Ewingův sarkom/PNET, 15 pacientů s rhabdomyosarkomem, 5 se synovialosarkomem a jednu pacientku s nediferencovaným sarkomem. **Výsledky:** U většiny pacientů jsme prokázali nenáhodné chromozomální strukturální a početní změny s významem pro stanovení diagnózy i pro odhad prognózy. U osmi pacientů s ES/PNET byla cytogeneticky prokázána pouze t(11;22)(q24;q12), dalších osm mělo vedle této změny sekundární aberace a šest pouze sekundární aberace. Vyšetřením pacientů s RMS jsme prokázali jednou t(1;13)(p36;q14) a čtyřikrát t(2;13)(q35;q14), typické pro alveolární, prognosticky nepříznivý podtyp, a početní změny charakterizující embryonální podtyp u pěti pacientů. U čtyř pacientů se synovialosarkomem byla přítomna diagnostická t(X;18)(p11.2;q11.2), u jednoho jako komplexní translokace t(X;18;21)(p11.2;q11.2;q11.2) v komplexním karyotypu společně s dalšími translokacemi t(2;5)(q24-32;p13-14) a t(12;20)(p11;q13). Vyšetření karyotypu nádorových buněk jsme korelovali s histopatologickým morfologickým vyšetřením a s klinickými údaji o průběhu onemocnění. Získané výsledky jsme porovnali se zahraničními literárními závěry. **Závěr:** Cytogenetické a molekulárně cytogenetické vyšetření je přínosné v diferenciální diagnostice nádorů kostí a měkkých tkání, zvláště u podtypů s méně diferencovanou morfologií, a mělo by tvořit integrální součást léčebné péče o pacienty s tímto onemocněním.

Klíčová slova

Ewingův sarkom/PNET – rhabdomyosarkom – synovialosarkom – děti a mladiství – cytogenetika – arrayCGH – M-FISH – chromozomy

Práce byla podpořena grantem IGA MZ č. NR/9050-3.

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

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

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

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



RNDr. Eva Stejskalová

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84

150 06 Praha 5 – Motol

e-mail: eva.stejskalova@lfmotol.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 1. 2009

Přijato/Accepted: 13. 2. 2009

Summary

Backgrounds: We present the results of a cytogenetic and molecular cytogenetic analysis of a series of patients with bone and soft tissue tumors. **Patients and methods:** We analyzed a cohort of 26 patients with Ewing sarcoma/PNET, 15 patients with rhabdomyosarcoma, 5 with synovial sarcoma and one patient with an undifferentiated sarcoma using the cytogenetic and molecular cytogenetic techniques M-FISH and arrayCGH. **Results:** We found nonrandom chromosomal structural and numerical changes with diagnostic and prognostic relevance in most patients. Eight patients with ES/PNET had only a t(11;22)(q24;q12), eight patients had secondary aberrations as well and six had only secondary aberrations. In the RMS patients we detected the t(1;13)(p36;q14) once and the t(2;13)(q35;q14) four times, both of them characteristic for the alveolar subtype with poor prognosis and numerical aberrations, characteristic for the embryonal subtype, in five patients. Four patients with synovial sarcoma had the diagnostic t(X;18)(p11.2;q11.2), one of them had a complex karyotype with a complex t(X;18;21) (p11.2;q11.2;q11.2) together with t(2;5)(q24-32;p13-14) and t(12;20)(p11;q13). We correlated the karyotype of cancer cells with histopathologic morphologic analysis, clinical outcome and foreign published results. **Conclusion:** Cytogenetic and molecular cytogenetic analysis is a valuable diagnostic tool in bone and soft tissue tumors, especially in less differentiated subtypes, and as such it should be an integral part of curative care.

Key words

Ewing sarcoma/PNET – rhabdomyosarcoma – synovial sarcoma – children – adolescent – cytogenetics – arrayCGH – M-FISH – chromosomes

Úvod

Sarkomy měkkých tkání participují podle různých údajů ve spektru nádorů dětí 6–15 %. Nejčastějšími z nich jsou rhabdomyosarkom (RMS), nediferencovaný sarkom a synoviosarkom. Fibrosarkom, liposarkom a u dospělých vůbec nejčastěji diagnostikovaný zhoubný nádor měkkých tkání – maligní fibrózní histiocytom – jsou u dětí spíše výjimkou [1]. Diferenciální diagnostika může být i dnes, přes možnost využití moderních imunohistochemických technik, obtížná, zvláště u méně diferencovaných podtypů kulatobuněčných či vřetenobuněčných nádorů, díky jejich velmi podobnému histopatologickému obrazu. S výhodou lze v diferenciálně diagnostické rozvaze využít existenci charakteristických cytogenetických translokací, a to t(1;13)(p36;q14) a t(2;13)(q35;q14) u alveolárního, prognosticky nepříznivého RMS, vyskytující se až u 90 % pacientů a t(X;18)(p11.2;q11.2) u 90 % synoviosarkomů [2,3]. Na molekulární úrovni lze příslušnými technikami prokázat fúzní gen PAX/FKHR u RMS a SYT/SSX u synoviosarkomu [4,5,6].

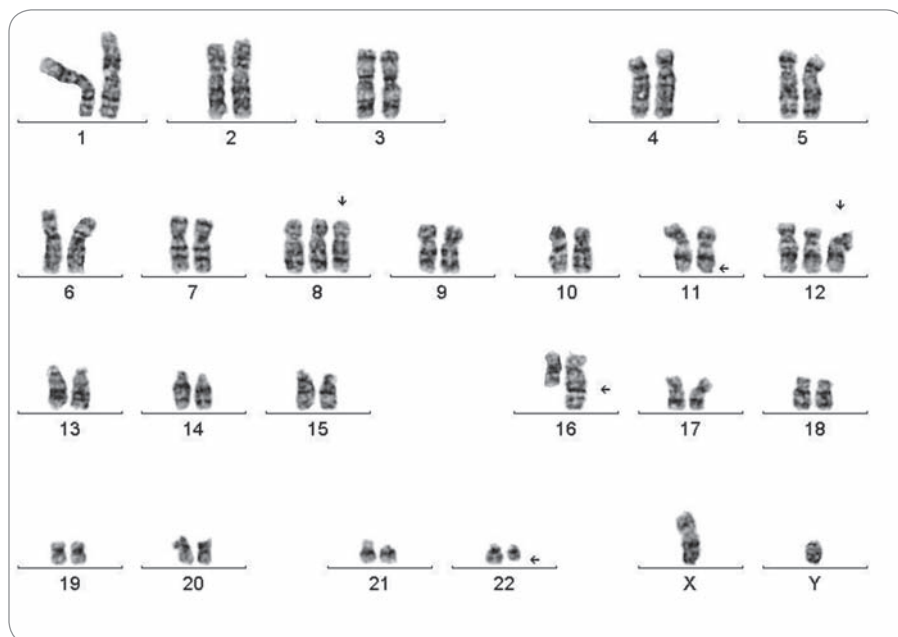
Nádory ze skupiny Ewingův sarkom/periferní neuroektodermální nádor (ES/PNET) tvoří 4,4 % všech nádorů dětského a adolescentního věku. ES/PNET postihuje převážně dlouhé a ploché kosti, avšak jeho mimokostní výskyt není výjimečný. Jedná se o systémové onemocnění, které se rychle šíří hematogenní cestou. Přibližně 25 % nemocných má již v době stanovení diagnózy metastázy. Zavedením multimodální léčby, kombi-

nující intenzivní chemoterapii s lokální léčbou (operace a radioterapie), se významně zlepšila prognóza pacientů [1].

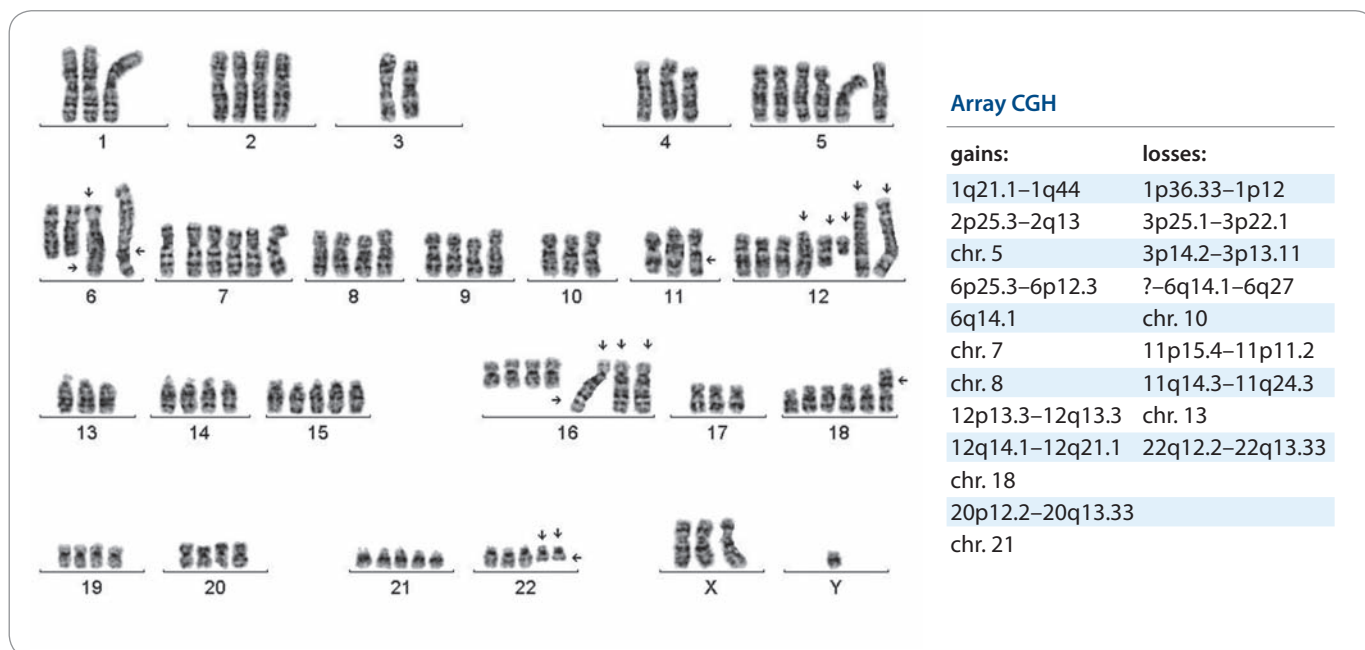
Morfologicky patří ES/PNET do skupiny nádorů z malých tmavých buněk. Tyto nádory představují 15 % dětských nádorů. V absolutních číslech to znamená ročně 15–20 nově diagnostikovaných nádorů tohoto typu u dětí a mladistvých. Nádory této skupiny mají velmi podobnou histologickou stavbu z malých buněk s chudou cytoplazmou a kulatým bazofilním jádrem. Jejich patologicko-anatomická

diagnostika je velmi obtížná, zhruba u jedné čtvrtiny pacientů není možné stanovit jednoznačnou diagnózu. Proto je výhodné využít k upřesnění diagnózy některých dnes již známých a specifických chromozomálních změn.

Ewingův sarkom (ES) byl po meningeomu prvním nádorem měkkých tkání s popsanou charakteristickou chromozomální změnou. U pacientů s ES/PNET lze cytogenetickým vyšetřením nádorových buněk nejčastěji prokázat patognomickou balancovanou translokaci mezi



Obr. 1. Pacient s ES/PNET lopaty kosti kyčelní a plicními metastázami, zemřel za 2 roky od stanovení diagnózy. Karyotyp s indikátory negativní prognózy: 48,XY,+8,t(11;22)(q24;q12),-16,der(16)t(1;16)(q21;q13),+12[6]/polyploidní mitózy. Cytogenetické vyšetření bylo upřesněno arrayCGH: arr cgh 1q21.2q44(RP11-326G21→GS-167K11)×3,8(167 BAC)×3,12(166 BAC)×3,16q12.1q24.3 (RP11-283C7→RP11-533D19)×1.



Obr. 2. Pacient s generalizovaným ES malé pánve, cytogenetické a arrayCGH vyšetření provedeno při 1. relapsu, nyní po 2. relapsu do plic, LU mediastina a dutiny břišní. Karyotyp s indikátory negativní prognózy: s mnohočetnými změnami, o modálním počtu 55~100, der(16)t(1;16)(q21;q13)x3.

chromozomy 11 a 22, se zlomovými místy v pruzích q24 a q12 – t(11;22)(q24;q12). Translokace se vyskytuje u 85–95 % pacientů s tímto onemocněním. V důsledku této translokace se vytváří aktivní chimerický fúzní gen *EWS-FLI1*, jehož transkript lze jednoduše prokázat molekulárně genetickou metodou reverzní transkripce-polymerázové řetězové reakce (RT-PCR), která je dnes rutinně využívána pro stanovení diagnózy [7].

Translokaci t(11;22) lze prokázat jak u ES, tak u vzácnějšího Askinova malobuněčného nádoru torakopulmonální oblasti a periferních neuroepiteliomů, což dokládá jejich společný neuroektodermální původ. Vedle nejobvyklejší t(11;22) se vyskytují zhruba u 10 % nemocných tzv. variantní translokace t(21;22), t(7;22) a t(16;22), které mají rovněž význam pro stanovení správné diagnózy [8]. Na chromozomu 22 je vždy zahrnuta oblast, ve které je lokalizován gen *EWS*, který fúzuje s geny *FLI1*, *ERG* nebo *ETV1* na chromozomech 11, 21 nebo 7. Změna v oblasti genu *EWS* je tedy s největší pravděpodobností primární [9].

U řady pacientů s ES/PNET lze prokázat další přidatné (sekundární) chromozomální změny, které jsou v současnosti předmětem intenzivního výzkumu. Názory na jejich klinický význam, přede-

vším pro odhad prognózy nemocných, nejsou totiž jednotné. Předpokládá se, že některé změny by mohly upozorňovat na onemocnění více rezistentní vůči terapii, s rizikem progresu či lokální recidivy. Mezi sledované sekundární změny patří del(1p), +8, +12 [10,11].

U další sekundární změny, nebalancované translokace der(16)t(1;16), se předpokládá negativní vliv na přežití pacientů s ES/PNET. Ve většině zveřejněných studií se uvádí, že se vyskytuje u pacientů s metastázami nebo s časným relapsem onemocnění [10,12]. Tato změna není vysloveně specifická pro Ewingův sarkom, relativně častá je u Wilmsova nádoru, retinoblastomu, nádoru mléčné žlázy či u mnohočetných myelomů. Byla dále prokázána jako sekundární změna u alveolárního rhabdomyosarkomu a extraskelárního myxoidního chondrosarkomu. Zlomová místa na příslušných chromozomech jsou variabilní [13,14]. S největší pravděpodobností představuje obecně platný specifický cytogenetický marker nádorové progresu [15]. Její odhalení v karyotypu nádorových buněk pacienta může přispět k volbě intenzivnější terapie. Rovněž polyploidie (zmnožení chromozomů sady) a komplexní karyotyp zřejmě představují indikátor ne-

gativní prognózy u ES/PNET [10]. V práci Kullendorf et al měli pacienti s nadbytečným 1q chromozomem a s celkovým počtem chromozomů nad 50 infaustní prognózu [15].

Molekulární studie prokázaly ztrátu heterozygosity (LOH) na 11p15.5, společnou pro několik dětských nádorů: RMS, Wilmsův tumor a hepatoblastom. Stejná změna hraje roli v etiologii Beckwith-Wiedemannova syndromu, s nímž se tyto nádory často sdružují, a proto se předpokládá jejich společná genetická vývojová cesta [16].

Cílem naší práce bylo prezentovat výsledky cytogenetického a molekulárně cytogenetického vyšetření u souboru 47 pacientů s diagnostikovanými nádory kostí a měkkých tkání.

Pacienti a metody

Náš soubor tvoří 26 pacientů s ES/PNET, 15 pacientů s RMS, 5 pacientů se synovialsarkomem a jedna pacientka s nediferencovaným sarkomem. U většiny z nich jsme prokázali změny v karyotypu jejich nádorových buněk.

Pacienti byli léčeni dle léčebných protokolů platných v době trvání jejich onemocnění.

Materiál pro cytogenetické vyšetření, odebraný za přísně sterilních podmínek,

byl získán při diagnostických operacích a vyšetřen paralelně s histopatologickým vyšetřením. Menší část vzorků pochází

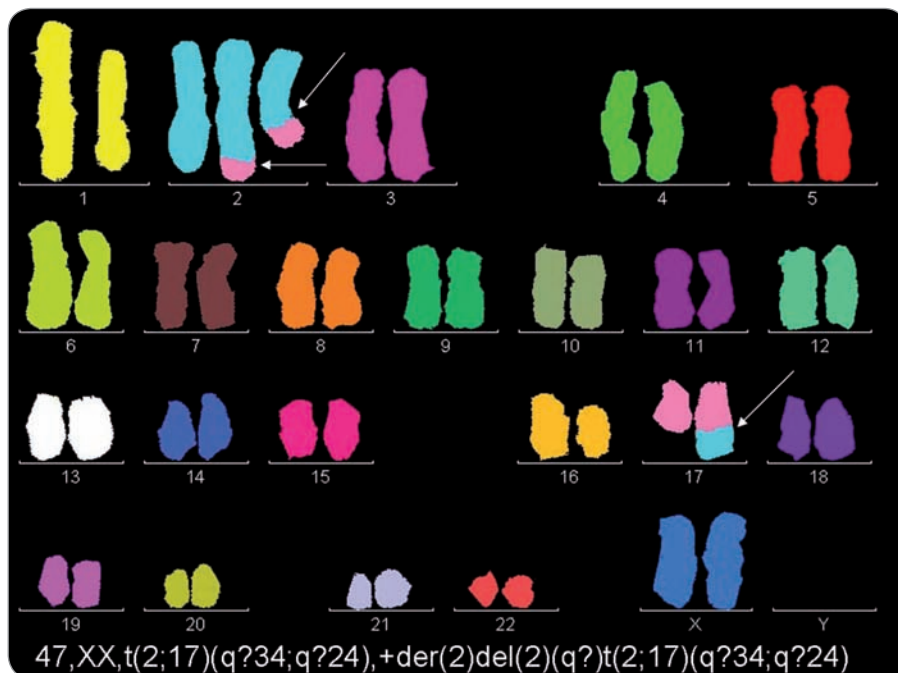
z biopsií při relapsu, tedy již po léčbě. Základem úspěšnosti je čerstvá nádorová tkáň s živými nádorovými buňkami. Tech-

niky in vitro kultivace se řídí typem nádoru, pracovní diagnózou, lokalizací odebrané tkáně. Zpracování suspenze nádorových buněk je provedeno dle standardně v literatuře popsaných technik [17,18]. Vyšetření je v případě potřeby a při nedostatku materiálu i mitóza doplněno fluorescenčními technikami FISH, M-FISH a arrayCGH. Výsledky všech metod byly hodnoceny podle kritérií ISCN 2005 [19]. Studie byla schválena etickou komisí FN Motol.

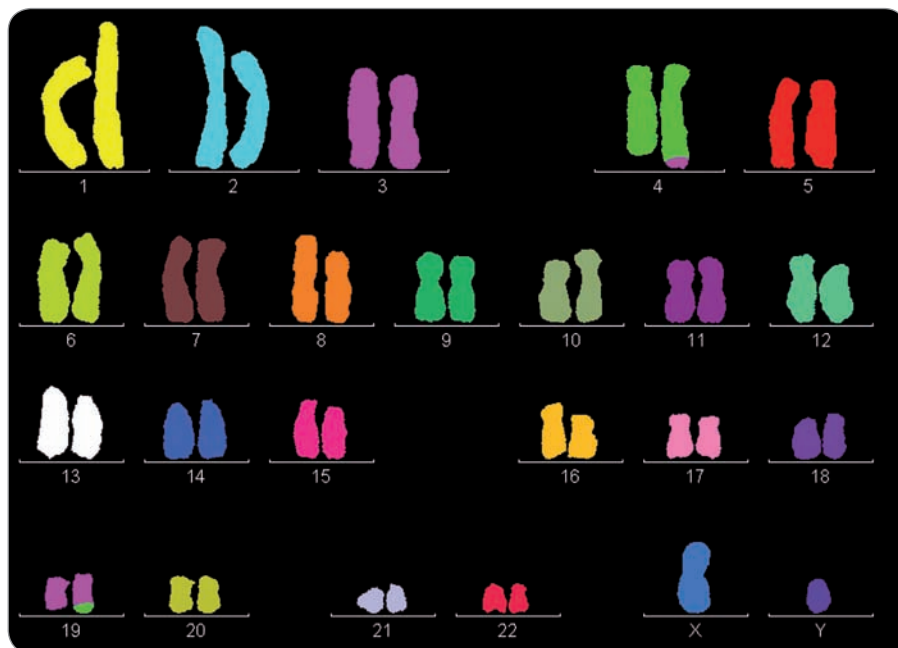
Výsledky

U osmi pacientů s ES/PNET byla cytogeneticky prokázána pouze $t(11;22)(q24;q12)$, dalších osm mělo vedle této změny sekundární aberace a dalších šest mělo pouze sekundární změny. Nález nebalancované $der(16)t(1;16)$, trizomie 12 a komplexní karyotyp se zmnožením chromozomální sady byl spojen s velmi nepříznivým průběhem onemocnění, časným relapsem a úmrtím. Trizomie 8 se vyskytla u čtyř pacientů s příznivým průběhem onemocnění a u tří pacientů s metastatickým postižením již při diagnóze a nepříznivým průběhem. U jednoho pacienta byla prokázána místo typické $t(11;22)$ nenáhodná $t(4;19)(q35;q?13.1-2)$. U pacientky s nediferencovaným sarkomem a konstituční aberací 14. chromozomu, s mentálním postižením, byly v karyotypu prokázány dva klony, jeden s typickou trizomií 8 a druhý s dosud nepublikovanou $t(2;17)(q?34;q?24)$. ArrayCGH vyšetření u pacienta s generalizovaným extraskeletárním ES malé pánve, z materiálu z prvního plicního relapsu, významně zpřesnilo cytogenetické změny včetně exaktních zlomových míst u karyotypu s mnohočetnými aberacemi (obr. 2). U dalšího pacienta s recidivujícím ES/PNET kosti křížové, s plicními metastázami, arrayCGH vyšetření rovněž zpřesnilo cytogenetický karyotyp s indikátory negativní prognózy (obr. 1). Výsledky cytogenetického a arrayCGH vyšetření uvádíme v tab. 1 v korelaci s klinickými údaji. ArrayCGH vyšetření bylo možné provést jen při dostatku materiálu.

Vyšetřením pacientů s RMS jsme prokázali jednu $t(1;13)(p36;q14)$ a čtyřikrát $t(2;13)(q35;q14)$, typické pro alveolární, prognosticky nepříznivý podtyp. U dvou pacientek s $t(2;13)$ byl druhý partner translokace, derivovaný chromozom 13, zduplikován. Obě pacientky zemřely na



Obr. 3. M-FISH. Pacientka s nediferencovaným sarkomem a konstituční aberací 14. chromozomu, s mentálním postižením. V karyotypu nádorových buněk byly prokázány dva klony, jeden s typickým nadbytečným chromozomem 8 a druhý s dosud nepublikovanou $t(2;17)(q?34;q?24)$.



Obr. 4. M-FISH. 46,XY,t(4;19)(q35;q?13.1-2) [7]. Pacient s nediferencovaným embryonálním sarkomem a plicními metastázami zemřel na progresi onemocnění v plicích a kostech 10 měsíců od stanovení diagnózy. Dosud byly v literatuře popsány pouze čtyři primitivní kulatobuněčné sarkomy s $t(4;19)$, která je tím považována za nenáhodnou rekurentní translokaci u primitivních mezenchymálních nádorů.

Tab. 1. Charakteristika studovaných pacientů s ES/PNET.

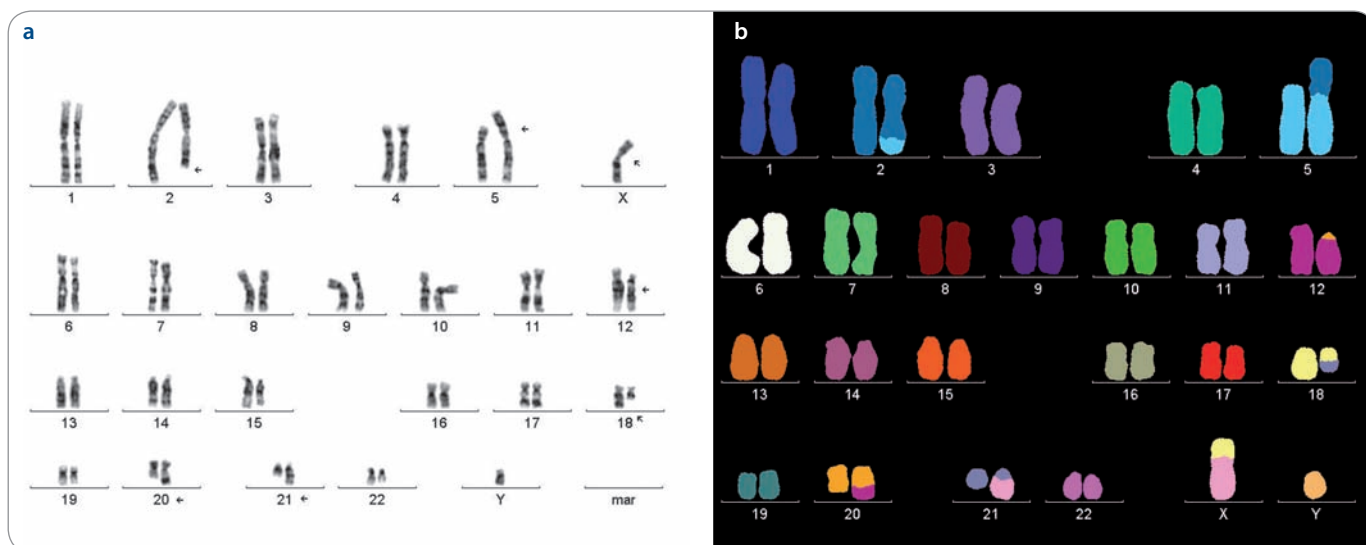
Pacient číslo	Pohlaví/věk (roky)	Rozsah onemocnění	Lokalizace	Cytogenetika/arrayCGH/PCR/karyotyp/parciální karyotyp	Stav onemocnění
1	M/2	lokalizovaný proces	tělo obratle L4	t(11;22)	CR
2	Ž/7	lokalizovaný proces	lopátka	+2,+8,+12,+21 bez t(11;22) i s RT-PCR	CR
3	Ž/13	lokalizovaný proces	lopata kosti kyčelní	t(11;22),+8	CR
4	Ž/12	lokalizovaný proces	hrudní stěna s postižením axilárních uzlin	+5,+5,+6,-9,+20,+21, -22,+2xM bez t(11;22) i s RT-PCR	CR
5	Ž/14	lokalizovaný proces	lopata kosti kyčelní	t(11;22)	DP a časný exitus atypická forma venookluzivní choroby jater
6	M/15	generalizovaný proces (plíce, skelet)	stydka kost	t(11;22),+12	DP a exitus za 2 roky od dg.
7	Ž/10	lokalizovaný proces	ledvina	t(11;22),del(5p)	zemřela na komplikace léčby
8	M/22	generalizovaný proces (plíce)	lopátka	der(16)t(1;16)×2 RT PCR: t(21;22)	DP a exitus za rok od dg.
9	M/18	lokalizovaný proces	femur	t(11;22)	CR
10	M/15	lokalizovaný proces	10. žebro	t(11;22),+2,+8	CR
11	Ž/10	generalizovaný proces (kostní dřev, skelet)	4. žebro	t(11;22) aCGH: neúspěšná	DP a exitus za rok od stanovení dg.
12	M/21	generalizovaný proces (plíce)	7. žebro	t(11;22),+8,+21	DP a exitus 2 roky od stanovení dg.
13	M/6	lokalizovaný proces	LS páteř	t(11;22)	CR
14	M/17	generalizovaný proces (plíce)	femur	51~56,XY,del(5p), +8,+12,+12, der(16)t(1;16) , +20,+21,+21, +del(22q),+M×2 bez t(11;22) i s RT-PCR	exitus za rok od dg.
15	Ž/3	lokalizovaný proces	1. žebro	46,XX aCGH: gain 5, 8	CR
16	M/18	generalizovaný proces (skelet)	malá pánev extraskeletární	mnohočetné aberace, přesněji aCGH – viz legenda k obr. 2	DP, žije v 3. CR
17	Ž/3	lokalizovaný proces	extraoseální – stehenní svalstvo	t(11;22) aCGH: normální profil	DP – plíce (za 12 let!) po ukončení léčby, žije v 2. CR
18	M/14	generalizovaný proces (plíce)	extraoseální – stehenní svalstvo	mnohočetné aberace	exitus za rok od dg.
19	Ž/12	lokalizovaný proces	10. žebro	t(11;22),del(22q)	CR
20	M/15	generalizovaný proces (plíce)	lopata kosti kyčelní	t(11;22), der(16)t(1;16) , +8,+12 aCGH: zápis viz obr. 1	DP a exitus za 2 roky od stanovení dg.
21	Ž/2	lokalizovaný proces	hrudní stěna	46,XX aCGH: loss22q11.22–22q12.2 bez t(11;22) i s RT-PCR	CR
22	M/15	generalizovaný proces (plíce)	8. žebro	t(11;22)	CR

»

Pokračování tab. 1.

Pacient číslo	Pohlaví/věk (roky)	Rozsah onemocnění	Lokalizace	Cytogenetika/arrayCGH/PCR/karyotyp/parciální karyotyp	Stav onemocnění
23	M/14	generalizovaný proces (plíce, skelet)	lopata kosti kyčelní	t(11;22)	CR
24	M/17	generalizovaný proces (plíce)	perineum	t(4;19)(q32;q13.2)	DP a exitus za rok po stanovení dg.
25	M/3	lokalizovaný proces	LS páteř s propagací do páteřního kanálu	46,XY	CR
26	Ž/19	generalizovaný proces (plíce)	extraoseální – stehenní svalstvo	t(11;22),+?7	léčena, t.č. dobrá dopověď

M – mužské pohlaví, Ž – ženské pohlaví, CR – kompletní remise, DP – progresse onemocnění, dg – diagnóza



Obr. 5a. Pacient se synoviosarkomem a komplexním karyotypem s t(2;5)(q24–32;p13–14),t(12;20)(p11;q13),t(X;18;21)(p11.2;q11.2;q11.2)[20]. Obr. 5b. M-FISH od téhož pacienta.

progresi základního onemocnění. U další pacientky s alveolárním RMS byla místo translokace přítomna rovněž typická změna add(17)(q25). Početní změny charakterizující embryonální podtyp, s modálním počtem 51–60 chromozomů, mělo pět pacientů.

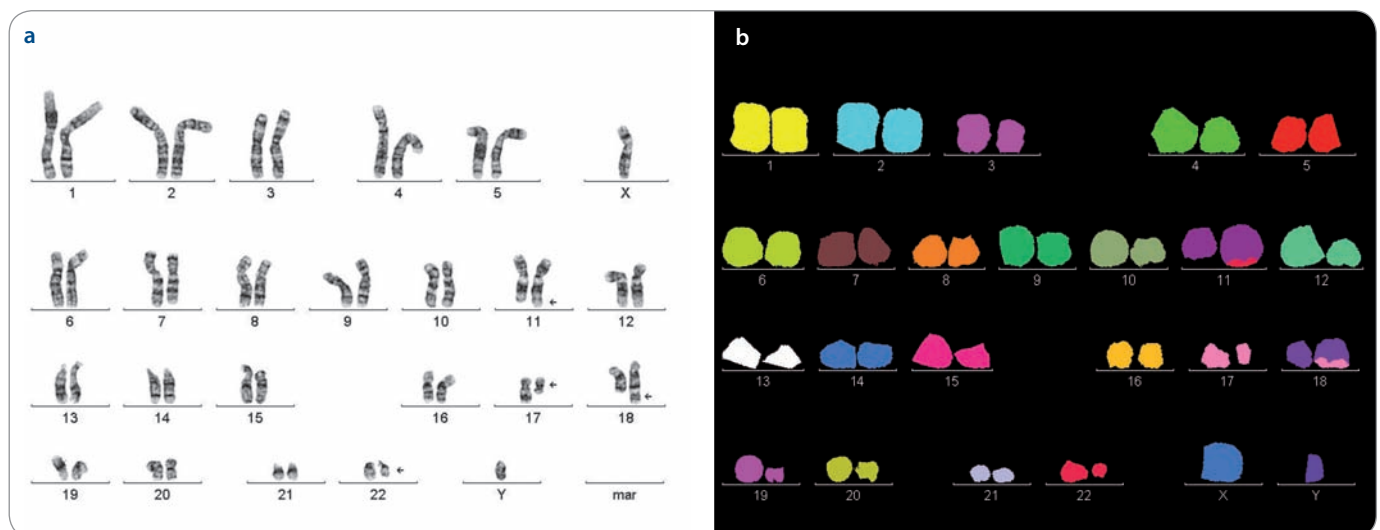
U 4 pacientů se synoviosarkomem byla přítomna diagnostická t(X;18)(p11.2;q11.2), u jednoho jako komplexní translokace t(X;18;21)(p11.2;q11.2;q11.2) v komplexním karyotypu společně s dalšími translokacemi t(2;5)(q24–32;p13–14) a t(12;20)(p11;q13). Komplexní karyotyp i translokace byly potvrzeny M-FISH technikou (obr. 5b). U pátého pacienta byla cytogeneticky odhalena t(11;22)(q24;q12)

spolu s t(17;18)(q21.2;q22.3–23). Následně byl nález t(11;22) potvrzen RT-PCR technikou.

Diskuze

Optimální léčba pacientů s nádory měkkých tkání a kostí úzce souvisí s přesnou diagnostikou. Diferenciální diagnostika, s použitím standardních morfologických vyšetření, může být i dnes obtížná, a to jak pro patologa, tak pro klinického lékaře. Cytogenetickým vyšetřením těchto nádorů byly objeveny nenáhodné a v některých případech specifické, tedy diagnosticky využitelné, chromozomální translokace s odpovídající změnou na molekulární úrovni, většinou v podobě fúzního genu.

Molekulární techniky PCR umožňují prokázat fúzní gen i v případě nedostupnosti vitální tkáně pro cytogenetické vyšetření či v případě neúspěšnosti cytogenetiky, proto jsou často využívány pro potvrzení klinické a histopatologické diagnostiky. Když byla počátkem 80. let popsána mezi prvními t(11;22)(q24;q12), vyskytující se až u 95 % nádorů ze skupiny Ewingova sarkomu/PNET, byla považována za dostatečně specifickou. Průkaz této translokace či jejích variantních forem některou z dostupných technik umožňoval jednoznačně zařadit nádor a potvrdit diagnózu. Novější výzkumy překvapivě ukázaly značnou promiskuitu EWS genu, který je schopen vstupovat do přestaveb



Obr. 6a. 46,XY,t(11;22)(q24;q12),t(17;18)(q21.2;q22.3-23) [4]. Pacient s monofázickým synoviosarkomem dlaně pravé ruky, bez generalizace a s t(11;22), typickou pro Ewingův sarkom. Translokace (11;22) s fúzí genů *EWS/FLI1* byla následně potvrzena RT-PCR technikou. Bez cytogenetického vyšetření by nebyla odhalena. M-FISH ani PCR technikou se nepodařilo prokázat t(X;18) či fúzní gen *SYT-SSX*, typický pro synoviosarkom. Pacient byl léčen s přihlédnutím k t(11;22) a nyní je v klinické remisi 4 roky od stanovení diagnózy. Obr. 6b. M-FISH od téhož pacienta.

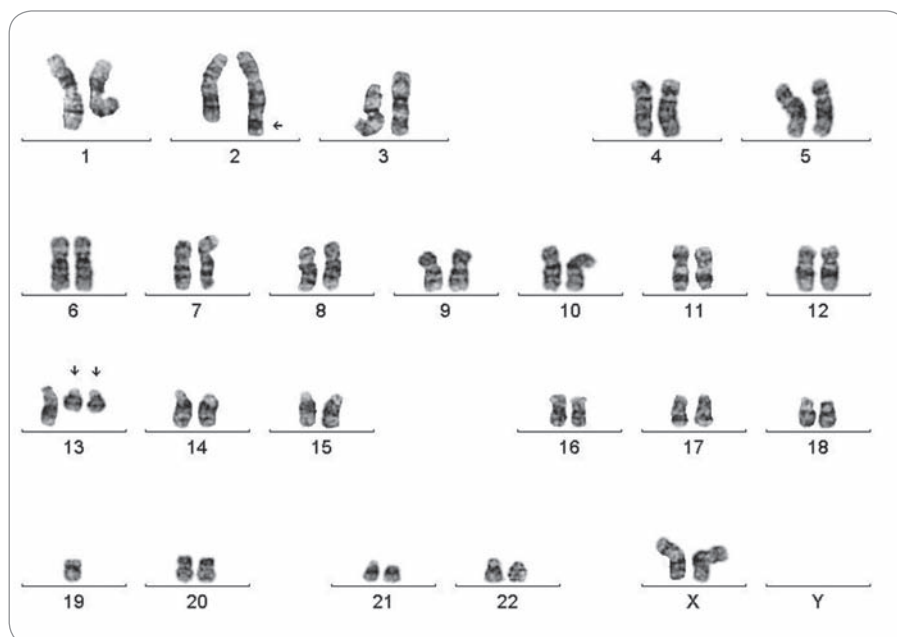
i s dalšími geny, nejen ve skupině nádorů Ewingova sarkomu, ale i u dalších nádorů, jako je myxoidní chondrosarkom, rabdomyosarkom, neuroblastom, a dokonce i u akutní myeloidní leukemie (AML). *EWS/FLI1* fúzní gen exprimují bifenotypické sarkomy, s morfologií typickou jak pro myogenní, tak pro neurální diferenciace a polyfenotypické sarkomy [20,21].

Předpokládá se, že ačkoli *EWS/FLI1* přestavba je nejspíš transformující událostí, fenotypické vyjádření této transformace může být různorodé v závislosti na faktorech buněčného prostředí. Použití pouze molekulárně diagnostických technik založených na průkazu specifických přestaveb se jeví jako nedostatečně spolehlivé [22]. Samozřejmostí by měla být vzá-

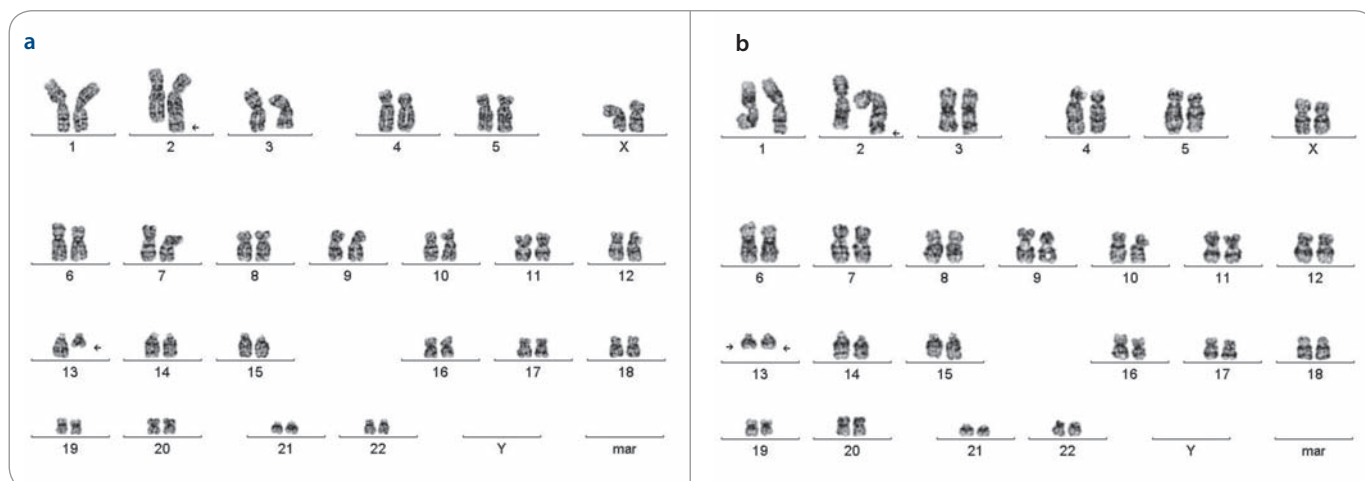
jemná korelace všech dostupných technik s histopatologií a klinikou.

V našem souboru pacientů je z tohoto hlediska zajímavý pacient, u něhož se, vzhledem k pracovní diagnóze synoviosarkomu, původně po t(11;22) nepátralo. Rutinně prováděné cytogenetické vyšetření odhalilo tuto pro synoviosarkom zcela neobvyklou t(11;22). Byla následně potvrzena i RT-PCR technikou, naopak t(X;18), typická pro synoviosarkom, nebyla prokázána ani na molekulární úrovni. Tyto vzájemně se doplňující nálezy pak byly argumentem pro chemoterapeutický postup podávaný obvykle u nádorů skupiny ES/PNET. Dalším zajímavým pacientem je pacient s nediferencovaným, blíže nezařaditelným embryonálním sarkomem, původně vyšetřovaným jako Ewingův nediferencovaný extraoseální sarkom. Translokace t(11;22) nebyla prokázána ani na molekulární úrovni, místo ní je pacient nositelem t(4;19)(q35;q13.1-2), již dříve popsané u primitivních mezenchymálních nádorů [23] a u agresivního primitivního neuroektodermálního ES/PNET [24].

Vzhledem k nízké četnosti výskytu Ewingova sarkomu jsou studie zaměřené na korelaci sekundárních cytogenetických změn s průběhem onemocnění velmi důležité, neboť jedině na základě větších souborů jasně vyplyne význam



Obr. 7. Translokace t(2;13)(q35;q14) je diagnostická pro alveolární RMS, vyskytuje se s frekvencí 70–90 % u tohoto nádoru a je známkou horší prognózy. Zde je druhý partner translokace, derivovaný chromozom 13, zduplikován.



Obr. 8a a 8b. U této pacientky s RMS a $t(2;13)(q35;q14)$ lze pozorovat klonální vývoj, u převládajícího klonu je opět druhý partner translokace, derivovaný chromozom 13, zduplikován.

těchto změn pro prognózu. Pro sledování některých čtenějších změn lze vedle klasické cytogenetiky využít i interfázickou FISH techniku, případně mnohobarevnou FISH techniku, pokud je dostatečné množství mitóz. Posledně jmenovaná technika je užitečná pro odhalení nových kryptických translokací, které nemusí být klasickou cytogenetikou zjistitelné. Naopak zcela nevhodné je vyšetření pouze molekulárními technikami PCR, které jsou založené na zachytu některé z již známých translokací a jejich fúzních produktů. V současnosti se sledují sekundární změny delece (1p), trizomie chromozomů 8 a 12 a nebalancovaná $der(16)t(1;16)$. Původně se předpokládalo, že všechny tyto změny představují marker proliferačního zvýhodnění nádorových buněk, některé novější studie [10] spojují trizomii 8 naopak s příznivějším průběhem onemocnění, což se ukázalo i v našem souboru. Čtyři z našich pacientů s trizomií 8 žijí v kompletní remisi onemocnění. Další tři však zemřeli. Dva z nich měli v karyotypu kromě +8 indikátory negativní prognózy +12 a $der(16)t(1;16)$. Trizomie 12 bývá spojena s komplexně změněným karyotypem a v současnosti se považuje za indikátor negativní prognózy hlavně u pacientů s lokalizovaným onemocněním [12]. Všichni tři pacienti měli metastatické postižení již v době stanovení diagnózy.

Závěr

Naše zkušenosti, získané v průběhu deseti let působení v onkocytogenetické

laboratoři Kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol, potvrzují závěry vyslovené v zahraniční literatuře o smysluplnosti cytogenetického vyšetření u dětí a mladistvých s nádory kostí a měkkých tkání. Vyšetření by mělo tvořit integrální součást komplexní péče o pacienty s tímto nádorovým onemocněním, neboť může poskytnout informaci s již dnes uznávanou diagnostickou hodnotou. Zároveň pomáhá odhalit další chromozomální změny, jejichž význam pro prognózu se předpokládá a nejspíše bude v nedaleké budoucnosti na větších souborech ověřen. Z tohoto hlediska je přínosná účast v nadnárodních multicentrických studiích typu Euro-Ewing 99 či RMS-2005.

Základem úspěšnosti jakéhokoliv cytogenetického vyšetření je čerstvá nádorová tkáň s živými nádorovými buňkami. Tkáň nesmí být uchována dosud běžně zavedenou technikou fixace ve formolu, a dokonce nesmí být ani zamrazena (což nevede při použití molekulárně genetických technik). Dále musí být odebrána se zachováním podmínek přísné sterility a uložena nejlépe do speciálního cytogenetického transportního růstového média. Do cytogenetické laboratoře by měla být dopravena co nejdříve, nejpozději do 24 hodin po odběru.

Máme-li zájem, aby se výhody diagnostického vyšetření karyotypu nádorových buněk staly dostupnými pro všechny děti a mladistvé s nádory měkkých tkání a kostí, je nezbytná účinná spolupráce

mezi pediatry, operujícími chirurgy, patology, cytogenetiky a molekulárními genetiky. Všichni jmenovaní by měli být seznámeni s úrovní současných znalostí v nádorové biologii. Jedině tak mohou mít určitou představu o smysluplnosti zachování nádorové tkáně, odebrané při operačním výkonu, pro další vyšetření, kromě nezbytného vyšetření histopatologického.

Pokud se v histologicky málo diferencovaném či nediferencovaném nádoru podaří odhalit některou z diagnosticky uznávaných cytogenetických translokací či jiných specifických změn, mohou tyto změny podpořit ne zcela jednoznačnou histologickou diagnózu či být podnětem k event. přehodnocení diagnózy. Navíc jsou cytogeneticky prokázané změny předstupněm cílenějších vyšetření v oblasti zlomových míst, s následným sekvenováním kandidátních genů, což otevírá nové možnosti pro mnohem citlivější diagnostiku molekulárně genetickými technikami i pro sledování minimální zbytkové choroby a volbu cílené terapie. Proto se předpokládá, že nádorová cytogenetika bude hrát stále důležitější roli v léčebné strategii solidních nádorů.

Poděkování

Autoři děkují laborantkám D. Honsové, I. Lakomé, H. Mendlové a J. Šulcové za vynikající technickou asistenci.

Literatura

1. Koucký J a kol. Nádorová onemocnění dětí a mladistvých. Praha: Karolinum 1997.

2. Lazar A, Abruzzo LV, Pollock RE et al. Molecular diagnosis of sarcomas: chromosomal translocations in sarcomas. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1199–11207.
3. Sandberg AA. Cytogenetics and molecular genetics of bone and soft-tissue tumors. *Am J Med Genet* 2002; 115: 189–193.
4. Slater O, Shipley J. Clinical relevance of molecular genetics to paediatric sarcomas. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1187–1194.
5. Antonescu CR. The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology* 2006; 48: 13–21.
6. Miettinen M. From morphological to molecular diagnosis of soft tissue tumors. *Adv Exp Med Biol* 2006; 587: 99–113.
7. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors-Ewing sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 123(1): 1–26.
8. Zhao L, Hayes K, Van Fleet T et al. Detection of a novel reciprocal t(16;22)(q11.2;q12) in a Ewing sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2003; 140: 55–57.
9. de Alava E. Molecular pathology in sarcomas. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 130–144.
10. Zielenska M, Zhang MZ, Kwan N et al. Acquisition of secondary structural chromosomal changes in pediatric Ewing sarcoma is a probable prognostic factor for tumor response and clinical outcome. *Cancer* 2001; 91: 2156–2164.
11. Hattinger CM, Rumpler S, Strehl S et al. Prognostic impact of deletions at 1p36 and numerical aberrations in Ewing tumors. *Genes Chromosom Cancer* 1999; 24: 243–254.
12. Hattinger CM, Potschger U, Tarkkanen M et al. Prognostic impact of chromosomal aberrations in Ewing tumours. *Br J Cancer* 2002; 86: 1763–1769.
13. McManus AP, Min T, Swansbury GJ et al. Der(16)t(1;16)(q21;q13) as a secondary change in alveolar rhabdomyosarcoma. A case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 87: 179–181.
14. Day SJ, Nelson M, Rosenthal H et al. Der(16)t(1;16)(q21;q13) as a secondary structural aberration in yet a third sarcoma, extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 20: 425–427.
15. Kullendorff CM, Mertens F, Donner M et al. Cytogenetic aberrations in Ewing sarcoma: are secondary changes associated with clinical outcome? *Med Ped Oncol* 1999; 32: 79–83.
16. Steenman M, Westerveld A, Mannens M. Genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome-associated tumors: common genetic pathways. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28: 1–13.
17. ACT cytogenetics laboratory manual. In: Barch MJ (ed). ACT cytogenetics laboratory manual. 2nd ed. New York: Raven Press 1991.
18. Stejskalová E, Jarošová M, Kabíčková E et al. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma with a der(14)t(8;14)(q24;q32) and a translocation of MYC to the derivative chromosome 14 with a deleted IgH locus. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 170: 158–162.
19. Shaffer LG, Tommerup N (eds). ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, Switzerland: S. Karger 2005.
20. Rosoff PM, Hatcher S, West DC. Biphenotypic sarcoma with characteristics of both a Ewing sarcoma and a desmoplastic small round cell tumor. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 407–412.
21. Sorensen PHB, Shimada H, Liu XF et al. Biphenotypic sarcomas with myogenic and neural differentiation express the Ewing's sarcoma EWS/FLI1 fusion gene. *Cancer Res* 1995; 55: 1385–1392.
22. Thorner P, Squire J, Chilton-MacNeil S et al. Is the EWS/FLI-1 fusion transcript specific for Ewing sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor? A report of four cases showing this transcript in a wider range of tumor types. *Am J Pathol* 1996; 148: 1125–1138.
23. Richkind KE, Romansky SG and Finklestein JZ. t(4;19)(q35;q13.1): A recurrent change in primitive mesenchymal tumors? *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 87: 71–74.
24. Somers GR, Shago M, Zielenska M et al. Primary subcutaneous primitive neuroectodermal tumor with aggressive behavior and an unusual karyotype: case report. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 538–545.

Příprava protinádorové vakcíny pro pacienty s mnohočetným myelomem na bázi dendritických buněk naložených monoklonálním imunoglobulinem

The preparation of anticancer vaccine for patients with multiple myeloma on the base of monoclonal immunoglobulin loaded dendritic cells

Očadlíková D.^{1,2}, Zahradová L.^{2,3}, Kovářová L.^{1,2}, Smejkalová J.^{1,2}, Pour L.^{2,3}, Vidláková P.^{1,2}, Kyjovská D.¹, Moravcová J.¹, Rycová M.¹, Novotná H.⁴, Jelínková I.⁵, Penka M.¹, Michálek J.², Hájek R.^{1,2,3}

¹ Laboratoř experimentální hematologie a buněčné imunoterapie, Oddělení klinické hematologie, FN Brno

² Univerzitní centrum buněčné imunoterapie a Česká myelomová skupina – Univerzitní výzkumné centrum, MU Brno

³ Interní hematologická klinika, FN Brno

⁴ Oddělení klinické biochemie, FN Brno

⁵ Genex, Brno

Souhrn

Východiska: V červnu 2006 byla zahájena na našem pracovišti klinická studie fáze II zaměřená na podání protinádorové vakcíny pacientům s mnohočetným myelomem. V září 2007 bylo dokončeno vyhodnocení imunitní a klinické odpovědi u prvních čtyř pacientů. Vakcína obsahovala dendritické buňky pacienta naložené autologním monoklonálním imunoglobulinem produkovaným myelomovými buňkami. **Metody a soubor pacientů:** V rámci klinické studie fáze II byly vakcinováni čtyři pacienti s mnohočetným myelomem ve fázi stabilního či mírně aktivního onemocnění. Každému pacientovi bylo podáno šest vakcín s odstupem jednoho měsíce. Vakcína obsahovala dendritické buňky kultivované z mononukleárních buněk periferní krve pacienta naložené autologním monoklonálním imunoglobulinem podle podmínek správné výrobní praxe. Vakcína splňující kritéria bezpečnosti a jakosti byla podána pacientovi. Maturace dendritických buněk byla prokázána pomocí imunofenotypizace na průtokovém cytometru, imunologická odpověď byla hodnocena metodou ELISpot. Klinická odpověď byla sledována pomocí koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru pacientů. **Výsledky a závěr:** Metodou ELISpot byla zaznamenána imunologická odpověď u 3/4 pacientů. Hladina monoklonálního imunoglobulinu kolísala po celých dvanáct měsíců sledování, avšak nepřesáhla 25% pokles pro dosažení minimální odpovědi. Vakcína byla velmi dobře snášena bez závažných vedlejších účinků. Klinická studie pokračuje vakcinací dalších pacientů s mnohočetným myelomem.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – protinádorová vakcína – dendritické buňky

Tato práce byla podpořena projektem MŠMT LC06027.

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 biomedicinských časopisů.

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



Mgr. Darina Očadlíková Ph.D.

Laboratoř experimentální hematologie a buněčné imunoterapie
Oddělení klinické hematologie
FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: jennynka@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 6. 2008

Přijato/Accepted: 6. 12. 2008

Summary

Backgrounds: On June 2006, phase II clinical trial focused on anticancer vaccination of multiple myeloma patients, was started. On September 2007, the immune and clinical response evaluation of first four patients was finished. The anticancer vaccine contained dendritic cells loaded with monoclonal immunoglobulin produced by myeloma cells. **Methods and Patients:** Within the frame of phase II clinical trial were vaccinated four myeloma patients with stable disease. It was administered six vaccines for each patient, monthly. The dendritic cells were cultured from the patient's peripheral blood mononuclear cells and loaded with autologous monoclonal immunoglobulin under the good manufacturing practice conditions. After the safety and quality control, the satisfactory vaccine was administered to the patient. The functional characteristic of dendritic cells was evaluated using flow cytometry, the immune response was evaluated using ELISpot. The clinical response was monitored using monoclonal immunoglobulin concentration in patient's sera. **Results and Conclusion:** The immune response detected using ELISpot was observed in 3/4 patients. The monoclonal immunoglobulin concentration was changeable for all twelve months, but never exceeded the range of 25% for minimal clinical response achievement. During the vaccination, no significant toxicities or negative side-effects were observed. The clinical trial is going on with vaccination other patients with multiple myeloma.

Key words

multiple myeloma – cancer vaccines – dendritic cells

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je charakterizován zhoubnou klonální proliferací B lymfocytů. Myelomové buňky produkují monoklonální imunoglobulin (M-Ig), který obsahuje na svém povrchu idiotypové (Id) proteinové struktury (Id-protein). Jedná se o specifickou antigenní determinantu, kterou je možno využít v imunoterapii MM jako antigen asociovaný s nádorem [1]. Id-protein může být předkládán jako vysoce specifický antigen asociovaný s nádorem prostřednictvím antigen prezentujících buněk [2].

Jako nejúčinnější antigen prezentující buňky jsou v protinádorové imunoterapii využívány dendritické buňky (dendritic cells; DCs), které sehrávají klíčovou roli v aktivaci cytotoxických T lymfocytů (T lymphocytes; TLs) [3]. Vakcinace Id-proteinem naloženými DCs je jednou z možností imunoterapie u MM s cílem navodit specifickou imunitní odpověď proti nádorovým buňkám. Vzniklá protilátková i buněčná imunitní odpověď pak kontroluje růst populace myelomových buněk [1].

V roce 2003 proběhla v našem výzkumném centru první klinická studie, kde byl pacientům s MM podáván samotný Id-protein. Jednalo se o první protinádorovou vakcínu připravenou v České republice [4]. Z výsledků klinické studie však vyplynulo, že Id-protein samotný má slabý imunogenní potenciál a není schopen navodit pozorovatelnou klinickou odpověď [5]. Byla však zaznamenána imunologická odpověď (pozitivita kožního testu,

zvýšení počtu paměťových B lymfocytů) a vakcinace proběhla bez nežádoucích vedlejších účinků [5]. Vzhledem k těmto skutečnostem vzrostla snaha o nalezení antigenu se silnějším imunogenním potenciálem a o zvýšení účinnosti vakcín prostřednictvím DCs jako velmi silného adjuvans.

Při použití DCs dochází k výraznější odpovědi TLs ve srovnání se samotným Id-proteinem [6], proto jsme na našem pracovišti připravili další klinickou studii fáze II využívající DCs naložené autologním Id-proteinem, která byla zahájena v červnu 2006. Vakcinační protokol dosud dokončili čtyři pacienti.

V tomto sdělení popisujeme naše první zkušenosti s buněčnou protinádorovou vakcínou podávanou pacientům s MM.

Metody a soubor pacientů

Soubor pacientů

Z plánovaného počtu 12 pacientů byla vakcína aplikována 4 pacientům s MM. Pro zařazení do klinické studie musela být naplněna následující vstupní kritéria:

1. Předléčený nemocný se stabilním či mírně aktivním onemocněním, u kterého není indikována standardní léčba.
2. Aby mohl být přesně zaznamenán případný léčebný efekt, je vyžadován nejméně tříměsíční odstup od ukončení chemoterapie nebo udržovací léčby.
3. Vybraný pacient musí mít měřitelné množství M-Ig v séru či plazmě.

Každému pacientovi bylo intradermálně podáno celkem šest vakcín do levého ramene. Vakcína obsahující DCs na-

ložené autologním Id-proteinem byla podávána jednou měsíčně.

Před začátkem vakcinace, 3. a 6. měsíc od začátku vakcinace a dále 3. a 6. měsíc po ukončení vakcinace je pacientovi intradermálně do levého ramene podáván také samotný Id-protein. Po 24 a 48 hodinách od aplikace vakcíny či samotného Id-proteinu je sledována kožní reakce, zarudnutí či zatvrdnutí v okolí vpichu. Jedná se o specifickou imunitní reakci IV. typu [7]. Po dobu 12 měsíců od začátku vakcinace je jednou měsíčně pacientům odebráno sérum na měření koncentrace M-Ig a periferní krev na standardní vyšetření a monitorování imunitní odpovědi pomocí průtokové cytometrie. Vzorky periferní krve na monitorování specifické imunitní odpovědi metodou ELISpot jsou odebírány před začátkem vakcinace, 3. a 6. měsíc od začátku vakcinace a dále 3. a 6. měsíc po ukončení vakcinace. Steránní punkce se provádí v 1. a 6. měsíci od začátku vakcinace a 6. měsíc po jejím ukončení. Pro zhodnocení rizika autoimunitní reakce je před zahájením vakcinace a po jejím ukončení odebrán základní panel autoimunity. Studie byla schválena etickou komisí FN Brno.

Příprava protinádorové vakcíny podle podmínek správné výrobní praxe Izolace Id-proteinu

Id protein byl izolován z plazmy/séra pacientů s MM metodou afinitní chromatografie na protein-G koloně [7,8]. Z koncentrace M-Ig uvedené na žádance (údaj starý maximálně jeden měsíc, koncentrace stanovena imunoturbidimetricky

na přístroji Modular (Roche, Cobos), bylo vypočítáno množství plazmy/séra k nanesení na kolonu (Econo-Pac Column, BioRad, USA) s afinitním sorbentem (protein G, Sigma-Aldrich, Česká republika) tak, aby byla zachována vazebná kapacita kolony (30 mg Ig/1 ml proteinu G). Eluované frakce Id-proteinu byly spojeny po 5 ml a koncentrace M-Ig v jednotlivých frakcích byla stanovena pomocí imunoelektroforézy na Oddělení klinické biochemie ve Fakultní nemocnici Brno (FN Brno). Požadavek na množství Id-proteinu pro vakcinaci jednoho pacienta bylo připravit šest frakcí o koncentraci 0,8–1,2 mg Id-proteinu/ml. Frakce Id-proteinu byly zamraženy po 1 ml do -80°C . Čistota získaných frakcí byla ověřena pomocí elektroforézy na polyakrylamidovém gelu v přítomnosti dodecylsulfátu sodného (SDS-PAGE) ve Výzkumném ústavu veterinárního lékařství (VÚVeL, Brno). Požadavek na čistotu Id-proteinu byl $\geq 90\%$. Sterilita izolovaného Id-proteinu byla ověřena na Oddělení klinické mikrobiologie ve FN Brno (aerobní a anaerobní kultivace, Gramm-Giemsovo barvení) s negativním výsledkem jako podmínkou podání vakcíny pacientovi a testováním přítomnosti bakteriálního endotoxinu ve vzorku [9] pomocí LAL testu (Limulus Amebocyte Lysate PYRO-GENT 06 Plus US License, Cambrex, USA) s limitem ≤ 350 U/ml Id-proteinu.

Kultivace dendritických buněk

DCs byly získány ze 60 ml periferní krve pacienta s MM kultivací mononukleárních buněk v přítomnosti interleukinu 4 (IL-4), faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF) a tumor nekrotizujícího faktoru α jako maturačního cytokinu podle postupu standardně využívaného na našem pracovišti [10]. V den +5 kultivace byly nezralé DCs naloženy autologním Id-proteinem v množství 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Zralé DCs byly sesbírány v den +9 kultivace.

Kontrola bezpečnosti a jakosti protinádorové vakcíny

V rámci SVP byly provedeny testy bezpečnosti a jakosti připravené protinádorové vakcíny. Bezpečnost pro pacienta byla ověřena pomocí následujících vyšetření: a) aerobní a anaerobní kultivace

a Gramm-Giemsovo barvení na OKM ve FN Brno (výsledek pro podání musí být negativní), b) kontrola přítomnosti mykoplazmat pomocí metody PCR ve firmě Genex Brno (výsledek pro podání musí být negativní), c) vyšetření přítomnosti bakteriálního endotoxinu pomocí LAL testu (limit pro podání je ≤ 350 U/ml).

Kvalita připravené vakcíny byla ověřena pomocí následujících měření: a) vitalita buněk v den 0 a +9 kultivace (limit pro podání je $\geq 80\%$), b) buněčnost (limit pro podání je $\geq 0,5 \times 10^6$ DCs), c) morfologie buněk sledovaná mikroskopicky (buněčná kultura bez známek kontaminace a přítomnost panožek na DCs), d) stupeň maturace DCs pomocí imunofenotypizace na průtokovém cytometru (limit pro podání je $\geq 40\%$ HLADR/CD80 nebo CD86 pozitivních DCs). Maturace DCs byla hodnocena mírou exprese následujících povrchových antigenů: CD3 a CD14 pro odlišení TLs a monocytů, HLADR nutný pro prezentaci antigenu, CD83 vypovídající o zralosti DCs a přispívající k interakci s TLs [11], CD80 a CD86 jako kostimulační molekuly a dále jejich kombinace HLADR/CD80 a HLADR/CD86 [12].

Měření na průtokovém cytometru bylo prováděno v den 0, +5 a +9 kultivace. DCs byly inkubovány 15 min s monoklonální protilátkou, poté byl přidán PBS stabilizovaný azidem sodným a fixovány 1% paraformaldehydem. K měření byl využit průtokový cytometr FC 500 Cytomics™ (Beckman Coulter, Hialeah, USA). U DCs byly analyzovány následující povrchové antigeny a jejich kombinace: CD3-FITC/CD14-PE, HLA-DR-FITC/CD80-PE/CD83-PC5, HLA-DR-FITC/CD86-PE/CD83-PC5 (vše Immunotech, Marseille, Francie).

Vakcína vyhovující parametrům bezpečnosti a jakosti pro podání pacientovi byla po centrifugaci buněk přenesena do 1 ml fyziologického roztoku a po schválení ošetřujícím lékařem podána pacientovi.

Monitorování klinické a imunologické odpovědi

Vyšetření zahrnovala monitorování imunitního systému a jeho reakci na vakcínu. Klíčové bylo hodnocení léčebné účinnosti. Léčebná odpověď byla hodnocena dle EBMT kritérií [13]. Za léčebnou od-

pověď je považována minimální odpověď (pokles M-Ig v séru pacienta alespoň o 25%) [13].

Specifická imunitní odpověď byla hodnocena metodou ELISpot na přístroji AID EliSpot Reader System (AID, Německo). Byla měřena specifická aktivace imunitního systému DCs naloženými Id-proteinem na základě produkce intracelulárního interferonu gama (IFN- γ) na úrovni jednotlivé buňky [14]. K testování byl využit komerční kit EliSpot Interferon- γ Assay Kit (AID, Německo) a postupováno bylo dle pokynů výrobce [15].

Nespecifická imunitní odpověď byla hodnocena pomocí diferenciálního krevního obrazu a průtokové cytometrie.

Specifická imunitní reakce IV. typu byla hodnocena pomocí kožního testu s Id-proteinem [7].

Výsledky

Pro klinické aplikace je klíčová standardizace laboratorních postupů a dodržování zásad správné výrobní praxe. Na našem pracovišti bylo v podmínkách SVP připraveno a podáno celkem 24 protinádorových vakcín, šest vakcín pro jednotlivého pacienta s MM.

U 3/4 pacientů byla zaznamenána imunologická odpověď. Hladina monoklonálního imunoglobulinu kolísala po celých 12 měsících sledování, avšak nepřesáhla 25% pokles pro dosažení minimální odpovědi. Vakcína byla velmi dobře snášena bez závažných vedlejších účinků.

Parametry vakcíny

Id-protein

Id-protein izolovaný metodou afinitní chromatografie podle podmínek SVP byl testován z hlediska bezpečnosti a jakosti. U každého pacienta bylo připraveno a zamraženo 12 frakcí Id-proteinu o koncentraci 1 mg/ml (0,85–1,04 mg/ml) s čistotou 95,91% (91,42–96,94%), medián (min-max). Požadavek na koncentraci a čistotu Id-proteinu byl splněn u všech 4 pacientů (tab. 1).

V rámci kontroly bezpečnosti byly provedeny také testy sterility izolovaného Id-proteinu. Testována byla přítomnost bakteriálního endotoxinu, aerobní a anaerobní kultivace a Gramm-Giemsovo barvení. Limit pro přítomnost bakteriálního endotoxinu a požadavky na negativní vý-

Tab. 1. Výroba Id-proteinu. Koncentrace Id-proteinu byla stanovena imunoelktroforeticky, čistota pomocí imunoelktroforézy na SDS-PAGE. Z hlediska bezpečnosti byl izolovaný Id-protein testován také na přítomnost bakteriálního endotoxinu a byla provedena aerobní a anaerobní kultivace a Gramm-Giemsovo barvení. Výsledky jsou shrnuty v tabulce, u koncentrace a čistoty Id-proteinu je uveden medián u všech 4 pacientů s jeho minimem a maximem.

	Koncentrace (mg/ml)	Čistota (%)	Endotoxin (≤ 350 U/ml)	Mikrobiologie (aerobní, anaerobní kultivace; Gramm-Giemsovo barvení)
pacient 1	1,01	96,62	vyhovující	negativní
pacient 2	0,85	96,94	vyhovující	negativní
pacient 3	1,04	91,42	vyhovující	negativní
pacient 4	0,98	95,20	vyhovující	negativní
medián	1,00	95,91	$\leq 0,5$ U/ml	negativní
minimum	0,85	91,42		
maximum	1,04	96,94		

Tab. 2. Dendritické buňky naložené Id-proteinem. Pro klinické podání DCs naložených Id-proteinem je důležitá vitalita buněk v den podání (den +9) a počet buněk. Hodnoty jsou vyjádřeny pomocí mediánu, minima a maxima.

	Vitalita-den +9 průměr (%)	Počet buněk ($\times 10^6$)
pacient 1 (medián – 6 vakcín)	85,0	8,7
pacient 2 (medián – 6 vakcín)	90,5	10,6
pacient 3 (medián – 6 vakcín)	90,0	6,1
pacient 4 (medián – 6 vakcín)	93,5	8,6
medián (24 vakcín)	90,0	8,7
minimum	66,0	0,9
maximum	98,0	32,0

Tab. 3. Imunofenotypizace dendritických buněk naložených Id-proteinem. Po celou dobu kultivace v den 0, +5 a +9 byl monitorován imunofenotyp DCs na průtokovém cytometru. V tabulce jsou zaznamenány vybrané povrchové antigeny a změny v jejich expresi v den 0 a +9 pro 24 vyrobených vakcín. Hodnoty jsou vyjádřeny pomocí mediánu, minima a maxima.

	CD14+ (%)		CD83+ (%)		HLADR/CD86+ (%)	
	den 0	den +9	den 0	den +9	den 0	den +9
pacient 1 (medián – 6 vakcín)	2,9	0,2	0,4	25,1	3,7	94,4
pacient 2 (medián – 6 vakcín)	2,8	0,3	0,4	13,9	5,0	93,9
pacient 3 (medián – 6 vakcín)	5,0	0,1	0,3	43,8	4,8	97,9
pacient 4 (medián – 6 vakcín)	3,8	0,2	0,3	23,3	4,6	95,4
medián (medián – 24 vakcín)	3,5	0,2	0,3	30,0	4,7	95,0
min	1,0	0	0	5,0	1,5	50,1
max	12,9	6,7	0,9	91,3	14,0	99,3
p		0,02		0,019		0,021

sledky testů sterility byly splněny u všech 24 podaných vakcín (tab. 1).

Kultivace dendritických buněk

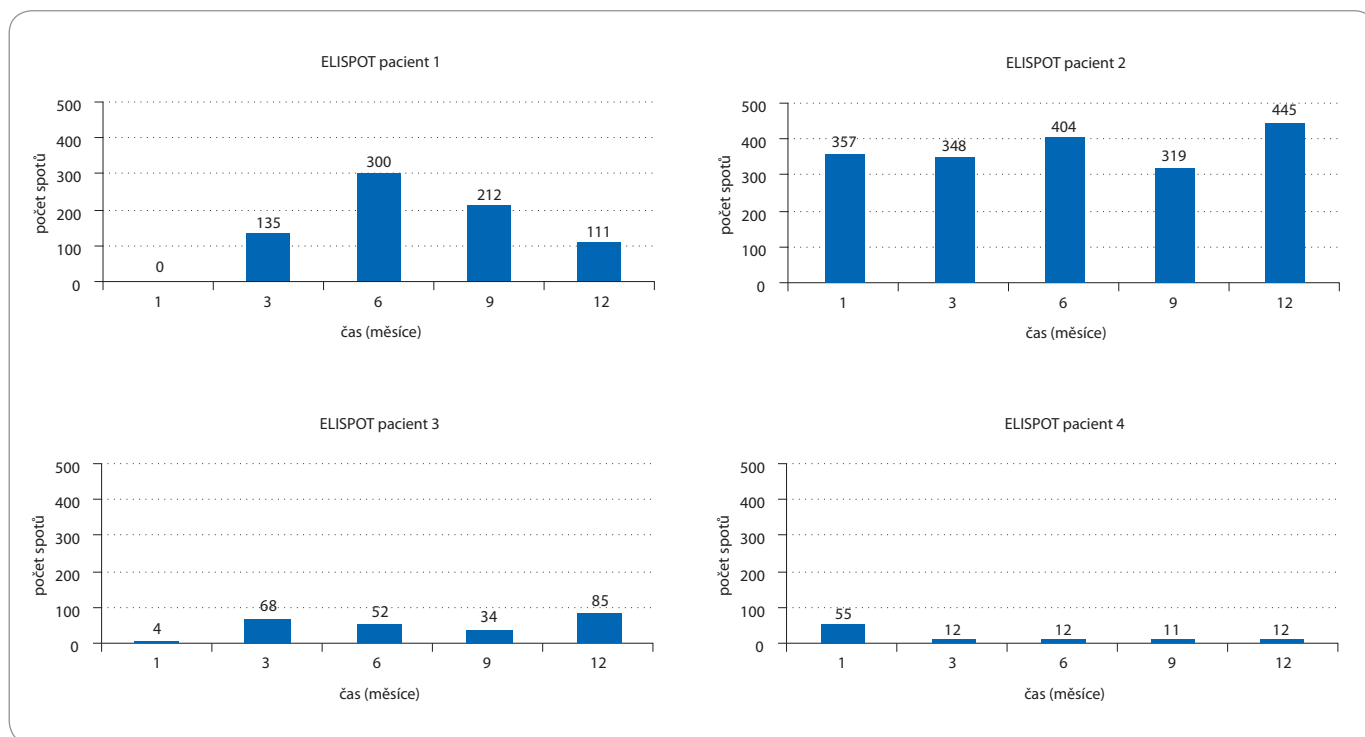
DCs pacientů byly kultivovány podle podmínek SVP po dobu devíti dnů v pří-

tomnosti GM-CSF a IL-4. V den +5 kultivace byly DCs naloženy Id-proteinem a v den +6 maturovány pomocí TNF- α . V den 0 a +9 kultivace byla měřena vitalita buněk a buněčnost kultury. V den 0, +5 a +9 byla sledována morfologie DCs.

Vitalita DCs u všech 24 vakcín v den +9 byla 90 % (66,0–98,0 %), medián (min-max). U jedné vakcíny byla vitalita nižší než její limit pro podání (≥ 80 %), a to pouhých 66 %. Přesto byla vakcína ošetřujícím lékařem pacienta schválena k podání vzhledem k naplnění celkové podmínky podání (obsahuje-li alespoň $0,5 \times 10^6$ živých DCs, z nichž minimálně 40 % je HLADR/CD80 nebo CD86 pozitivních). Množství získaných DCs bylo velmi různorodé a lišilo se jak mezi pacienty, tak mezi jednotlivými experimenty u téhož pacienta. Ze 60×10^6 mononukleárních buněk periferní krve bylo získáno $8,7 \times 10^6$ DCs ($0,9$ – $32,0 \times 10^6$), medián (min-max). Výsledky vitality a buněčnosti jsou shrnuty v tab. 2.

V rámci testování bezpečnosti vakcíny bylo v den +8 kultivace prováděno testování na přítomnost mykoplasmat a bakteriálního endotoxinu ve vakcíně. Dále byly provedeny testy sterility jako Gramm-Giemsovo barvení (den +8), aerobní a anaerobní kultivace (den +5) a aerobní kultivace supernatantu odebraného po sklizení buněk (den +9). Limitní množství endotoxinu ≤ 350 U/ml bylo splněno u 100 % (24/24) vakcín. Ostatní testy sterility splňovaly u 100 % (24/24) vakcín požadavek na negativní výsledek.

Imunofenotypizace DCs vypovídající o jejich zralosti byla hodnocena na průtokovém cytometru. V kultuře během 9denní kultivace dochází k přeměně monocytů na DCs, což se projevuje statisticky významnou ztrátou exprese antigenu CD14 z 3,5 % (1,0–12,9 %) v den 0 na 0,2 % (0–6,7 %) v den +9, $p = 0,020$. DCs postupně vyžívají, o čemž vy-



Obr. 1. Měření specifické imunitní odpovědi metodou ELISpot. Metodou ELISpot byl měřen „počet spotů“, tedy počet TLs aktivovaných DCs naložených autologním Id-proteinem u 4 pacientů. Aktivace TLs je měřena na začátku vakcinace, 3. a 6. měsíc od začátku vakcinace, dále 3. a 6. měsíc po ukončení vakcinace. Imunitní odpověď byla zaznamenána u pacientů č. 1, 2 a 3, kde počet spotů v průběhu vakcinace přesáhl počet spotů na začátku vakcinace.

povídá také statisticky významné zvýšení exprese antigenu CD83 z 0,3 % (0–0,9 %) v den 0 na 30 % (5,0–91,3 %) v den +9 s $p = 0,019$ a statisticky významným zvýšením exprese kombinace antigenů HLA-DR/CD86 ze 4,7 % (1,5–14,0 %) v den 0 na 95 % (50,1–99,3 %) v den +9, $p = 0,021$. Výsledky jsou shrnuty v tab. 3, kde jsou zaznamenány mediány procentuálních hodnot exprimovaných antigenů v den 0 a +9 kultivace DCs s jejich minimy a maximy a statistická významnost.

Klinická a imunologická odpověď na vakcínu

Imunologická odpověď

Specifická aktivace imunitního systému na základě produkce aktivačního markeru IFN- γ hodnocená na úrovni jednotlivé buňky metodou ELISpot byla pozitivní u 3/4 pacientů. U pacienta č. 4 nebyla zaznamenána žádná imunitní odpověď, pouze pokles průměrného počtu spotů oproti vstupní hodnotě (obr. 1). U pacienta č. 2 se objevila pozitivita již na počátku vakcinace (průměrně 357 spotů), avšak došlo ke zvý-

šení počtu spotů 6. měsíc (průměrně 404 spotů) a 9. měsíc (445 spotů) od začátku vakcinace (obr. 1). U pacienta č. 3 byla zaznamenána pozitivní odpověď ve 3.–12. měsíci sledování s maximem ve 12. měsíci (průměrně 85 spotů), u pacienta č. 1 byla rovněž zaznamenána pozitivní odpověď ve 3.–12. měsíci sledování s maximem v 6. měsíci sledování (průměrně 300 spotů) (obr. 1).

Nespecifickou reakci imunitního systému na základě flow cytometrického panelu nelze zatím statisticky hodnotit vzhledem k malému počtu pacientů, kteří dokončili vakcinační protokol.

Oddálený test hypersenzitivity po podání samotného Id-proteinu byl zcela negativní u pacienta č. 2, pozitivní u pacienta č. 1 a 3 a nehodnotitelný u pacienta č. 4, u kterého byla reakce pozitivní již při zahájení vakcinace.

Klinická odpověď

Základním parametrem pro sledování klinické odpovědi na vakcínu byla hladina M-Ig v séru pacientů. Během vakcinace a po dobu šesti měsíců po jejím ukon-

čení nebyla zaznamenána klinická odpověď u žádného pacienta, avšak zároveň nedošlo ani k progresi nemoci u žádného z pacientů. Hladina M-Ig kolísala po celou dobu sledování, pokles koncentrace oproti vstupní hodnotě se pohyboval v rozmezí 0–14,6 % s mediánem 9,3 %, avšak nikdy nepřesáhl 25 % pro dosažení minimální odpovědi. U všech čtyř vakcinovaných pacientů trvalo stabilní onemocnění po celou dobu sledování (12 měsíců).

Nežádoucí účinky a reakce na vakcínu

U prvních 4 pacientů, resp. 24 podaných vakcín, jsme v průběhu vakcinační studie nezaznamenali závažnou toxickou reakci. U 29 % (7/24) aplikací došlo po podání vakcíny ke vzniku zarudnutí v místě aplikace, u 63 % (15/24) aplikací došlo i ke vzniku zatvrdnutí. Medián vymizení lokální reakce byl 4 dny (2–6). U jednoho pacienta byly zaznamenány subfebrilie do 37,2 °C po každém podání vakcíny.

Závěr a diskuze

Pro klinické aplikace je klíčová standardizace laboratorních postupů a dodržování

zásad správné výrobní praxe. V červnu 2006 byla na našem pracovišti zahájena klinická studie fáze II nazvaná „Vakcinace pacientů dendritickými buňkami naloženými monoklonálním imunoglobulinem“, v rámci níž jsou v podmínkách SVP připravovány protinádorové vakcíny pro pacienty s MM. Tato klinická studie byla schválena Státním ústavem kontroly léčiv (SÚKL) České republiky. Do studie bude zařazeno celkem 12 pacientů s MM se stabilním onemocněním. Vakcinační protokol byl ukončen u prvních 4 pacientů.

Pro každého pacienta bylo připraveno šest vakcín obsahujících DCs naložené autologním Id-proteinem, celkem bylo tedy připraveno a podáno 24 vakcín. Vakcína byla aplikována jednou měsíčně po dobu půl roku.

V této práci jsou shrnuty výsledky především laboratorní části studie, která probíhala podle podmínek SVP. Laboratorní příprava protinádorové vakcíny zahrnovala izolaci Id-proteinu s využitím afinitní chromatografie, kontrolu bezpečnosti a jakosti, dále přípravu zralých DCs naložených autologním Id-proteinem s kontrolou bezpečnosti a jakosti celé vakcíny a kontrolu funkční charakteristiky DCs pomocí imunofenotypizace na průtokovém cytometru. U všech 24 podaných vakcín byla splněna kritéria testů bezpečnosti a jakosti pro podání vakcíny pacientovi stanovená institucí SÚKL České republiky. Pouze u jedné vakcíny byla nižší vitalita buněk oproti stanovenému limitu, avšak vzhledem ke splnění celkového kritéria k podání (alespoň $0,5 \times 10^6$ živých DCs minimálně 40% HLADR+CD80/86 pozitivních) byla vakcína schválena ošetřujícím lékařem k podání.

U 3/4 pacientů byla zaznamenána imunologická odpověď na vakcínu meto-

dou ELISpot. Při hodnocení kožního testu došlo u 3/4 pacientů po podání k zarudnutí v místě injekce, u 3/4 pacientů k místnímu zatvrdnutí. Medián vymizení lokální reakce byl čtyři dny (2–6). Monitorování imunitního systému pomocí průtokové cytometrie nelze zatím statisticky hodnotit vzhledem k malému počtu pacientů. Dosud získaná data a literární údaje svědčí o tom, že přes prokázání imunologické odpovědi na vakcínu tato nekoreluje s odpovědí klinickou [6,16].

U prvních 4 pacientů nebyla zaznamenána klinická odpověď na vakcínu ve smyslu poklesu M-Ig v periferní krvi pacientů. Tyto výsledky korelují s výsledky ostatních pracovišť, kde probíhaly klinické studie s DCs naloženými Id-proteinem pro pacienty s MM [6,16,17].

Velmi důležitá je skutečnost, že po celou dobu vakcinace nebyly zaznamenány žádné závažné negativní vedlejší účinky či projevy toxicity a kvalita vakcíny byla srovnatelná se zahraničními klinickými studiemi [6,17,18]. Navíc po celou dobu sledování pacientů (šest měsíců vakcinace + šest měsíců imunomonitoring) nedošlo k progresi ani u jednoho ze čtyř vakcinovaných pacientů, u všech trvalo stabilní onemocnění. Vzhledem k prokázané imunitní reakci organismu na vakcínu a k zanedbatelným nežádoucím účinkům je tedy nezbytné pokračovat ve vývoji účinnějších protinádorových vakcín.

Literatura

1. Österborg A, Yi Q, Bergenbrant S et al. Idiotypic immunization combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in myeloma patients induced type I, major histocompatibility complex-restricted, CD8- and CD4-specific T-cell responses. *Blood* 1998; 91: 2459–2466.
2. Titzler S, Christensen O, Bohlen H et al. Vaccination of multiple myeloma patients with idiotype-pulsed dendritic cells. Immunological and clinical aspects. *Br J Haematol* 2000; 108: 805–816.

3. Brossart P, Wirths S, Kanz L et al. Dendritic cells in cancer vaccines. *Exp Hematol* 2001; 29: 1247–1255.
4. Büchler T, Hanák L, Smejkalová J et al. Využití monoklonálního imunoglobulinu k přípravě protinádorové vakcíny u nemocných s mnohočetným myelomem – první zkušenosti z klinické studie. *Klin Onkol* 2004; 17: 64–67.
5. Zahradová L, Büchler T, Hájek R et al. Protinádorová vakcína s využitím monoklonálního imunoglobulinu u nemocných s mnohočetným myelomem – výsledky klinické studie fáze II. *Klin Onkol* 2006; 1: 26–29.
6. Reichardt V, Okada CY, Levy R et al. Idiotype vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a feasibility study. *Blood* 1999; 93: 2411–2419.
7. Massaia M, Borriore P, Battaglio S et al. Idiotype vaccination in human myeloma: generation of tumor-specific immune responses after high-dose chemotherapy. *Blood* 1999; 94: 673–683.
8. Kwak LW, Taub DD, Bryant EM et al. Transfer of myeloma idiotype-specific immunity from an actively immunised marrow donor. *Lancet* 1995; 345: 1016–1020.
9. Friberger P, Knos M, Mellstam L. Endotoxin and their detection with the Limulus Amebocyte Lysate Test. New York: Alan R. Liss 1982: 195–206.
10. Očadlíková D, Kovářová L, Michálek J et al. Identifikace myelom-specifických T-lymfocytů na základě produkce interferonu gama. Edukační sborník XXVIII. brněnské onkologické dny a XVIII. konference pro sestry a laboranty 26.–28. května 2004; 53: 113–116.
11. Zhou LJ, Tedder TF. Human blood dendritic cells selectively express CD83, a member of the immunoglobulin superfamily. *J Immunol* 1995; 154: 3821–3835.
12. Schulze J, Nadler LM, Gribben JG. B7-mediated costimulation and the immune response. *Blood Rev* 1996; 10: 111–127.
13. Blade J, Samson D, Reece D et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115–1123.
14. Bergenbrant S, Yi Q, Osterborg A et al. Modulation of anti-idiotypic immune response by immunization with the autologous M-component protein in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 1996; 92: 840–846.
15. Titzler S, Christensen O, Bohlen H et al. Vaccination of multiple myeloma patients with idiotype-pulsed dendritic cells: immunological and clinical aspects. *Br J Haematol* 2000; 108: 805–816.
16. Yi Q, Desikan R, Munshi N et al. Optimizing dendritic cell-based immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117: 297–305.
17. Ridgway D. The first 1000 dendritic cells vaccines. *Cancer Invest* 2003; 21: 873–886.
18. Zeis M, Frenke H, Steinmann J et al. Dendritic cells pulsed with idiotypic determinants induce anti-tumor immunity against established multiple myeloma. *Blood* 1998; 92: 4229–4237.

Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem a irinotekanem (XELIRI) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Bevacizumab in combination with capecitabine and irinotecan (XELIRi) in treatment of metastatic colorectal cancer

Kocáková I., Kocák I., Svoboda M., Němeček R., Řehák Z., Standara M.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Incidence i mortalita pro zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku v České republice patří mezi nejvyšší na světě. Ročně je nově diagnostikováno přes 7 500 pacientů. Přibližně kolem 25 % pacientů je diagnostikováno ve IV. klinickém stadiu a v průměru více než 50 % pacientů s iniciálně operabilním onemocněním dříve nebo později relabuje. Nejenom z tohoto pohledu nabývá management paliativní protinádorové léčby kolorektálního karcinomu velkého významu. **Pozorování:** V roce 2005 jsme vytvořili protokol, v rámci něhož bylo 16 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčeno v první linii paliativní protinádorové léčby režimem XELIRI (kapecitabin, irinotekan) + bevacizumab. Režim prokázal vysokou protinádorovou účinnost (78 % léčebných odpovědí, medián TTP: 12 měsíců, jednoleté přežití dosahovalo 100 % pacientů) a výbornou toleranci. V souboru nemocných nebyla zaznamenána žádná závažná G3 nebo G4 toxicita, ojediněle byl pozorován vzestup krevního tlaku. V textu prezentujeme kazuistiku 55letého pacienta, který již po 4 sériích léčby režimem XELIRI + bevacizumab dosáhl kompletní remise onemocnění, která přetrvávala po dobu dalších 9 měsíců (TTP 13 měsíců). **Závěr:** Z pohledu efektivity a toxicity léčby předurčuje úspěšná volba režimu první linie další vývoj onemocnění včetně délky celkového přežití pacientů. Na našem pilotním souboru jsme ověřili, že režim XELIRI + bevacizumab je režimem s velmi dobrou efektivitou a tolerancí, navíc vhodný k ambulantnímu podávání.

Klíčová slova

nádory tlustého střeva a konečníku – chemoterapie – cílená léčba – bevacizumab – irinotekan – kapecitabin

Summary

Backgrounds: Incidence and mortality rates of colorectal malignancies in the Czech Republic are one of the highest in the world since over 7,500 patients are diagnosed yearly. About 25% of patients are diagnosed in clinical stage IV and in average more than 50% of patients who are diagnosed initially with resectable disease will relapse sooner or later. Management of palliative treatment of colorectal cancer therefore is becoming of a great importance. **Observation:** We designed a study protocol in 2005 and 16 patients with metastatic colorectal cancer were treated accordingly in the first line setting with XELIRI regimen (capecitabine, irinotecan) + bevacizumab. The regimen has proven high antitumor effectiveness (78% responses to treatment, median TTP: 12 months, 1-year survival reached 100% of patients) and excellent tolerance. No serious grade G3 or G4 toxicity was observed. Increase of blood pressure was observed sporadically within the group. We present below the case of 55 year old patient who underwent treatment of 4 cycles of XELIRI + bevacizumab and reached complete remission of the disease which lasted over the next 9 months (TTP 13 months). **Conclusion:** Successful choice of a regimen of the first line treatment determines the next course of a disease including duration of patient's overall survival. We have confirmed within our pivotal population that combination treatment XELIRI + bevacizumab is a very effective and well tolerated regimen moreover suitable for administration at outpatient setting.

Key words

colorectal cancer – chemotherapy – targeted therapy – bevacizumab – irinotecan – capecitabine

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

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

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

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



MUDr. Ilona Kocáková, Ph.D.

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

Obdrženo/Submitted: 3. 2. 2009

Přijato/Accepted: 10. 3. 2009

Úvod

Incidence i mortalita pro zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku (dále jen zkratka CRC – colorectal cancer) v ČR patří mezi nejvyšší na světě. Ročně je v ČR nově diagnostikováno přes 7500 pacientů. Léčba CRC je podobně jako u ostatních nádorů nejúspěšnější tehdy, je-li nádor zachycen včas. Stále je však kolem 25 % pacientů nově diagnostikováno ve IV. klinickém stadiu a v průměru více než 50 % pacientů s iniciálně operabilním onemocněním dříve nebo později relabuje [1]. Cílem léčby pacientů s metastatickým onemocněním je prodloužení života a zachování jeho kvality. Farmakoterapie metastatického CRC prodělává rychlý a dynamický vývoj. V současné době máme v dané indikaci k dispozici 5-fluorouracil, modulovaný leukovorinem, cytostatika III. generace (oxaliplatin, irinotekan, kapecitabin, raltitrexed), a zejména látky, které zařazujeme do skupiny „cílené biologické léčby“ (bevacizumab, cetuximab, panitumumab). Cílená biologická léčba prodlužuje celkové přežití (OS) a čas do progresu nemoci (TTP) bez zhoršení kvality života, a to v nejrušnějších podskupinách nemocných s pokročilým CRC [2]. Vznik cílené biologické léčby by nebyl možný bez současných poznatků o procesu kancerogeneze a diverzity nádorové buňky, kterých bylo dosaženo použitím moderních technologií molekulární biologie a genetiky.

V naší kazuistice popisujeme případ pacienta s metastatickým CRC, který dosáhl časné, enormní a dlouhodobé odpovědi na I. linii paliativní protinádorové léčby, která probíhala v režimu XELIRI (kapecitabin – XELoda, Irinotekan) s bevacizumabem.

Bevacizumab je humanizovanou monoklonální protilátkou, která se váže na

protein zvaný vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), klíčový mediátor angiogeneze, a tím inhibuje vazbu VEGF na jeho receptory, receptor Flt-1 (VEGFR-1) a KDR (VEGFR-2) na povrchu endoteliálních buněk. Neutralizace biologické aktivity VEGF vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových cév, a tím inhibuje růst nádoru. Na straně druhé mechanismus účinku bevacizumabu předurčuje tuto látku k protinádorové léčbě založené na kombinaci bevacizumabu s klasickými cytostatiky, která mají naopak přímý cytotoxický potenciál [3]. Z podávání bevacizumabu a chemoterapie (CHT) profitují pacienti bez ohledu na věk, pohlaví, výkonnostní stav, lokalizaci primárního nádoru, počet metastatických ložisek, trvání metastatického postižení a exprese biomarkerů (k-ras, b-raf, mutace p53, exprese p53, exprese VEGF). Zjednodušeně řečeno bevacizumab cíleně postihuje jeden ze základních dějů odehrávajících se v průběhu kancerogeneze, angiogenezi, a proto ani neexistuje žádný kritický prediktor odpovědi na léčbu. Léčbu bevacizumabem je potřeba zahájit co nejdříve a pokračovat v ní do progresu onemocnění, pokud toxicita CHT na bázi fluoropyrimidinů vede k modifikaci režimu (vynechání oxaliplatin, irinotekanu, případně i fluoropyrimidinů) před dokumentovanou progresí nemoci, je důležité pokračovat v aplikaci samotné antiangiogenní léčby [2,3].

Z hlediska bezpečnosti podávání bevacizumabu mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, drobné slizniční krvácení a mírná proteinurie. Kontraindikací k aplikaci bevacizumabu jsou těhotenství, neléčené metastázy do CNS a přecitlivělost na látky produkované

ovariálními buňkami čínských křečků a na složky přípravku.

Od roku 2005 bylo možné v komplexních onkologických centrech aplikovat bevacizumab (Avastin, Roche) u pacientů s metastatickým CRC v rámci tzv. Specifického léčebného programu (SLP) hrazeného výrobcem. V Masarykově onkologickém ústavu byla část pacientů zařazených do tohoto programu léčena bevacizumabem v kombinaci s režimem XELIRI (protokol viz tab. 1). Volba režimu XELIRI + bevacizumab vycházela z těchto poznatků a předpokladů:

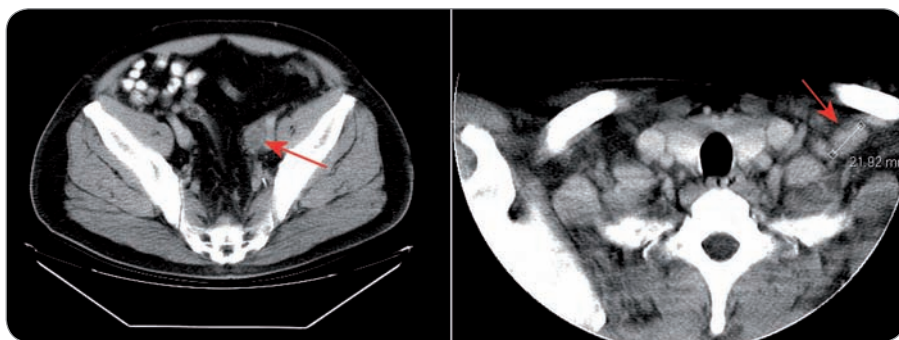
1. Prokazatelná protinádorová účinnost kapecitabinu a irinotekanu v léčbě metastazující CRC [2].
2. Srovnatelná účinnost kombinace kapecitabinu a irinotekanu (režim XELIRI) v porovnání s režimem FOLFIRI [4].
3. Lepší bezpečnostní profil kombinace XELIRI versus FOLFIRI bez nutnosti centrálního žilního přístupu [4].
4. Prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace kapecitabin a bevacizumab v preklinických studiích [5].
5. Evidentní synergistická protinádorová účinnost kombinace irinotekan a bevacizumab v preklinických studiích [5].
6. Absence kumulativní toxicity irinotekanu (v porovnání s přípravkem oxaliplatin)
7. Možnost plně ambulantní léčby.

Vypracovali jsme protokol určující vstupní podmínky k zahájení léčby a vyhodnocující efektivitu a toleranci uvečené léčby. Léčbu mohli obecně podstoupit všichni pacienti s metastatickým CRC, kteří dosud nebyli léčeni žádnou paliativní systémovou protinádorovou léčbou, u kterých se nevyskytovaly skuteč-

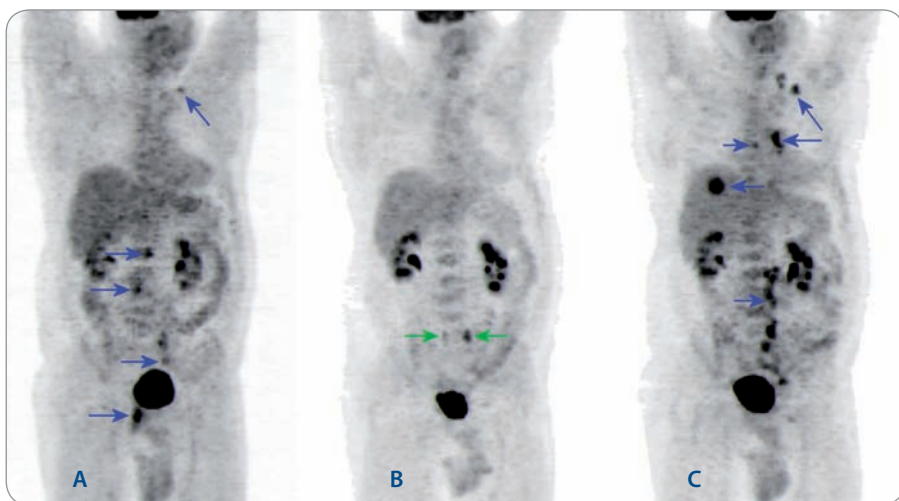
Tab. 1. Léčebné schéma režimu XELIRI + bevacizumab.

Léčebné schéma – XELIRI a bevacizumab

Medikace:	
Bevacizumab (Avastin)	7,50 mg/kg byl podáván i.v. jednou za 3 týdny (první aplikace na 90 minut, následně 60 minut, třetí a další aplikace na 30 minut)
Kapecitabin (Xeloda)	1 000 mg/m ² 2× denně, den 1–14, interval 3 týdny
Irinotekan	250 mg/m ² , i.v. interval 3 týdny
Premedikace:	
Atropin, Dexamed, Ondemet	



Obr. 1. Vstupní CT vyšetření. Na obrázku vlevo CT vyšetření zobrazuje v pánvi vlevo podél cévního svazku patologický uzlinový infiltrát (červená šipka). Na obrázku vpravo jsou při CT vyšetření krku zachyceny tři viditelné zvětšené lymfatické uzliny patologické vizáže v oblasti levé klíční kosti (červená šipka).



Obr. 2. 18F-FDG PET sken, MIP (maximum intensity projections).

A. před zahájením léčby, B. v jejím průběhu, C. při progresi onemocnění.

A. Ložiska vyšší konzumpce glukózy (modré šipky) v levém nadklíčku, retroperitoneálních uzlinách, ilických uzlinách vlevo a v pánvi retrovesikálně odpovídající primárnímu tumoru rekta. B. Vymizení výše popsaných ložisek hypermetabolismu glukózy, tj. dosažení PET kompletní remise, po 4 sériích léčby. Oboustranně zachycena vřeténka aktivní moči v ureterech – odpovídající vylučování radiofarmaka močí (zelené šipky). C. Znovu se zobrazují ložiska patologického hypermetabolismu glukózy (modré šipky) po 13 měsících od zahájení léčby, a to ve více uzlinách levého nadklíčku, v mediastinu a levém plicním hilu, seg. VIII. pravého laloku jater a ve více uzlinách retroperitonea vlevo a levostranných ilických uzlinách.

nosti, jež by kontraindikovaly podání kterékoliv ze tří použitých protinádorových látek a jejichž stav tělesné výkonnosti (PS – performance status) byl hodnocen stupni 0–2 dle WHO klasifikace. Z léčby režimem XELIRI + bevacizumab byli vyloučeni nemocní s následujícími charakteristikami: metastázy v centrálním nervovém systému, uplynutí méně než 28 dnů od velkého chirurgického výkonu, alergie na jakoukoliv ze složek režimu, hladina bilirubinu vyšší než 3násobek horní hranice normálního rozmezí, dosud

neřešená střevní neprůchodnost nebo vysoké riziko jejího vzniku, těžké poškození kostní dřeně, těžké poškození renálních funkcí (clearance kreatininu méně než 30 ml/min), těžké a neočekávané reakce na léčbu fluoropyrimidiny v anamnéze, pacienti se známým deficitem dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD).

Výsledky léčby

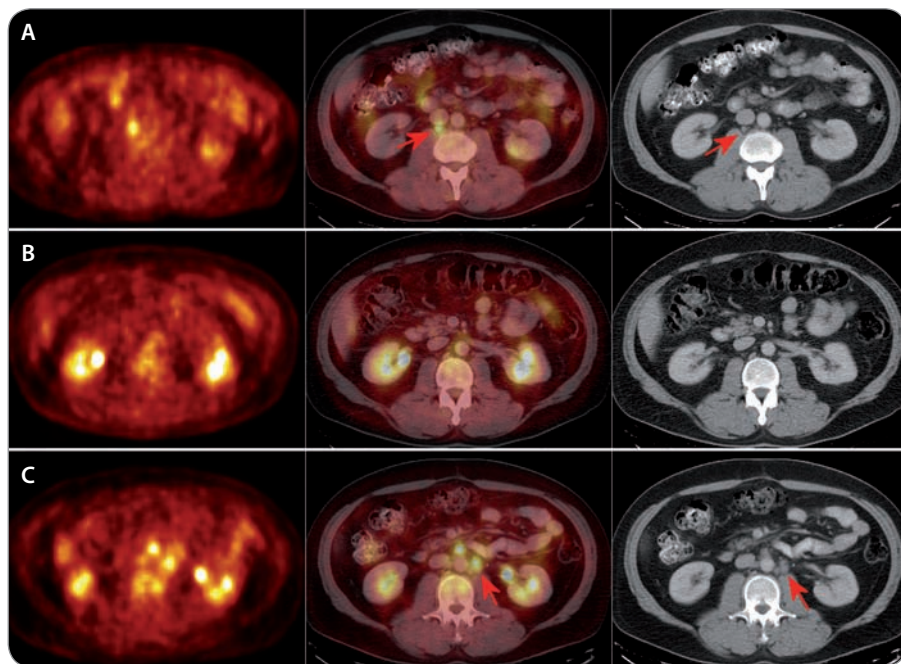
Do léčebného protokolu XELIRI + bevacizumab jsme v roce 2005 zařadili 16 pacientů, 11 mužů, 5 žen, medián věku 53 let

(39–67 let). U 11 pacientů se jednalo iniciálně o klinické stadium IV. Postižení jater bylo dominujícím místem orgánové diseminace, a to u 13 nemocných. Počet metastatických lokalit byl v rozmezí 1–4, medián 2. Režim prokázal vysokou protinádorovou účinnost (78 % léčebných odpovědí, TTP: 12 měsíců, prakticky u všech nemocných byl dokumentován výrazný pokles nádorových markerů, jednoleté přežití dosahovalo 100 % pacientů) a výbornou toleranci. V souboru nemocných nebyla zaznamenána žádná život ohrožující toxicita, zhoršené hojení operačních ran, perforace gastrointestinálního traktu. Ojedinelý vzestup krevního tlaku pozorovaný v souvislosti s podáním bevacizumabu byl zvládnutelný pomocí standardní perorální antihypertenzní léčby.

Popis případu kompletní remise při aplikaci bevacizumabu s režimem XELIRI

V kazuistice popisujeme případ muže narozeného v roce 1955, u kterého byl na přelomu dubna a května 2005 nově diagnostikován tumor rekta. Vzhledem k potížím s vyprazdňováním, které vycházely z uložení tumoru (distální okraj 4 cm od svěrače) a jeho exofytického růstu, bylo indikováno založení derivační sigmoideostomie. Operační výkon, při kterém byla provedena také amputace rekta, byl proveden v červenci 2005. Histologické vyšetření resekátu tumoru prokázalo špatně diferencovaný tubulární adenokarcinom, patologický staging pT3pN2. V primárním tumoru byla přítomna velmi vystupňovaná endovaskulární i perineurální propagace nádoru s lymfangoinvazí. V rámci stagingových vyšetření bylo zjištěno postižení uzlin levého nadklíčku (3 patologické uzliny o velikosti 22 mm, 9 mm a 13 mm (obr. 1), které bylo histologicky verifikováno, s identickým nálezem tubulárního adenokarcinomu. V játrech byla detekována 11mm solitární metastáza na rozhraní segmentů S7 a S7 v blízkosti větvení cév. CT vyšetření břicha a pánve dále zobrazilo uzlinový infiltrát vlevo parailicky a uzlinu retrokaválně pod ledvinným hilem a další retrokrurálně (obr. 1). Nádorové markery CEA a CA 19–9 byly od počátku negativní.

Kromě dobře kompenzované hypertenze a komplikace s pooperačním ho-



Obr. 3. Fúze 18F-FDG PET/CT – všechny 3 řezy jsou lokalizovány přibližně do úrovně dolního okraje jater. A. před zahájením léčby, B. v jejím průběhu, C. při progresi onemocnění. A. V květnu 2005 je znatelný hypermetabolismus glukózy v retrokavální lymfatické uzlině. B. V průběhu léčby – v listopadu 2005 – pak dochází k vymizení konzumpce glukózy. C. V září 2006 je detekován hypermetabolismus glukózy ve více uzlinách v retroperitoneu.

jením rány v perianální oblasti, kde přechodně došlo k její dehiscenci, neměl pacient jiné závažné interkurence. Do zahájení systémové protinádorové léčby byla pooperační rána plně zhojena.

Po kolektivní rozvaze byla indikována I. linie paliativní protinádorové léčby pro diseminovaný CRC, a to v kombinovaném režimu chemoterapie XELIRI a antiangiogenní léčby s bevacizumabem. První série byla zahájena 24. 8. 2009, další série pak v odstavu 21 dnů. Dávky jednotlivých látek byly vypočteny k povrchu těla pacienta (2,20 m², korigováno na 2 m², nebo k hmotnosti pacienta (100 kg). V případě bevacizumabu se jednalo o jednotlivou dávku 750 mg, u kapecitabinu 2 000 mg (aplikováno po 12 hod. po dobu 14 dnů) a u irinotekanu o 500 mg. První přehled bylo plánováno po 3., popř. 4. sérii, dle tolerance léčby. Před každou sérií byl zhodnocen stav pacienta, výskyt nežádoucích účinků a toxicity protinádorové léčby. Vždy byla provedena i základní laboratorní vyšetření (iontogram, jaterní enzymy, renální funkce, bílkovina, albumin, krevní obraz, moč a sediment) a změřen krevní tlak.

Po čtyřech sériích chemoterapie XELIRI kombinované s bevacizumabem, kdy

nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky léčby, byla dle zobrazovacích metod (CT a UZ vyšetření) konstatována regrese jaterní metastázy ad integrum, regrese patologických uzlin v levém nadklíčku ad integrum, při levém zevním ilickém svazku byla popsána reziduální patologická uzlina velikosti 11 mm, nádorové markery byly v normálním rozmezí. Vzhledem k výskytu hraniční uzliny v retroperitoneu bylo provedeno kontrolní FDG-PET vyšetření, které nedetekovalo žádná ložiska hypermetabolismu glukózy svědčící o přítomnosti neoplazie (obr. 2 a 3). Celkový stav pacienta se výrazně zlepšil, a to na skóre 0 dle WHO klasifikace stavu fyzické zdatnosti. Na základě výsledků výše uvedených vyšetření bylo konstatováno dosažení klinické kompletní remise onemocnění. Čas od zahájení protinádorové léčby do relapsu onemocnění byl 13 měsíců. Po této době byla z výsledků CT a PET vyšetření konstatována aktivita onemocnění v jaterním segmentu S8, v retroperitoneu, v levém nadklíčku a nově byly detekovány bilaterálně bazálně miliární metastázy plicní. Do 2. linie (obr. 2 a 3) paliativní protinádorové léčby byla indikována chemoterapie režimem

kapecitabinu a oxaliplatinu (XELOX) a po jejím selhání následovala paliativní chemoterapie 3. linie kombinací irinotekanu a cetuximabu. Pacient zemřel za 41 měsíců od stanovení diagnózy metastatického karcinomu konečníku.

Diskuze a závěr

Kombinace irinotekan/5-fluorouracil/kyyselina folinová (studie AVF2107g) jako první ukázala, že anti-angiogenní léčba může prodloužit přežití pacientů. Přidání bevacizumabu k IFL prodloužilo medián přežití z 15,6 na 20,3 měsíců ($p < 0,001$). Režim signifikantně zlepšil dobu přežití bez progresu onemocnění (6,2 vs 10,6 měsíců; $p < 0,001$) a četnost léčebných odpovědí (35 vs 45 %, $p = 0,004$) [6]. Srovnatelná účinnost kombinace kapecitabinu a irinotekanu (režim XELIRI) v porovnání s režimem FOLFIRI a prokazatelná synergistická protinádorová účinnost kombinace kapecitabinu a bevacizumabu byla rovněž opakovaně doložena [4,5]. Z pohledu efektivity a toxicity léčby předurčuje úspěšná volba režimu první linie další vývoj onemocnění, včetně délky celkového přežití pacientů. I naše vlastní zkušenosti potvrzují, že paliativní léčba metastatického kolorektálního karcinomu kombinací bevacizumabu a XELIRI je všeobecně dobře tolerována a má vysokou protinádorovou účinnost [7].

Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita 2005, cit. 2009-3-22. Dostupné z <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007]. ISSN 1802-8861.
- Hegde SR, Sun W, Lynch JP. Systemic and targeted therapy for advanced colon cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008; 2(1): 135–149.
- Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997; 57: 4593–4599.
- Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. J Clin Oncol 2007; 25(30): 4779–4786.
- Chase JL. Clinical use of anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer. Pharmacotherapy 2008; 28(11 Pt 2): 235–305.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350(23): 2335–2342.
- Kocakova I, Spelda S, Kocak I et al. Phase I/II study of capecitabine plus irinotecan (XELIRI) in combination with bevacizumab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2006. Proceeding Book, poster No. 13540.

Jedinci v dlouhodobé remisi po ukončení léčby pro nádorové onemocnění dětského věku: vyléčení a následná péče. Prohlášení z ERICE.

Long term survivors of childhood cancer: Cure and care. The ERICE statement.

Originální článek vyšel v *European Journal of Cancer*, 2007; 43: 1778–1780. Publikováno kolektivem autorů. Česká verze byla diskutována a její zveřejnění bylo přijato na zasedání Pediatriko-onkologické sekce České onkologické společnosti v Plzni dne 22. 11. 2008. Zveřejněním tohoto textu se k tomuto prohlášení připojují i níže uvedení představitelé Pediatriko-onkologické sekce České onkologické společnosti.

Kepák T.¹, Radvanská J.², Bajčiová V.¹, Blatný M.³, Hrstková H.⁴, Kuře J.⁵, Mihál V.⁶, Starý J.², Šmelhaus V.², Štěrbá J.¹, Koutecký J.² a Pediatriko-onkologická sekce České onkologické společnosti

¹ Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

² Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

³ Psychologický ústav Akademie věd České republiky, Praha

⁴ I. dětská interní a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁵ Ústav lékařské etiky LF MU, Brno

⁶ Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

Úvod

Množství jedinců, kteří úspěšně ukončili léčbu nádorového onemocnění v dětském věku, postupem doby narůstá a tyto lidé vstupují do dospělosti.

Členové Mezinárodní pracovní skupiny zaměřené na časnou a pozdní toxicitu protinádorové léčby ELTEC (International Berlin-Frankfurt-Munster (I-BFM) Early and Late Toxicity Educational Committee) pozvali 45 odborníků v oboru dětské onkologie (reprezentujících onkology, psychology, zdravotní sestry, epidemiology, rodiče a osoby, které samy léčbou prošly) ze 13 evropských zemí (a 5 dalších expertů ze Severní Ameriky) do města Erice na Sicílii (od 27. do 29. října 2006), aby debatovali o tom, za jakých okolností má být užíván pojem „vyléčení“, mluvíme-li o dětech s nádorovým onemocněním, a kdy a proč může být zapotřebí dotýčeného dále sledovat a pokračovat v péči po ukončení léčby.

Cílem setkání bylo zformulovat na základě osobní a odborné zkušenosti účastníků souhrnné prohlášení o filozofii vylé-

čení nádorových onemocnění dětského věku a následné péče o osoby, které dětskou onkologickou léčbu prodělaly.

Deset zformulovaných bodů vyjadřuje stěžejní stanoviska skupiny k problematice vyléčení nádorových onemocnění dětského věku a problematice péče o jedince po ukončené protinádorové léčbě.

Cíl léčby a následné péče o děti s nádorovým onemocněním

Dlouhodobým cílem léčby dítěte s nádorovým onemocněním a následné péče o ně je, aby z něj vyrostla odolná, plně fungující, samostatná dospělá osoba, která má po zdravotní stránce optimální kvalitu života a kterou společnost přijímá zcela stejně jako její vrstevníky.

Prohlášení

1. Termín „vyléčení“ odkazuje k vyléčení primárního (původního) nádorového onemocnění (viz Poznámka níže) bez ohledu na možnost vzniku nebo na přítomnost přetrvávajících zdravotních omezení nebo vedlejších nežádoucích



MUDr. Tomáš Kepák

Klinika dětské onkologie LF MU
a FN Brno
Černoplní 9
625 00 Brno
e-mail: tkepak@fnbrno.cz

účinků léčby. Vedlejší nežádoucí účinky léčby jsou samostatným problémem, který si žádá dlouhodobé individuální sledování dítěte, a to s ohledem na rizikové faktory specifické pro dané dítě a odvozené od způsobu léčby. Termín „vyléčený“ je vhodné používat tehdy, pokud o jeho zdravotním stavu mluvíme přímo s jedincem po ukončené protinádorové léčbě, a také obecně ve společnosti. Naopak obrát „jedinec“ v dlouhodobé remisi po ukončení protinádorové léčby“ je třeba nadále používat ve vědeckém výzkumu a v odborné literatuře jako výstrahu pro odbornou veřejnost upozorňující na následky léčby, které vyžadují péči a pozornost.

2. Péče o dítě s nádorovým onemocněním má zahrnovat poskytování úplných a pravdivých informací o diagnóze nemoci, způsobu léčby a prognóze (vyléčitelnosti) nemoci rodičům a dítěti (způsobem přiměřeným věku a kulturnímu okruhu). Informace o „vyléčení“ je potřeba sdělit konkrétnímu dítěti nebo adolescentovi a jeho rodině na základě společného rozhodnutí ošetřujícího dětského onkologa se všemi zainteresovanými osobami, po zvážení individuální situace.
3. Sdělování informace o riziku (po ukončení léčby) je náročné a komplikované. Informace má být dětem po ukončené protinádorové léčbě a jejich rodinám sdělena jednoduchým a srozumitelným jazykem a v pozitivním duchu. Účinné předání informace vyžaduje vysokou úroveň mezilidských dovedností. Děti a adolescenti po ukončené protinádorové léčbě a jejich rodiny mají právo být osobně i písemnou formou plně informováni o vyléčení (nádorové) nemoci i o případných pokračujících rizicích vzniku pozdních nežádoucích následků léčby, o rizicích návratu původního onemocnění nebo rizicích výskytu sekundárních malignit, je-li to relevantní. Pracoviště dětské onkologie je po ukončení léčby primárního nádorového onemocnění zodpovědné za poskytnutí souhrnných informací o onemocnění, absolvované léčbě a komplikacích, které se v průběhu léčby případně vyskytly, dítěti a jeho rodičům. Tyto informace musí být doplněny návrhem druhu a načasování následných („follow-up“) kontrol a vyšetření zaměřených na přeshetření stavu původního nádorového onemocnění i na odhalení případných pozdních nežádoucích následků nemoci a její léčby.
4. Kontinuální systematické sledování dětí po ukončení léčby je zvláště potřebné kvůli trvalému sledování („surveillance“) možných dlouhodobých nežádoucích následků nádorového onemocnění a protinádorové léčby. Za tímto účelem má mít každé pracoviště dětské onkologie funkční ambulanci následného sledování a péče („follow-up“ ambulanci) a multidisciplinární tým tvořený jedním či více odborníky z těchto profesí: dětský onkolog, sestra, psycholog a sociální pracovník, a dalšími relevantními specialisty podle individuálních potřeb pacientů.
5. Aby mohlo pracoviště dětské onkologie poskytovat jedincům v dlouhodobé remisi po ukončení protinádorové léčby náležitě a jasné poradenství a podporu, potřebuje sbírat další data prostřednictvím auditů a výzkumů. Při stanovování výzkumných priorit by zdravotničtí odborníci měli spolupracovat s osobami po ukončené léčbě a s jejich rodinami. Poradenství založené na důkazech („evidence-based“) vyžaduje shromažďování výzkumných dat, na nichž je pak možné stavět doporučení. Výsledky výzkumů mají být směřovány zpět k poskytovatelům zdravotní péče a k osobám po ukončené protinádorové léčbě a jejich rodinám tak, aby mohly být využity v budoucí klinické praxi.
6. Během protinádorové léčby a po jejím ukončení je potřeba věnovat systematické úsilí podpoře pacientů a jejich rodin prostřednictvím předávání dostupných, věku přiměřených informací a posilování dovedností a strategií nutných pro vyrovnání se se současnou a budoucí zdravotní situací. Většina osob po ukončené protinádorové léčbě a jejich rodin se se situací vyrovnává dobře. Posilováním svých adaptačních dovedností („adjustment“) a osvojením si strategií pro zvládání situace si vybudují odolnost, která jim pomůže stále pevněji a jistěji čelit budoucím životním výzvám a překonávat je. Tyto strategie budou obzvláště významné při zvládání formálního přechodu z aktivní protinádorové léčby do léčby následné, z následné léčby do dlouhodobého sledování a péče a při přechodu z medicíny dětského věku do zdravotního systému pro dospělé. K usnadnění těchto přechodů má být dítěti a adolescentovi po ukončené protinádorové léčbě přidělena konkrétní kontaktní osoba.
7. Jak bylo uvedeno, většina osob po ukončené protinádorové léčbě je relativně dobře adaptována; část z nich prokazuje dokonce mimořádnou odolnost. Ve srovnání s běžnou populací je však u některých jedinců po ukončené protinádorové léčbě zvýšené riziko vzniku problémů, které vyžadují lékařskou, psychologickou nebo sociální péči. Zdravotní systém se musí zaměřovat na všechny tyto skupiny. V momentě dosažení dospělosti má být proto jedinec s historií (anamnézou) léčby pro nádorové onemocnění předán do péče vhodnému poskytovateli zdravotní péče, který bude koordinovat dlouhodobou následnou péči v dospělosti. Pokud se v průběhu sledování po léčbě objeví jakýkoli specifický zdravotní problém, který by mohl být považován za možný pozdní nežádoucí následek léčby absolvované během dětského věku, má být dotyčný jedinec odeslán k příslušnému specialistovi. Pracoviště dětské onkologie by mělo tomuto specialistovi poskytnout komplexní anamnézu bývalého dětského pacienta v maximálním možném rozsahu. Pracoviště dětské onkologie má mít zavedený systém získávání a uchování záznamů o dlouhodobém zdravotním stavu bývalých dětských onkologických pacientů.
8. Rodiče, sourozence a další blízké příbuzné je třeba soustavně povzbuzovat, aby se aktivně zapojili do rozebírání plánů do budoucna a navrhování a uskutečňování případných psychosociálních intervencí. I jedinci po ukončené protinádorové léčbě a jejich rodiče sami sehrávají užitečnou roli ve smyslu sdílení informací a životních dovedností, vzájemné podpory s dalšími osobami po ukončené protinádorové léčbě a dalšími rodiči, a ve smyslu navrhování a zavádění nových zdravotních služeb. Rodiče a podpůrné skupiny („advocacy groups“) mají být aktivně začleněni do multidisciplinárních týmů podílejících se na zdravotní péči.
9. Je nezbytné, aby byla i široká veřejnost obeznámena s fakty o léčbě nádorových onemocnění dětského věku a aby přijala, že významný pokrok v léčbě nádorových onemocnění dětského věku

za posledních 30 let umožnil mnoha stům tisícům lidí léčbu úspěšně ukončit. Tito lidé jsou vyléčení a dokončují dnes školní docházku, vstupují do dospělosti a žijí plnohodnotné životy jako aktivní členové společnosti. Tato populace se každým rokem rozrůstá. Úkolem širší společnosti je zabezpečit, aby měli lidé po ukončení protinádorové léčbě rovný přístup ke vzdělání, zaměstnání, pojištění a lékařské péči.

10. Nerovnosti v dnešních léčebných strategiích a statistikách léčebných výsledků, jak v rámci jednotlivých národů, tak i mezinárodně, vycházející zejména z rozdílů v socioekonomickém statusu a alokaci zdrojů, zůstávají výzvou, které se musí mezinárodní komunita věnovat.

Poznámka

Není možné předložit exaktní definici vyléčení, která by byla použitelná pro všechna nádorová onemocnění. Pro účely tohoto dokumentu a v kontextu dosažení dlouhodobých remisí po ukončení léčby pro nádorová onemocnění dětského věku, se skupina shodla na užití následujícího **konceptu vyléčení**. Vyléčení po prodělaném nádorovém onemocnění dětského věku odkazuje výhradně k původnímu nádorovému onemocnění bez ohledu na možnost vzniku nebo na přítomnost přetrvávajících postižení nebo vedlejších nežádoucích účinků léčby. Děti, které byly léčeny pro nádorové onemocnění, mohou být považovány za vyléčené tehdy, jestliže dosáhnou časového bodu, kdy pravděpodobnost, že zemřou na původní nádorové onemocnění, není

o nic vyšší než pravděpodobnost úmrtí jejich vrstevníků v celkové populaci z jakékoli příčiny.

Pro mnoho nádorových onemocnění dětského věku platí, že pokud pacient přežije bez návratu (recidivy) onemocnění určitý počet let od stanovení diagnózy (v závislosti na typu nádorového onemocnění), může být považován za vyléčeného. Doba nutná k vyléčení závisí na typu nádoru, rozsahu onemocnění a dalších biologických faktorech. Obecně se pohybuje mezi 2 a 10 lety bez recidivy od stanovení diagnózy. V případě některých specifických nádorů je snaha o přesnější stanovení problematická z důvodu přítomnosti silných genetických dispozic, které mají vliv na rozvoj konkrétního nádorového onemocnění a léčebnou odpověď na ně.

XII. setkání Klubu mladých onkologů

12.–14. června 2009

Hotel Medlov

Téma: „Diagnostika a terapie nádorů plic a maligního melanomu“

Akce probíhá pod záštitou České onkologické společnosti ČLS JEP.

Registrace účastníků a přednášejících do 31. 5. 2009.

Nezbytné informace získáte na internetových stránkách

www.kmo.koc.cz | www.hotelmedlov.cz

Vybrané diagnosticko-léčebné problémy u vysoce maligních gliomů – závěry multidisciplinárního pracovního setkání „Winter GLIO TRACK Meeting“ 2009

Šlampa P.¹, Smrčka M.², Belan V.³, Ehrmann J.⁴, Kramář F.⁵, Vorlíček J.¹, Malinová B.⁶, Kalita O.⁷, Lakomý R.¹

¹ Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

² Fakultní nemocnice Brno a LF MU, Brno

³ Fakultní nemocnice s poliklinikou Bratislava a LF UK, Bratislava

⁴ Ústav patologie a Laboratoř molekulární patologie LF UP a FN Olomouc

⁵ Ústřední vojenská nemocnice a LF UK, Praha

⁶ Fakultní nemocnice Praha-Motol

⁷ Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

Ve dnech 23.–24. ledna 2009 přijelo opět do Znojma asi 40 odborníků z České a Slovenské republiky na pracovní seminář, který se zabýval především diagnostikou a léčbou pacientů s vysoce maligními gliomy mozku – high-grade gliomy, HGG (glioblastom multiforme, astrocytom G3-4). Cíleně se diskutovalo o problematice rekurentních primárních nádorů a pseudoprogrese. K účasti na 2. ročníku byli vyzváni lékaři z onkologických center, kteří se zabývají léčbou těchto onemocnění. Jen z mála center ČR nebyl na setkání vyslán zástupce. Tak byli v kolektivu účastníků zastoupeni neurochirurgové, diagnostici, radiační a kliničtí onkologové, neurologové a patologové, kteří vzájemně diskutovali z pohledu svých odborností nad nosným tématem jednání. Setkání bylo organizačně znovu podpořeno firmou Schering-Plough.

Přivítání a úvodní sdělení pronesl prof. J. Vorlíček, předseda České onkologické společnosti. Ve svém sdělení zdůraznil nutnost optimalizace léčby primárních nádorů mozku, především společným multidisciplinárním přístupem. Jako příklad uvedl činnost Komise pro nádory CNS v MOÚ (ve složení – neurochirurg, radioterapeut, onkolog, diagnostik a neurolog), která určuje léčebnou strategii pacientů s nádory CNS především po chirurgickém zákroku, u inoperabilních stavů a recidiv.

V úvodní přednášce prof. P. Šlampa shrnul nové poznatky v léčbě maligních gliomů na základě publikovaných prací ve významných onkologických periodikách a podle zásadních přednášek na 27. ročníku kongresu evropské radioterapeutické společnosti (ESTRO – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) v Göteborgu v září 2008.

V rámci edukační přednášky sdělil R. Mirimanoff na kongresu v Göteborgu základní doporučení pro standardní léčbu gliomů i s pohledem na budoucí směry léčby tohoto onemocnění (Mirimanoff R. O. Evidence-Based Medicine: Primary CNS Tumors. ESTRO 27, Göteborg, 2008, Teaching Lecture). Optimální a základní metodou léčby je radikální neurochirurgický zákrok, pooperační chemoradioterapie s temozolomidem zvyšuje celkové přežití a bezpříznakové období. Jako prediktivní faktor účinnosti léčby temozolomidem u high-grade gliomů se postupně do praxe zavádí vyšetřování metylace promotoru MGMT (reparační enzym metyl-guanin-metyl transferáza). Nepotvrzuje se zlepšení léčebných výsledků při elevaci dávky záření nad 60 Gy. U pacientů staršího věku jsou ekvivalentní v léčebných výsledcích hypofrakcionační schémata radioterapie. U pacientů s anaplastickým astrocytome je aplikace temozolomidu stále



prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

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

ve stadiu zkoumání, nicméně předpokládá se jeho pozitivní vliv na zlepšení léčebných výsledků. Výhledově lze využít v léčbě glioblastomů vysoké frekvence overexpresie epidermálního růstového faktoru EGFR a angiogeneze. Také v České republice se v současné době plánují dvě studie s využitím aplikace antiangiogenního faktoru (cilengitid; studie fáze III) nebo dendritických buněk (studie fáze I) ke standardní chemoradioterapii s temozolomidem.

Další významná publikovaná práce autorů z Rotterdamu, Brandsma D et al (Clinical features, mechanism and management of pseudoprogression in malignant gliomas. Lancet 2008; 9: 453–461, review), se zabývá rizikem vzniku pseudoprogrese po léčbě pacientů s glioblastomy konkomitantní chemoradioterapií. Tato kombinovaná léčba zvyšuje letální účinek na nádorové, ale i zdravé buňky. Tzv. pseudoprogrese na základě postra-

diačního poškození endotelu cév s následnou radionekrózou se vyskytuje až ve 20 % případů „progredujícího“ onemocnění. Pseudoprogrese se nejčastěji objevuje v období dvou až šesti měsíců po ukončení adjuvantní chemoradioterapie a je ve většině případů asymptomatická. V diferenciální diagnostice doporučují autoři využívat pravidelné MR kontroly, nejlépe spektrální MR vyšetření nebo PET vyšetření s 11-metioninem.

Na ESTRO kongresu v Göteborgu zaznělo sdělení autorů z Cambridge (Jefries S et al. A review of the incidence and radiological features of pseudo-progression in cohort of GBM patients treated with TMZ and chemoradiotherapy), ve kterém popisovali na souboru 16 pacientů po chemoradioterapii s temozolomidem pooperačně aplikované u pacientů s glioblastomy právě riziko pseudoprogrese. Hodnocení bylo provedeno na základě kontrolních MR vyšetření 1., 4. a 7. měsíc po ukončení chemoradioterapie. Míru rizika pseudoprogrese autoři uvádějí ve 25 %.

V dalším sdělení MUDr. F. Kramář seznámil všechny účastníky se stavem celostátního registru pacientů s nádorovým onemocněním mozku (DoIT registr), na jehož databázi se podílí většina neurochirurgických a onkologických pracovišť zabývajících se léčbou nádorů mozku. Data z registru lze využít ke zhodnocení statistických ukazatelů a nepřímo i jako podklady pro organizaci péče o nemocné s nádory mozku a pro případné změny v léčebných postupech – národních standardech.

Další jednání probíhalo podle osvědčeného schématu z minulého ročníku paralelně ve třech skupinách, přičemž v jednotlivých skupinách byly zastoupeny všechny zúčastněné odbornosti. V každé sekci byly prezentovány 2–3 kazuistiky, u nichž se diskutovalo o diagnosticko-léčebném postupu z pohledu radiodiagnostiky, patologie, neurochirurgie, onkologie a radioterapie. V závěru jednání jednotlivých sekcí byly vytvořeny konkrétní závěry, které byly ještě jednou probírány při společném jednání všech účastníků workshopu a doporučeny k publikaci v odborných periodikách a na kongresech s onkologickou tematikou.

Neurochirurgická a histopatologická sekce

(koordinátor a přednášející: doc. M. Smrčka, dr. O. Kalita, prof. J. Ehrmann):

1. Neurochirurgický zákrok je základní terapeutickou modalitou léčby vysoce maligních gliomů. Bezpečnost radikální operace je zvýšena při použití nových technologií – funkční magnetická rezonance (fMR), peroperační elektrofyziologie, navigace, fluorescence a awake kraniotomie, traktografie.
2. Z hlediska patologie jsou nově stanovená modifikovaná kritéria pro stanovení diagnózy glioblastomu (není bezpodmínečně nutná přítomnost nekrózy; WHO, 2007); hlavním kritériem odlišení anaplastického astrocytomy WHO gr. III od glioblastomu WHO gr. IV se stává přítomnost angioneogeneze a „glomeruloidních“ novotvořených cév.
3. Povinností musí být také hodnocení proliferčního markeru Ki-67; jeho vysoká hodnota svědčí spíše pro riziko progrese onemocnění, nízká hodnota pro pseudoprogresi.
4. Perspektivními metodami v histologické verifikaci se jeví cytogenetika, proteomika a genomika. Zástupce těchto odborností bude vhodné přizvat na další společné jednání.

Radiodiagnostická sekce

(koordinátor a přednášející: doc. V. Belan):

1. Předoperačně je nutné v onkologických centrech zabývajících se léčbou vysoce maligních gliomů zajistit pro pacienty s nádory CNS adekvátní diagnostická vyšetření, především magnetickou rezonanci a její rozšířenou verzi zahrnující spektrální MR nebo perfuzní MR, funkční MR vyšetření či difuzní MR (DWI, DVO).
2. Pooperační MR vyšetření musí být standardně provedeno 48–72 hod. po výkonu.
3. Optimálním navrhovaným algoritmem kontrolních MR vyšetření u vysoce maligních gliomů jsou 1., 4., 7. měsíc po ukončení konkomitantní chemoradioterapie.
4. V diagnostice pseudoprogrese po konkomitantní chemoradioterapii jsou nejdůležitější pravidelné MR kontroly, event.

doplněné perfuzní MR nebo jinými metodami rozšířeného MR vyšetření.

5. Perspektivní metodou poléčebného sledování u pacientů s gliomy je volumetrie.
6. V ČR je stále nedostatek MR vyšetřovacích přístrojů a v obou republikách je problém nedostatku erudovaných radiodiagnostiků.

Sekce radiačních a klinických onkologů

(koordinátor a přednášející: dr. B. Malinová, dr. R. Lakomý)

1. Týmová spolupráce radiačních a klinických onkologů, neurologů a neurochirurgů je nutnou podmínkou pro stanovení další léčebné strategie u pacientů s HGG po neurochirurgickém zákroku. Standardním postupem u pacientů v přiměřeném celkovém stavu, KI 70–100 %, je kombinovaná chemoradioterapie s temozolomidem.
2. Standardní frakcionace radioterapie (5 × 1,8–2,0 Gy/týden) a konformní 3D radioterapie snižuje riziko radionekrózy.
3. Perspektivní metodou prediktivně určující úspěšnost léčby temozolomidem bude stanovení hodnoty metylovaného enzymu MGMT.
4. Léčebný postup u rekurencí je stanoven individuálně na základě rozsahu a lokalizace recidivy, na celkovém stavu pacienta a předchozí terapii. Metodou volby je zvážení reoperace, při inoperabilitě reiradiace (např. stereotaktická radioterapie), event. s konkomitantním podáním temozolomidu nebo paliativní chemoterapie 1. a 2. linie. Je také vhodné zvážit zařazení pacientů do klinických studií.
5. Podpora celonárodního registru pacientů (DoIT) s primárními nádory mozku a zapojení všech center z ČR zabývajících se léčbou tohoto onemocnění.

Setkání bylo organizováno Klinikou radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu a LF Masarykovy univerzity; odbornou záštitu nad seminářem převzala Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky. Všichni účastníci opět kladně hodnotili odbornou úroveň diskuzí a vysoce ocenili výměnu praktických zkušeností. V závěrečné diskuzi se také shodli na dalším setkání za 1–1,5 roku.

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 17. 2. 2009 v Ústavu radiační onkologie v Praze

Přítomni: Vorlíček, Vyzula, Petruželka, Aschermannová, Fínek, Bartoš, Abrahámová, Stáhalová, Petera, Příbylová, Jelínková

Omluveni: Žaloudík, Cwiertka, Feltl

1. Prim. Stáhalová a ředitel ing. Sláma přivítali přítomné.
2. Vystoupení předsedy chirurgické společnosti: prof. Ryska přivítal akceleraci kooperace mezi Chirurgickou a Onkologickou společností přímou účastí zástupců na jednáních výboru, na zasedáních bude zastupovat CHS dále prof. Ryska nebo prof. Duda.
3. Prof. Vorlíček provedl kontrolu zápisu.
4. Prof. Vyzula byl požádán prof. Vorlíčkem, aby byl koordinátorem skupiny pro výběr grantové podpory vypsané ČOS prostřednictvím linkos. Do rozhodovací skupiny vyzval prim. Stáhalovou a doc. Fínka.
5. Diskuze o anglickém názvu ČOS: doc. Dušek předložil na podkladě lingvistické analýzy (Cambridge Language Institute; zpracovaný report tří rodilých mluvčích – specialistů) dva možné názvy The Czech Society for Oncology nebo The Czech Cancer Society. Po diskuzi byl hlasováním vybrán název The Czech Society for Oncology (CSO) 5 hlasů pro; pro Czech Cancer Society 2 hlasy.
6. Prof. Vorlíček informoval o průběhu tiskové konference ze dne 13. 2. 2009, která byla provázena diskuzí o formě a průběhu auditu onkologických center.
7. Diskuze: prim. Aschermannová – dotaz na možnost delegace podávání biologické léčby mimo MZ potvrzená centra. Odpověď prof. Vorlíček: indikace je možná pouze ve vyjmenovaných centrech a vyjmenovaných spolupracujících pracovištích dle Věstníku.
8. Výbor podporuje urychlenou přípravu návrhu odborného auditu vycházející z návrhu vypracovaného pracovní skupinou ČOS.
9. Doc. Fínek navrhuje vypracovat vlastní audit v koordinaci s MZ a určením termínu provedení.
10. Prof. Vorlíček podporuje tento postup a osloví MZ, zdali bude akceptován audit podle pravidel stanovených ČOS.
11. Prim. Aschermannová: informace o technických požadavcích pro obor klinická onkologie v plném znění mají k dispozici všichni členové. Na návrh prim. Aschermannové nutno doplnit úvazek psychologa. Termín dalších připomínek do 25. 2. 2009, které členové výboru zašlou přímo prim. Aschermannové po novém prostudování materiálů.
12. Diskuze o biologické léčbě. Definice biologické léčby je jednoznačná a není třeba o ní diskutovat. Problematická je tzv. „nákladná léčba“, která zahrnuje biologickou, specifickou a inovativní léčbu. Prim. Aschermannová diskutuje o možnosti delegace biologické léčby na pracoviště, která byla původně součástí KOC.
13. Diskuze o názvu klinická onkologie: otázkou je, zdali je čas definitivně změnit název na interní onkologie (Medical Oncology), současná ESMO definice oboru bude ke stažení na linkos.cz.
14. Prof. Vorlíček osloví legislativce MZ ohledně konsekvencí případné změny názvu klinické onkologie pro organizaci zdravotní péče, v této věci je diskuze otevřená připomínkám a návrhům všech členů ČOS.
15. Prof. Vorlíček přečetl dopis dr. Hermana ČLK jako stanovisko k průběhu auditu MZ; je k dispozici u předsedy ČOS.
16. Tesco oznamuje ukončení spolupráce s ČOS, z vlastní iniciativy nechce dále pokračovat.
17. Morfin efferv. – výbor ČOS podporuje žádost Společnosti paliativní medicíny pro dostupnost tohoto lékového přípravku.
18. Diskuze k indikacím selektivních inhibitorů aromatáz v léčbě karcinomu prsu: výbor podporuje návrh zpracovaný prof. Vyzulou. Prof. Petruželka v diskuzi poukazuje na nezastupitelnost inhibitorů aromatáz v klinických studiích podložených indikacemi. Další podněty ještě možno zaslat prof. Vyzulovi. Návrh prof. Vyzuly: pro hormonoterapii ca prsu by měla platit tato pravidla:

A) Adjuvance:

u premenopauzálních pacientek tamoxifen + ovariální ablace

u postmenopauzálních pacientek

1. tamoxifen po dobu 5 let

2. inhibitory aromatázy v případě:

a) jasné kontraindikace tamoxifenu – dle SPC;

b) u pacientek se středním a vysokým rizikem relapsu dle St. Gallen

B) Paliace u metastatického onemocnění

1. tamoxifen
 2. inhibitory aromatázy v případě jasné kontraindikace tamoxifenu dle SPC nebo do jednoho roku po ukončení léčby tamoxifenem
 3. fulvestrant u postmenopauzálních pacientek po vyčerpání léčby tamoxifenem a inhibitory aromatázy
- Prof. Vyzula zdůrazňuje, že pokud nebude konsenzus s plátcí péče o indikaci hormonoterapie, tak budou proplácet jen tamoxifen a o 30 % navýší platbu za IA.

19. Výbor děkuje firmě Glaxo za sponzorování AISLP na linkos.

20. Docházka členů výboru ČOS (viz příloha).

21. Návštěvnost na stránkách linkosu stále vzrůstá (viz příloha).

22. Vystoupení zástupce Urologické společnosti prof. Babjuka: k propojení spolupráce obou společností významně přispělo uro-onkologické sympozium, které proběhlo v lednu ve Špindlerově Mlýně, organizované Urologickou klinikou 1. LF UK VFN a Onkologickou klinikou 1. LF UK VFN ve spolupráci s oběma společnostmi.

Pracovní skupina složená ze zástupců obou společností zpracovala definitivní verzi onko-uroonkologických standardů; bude dostupná na webových stránkách ČOS, US a SRBOF a připravuje se též knižní vydání nakladatelstvím Galén.

Prof. Babjuk dále přednesl návrhy na zlepšení uro-onkologické spolupráce. Navrhované inovativní podněty budou rozeslány všem členům výboru, aby se mohli připravit na diskuzi na některém z příštích jednání výboru, kde bude tomuto tématu věnován rozšířený prostor.

Prof. Babjuk upozornil na nově vznikající projekt URO-WEB, který bude obdobou funkčních portálů pro onkologii, dále se zmínil o běžícím a úspěšně se rozvíjejícím projektu UJO, který již byl schválen oběma výbory odborných společností.

23. Společné jednání výboru ČOS a SROBF se týkalo problematiky DRG v onkologii. Vystoupení dr. Pály – koncept DRG, prezentace je k dispozici na vyžádání přímo u dr. Pály. Diskuze ke konceptu DRG, který může ohrozit financování oboru.

24. Na výzvu prof. Vorlíčka a v návaznosti na diskuzi o DRG prezentoval doc. Dušek stav Strana 3 (celkem 3) projektu „Fúze dat NOR a dat plátců zdravotní péče“ – tento projekt již byl schválen vedením plátců i ministerstva jako metodická cesta k referenčnímu posuzování struktury, výsledků i nákladů onkologické péče. Stručně z vystoupení:

Projekt funguje a jeho druhá etapa skončila úspěšně – tedy realizací fúze ve dvou modelových ZZ

- 1) Ve vnitřních datech Thomayerovy nemocnice v Praze a MOÚ v Brně byly vytěženy všechny onkologické záznamy ve výkaznictví plátců, spojeny s diagnostikou v NOR a vytvořena databáze o desítkách tisíc definovaných léčebných fází.
- 2) Pokud bude projekt pokračovat, jistě přinese mimo jiné nástroj k referenčnímu posuzování struktury péče a hlavně přinese nástroj, který bude moci využívat vedení nemocnic a lékaři sami bez nadbytečného sběru dat.
- 3) Výsledky budou poprvé zcela veřejně představeny na BOD 2009, obhajoba 2. etapy je plánována na březen 2009.

Doc. Dušek dále zdůraznil, že není nutné útočit na DRG jako nástroj, ale prostě doložit, že v onkologii tento zjednodušený „jeden rozměr“ nestačí. K tomu postačí hned několik kazuistik z již provedené fúze. Spojená data NOR a PZP mají sílu na to, aby odhalila skutečnou roli a postavení jednotlivých modalit protinádorové péče. Dále můžeme očekávat přehodnocení odhadů počtu léčených pacientů, neboť populační data nedostatečně postihují „průběžné fáze péče“, tedy relapsy a progresy, které nejsou terminální. Zde je skryta velká část nákladů a práce, kterou zatím nikdo nekvantifikoval.

25. Další body projednal výbor ČOS již samostatně bez výboru SROBF.

26. Vyhlášení výsledků grantové podpory: celkem 5 žádostí, vybrán projekt doc. Soumarové, členové výboru ocenili kvalitu všech ostatních projektů, podpora tohoto rozhodnutí všemi členy výboru.

27. Prof. Vorlíček: otevřel otázku, jak dál s katedrou klinické onkologie. IPVZ vyhlášeno výběrové řízení. Předpokládá se, že atestace z klinické onkologie a doškolovací kurzy proběhnou. Další komunikací s ředitelem IPVZ byl pověřen prof. Petruželka.

28. Časopis Klinická onkologie je zařazen do mezinárodní vědecké databáze Medline. Výbor oceňuje aktivity redakční rady a podporuje všechny akce zvyšující prestiž časopisu.

29. Výbor ČOS přijal záštitu nad 5. dny prediktivní onkologie v Olomouci.

30. Schválení noví členové společnosti: Ondřej Májek, Brno, Lenka Šnajdrová, Brno, Barbora Ondrová, Brno, Helena Milcová, Teplice.

31. Prim. Aschermannová – diskutuje k rezidenčním místům – nabízí se agentura ke zprostředkování poměrně náročné agendy. Současně se jeví, že finanční prostředky pro tyto programy jsou nedostatečné.

Pokyny pro autory

Klinická onkologie (*The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies*) je oficiální odborný časopis České onkologické společnosti ČLS JEP a Slovenskej onkologickej spoločnosti vydávaný Českou lékařskou společností J. E. Purkyně. Časopis se zabývá onkologickou problematikou v celé šíři a jeho cílem je podílet se na vzdělávání čtenářů a na zvyšování efektivity v oblasti prevence, diagnostiky a léčby nádorových onemocnění. Časopis je určen lékařům, výzkumníkům a akademickým pracovníkům, kteří se ve své praxi zabývají studiem nádorových onemocnění a jejich léčbou. Užitečným doplňkem se stává i studentům příslušných pre- a postgraduálních oborů. Časopis je vydáván 6krát ročně a je dostupný na internetových stránkách České onkologické společnosti (www.linkos.cz) a Masarykova onkologického ústavu (www.mou.cz). Časopis je indexován v českých i mezinárodních bibliografických databázích, včetně databáze MEDLINE/PubMed.

- Časopis **Klinická onkologie** **přijímá k publikaci** originální práce, přehledové články, kazuistiky a ostatní rukopisy (dopisy redakci, diskuze, sdělení, zprávy ze sjezdů, recenze knih a další oznámení).
- Články by měly být původní a obsahovat jinde nepublikované skutečnosti. Podmíněně lze publikovat poznatky, které byly publikovány v nerecenzované formě anebo formou abstraktu.
- Přijímány jsou články v češtině, slovenštině a v angličtině, a to v elektronické podobě ve formátu MS Word a RTF.
- Články zasílejte na e-mailovou adresu redakce (klinickaonkologie@mou.cz). Obdržení článku je redakcí potvrzeno do 5 pracovních dnů, pakliže se tak nestane, prosíme, kontaktujte redakci k ověření situace.
- Materiály **převzaté z jiných pramenů** a publikací mohou být publikovány jen s písemným souhlasem vlastníka autorských práv (nejčastěji nakladatelství, které publikaci vydalo).
- Články k publikaci jsou vybírány výkonnou redakční radou jednou měsíčně. Každý rukopis (vyjma zpráv, sdělení,

recenzí a korespondence) je hodnocen v **recenzním řízení** (*peer review*), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Pro přijetí manuskriptu k publikaci redakční rada vyžaduje pozitivní hodnocení dvou hodnotících expertů. Jsou-li posudky kontroverzní, je vyžádán další nezávislý posudek, nebo rozhoduje výkonná redakční rada. Po ukončení recenzního řízení jsou autoři vyzváni k reakci na hodnocení recenzentů a v případě přijetí článku i k vyplnění a odeslání formuláře: 1. prohlášení o původnosti práce a spolupodílu autorů, 2. prohlášení o střetu zájmů, 3. o převodu autorských práv. Formuláře jsou k dispozici na internetových stránkách časopisu.

- Autoři před konečným tiskem obdrží z nakladatelství Medica Healthworld článek v pdf souboru ke **korektuře chyb** podle ČSN 88 0410. Je třeba bezpodmínečně dodržet termín vrácení autorské korektury určený odpovědným redaktorem pro každé číslo.

Příprava rukopisu vychází z příslušných ČSN a z doporučeného postupu ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors)

Úvodní list

Úvodní list musí obsahovat následující informace:

1. **Název práce** – stručný a výstižný
2. **Anglický překlad názvu**
3. **Seznam autorů** – uveďte příjmení, jméno, kontaktní e-mailovou adresu, úřední název a sídlo pracoviště
4. **Hlavní autor** – příjmení a jméno hlavního autora včetně všech titulů, úřední název jeho pracoviště, poštovní adresa, e-mailová adresa, telefon
5. **Korespondující autor** – příjmení a jméno korespondujícího autora včetně všech titulů (pokud se neshoduje s hlavním autorem), úřední název jeho pracoviště, poštovní adresa, e-mailová adresa, telefon
6. **Klíčová slova** – maximálně 8 **klíčových slov**, nutné je použít termíny zahrnuté

v tezauru deskriptorů **Medical Subject Headings (MeSH)** a jejich českého překladu **MeSH-CZ**. Odkaz na databázi MeSH naleznete na internetových stránkách časopisu.

7. **Key words** – k vyhledání anglických překladů klíčových slov použijte databázi MeSH.
8. **Souhrn** – u původní práce, přehledu a kazuistiky je vyžadován souhrn o rozsahu 200–300 slov, který rozčleňte na: a) *Východiska*, b) *Soubor pacientů a metody* nebo *Materiál a metody*, u přehledových článků *Cíl*, u kazuistiky *Pozorování* nebo *Případ*, c) *Výsledky* (pouze u původní práce), d) *Závěr*.
9. **Anglický překlad souhrnu** *Summary* s výše uvedeným vnitřním členěním na: a) *Backgrounds*, b) *Patients and Methods* nebo *Materials and Methods*, nebo *Design*, *Case* nebo *Observation*, c) *Results*, d) *Conclusion*.
10. **Poděkování** spolupracovníkům a sponzorům projektu, včetně případných grantových čísel.

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

Text rukopisu

Uspořádaný a výstižný text rukopisu pište ve dvojitěm řádkování a všechny stránky číslujte. Text by měl být zpracován pomocí běžného textového editoru ve formátech .doc či .rtf, doporučené písmo: Times New Roman, 12 bodů. Text formátujte **pouze** pomocí zabudovaných funkcí textového editoru, např. „Tučné“, „Kurzíva“ apod. V žádném případě nepoužívejte pro formátování dokumentu mezerník (!) a neukončujte každý řádek enterem. Při psaní nezaměňujte písmeno „O“ s číslicí „0“, stejně tak písmeno „I“ s číslicí „1“ apod.; ačkoliv tyto znaky mohou vypadat v některých fontech podobně, při jejich převodu do fontu jiného tyto podobnosti zanikají.

Maximální rozsah pro kazuistiky je omezen na 5 stran (s možností 5 různých příloh nad rámec textu, např. obrázky,

tabulky), ostatní rukopisy na 3 strany (s použitím pouze 1 fotografie či tabulky). Původní a přehledové práce nemají rozsah rukopisu omezen, rukopis původní práce však musí být dále členěn na: a) *Východiska*, b) *Soubor pacientů a metody* nebo *Materiál a metody*, c) *Výsledky*, d) *Diskuze*, e) *Závěr*. V části b) musí být zmíněn informovaný souhlas a/nebo schválení etickou komisí. V případě práce s laboratorními zvířaty musí být navíc uvedeno, že projekt splňoval normy pro práci s laboratorními zvířaty a byl schválen příslušnou komisí pro práci s laboratorními zvířaty. Rukopis přehledové práce a kazuistiky nemusí mít závazné vnitřní členění, doporučujeme ho však uvést *Úvodem* a dále rozčlenit do logických kapitol.

Text musí obsahovat odkazy na případné grafy, obrázky, fotografie či tabulky, a to v následující podobě: (graf 1), (obr. 1), (tab. 1). V textu rukopisu uvádějte citace jednotně, a to arabskými číslicemi v hranaté závorce [], seřazené v návazném pořadí. Nestandardní zkratky vysvětlíte již při prvním použití.

Literatura

Citovány by měly být pouze práce v bezprostřední souvislosti s publikovanou prací. Úprava bibliografických referencí vychází z normy ISO 690 a působuje se formátu citací v databázi

MEDLINE/PubMed. Citace seřadíte ve vzestupném číselném pořadí, které se musí shodovat s pořadím citace v textu. V citaci uvádějte všechny autory při počtu do tří. Při větším počtu autorů vypíšete první tři a následně použijte zkratku: „et al.“ Na konci citace označte stránky. Práce v tisku a/nebo odeslané k publikaci mohou být zahrnuty do seznamu citací.

Formát citací:

Originální a přehledové práce:

1. Zitterbart K, Kadlecová J, Zavřelová I et al. Pilotní studie exprese izoformy proteinu p73 u meduloblastomu: možný podíl p53-homologního proteinu s potenciálním prognostickým významem v tumorigenезi embryonálních nádorů CNS. *Klin Onkol* 2006; 19(4): 228–233.

Kapitoly z knih:

2. Adam Z, Tomáška M, Vorlíček J. Další primárně kožní lymfomy. In: Adam Z, Vorlíček J. *Hematologie II*. 1. vyd. Praha: Grada 2001; 303–310.

Další vzory naleznete na internetových stránkách časopisu *Klinická onkologie* (www.linkos.cz). **Redakce doporučuje, aby v citacích byly uvedeny české a slovenské práce zabývající se danou tematikou.** Jejich přehled nabízí databáze **BMČ Národní lékařské knihovny**. Zároveň redakční rada žádá autory, aby citovali též články uveřejněné v časopise *Klinická onkologie*. Citovanost prací z *Klinické onkologie* je uznáním odborné úrovně tohoto časopisu. **Podrobnou databázi článků publikovaných v časopisu *Klinická on-***

kologie od roku 1988 naleznete na internetových stránkách www.linkos.cz. K těmto požadavkům bude přihlíženo i při recenzích.

Obrázky, grafy, tabulky, schémata, fotografie

Obrazové přílohy posílejte v samostatných souborech ve formátech tiff, eps nebo jpg s minimální kompresí (nevkládějte do Wordu či Power Pointu), číslyte v pořadí, v jakém jsou citovány v textu. Obrázky je třeba dodat v potřebné tiskové kvalitě v min. rozlišení 300 dpi, a to v min. šířce 700 pixelů. Tabulky je třeba vytvořit pomocí **MS Word** či **MS Excel**. Podobně grafy a schémata je třeba dodat v editovatelné podobě (MS Excel) **včetně zdrojových dat**. Grafické soubory vytvořené pomocí statistických programů (např. Statsoft STATISTICA a další) zasílejte v běžných **vektorových formátech** (např. emf, wmf, svg apod.), v žádném případě je nezasílejte ve formátu MS Word! Pokud velikost všech obrázků přesáhne 15 MB, je třeba redakci kontaktovat a domluvit se na vhodném způsobu předání materiálů. Názvy a detailnější popisy obrázků, grafů, tabulek, schémat a fotografií musí být uvedeny v samostatném souboru v textovém formátu. Pokud byly k popisu částí obrázku použity symboly, šipky, číslice nebo písmena, vysvětlíte je v legendě.

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
MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
Mgr. Dana Králová

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Jiří Novák
prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Olga Babušíková, DrSc., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, CSc., Brno
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
prof. MUDr. Jiří Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., Brno
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně ve spolupráci s nakladatelstvím Medica Healthworld, a. s.

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

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

Nakladatel:

Medica Healthworld, a. s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno, tel./fax: +420 533 337 340/312, e-mail: medica@mhw.cz.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Jana Lounová. Grafická úprava: Pavel Richter. Jazyková korektorka: Mgr. Alena Šmídová.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2009 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

Medica Healthworld, a. s., e-mail: casopisy-predplatne@mhw.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:

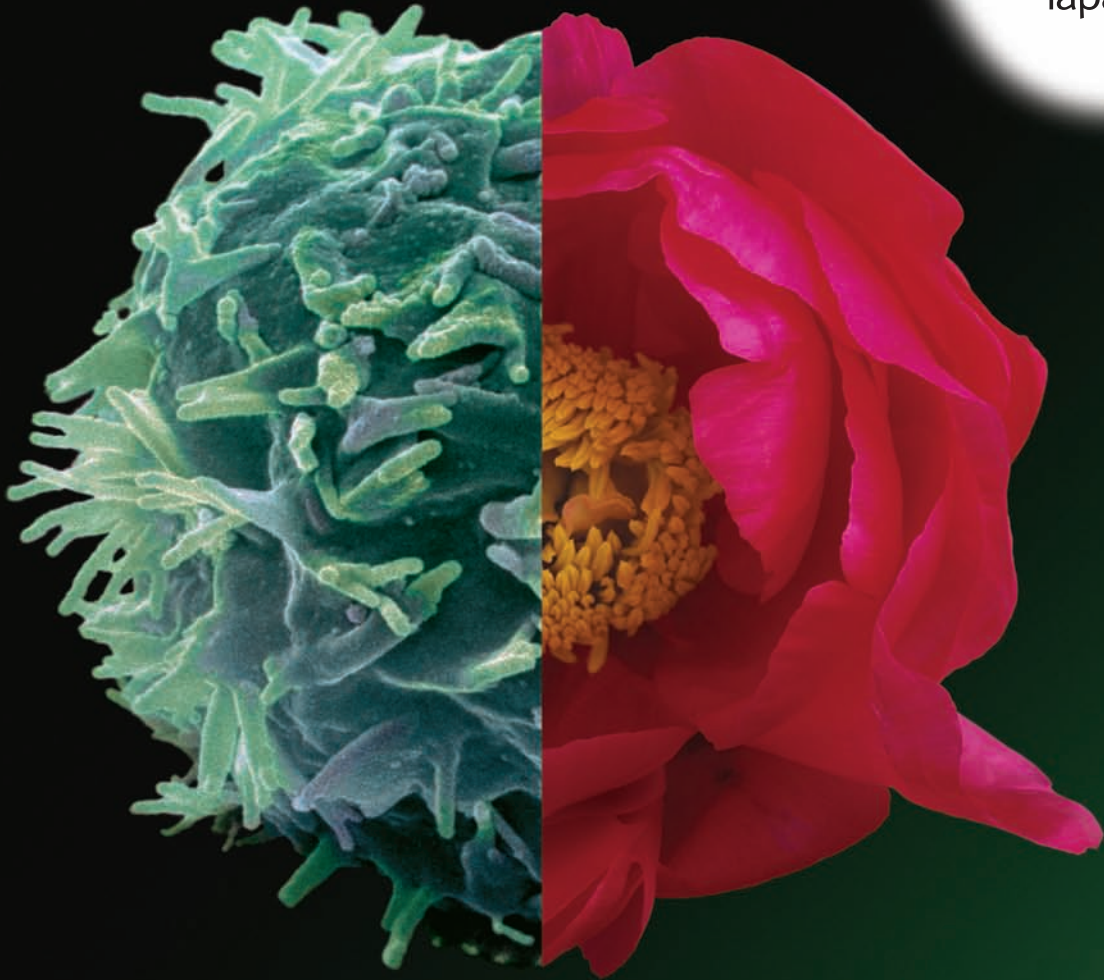
Medica Healthworld, a. s., Ing. Peter Medvec, e-mail: peter.medvec@mhw.cz, tel.: 731 104 666.

Rukopisy zasílejte na adresu:

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

Sekretář redakce: Brian Fait, tel.: 775 368 144

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



Inhibice receptorů uvnitř buňky přináší naději na život

Tyverb[®] v kombinaci s kapecitabinem představuje NOVÝ léčebný režim ErbB2 (HER2)-pozitivního pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu.



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: TYVERB 250 mg, potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Lapatinibum ditosylatum monohydricum v množství odpovídajícím 250 mg lapatinibu. **INDIKACE:** Tyverb je v kombinaci s kapecitabinem indikován k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují ErbB2 (HER2) a u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ:** Lapatinib se užívá v kombinaci s kapecitabinem. Doporučená dávka lapatinibu je 1250 mg (tj. pět tablet) užíváných jedenkrát denně kontinuálně. Denní dávka se nemá dělit. Lapatinib se užívá buď nejméně jednu hodinu před nebo nejméně jednu hodinu po jídle. Ke snížení variability u každého jednotlivého pacienta by mělo být užívání lapatinibu vzhledem k podání jídla standardizováno, např. vždy před jídlem. Doporučená dávka kapecitabinu je 2000 mg/m²/den užíváných ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1 – 14 v průběhu 21denního cyklu. Kapecitabin se užívá s jídlem nebo během 30 minut po jídle. *Odložení nebo snížení dávky u srdečních příhod, intersticiální plicní nemoci/pneumonie a jiné toxicity viz SPC.* Doporučení týkající se odložení nebo snížení dávky kapecitabinu jsou uvedena v informaci o použití kapecitabinu. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se doporučuje zvýšená opatnost, u těchto pacientů nejsou žádné zkušenosti s podáváním lapatinibu. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lapatinib podáván se zvýšenou opatností. Podávání dětem se nedoporučuje. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání lapatinibu. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. Kontraindikace a údaje o bezpečnosti při užívání lapatinibu v kombinaci s kapecitabinem - viz informace o použití kapecitabinu. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je před léčbou v rozmezí stanovených normálních hodnot. V průběhu léčby lapatinibem je třeba průběžně hodnotit LVEF. Pacienty je třeba sledovat s ohledem na možný rozvoj příznaků plicní toxicity. Opatnost je nezbytná při podávání lapatinibu pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Jaterní funkce (transaminázy, bilirubin a alkalická fosfatáza) mají být zhodnoceny před zahájením léčby a dále jednou měsíčně nebo podle potřeby na základě klinických příznaků. Při léčbě lapatinibem byl hlášen průjem, včetně průměrné těžkosti. Důležitá je preventivní léčba průměrnou pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout současnému podávání lapatinibu se známými induktory anebo se silnými inhibitory CYP3A4.

Grapefruitová šťáva se nemá v průběhu léčby konzumovat. Přípravek se nemá podávat s látkami zvyšujícími pH žaludku. Při užívání lapatinibu v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) se může objevit těžká neutropenie s průjemem. Současné podávání lapatinibu s kapecitabinem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto látek (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Potenciální riziko pro člověka není známo. Lapatinib se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U žen, které jsou léčeny lapatinibem, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté a současné nejčastější: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestázie [PPE] a vyrážka včetně akneiformní dermatitidy. Incidence PPE ve skupině užívající lapatinib s kapecitabinem byla podobná incidenci zaznamenané ve skupině užívající samotný kapecitabin. Další velmi časté nežádoucí účinky: dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, bolesti končetin a zad, nespavost, únava. Časté: snížení ejekční frakce levé srdeční komory (přibližně u 1 % pacientů), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita. Méně časté: Intersticiální plicní nemoc (pneumonie). **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor intracelulární tyrosinkinázy domény receptorů EGFR (ErbB1) a ErbB2 (HER2). **UCHOVÁVÁNÍ:** při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** Jedna krabička obsahuje 70 tablet v blistru po 10 tabletách. Vícečetné balení obsahuje 140 potahovaných tablet a skládá se ze 2 balení a obsahu 70 tablet ve vnějším obalu. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/07/440/001-002. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 26. 2. 2009. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a dosud nemá stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. Zkrácená informace je platná ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 8. 2008.

HERCEPTIN® 150 mg

Základní informace o přípravku

- **Účinná látka:** trastuzumabum.
- **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie.
- **Registrační číslo:** EU/1/00/145/001.
- **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientek, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal growth factor receptor 2): **a)** v monoterapii u pacientek, které byly pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeny nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; **b)** v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientek, které nedostávaly předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; **c)** v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientek, které nedostávaly předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **d)** v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Léčba pacientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní). Herceptin by měl být podáván pouze pacientkám s nádory se zvýšenou expresí HER2, nebo pacientkám, jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 pokud byla stanovena přesnou a ověřenou metodou.
- **Kontraindikace:** Pacientky se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myší proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacientky, které z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii.
- **Upozornění:** Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současné podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U pacientek, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání.
- **Klinicky významné interakce:** Studie lékových interakcí u lidí nebyly s Herceptinem prováděny.
- **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinacích byly příznaky spojené s podáním infuzí (obvykle po první infuzi přípravku) - hlavně horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závratě, vyrážka, astenie, dušnost; zřídka hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová tíseň, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími častějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest; průjem, nauzea, zvracení; artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zaznamenány izolované případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. U pacientek léčených přípravkem Herceptin byly zaznamenány některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva.
- **Dávkování a způsob podání:** Léčba Herceptinem by měla být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie. Příslušné informace o dávkování a způsobu podání Herceptinu v monoterapii a v kombinacích viz platný Souhrn údajů o přípravku Herceptin.
- **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce.
- **Podmínky uchování:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rekonstituci se sterilní vodou na injekce je rekonstituovaný roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.
- **Datum poslední revize textu:** 2.12.2008.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.emea.europa.eu.



Herceptin®

trastuzumab

Precision • Power • Promise



Herceptin je základem péče pro ženy s HER2 pozitivním časným i metastatickým karcinomem prsu

- 1/ Herceptin dává ženám s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu **nejlepší šance na vyléčení**
- 2/ Herceptin **prodlužuje přežití** napříč všemi stádii HER2 pozitivního karcinomu prsu.
- 3/ Herceptin **změnil prognózu** žen s HER2 pozitivním karcinomem prsu

