

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

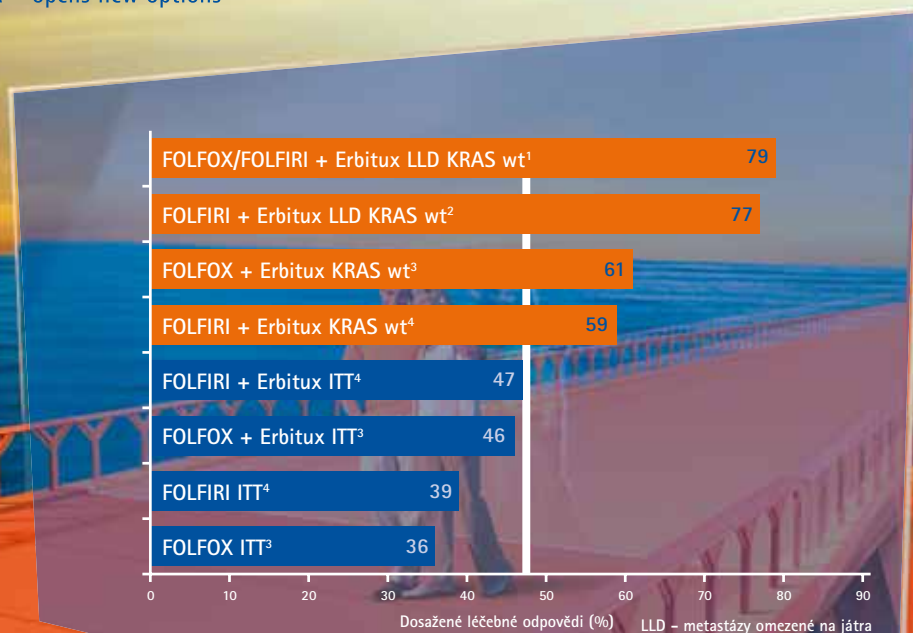
Adjuvantní terapie u karcinomu rekta

Prehľad potenciálnych onkomarkerov detekcie skorých fáz rakoviny vaječníkov

Výsledky multimodální léčby glioblastoma multiforme:
Konsekutivní série 86 pacientů diagnostikovaných v letech 2003–2009

Prostate Cancer Incidence and Mortality in Selected Countries of Central Europe





Erbitux přidáný k chemoterapii (FOLFIRI, FOLFOX)⁵ zlepšuje léčebnou odpověď a zvyšuje podíl R0 resekci jaterních metastáz u pacientů s mCRC s KRAS wt.*

Merck Serono Oncology | *Combination is key*TM

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 je možné použít v kombinaci s chemoterapií 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: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Koží reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychium). **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 fluoropyrimidinů 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). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 11/2010. 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. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4

Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307, erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com



Annual Meeting '11

Praha, 10. září 2011, Top Hotel Praha Congress Centre

OZNÁMENÍ

o konání první oficiální konference Best of ASCO v České republice

American Society of Clinical Oncology (ASCO)
Česká onkologická společnost ČLS JEP

Oficiální jazyk: čeština, angličtina

V letošním roce se uskuteční první oficiální Best of ASCO® Czech Republic, na kterém budou prezentovány nejvýznamnější práce z oblasti diagnostiky a léčby nádorových onemocnění a podpůrné péče, které vybere skupina předních odborníků ASCO z přednášek 2011 ASCO Annual Meeting®. Organizační výbor Best of ASCO International® Czech Republic následně z doporučených příspěvků sestaví finální program konference tak, aby zároveň reflektoval potřeby členů České onkologické společnosti ČLS JEP. Předpokládáme, že prezentované práce budou pokrývat nejenom široké spektrum solidních tumorů, ale i vybrané hematologické malignity. Všechny prezentované materiály budou účastníkům dostupné v českém jazyce.

V případě, že bude akce zisková, případný výtěžek půjde na podporu dalšího rozvoje časopisu Klinická onkologie.

Organizační zabezpečení konference:

Meritis, s.r.o.	Milena Notová
Obrovského 644	e-mail: notova@meritis.cz, GSM: +420 736 484 159
141 00 Praha 4	Tel.: +420 272 774 064, Fax: +420 272 767 597

Mediálním partnerem konference Best of ASCO® Czech Republic je nakladatelství časopisu Klinická onkologie



Organizační výbor Best of ASCO® Czech Republic

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc. (předseda organizačního výboru), MUDr. Marek Svoboda, Ph.D. (vědecký sekretář), prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. David Feltl, Ph.D., doc. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Více informací o Best of ASCO® získáte na internetových stránkách
<http://boa2011.asco.org>

Kontrola onemocnění – otevření nových možností



**Jediný TKI* hrazený bez omezení
v 1. linii mRCC****
u pacientů s nízkým a středním rizikem

**SUTENT® v 1. a 2. línii
metastatickeho renálneho
karcinomu (mRCC)^{2,3,4}**

STANDARD v I. línii

HRAZEN
v 1. a 2. llnl
mRCC**

[illegible]

Léčební plán: Sunitinib 50 mg po odpovědi 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg nebo 50 mg sunitinibu v jedné taboletce. Indikace: Neresekvestrovaný a/nebo metastatický maligní paraneoplastický endokrinní tumor po selhání léčby: Inzulin-mediovaný a/dle sledování rezistence nebo intolerance, pokročilý a/nebo metastatický adenokarcinom ledviny, neresekvestrovaný/metastatický štítná žláza diferenciálně diagnosticky potvrzené neuroendokrinní nádory a progresivní onemocnění štítné žlázy a zvláště: pozitivní GIST a mGEC. Dávkování: dávka je 50 mg denně perorálně po dobu 4 týdnů, následuje 2týdenní pauza (měsíc 4/2). Dávku lze upravit v závislosti na 12,5 mg, neboť při překročení 75 mg může klesnout počet 25 mg. pNE: 37,5 mg 1x denně. Kontraindikace: Hypotenze nebo na sunitinib-nutli nebo pomocné léky. Zvláštní upozornění: Současné podávání se alfa1 antitrypsin inhibitory GYS44 může zvýšit zvlášť koncentrace sunitinibu v plazmě, kombinaci a níže je třeba se vyhnout. Během léčby by měl být prováděn screening hyperparathyreoidismu, dysfunkce štítné žlázy a na zvláštní lekářské lékařské cykly vyšetření účinného krevního tlaku. Počáteční sledování klinických zvláštností a přehledné měření prvního selhání je nutné provádět u některých pacientů. Pacienti s přetrvávající paraneoplastickou nebo selháním selhání musí učinit přehledu přehled. U pacientů s léčbou i.e. beta-blokátory bylo identifikováno riziko selhávání štítné žlázy. Interakce s léky: jako skupiny selektivních inhibitorů/inhibitorů GYS44-vc zvláštní upozornění. Pacienti užívající současně antikoagulanty by měli být pravidelně sledováni. Vzhledem k tomu, že u těchto žen pozorovaný účinek studie a není známo, zda je sunitinib nebo sunitinib metabolizován v metabolizmus mléka. Léčba se schéma: lék a sledování: stráž. Pacienti by měli být upozorněni, že během léčby se mohou vyskytnout zvláštní, nežádoucí účinky: krvácení, do gastrointestinálního traktu, dýchacího a močového traktu, tumoru a myeloidní krve, zvláště trombocytopenie, anémie, leukopenie. Kardiovaskulární účinky: Hypertenze selhání štítné žlázy ledviny a selhání štítné žlázy. Jistě štítné žlázy: multiendokrinní endokrinní selhání, DIC, paraneoplastický krevní, malabsorpce, cerebrovaskulární příhody, dehydratace, zánětlivé leukocytos, renální či respirační selhání, pleurální efúze, pneumonie, infuze vlivů pneumonie, plísní amibiá, lok a náhlí úmrtí. Nejdůležitější zvláštní nežádoucí účinky: plísní amibiá, trombocytopenie, krevní do tumoru, šedivost/neustavení a hypertenze. Nežádoucí nežádoucí účinky: Únava, gastrointestinální poruchy (průjem, zácpa, stomatitida, dyspepsie, zácpa, bolest, flatulence, zvracení, zácpa, gastrointestinální, suchá a bolest v ústech), změny tvary kůže a vlasů; anémie, neutropenie, lymfopenie, bolest hlavy, dyspepsie a smetání; palmo-plantární erytém/dysestézie; bolest, bolest končetin; pokles hmotnosti; zánět sliznice; oční; suchá pokožka; alopecie; epistaxe. Především: léky by měly být. Informace: Zvláštní podmínky: Bolest 20 tablet v HDPE blánci. Jediné a ostatní držitelé povolení a registrace: Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent (CT13 9NJ, Velká Británie. Registrovaný číslo: EU/1/08/847/001-008. Některé povolení revize číslo 12/2010. Výdej léků: léky je vložil na lékařský předpis. Přípravek je k dispozici v prodeji v veřejného zdravotního systému. Před předepsáním se, pro m, zejména o dobu informací o riziku.

INTERESTING: 1) Ungerberg et al. European Association of Urology guidelines, update 2010. 2) Motzer RJ, Rini BI, Rutledge R et al. Survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2008 Jun 11; 299(24): 2876-2884. 3) Motzer RJ, Srinivasan MM, Radman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 1; 24(15): 1654-61. 4) Motzer RJ, Hutson TE, Tomasek P et al. Sunitinib versus interferon α in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11; 356(2): 115-24. 5) Fignl RA, Hutson TE et al. Overall survival with sunitinib versus interferon- α as first-line treatment of metastatic renal cell cancer (MRC03). *ASCO*. 2007 Jun 20; 25(18): 2500. www.asco.org/abstracts/abstract/2500

Zvečanovi fotografji so poglobljeni in so k dostopnosti na voljo.
Pithec, soci. s r.o., Struženščakova 17, 150 00 Praha 5
tel.: 288 004 111; fax: 251 810 270; www.pithec.cz

Pfizer Oncology

* TEG-inhibitors: www.merck.com

*a metastatickým karcinomem ľadiviny, ideali výsledky EOCs performance status 0-1, a) jako lık první volby u pacientů s nížejším a středním rizikem v 1.linii MRC, b) jako lık volby/mítavový v 2.linii MRC pro všechny rizikové skupiny. Kontrola Oáinnosti EOCy u metastatického karcinomu ľadiviny u pacientů se provádí 1x za 3 měsíce jako kontrola dostupnosti a záznamová metoda. Indikace k ukončení EOCy je závažná onemocnění. Následuje řídící skupině 4 (číslová hodnota) jako indikace ukončení léčby u karcinomu ľadiviny.

Square k 20.3.2011

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Zpřesněme indikaci podávání inhibitorů kinázové aktivity EGFR** **87**
 Indication of EGFR Kinase Inhibitors Should Be Refined
 Heneberg P.
- Adjuvantní terapie u karcinomu rekta** **94**
 Adjuvant Therapy in Rectal Cancer
 Lovas P., Lovasová Z.
- Avastin v léčbě karcinomu prsu** **101**
 Avastin in the Treatment of Breast Cancer
 Petráková K.
- Prehľad potenciálnych onkomarkerov detekcie skorých fáz rakoviny vaječníkov** **106**
 Overview of Potential Oncomarkers for Detection of Early Stages of Ovarian Cancer
 Urban P., Bilecová-Rabajdová M., Štefeková Z., Ostró A., Mareková M.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Výsledky multimodální léčby glioblastoma multiforme: Konsektivní série 86 pacientů diagnostikovaných v letech 2003–2009** **112**
 Multimodal Treatment of Glioblastoma Multiforme: Results of 86 Consecutive Patients Diagnosed in Period 2003–2009
 Lakomý R., Fadrus P., Šlampa P., Svoboda T., Křen L., Lžičarová E., Belanová R., Šiková I., Poprach A., Schneiderová M., Procházková M., Šána J., Slabý O., Smrčka M., Vyzula R., Svoboda M.
- Léčba pacientů s relabovaným/refraktérním Hodgkinovým lymfomem** **121**
 Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma
 Mociková H., Pytlík R., Raida L., Sýkorová A., Marková J., Král Z., Jindra P., Steinerová K., Válková V., Trnková M., Vacková B., Trněný M., Indrák K., Belada D., Mayer J., Koza V., Kozák T.
- Prostate Cancer Incidence and Mortality in Selected Countries of Central Europe** **126**
 Incidencia a mortalita na karcinóm prostaty vo vybraných krajinách strednej Európy
 Ondrusova M., Muzik J., Kliment J., Gulis G., Ondrus D.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Angiomyofibroblastoma of the Cervix Uteri: A Case Report** **133**
 Angiomyofibroblastóm krčku maternice: kazuistika
 Babala P., Bíró C., Klačko M., Mikloš P., Ondruš D.
- Metastázující choriokarcinóm u 26-ročné ženy – kazuistika** **137**
 Metastatic choriocarcinoma in 26-year-old woman – case report
 Bůžek M.

STRUČNÉ SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

- Phase 0 Clinical Trials Will Overcome Stagnation of Anticancer Drug Development?** 143
Překonávají klinické studie fáze 0 stagnující vývoj protinádorových léčiv?
Mendoza L.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

- Terapeutická ekvivalence a účinnost přípravku Binocrit® (HX575) u pacientů se symptomatickou anémií navozenou chemoterapií** 147
Büchler T.

- Poznámky k 7. vydání TNM klasifikace zhoubných nádorů** 149
Comments on the TNM Classification of Malignant Tumours – 7th Edition
Novák J., Fabian P.

ZPRÁVY Z ODBORNÝCH AKCÍ | SYMPOSIUM REPORTS

- Průběh a závěry mezioborového setkání „Winter GLIO TRACK Meeting“ 2011** 152
Course and Conclusions of the Interdisciplinary Meeting „Winter GLIO TRACK Meeting“ 2011
Šlampa P., Bolješiková E., Novák Z., Fadrus P., Doležal T., Kandrnál V., Lakomý R., Kalina P., Kvěch J., Mačingová Z., Janíčková N., Svoboda T., Pavelka Z.

INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

- Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 22. 2. 2011 v MOÚ BRNO** 156

OSOBNÍ ZPRÁVY | PERSONALIA

- Vzpomínka na MUDr. Olgu Příbylovou, Ph.D.** 158
Konopásek B.

PRO PACIENTY SE SARKOMEM MĚKKÝCH TKÁNÍ

Yondelis[™]
trabectedin

Od 1. 12. 2010 opět hrazený v indikaci STS***

NADĚJE NA PRODLOUŽENÍ DÉLKY ŽIVOTA

- ZDVOJNÁSOBUJE DOBU PŘEŽITÍ*
- ZTROJNÁSOBUJE JEDNOROČNÍ PŘEŽITÍ*



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: YONDELIS® (TRABECTEDIN)

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Yondelis® 0,25mg nebo Yondelis® 1mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku. **SLOŽENÍ:** Jedna injekční lahvička obsahuje 0,25mg nebo 1mg trabectedinu. 1ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,05mg trabectedinu. **INDIKACE**:** Yondelis® je indikován k léčbě pacientů s pokročilým sarkomem měkké tkáně (SMT) poté, co léčba antracykliny a ifosfamidem s elhala, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná. Yondelis® v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím ovariačním karcinomem citlivým na platinu (ROK). **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ**:** Yondelis® musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapie. Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m² plochy povrchu těla, podává se jako intravenózní infuze po dobu 24 hodin s třítydenním intervalem mezi cykly. Yondelis se pro léčbu ovariačního karcinomu podává každé tři týdny jako 3hodinová infuze v dávce 1,1 mg/m² bezprostředně po PLD 30 mg/m². Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následné infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny (jako jednodinové infuze). Důrazně se doporučuje podávání centrálním žilním katétre. Všem pacientům musí být 30 minut před podáním PLD (v případě kombinované léčby) nebo přípravku Yondelis® (podávaného v monoterapii) podány kortikosteroidy, např. 20mg dexamethazonu intravenózně, nejen jako antiemetická profylaxe, ale zdá se, že jeho podání má i hepatoprotektivní účinky. Další antiemetika lze podávat podle potřeby. Pro povolení léčby přípravkem Yondelis® se vyžadují následující kritéria: absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1500/mm³; počet krevních destiček ≥ 100000/mm³; bilirubin ≤ horní mez normálu (ULN); alkalická fosfatáza ≤ 2,5 x ULN (jestliže by zvýšení mohlo mít kostní původ, zvažte jaterní izoenzymy Snukleotidázu nebo GGT); albumin ≥ 25 g/l; ALT a AST ≤ 2,5 x ULN; clearance kreatininu ≥ 30 ml/min (monoterapie), sérový kreatinin ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 μmol/l) nebo clearance kreatininu ≥ 60 ml/min (kombinovaná terapie); CPK ≤ 2,5 x ULN; hemoglobin ≥ 9 g/dl. Výše uvedené parametry by měly být pravidelně sledovány během léčby. Detailní léčebný protokol a pravidla pro úpravu nebo odložení léčby v případě neobvyklých výsledků laboratorních testů jsou uvedeny v úplné informaci o přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hyperenzitivita na trabectedin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, souběžná závažná nebo nekontrolovaná infekce, kojení, kombinace s vakcínou proti žluté zimnici. **UPOZORNĚNÍ**:** Pro zahájení léčby přípravkem Yondelis® musí pacienti splňovat specifická kritéria pro parametry jaterních funkcí. Pacienti s klinicky významnými onemocněními jater, například aktivní chronickou hepatitidou, musí být pečlivě sledováni a dávka se musí v případě potřeby upravit. Pacienti se zvýšeným bilirubinem nesmí být trabectedinem léčeni. Jestliže se podávají souběžně s trabectedinem léčivé přípravky spojené s hepatotoxicitou, je nutné postupovat opatrně. Trabectedin nesmí být souběžně užíván s alkoholem. Je třeba postupovat opatrně v případě poruchy funkce ledvin. Před léčbou a během ní se musí sledovat clearance kreatininu. Monoterapie přípravkem Yondelis® se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min a přípravkem Yondelis® v rámci kombinované léčby se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 60 ml/min. Velmi často byla hlášena v souvislosti s léčbou přípravkem Yondelis® neutropenie a trombocytopenie 3. nebo 4. stupně. Před léčbou, poté týdně během prvních dvou cyklů a pak jednou mezi cykly musí být stanoven úplný krevní obraz včetně diferenciálního obrazu a počtu krevních destiček. Pacienti, u nichž se objeví horečka, by měli neprodleně vyhledat

lékařskou pomoc a je zapotřebí okamžitě zahájit podpůrnou terapii. Všem pacientům musí být podávána antiemetická profylaxe s kortikosteroidy, např. dexamethasonem. Trabectedin nesmí užívat pacienti s CPK > 2,5ULN. Jestliže se podávají souběžně s trabectedinem léčivé přípravky spojené s rhabdomyolýzou (např. statiny), je nutné postupovat opatrně. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání trabectedinu se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Kombinace trabectedinu s fenytoinem nebo živými oslabenými vakcínami se nedoporučuje a je specificky kontraindikována u vakcín proti žluté zimnici. Důrazně se doporučuje používat centrální žilní přístup. Když se trabectedin podává periferním žilním katétre, může u pacientů dojít k rozvoji potenciálně těžké reakci v místě vpichu. Muži a ženy v plodném věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci. **INTERAKCE:** Následující látky mohou být v interakci s trabectedinem (viz úplná informace o přípravku): ketoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycin, rifampicin, phenobarbital, třezalka tečkovaná, alkohol, cyclosporine a verapamil. **VEDLEJŠÍ ÚČINKY**:** Většina pacientů zaznamenala nežádoucí účinky nějakého stupně (91 % při monoterapii a 99 % při kombinované terapii), a méně než třetina 3. nebo 4. stupně (10 % při monoterapii a 25 % při kombinované terapii). Smrtelné nežádoucí účinky se vyskytly u 1,9 % pacientů v režimu monoterapie a 0,9 % pacientů v režimu kombinované léčby. Jako časté a velmi časté nežádoucí účinky byly zaznamenány: zvýšená hladina CPK v krvi; zvýšená hladina kreatininu v krvi; pokles albuminu v krvi; snížená tělesná hmotnost; neutropenie; trombocytopenie; anémie, leukopenie; febrilní neutropenie; bolesti hlavy; periferní senzická neuropatie, dysgezie, závratě, parestázie; dyspnoe; kašel; zvracení; nauzea; zácpa; průjem; stomatitida; bolest v krájině břišní, dyspepsie, bolest v horní části krájině břišní; alopecie; myalgie, artralgie, bolest zad; anorexie; dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalcémie; infekce; hypotenze, návaly horka/zrudnutí; únava; astenie; pyrexie, edém, periferní edém, reakce v místě vpichu; hyperbilirubinémie; zvýšená hladina ALT/AST; zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi; zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy; nespavost. Během průzkumu po uvedení na trh bylo hlášeno několik případů extravazace trabectedinu s následnou nekrotizací tkání vyžadující odstranění neživé tkáně. Podrobné četnosti a závažnosti nežádoucích účinků naleznete v úplné informaci o přípravku. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2 °C a 8 °C). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pharma Mar, S.A., Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina, 28770 Colmenar Viejo (Madrid), Španělsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/417/001, EU/1/07/417/002. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**:** ŘÍJEN 2011.

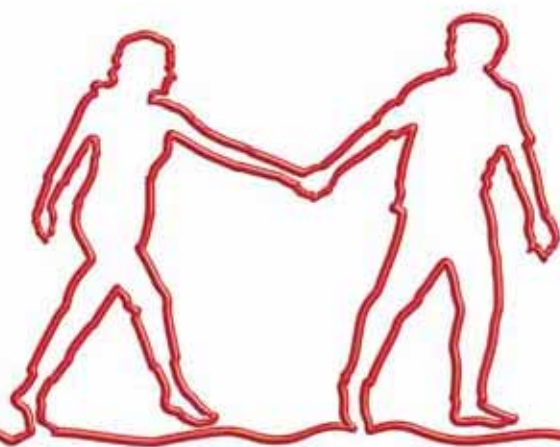
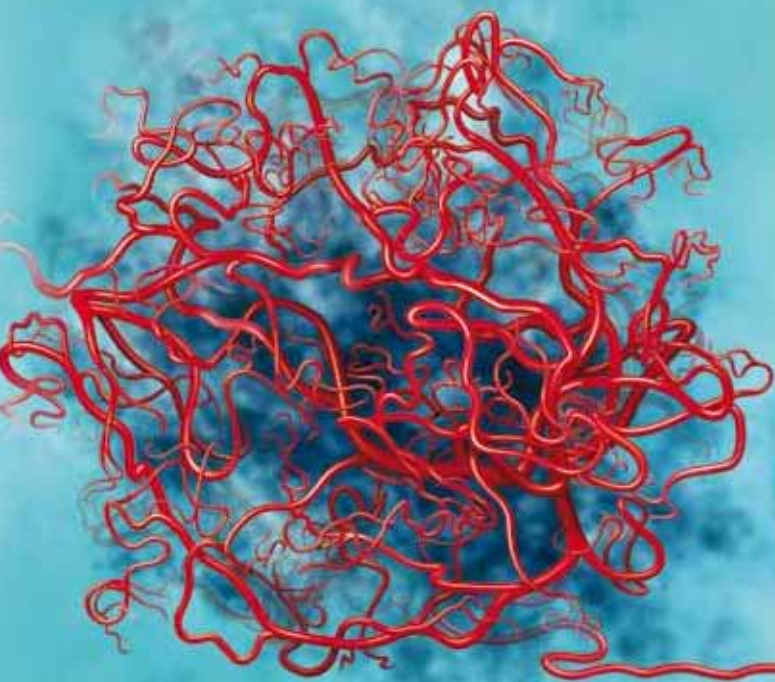
Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku. Výdej pouze na lékařský předpis. Další informace o přípravku naleznete na adrese: Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Karla Engliš 2, 150 00 Praha 5. tel: +420 257 222 034, fax: +420 257 222 036, email: mail.cz@sobi.com. www.sobi.com. **DATUM PŘÍPRAVY:** únor 2011.

* Srovnání s publikovanými daty.

** Visměňte si změny v informacích o léčivém přípravku.

*** Úhrada pro inovativní preparát stanovena na 12 měsíců.

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

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

AVASTIN JE OD 1. 3. 2010 HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ PRO INDIKACE KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM, KARCINOM PRSU, NSCLC A KARCINOM LEDVINY.

ZE SEZNAMU KONTRAINDIKACÍ PODÁNÍ AVASTINU BYLY VYĚNATY NELÉČENÉ CNS METASTÁZY.

AVASTIN JE MOŽNÉ PODÁVAT V KOMPLEXNÍCH ONKOLOGICKÝCH CENTRECH. JEJICH SÍŤ JE POPSÁNA NA WWW.ONCONET.CZ



AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku
- Základní informace o přípravku

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Schválené indikace pro použití:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rektu v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin přidáný 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 predominantně 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 křečků 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 antikoagulancií 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. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infúzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (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, nauzea a jinak 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. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1× 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1× 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 28. 2. 2011. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic a karcinom ledviny – přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). **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.ema.europa.eu/>.

Zpřesněme indikaci podávání inhibitorů kinázové aktivity EGFR

Indication of EGFR Kinase Inhibitors Should Be Refined

Heneberg P.

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Souhrn

I přes počínající pokles v posledních letech je v industrializovaných zemích karcinom plic nádorovým onemocněním s jednou z nejvyšších incidencí i úmrtností. Pro léčbu jeho nejčastější, nemalobuněčné formy je v druhé a třetí linii léčby v České republice mimo jiné doporučeno použití erlotinibu (případně gefitinibu), tj. inhibitorů receptorové tyrozinové kinázy EGFR. V běžné populaci však při léčbě erlotinibem dochází k regresi tumoru jen u méně než 20 % pacientů. V posledních letech se ukazuje, že podávání těchto inhibitorů dosahuje výrazně vyšší účinnosti u kohort pacientů s aktivačními mutacemi EGFR, např. L858R či delE746-A750, kdy úspěšnost léčby v několika paralelních studiích dosáhla 75–82 %. O něco nižší odpověď na podávání nízkomolekulárních inhibitorů kinázové aktivity je též u pacientů s amplifikací normálního genu pro tento receptor. Naopak pacienti s mutacemi T790M, D761Y, L747S a T854A (a některými jinými vzácnějšími aberacemi) jsou k léčbě nízkomolekulárními inhibitory cílícími na aktivní místo kinázové domény rezistentní. Tyto mutace sice nemění afinitu EGFR ke gefitinibu či erlotinibu, ale způsobují, že mutovaný receptor i s navázaným inhibitorem je schopen vázat ATP do aktivního místa kinázové domény podobně jako normální receptor bez inhibitoru. Navíc pokud se v rámci molekuly EGFR vyskytne u pacienta kombinace mutace aktivující (např. L858R) s mutací způsobující rezistenci (např. T790M), léčba erlotinibem či gefitinibem je zcela neúčinná. V současnosti jsou proto vyvíjeny nové terapeutické strategie, které by umožnily léčbu pacientů s mutacemi způsobujícími rezistenci k nízkomolekulárním inhibitorům EGFR cíleným na aktivní místo kinázové domény. Oproti současnému stavu by identifikace EGFR s některou ze somatických mutací způsobujících rezistenci měla být považována za jednoznačnou kontraindikaci léčby nemalobuněčného karcinomu plic nízkomolekulárními inhibitory kinázové aktivity EGFR, tj. erlotinibem či gefitinibem, a to i v případě, že současně je s některou z těchto mutací v nádorových buňkách detekována i mutace či delece aktivující.

Klíčová slova

adenokarcinom – karcinom plic – inhibitory proteinkinázy – antitumorózní látky – genetická predispozice k nemoci – nádorové procesy – genetické markery – biomarkery farmakologické

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem 3. LF UK v Praze MSM0021620814.

This research was supported by a research goal of the 3rd Faculty of Medicine, Charles University in Prague No. MSM0021620814.

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. Petr Heneberg, Ph.D.

3. lékařská fakulta UK

Ruská 87

100 00 Praha 10

e-mail: Petr.Heneberg@lf3.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 10. 2010

Přijato/Accepted: 2. 2. 2011

Summary

Even though lung cancer incidence began to decline in the majority of industrialized countries, it still belongs to cancers with one of the highest incidence and mortality rates. In the Czech Republic, epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase activity inhibitors erlotinib and gefitinib are approved for the use as the second- and third-line treatment of non-small-cell lung cancer. In a cohort of non-small-cell lung cancer patients, erlotinib administration led to tumour regression in less than 20% of patients. However, when used in patients with EGFR-activating mutations, e.g. L858R or delE746-A750, the response rate increased to 75–82% in several parallel clinical studies. Similarly, improved response rate was reported in patients bearing amplified wild-type EGFR gene. In contrast, patients with T790M, D761Y, L747S, and T854A mutations (and some other rare aberrations) were found to be resistant to treatment with small-molecule inhibitors targeting the active site of the kinase domain. These mutations do not change the EGFR affinity to gefitinib or erlotinib but the mutated receptor is able to bind ATP into its active site even in the presence of erlotinib or gefitinib, similar to a wild-type receptor without an inhibitor. Besides that, when the EGFR molecule bears both the activating (e.g. L858R) and resistance-inducing mutation (e.g. T790M), the tumour acquires resistance to both erlotinib and gefitinib treatment. Currently, research focuses on a development of new strategies that would allow treatment of patients bearing mutations inducing resistance to the small-molecule inhibitors targeted on the active site of EGFR kinase domain. Contrary to the current guidelines for Czech oncologists, identification of EGFR with any of the above mentioned resistance-inducing somatic mutations should be considered as an explicit contraindication for non-small-cell cancer treatment using small-molecule EGFR kinase activity inhibitors erlotinib or gefitinib. This should also include patients in whom a resistance-inducing mutation is detected together with any of the activating mutations or deletions.

Key words

adenocarcinoma – lung cancer – protein kinase inhibitors – antitumor agents – genetic predisposition to disease – neoplastic process – genetic markers – pharmacological biomarkers

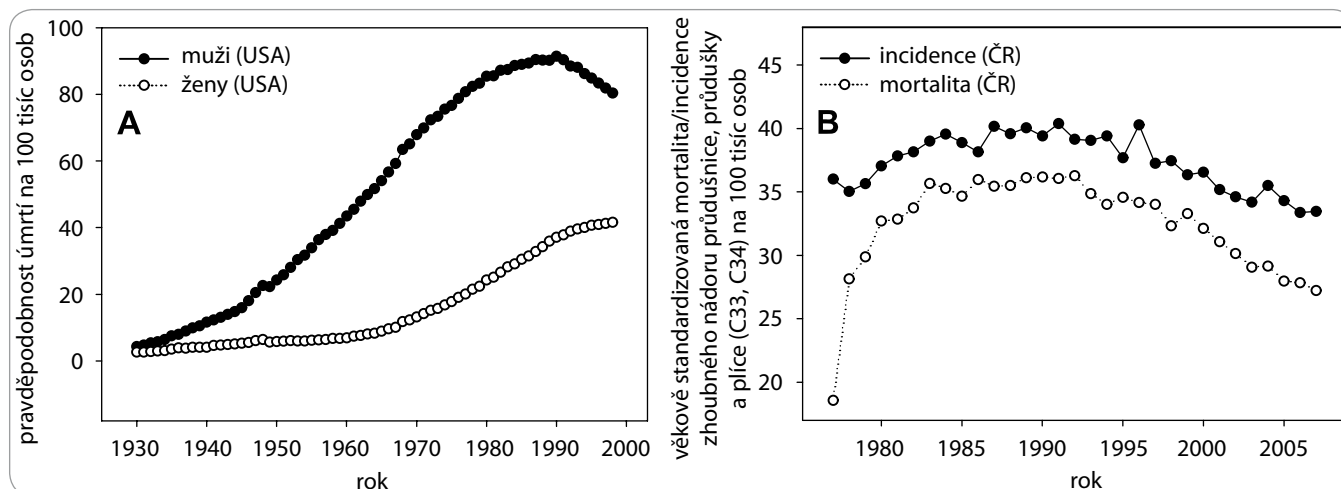
Východiska

Incidence maligních nádorů plic, kdysi raritních onemocnění, se v České republice začala razantně zvyšovat v průběhu 50. a 60. let, především u mužů. U těch již v posledních dvou desetiletích let dochází k pomalému poklesu incidence tohoto onemocnění. U žen došlo k nárůstu počtu onemocnění později, v některých industrializovaných zemích je již viditelné plateau, popřípadě počínající pokles (obr. 1). I přesto zůstávají nádory plic jedním z nejčastěji se vyskytující

cích zhoubných nádorů s velmi vysokou úmrtností.

Česká onkologická společnost ČLS JEP na svých webových stránkách pravidelně aktualizuje „Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění“ vytvářené pro práci lékařů léčících onkologické diagnózy. V jejich poslední aktualizaci platné k době psaní tohoto příspěvku [1] bylo pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic ve druhé a třetí linii léčby doporučeno použití erlotinibu (případně gefitinibu), tj. inhibitorů re-

ceptorové tyrozinové kinázy EGFR (epidermal growth factor receptor). V rámci kontraindikací je uvedeno, že „v žádné prospektivní studii dosud nebyla definována podskupina nemocných, která by z léčby erlotinibem neměla prospěch. Při retrospektivní analýze studie BR.21 nebyl nalezen rozdíl mezi nemocnými s mutacemi EGFR a nemocnými bez mutací; výhoda léčby erlotinibem byla dokumentována i v podskupině nemocných mužů – kuřáků s dlaždicobuněčným karcinomem“.



Obr. 1. (A) Úmrtnost na nádory plic, průdušnice, průdušek a pleury u mužů (•) a žen (◊) v USA v letech 1930–1998 [50]. Data jsou přepočítána na standardizovanou populaci roku 2000, zobrazena je roční úmrtnost na 100 tisíc obyvatel. (B) Věkově standardizovaná časová křivka incidence (•) a mortality (◊) zhoubného nádoru průdušnice, průdušky a plic (C33, C34) v České republice v letech 1977–2007 [51].

První inhibitory EGFR

Erlotinib a gefitinib jsou dnes již klasikou biologické léčby. Jsou jedněmi z prvních inhibitorů tyrozinových kináz, které úspěšně prošly pokročilejšími fázemi klinických testů. Prvním, který byl zahrnut do pokročilejších fází klinických testů, byl gefitinib (Iressa, Astra-Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, BE), kdy slibné výsledky randomizované klinické studie fáze II [2,3] vedly v USA k jeho rychlému schválení pro terapii nemalobuněčného nádoru plic ve třetí linii. Nicméně následná studie fáze III u pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (kteří již absolvovali 1–2 chemoterapie) předpoklady nenaplnila, podávání orální dávky 250 mg gefitinibu nezpůsobilo statisticky významný rozdíl oproti podávání placebo [4], a FDA proto přestal doporučovat gefitinib pro výše zmíněnou indikaci. Později se ukázal být účinným při léčbě pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR; pro tyto pacienty je nyní registrován i v EU, v době psaní článku však ještě v ČR nebyla pro tento inhibitor stanovena úhrada.

Druhý z inhibitorů EGFR, erlotinib (Tarceva, Genentech, Inc., South San Francisco, CA a OSI Pharmaceuticals, Inc., Melville, NY), si vedl lépe. BR.21, klinická studie fáze III zaměřená na randomizované pacienty s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic, kteří předtím byli podrobeni 1–2 cyklům chemoterapie, vedla ke statisticky významnému zlepšení přežívání pacientů (průměr 6,7 vs 4,7 měsíce; přežití ≥ 1 rok 31 % vs 21 %) a ke zlepšení kvality života [5]. V době psaní tohoto příspěvku byl erlotinib registrován i v České republice, jeho užití pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic bylo hrazeno deseti českým pneumoonkologickým centřům.

Současný stav poznání

Již během časných fází vývoje obou zmíněných inhibitorů se objevilo hned několik prediktorů zvýšené úspěšnosti léčby pomocí těchto látek. Mezi ně patřily nekuřáctví, východoasijský původ, histologická klasifikace nádoru jako adenokarcinom či bronchoalveolární karcinom a ženské pohlaví. V běžné populaci léčba gefitinibem či erlotinibem vede k regresi nádoru u méně než 20 % pacientů

s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic, kteří byli podrobeni 1 či 2 cyklům chemoterapie [5]. Naproti tomu když byla provedena studie na pacientech korejské národnosti, nekuřáckých, s diagnostikovanými adenokarcinomy, převážně ženách (92 %), bez předchozí léčby (72 %), u těchto pacientů vyústilo podávání erlotinibu v 56 % úspěšnost léčby, s mediánem přežití 19,7 měsíce a s přežitím ≥ 1 rok 76 % [6]. V tu chvíli nebylo příliš zřejmé, co za zjištěnými rozdíly stojí, jednotlivé klinické studie nelze navzájem bezvýhradně srovnávat. Diametrálně odlišné výsledky ovšem naznačovaly genetickou podmíněnost zjištěných rozdílů; v populaci s výše uvedenými charakteristikami jsou zároveň častější histologicky odlišné typy karcinomů, což ve zmíněných studiích nebylo příliš zohledněno.

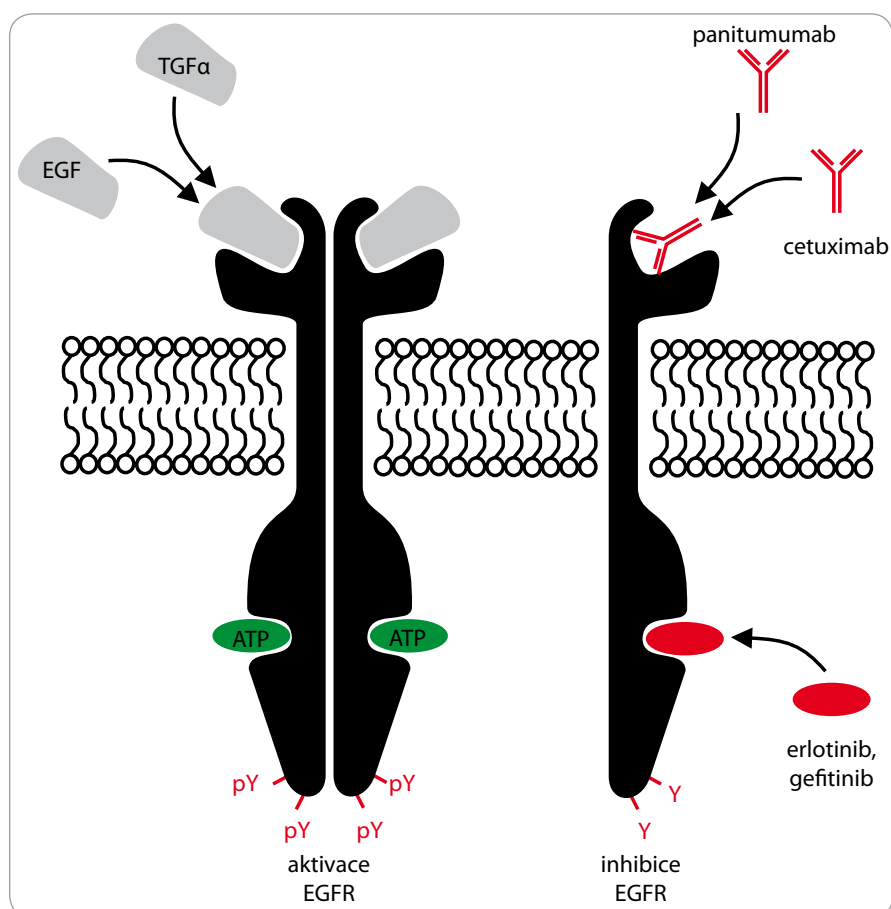
Retrospektivní analýzou studie BR.21, jakož i dalších studií probíhajících v posledních letech byly skutečně zjištěny významné rozdíly v úspěšnosti léčby u pacientů s odlišným genetickým pozadím. Jak již proběhlo i českým tiskem [7–9], ukázalo se, že léčba je úspěšná zejména u pacientů s aktivačními mutacemi v EGFR, popřípadě s amplifikací genu pro tento receptor [10,11]. Mezi nejčastější patří ≥ 12 -nukleotidové delece v exonu 19 neměnící čtecí rámec a zahrnující konzervovaný motiv LREA (45 % aktivačních mutací) a mutace L858R v exonu 21 (40 % aktivačních mutací). Tyto skutečnosti byly reflektovány v sérii klinických studií fáze II [12–16], které ve všech pěti případech dosáhly úspěšnosti léčby 75–82 %. Z výsledků zmíněných studií lze vyzdvihnout především skutečnost, že u pacientů s delecí v exonu 19 byla léčba úspěšná u 95 % případů, u pacientů s mutací v exonu 21 u 67 % případů (ve srovnání s průměrnou < 20 % úspěšností léčby u kohorty náhodně zvolených pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic). Nicméně zůstává ještě k objasnění, zda přítomnost samotných mutací neovlivňuje přežívání pacientů. Někteří kliničtí onkologové spekulují o možnosti, že předmětné mutace jsou spíše prognostickými markery přežití pacienta nezávisle na probíhající léčbě [17]. Jako negativní prediktor bývá vesměs využívána

přítomnost aktivujících mutací v genu KRAS [18], většinou však nedochází k jejich simultánnímu výskytu spolu s mutacemi EGFR.

Kombinovaná terapie

Protože se objevují případy současné aplikace chemoterapie a inhibitorů kinázové aktivity EGFR, je na místě zdůraznit, že proběhlo hned několik klinických studií fáze III, které zjišťovaly výhodnost tohoto postupu [19–22]. Obecně lze říci, že ani jedna z těchto studií nezjistila statisticky průkazné zlepšení stavu zkoumaných kohort pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem, kteří byli léčeni gefitinibem nebo erlotinibem v kombinaci se standardní chemoterapií oproti pacientům, kterým byla podávána jen cisplatina, carboplatina, paklitaxel či gemcitabin. Spekuluje se dokonce o protichůdném efektu těchto léčebných postupů. Na druhou stranu u některých podskupin pacientů byly zjištěny pozitivní efekty kombinované léčby [22], tyto podskupiny ale zatím nebyly dostatečně charakterizovány a zpřesnění jejich definice je předmětem několika v současnosti probíhajících klinických studií.

Dalším druhem kombinované terapie je aplikace inhibitorů kinázové aktivity EGFR spolu s monoklonálními protilátkami cílenými do vazebného místa pro ligand tohoto receptoru (EGF) – viz obr. 2. Nejznámějšími z dnes užívaných monoklonálních protilátek proti EGFR je chimerická humanizovaná myš IgG₁ monoklonální protilátka cetuximab (Erbix) a lidská monoklonální IgG₂ protilátka panitumumab (Vectibix). Z pohledu molekulárních mechanismů signalizace přes EGFR se zdá být nepravděpodobné, že by použití blokačních protilátek proti vazebnému místu pro EGF vedlo k výraznějšímu zlepšení stavu u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR. Takto zmutovaný receptor je totiž většinou konstitutivně aktivní, je schopen aktivovat sám sebe bez nutnosti vazby extracelulárního ligandu, jehož navázání protilátka blokuje. Naopak u pacientů, jejichž nádor nevykazuje žádné mutace v EGFR, popřípadě vykazuje pouze zmnožení lokusu pro EGFR, by kombinovaná terapie mohla



Obr. 2. Navázání EGF nebo TGF α vede k aktivaci EGFR, jeho dimerizaci a fosforylaci C-terminálních tyrosinů (vlevo). Nejznámější inhibitory EGFR a místa jejich působení: erlotinib a gefitinib se vážou do aktivního místa, kde vytěšňují ATP; monoklonální protilátky cetuximab a panitumumab inhibují EGFR, avšak neregistrované pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic, blokují vazebné místo pro cytokiny. Inaktivovaný receptor se není schopen autofosforylovat a aktivovat svou kinázovou doménu, bez navázání ligandu není schopen dimerizace (vpravo).

vést k výraznější regresi nádoru oproti léčbě pouze jedním z těchto typů léčiv. Efekt tohoto typu léčby byl však zatím přesvědčivě dokumentován pouze na myších xenotransplantátech [23] a v klinických studiích fáze I [24–26]. Výsledky následných fází klinických testů by měly být známy v nejbližších letech.

Posledním druhem kombinované terapie, o kterém se zde zmíníme, je podávání inhibitorů kinázové aktivity EGFR spolu s inhibitory VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor). Signální dráhy vedoucí přes tyto dva receptory sdílejí některé efektorové molekuly, blokáce jedné z drah částečně potlačuje aktivitu dráhy druhé prostřednictvím autokrinní signalizace. Na myších xenotransplantátech se prokázalo, že inhi-

bice obou drah zároveň přináší lepší výsledky při potlačování růstu nádorů než inhibice každé z těchto drah samostatně [27]. V rámci klinických studií byla aplikována kombinace erlotinibu a bevacizumabu (Avastin). V klinické studii fáze II byla aplikována standardní chemoterapie (docetaxel nebo pemetrexed), identická chemoterapie v kombinaci s bevacizumabem anebo léčba erlotinibem v kombinaci s bevacizumabem. Došlo k mírnému zlepšení, úspěšnost léčby byla 12,2 % (chemoterapie), 12,5 % (chemoterapie + bevacizumab) a 17,9 % (erlotinib + bevacizumab); mírně se prodloužilo i přežití a oproti chemoterapii vykazovala léčba kombinací erlotinibu a bevacizumabu méně vedlejších příznaků [28]. V současnosti jsou dokončo-

vány studie využívající kombinovanou léčbu erlotinibem a bevacizumabem u pacientů, kteří již podstoupili chemoterapii. Blokády obou receptorů při podávání 300 mg denně je schopen také ZD6474 (vandetanib). V klinické studii fáze II byly zjištěny lepší výsledky v porovnání s podáváním erlotinibu, ZD6474 má však poměrně silné vedlejší účinky [29]. Nízké dávky ZD6474 (100 mg denně) se ale ukazují být účinné v kombinaci s docetaxelem [30], v současnosti proto probíhá klinická studie fáze III. Jde prozatím o jediný inhibitor EGFR, u nějž byly prokázány pozitivní účinky při současné aplikaci s chemoterapií.

Kontraindikace podávání inhibitorů kinázové aktivity EGFR

I když ještě v březnu 2010 P. Zatloukal v Medical Tribune uvádí, že „není k dispozici žádný spolehlivý marker, na jehož základě by před zahájením biologické léčby bylo možno identifikovat nemocné, u nichž biologická léčba bude neúčinná a neměla by být podána“ [7], opak je pravdou. Už roku 2005 byly v PLoS Medicine a v New England Journal of Medicine zveřejněny dvě studie [31,32] potvrzující, že rezistence k inhibitorům kinázové aktivity EGFR je asociovaná s některými mutacemi v tomto genu. Těmito mutacím jsou připisovány také často pozorované relapsy zhoubného bujení, ke kterým často dochází 6–12 měsíců po zahájení terapie erlotinibem či gefitinibem. Mezi nejrozšířenější a nejvíce studované mutace potlačující účinek nízkomolekulárních inhibitorů kinázové aktivity EGFR patří T790M v exonu 20, tj. v kinázové doméně předmětného receptoru. Je třeba podotknout, že i mutace T790M má aktivující účinek podstatně zvyšující kinázovou aktivitu EGFR. Jde o mutační hotspot známý i u ostatních receptorových kináz – T315I v ABL, T674I v PDGFRA a T670I v kináze KIT. Na rozdíl od analogické mutace T315I v kináze ABL, která působí jako sterická zábrana pro vazbu imatinibu, EGFR T790M příliš nemění afinitu molekuly EGFR ke gefitinibu či erlotinibu. Způsobuje ale, že EGFR s navázaným gefitinibem nebo erlotinibem je opět schopen vázat ATP podobně jako normální receptor bez asociovaného

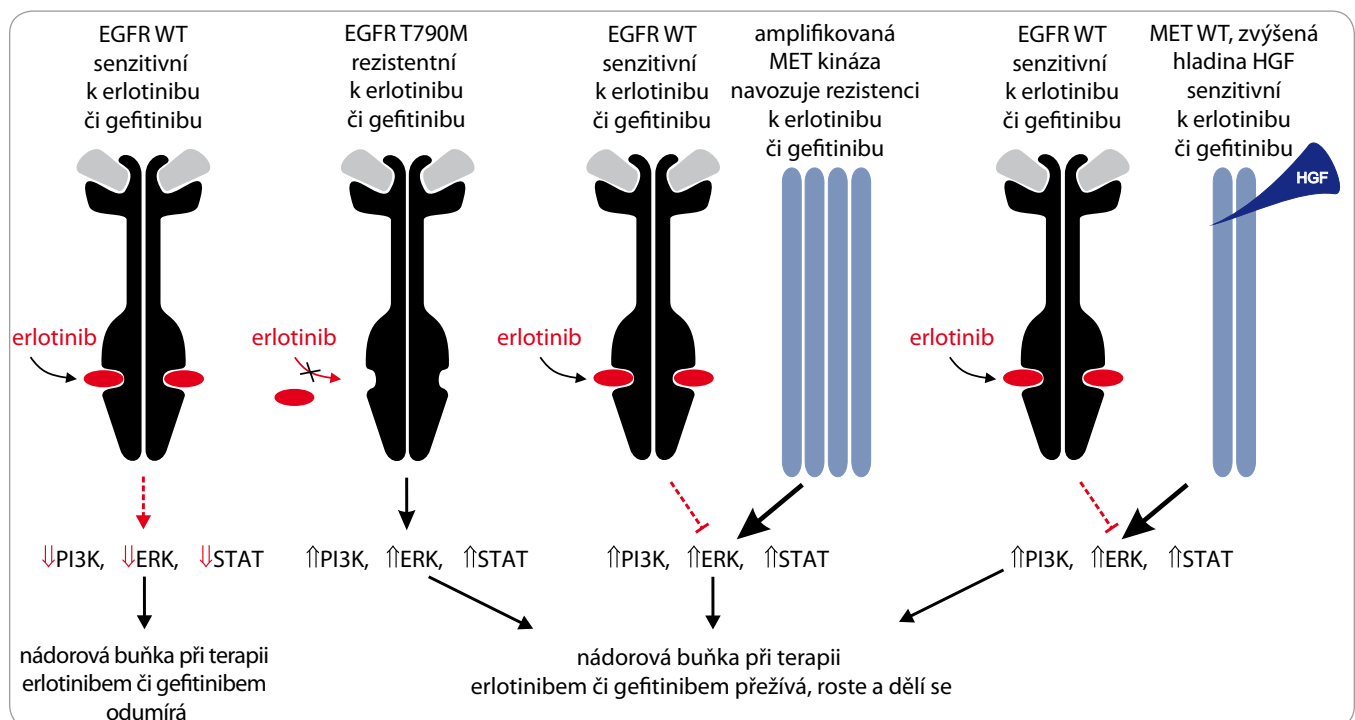
inhibitoru. Receptor s mutací T790M je tedy schopen kinázové aktivity i s navázaným inhibitorem (erlotinibem či gefitinibem) [33]. Sekundární mutace T790M se objevuje u plných 50 % pacientů s rezistencí k podávaným inhibitorům kinázové aktivity EGFR, typický případ z České republiky popisují např. Jančaříková et al [34]. Bylo zjištěno, že řada nemalobuněčných karcinomů obsahuje už před léčbou malé procento buněk nesoucích tuto mutaci. Během léčby erlotinibem či gefitinibem dochází k pozitivní selekci buněčných populací nesoucích mutaci T790M, a ty proto zodpovídají za brzký relaps nemoci. Podobně se chovající, ale výrazně vzácnější jsou mutace D761Y, L747S a T854A. V současné době jsou proto ve vývoji látky zaměřené na inhibici EGFR nesoucího tyto problematické mutace, zejména pak nejrozšířenější z nich, T790M. Většina nově vyvíjených inhibitorů nahradila vratnou inhibici (jakou poskytuje například gefitinib či erlotinib) inhibicí nevratnou, kdy dochází k Michaelově adiční reakci na klíčový cysteinový zbytek C797 v kinázové doméně EGFR. Tato vlastnost umožňuje efektivnější kompetici o ATP vazebné místo v porovnání s již klinicky používanými reverzibilními inhibi-

tory. Mezi látkami úspěšně testovanými *in vitro* jsou neratinib (HKI-272), XL647, BIBW 2992 a PF-00299804. Výsledky jejich testování *in vivo* však lze prozatím označit spíše za problematické, zejména s ohledem na množství nežádoucích účinků v důsledku silné paralelní inhibice normálního nemutovaného EGFR ve zdravých tkáních [35,36], a zčásti dokonce s ohledem na poměrně překvapivou rezistenci k některým z nich v tumorech s amplifikovaným mutantním EGFR [37]. Dosud vyvíjené inhibitory kinázové aktivity EGFR byly založeny pouze na strukturách podobných 4-anilonoquinazolinovému jádru. Je možné, že lepších výsledků bude do budoucna dosaženo s kovalentním ireverzibilním inhibitorem založeným na struktuře pyrimidinu. Knihovnu tohoto typu inhibitorů recentně testovala laboratoř P. A. Jänneho s velmi nadějnými výsledky, kdy se jim podařilo identifikovat hned několik látek se specifitou o tři řády vyšší k mutantnímu EGFR T790M oproti normální molekule. Tyto látky byly velmi účinné na myších modelech plicních nádorů způsobených mutací EGFR T790M [33]. Je naděje, že zmíněné inhibitory nebudou doprovázeny dnes častými vedlejšími účinky pozorovanými při léčbě karcin-

omů erlotinibem či gefitinibem. Svým zaměřením jen na somaticky mutovanou molekulu nebudou působit na EGFR receptor nacházející se v tělních epitelech nesoucích normální nemutovaný EGFR. Alternativně se pro nádory s rezistencí k gefitinibu a erlotinibu testuje užití inhibitorů tyrozinové kinázy MET, inzulinového receptoru IGF-1R a heat shock proteinu Hsp90.

Kontraindikace při změnách v expresi/aktivitě jiných molekul

Již výše jsme se zmínili o mutacích v genu KRAS, které jsou negativním prediktorem odpovědi na terapii erlotinibem či gefitinibem [18]. Tyto somatické mutace se však většinou nevyskytují u pacientů s aktivačními mutacemi EGFR. Výrazně závažnějším problémem bývá získaná rezistence na erlotinib či gefitinib, ke které dochází buďto mutacemi přímo v EGFR popsány výše, anebo amplifikací kinázy MET, popřípadě zvýšením hladiny ligandu této kinázy zvaného HGF (hepatocyte growth factor) – viz obr. 3. Amplifikace kinázy MET byla nedávno opakovaně zjištěna u ~20 % pacientů s plicním karcinomem rezistentních k léčbě gefitinibem [38–40]. Jde o patrně druhý nejčastější mechaniz-



Obr. 3. Alternativní signální dráhy využívané nádorovými buňkami při farmakologické inhibici EGFR.

mus rezistence, ~50 % pacientů z identických kohort neslo již výše zmíněnou mutaci T790M, tyto dvě aberace tedy vysvětlují tři čtvrtiny zjištěných rezistencí.

Signalizace přes kinázu MET vede k podobným efektorovým molekulám jako v případě EGFR (PI3K, ERK1/2, rodina STAT), zvýšení aktivity kinázy MET je proto schopno kompenzovat farmakologickou inhibici EGFR. Amplifikace genu pro MET kinázu vede k aktivaci Src kinázy, podobně jako k ní dochází při aktivaci kinázy EGFR prostřednictvím mutace T790M. Hyperaktivní MET má ale větší schopnost fosforylovat a aktivovat Src než hyperaktivní EGFR [41]. Využití inhibitorů MET kinázy v kombinaci s gefitinibem vede k velmi slibným výsledkům u pacientů s nádory rezistentními k samotnému gefitinibu. Na základě popsaného mechanismu někteří autoři zároveň argumentují pro využití již známých inhibitorů Src kinázy, například dasatinibu [41]. Klinická studie účinnosti dasatinibu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic neodpovídajícím na gefitinib či erlotinib právě probíhá. Variantní léčbou u pacientů s rezistencí ke gefitinibu a s vysokou hladinou HGF, ligandu MET kinázy, je aplikace nově vyvinutého inhibitoru TAK-701 v kombinaci s gefitinibem [42]. Zjištění amplifikace genu MET by v současné době měla být kontraindikací k monoterapii gefitinibem či erlotinibem.

Mezi další alternativní dráhy aktivované v buňkách nemalobuněčného karcinomu plic s rezistencí ke gefitinibu či erlotinibu patří aktivace signalizace přes IgF-1Rb/IRS-1 prostřednictvím ztráty IGF-vazebných proteinů. K těmto mutacím dochází v buňkách s normálním EGFR, rezistence k léčbě gefitinibem či erlotinibem je tedy způsobena využitím jiné signální dráhy [43], nikoliv amplifikací či mutací EGFR.

Detekce mutací v EGFR

Senzitivita k erlotinibu či gefitinibu je ovlivňována především mutacemi EGFR, screening počtu kopií EGFR pomocí FISH (fluorescence in situ hybridization) či CISH (chromogenic in situ hybridization) je sice možný, ale detekci počtu kopií daného receptoru nelze na rozdíl od mutačního screeningu použít jako samostatný

prediktor odpovědi na plánovanou terapii nízkomolekulárními inhibitory kinázové aktivity EGFR [44]. V naprosté většině dosud zaznamenaných případů jde o mutace somatické, běžnými technikami je tedy možno je identifikovat pouze z biopsie plicního karcinomu. Navíc by měla být na minimum omezena kontaminace biopsie buňkami obklopujícími tumor a buňkami imunitního systému, které samozřejmě danou somatickou mutaci v naprosté většině případů nenesou a jejich zvýšené zastoupení ve vzorku určeném k izolaci DNA může výrazně zkreslit výstup v podobě klasického Sangerova sekvencování.

S ohledem na problematický odběr biopsií u pacientů s plicními karcinomy a i na komplikace s následnou detekcí [44,45] je žádoucí zásadní změna dosud používaných metod. Zlepšení v podobě cílené selekce nádorových buněk představuje na některých českých pracovištích již používaná laserová mikrodisekce [46,47]. Přesto zůstává problémem načasování odběru vzorků, které by v ideálním případě měly být dostupné jednak před zahájením léčby a jednak při relapsech. V současnosti se ale všude ve světě potýká léčba těchto nemocí se třemi zásadními problémy:

- a) nedostupnost biopsie karcinomu při relapsu onemocnění,
- b) i když je materiál dostupný, dochází často k efektu alelického vyředění (*allelic dilution*) a s tím spojeným dramatickým snížením senzitivity tradičních sekvenčních technik,
- c) přítomnost mutací mimo molekulu EGFR, například v již zmíněné kináze MET, což dále zvyšuje finanční nároky na provedení analýzy.

Alternativou k biopsii je do budoucna snad použití qPCR DxS analýzy z pacientovy plazmy. Zároveň existují snahy o zvýšení senzitivity používaných metod, které by předešly falešně negativním výsledkům způsobeným efektem alelického vyředění. Jako alternativy zatím přicházejí do úvahy HPLC (high performance liquid chromatography), tandemová hmotnostní spektrometrie anebo vysokodenzitní pikolitrové reaktory [47]. Bohužel, na rutinní využití zmíněných metod si v klinické praxi budeme muset ještě chvíli počkat.

Závěr

V České republice se v posledních letech rozšířil screening nemalobuněčného karcinomu plic na aktivující mutace v genu EGFR a navazující podávání kinázového inhibitoru erlotinib [9,46–49]. V této souvislosti je nutno podotknout, že mutace T790M je schopna zcela eliminovat hypersenzitivitu k erlotinibu či gefitinibu způsobenou aktivujícími mutacemi (např. L858R či delE746-A750). Podávání kinázových inhibitorů erlotinib či gefitinib pacientům, jejichž nádor exprimuje EGFR nesoucí zároveň oba typy mutací, nemá žádný účinek na dobu přežití. Podobně podávání kinázových inhibitorů erlotinib či gefitinib nemá žádný účinek na dobu přežití pacientů, u nichž se objevila mutace T790M až sekundárně, v průběhu léčby. Mutace T790M (popřípadě i D761Y, L747S a T854A) jsou zcela jednoznačným, spolehlivým prediktivním diagnostickým markerem, na základě jehož přítomnosti je možno před zahájením biologické léčby identifikovat nemocné, u nichž bude biologická léčba erlotinibem či gefitinibem neúčinná a neměla by být podána.

Literatura

1. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Česká onkologická společnost ČLS JEP, Česká republika. 11. vydání [aktualizováno 1. srpna 2010; citováno 4. října 2010]. Dostupné z: http://www.links.cz/odbornici/info_praxe/standardy.php?t=1.
2. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290(16): 2149–2158.
3. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2237–2246.
4. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366(9496): 1527–1537.
5. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–132.
6. Lee DH, Han JY, Yu SY et al. The role of gefitinib treatment for Korean never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung: a prospective study. *J Thorac Oncol* 2006; 1(9): 965–971.
7. Zatloukal P. Cílená léčba nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). *Medical Tribune* 2010; 6 [aktualizováno 28. března 2010; citováno 4. října 2010]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/17123>.
8. Hajdúch M. Mutace genů EGFR a KRAS. In: V. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie

- & II. sympóziu o cílené biologické léčbě, 25.–27. 11. 2009, Olomouc. *Onkologie* 2009; 3 (Suppl B): 11–12.
9. Svoboda M, Fabian P, Slabý O et al. Cílená léčba bronchioloalveolárního plicního adenokarcinomu inhibitory tyrozinkinázové aktivity EGFR: kazuistika klinicky promptní a výrazné odpovědi a přehled literatury. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 224–230.
 10. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129–2139.
 11. Paez JG, Jänne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497–1500.
 12. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I et al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer* 2006; 95(8): 998–1004.
 13. Sutani A, Nagai Y, Udagawa K et al. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br J Cancer* 2006; 95(11): 1483–1489.
 14. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3340–3346.
 15. Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N et al. Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2007; 56(3): 383–389.
 16. Paz-Ares L, Sanchez JM, Garcia-Velasco A et al. A prospective phase II trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with mutations in the tyrosine kinase (TK) domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *ASCO Meeting Abstract* 20. 6. 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18): 7020.
 17. Shepherd FA, Tsao MS. Unraveling the mystery of prognostic and predictive factors in epidermal growth factor receptor therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1219–1220.
 18. Pao W, Wang TY, Riely GJ et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinoma to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005; 2(1): e17.
 19. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 785–794.
 20. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 777–784.
 21. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 15451–552.
 22. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5892–5899.
 23. Huang S, Armstrong EA, Benavente S et al. Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR): combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res* 2004; 64(15): 5355–5362.
 24. Preston GG, Calvo E, Papadopoulos K et al. Multi-targeted inhibition of the epidermal growth factor (EGFR) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) pathways: a phase I study of cetuximab (C), erlotinib (E), and bevacizumab (B) in patients with solid tumors. *ASCO Meeting Abstracts* 20. 6. 2006; 24 (Suppl 18): 3005.
 25. Baselga J, Schoffski P, Rojo F et al. A phase I pharmacokinetic (PK) and molecular pharmacodynamic (PD) study of the combination of two anti-EGFR therapies, the monoclonal antibody (MAb) cetuximab (C) and the tyrosine kinase inhibitor (TKI) gefitinib (G), in patients (pts) with advanced colorectal (CRC), head and neck (HNC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts* 20. 6. 2006; 24 (Suppl 18): 3006.
 26. Naret CL, Ramalingam S, Beattie L et al. Total blockade of the epidermal growth factor receptor with the combination of cetuximab and gefitinib: a phase I study for patients with recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts* 20. 6. 2006; 24 (Suppl 18): 17045.
 27. Guy SP, Ashton S, Hughes G et al. Gefitinib (Iressa, ZD1839) enhances the activity of the novel vascular targeting agent ZD6126 in human colorectal cancer models. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 6143.
 28. Fehrenbacher L, O'Neill V, Belani CP et al. A phase II, multicenter, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with either chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) or erlotinib hydrochloride compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small cell lung cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 20. 6. 2006; 24 (Suppl 18): 7062.
 29. Natale RB, Bodkin S, Govindan R et al. ZD6474 versus gefitinib in patients with advanced NSCLC: final results from a two-part, double-blind, randomized phase II trial. *ASCO Meeting Abstracts* 20. 6. 2006; 24 (Suppl 18): 7000.
 30. Heymach JV, Johnson BE, Prager DE et al. A phase II trial of ZD6474 plus docetaxel in patients with previously treated NSCLC: follow-up results. *ASCO Meeting Abstracts* 20. 6. 2006; 24 (Suppl 18): 7016.
 31. Pao W, Miller WA, Politi KA et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2(3): e73.
 32. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayram T et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352(8): 786–792.
 33. Zhou W, Ercan D, Chen L et al. Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M. *Nature* 2009; 462(7276): 1070–1074.
 34. Jančaříková D, Pešek M, Benešová L et al. Acquired resistance of pulmonary adenocarcinoma to initially successful targeted therapy due to EGFR mutation T790M. *Anticancer Res* 2007; 27(4A): 1879–1882.
 35. Li D, Shinamura T, Ji H et al. Bronchial and peripheral murine lung carcinomas induced by T790M-L858R mutant EGFR respond to HKI-272 and rapamycin combination therapy. *Cancer Cell* 2007; 12(1): 81–93.
 36. Besse B, Eaton KD, Soria JC et al. Neratinib (HKI-272), an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: preliminary results of a phase 2 trial in patients with advanced non-small cell lung cancer. Presented at the 20th Annual EORTC-NCI-AACR Symposium, Geneva, Switzerland 2008, abstract 203.
 37. Ercan D, Zejnullahu K, Yonesaka K et al. Amplification of EGFR T790M causes resistance to an irreversible EGFR inhibitor. *Oncogene* 2010; 29(16): 2346–2356.
 38. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316(5827): 1039–1043.
 39. Arteaga CL. HER3 and mutant EGFR meet MET. *Nat Med* 2007; 13(6): 675–677.
 40. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell* 2010; 17(1): 77–88.
 41. Yoshida T, Okamoto I, Okamoto W et al. Effects of Src inhibitors on cell growth and epidermal growth factor receptor and MET signaling in gefitinib-resistant non-small cell lung cancer cells with acquired MET amplification. *Cancer Sci* 2010; 101(1): 167–172.
 42. Okamoto W, Okamoto I, Tanaka K et al. TAK-701, a humanized monoclonal antibody to hepatocyte growth factor, reverses gefitinib resistance induced by tumor-derived HGF in non-small cell lung cancer with an EGFR mutation. *Mol Cancer Ther* 2010; 9(10): 2785–2792.
 43. Guix M, Wang AC, Wang SE et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in cancer cells is mediated by loss of IGF-binding proteins. *J Clin Invest* 2008; 118(7): 2609–2619.
 44. Sholl LM, Xiao Y, Joshi V et al. EGFR mutation is a better predictor of response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung carcinoma than FISH, CISH, and immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 2010; 133(6): 922–934.
 45. Jänne PA. Challenges of detecting EGFR T790M in gefitinib/erlotinib-resistant tumours. *Lung Cancer* 2008; 60 (Suppl 2): S3–S9.
 46. Dziechciarková M, Berkovcová J, Trojanec R et al. Využití laserové mikrodisekce pro přípravu komplexních vzorků z nádorové tkáně pro účely mikrogenomických analýz. *Klin Onkol* 2007; 20: 323–329.
 47. Dziechciarková M, Berkovcová J, Trojanec R et al. Využití laserové mikrodisekce pro přípravu komplexních vzorků z nádorové tkáně pro účely mikrogenomických analýz. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): 355–360.
 48. Mendoza L. Targeted therapies in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: update. *Klin Onkol* 2009; 22(4): 131–138.
 49. Berkovcová J, Hajdúch M, Dziechciarková M et al. Predikce účinnosti tyrozinkinázových inhibitorů EGFR1 v léčbě nemalobuněčných plicních karcinomů. *Klin Onkol* 2006; 19(3): 171–176.
 50. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH et al. Long-Term Trends in Cancer Mortality in the United States, 1930–1998. *Cancer* 2003; 97 (Suppl 12): 3133–3275.
 51. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhubných nádorů v České republice, verze 7.0. Masarykova univerzita, Brno, ČR 2007 [aktualizováno 14. ledna 2011; citováno 14. ledna 2011]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.

Adjuvantní terapie u karcinomu rekta

Adjuvant Therapy in Rectal Cancer

Lovas P., Lovasová Z.

Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Léčba karcinomu rekta v posledních letech zaznamenala několik zásadních změn. Byla zavedena totální mesorektální excize, zlepšila se technologie radioterapie, objevila se nová cytostatika. Došlo ke zlepšení předoperační diagnostiky. Přesto není léčebný postup především v neoadjuvantní léčbě celosvětově jednotný. **Materiál a metody:** Komparativní analýza amerických a evropských doporučených postupů s review publikovaných prací. **Závěr:** Mezi pracovišti existují podstatné rozdíly v aplikaci dávkování léčby ionizujícím zářením v neoadjuvanci. Krátký kurz radioterapie je vhodný k předoperační aplikaci u pacientů s primárně radikálně operabilním karcinomem rekta. Jde o bezpečný způsob léčby, který pacienty s rektálním karcinomem ve stadiu III nezatěžuje prodlouženou onkologickou léčbou a chemoterapií.

Klíčová slova

karcinom rekta – adjuvantní radioterapie – neoadjuvantní radioterapie – adjuvantní chemoterapie – neoadjuvantní chemoterapie – totální mesorektální excize

Summary

Backgrounds: Rectal cancer treatment has noticed several important changes in last years. TME, new radiotherapy techniques and new systemic agents have been introduced. Preoperative staging has improved. Nevertheless the neoadjuvant treatment approach is not unified all over the world. **Material and Methods:** Using the following American and European guidelines we found primary citations and compared their results. **Conclusion:** Currently, there are substantial differences in neoadjuvant dose of radiotherapy between European and American guidelines. Short neoadjuvant course of radiotherapy seems to be appropriate in patients with smaller primary operable rectal cancer. This approach is safe if chosen, not oppressing stage III patients by protracted oncological treatment including chemotherapy.

Key words

rectal cancer – adjuvant radiotherapy – neoadjuvant radiotherapy – adjuvant chemotherapy – neoadjuvant chemotherapy – total mesorectal excision

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN MZ0MOU2005.

This study was supported by the following research programme of the Ministry of Health of the Czech Republic: FUNDIN MZ0MOU2005.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Pavel Lovas

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

Obdrženo/Submitted: 28. 8. 2010

Přijato/Accepted: 30. 12. 2010

Úvod

Adenokarcinom rekta je svou rostoucí incidencí kolem 22 případů a mortalitou asi 12 případů na 100 000 obyvatel jednou z nejčastějších a nejzávažnějších malignit dospělého věku. Incidence začíná narůstat ve čtvrtém decenniu s maximem mezi 65. a 75. rokem života. Nádor se častěji vyskytuje v mužské populaci [1].

Histopatologicky není rozdíl mezi adenokarcinomem tračnicku a konečníku. Tlusté střevo má však ve svém průběhu variabilní vztah k peritoneu, různou mobilitu a odlišnou lymfatickou drenáž. Vzhledem k rozdílné anatomii, odlišnostem lymfatické drenáže a jinému terapeutickému přístupu lze identifikovat dva klinické obrazy karcinomu tlustého střeva, a to karcinom colon a karcinom rekta [2]. Tomu odpovídá i členění jednotek v rámci mezinárodní klasifikace nemocí vydávané WHO.

Pobřišnice je přirozenou bariérou pro šíření nádorové nemoci tlustého střeva. Transversum a sigmoideum jsou intraperitoneální částí orgánu, kompletně pokryté peritoneem (serózou) a mají jasně definovatelné mesenterium. Ascendentní a descendentní colon mají minimální mesenterium a dorsolaterálně obvykle zasahují do retroperitonea. Horní část rekta začíná pod peritoneální řasou

a je pokryta pobřišnicí vpředu a laterálně. Dolní polovina až dvě třetiny rekta jsou tedy umístěny extraperitoneálně, pod řasou [3] (obr. 1).

Přístup k léčbě karcinomu rekta se za poslední dekády dramaticky změnil. Vychází ze znalosti anatomie a přirozeného chování nemoci, včetně typického způsobu lokálních relapsů a vzoru metastazování. U části nemocných kombinujeme chirurgickou léčbu, ozáření a systémovou léčbu – terapie je tedy multimodální, s cílem dosáhnout vysoké úrovně lokální kontroly malignity. Pro dosažení kurativního cíle léčby je zásadní provedení radikální operace (tj. R0 resekce). Zásadním přínosem v chirurgii rekta bylo zavedení a rozšíření koncepce „totální mesorektální excize“, což významně zlepšilo prognózu nemocných s karcinomem rekta [4,5,34].

Kontrola nemoci v pánvi je zásadní pro dosažení kurativního cíle léčby. V 60. letech minulého století, před zavedením TME (totální mesorektální excize), v dobách nedokonalé diagnostiky byla dokonce standardem tzv. second look operation, tj. reoperace asymptomatických pacientů za 6–12 měsíců po primární resekci s cílem odhalit lokální relaps nemoci v době, kdy je ještě radikálně operova-

telný. Tento postup byl opuštěn zavedením radioterapie do léčebného schématu.

Stadium nemoci a její přirozené chování

Téměř všechny nádory kolorekta vznikají ve sliznici a ve více než 90 % jde o adenokarcinomy [2,6]. Jiné histologické typy, jako spinocelulární karcinom, karcinoid, leiomyosarkom či lymfom, nejsou předmětem tohoto sdělení.

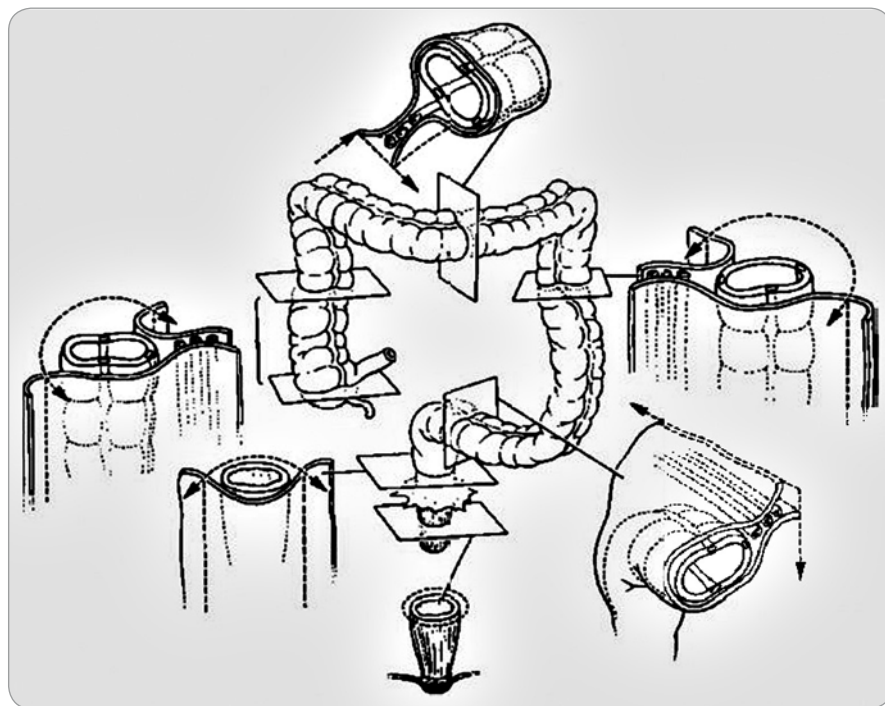
Prognóza nemoci je určena histologickými charakteristikami, extenzí nádoru přes stěnu rekta a do okolí (rozsahem, pokročilostí nádoru) [6]. Adenokarcinom, který vznikne ve sliznici (T1), roste polypoidně, ulcerativně nebo infiltrativně. Dojde-li k penetraci do submukózy za hranici muscularis propria (T2), kde se již nacházejí lymfatické cévy, zvyšuje se pravděpodobnost metastáz do lymfatické drenáže. Proroste-li nádor svalovinu střeva a dosáhne perirektálního tuku (T3), je riziko šíření lymfatickými cévami do uzlin velmi vysoké (> 10%) a tyto bývají často postiženy (N1–2). Další přímé šíření do jiných orgánů, struktur či přímo do viscerálního peritonea (T4) se spojuje téměř pravidelně s distantním metastazováním lymfatickou cestou a často i s hematogenní diseminací. Vzdálené metastázy bývají nalezeny hlavně v játrech, příležitostně v plicích. Metastázy v plicích, kostech a mozku jsou málo časté a jsou známkou značné pokročilosti nemoci. Perforace peritonea (transcoelomové šíření) přivádí karcinomatózu v dutině břišní a ascites.

Jiné viscerální metastázy než jaterní nacházíme u pacientů, kteří přežívají delší dobu díky systémové léčbě. Jde hlavně o nemocné, u kterých bylo dosaženo lokální kontroly nádoru v pánvi a kteří prováděli lokální léčbu jaterních metastáz.

Strategie léčby

Z hlediska **léčebné strategie a potřeby adjuvantní léčby** je vhodné rozdělit pacienty podle pokročilosti stadia onemocnění a možnosti primárního radikálního chirurgického řešení. Většina zachycených karcinomů rekta je v lokálně pokročilém stadiu [1].

Časný karcinom rekta, tj. stadia T1–2 N0 (Dukes A): Dostačující je monoterapie jednou modalitou. Preferována je



Obr. 1. Idealizovaný náčrt vztahu tlustého střeva a peritonea. Podle [2].

chirurgická léčba. Pacienti, kteří jsou nevhodní k operaci, mohou být léčeni zářením. V literatuře lze najít i údaje o indikaci intrakavitární brachyterapie se zdrojem ^{192}Ir a intraluminální aplikaci RTG záření (kontaktní RTG terapie).

Lokálně pokročilý rektální tumor, tj. T3–4, N+ nálezy: Vzhledem k riziku lokálního relapsu je ozáření indikováno podle soudobého standardu vždy [7,8].

Resekovatelný tumor – předoperační (chemo)radioterapie (současný trend) nebo pooperační konkomitantní chemoradioterapie.

Neresekovatelný tumor – předoperační chemoradioterapie nebo paliativní (chemo)radioterapie.

Resekovatelný/neresekovatelný metastatický rektální karcinom: Lokální léčba je určena rozsahem metastáz a očekávaným přežitím pacienta. Chirurgická léčba a/nebo ozáření může/nemusí být indikována multidisciplinárním týmem. V současné době se díky pokroku v systémové léčbě pohybuje medián přežívání pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem kolem dvou let, asi polovina pacientů tedy žije déle. I u této skupiny nemocných je nutné zajistit kontrolu primárního nádoru, který při lokální progresi velmi negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta.

Lokální recidiva nádoru: Řešením je operace a/nebo reiradiace zevní radioterapií nebo intraoperační radioterapií.

Principy kombinace ozáření a chirurgické léčby

Chirurgie a radioterapie jsou lokálně-regionálními metodami léčby maligního onemocnění. V případě, že jsou tyto modalitty úspěšné, natrvalo eradikují nádorové buňky primárního tumoru a metastázy regionálních lymfatických uzlin. Lokální kontrola (radikální resekce) zhoubného nádoru rekta je základním předpokladem pro jeho vyléčení.

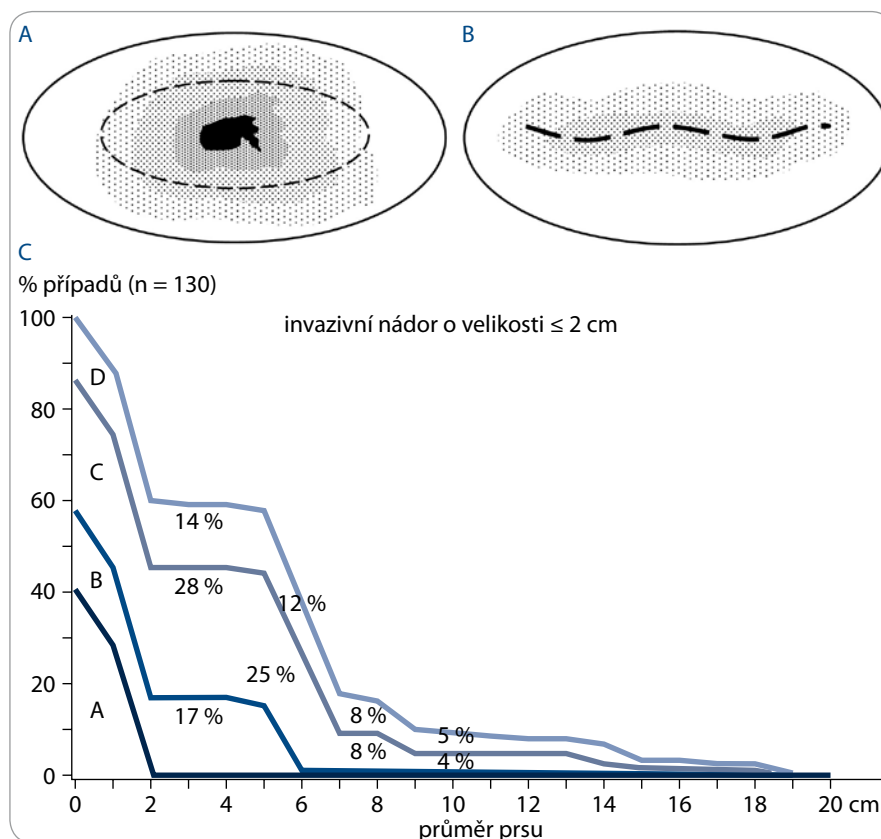
Selhání lokální kontroly onemocnění neznamena jen nemožnost dosažení kurativního záměru léčby. Může vést i k neřešitelným problémům v pánvi, jako jsou např. píštěle, krvácení, bolest a zápach. Tyto komplikace výrazně zhoršují kvalitu života pacienta a při malém rozsahu vzdálených metastáz mohou být i příčinou smrti. Výhody agresivní léčby ra-

koviny rekta v oblasti pánve jsou tedy evidentní.

Již méně jednoznačný je efekt chirurgie a ozáření na rozvoj následných (metachronních) vzdálených metastáz. Nelze ho přesně hodnotit pro naši neschopnost identifikovat přítomnost mikrometastáz v době primární léčby. Je jasné, že lokální léčba může být kurativní jedině před rozvojem vzdálených mikrometastáz, protože odstraňuje jejich zdroj. Vyšetření na minimální reziduální nemoc není zatím standardním postupem. Význam průkazu jednotlivých izolovaných nádorových buněk kolorektálního karcinomu v krvi nebo kostní dřeni ultrastagingem s pomocí RT PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) je zatím nejasný.

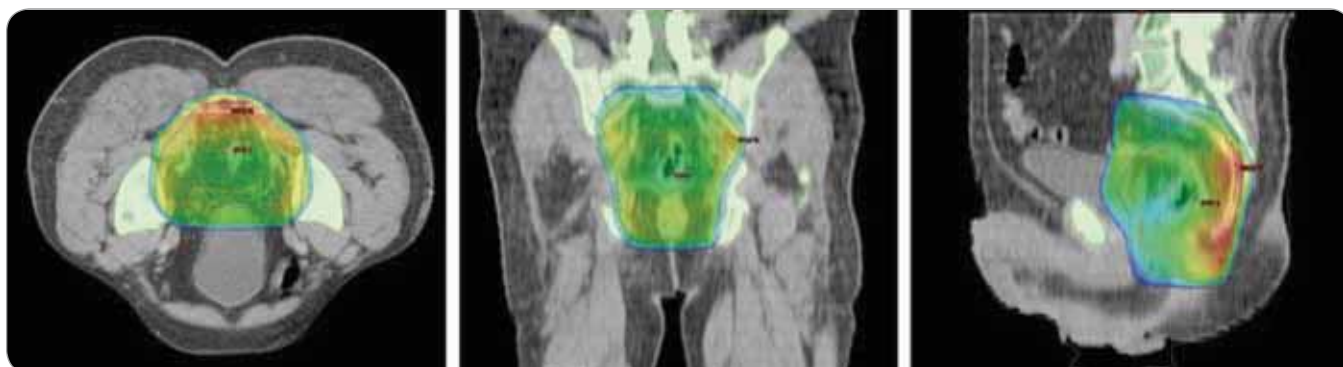
Rakovina rekta se chová typicky sekvenčně, tj. lokální a regionální nemoc ve většině případů předchází vzdálenou diseminací (na rozdíl od adenokarcinomů např. horní části zažívacího traktu či prsu).

Jedním z rysů karcinomu rekta je invazivní růst. Ten se může objevit v jakémkoliv směru, ale nejčastěji v oblastech nejmenšího odporu, tj. v tuku, pak podél svalů a nervových obalů a směrem po peristodu. Důležité je pochopit, že infiltrativní růst je nejdříve jevem mikroskopickým (obr. 2). Se vzrůstající vzdáleností od primárního nádoru klesá koncentrace maligních buněk. Čím je karcinom rekta větší, tím větší je koncentrace klonogenních buněk v okolí co do počtu a vzdálenosti. V centru nádoru bývá nekróza a koncentrace nádorových buněk kolem



Obr. 2. Schematická ilustrace subklinické nemoci kolem primárního tumoru.

A) Chirurgicky neřešený primární tumor s přilehlou oblastí mikroskopické (subklinické) nemoci, denzita klesá se vzdáleností od tumoru. Přerušovanou čarou vyznačena oblast chirurgické resekce. B) Stav po resekci se signifikantním zbytkem subklinické nemoci. Denzita nádorové nemoci je často tak malá, že ani pečlivé mikroskopické vyšetření neodhalí nádorové buňky (pro nedostatečnou senzitivitu histopatologického vyšetření) – subklinická nemoc [37]. C) Distribuce metastatických fokusů kolem primárního nádoru v závislosti na proporcím počtu případů u karcinomu prsu. Diagram z klasické práce Hollanda, Velinga et al ukazuje, že podstatné procento pacientek s karcinomem prsu má mikroskopickou nemoc kolem primárního tumoru až do vzdálenosti 6–8 cm [38].



Obr. 4. Cílový objem při léčbě zářením u karcinomu rekta. Frontální a sagitální řez pánví (barevně léčebná dávka záření deponovaná hlavně v oblasti mesorekta, podél interních ilik a pokrytí presakrálního prostoru). Klinika radiační onkologie, MOÚ Brno.

$10^{12}/\text{mm}^3$, v klinicky evidentní makroskopické periférii nádoru asi $10^9/\text{mm}^3$ maligních buněk. V místech, kde tumor již není makroskopicky patrný, je však zpravidla ještě rozsáhlá infiltrace klonogenními buňkami. Přibližně 10^6 buněk tvoří asi 1 mm^3 tkáně. Jde již o koncentrace, které z technických důvodů nemusí být zachyceny ani při mikroskopickém vyšetření [9,10]. Tento „invazivní růstový vzor“ zhoubný nádor opakuje i v oblastech extrakapsulárního šíření při uzlinových metastázách a při hematogenním rozsevu.

Nedetekovatelnou nádorovou nemoc označujeme pojmem subklinická (obr. 2). Znalost, že v daném stadiu nemoci po primární léčbě perzistuje subklinická nemoc, je dána pozorováním vzniku relapsů v typických lokalitách. U lokálně pokročilého karcinomu rekta po primární operaci je to v případě pánevního relapsu hlavně presakrálně, v mesorektálních a dolních mesenterických uzlinách.

Chirurgická léčba je omezena svou povahou (jde o léčbu makroskopickou) a agresivitou (rozsah odstranitelné tkáně je limitovaný). Z toho vyplývá, že chceme-li dosáhnout kurativního cíle (nulového počtu nádorových klonogenních buněk), je potřeba kombinace léčebných modalit, tak aby došlo k eradikaci subklinické nemoci. Taková léčba s kurativním záměrem se pak konvenčně označuje jako neoadjuvantní (jiná modalita léčby zařazena před operací) nebo adjuvantní (další léčebná modalita aplikována po operaci). U lokálně pokročilého karcinomu rekta má tento postup nezastupitelné místo v podobě ozáření s chemoterapií nebo bez chemoterapie.

Radioterapie karcinomu rekta

Při léčbě zářením je podstatné, aby jeho dávka v nádorové tkáni byla co nejvyšší při nejmenším možném ozáření zdravých tkání. Lze toho dosáhnout různými způsoby. Nejčastěji je aplikována zevní radioterapie – neinvazivní ozáření několika svazky záření z různých stran, které se sčítají v nádorovém ložisku. Jinou možností je přímé zavedení radioaktivního zdroje do tkáně (invazivně) – brachyterapie. Intraoperační radioterapie (IORT) se provádí ve spolupráci s chirurgem, který mechanicky odsune zdravé tkáně z ozařované oblasti. Do operačního pole se vsune tubus, kterým se ozáří nádor za maximálního šetření okolních orgánů (střečních kliček).

Je důležité si uvědomit, že pro léčebný efekt není důležitý jen způsob dodání dávky záření, ale hlavně homogenita a výše aplikované dávky a její rozložení v čase a v anatomickém prostoru.

Ionizující záření je schopno předat energii hmotě buňky prostřednictvím kaskády jevů fyzikálních, chemických a nakonec biologických. Poškozena je jedinečná molekula DNA. Biologický efekt (smrt nádorové buňky) nenastane zpravidla okamžitě. Buňka s poškozenou DNA dále přežívá, dokud ve svém životním cyklu nedospěje k mitóze, ve které (v důsledku poškození DNA) hyne apoptózou. Z toho vyplývá, že k dosažení zmenšení primárního nádoru rekta (downstagingu, downsizingu) po neoadjuvantní (chemo)radioterapii je potřeba čekat několik týdnů od jejího ukončení (zvláště u velkých nádorů).

Jak již bylo uvedeno, u časného karcinomu rekta může být za určitých pod-

mínek použito endoluminální radioterapie jako samostatné modalit. Jde o malé exofytické, polypovité tumory bez negativních prognostických faktorů (tj. ne high grade, bez lymfovaskulární invaze, T1–2). Jinou možností je aplikace brachyterapie s použitím ^{192}Ir . Intrakavitární léčba karcinomu rekta byla publikována hlavně francouzskými autory. Uvedenou intralumínální „kontaktní léčbou“ bylo dosaženo pětiletého přežití 65–85 % s počtem lokálních relapsů 10–15 % [11,12]. Tento postup není doložen dostatečným množstvím randomizovaných studií a je nutno ho považovat za nestandardní. V indikaci časného karcinomu se preferuje radikální chirurgická léčba, která je metodou volby. Lokální rektoskopická excize je vhodná tam, kde je radikální výkon nemožný. (Americká doporučení v této indikaci zvažují transrektální endoskopickou excizi. Takový postup je extrémně závislý na kvalitě histopatologického vyšetření a zkušenosti chirurga [8].)

U lokálně pokročilých nádorů rekta již tumor prorůstá střešní stěnu nebo evidentně postihuje pánevní lymfatické uzliny bez známek vzdálených metastáz (tj. nemoc se šíří mimo orgán, ve kterém vznikla). Radioterapie má v léčbě této nemoci pevně stanovené místo, podložené mnoha randomizovanými studiemi. Lze je rozdělit na studie se zařazenou léčbou zářením jako modalitou:

- pooperační,
- předoperační versus chirurgie samotná,
- předoperační versus pooperační,
- předoperační ozáření versus předoperační radiochemoterapie,
- studie zaměřené na efekt šetření sfinkteru.

Na základě série výzkumů provedených koncem 80. let (GITSG 1985, NCCTG 85-47-51, NSABP R-01) [13,14] byla **pooperační chemoradioterapie** stanovena NCI konferencí jako standard v multimodální léčbě pT3, 4 a/nebo pN1, 2 tumorů [15]. Bylo prokázáno zlepšení lokální kontroly a z některých dat vyplynulo nejednoznačně i prodloužení přežití.

Předoperační a pooperační aplikace záření s chemoterapií nebo bez chemoterapie byla studována ve čtyřech randomizovaných studiích (CAO/ARO/AIO-94 2004, UK MRC CR07 2009, USA RTOG 94-01/Intergroup 0417 a USA NSABP R-03) [16–18]. Předoperační skupiny pacientů měly zlepšenu lokální kontrolu, zlepšilo se přežití bez známek nemoci (DFS). Došlo k signifikantnímu zvýšení počtu sfinkter šetřících operací, byla zaznamenána menší incidence akutní a pozdní toxicity v porovnání s pooperační aplikací radiochemoterapie. Proto v současnosti pacienti s nálezem cT3–cT4 cN+ karcinomu rekta mají být indikováni k předoperační radiochemoterapii.

Z mnoha uvedených studií a z dalších randomizovaných sérií (francouzské Lyon R09-01 1999, R96-02 2004) [19] vyplynulo, že ozářením je možno zvýšit procento operací zachovávajících svěrač. Je-li toto primárním cílem léčby, pak je obecně výhodnější delší časová aplikace záření (5–6 týdnů), vyšší aplikovaná dávka má lepší efekt. Je potřeba delšího odstupu mezi operací a ozářením. Byl studován i nechirurgický přístup k léčbě bez zařazení operace do léčebného schématu (radikální radiochemoterapie samostatně).

Ohledně optimálního dávkování záření jsou k dispozici kontroverzní údaje. Není možné jednoznačně porovnat efekt na lokální kontrolu a přežití u krátkého kurzu ozáření (5×5 Gy) s konvenčním dlouhým kurzem radioterapie (45–54 Gy) v předoperační indikaci, protože do studií s krátkým kurzem radioterapie byli selektováni pacienti s lepší prognózou.

Z podskupinových analýz však vyplývá, že krátký kurz ozáření není dostatečně efektivní u pacientů s předpokládaným pozitivním radiálním chirurgickým okrajem a nízcí sedícím tumorem [20–22].

Význam kombinace chemoterapie a radioterapie u karcinomu rekta

Bylo provedeno několik srovnávacích studií na efekt ozáření samotného versus jeho kombinace s chemoterapií (francouzská studie FFCD-9203 2006, Glime-liusova metaanalýza v roce 2008, Ceele-nova metaanalýza v roce 2009) [20,24].

Ve studovaných skupinách cT3–cT4 pacientů chemoterapie snížila procento lokálních recidiv a zvýšila počet pT0 pacientů definitivně histopatologicky hodnocených po operaci. Byla však dokumentována vyšší toxicita léčby a nebyl jednoznačně prokázán benefit pro celkové přežití [22].

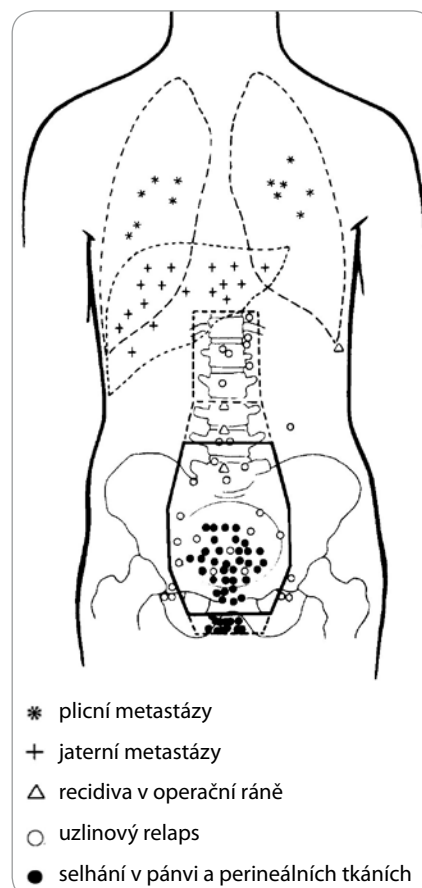
Zatím chybí jednoznačné, vědecky podložené údaje pro aplikaci adjuvantní chemoterapie po předoperační (chemo) radioterapii. Na základě publikovaného se však zdá, že tato indikace má jistý efekt. Adjuvantní chemoterapie po neo-adjuvantní (chemo)radioterapii je dle publikovaných doporučení indikována [7,8,22–24,35,36].

Standardem v kombinované léčbě je stále chemoterapie s 5-fluorouracilem (5-FU) v bolusovém či kontinuálním podání. Kapecitabin jako prodrug (látko metabolizující se na fluorouracil) má výhodu perorální aplikace. Dlouhodobá zralá data na podání kapecitabinu ve srovnání s 5-FU nejsou zatím publikována [25]. Slibné v léčbě lokálně pokročilé nemoci jsou výsledky studií fáze II, ve kterých byla v konkomitanci podána kombinace 5-FU s irinotecanem nebo oxaliplatinou [26].

Plánování léčby zářením u karcinomu rekta

Pro pochopení problematiky bude dále stručně definován cílový objem u karcinomu rekta. Cílový objem (to, co „má být ozářeno“) je pro radiačního onkologa oblast klinické a předpokládané subklinické nemoci, která má obdržet předepsanou léčebnou dávku záření. Zdokonalování technologie umožňuje v současnosti přesně definovat tuto oblast v CT řezech s pomocí dalších vyšetření. Jde hlavně o klinické vyšetření radiačním onkologem a zobrazovací metody jako NMR, TRUS, endoskopie.

Stanovení cílového objemu je podstatná část práce onkologa, která určuje výsledek celé léčby. Nedostatečné ozá-



Obr. 3. Způsoby lokální recidivy u pacientů po iniciální operaci před zavedením radioterapie a TME. Naznačena ozařovací pole v dnes již „klasické“ historické práci [29].

ření např. rizikových skupin lymfatických uzlin může později způsobit jak systémový, tak i lokální relaps nemoci.

Všechny cílové objemy v onkologii byly určeny na základě:

- sledování vzoru relapsů u pacientů různých stadií po léčbě,
- lymfatické drenáže,
- individuální anatomie a patologie.

Historicky první prací zabývající se touto problematikou byla práce Gundersona et al publikovaná v roce 1974 [27]. Na základě pozorovaných recidiv bylo doporučeno první uspořádání adjuvantních polí, která pokrývala zadní část pánve (obr. 3).

Roels et al [28] provedli metaanalýzu 114 článků zabývajících se touto problematikou. Riziko lokální recidivy striktně závisí na typu provedené operace. Lokální recidivy v oblasti mesorekta a pre-

sakrálního prostoru byly popisovány hlavně před zavedením TME. Větší počet lokálních relapsů byl spojen s pozitivním cirkumferenčním resekcí okrajem a s pokročilejším T stadiem. Nejčastější uzlinové relapsy byly identifikovány opět v mesorektu, v oblasti uzlin podél horní rektální arterie (mesenterica inferior) a střední rektální arterie (interní ilika, obturatorové uzliny). K podobným závěrům došli i jiní autoři [29].

NMR u karcinomu rekta dobře zobrazuje oblast primárního nádoru a umožňuje ho odlišit od artefaktů, např. stolice. Uzlinové oblasti, které mají být ozářeny, jsou určeny v CT řezech sledováním průběhu cév a na základě znalosti anatomie lymfatické drenáže rekta. Cílem ozáření je tedy primární nádor rekta s kaudálním lemem 1 cm a orálním lemem 2–5 cm společně s regionálními uzlinami podél interních ilických arterií a jejich větví a oblast mesorekta a presakrálního prostoru. Podle rozsahu postižení a na základě erudice radičního onkologa se eventuálně zahrnuje do ozáření objemu pánve i objem urogenitálních struktur, lymfatika inguinální a podél externích ilických svazků. Podrobná definice cílového objemu přesahuje rámec tohoto sdělení [10] (obr. 4).

Hlavní nevýhodou neoadjuvantní léčby jako primárního postupu ve srovnání s operací je nepřesná stratifikace nemocných pro neznalost histopatologických kritérií, která mají největší prognostickou hodnotu.

Zavedení neoadjuvantní léčby předpokládá velmi přesnou diagnostiku před léčbou s využitím transrektální ultrasonografie (TRUS) a nukleární magnetické rezonance (NMR). V rukou zkušeného diagnostika jde o efektivní nástroje. I přesto se ale u mnoha nemocných nevyhne nadhodnocení rozsahu tumoru (T3 místo T2), a tedy jeho nadléčení předoperační (chemo)radioterapií. Velmi problematické je i hodnocení postižení uzlin zobrazovacími metodami, protože velikost je nespolehlivé kritérium.

V případech po TME je důležitým parametrem kromě počtu uzlin a axiálních okrajů především cirkumferenční (radiální) resekcí okraj (CRM). Pozitivita CRM je nejsilnějším prognostickým faktorem lokálního relapsu a je měřítkem kvality chirurgie.

Předpoklad proveditelnosti radikální operace má prediktivní hodnotu pro dávkování předoperační léčby zářením. Zkrácený režim $5 \times 5,0$ Gy aplikovaných v jednom týdnu bez chemoterapie s bezprostřední operací do jednoho týdne od ukončení radioterapie je pohodlná, jednoduchá a netoxická léčba (i ve smyslu pozdních nežádoucích účinků po ozáření). Toto dávkování je vhodné vždy, pokud jde o nádor primárně radikálně operabilní (bez ohledu na N status). Základním prediktivním faktorem pro výše zmíněnou indikaci je vyšetření pánve pomocí magnetické rezonance (MR). Vzdálenost nádoru nebo postižených uzlin od mesorektální fascie se označuje jako CRM (Circumferential Radial Margin). Jde o pojem histopatologický i radiodiagnostický. Za pozitivní CRM (tj. R1 operace, nedostatečný laterální okraj resektátu) po chirurgickém výkonu se považuje patologický nález nádoru < 1 mm od chirurgického resekcí okraje, je-li vzorek excidovaného mesorekta histologicky vyšetřen v řezech po 5 mm. Negativní predikci CRM (tj. předpoklad R0 resekce) dle předoperační MR je vzdálenost nádoru od mesorektální fascie > 5 mm.

V lokálně pokročilejších případech u primárně radikálně neresekovatelné nemoci (T3–4 a pozitivní predikce CRM dle MR, T4 s prorůstáním do neresekovatelných orgánů) je efektivnější předoperační radiochemoterapie, zpravidla $40\text{--}50$ Gy; $1,8\text{--}2,0$ Gy na frakci, 5krát týdně s konkomitantní chemoterapií na bázi fluoropyrimidinů s následnou operací s odstupem 6–8 týdnů od neoadjuvantní léčby.

Krátký předoperační režim je ve srovnání s americkým přístupem preferujícím dlouhý kurz radioterapie s konkomitantní chemoterapií v Evropě dobře etablován [7,8, 20, 22,30].

Toxicita léčby

Hlavními nežádoucími účinky zhoršujícími kvalitu života je nutnost založení stomie a poškození sfinkteru, dále postižení střeva, urogenitálního traktu a zhoršení sexuálních funkcí.

Existují údaje, že vynechání sfinkteru z ozáření objemu má za následek jeho lepší funkci po multimodální léčbě. Urogenitální dysfunkce a porucha sexu-

álních funkcí (suchost poševní sliznice, porucha ejakulace) jsou částečně způsobeny následkem ozáření, ale hlavně vznikají poškozením hypogastričních nervů při operaci.

Lze dohledat dostatek údajů prokazujících poškození funkce střeva předoperační nebo pooperační radioterapií. Častým akutním nežádoucím účinkem chemoradioterapie je průjem a zvýšená frekvence stolic (tenké střevo) a akutní proktitida (tlusté střevo). Jsou obvykle přechodného rázu a odezní do několika týdnů po ukončení léčby.

Samotný fluorouracil a jeho deriváty mají nezanedbatelný toxický efekt na sliznici střeva, který potencuje nežádoucí účinky záření. Nejčastější závažné komplikace vznikají z poškození tenkého střeva. Jde o enteritidu, v krajním případě je možný pozdější vznik adhezí a obstrukčních břišních příhod vyžadujících chirurgické řešení. Předoperační (chemo)radioterapie v poloze na břiše ve speciálním zařízení (belly board) je provázena menší incidencí nežádoucích účinků v oblasti tenkého střeva [22,39,40].

Další vývoj

TME a předoperační radioterapie zajišťují lokální kontrolu nemoci s relapsem v pánvi u méně než 10% léčených pacientů [10]. Je to velmi dobrý výsledek ve srovnání s obdobím před zavedením těchto modalit, kdy více než 75% pacientů umíralo na komplikace způsobené růstem nádoru při nedostatečné lokální kontrole.

U pacientů T3–4 N+ tedy stále existuje možnost zlepšení [31]. Možný posun do budoucna přinese zpřesnění předoperačního stagingu – široké zavedení MR umožní stratifikovat podskupiny nemocných T3 a–d (T3 se šířením mimo stěny < 5 mm je prognózou blíže k T2, T3 > 5 mm má výrazně horší prognózu) [32]. V rámci detekce uzlinového postižení se jako slibné jeví výsledky ze studií s novými MR kontrastními látkami (USPIO). Radioterapie prodělala v poslední dekádě dramatický technologický rozvoj. Doposud není dořešena indikace dávky u krátkého a dlouhého kurzu ozáření (dle dat ze švédské Uppsaly se zdá, že režim $5 \times 5,0$ Gy s odloženým chirurg-

gickým řešením je efektivní k dosažení R0 resekce) [33]. Systémová léčba v kombinaci se zářením otevírá rovněž nové možnosti. Jde o nové kombinace (přidání oxaliplatinu k fluorouracilu či capecitabinu). Jinou možností je kombinace preparátů tzv. biologické léčby (inhibitory EGF receptoru) s chemoterapií a zářením. Nejasná je i možnost kombinace předoperační systémové léčby s krátkým kurzem radioterapie.

Závěr

Karcinom rektu je velmi častým onkologickým onemocněním. Diagnóza je vždy histologická s přesným určením rozsahu a pokročilosti nemoci. Léčba je zpravidla multimodální a je postavená na základě specifické anatomie rektu jako části tlustého střeva ve vztahu k okolním orgánům, hlavně peritoneu (přirozená bariéra pro šíření nemoci). Je snaha zachytit co nejčasnější stadium nemoci, které může být vyřešeno lokální a regionální kurativní léčbou ještě před rozvojem vzdálených metastáz. Lokální léčba má ale nezastupitelné místo i u nevyléčitelného onemocnění, protože redukuje výskyt komplikací a zlepšuje kvalitu života pacienta. Onkologickou léčbu je potřebné chápat v konceptu subklinické nemoci. Základem kurativní léčby je úplná eradikace nádorových klonogenních buněk. Toho lze u lokálně pokročilého nádoru dosáhnout jedině kombinací terapeutických modalit. Vždy jde o totální mesorektální excizi před ozářením nebo po ozáření oblasti primárního tumoru, mesorekta a oblastí s vysokým rizikem uzlinového relapsu. Ozáření a chemoterapie našly své místo nejprve v pooperační indikaci. Soudobým trendem je předoperační (chemo)radioterapie, protože jde o postup s nejmenší toxicitou, nejlepší lokální kontrolou a v případě ozáření i prodlužující přežití. U níže sedících nádorů dává šanci na operaci zachovávající svěrač. Další vývoj doporučení lze očekávat hlavně u nemocných stadia III. Ke „klasickým“ prediktivním faktorům TNM (velikost tumoru, postižení uzlin, vzdálené metastázy) lze dnes již přiřadit CRM. Ten nejenom předpovídá radikalitu operace, ale zároveň je i vhodným prediktivním parametrem pro stanovení agresivity neoadjuvantní léčby [31].

Poděkování

Mé poděkování patří MUDr. Jiřímu Tomáškoví a prof. MUDr. Miloslavu Dudovi, DrSc.

Literatura

1. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika. 2005. <http://www.svod.cz>.
2. Mohammed M, Czito BG et al. Rectal cancer. In: Halperin CH, Perez CA, Brady LW et al (eds). Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004; 1366–1367.
3. Gunderson LL, O'Connell MJ. The postoperative chemotherapy/irradiation adjuvant strategy. In: Cohen AF, Winawer SJ, Friedman MA et al (eds). Cancer of the colon, rectum, and anus. New York: McGraw-Hill 1995; 631–645.
4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery: the cene to pelvic recurrences? Br J Surg 1982; 69(10): 613–616.
5. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993; 341(8843): 457–460.
6. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Cancer 1974; 34(4): 1278–1292.
7. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annl Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v82–v86.
8. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal cancer V. 2010, USA. <http://www.nccn.com>.
9. Zagras GK. Principles of combining radiation therapy and surgery. In: Cox JD, Ang KK (eds). Radiation oncology rationale technique, results. 8th ed. St. Louis: Mosby 2003; 97–107.
10. Holland R, Veling SH, Mravunac M et al. Histologic multifocality of Tis, T1–2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer 1985; 56(5): 979–990.
11. Gerard JP, Romestaing P, Ardiat JM et al. Sphincter preservation in rectal cancer. Endocavitary radiation therapy. Sem Radiat Oncol 1998; 8(1): 13–23.
12. Coatmeur O, Truc G, Barillot I et al. Treatment of T1–T2 rectal tumors by contact therapy and interstitial brachytherapy. Radiother Oncol 2004; 70(2): 177–182.
13. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. J Clin Oncol 2006; 24(22): 3542–3547.
14. Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al. Adjuvant chemotherapy or post-operative radiation for rectal cancer: 5 year results of NSABP protocol R-01. Am Soc Clin Oncol 1987; 6(A): 359–392.
15. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 1991; 324(11): 709–715.
16. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. J Clin Oncol 2009; 27(31): 5124–5130.
17. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet 2009; 373(9666): 811–820.
18. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C et al. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomi-

zed trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). Strahlenther Onkol 2001; 177(4): 173–181.

19. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. J Clin Oncol 2004; 22(12): 2404–2409.
20. Glimelius B, Grönberg H, Järhult J et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. Acta Oncol 2003; 42(5–6): 476–492.
21. Rödel C, Hohenberger W, Sauer R. Adjuvant and neoadjuvant therapy of rectal carcinoma. The current status. Strahlenther Onkol 1998; 174(10): 497–504.
22. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM et al. Evidence and research in rectal cancer. Radiother Oncol 2008; 87(3): 449–474.
23. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol 2006; 24(28): 4620–4625.
24. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol 2007; 25(28): 4379–4386.
25. Kim JS, Cho MJ, Song KS et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54(2): 403–408.
26. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007; 25(1): 102–109.
27. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Cancer 1974; 34(4): 1278–1292.
28. Roels S, Duthoy W, Haustermans K et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65(4): 1129–1142.
29. Bagatzounis A, Kölbl O, Müller G et al. The locoregional recurrence of rectal carcinoma. A computed tomographic analysis and a target volume concept for adjuvant radiotherapy. Strahlenther Onkol 1997; 173(2): 68–75.
30. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmeier A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg 2006; 93(10): 1215–1223.
31. Gunderson LL, Sergeant DJ, Tepper JE et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. J Clin Oncol 2004; 22(10): 1785–1796.
32. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. Radiology 2007; 243(1): 132–139.
33. Bujko K, Kolodziejczyk M. The 5 × 5 Gy with delayed surgery in non-resectable rectal cancer: a new treatment option. Radiother Oncol 2008; 87(3): 311–313.
34. Doleželová H, Ondrová B, Hynková L. Moderní radiotherapie v léčbě kolorektálního karcinomu. In: Vyzula R, Žaloudík J et al (eds). Rakovina tlustého střeva a konečníku: vybrané kapitoly. Praha: Maxdorf 2007: 205–217.
35. Šlampa P, Kocáková I, Šefr R et al. Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal adenocarcinoma with concomitant radiotherapy and oral capecitabine. J BUON 2004; 9(1): 33–40.
36. Šlampa P, Tomášek J. Radioterapie nádorů konečníku. Referátový výběr z onkologie 2008; 25(1+2): 32–36.

Avastin v léčbě karcinomu prsu

Avastin in the Treatment of Breast Cancer

Petráková K.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Pacientky s metastatickým karcinomem prsu přežívají v posledních desetiletích signifikantně déle, a to hlavně díky novým léčebným možnostem. Chemoterapie je jednou z hlavních léčebných modalit. Bevacizumab je potentní antiangiogenní látka, která je účinná v léčbě mnoha solidních nádorů. Tři velké randomizované klinické studie (E2100, AVADO a RIBBON 1) prokázaly účinnost kombinace chemoterapie, hlavně taxanů a bevacizumabu v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Pacientky léčené kombinací chemoterapie a bevacizumabu vykazovaly signifikantně delší dobu přežití bez progresu onemocnění a bez vlivu bevacizumabu na známou toxicitu chemoterapie. Kombinace může být účinnou léčebnou možností hlavně u pacientek s triple negativním karcinomem prsu a dobrou alternativou kombinované chemoterapie s možnou nižší toxicitou.

Klíčová slova

karcinom prsu – antiangiogenní látky – bevacizumab

Summary

Over the last decades, various new agents have been developed for the treatment of metastatic breast cancer and overall survival of these patients has increased. The role of chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer is well established. Bevacizumab is a potent antiangiogenic agent active in many solid tumors. Three randomised clinical trials (E2100, AVADO and RIBBON I) proved the benefit of chemotherapy, especially a combination of taxanes and bevacizumab, as the first line treatment of metastatic breast cancer. The combination improved patient progression-free survival in all trials with no impact on the known toxic effects of taxanes. This may be a potent treatment option particularly for patients with triple negative breast cancer, and a potentially less toxic alternative to combination chemotherapy.

Key words

breast cancer – antiangiogenic agent – bevacizumab

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN MZ0MOU2005.

This study was supported by the following research programme of the Ministry of Health of the Czech Republic: FUNDIN MZ0MOU2005.

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

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

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

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



MUDr. Katarína Petráková

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: petrakova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 8. 2010

Přijato/Accepted: 5. 12. 2010

Za poslední desetiletí došlo u mnoha solidních nádorů k prodloužení přežívání pacientů, a to hlavně díky novým léčebným a diagnostickým možnostem. Karcinom prsu patří v tomto ohledu k nejúspěšnějším diagnózám. Podle oxfordského přehledu se od roku 1985 přežívání pacientek s karcinomem prsu zdvojnásobilo. Účinnější je i léčba metastatického onemocnění, kdy lze pacientkám kromě kontroly symptomů a zlepšení kvality života nabídnout i prodloužení přežívání. Asi u 20 % pacientek s časným karcinomem prsu dojde v mediánu 3 let od operace k diseminaci onemocnění. Většina pacientek má viscerální metastázy (50–60 %), které mají horší prognózu, a/nebo kostní metastázy (65–75 %).

Karcinom prsu je heterogenní onemocnění. Jedním ze základních kritérií při rozhodování o léčbě je stav hormonálních receptorů (ER – estrogenový a PR – progesteronový). U pacientek s pozitivními hormonálními receptory by měla být jako první zvažována systémová hormonální léčba vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům. Po jejím selhání potom systémová chemoterapie. U pacientek s negativními hormonálními receptory a krátkým intervalem bez známek nemoci (DFI – disease free interval), a tedy agresivním onemocněním, se upřednostňuje systémová chemoterapie nebo kombinace chemoterapie a biologické léčby. Při léčbě je nutné zvažovat účinnost, ale i toxicitu navrhovaného postupu a zohlednit přání pacientky.

Podle konsenzu pro léčbu metastatického karcinomu prsu, který byl publikován v *Annals of Oncology* 2009, neexistuje doporučení pro „zlatý standard“ první linie chemoterapie [1]. Na základě metaanalýzy klinických studií lze předpokládat, že polychemoterapie má lepší léčebnou odpověď a delší dobu do progresu onemocnění než monochemoterapie, ale za cenu vyšší toxicity [2]. Polychemoterapie by měla být zvažována hlavně u pacientek se špatnou prognózou: mnohočetným viscerálním postižením, negativními ER a PR a rychle progredujícím onemocněním.

Jednou z dalších léčebných možností je v současné době kombinace biologické léčby a chemoterapie. Pacientky s amplifikací genu HER-2 by měly být v první linii léčby metastatického onemocnění standardně léčeny kombinací trastuzumabu a chemoterapie. Několik klinických studií v posledních letech prokázalo, že kombinace chemoterapie a antiangiogenní léčby bevacizumabem má v léčbě metastatického karcinomu prsu v první linii léčby lepší léčebné výsledky než chemoterapie samotná.

Kombinace bevacizumabu s taxany v první linii léčby

Taxany mají cytotoxický, ale současně i antiangiogenní účinek na nádorové buňky. Podle klinických studií má kombinace taxanů s látkami namířenými proti růstovému faktoru endotelových vaskulárních buněk (VEGF – vascular en-

dothelial growth factor) synergický účinek [3,4].

Bevacizumab je monoklonální protilátka namířená proti VEGF. První velkou randomizovanou klinickou studií III. fáze, která prokázala přínos léčby bevacizumabem u pacientek s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu v první linii léčby, byla studie E2100 [5,6]. Primárním cílem studie byla doba přežití bez progresu onemocnění. Celkem 722 pacientek bez prokázané amplifikace HER-2 bylo léčeno paclitaxelem v týdenním podávání (90 mg/m² den 1, 8, 15 v intervalu 28 dní) nebo paclitaxelem v kombinaci s bevacizumabem (bevacizumab přidán k paclitaxelu v dávce 10 mg/kg den 1 a 15). Pacientky byly léčeny do progresu onemocnění. Pacientky léčené kombinací měly signifikantně delší dobu přežití bez progresu onemocnění [11,4 vs 5,8 měsíce; poměr rizik (HR – hazard ratio) 0,42; $p < 0,0001$] a lepší léčebnou odpověď (48 % vs 23 %; $p < 0,001$) [7]. Studie nepotvrdila delší přežívání pacientek léčených kombinací s bevacizumabem, jednalo se však o sekundární cíl studie.

Přínos kombinace docetaxelu a bevacizumabu v první linii léčby u pacientek s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu zkoumala studie AVADO – randomizovaná klinická studie III. fáze kontrolovaná placebem. Celkem 736 pacientek bylo léčeno docetaxelem (100 mg/m²) v kombinaci s placebem nebo bevacizumabem ve dvou různých

Tab. 1. Randomizované klinické studie kombinující taxan s bevacizumabem.

	E 2100			AVADO	
	paclitaxel	paclitaxel + bevacizumab	placebo + docetaxel	bevacizumab 7,5 mg/kg + docetaxel	bevacizumab 15 mg/kg + docetaxel
PFS					
HR		0,48		0,80	0,67
95% CI		0,39–0,61		0,65–1,0	0,54–0,83
hodnota p		0,0001		0,0450	0,0002
medián, měsíce	5,8	11,3	8,1	9,0	10,0
léčebná odpověď v %	22	50	46	55	64
hodnota p		0,001		0,0739	0,0003
1leté přežívání v %	74	81,4	76	81	84
hodnota p		0,017		0,198	0,02

HR – hazard ratio (poměr rizik), PFS – progression-free survival (přežití bez progresu), CI – confidence interval (interval spolehlivosti)

dávkách (7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg) v intervalu tři týdny. Pacientky byly léčené maximálně 9 cyklů kombinace docetaxelu a bevacizumabu a následně bevacizumabem do progresse onemocnění. Podle poslední analýzy studie při mediánu sledování 25 měsíců prodloužilo přidání bevacizumabu k docetaxelu signifikantně dobu přežití bez progresse onemocnění ve srovnání s placebem. Bevacizumab ve vyšší dávce (15 mg/kg) měl navíc lepší léčebné výsledky než bevacizumab v nižší dávce (10 mg/kg): HR 0,67; $p = 0,0002$ a doba do progresse 10 měsíců vs 8,1 měsíce, HR 0,80; $p = 0,045$ a doba do progresse 9 měsíců vs 8,1 měsíce [8] (tab. 1). I když je rozdíl v PFS signifikantní, je výrazně menší než ve studii E2100. Stejně jako studie E2100 ani studie AVADO nepotvrdila rozdíl v celkovém přežívání pacientek.

V randomizovaných klinických studiích je s ohledem na vstupní kritéria pro zařazení pacientek do studie léčena selektovaná část populace pacientek, která často neodpovídá běžné populaci léčebných pacientek. Z tohoto důvodu byla navržena klinická studie ATHENA, která zohlednila klinickou praxi lékařů. Pacientky byly v první linii léčeny kombinací chemoterapie a bevacizumabu. Výběr chemoterapie byl ponechán na ošetřujícím lékaři. Nejčastěji vybranou chemoterapií byl taxan. Bevacizumab byl podáván v dávce 10 mg/kg každé dva týdny nebo 15 mg/kg každé tři týdny. Doba do progresse onemocnění byla podle předběžných analýz 9,5 měsíce.

Další klinická studie III. fáze RIBBON 1 potvrdila výsledky předchozích klinických studií. Celkem 1 237 pacientek bylo v první linii léčeno kombinací bevacizumabu v dávce 15 mg/kg každé tři týdny nebo placeba s chemoterapií podle výběru zkoušejícího lékaře (taxan, antracyklin nebo capecitabin). Pacientky léčené kombinací taxanu nebo antracyklinu a bevacizumabu měly signifikantně delší dobu přežití bez progresse onemocnění (8,0 vs 9,2 měsíce; HR 0,64; $p < 0,0001$). Rovněž přidání bevacizumabu ke capecitabinu vedlo k prodloužení přežití bez progresse onemocnění (5,7 vs 8,6 měsíce; HR 0,69; $p = 0,0002$) [16].

Kombinace bevacizumabu s chemoterapií v druhé linii léčby

Otázku, jestli je léčba bevacizumabem účinná i ve druhé linii léčby metastatického karcinomu prsu, řeší klinická studie RIBBON 2. Pacientky s HER-2 negativním metastatickým karcinomem prsu byly v druhé linii léčeny buď samotnou chemoterapií (taxan, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin), nebo chemoterapií v kombinaci s bevacizumabem. Přidání bevacizumabu k chemoterapii zvýšilo léčebnou odpověď o 10 % a signifikantně prodloužilo dobu do progresse onemocnění (HR = 0,775, $p = 0,0072$) [15].

Metaanalýza a subanalýzy klinických studií

Na poslední konferenci ASCO (American Society of Clinical Oncology) byly prezentovány výsledky metaanalýzy třech

klinických studií: E2100, AVADO a RIBBON 1. Léčba bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií prokázala 36 % redukci rizika progresse onemocnění nebo úmrtí u pacientek s dosud neléčeným metastatickým karcinomem prsu. Metaanalýza neprokázala přínos léčby bevacizumabem v parametru celkového přežívání. Vzhledem k tomu, že 50 % pacientek ve větvi bez bevacizumabu jím bylo následně léčeno, je však interpretace výsledků obtížná [17].

Podle subanalýz klinických studií byl bevacizumab účinný u všech podskupin pacientek nezávisle na stavu ER a PR, počtu lokalit postižených metastázami, intervalu bez nemoci a předchozí léčbě. V klinické studii AVADO byl bevacizumab stejně dobře tolerován u pacientek starších 65 let jako u zbytku studiové populace [9]. Rozdíl v toleranci bevacizumabu v závislosti na věku pacientek nebyl pozorován ani v klinické studii ATHENA [10]. Je však nutné připomenout, že subanalýzy klinických studií nemají dostatečnou statistickou sílu.

Triple negativní karcinom prsu je v poslední době předmětem mnoha odborných diskuzí, a to hlavně kvůli agresivitě onemocnění a omezeným léčebným možnostem. Kombinace biologické léčby bevacizumabem s chemoterapií by pro tyto pacientky mohla být jednou z dalších léčebných možností. Studie E2100, AVADO i ATHENA potvrdily, že pacientky s triple negativním karcinomem prsu vykazovaly stejnou dobu do progresse onemocnění

Tab. 2. Toxicita kombinace bevacizumabu a taxanu.

Toxicita G3 a více v %	E2100		AVADO		ATHENA
	paclitaxel	paclitaxel + bevacizumab	placebo + docetaxel	bevacizumab + docetaxel	bevacizumab + taxan
hypertenze	0	14,8	13	4,5	4,4
krvácení	0	0,5	0,9	0,8	1,4
GI perforace	0	0,5	0,9	0,8	1,4
komplikace kojení ran	–	–	0,9	0,4	0,6
KT	0,3	0,8	0	0	0,4
proteinurie	0	3,50	2,0	1,7	–
venózní tromboembolie	–	–	3,0	1,2	–
arteriální tromboembolie	–	–	0	0,8	–
tromboembolie	1,5	2,1	–	–	3,2

KT – kardiální toxicita, GI – gastrointestinální

jako ostatní populace pacientek, i když se jedná o skupinu pacientek s výrazně horší prognózou [6,9]. I přes intenzivní výzkum nebyly zatím nalezeny prediktivní markery odpovědi na léčbu bevacizumabem.

Bezpečnost a tolerance léčby

Bezpečnost a snášenlivost kombinace bevacizumabu s chemoterapií byla prověřena v mnoha klinických studiích s různými cytostatiky. Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými ve studiích byla hypertenze, gastrointestinální perforace, arteriální a venózní tromboembolie, kardiotoxicita, fistula/absces, krvácení, proteinurie a komplikace hojení ran (tab. 2). Nebyl pozorován větší rozdíl toxicity mezi studiemi kromě vyšší incidence hypertenze a proteinurie u pacientek léčených kombinací s bevacizumabem ve studii E2100 ve srovnání se studií AVADO. Důvod, který by vysvětloval tento rozdíl, není znám. Nežádoucí účinky spojené s léčbou bevacizumabem, jako jsou hypertenze, krvácení a trombóza, se vyskytovaly s menší frekvencí ve studiích s karcinomem prsu než v registrační studii pro kolorektální karcinom [12].

Ukončení léčby bevacizumabem se doporučuje v případě gastrointestinální perforace, arteriální tromboembolie, hypertenze špatně kontrolovatelné medikací, krvácení stupně 3–4, proteinurie stupně 4, plicní embolie nebo fistuly stupně 4 [11].

Probíhající klinické studie

V současné době probíhají další klinické studie s bevacizumabem u pacientek s karcinomem prsu, které hledají jeho přínos v dalších indikacích. VEGF je hlavním faktorem stimulujícím angiogenezi v časných stádiích nádorového onemocnění. Proto lze předpokládat, že v časných stádiích onemocnění bude mít léčba bevacizumabem větší přínos než ve stadiu pokročilého onemocnění.

Klinická studie BEATRICE řeší otázku přínosu bevacizumabu v adjuvantní léčbě u pacientek s triple negativním karcinomem prsu. Klinická studie NSABP B-20 srovnává procento dosažených kompletních patologických remisí u pacientek s časným karcinomem prsu bez amplifikace HER-2 léčených neoad-

juvantní léčbou chemoterapií v kombinaci s bevacizumabem nebo chemoterapií samotnou. Karcinomy prsu s overexpresí HER-2 genu mají vyšší angiogenezi, a proto klinické studie AVAREL a E1105 srovnávají účinnost léčby kombinací chemoterapie, trastuzumabu ± bevacizumabu u pacientek s overexpresí HER-2 v první linii pro metastatické onemocnění. Přibližně 2/3 karcinomů prsu mají pozitivní estrogenové nebo progesteronové receptory. Hormonální léčba je jednou ze základních léčebných přístupů u této skupiny nádorů. Ve studiích GEICAM/2006-11 a CALGB 40503 jsou pacientky s metastatickým karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými nebo progesteronovými receptory léčené kombinací letrozol ± bevacizumab.

Diskuze

Všechny studie prokázaly, že bevacizumab v kombinaci s chemoterapií signifikantně zvyšuje léčebnou odpověď a prodlužuje přežití bez progresu onemocnění proti chemoterapii samotné. V žádné klinické studii se však tento příznivý výsledek nepromítl do celkového přežívání pacientek. V odborných kruzích se dnes vede diskuze, zda je parametr celkového přežívání tím správným primárním cílem ve studiích s metastatickým onemocněním. V současné době není zcela jasné, zda doba přežití bez progresu onemocnění může být zástupným markerem pro celkové přežívání [13]. Podle nedávno publikovaného přehledu klinických studií III. fáze zkoumajících přínos cytostatické léčby u metastatického karcinomu prsu pouze 5 studií ze 76 mělo celkové přežívání jako primární cíl studie. Žádná z nich však nepotvrdila přínos léčby v parametru celkového přežívání. 15 klinických studií ze 76 prokázalo přínos léčby v parametru celkového přežívání jako sekundárního cíle studie (medián 4,7 měsíce, interval 1,8–8,0 měsíce). Na základě výsledků přehledu klinických studií autoři předpokládají, že rozdíl v celkovém přežívání pacientek v léčebných ramenech je závislý na délce přežívání po progresi onemocnění (PPS – post-progression survival) a na dalších léčebných možnostech pacientek. Paradoxně čím kratší je PPS, tím snadněji lze

prokázat přínos nového léčebného způsobu. Je tedy otázkou, zda je celkové přežívání vhodným primárním cílem pro klinické studie v první linii metastatického karcinomu prsu [14].

Kombinace bevacizumabu s chemoterapií prokázala ve všech třech klinických studiích dvakrát vyšší léčebnou odpověď. Jedná se tedy o účinnou kombinaci. Výhodou této kombinace je minimální rozdíl v toxicitě mezi kombinací a monoterapií. Pacientky v dobrém celkovém stavu s rychle rostoucím nádorem se špatnou prognózou, např. pacientky s triple negativním karcinomem prsu, by měly být léčené kombinovanou chemoterapií. Kombinace taxanu a bevacizumabu by mohla být dobrou alternativou ke kombinované chemoterapii, ale s lepší tolerancí, a to hlavně ve smyslu hematologické toxicity.

Závěr

Na základě příznivých výsledků klinické studie E2100 byla v USA ve zrychleném řízení registrována kombinace paclitaxel a bevacizumab v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Později byla registrována i kombinace docetaxel a bevacizumab. S platností od 1. 3. 2010 má kombinace paclitaxelu a bevacizumabu úhradu i v České republice. Dne 20. 7. 2010 doporučila Oncologic Drug Advisory Committee u FDA (Food and Drug Administration) zrušit registraci bevacizumabu a paclitaxelu s odůvodněním malého přínosu v léčbě. FDA již 2x rozhodnutí odložila, nyní na konec června 2011.

Naprostá většina léků pro první linii metastatického karcinomu prsu byla registrována právě na podkladě zlepšení přežití bez progresu při absenci statisticky významného prodloužení přežití. EMEA (European Medicines Agency) proto doporučila v Evropě zachovat registraci pro tuto kombinaci. V současné době je v České republice možné léčit pacientky s metastatickým karcinomem prsu v první linii léčby kombinací paclitaxel a bevacizumab.

Literatura

1. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(11): 1771–1785.

2. Carrick S, Parker S, Wilcken N et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003372.
3. Belotti D, Vergani V, Drudis T et al. The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 1996; 2(11): 1843–1849.
4. Sweeney CJ, Miller KD, Sissons SE et al. The antiangiogenic property of docetaxel is synergic with a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor or 2-methoxyestradiol but antagonized by endothelial growth factors. *Cancer Res* 2001; 61(8): 3369–3372.
5. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666–2676.
6. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 4966–4972.
7. Klence B, Bhattacharya S, Samant M et al. Independent review of E2100 validates progression-free survival (PFS) improvement with the addition of bevacizumab (B) to paclitaxel (P) as initial chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 20): Abstract 1036.
8. Miles DW, Chan A, Dirix LY et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in the first-line treatment of HER-2 negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3239–3247.
9. Pivot X, Verma S, Thomassen C et al. Clinical benefit of bevacizumab (BV) + first-line docetaxel (D) in elderly patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC): AVADO study. *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 1094.
10. Biganzoli L, Cortes-Funes H, Thomssen C et al. Tolerability and efficacy of first-line bevacizumab (B) plus chemotherapy (CT) in elderly patients with advanced breast cancer (sBC): subpopulation analysis of the M019391 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 1032.
11. F. Hoffman-La Roche Ltd. Avastin Summary of Product Characteristics. 2009. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/emea-combined-h582en.pdf>.
12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotný W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for the treatment of metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342.
13. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 1987–1992.
14. Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1958–1962.
15. Brufsky A, Bondarenko IN, Smimov V et al. RIBBON-2: a randomized double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER-2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl 24): Abstract 42.
16. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J et al. RIBBON-1 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for the first-line treatment of HER-2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: Abstract 1005.
17. O'Shaughnessy J et al. Meta-analysis of 3 randomized phase III Trials in previously untreated MBC. *J Clin Oncol* 2010; 28: Abstract 1005.

EXCELLENCE in Oncology

Translating research into best patient care

22-25 FEBRUARY 2012 • ISTANBUL, TURKEY

EACCME
accreditation
details
coming soon

- A groundbreaking international conference in the field of Oncology and Cancer Research that recruits the leading thought-leaders to present their latest scientific findings, as they relate to clinical practice.

www.excellence-in-oncology.org eio-info@candc-group.com

Deadline for abstract submission

► September 30, 2011

Deadline for "early bird" registrations:

► June 17, 2011

Save 30€
on registration fees!

E-mail the promo
code EIO2012_KLO to
eio-regs@candc-group.com



Prehľad potenciálnych onkomarkerov detekcie skorých fáz rakoviny vaječníkov

Overview of Potential Oncomarkers for Detection of Early Stages of Ovarian Cancer

Urban P.¹, Bilecová-Rabajdová M.¹, Štefeková Z.¹, Ostró A.², Mareková M.¹

¹ Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie a LABMED a.s., Lekárska fakulta UPJŠ, Košice, Slovenská republika

² II. gynekologicko-pôrodná klinika, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice, Slovenská republika

Súhrn

Príčiny vzniku rakoviny vaječníkov nie sú úplne známe, ale približne 10 % prípadov tohto druhu rakoviny je geneticky podmienených. Ak sa podarí túto chorobu odhaliť v ranom štádiu, až 90 % pacientok má nádej na uzdravenie. Doteraz však nie sú známe osvedčené preventívne opatrenia ani skriningové vyšetrenia, na odhalenie včasných fáz tohto ochorenia. U žien so zvýšeným rizikom sa obvykle vyšetrujú tzv. nádorové markery (napr. CA125). Vďaka nízkej senzitivite a špecifite stanovenia CA125 v prvom štádiu ochorenia, má toto stanovenie pri záchyte ovariálneho karcinómu v počiatočných štádiách veľmi nízku efektivitu (menej ako 26 %). V posledných rokoch došlo k výraznému pokroku v pochopení molekulárných mechanizmov, vedúcich k vzniku nádorov a ich metastázovaniu. Postupne bolo identifikovaných 46 génov, spočiatku pomenovaných ako nádorové endotelové markery (TEM), ktoré boli vo zvýšenej miere exprimované pri nádorových ochoreniach v porovnaní s normálnymi endotelovými bunkami. Medzi najslubnejších kandidátov na marker včasných fáz ovariálneho karcinómu zo séra pacientok patrí receptor smrti 6 (DR6) a glykoproteín M6B (GPM6B). Táto práca sa snaží prehľadne popísať klinicky využívané aj potenciálne nádorové markery, využiteľné pre skorú detekciu rakoviny vaječníkov. Hľadanie nových markerov, vyznačujúcich sa zvýšenou expresiou v krvi pacientok, je úlohou vysoko aktuálnou.

Kľúčové slová

rakovina vaječníkov – biochemické nádorové markery – molekulárna diagnostika

Summary

The causes of ovarian cancer have not been fully elucidated yet but genetic predisposition is found in approximately 10% of patients. When the disease is detected at an early stage, up to 90% of patients have a hope of recovery. However, no preventive measures or precise screening tests to detect early stages of this disease are known yet. Standard tumor markers (CA125) are usually investigated in women with an increased risk. Nevertheless, due to low sensitivity and specificity during the first stage of the cancer, CA125 determination showed a very low efficacy (less than 26%). There has been a considerable progress over the recent years in understanding the molecular mechanisms leading to tumor formation and metastasis. Gradually, 46 genes were identified, initially named tumor endothelial markers (TEM), the expression of which is increased in tumors compared to normal endothelial cells. Death receptor 6 (DR6) and glycoprotein M6B (GPM6B), both detectable from patients serum, are among the most promising candidates for a marker of an early stage of ovarian cancer. This review aims to clearly describe potential as well as clinically used tumor markers useful in an early detection of ovarian cancer. Search for new markers, characterized by increased expression in patients' blood is a highly topical issue.

Key words

ovarian cancer – biochemical tumor markers – molecular diagnostics

Táto práca bola realizovaná s podporou grantu VEGA 1/0402/10.

This research was conducted with the support of the grant No. VEGA 1/0402/10.

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

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

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

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



Mgr. Peter Urban, PhD.

Ústav lekárskej chémie, biochémie
a klinickej biochémie a LABMED a.s.
Lekárska fakulta UPJŠ

Tr. SNP 1

040 01 Košice

Slovenská republika

e-mail: peter.urban@upjs.sk

Obdrženo/Submitted: 31. 8. 2010

Přijato/Accepted: 20. 10. 2010

Úvod

Rakovina vaječníkov patrí medzi najčastejšie zhubné rakovinové ochorenia ženských reprodukčných orgánov. Doba prežívania je približne päť rokov a pravdepodobnosť relapsu kolíše v rozmedzí 87,8 % v prvom štádiu až po 18 % v štvrtom štádiu, čo naznačuje potrebu včasnej detekcie [1]. Zároveň je rakovina vaječníkov štvrtou najčastejšou príčinou smrti medzi rakovinovými ochoreniami žien hneď po rakovine pľúc, pľúc a hrubého čreva. Prvé príznaky ochorenia sa prejavujú až v pokročilom štádiu s obmedzenými vyhlídkami na liečbu a vysokou mortalitou.

Genetický základ rakoviny ovárií

V posledných rokoch došlo k výraznému pokroku v pochopení molekulárnych mechanizmov, vedúcich k vzniku nádorov a ich metastázovaniu. Okrem aktivácie protoonkogénov, nekontrolovaná proliferácia buniek taktiež vyžaduje likvidáciu negatívnych regulačných dráh alebo génov, ktoré ich kódujú. Knudson [2] zistil, že retinoblastóm, zhubný nádor sietnice sa rozvinie pri mutácii dvoch špecifických alel RB1 génu v bunke. Je všeobecne známe a akceptované, že prvá alela nádor supresorového génu je inaktivovaná mutáciou. Rôzne mechanizmy inaktívácie druhej alely zahŕňajú mitotickú nondisjunkciu vedúcu k poškodeniu chromozómu, mitotickú nondisjunkciu s reduplikáciou mutovaného chromozómu, mitotickú rekombináciu, deléciu časti chromozómu, alebo bodové mutácie [3]. Avšak ani po mnohých cytogenetických štúdiách rakoviny vaječníkov sa stále nepodarilo zistiť konzistentné chromozomálne zlomy, aké boli pozorované napr. pri leukémiách či lymfómoch [4]. Všeobecne však platí, že pri väčšine nádorov sa objavuje abnormálny počet chromozómov [5] s komplexnými zmenami karyotypu. U ovariálnych karcinómov boli charakterizované simplexné numerické a štrukturálne abnormality príslušného chromozómu [6].

Strata heterozygosity (LOH)

Jedným z najužitočnejších prístupov pri hľadaní tumor-supresorových génov je štúdium straty alieli u nádorov s polymorfnými markermi, tzv. strata hetero-

zygosity. Analýzou LOH v genóme bolo detegovaných niekoľko miest príznačných pre stratu alieli na rôznych chromozómoch. Najvyššia miera LOH pri karcinómoch ovárií bola opísaná na chromozóme 17p a 17q ramienku (62 a 56 % v uvedenom poradí). Podobne bola zmena LOH zaznamenaná aj pri chromozómoch 13q, 6q, 18q a 22q, a to na úrovni 40–46 %.

Mutácie tumor-supresorových génov

Molekulárnou analýzou epitelových ovariálnych nádorov boli okrem LOH identifikované aj zmeny v expresii najmenej troch významných tumor-supresorových génov. Jednoznačná účasť génu p53 je viditeľná hlavne v neskorších fázach aj u iných typov karcinómov. Na chromozóme 17 boli objavené tumor-supresory OVCA1 a OVCA2 [7]. Približne 10 % výskytu familiárneho karcinómu vaječníkov bolo asociovaných s mutáciou génu antigénu asociovaného s rakovinou prsníka (BRCA1, BRCA2), alebo s chybnou reparáciou tohto génu. V prípade benígnych ovariálnych epitelových nádorov bolo dokázaných len málo prípadov so zvýšenou expresiou alebo zvýšeným počtom mutácií génu p53 [8]. Incidencia mutácií je v rozmedzí 29–74 % [9]. Výsledky naznačujú stratu funkcie p53 v 15 % prípadov v ranej fáze karcinómu na rozdiel od 50 % prípadov v neskoršej fáze karcinómu, čo poukazuje na slabnúci vplyv p53 v neskorších štádiách karcinómu ovárií [10].

Molekulárno-genetická diagnostika

V ostatných rokoch boli identifikované dva gény súvisiace s genetickou predispozíciou k rakovine prsníkov a ovárií, BRCA1 a BRCA2. Tento objav viedol k zvýšeniu záujmu lekárskej verejnosti o molekulové metódy detekcie predispozícií, čo viedlo k nárastu genetických vyšetrení. Konečný dôkaz, že genetická predispozícia vedie k familiárnej forme ochorenia sa začal rozsiahlymi genetickými analýzami niekoľkých rodín so zvýšeným výskytom rakoviny prsníkov. Hall et al [11] identifikovali prítomnosť lokusu na chromozóme 17q21 v niekoľkých rodinách s autozomálne dominantnou rakovinou prsníka. Narod et al

[12] potvrdili väzbu na rovnaký lokus aj pri karcinóme ovárií. Na danom lokuse bol identifikovaný gén BRCA1 [13]. Následné analýzy ukázali, tento gén je prítomný vo viac ako 80 % prípadov rakoviny prsníka a vaječníkov v analyzovaných rodinách [14]. Gén BRCA1 sa skladá z 22 exónov kódujúcich úsek genómovej DNA s veľkosťou 100 kbp. Úsek asi 5 592 bp kóduje proteín zložený z 1 863 aminokyselín. Do dnešného dňa bolo opísaných viac ako 300 rôznych mutácií rozptýlených v celom géne. Približne 80 % všetkých mutácií sú nezmyselné tzv. nonsense alebo posunové mutácie spôsobujúce skrátenie proteínu [15,16]. Všeobecne známa je korelácia medzi lokalizáciou mutácie v géne a pomerom rakoviny prsníka a vaječníkov v jednotlivých prípadoch v rodinách. Lokalizácia a klonovanie génu BRCA2 nasledovali v krátkom intervale po identifikácii génu BRCA1. Wooster et al [17] identifikovali tento gén na chromozóme 13q12–13. Tento gén obsahuje 26 exónov s dĺžkou približne 70 kbp. Samotný gén BRCA 2 má veľkosť 10 254 bp a kóduje proteín zložený z 3 418 aminokyselín, ktorý nie je homologický k už objaveným proteínom, ktoré sú asociované s daným typom rakoviny [18].

Zvýšená transkripcia génov BRCA1 a BRCA2 bola lokalizovaná hlavne v semenníkoch, týmuse, prsníkoch a vaječníkoch [19]. Definovanie biochemických a biologických funkcií týchto génov bolo metodicky veľmi náročné. BRCA gény obsahujú niekoľko funkčných determinantov, ktoré majú podobnú štruktúru ako gény kontrolujúce bunkovú proliferáciu. Holt et al [20] zistili, že sa proteín BRCA1 podieľa aj na inhibícii rastu buniek. BRCA1 a BRCA2 sú totiž schopné viazať proteín Rad51, ako aj proteíny zapojené do opravy dsDNA [21]. Odhalenie funkcie oboch génov BRCA1 a BRCA2 v karcinogéne ostáva aj napriek mnohým objavom v tejto oblasti naďalej veľkou neznámosťou.

Gén rakovinového antigénu 125 (CA125)

K ďalším génom, u ktorých bola dokázaná súvislosť s rakovinou ovárií, patrí CA125/Muc16. Protilátka CA125 rea-

gujúca s antigénom ovárií bola zistená takmer pred 25 rokmi [22]. Rozpoznaný bol rovnako glykoproteínový antigén CA125 [23]. Pri klonovaní génu CA125 v roku 2001 boli v cDNA detekované jednoznačné spoločné črty s molekulou mucínu. Z tohto dôvodu bol gén kódujúci CA125 nazvaný MUC16. Senzitivita tohto markera bola znížená o 50 % u pacientok v raných štádiách ovariálneho karcinómu. Kombinácia CA125 s inými markermi, ako napr. CA19-9, CA72-4, CA15-3 jednoznačne zlepšila citlivosť detekcie [24]. Referenčný interval CA125 je 0–35 kU/L. Táto hodnota bola prekročená v 85 % prípadov epiteliálnych karcinómov vaječníkov, ale len u 50 % pacientok bolo potvrdené prvé štádium karcinómu. Zvýšená hladina CA125 bola taktiež detekovaná pri endometrióze, adenomyóze, ochoreniach pečene, pankreatitíde, peritonitíde a pri mnohých ďalších procesoch. Pri zhubných procesoch, vrátane adenokarcinómu endometria, nádoroch žľazových ciest a pečene, pankreasu, prsníka a karcinómu hrubého čreva bola rovnako pozorovaná zvýšená hodnota markera CA125.

Kalikeíny

K skoršej detekcii rakoviny ovárií môže prispieť taktiež štúdium expresie kalikeínov. Kalikeíny tvoria skupinu proteínov s alternovanou expresiou u mnohých karcinómov. Do tejto rodiny serínových proteáz patrí 15 proteínov so značne homologickou štruktúrou, no zatiaľ s nejasne vymedzenými fyziologickými funkciami [25] hK3, známy ako prostatický špecifický antigén, je bežne používaný pri skríningu karcinómu prostaty. Medzi prognostické a prediktívne markery u pacientok s rakovinou vaječníkov boli zaradené kalikeíny hK6 [26], hK10 [27] a hK11 [28]. V prvých fázach rakoviny ovárií bola zistená citlivosť hK6 a hK10 cca 25 % (pri 90 % špecifickosti), čo naznačuje že v kombinácii s CA125 by mohlo dôjsť k markantnému zvýšeniu citlivosti na viac ako 90 %.

Rastové faktory a ich receptory

V priebehu karcinogenézy dochádza taktiež k zmenám v hladine expresie rastových faktorov a ich receptorov. Abnormality boli pozorované v receptore tyro-

zínkinázy, G-proteínu a transkripčných faktorov. Pokročilé fázy karcinómu vaječníkov boli v 20–30 % prípadov spojené so zvýšenou expresiou receptora tyrozínkinázy (HER-2/neu) [29]. Amplifikácia génu HER-2/neu bola pozorovaná v prevažnej väčšine prípadov invazívnych karcinómov, preto aj tento gén zaraďujeme k dôležitým prognostickým a prediktívnym markerom invazívneho karcinómu mliečnej žľazy. Extracelulárna doména HER-2 diagnostikovaná v sére korelovala s nadmerným množstvom receptorov v nádorových bunkách, môže byť preto považovaná za relevantný diagnostický marker. HER2/neu kóduje bielkovinu štrukturálne veľmi podobnú receptoru pre epidermálny rastový faktor (EGFR), ktorý zaraďujeme do tzv. HER rodiny a je diagnostikovateľný imunohistochemickými technikami [30]. Výskyt jeho výraznej aktivácie je spojený so zlou prognózou rakoviny ovárií. Okrem zmeny receptorov dochádza aj k zmene hladín rastových faktorov. Epitelové bunky povrchu ovárií vylučujú malé množstvo M-CSF, ktoré je v sére nedeťkovateľné [31]. Pri karcinóme vaječníkov až 70 % prípadov vykazuje zvýšené množstvo M-CSF v sére [32]. Podobnú tendenciu vykazuje aj hladina alfa podjednotky inozitol 3 fosfát kinázy, ktorá bola zvýšená v 80 % prípadov rakoviny ovárií, čo korelovalo so zvýšenou kinázovou aktivitou. Medzi ďalších kandidátov na marker sa radí aj K-RAS (homológ vírusového sarko-onkogénu potkanov Kirsten), ktorý je súčasťou signálnych dráh sprostredkujúcich bunkovú odpoveď na rastové faktory. Bodové mutácie génu K-RAS hrajú dôležitú úlohu v karcinogenéze, pretože zodpovedajú za zotrvanie proteínu s GTPázovou aktivitou v aktívnej forme, čím dochádza k trvalej signalizácii a nekontrolovanej proliferácii buniek. Mutácie K-RAS génu sa vyskytujú v 90 % prípadov rakoviny pankreasu a vo väčšine prípadov rakovín pľúc, hrubého čreva, no menej ako v 20 % prípadov karcinómu ovárií [33]. Aj v hladine niektorých onkogénov došlo k predpokladanému zvýšeniu, napr. myc, kedy bolo pri karcinóme ovárií zistené zvýšenie expresie v 30 % prípadov, čo však vôbec nekorelovalo s prognózou. Porovnanie génovej expresie receptorov po-

dierajúcich sa na stimulácii (EGFR, FMS, LPA), alebo inhibícií (TGF- β , MIS) proliferácie v normálnych a malígnych ovariálnych epitelových bunkách by mohlo pomôcť určiť nové potenciálne markery použiteľné v priebehu molekulovej a génovej terapie.

Sérové proteínové matrice

Najnovším prístupom pri detekcii skorých fáz rakoviny vaječníkov je tvorba a diferenciacia jednotlivých sérových proteínových matric. Použitím hmotnostnej spektrometrie boli identifikované špecifické vzorce sérových proteínov pacientok, ktoré boli výrazne odlišné od spektier získaných od zdravých žien [34]. Táto technika má v skupine žien s karcinómom vaječníkov senzitivitu skoro 100 % a špecifickosť 95 %, čo však nepostačuje na rozlíšenie skutočne chorých v rámci celej populácie. Iným prístupom je identifikácia špecifických proteínov so zvýšenou hladinou v sére pacientiek [35]. V rámci tejto štúdie boli identifikované tri sérové proteíny, u ktorých došlo k zmene expresie. Do tejto skupiny patrí ApoA1 a transtretín so zníženou hladinou a fragment ťažkého reťazca H4 tryptínového inhibítora so zvýšenou hladinou oproti zdravým ženám. Ani tento prístup v kombinácii s určovaním hladiny CA125 nie je so senzitivitou 74 % a špecificitou 97 % dostatočne účinný pre globálny skríning populácie.

Potenciálne a reálne využívané biomarkery

Okrem CA125, ktorého hladina je monitorovaná v prípadoch rodinnej anamnézy a rizikových skupín žien, prípadne pre sledovanie úspešnosti liečby či relapsu prakticky neexistuje marker, ktorý by bol špecifickejší a citlivejší pri skríningu karcinómu ovárií. Dosiahlo sa niekoľko sľubných výsledkov, napr. pri štúdiu kalikeínov, avšak ani v kombinácii s CA125 tieto markery nespĺňajú požadované parametre pre globálny skríning [36]. V ostatných rokoch sa rapídne zvýšil počet štúdií expresie špecifických génov [37]. Tieto práce porovnávali hladinu expresie v tkanivách aj bunkových kultúrach pripravených z buniek karcinómov va-

ječníkov ako aj iných typov nádorov [38]. V prípadoch ovariálnych karcinómov bolo identifikovaných viac ako 150 potenciálnych génov so zvýšenou expresiou, ale len málo z nich bolo potvrdených ešte inou technikou, napr. imunohistochemickou analýzou alebo RT PCR. Medzi overené biomarkery patria: ApoJ, Klaudin 3 a 4, COL3A1, HE4, CD24, LU, progesteron viažúci proteín a sekrečný proteín P1B [39].

Meranie hladiny voľne cirkulujúcej DNA (cfDNA)

Iným prístupom je meranie hladiny voľne cirkulujúcej DNA. Vplyvom nekrózy a apoptózy dochádza k uvoľneniu malého množstva genómovej DNA do systémovej cirkulácie pacientov s rakovinou. Táto nádorovo špecifická DNA môže byť od iných DNA rozlíšiteľná na základe prítomnosti genetických a epigenetických zmien typických pre daný typ nádoru. Hladina cfDNA odráža štádium karcinómu a mení sa vplyvom cytostatickej liečby. Maximum hladiny cfDNA koreluje so stupňom apoptózy v danom nádore. Presný mechanizmus uvoľňovania DNA do cirkulácie zatiaľ nie je jasný, avšak predpokladá sa, že k nemu dochádza pri degradácii chromatinu, čo je jedným z hlavných znakov apoptózy [40]. Jahr et al [41] dokázali, že pri použití látok indukujúcich hepatálnu nekrózu a apoptózu dochádza k zvýšeniu hladiny cfDNA v plazme myší. Prvý dôkaz existencie cfDNA spojenej so vznikom karcinómov bol zistený v roku 1994 pri sledovaní špecifických onkogénnych mutácií v plazme/sére pacientov s rakovinou [42]. Sorenson [43] dokázal prítomnosť mutovaných sekvencií KRAS v sére 80 % pacientov s kolorektálnym karcinómom. Tieto bodové mutácie boli detekované aj prípade pacientov s rakovinou pankreasu, a to dokonca o 5–14 mesiacov skôr, ako bola táto diagnóza potvrdená klinicky [44].

Heparín a chitín viažúci glykoproteín (YKL-40)

K ďalším potenciálnym markerom patrí proteín YKL-40 [45]. Tento proteín patrí do skupiny vysoko konzervovaných cicavčích chitinázam podobných proteínov [46]. Proteín YKL-40 bol vo zvýšenej

miere exprimovaný v plazme pacientov s viacerými druhmi rakoviny [47]. Nízkou špecifitu tohto markera naznačuje taktiež vysoká hladina pri rakovine prsníkov [48] a pečene [49]. Najvyššie hladiny YKL-40 boli zistené u pacientov s metastázami, alebo v krátkych obdobiach rekurencie [50]. Okrem toho poskytujú plazmové hodnoty YKL-40 nezávislú informáciu o stave karcinogénny, čo v kombinácii s klasickými biomarkermi ako CA125 a HER2 poskytuje zvýšenie špecifity detekcie karcinómu ovárií [51].

Nádorovo-vaskulárne markery (TVM)

Z faktu, že rakovina vaječníkov, tak ako mnohé ďalšie typy karcinómov, je závislá od angiogenézy, môžeme predpokladať existenciu ďalších vhodných biomarkerov zúčastňujúcich sa procesu angiogenézy nádorového tkaniva [52]. Niektoré pozitívne výsledky boli objavené pri inhibícii angiogenézy vplyvom inhibície endotelového rastového faktora (VEGF), čo posunulo procesy vaskularizácie do centra pozornosti výskumu rakoviny [53]. V práci Croixa et al [54] bolo identifikovaných 46 génov, spočiatku pomenovaných ako nádorové endotelové markery (TEM), ktoré boli vo zvýšenej miere exprimované pri nádorových ochoreniach v porovnaní s normálnymi endotelovými bunkami. Expresia TEM bola potvrdená hybridizáciou *in situ* pri viacerých typoch nádorov (napr. rakovina pľúc, prsníkov a metastázy rakoviny hrubého čreva). Expresia niektorých TEM bola zistená aj pri fyziologickej angiogenéze (*corpus luteum*). Novšia práca [55] poukázala na využitie TEM pri rozlišovaní jednotlivých druhov rakoviny. Ako producenti TEM sa ukázali nielen endotelové bunky nádoru, ale aj vaskulárne leukocyty a populácie perivaskulárnych buniek [56]. Vaskulárne leukocyty (VLC) boli *in vivo* prvýkrát opísané pri modeli rakoviny vaječníkov. Conejo-Garcia et al [57] dokázali, že nezrelé dendritické bunky odvodené od monocytov, sú schopné pod vplyvom rastového faktora VEGF indukovať angiogénny nádor, čo viedlo k zrýchleniu jeho rastu. V ich novej práci [58] zistili, že VLC tvoria v mikroprostredí nádoru až 15–70 % hosťujúcich buniek. Z tohto dôvodu došlo

k premenovaniu nádorových markerov z TEM na nádorovo-vaskulárne markery (TVM). Skupinu markerov tvorili jednak myeloidné markery ako CD45, CD14, CD11c, ako aj množstvo vaskulárne špecifických markerov vrátane endotelového (VE) kadherínu, von Willebrandovho faktora, TEM1, TEM7 a CD146. V podrobnejšej práci [59] bolo zistených 28 markerov ovariálnych nádorov so 6-násobne vyššou expresiou oproti zdravým jedincom. Taktiež detekovali 13 génov so zníženou expresiou. Hladiny ideálnych nádorových vaskulárnych markerov pre skríning rakoviny vaječníkov musia vykazovať výrazne odlišnú hladinu exprese v priebehu prirodzenej fyziologickej angiogenézy ženských reprodukčných orgánov oproti karcinogénne. Tieto podmienky spĺňajú: adliCAN, COL11A1, GMP6B a DR6, ktoré vykazujú 10–350-násobné zvýšenie exprese pri karcinóme corpus luteum, endometria a placenty [60].

Medzi najslubnejších kandidátov na marker včasných fáz ovariálneho karcinómu zo séra pacientok patria receptory smrti 6 (DR6) patriaci do skupiny TVM. DR6 je členom skupiny receptorov pre faktory nekrotizujúce nádory (TNF), ktoré sú kľúčovými regulátormi zápalovej a bunkovo špecifickéj odpovede. Taktiež sa zúčastňujú bunkovej proliferácie, diferenciácie a sprostredkujú odpovede od apoptózy po prežívanie buniek [61]. Pre túto skupinu receptorov je charakteristická prítomnosť viacerých extracelulárnych ligand viažúcich domén s vysokým zastúpením cysteínu [62]. Po väzbe ligandu dochádza k aktivácii mnohých signálnych dráh, vrátane apoptózy, aktivácie nukleárneho faktora NF- κ B a JNK, čím ovplyvňujú expresiu génov imunitnej a stresovej odpovede [63]. Funkciou DR6 je teda aktivácia apoptózy dráhou NF- κ B a JNK, ale aj dráhou spojenou s CD95, TNFR1, alebo TRAIL/ApoL receptormi [64].

Záver

Príčiny vzniku rakoviny vaječníkov nie sú úplne známe, ale približne 10 % prípadov tohto druhu rakoviny je geneticky podmienených. Ak sa podarí túto chorobu odhaliť v ranom štádiu, až 90 % pacientok má nádej na uzdravenie.

nie. Doteraz však nie sú známe osvedčené preventívne opatrenia ani skríningové vyšetrenia, na odhalenie včasných fáz tohto ochorenia. U žien so zvýšeným rizikom sa obvykle vyšetrujú tzv. nádorové markery (napr. CA125). Vďaka nízkej senzitivite a špecifite stanovenia CA125 v prvom štádiu ochorenia má toto stanovenie pri záchyťe ovariálneho karcinómu v počiatočných štádiách veľmi nízku efektivitu (menej ako 26%). Hľadanie nových markerov vyznačujúcich sa zvýšenou expresiou v krvi pacientok je preto úlohou vysoko aktuálnou. Výhodou tohto prístupu je, že sa jedná o neinvazívne vyšetrenie, dopĺňajúce štandardné vyšetrenie v priebehu preventívnych gynekologických prehľadov a nezatažuje ženu. Sledovanie hladín TVM prispieje k verifikácii výsledkov získaných sledovaním iných markerov a umožní ich využitie pri hľadaní asymptomatických pacientok (skrining) s nádorom v počiatočnom štádiu, pri diferenciálnej diagnostike a rovnako pri monitorovaní liečby.

Literatúra

1. Fiorca JV, Roberts WS. Screening for Ovarian Cancer. *Cancer Control* 1996; 3(2): 120–129.
2. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68(4): 820–823.
3. Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature* 1983; 305(5937): 779–784.
4. Gallion HH, Powell DE, Smith LW et al. Chromosome abnormalities in human epithelial ovarian malignancies. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3): 473–477.
5. Berchuck A, Boente MP, Kerns BJ et al. Ploidy analysis of epithelial ovarian cancers using image cytometry. *Gynecol Oncol* 1992; 44(1): 61–65.
6. Thompson FH, Liu Y, Emerson J et al. Simple numeric abnormalities as primary karyotype changes in ovarian carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; 10(4): 262–266.
7. Anttila MA, Ji H, Juhola MT et al. The prognostic significance of p53 expression quantitated by computerized image analysis in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18(1): 42–51.
8. Berchuk A, Kohler MF, Hopkins MP et al. Overexpression of p53 is not a feature of benign and early-stage borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 52(2): 232–236.
9. Wertheim I, Muto MG, Welch WR et al. p53 gene mutation in human borderline epithelial ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(20): 1549–1551.
10. McManus DT, Murphy M, Arthur K et al. p53 mutation, allele loss on chromosome 17p and DNA content in ovarian carcinoma. *J Pathol* 1996; 179(2): 177–182.
11. Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250(4988): 1684–1689.
12. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 338(8759): 82–83.
13. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319(9): 525–532.
14. Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 676–689.
15. Struwing JP, Abelovitch D, Peretz T et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995; 11(2): 198–200.
16. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet* 1995; 11(4): 428–433.
17. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265(5181): 2088–2090.
18. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet* 1996; 12(3): 333–337.
19. Sharan SK, Bradley A. Murine BRCA2: sequence, map position, and expression pattern. *Genomics* 1997; 40(2): 234–241.
20. Holt JT, Thompson ME, Szabo C et al. Growth retardation and tumor inhibition by BRCA1. *Nat Genet* 1996; 12(3): 298–302.
21. Scully R, Chen J, Plug A et al. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 1997; 88(2): 265–275.
22. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68(5): 1331–1337.
23. Bast RC Jr, Klug TL, St John E et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309(15): 883–887.
24. Woolas RP, Oram DH, Jeyarajah AR et al. Ovarian cancer identified through screening with serum markers but not by pelvic imaging. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9(6): 497–501.
25. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev* 2001; 22(2): 184–204.
26. Diamandis EP, Sciorlas A, Fracchioli S et al. Human kallikrein 6 (hK6): a new potential serum biomarker for diagnosis and prognosis of ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1035–1043.
27. Luo LY, Katsaros D, Sciorlas A et al. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res* 2003; 63(4): 807–811.
28. Diamandis EP, Okui A, Mitsui S et al. Human kallikrein 11: a new biomarker of prostate and ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62(1): 295–300.
29. Shridhar V, Sen A, Chien J et al. Identification of underexpressed genes in early- and late-stage primary ovarian tumors by suppression subtraction hybridization. *Cancer Res* 2002; 62(1): 262–270.
30. Schaner ME, Ross DT, Ciavaroni G et al. Gene expression patterns in ovarian carcinomas. *Mol Biol Cell* 2003; 14(11): 4376–4386.
31. Spentzos D, Levine DA, Ramoni MF et al. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(23): 4700–4710.
32. Donninger H, Bonome T, Radonovich M et al. Whole genome expression profiling of advanced stage papillary serous ovarian cancer reveals activated pathways. *Oncogene* 2004; 23(49): 8065–8077.
33. Takahashi T, Nau MM, Chiba I et al. p53: a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science* 1989; 246(4929): 491–494.
34. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359(9306): 572–577.
35. Zhang Z, Bast RC Jr, Yu Y et al. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2004; 64(16): 5882–5890.
36. Bartlett JM. *Ovarian Cancer: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Medicine. Totowa, New Jersey: Humana Press 2000.
37. Bayani J, Brenton JD, Macgregor PF et al. Parallel analysis of sporadic primary ovarian carcinomas by spectral karyotyping, comparative genomic hybridization, and expression microarrays. *Cancer Res* 2002; 62(12): 3466–3476.
38. Su AI, Welsh JB, Sapinoso LM et al. Molecular classification of human carcinomas by use of gene expression signatures. *Cancer Res* 2001; 61(20): 7388–7393.
39. Feng H, Ghazizadeh M, Konishi H et al. Expression of MUC1 and MUC2 mucin gene products in human ovarian carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32(12): 525–529.
40. Giacona MB, Ruben GC, Iczkowski KA et al. Cell-free DNA in human blood plasma: length measurements in patients with pancreatic cancer and healthy controls. *Pancreas* 1998; 17(1): 89–97.
41. Jahr S, Hentze H, Englisch S et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence of their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001; 61(4): 1659–1665.
42. Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH et al. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(1): 67–71.
43. Sorenson GD. Detection of mutated KRAS2 sequences as tumor markers in plasma/serum of patients with gastrointestinal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6(6): 2129–2137.
44. Anker P, Mulcahy H, Chen XQ et al. Detection of circulating tumour DNA in the blood (plasma/serum) of cancer patients. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 18(1): 65–73.
45. Bussink AP, Speijer D, Aerts JM et al. Evolution of mammalian chitinase(-like) members of family 18 glycosyl hydrolases. *Genetics* 2007; 177(2): 959–970.
46. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A et al. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 194–202.
47. Yamac D, Ozturk B, Coskun U et al. Serum YKL-40 levels as a prognostic factor in patients with locally advanced breast cancer. *Adv Ther* 2008; 25(8): 801–809.
48. Roslind A, Knoop AS, Jensen MB et al. YKL-40 protein expression is not a prognostic marker in patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(2): 275–285.
49. Lau SH, Sham JS, Xie D et al. Clusterin plays an important role in hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene* 2006; 25(8): 1242–1250.
50. Mitsuhashi A, Matsui H, Usui H et al. Serum YKL-40 as a marker for cervical adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20(1): 71–77.
51. Kucur M, Isman FK, Balci C et al. Serum YKL-40 levels and chitotriosidase activity as potential biomarkers in primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol Oncol* 2008; 26(1): 47–52.
52. Bamberger ES, Perrett CW. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Mol Pathol* 2002; 55(6): 348–359.
53. Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Semin Oncol* 2006; 33 (2 Suppl 6): S3–S11.
54. St Croix B, Rago C, Velculescu V et al. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science* 2000; 289(5482): 1197–1202.
55. Seaman S, Stevens J, Yang MY et al. Genes that distinguish physiological and pathological angiogenesis. *Cancer Cell* 2007; 11(6): 539–554.
56. MacFadyen JR, Haworth O, Roberston D et al. Endosialin (TEM1, CD248) is a marker of stromal fibroblasts and

is not selectively expressed on tumour endothelium. FEBS Lett 2005; 579(12): 2569–2575.

57. Conejo-Garcia JR, Benencia F, Courreges MC et al. Tumor-infiltrating dendritic cell precursors recruited by a beta-defensin contribute to vasculogenesis under the influence of Vegf-A. Nat Med 2004; 10(9): 950–958.

58. Conejo-Garcia JR, Buckanovich RJ, Benencia F. Vascular leukocytes contribute to tumor vascularization. Blood 2005; 105(2): 679–681.

59. Lu C, Bonome T, Li Y et al. Gene alterations identified by expression profiling in tumor-associated endothelial cells from invasive ovarian carcinoma. Cancer Res 2007; 67(4): 1757–1768.

60. Buckanovich RJ, Sasaroli D, O'Brien-Jenkins A et al. Tumor vascular proteins as biomarkers in ovarian cancer. J Clin Oncol 2007; 25(7): 852–861.

61. Baichwal VR, Baeuerle PA. Activate NF-kappa B or die? Curr Biol 1997; 7(2): R94–R96.

62. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. Cell 1994; 76(6): 959–962.

63. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature 1997; 390(6656): 175–179.

64. Pan G, O'Rourke K, Chinnaiyan AM et al. The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. Science 1997; 276(5309): 111–113.

**Redakce časopisu Klinická onkologie
vypisuje soutěž**

Finanční podpora publikační aktivity autorů

**Do soutěže se mohou přihlásit autoři, kteří doloží,
že od 1. 12. 2010 do 1. 12. 2011 publikovali v zahraničním
časopise s IF (Impact Factor) práci, ve které citovali článek
z časopisu Klinická onkologie.**

**Za publikované práce se považují i práce přijaté do tisku.
Přihlášky se přijímají na adrese redakce časopisu
do 2. 12. 2011. Redakce ocení tři vybrané práce
částkou 10 000 Kč.**

**Redakce chce tímto způsobem podpořit autory, kteří citují ve svých
publikacích články z časopisu Klinická onkologie, a částečně jim
kompenzovat náklady, které jim mohou při publikování v zahraničních časopisech vznikat.**

Výsledky multimodální léčby glioblastoma multiforme: Konsekutivní série 86 pacientů diagnostikovaných v letech 2003–2009

Multimodal Treatment of Glioblastoma Multiforme: Results of 86 Consecutive Patients Diagnosed in Period 2003–2009

Lakomý R.^{1,2}, Fadrus P.^{2,3}, Šlampa P.^{1,2}, Svoboda T.^{2,3}, Křen L.^{2,3}, Lžičarová E.^{1,2}, Belanová R.^{1,2}, Šíková I.^{1,2}, Poprach A.^{1,2}, Schneiderová M.^{1,2}, Procházková M.^{1,2}, Šána J.^{1,2}, Slabý O.^{1,2}, Smrčka M.^{2,3}, Vyzula R.^{1,2}, Svoboda M.^{1,2}

¹ Masarykův onkologický ústav, Brno

² Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³ Fakultní nemocnice, Brno

Souhrn

Východiska: Glioblastoma multiforme patří k nejčastějším primárním nádorům mozku u dospělých. Standardní léčba spočívá v maximální resekci nádoru, adjuvantní konkomitantní chemoradioterapii a následné chemoterapii s temozolomidem. Tento postup zlepšuje medián celkového přežití ve srovnání se samotnou radioterapií. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivně jsme vyhodnotili konsekutivní soubor pacientů s histologicky potvrzeným glioblastomem, kteří v období od ledna 2003 do prosince 2009 podstoupili po primárním chirurgickém zákroku konkomitantní radioterapii (1,8–2,0 Gy/den, plánováno celkem 60 Gy) s chemoterapií (temozolomid 75 mg/m²/den) s následným záměrem podání 6 cyklů adjuvantní chemoterapie (temozolomid 150–200 mg/m² D1–5, interval 28 dní). Primárním cílem bylo zhodnotit vliv klinických faktorů a použité léčby na základní parametry přežití, jako je čas bez progresu onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS). Dále jsme se zaměřili na toxicitu léčby a vyhodnocení její bezpečnosti. **Výsledky:** Do souboru bylo zařazeno celkem 86 pacientů. Medián věku byl 56 let (rozmezí 24–69), převažovali muži (60%). Většina pacientů byla v době zahájení chemoradioterapie v dobrém fyzickém stavu, u více než 80 % byl performance status (PS) 0–1. U 20 % pacientů byla iniciálně provedena makroskopicky totální resekce nádoru, v 65 % subtotální resekce, v 9 % parciální resekce a v 6 % se jednalo pouze o biopsii. Medián PFS byl 7,0 měsíců (2,0–35,5), medián OS byl 13,0 měsíců (2,5–70,0). Pooperační PS, rozsah resekce a absolvování plánované konkomitantní léčby bez nutnosti její redukce měly statisticky signifikantní vliv na PFS i OS. Medián PFS a OS byl u pacientů s PS 0, 1 a 2 22,0, 7,0 a 6,0 měsíců v případě PFS ($p = 0,0018$) a 32,0, 13,0 a 9,0 měsíců v případě OS ($p = 0,0023$). Pacienti, u kterých bylo dosaženo totálního odstranění tumoru, měli delší PFS (14,0 vs 6,0 měsíců, HR = 0,5688, $p = 0,0301$) i OS (23,0 vs 12,0 měsíců, HR 0,4977, $p = 0,0093$), stejně jako pacienti, kteří absolvovali konkomitantní chemoradioterapii bez výraznější redukce. Pokud celková dávka radioterapie přesáhla 54 Gy, byl PFS 8,0 vs 3,0 měsíce (HR = 0,3313, $p = 0,0001$) a OS 15,0 vs 5,0 měsíce (HR = 0,1730, $p < 0,0001$). Podobně pokud počet dnů chemoterapie přesáhl 40, byl PFS 8,0 vs 5,0 měsíců (HR = 0,5300, $p = 0,0023$) a OS 17,0 vs 9,5 měsíců (HR = 0,5943, $p = 0,0175$). Věk, pohlaví a lokalizace nádoru nedosáhly statistické významnosti. U hematologické toxicity hodnocené 3. nebo 4. stupněm závažnosti (grade 3 nebo 4) byla relativně často zaznamenána trombocytopenie (9%), leukopenie (6%), neutropenie (6%) a selektivní lymfopenie (25%). U nehematologické toxicity jednoznačně dominovaly tromboembolické příhody (12%). Toxicita byla častější především u pacientů s horším PS (PS 2). V léčbě recidivy nebo progresu onemocnění přinášel pacientovi benefit zejména neurochirurgický výkon (OS 24,0 vs 12,5 měsíce, HR = 0,5325, $p = 0,0111$). **Závěr:** Performance status, rozsah resekce, úspěšné podání většiny plánované dávky konkomitantní chemoradioterapie a možnost chirurgického řešení případné recidivy/progresu onemocnění významně ovlivnily prognózu našich pacientů s glioblastomem. Dle našich zkušeností má být hlavním faktorem pro rozhodování o typu použité léčby především celkový stav nemocného. Léčba maligních gliomů vyžaduje multidisciplinární přístup.

Klíčová slova

glioblastoma multiforme – chemoterapie – radioterapie – přežití – toxicita

Tato práce byla podpořena výzkumným zá-
měrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN
MZ0MOU2005.

This study was supported by the following re-
search programme of the Ministry of Health of
the Czech Republic: FUNDIN MZ0MOU2005.

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

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

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

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



MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

Obdrženo/Submitted: 25. 2. 2011

Přijato/Accepted: 21. 3. 2011

Summary

Backgrounds: Glioblastoma multiforme is the most common malignant primary tumor of the brain in adults. Standard therapy consists in maximal surgical resection and adjuvant concurrent chemoradiotherapy and adjuvant therapy with temozolomide. This approach improves survival in comparison with postsurgical radiotherapy alone. **Patients and Methods:** Consecutive patients with histologically confirmed glioblastoma multiforme in the period from January 2003 to December 2009 underwent postoperative radiotherapy (1.8–2.0 Gy/d, total of 60 Gy) plus concurrent daily chemotherapy (temozolomide 75 mg/m²/d), followed by 6 cycles of temozolomide (150 to 200 mg/m² for 5 days, every 28 days) and were analyzed retrospectively. The primary end point was to describe the correlation between known clinical factors, treatment and progression free survival (PFS) and overall survival (OS). We assessed the toxicity and safety of the chemoradiotherapy. **Results:** Eighty-six patients (median age, 56 years; 60% male) were included. Most of them (> 80%) were of performance status (PS) 0–1 at the beginning of chemoradiotherapy. Total macroscopic resection was performed in 20% of the patients, subtotal in 65%, partial in 9%, and just biopsy in 6%. Median PFS was 7.0 months (2.0–35.5), median OS was 13.0 months (2.5–70). Postoperative performance status (PS), the extent of resection, and administration of planned treatment without reduction had statistically significant influences on PFS and OS. Median PFS and OS were 22.0, 7.0 and 6.0 months for PFS ($p = 0.0018$) in patients with PS 0, 1 and 2 respectively and 32.0, 13.0 and 9.0 months for OS ($p = 0.0023$). Patients with total removal of tumor had longer PFS (14.0 vs 6.0 months, HR = 0.5688; $p = 0.0301$) and OS (23.0 vs 12.0 months, HR 0.4977; $p = 0.0093$), as did patients without dose reduction of radiotherapy and/or chemotherapy. Patients with radiotherapy dose of over 54 Gy had PFS 8.0 vs 3.0 months (HR = 0.3313; $p = 0.0001$) and OS 15.0 vs 5.0 months (HR = 0.1730; $p < 0.0001$). Similarly, treatment with concurrent chemotherapy for more than 40 days was also important: PFS 8.0 vs 5.0 months (HR = 0.5300; $p = 0.0023$) and OS 17.0 vs 9.5 months (HR = 0.5943; $p = 0.0175$). Age, gender and position of tumor had no significant influence. Treatment-related hematology toxicity grades 3 and 4 occurred relatively often: thrombocytopenia (9%), leukopenia (6%), neutropenia (6%) and lymphopenia (25%). Thrombo-embolic events were dominant in non-hematology toxicity. Serious toxicity occurred mainly in the subgroup of patients with PS 2. Treatment of progression was useful in selected patients. Second surgery was of the most benefit (OS 24.0 vs 12.5 months, HR = 0.5325; $p = 0.0111$). **Conclusion:** Postoperative performance status, extent of resection, successful administration of the majority of planned concurrent chemoradiotherapy and possibility of surgical treatment at the time of recurrence correlate with better prognosis for our patients with glioblastoma. Our experience indicates that performance status should be the main factor in decisions about treatment intensity. Treatment of malignant glioma requires a multidisciplinary team.

Key words

glioblastoma multiforme – chemotherapy – radiotherapy – survival – toxicity

Východiska

Glioblastoma multiforme patří k nejčastějším primárním nádorům mozku u dospělých. Incidence se pohybuje mezi 3 a 4 případy na 100 000 obyvatel za rok. Postihuje převážně dospělé mezi 45 a 75 lety, více než 80 % pacientů je v době diagnózy starší 50 let. Radikální operačního výkonu je důležitým prognostickým faktorem [1,2]. Maximální resekční výkon a pooperační radioterapie byla po léta léčebným standardem. Indikace pooperační chemoterapie nejčastěji s deriváty nitrosourey byla sporná, její vliv na prodloužení přežití nebyl významný, léčba byla navíc zatížena vyšší toxicitou [3–6].

V roce 2005 byly publikovány výsledky Stuppovy studie fáze III, kde byla jasně potvrzena účinnost chemoterapie (temozolomid) v konkomitantním podání s frakcionovanou radioterapií a s její následnou adjuvantní aplikací [7]. Pooperační chemoradioterapie s temozolomidem v této studii prodloužila medián celkového přežití z 12,1 měsíce na 14,6 měsíce a dle poslední aktualizace dat sledovaných pacientů zvyšuje i prav-

děpodobnost pětiletého přežití, a to bez ohledu na věk či rozsah výkonu [7,8]. Dle retrospektivního hodnocení této průlomové studie mají největší benefit z léčby pacienti po makroskopicky totální resekci, mladší 50 let, s performance statusem (PS) 0–1 a přítomností metylace promotoru genu reparačního enzymu O⁶-Methylguanin-DNA-methyltransferázy (MGMT) [9].

Léčba primárních nádorů mozku má v Masarykově onkologickém ústavu (MOU) dlouholetou tradici. Důležitým faktorem je úzká spolupráce s Neurochirurgickou klinikou Fakultní nemocnice Brno (FN Brno) a dalšími pracovišti. Za zásadní považujeme komisionální řešení každého pacienta.

V následující retrospektivní analýze bude vyhodnocen soubor pacientů s glioblastomou, kteří byli diagnostikováni a léčeni naším multioborovým týmem v letech 2003–2009.

Soubor pacientů a metody

Do retrospektivního hodnocení byli zařazeni všichni pacienti starší 18 let s histologicky potvrzeným glioblastomem, kteří v období od ledna 2003 do pro-

since 2009 zahájili po chirurgickém zákroku konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem s následným záměrem podání 6 cyklů adjuvantní chemoterapie. Více než 95 % pacientů bylo primárně operováno na Neurochirurgické klinice FN Brno, následná léčba probíhala v Masarykově onkologickém ústavu. Resekce primárního nádoru byla považována za makroskopicky totální (bez přítomnosti evidentního reziduua), pokud bylo dosaženo shody neurochirurga i pooperační zobrazovací metody. V ostatních případech byla resekce vyhodnocena buď jako subtotální (reziduum do 20 %), nebo parciální (reziduum nad 20 %).

Schéma konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie

Temozolomid byl podáván v dávce 75 mg/m², den 1.–42., p.o., po celou dobu radioterapie, včetně víkendů.

Konformní radioterapie byla prováděna standardní frakcionací (5 × 1,8–2,0 Gy/týden, celková dávka 60 Gy za 6 týdnů). Nejčastěji byla použita technika dvou la-

terolaterálních nebo konvergentních polí brzdného záření lineárního urychlovače o energii 6 MV a 18 MV. Plánovací cílový objem (PTV 1) zahrnoval lůžko nádoru a reziduum (GTV) s bezpečnostním lemem 2–3 cm. Po 4 týdnech léčby (aplikovaná dávka $20 \times 1,8$ –2,0 Gy) byl bezpečnostní lem zmenšen na 1–2 cm (PTV 2) a bylo pokračováno v radioterapii ($10 \times 1,8$ –2,0 Gy) do celkové dávky 60 Gy. Adjuvantní léčba temozolomidem v monoterapii byla indikována po ukončení konkomitantní chemoradioterapie (ve 4. týdnu po ukončení ozařování) v dávce 150 – 200 mg/m^2 , p.o., den 1.–5., interval 28 dní, celkem 6 cyklů nebo do progresu onemocnění. Toto léčebné schéma bylo totožné s postupem, který ve své studii uplatnili Stupp et al [7].

Schéma sledování pacientů

v průběhu léčby a po jejím ukončení

K hodnocení velikosti pooperačního rezidua bylo prováděno časné CT nebo MRI vyšetření (do 72 hod po výkonu). Další CT nebo MRI vyšetření k hodnocení efektu proběhlé konkomitantní chemoradioterapie bylo standardně indikováno za 4 týdny po jejím ukončení. V průběhu adjuvantní chemoterapie s temozolomidem a/nebo následného sledování bylo CT nebo MRI prováděno každé 3 měsíce, pokud aktuální stav pacienta nevyžadoval kontrolu dříve. Ze zobrazovacích metod bylo vždy jednoznačně preferováno MRI vyšetření, CT bylo použito v případech, kdy nebylo MRI dostupné nebo nebylo z medicínských důvodů možné. Odborné neurologické vyšetření atestovaným neurologem bylo standardně prováděno před zahájením konkomitantní chemoradioterapie, dále za 4 týdny po jejím ukončení a poté každé 3 měsíce. V případě klinických potíží byl neurolog konzultován kdykoliv mimo původní plán.

V případě progresu onemocnění (progrese tumoru o 25 % a více, nové sateitní léze, klinické zhoršení s nutností navýšení kortikosteroidů) byl další postup posouzen multidisciplinární komisí pro mozkové nádory. Zde byly zváženy alternativy následné léčby: operace, reiradiace (včetně stereotaktické radioterapie a radiochirurgie), paliativní chemoterapie, symptomatická léčba.

Tab. 1. Charakteristika souboru a orientační srovnání se Stuppovým souborem.

Sledované parametry		CHT/RT n = 86	CHT/RT(Stupp) n = 287
věk (roky) n (%)	< 50	27 (31 %)	90 (31 %)
	> 50	59 (69 %)	197 (69 %)
	50–60	37 (43 %)	
	> 60	22 (26 %)	
věk – medián (roky)		56 (24–69) m 56 (28–68) ž 51 (24–69)	56
pohlaví n (%)	muži	51 (60 %)	185 (64 %)
	ženy	35 (40 %)	102 (36 %)
performance status (PS) dle WHO a Karnofsky index (KI) n (%)	PS 0 (KI 100 %)	11 (13 %)	113 (39 %)
	PS 1 (KI 90 %)	64 (74 %)	136 (47 %)
	(KI 80 %)	27 (31 %)	
	PS 2 (KI 70 %)	37 (43 %)	
	(KI 60 %)	11 (13 %)	38 (13 %)
rozsah resekčního výkonu n (%)	totální resekce	11 (13 %)	113 (39 %)
	subtotální a parciální resekce	56 (65 %) 8 (9 %)	126 (44 %)
	biopsie	5 (6 %)	48 (17 %)
adjuvantní CHT n (%)		34/86 (40 %)	223/287 (78 %)
medián cyklů adjuvantní CHT		4 (1–7)	3 (0–7)
ukončeno 6 cyklů CHT		32 % (11/34)	47 %

CHT/RT – chemoradioterapie, CHT – chemoterapie, n – počet

Primárním cílem studie bylo zhodnotit vliv klinických faktorů (rozsah resekce, celkový stav pacienta, věk, pohlaví, lokalizace nádoru) a použité primární a následné léčby na základní parametry přežití, jako je čas bez progresu onemocnění (PFS), celkové přežití (OS) a čas přežití od zjištění recidivy/progrese (EFS). Parametr PFS je definován jako doba od operace do recidivy/progrese nádoru nebo úmrtí. Parametr OS je definován jako doba od operace do úmrtí pacienta. Parametr EFS je definován jako doba od recidivy/progrese do úmrtí.

Druhotným cílem bylo vyhodnocení bezpečnosti/toxicity léčby. Toxicita léčby byla stanovena na základě klasifikace dle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 3.0.

K základní charakteristice dat byly použity běžné statistické funkce (např. medián, procentuální vyjádření výsledku).

V analýzách přežití byl při porovnání přežívání jednotlivých skupin pacientů využit Gehanův-Wilcoxonův test, případně Ln-pořadový test. Křivky přežití byly sestaveny klasickou Kaplan-Meierovou metodou. Za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty $p \leq 0,05$. Statistické vyhodnocení dat bylo provedeno pomocí programu MedCalc, verze 9.3.9.0. Práce byla zpracována programovými produkty společnosti Microsoft (Microsoft Word, Microsoft Excel).

Charakteristiku souboru pacientů a jeho srovnání se souborem Stuppovy studie uvádí tab. 1.

Výsledky

Výsledky léčby

V době od ledna 2003 do prosince 2009 bylo ke konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem a následné adjuvantní léčbě indikováno

Tab. 2. Celkové přežití (OS) a čas bez progresu (PFS), orientační srovnání se Stuppovým souborem.

	CHT/RT (MOU) n = 86	CHT/RT (Stupp) n = 287
medián OS (měsíce)	13,0	14,6
overall survival v (%)		
6 měsíců	84,0	86,3
12 měsíců	57,0	61,1
18 měsíců	39,0	39,4
24 měsíců	26,0	27,2
3 letech	7,0	16,0
4 letech	3,0	12,1
5 letech	3,0	9,8
medián PFS (měsíce)	7,0	6,9
progression-free survival v (%)		
6 měsíců	62,0	53,9
12 měsíců	29,0	26,9
18 měsíců	15,0	18,4
24 měsíců	8,0	10,7
CHT/RT – chemoradioterapie, n – počet		

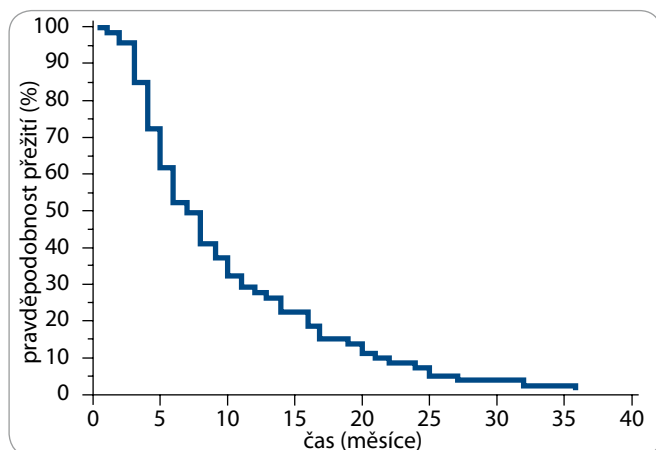
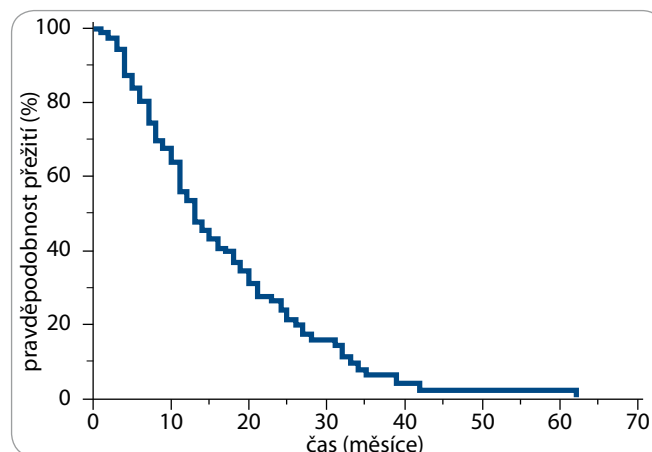
a chemoterapie. Dle očekávání pooperační PS, rozsah resekce a absolvování plánované konkomitantní léčby bez nutnosti její redukce měly statisticky signifikantní vliv na PFS i OS. Medián PFS a OS byl u pacientů s PS 0, 1 a 2 22,0, 7,0 a 6,0 měsíců v případě PFS ($p = 0,0018$) a 32,0, 13,0 a 9,0 měsíců v případě OS ($p = 0,0023$), viz graf 3. Pacienti, u kterých bylo dosaženo makroskopicky totálního odstranění tumoru, měli ve srovnání s pacienty s jakýmkoliv pooperačním reziduem delší PFS (14,0 vs 6,0 měsíců, HR = 0,5688, $p = 0,0301$) i OS (23,0 vs 12,0 měsíců, HR 0,4977, $p = 0,0093$), viz graf 4. V případě hodnocení vlivu dávek konkomitantně aplikované radioterapie a chemoterapie jsme zjistili, že lepší výsledky léčby zaznamenali pacienti, u nichž celková dávka radioterapie přesáhla 54 Gy a počet dnů chemoterapie přesáhl 40. V prvním případě byl PFS 8,0 vs 3,0 měsíce (HR = 0,3313, $p = 0,0001$) a OS 15,0 vs 5,0 měsíců (HR = 0,1730, $p < 0,0001$), ve druhém případě byl PFS 8,0 vs 5,0 měsíců (HR = 0,5359, $p = 0,0023$) a OS 17,0 vs 9,5 měsíce (HR = 0,5943, $p = 0,0175$), viz tab. 3. Naopak věk (tab. 3, graf 5) a pohlaví pacienta nebo lokalizace tumoru neměly v naší studii signifikantní vliv ani na PFS, ani na OS.

Podobně jako v případě primární léčby i možnost pokračovat v adjuvantním podávání temozolomidu měla vliv na přežití pacientů. Dle statistického hodnocení byl PFS u pacientů, kteří pokračovali v adjuvantním temozolomidu, signifikantně delší (10,0 vs 5,0 mě-

celkem 86 pacientů s nově diagnostikovaným glioblastoma multiforme. Medián věku pacientů byl 56 let, převažovali muži (60%). Většina pacientů byla v době zahájení chemoradioterapie v dobrém fyzickém stavu, více než 80% mělo PS 0–1. U 20% pacientů byla iniciálně provedena makroskopicky totální resekce nádoru, v 65% subtotální resekce, v 9% parciální resekce a v 6% se jednalo pouze o biopsii (tab. 1). Medián PFS v našem souboru byl 7,0 měsíců

(2,0–35,5) a medián OS byl 13,0 měsíců (2,5–70,0), viz křivky přežití (graf 1 a 2). V prvním a druhém roce od diagnózy choroby přežívalo 57% a 26% pacientů, ve stejném období bylo bez progresu onemocnění 29% a 8% pacientů (podrobně viz tab. 2).

Data přežití byla podrobena analýze z pohledu PS (stavu fyzické výkonnosti), věku a pohlaví pacienta, lokalizace nádoru, radikality neurochirurgického výkonu, aplikované dávky radioterapie

**Graf 1. Kaplan-Meierova analýza – přežití bez progresu onemocnění (PFS).****Graf 2. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS).**

Tab. 3. Parametry přežití (medián OS a medián PFS) ve vztahu k věku, rozsahu resekce, stavu výkonnosti po operaci (PS), dávce podané radioterapie a počtu dní chemoterapie při konkomitantní fázi léčby.

	Věk (roky)		Rozsah resekce		Performance status (PS)			Radioterapie (Gy)		Chemoterapie (počet dní)	
	< 50	> 50	radikální	neradikální	0	1	2	< 54	> 54	< 40	> 40
OS (měsíce)	16,0	11,0	23,0	12,0	32,0	13,0	9,0	5,0	15,0	9,5	17,0
p	p = 0,6159		p = 0,0093		p = 0,0023			p < 0,0001		p = 0,0175	
HR	0,8933		0,4977		–			0,1730		0,5943	
PFS (měsíce)	8,0	6,0	14,0	6,0	22,0	7,0	6,0	3,0	8,0	5,0	8,0
p	p = 0,5217		p = 0,0301		p = 0,0018			p = 0,0001		p = 0,0023	
HR	0,8674		0,5688		–			0,3313		0,5300	

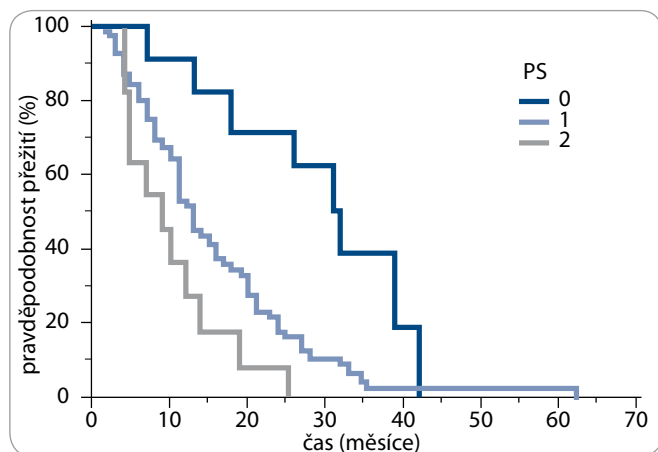
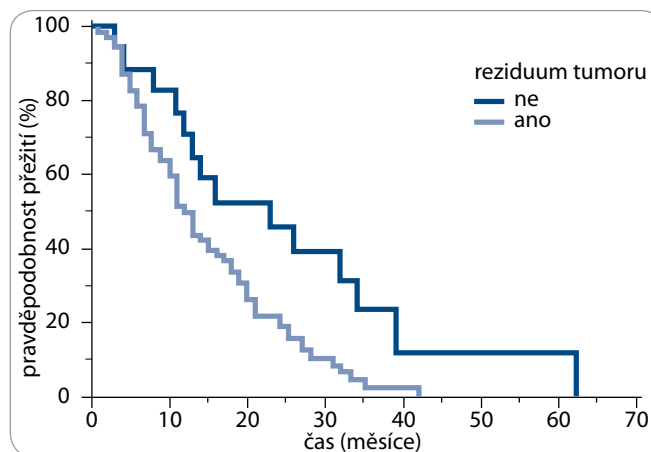
síců, HR = 0,6480, p = 0,0393) než ve skupině, která adjuvantní léčbu z různých důvodů neabsolvovala. V případě OS byl sice rovněž patrný rozdíl mezi oběma skupinami, nicméně nebyl statisticky signifikantní (18,0 vs 11,0 měsíců, HR = 0,6874, p = 0,0896). Výsledky však mohou být ovlivněny relativně nízkým počtem pacientů, kteří pokračovali v adjuvantním temozolomidu (40%). K hlavním příčinám přerušení léčby již po konkomitantní části patřila progresse onemocnění a především toxicita léčby, která byla vyšší než ve Stuppově studii. K adjuvantnímu temozolomidu byli indikováni jen pacienti, kteří absolvovali konkomitantní chemoradioterapii bez závažnější G3/4 toxicity, bez jasné progresse nádoru na kontrolním CT nebo MRI vyšetření a bez významného zhoršení stavu fyzické výkonnosti.

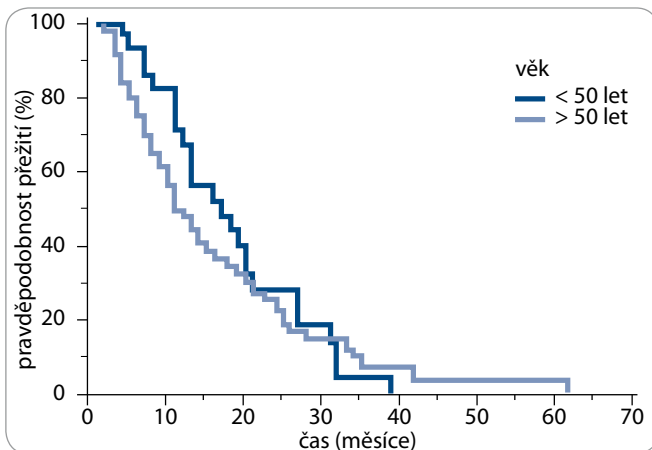
Tab. 4. Léčba recidivy/progrese po chemoradioterapii a adjuvantní chemoterapii.

Léčebná metoda	MOU – n (%)	Stupp – n (%)
operace	21/86 (24 %)	64/272 (24 %)
reiradiace	8/86 (9 %)	13/272 (5 %)
paliativní chemoterapie	39/86 (45 %)	148/272 (54 %)
n – počet		

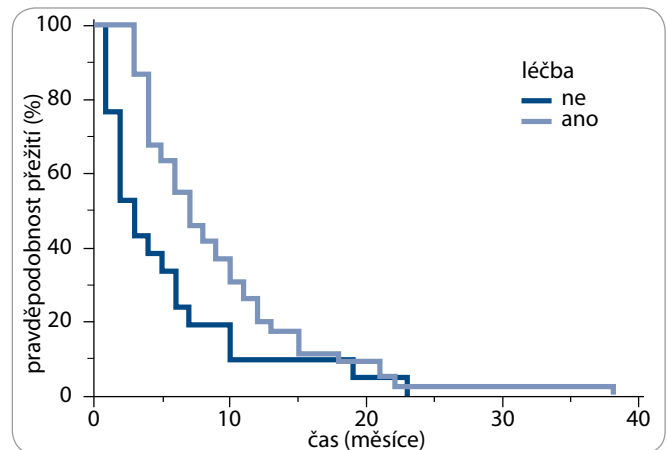
Na podskupině 67 pacientů, u kterých byla zobrazovacími metodami (CT nebo MRI) potvrzena recidiva nebo progresse onemocnění, jsme hodnotili vliv dalšího postupu na celkové přežití a na čas přežití od zjištění recidivy/progrese (EFS). V našem souboru byla reoperace provedena u 24% pacientů, v ostatních případech pacienti podstoupili buď paliativní chemoterapii, radioterapii, nebo symptomatickou léčbu. Využití jednotlivých modalit ukazuje tab. 4. Přestože je hod-

nocení výsledků léčby recidivy/progrese značně problematické, neboť charakter progresse významně ovlivňuje celkový stav pacienta a možnost použít protinádorovou léčbu, naše výsledky potvrzují její pozitivní vliv na další vývoj nemoci. Skupina léčených pacientů, bez ohledu na použitou modalitu léčby, zaznamenala signifikantně delší přežití od recidivy/progrese než pacienti na symptomatické terapii (7,0 vs 3,0 měsíců, HR = 0,5675, p = 0,0187), viz graf 6.

**Graf 3. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na celkovém stavu výkonnosti (PS).****Graf 4. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na přítomnosti pooperačního rezidua tumoru.**



Graf 5. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na věku.



Graf 6. Kaplan-Meierova analýza – čas přežití od recidivy/progrese (EFS) v závislosti na léčbě.

Tab. 5. Použitá léčba v době recidivy/progrese a ovlivnění délky života (EFS).

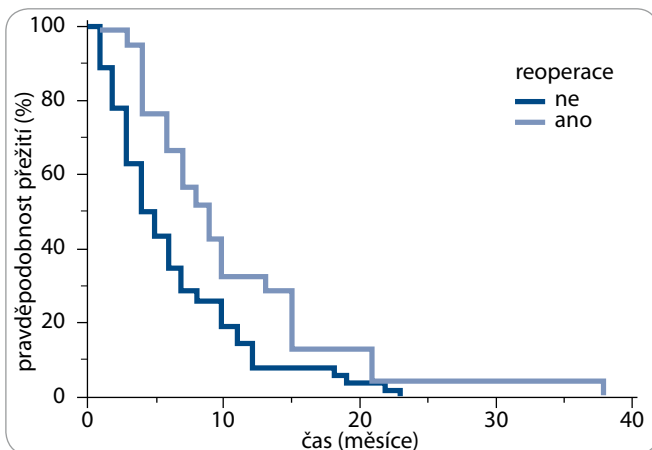
	Léčba relapsu/ progrese		Reoperace		Reiradiace		Paliativní chemoterapie	
n	ano	ne	ano	ne	ano	ne	ano	ne
přežití od progrese do úmrtí (měsíce)	46	21	21	46	8	59	39	28
p	7,0	3,0	9,0	4,0	11,0	5,0	6,0	4,5
HR	p = 0,0187		p = 0,0247		p = 0,1207		p = 0,4008	
n – počet	0,5675		0,5855		0,5883		0,8286	

Z pohledu významnosti použité metody měl největší benefit operační výkon. Pacienti, kteří podstoupili reoperaci, měli ve srovnání s ostatními pacienty EFS 9,0 vs 4,0 měsíce (HR = 0,5855, $p = 0,0247$)

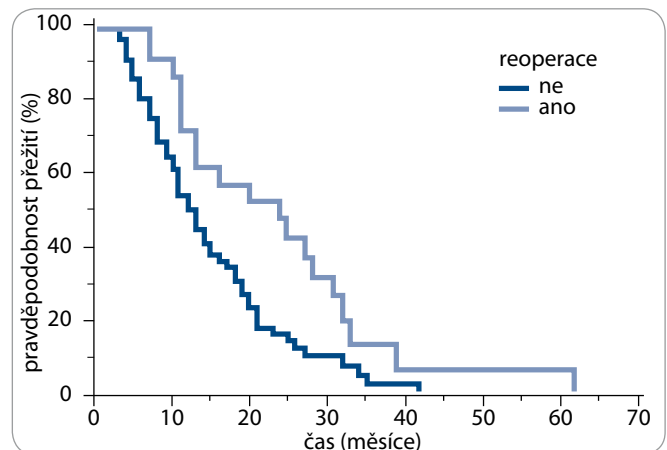
a OS 24,0 vs 12,5 měsíce (HR = 0,5325, $p = 0,0111$), viz graf 7 a 8. Samostatný vliv paliativní chemoterapie nebo reiradiace na prodloužení délky života od progrese nedosáhl statistické významnosti (tab. 5).

Toxicita léčby

Kromě výsledků léčby jsme se rovněž zájímali o její toxicitu. Výskyt závažné hematologické a nehematologické toxicity, hodnocené stupněm 3 a 4 (G3/4), je uveden v tab. 6. U hematologické toxicity byla ve srovnání se Stuppovým souborem častěji zaznamenána trombocytopenie (celkem 8 pacientů, 9%), ve třech případech s krvácivými projevy s nutností aplikací trombonáplavů. Leukopenie a neutropenie G3/4 byla také častější (celkem 5 pacientů, 6%), ve dvou případech kvůli probíhajícímu infektu s nutnou podporou myelopoézy (G-CSF). Důležité je také poukázat na často podceňovanou G3/4 lymfopenii. V našem souboru se vyskytla u celkem 22 pacientů (25%), ve 4 případech mohla mít podíl na rozvoji infekce (bez dopro-



Graf 7. Kaplan-Meierova analýza – čas přežití od recidivy/progrese (EFS) v závislosti na operabilitě.



Graf 8. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na možnosti chirurgické léčby progrese nemoci.

Tab. 6. Závažná toxicita (G3/4) dle NCI-CTC version 3.0 a komplikace konkomitantní chemoradioterapie (v průběhu a do 1 měsíce od ukončení).

Toxicita	G3	G4	G3+4 (MOU)	G3+4 (Stupp)
Hematologická				
anémie	1	0	1/86 (1 %)	1 (< 1 %)
leukopenie	1	4	5/86 (6 %)	7/284 (2 %)
neutropenie	1	4	5/86 (6 %)	12/284 (4 %)
lymfopenie	16	6	22/86 (25 %)	neuvedeno
trombocytopenie	4	4	8/86 (9 %)	9/284 (3 %)
Nehematologická				
hepatopatie	3	0	3/86 (3 %)	neuvedeno
pneumonie	6/86 (7 %), 4× nekomplikovaná, 2× atypická			3/284 (1 %)
plicní embolizace + flebotrombózy DKK		4/86 (5 %)		12/284 (4 %)
		6/86 (7 %)		
		3/86 (3 %)		
úmrtí	* 2× atypická pneumonie (<i>Pneumocystis carinii</i>) * 1× plicní embolizace			2/284 (1 %) * krvácení do mozku

vodné G3/4 neutropenie) i přes profylaxi sumetrolimem u většiny pacientů. U nehematologické toxicity jednoznačně dominovaly tromboembolické příhody, z nichž jedna byla fatální. Zanedbatelná nejsou ani dvě úmrtí na pneumocystovou pneumonii, z nichž jedna vznikla v terénu lymfopenie G4. Tento relativně vysoký výskyt toxicity měl zcela jistě vliv na indikaci adjuvantní léčby a tím pravděpodobně ovlivnil i medián PFS a OS a zřejmě i snížil procento pacientů žijících déle než 2 roky. Na základě známých vstupních klinických faktorů jsme se proto snažili blíže popsat skupinu pacientů, která je vystavena vyššímu riziku vážných nežádoucích účinků léčby. Dle našich zkušeností je evidentní, že především pacienti s PS 2 mají vyšší riziko komplikací při probíhající chemoradioterapii a tím i vyšší pravděpodobnost jejího předčasného ukončení.

Opačná situace nastala v případě adjuvantní léčby temozolomidem, tj. po ukončení chemoradioterapie, kde jsme závažnou toxicitu (G3/4) nepozorovali. Důvodem byla jistě selekce pacientů pro pokračování v adjuvantní léčbě.

Diskuze

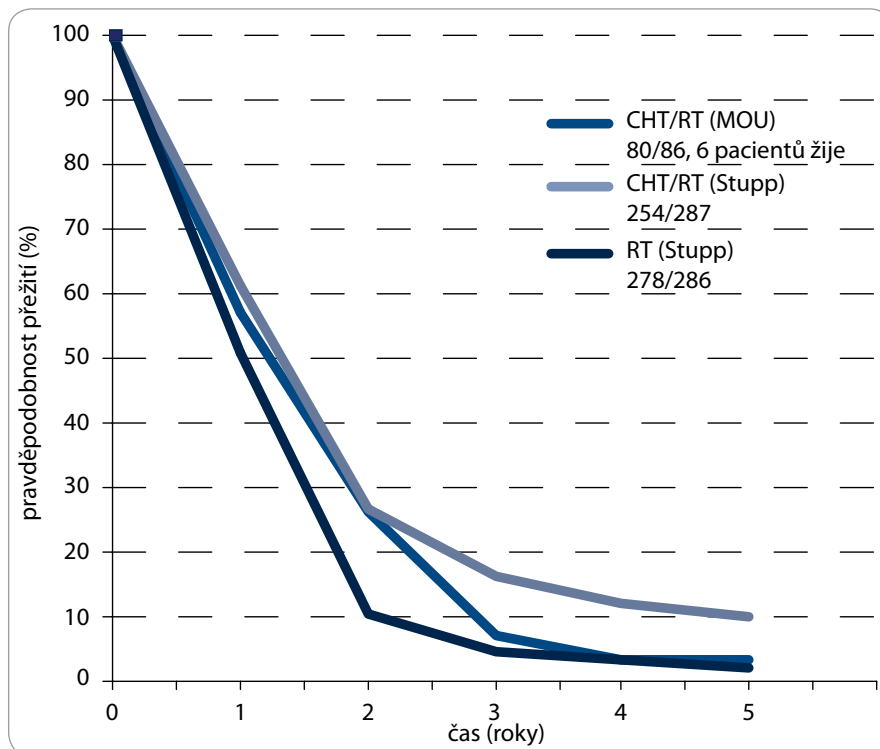
I v případě protinádorové léčby glioblastomů došlo v průběhu posledních 20 let k postupnému vývoji v otázce zařazení chemoterapie a typu cytostatik. Na počátku byly klinické studie zamě-

řeny zejména na hodnocení významu chemoterapie na bázi derivátů nitrosourey aplikovaných po chirurgickém zákroku a radioterapii u pacientů s high-grade gliomy. Dle metaanalýzy 12 klinických studií (GMT Group, 2002) zahrnujících přes 3 000 pacientů léčebných pooperačně samotnou radioterapií nebo současným podáním radioterapie a chemoterapie bylo zjištěno, že díky chemoterapii dochází k absolutnímu navýšení jednoletého přežití ze 40 % na 46 % a hraničnímu prodloužení mediánu přežití o 2 měsíce [6].

Od konce 90. let se začaly objevovat výsledky ze studií fáze II s konkomitantní chemoradioterapií s temozolomidem. V roce 2005 byly Stuppem publikovány výsledky průlomové studie fáze III, které potvrdily signifikantní vliv konkomitantní chemoradioterapie a následné adjuvantní chemoterapie s temozolomidem na prodloužení času bez progresu i mediánu celkového přežití ve srovnání s pacienty léčenými jen operací a radioterapií [7]. Režim použitý v této studii se stal novým standardem léčby pacientů s glioblastomy a je i základem srovnávacím režimem v klinických studiích s novými léky, především z oblasti cílené léčby. Diskuze, která stále probíhá, se týká zejména počtu cyklů adjuvantní chemoterapie po ukončení konkomitantní léčby a také dávkového schématu temozolomidu. Iniciální Stup-

pova studie byla opakovaně podrobena retrospektivním analýzám, jejichž cílem bylo popsat jednotlivé podskupiny pacientů a nalézt zásadní prognostické a prediktivní faktory. Poslední hodnocení s výsledky pětiletého sledování bylo publikováno v březnu roku 2009 [8]. Signifikantní vliv chemoradioterapie na délku přežití byl zaznamenán ve všech analyzovaných podskupinách, bez ohledu na věk či rozsah výkonu. Největší benefit z léčby z pohledu klinických faktorů měli pacienti po makroskopicky totální resekci, mladší 50 let, s performance statusem (PS) 0–1. V případě resekčního výkonu a následné kombinované chemoradioterapie se 5 let dožívalo cca 10 % pacientů versus 1–2 % pacientů, u kterých byla pooperačně aplikována pouze samotná radioterapie. Pokud pacient podstoupil pouze biopsii, byly jeho šance na pětileté přežití při použití konkomitantní chemoradioterapie cca 5 %, kdežto s pouhou radioterapií téměř nulové [8].

V našem souboru jsme rovněž zaznamenali signifikantní vliv radikality resekce a PS na celkové přežití. Věk byl jako prognostický faktor nesignifikantní, což mohlo být ovlivněno skladbou pacientů, kdy v souboru výrazně převažovali pacienti s PS 1 (74 %). Při srovnávání s výsledky Stuppova souboru jsme u našich pacientů dosáhli podobného dvouletého přežití, nicméně v pětiletém přežití



Graf 9. Křivky celkového přežití a orientační srovnání se Stuppovou studií.

jsou naše výsledky horší (podrobně viz tab. 2 a graf 9). Příčinou může být menší podíl pacientů po totálních resekcích (20% vs 39%) a nižší procento pacientů adjuvantně léčených temozolomidem po ukončené konkomitantní chemoradioterapii (40% vs 78%, viz tab. 1).

Naše studie má rovněž určité limity v možnosti přesného hodnocení léčebné odpovědi bezprostředně po primární chirurgické léčbě a po chemoradioterapii. V období od ledna 2003 až června 2005 nebylo vždy možné provádět pooperační MRI vyšetření k posouzení rezidua nádoru (bylo pouze CT vyšetření) a u části těchto pacientů nebylo k dispozici ani MRI za měsíc po ukončení konkomitantní chemoradioterapie. K hodnocení léčebné odpovědi bylo proto nejčastěji používáno CT vyšetření s i.v. kontrastem, u některých nejasných nálezů v kombinaci s PET vyšetřením, což nelze pokládat za optimální algoritmus poléčebného sledování. Dle dnešních doporučení má být pooperační MRI vyšetření provedeno do 24–72 hod po výkonu, další MRI vyšetření s odstupem 2–6 týdnů po ukončení konkomitantní chemoradioterapie a následně MRI kontroly v intervalu 2–4 měsíců

v průběhu adjuvantního temozolomidu a sledování.

Zajímavé bylo i srovnání výskytu závažné hematologické a nehematologické toxicity. V průběhu konkomitantní chemoradioterapie byla zaznamenána častější hematologická toxicita stupně G3/4, a to především trombocytopenie (9% vs 3%) a lymfopenie (25%), což opodstatňuje doporučení profylaktického podávání sumetrolimu. U nehematologické toxicity dominovaly tromboembolické příhody, viz tab. 6. Pacienti s PS 2 častěji konkomitantní léčbu nedokončili a jejich přežití bylo v řadě případů kratší než u podobných pacientů indikovaných k samotné radioterapii. Z toho vyplývá, že indikace konkomitantní chemoradioterapie u pacientů, kteří jsou po operaci v celkově horším klinickém stavu, musí být dobře zvážena. V případě, že kromě PS 2 jsou přítomny další negativní prognostické faktory, např. četné a závažné interkurence nebo inoperabilní nádor, je vhodnější volit pouze samotnou radioterapii.

Kromě klasických klinických prognostických faktorů je v současnosti diskutován i význam molekulárních prognostických a prediktivních faktorů. Za nadějný

prediktivní molekulární faktor se považuje stav metylace promotoru genu reparačního enzymu O⁶-Methylguanin-DNA-methyltransferázy (MGMT) [9–12]. Bohužel problémy se standardizací vyšetřovací metody komplikují zavedení vyšetřování tohoto faktoru do rutinní klinické praxe. Stav metylace MGMT u části našich pacientů je právě testován a výsledky budou publikovány později.

Další velmi významnou problematikou v této oblasti je léčba recidivy/progrese glioblastomu po předchozí primární léčbě. Pro určité pacienty může být metodou volby další neurochirurgický výkon, reiradiace nebo chemoterapie. Výsledky paliativní chemoterapie založené na derivátech nitrosourey v našem souboru nebyly nijak přesvědčivé. Četnost léčebných odpovědí se pohybovala do 10%, trvání bylo krátkodobé, medián času do progrese se pohyboval kolem 3 měsíců. Podobné výsledky byly dosaženy i v případě opakovaní radioterapie, jejíž aplikace je omezena předchozím ozařováním. Naopak i naše zkušenosti jednoznačně potvrzují, že u vybraných pacientů může být významným přínosem reoperace.

Určité zlepšení léčebných výsledků u rekurentních glioblastomů by mohly přinést dose-dense a metronomické režimy s temozolomidem [13,14]. Jejich potenciální účinnost i po selhání režimů se standardně dávkovaným temozolomidem je vysvětlována odlišným patofyziologickým mechanismem působení metronomické protinádorové léčby. Metronomické režimy převyšují dávkovou intenzitou standardní režimy, mohou působit antiangiogenně a díky kontinuálnímu podávání mohou způsobovat chronickou depleci reparačního enzymu MGMT. K dnešnímu datu však neproběhla žádná klinická studie fáze III, která by tyto hypotézy potvrdila. V současné době probíhá řada klinických studií s cílenou léčbou a v této souvislosti jsou i hledány nové molekulární prognostické faktory [15]. Nejčastěji se jedná o léčiva cílená proti mechanismům angiogeneze [16,17], signálním drahám receptorů pro růstové faktory [18–20], m-TOR [21], integrinům [22]. V tomto směru nejnadějnějších výsledků dosáhl bevacizumab [23,24], který je v USA již doporučen

k léčbě rekurentních high-grade gliomů jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií. Začlenění bevacizumabu do první linie léčby je konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem je nyní předmětem probíhajících klinických studií fáze III (AVAglio, RTOG 0825) [25]. Z dalších testovaných léčiv měl nadějně výsledky ve studiích fáze II orální inhibitor receptoru pro VEGF – cediranib [26]. Bohužel studie fáze III tato očekávání nepotvrdila [27]. Další studie fáze III probíhá také s inhibitorem integrinů – cilengitidem. Tento preparát je zkoušen v rámci první linie léčby se Stuppovým režimem u pacientů s přítomnou metylací promotoru genu pro MGMT.

Závěr

K dosažení optimálních výsledků léčby pacientů s glioblastoma multiforme je nutné, aby léčebná strategie byla vedena multidisciplinárním týmem. Standardní komplexní léčba je v současnosti založena na chirurgickém výkonu s maximální radikalitou při současném zachování kvality života, následováním konkomitantní aplikací radioterapie a chemoterapie s temozolomidem, který dále pokračuje i v adjuvantní léčbě. Větší benefit z uvedené léčby lze očekávat u pacientů po makroskopicky totální resekci, mladších 50 let, s performance statusem 0–1 a přítomností metylace promotoru genu reparačního enzymu MGMT. Důležitým faktorem pro rozhodování o indikaci konkomitantní chemoradioterapie je i potenciální toxicita léčby vedoucí k jejímu předčasnému ukončení a v konečném důsledku kratšímu přežití než při radioterapii samotné. Proto je nezbytné každého pacienta posuzovat individuálně. Dle našich zkušeností musíme být zvláště opatrní s indikací chemoradioterapie u pacientů s PS 2. Dalším důležitým faktorem je také léčba recidivy/progrese onemocnění po předchozí primární léčbě. Na zá-

kladě našich výsledků je evidentní, že u vybraných pacientů může být významným přínosem reoperace. Ve snaze zlepšit léčebné výsledky proběhla a probíhá v posledních letech řada klinických studií s cílenou léčbou. Nejdále je výzkum v oblasti inhibice angiogeneze, především s bevacizumabem. Výsledky těchto studií mohou zlepšit obecně špatnou prognózu pacientů s glioblastomy.

Literatura

1. Laws ER, Parney IF, Huang W et al. Glioma Outcomes Investigators. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003; 99(3): 467–473.
2. Hentschel SJ, Sawaya R. Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cancer Control* 2003; 10(2): 190–114.
3. Walker MD, Green SB, Byar DP et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303(23): 1323–1329.
4. Kala M, Cwiertka K, Hajdúch M. Nové trendy v chemoterapii nádorů mozku – léčba dle histologických diagnóz. *Klin Onkol* 2000; 13(4): 107–111.
5. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71(8): 2585–2597.
6. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359(9311): 1011–1018.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987–996.
8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 459–466.
9. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 997–1003.
10. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343(19): 1350–1354.
11. Hegi ME, Diserens AC, Godard S et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblas-

toma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004; 10(6): 1871–1874.

12. Paz MF, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I et al. CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme methyltransferase predicts response to temozolomide in primary gliomas. *Clin Cancer Res* 2004; 10(15): 4933–4938.
13. Perry JR, Bélanger K, Mason WP et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 2051–2057.
14. Wick A, Pascher C, Wick W et al. Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *J Neurol* 2009; 256(5): 734–741.
15. Nečaslová E, Kuglík P, Cejpek P et al. Studium polyzomie chromozomu 7, monozomie chromozomu 10, amplifikace genu EGFR a delece genu p53 u multifonního glioblastomu pomocí metody fluorescenční in situ hybridizace (FISH). *Klin Onkol* 2006; 19(1): 9–14.
16. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285(21): 1182–1186.
17. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 1999; 18(4): 708–715.
18. Neyns B, Sadones J, Joossens E et al. Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol* 2009; 20(9): 1596–1603.
19. Rich JN, Reardon DA, Peery T et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 133–142.
20. Peereboom DM, Shepard DR, Ahluwalia MS et al. Phase II trial of erlotinib with temozolomide and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2010; 98(1): 93–99.
21. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(23): 5294–5304.
22. Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T et al. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008; 26(34): 5610–5617.
23. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4722–4729.
24. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4733–4740.
25. Radiation Therapy Oncology Group 0825, American College of Radiology. Phase III double-blind placebo-controlled trial of conventional concurrent chemoradiation and adjuvant temozolomide plus bevacizumab versus conventional concurrent chemoradiation and adjuvant temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma [online]. September 29, 2009. Cited 2010-01-20. Available from: <http://www.rtog.org/members/protocols/0825/0825.pdf>.
26. Batchelor TT, Duda DG, di Tomaso E et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(17): 2817–2823.
27. Batchelor T, Mulholland P, Neyns B et al. A phase III randomized study comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, with lomustine alone in recurrent glioblastoma patients. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 8): viii4.

Léčba pacientů s relabovaným/refraktérním Hodgkinovým lymfomem

Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma

Mociková H.¹, Pytlík R.², Raida L.³, Sýkorová A.⁴, Marková J.¹, Král Z.⁵, Jindra P.⁶, Steinerová K.⁶, Válková V.⁷, Trnková M.⁸, Vacková B.², Trněný M.^{2,7}, Indrák K.³, Belada D.⁴, Mayer J.⁵, Koza V.⁶, Kozák T.¹

¹ Oddělení klinické hematologie, FN Královské Vinohrady Praha

² I. interní klinika VFN Praha

³ Hematoonkologická klinika, FN Olomouc

⁴ Klinika hematoonkologie, FN Hradec Králové

⁵ Interní hematoonkologická klinika, FN Brno

⁶ Oddělení hematoonkologie, FN Plzeň

⁷ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁸ Národní registr kmenových buněk ČR-datacentrum

Souhrn

Východiska: Tato retrospektivní studie hodnotila výsledky léčby u relabovaných/refraktérních pacientů s Hodgkinovým lymfomem (HL), u kterých byla provedena autologní transplantace periferních kmenových buněk (ASCT). **Soubor pacientů a metody:** Analyzovali jsme 194 pacientů s HL léčených ASCT v letech 2000–2009. Přežití bylo hodnoceno Kaplan-Meierovou metodou. Rozdíly v přežití mezi podskupinami byly srovnávány log-rank testem. **Výsledky:** Nejlepší dosažené odpovědi po ASCT: 124 kompletních a 35 parciálních remisí, 2 stabilní nemoci a 33 pacientů relabovalo/progredovalo. V mediánu sledování 44 měsíců po ASCT 70 pacientů progredovalo/relabovalo. 37 z nich bylo léčeno záchrannou chemoterapií s radioterapií nebo bez radioterapie, u 25 pacientů byla provedena alogenní transplantace kmenových buněk (SCT), 4 pacienti podstoupili druhou ASCT a 4 další léčbu odmítli. 5leté celkové přežití po ASCT bylo 71 % a přežití bez progresu/relapsu 54 %. Medián přežití 70 relabujících pacientů po ASCT byl 16,9 měsíce. Medián přežití pacientů po alogenní SCT byl 31,8 měsíce a u pacientů léčených jinými modalitami 12,4 měsíce ($p = 0,21$). Celková úmrtnost byla 26,3 % (51/194 pacientů): Na progresi/relaps HL zemřelo 13,4 % pacientů a 12,9 % pacientů zemřelo z jiného důvodu. **Závěr:** Účinnost ASCT byla potvrzena u 54 % přežívajících pacientů bez relapsu/progrese. Medián přežití po selhání ASCT je relativně krátký. Statisticky nesignifikantně je prodloužené celkové přežití po alogenní SCT ve srovnání s ostatními léčebnými metodami.

Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – relaps – záchranná léčba – transplantace kmenových buněk

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

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

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

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



MUDr. Heidi Mociková, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie
FN Královské Vinohrady

Šrobárova 50

100 34 Praha 10

e-mail: heidi.mocikova@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 8. 2010

Přijato/Accepted: 2. 12. 2010

Summary

Backgrounds: This retrospective study evaluated treatment outcomes in patients undergoing autologous stem cell transplantation (ASCT) for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL). **Patients and Methods:** Overall, 194 HL patients treated with ASCT between 2000 and 2009 were analyzed. Survival was calculated using Kaplan-Meier method and differences in survival between subgroups with log-rank test. **Results:** Best responses observed after ASCT: 124 complete and 35 partial remissions, 2 patients with stable disease and 33 relapses/progressions. During a median follow-up of 44 months, seventy patients after ASCT progressed/relapsed. Thirty-seven patients received salvage chemotherapy only with or without radiotherapy, 25 underwent allogeneic stem cell transplantation (SCT), 4 the second ASCT and 4 refused treatment. 5-year overall survival after ASCT was 71% and progression-free survival 54%. Median survival of the 70 patients relapsing after ASCT was 16.9 months. Median survival in patients after allogeneic SCT was 31.8 months and 12.4 months in patients treated with other modalities ($p = 0.21$). Overall mortality was 26.3% (51/194 patients): 13.4% progressions/relapses of HL and 12.9% non-relapse mortality. **Conclusion:** Efficacy of ASCT was confirmed in 54% progression-free survivors. Median survival after ASCT failure is relatively short. There is a slightly longer overall survival after allogeneic SCT, although not statistically significant when compared to other approaches.

Key words

Hodgkin lymphoma – relapse – salvage therapy – stem cell transplantation

Úvod

Hodgkinův lymfom je ve většině případů vyléčen první linií léčby; v počátečních stádiích HL s příznivými prognostickými faktory jsou relapsy vzácné [1], ale u pacientů s nepříznivými prognostickými

faktory se relapsy vyskytují v 10–15 % [2]. V pokročilých stádiích HL při dlouhodobém sledování je výskyt relapsů 20 % [3]. Ve srovnání s klasickou chemoterapií je ASCT účinnější a představuje standardní léčbu u relabovaných/refrakterních pa-

cientů s HL. K selhání ASCT dochází přibližně v 50 % případů [4,5]. Optimální léčba relapsu HL po ASCT je nejasná. Léčebné možnosti pacientů s relapsem po ASCT zahrnují záchrannou chemoterapii a/nebo radioterapii, druhou ASCT, alogenní SCT a léčbu nově vyvinutými léky v rámci klinických studií. V literatuře jsou publikovány studie s různými chemoterapeutickými režimy nebo s imunoterapií, ale vzhledem k malému počtu pacientů nelze na jejich základě dělat definitivní závěry [6–8]. Role radioterapie v relapsu HL po ASCT je omezená, protože většina pacientů již byla ozářena v rámci první linie léčby. Radioterapii je možné aplikovat u relapsů v místech, která předtím nebyla ozářena [9]. Ve srovnání s chemoterapií může alogenní transplantace prodloužit přežití vysoce rizikových pacientů s HL [10]. Alogenní SCT u opakovaných relapsů HL je nadále předmětem diskuze kvůli vysoké peritransplantační úmrtnosti (TRM) [11]. Slibné jsou výsledky s použitím režimů s redukovanou intenzitou [12]. Tato retrospektivní studie hodnotila výsledky léčby pacientů s HL, kteří byli léčeni autologní transplantací v 7 transplantačních centrech v České republice.

Tab 1. Charakteristika pacientů při autologní transplantaci (n = 194).

pohlaví, mužské/ženské	99/95	
věk při autologní transplantaci, medián (rozsah), roky	33 (18–64)	
Histologický podtyp HL	Počet pacientů	%
nodulární sklerosa	113	58,2
smíšená buněčnou	38	19,6
nodulární lymfocytární predominance	11	5,7
lymfocytární deplece	3	1,5
neklasifikované	29	15,5
Ann Arbor klinické stadium v relapsu		
I/II	108	55,7
III/IV	86	44,3
GHSG prognostické skóre		
0–1	145	74,7
2	40	20,7
3	9	4,6
Záchranné režimy před autologní transplantací (počet cyklů, rozsah)		
DHAP, ESHAP (2–4)	139	
ICE (2–6)	19	
CEVD (1–4)	12	
IVE, VIM (1–4)	11	
ABVD (4–6)	7	
DexaBEAM (1–3)	6	

HL – Hodgkinův lymfom; DHAP – dexametazon, cytarabin, cispatina; ESHAP – etoposid, cytarabin, cisplatina, metylprednisolon; ICE – ifosfamid, karboplatina, etoposid; CEVD – lomustin, etoposid, vindesin, dexametazon; IVE – ifosfamid, epirubicin, etoposid; VIM – etoposid, ifosfamid, metotrexát; ABVD – doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin; DexaBEAM – dexametazon, karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan

Soubor pacientů a metody

Soubor pacientů

Do retrospektivní analýzy bylo zařazeno 194 hodnotitelných pacientů s relapsem/refrakterním HL, u kterých byla provedena ASCT v letech 2000–2009; všichni pacienti podepsali informovaný souhlas. Charakteristiky pacientů

jsou uvedeny v tab. 1. U pacientů s relapsem byly pro účely této studie vyhodnoceny prognostické faktory podle prognostického skóre navrženého německou studijní skupinou pro Hodgkinův lymfom – German Hodgkin Study Group (GHSg) [13]: relaps do 12 měsíců od ukončení první linie léčby, klinické stadium a hladina hemoglobinu v relapsu. Definice primárně refrakterního HL zahrnovala následující kritéria: regrese nemoci < 50 % po 4–6 cyklech chemoterapie s antracyklinem a progresi nemoci v průběhu indukční léčby nebo do 90 dnů po ukončení první linie léčby [14]. 12 (6,2 %) pacientů splňovalo kritéria primárně refrakterního HL. Na základě zkušeností jednotlivých transplantacních center byl zvolen typ a počet cyklů záchranného režimu před ASCT (tab. 1). Odpověď na záchrannou léčbu a na transplantaci kmenových buněk byla ve všech případech hodnocena pomocí počítačové tomografie (CT), viz tab. 2. 76 (39 %) pacientů bylo vyšetřeno pozitronovou emisní tomografií (PET) po záchranné chemoterapii před ASCT s dosažením PET negativy u 56 z nich. Jedna ASCT byla provedena u 184 pacientů. Přípravný režim: BEAM (karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) [5] byl podán 179 pacientům, režim melfalan a mitoxantron dostali dva pacienti. U dvou dalších pacientů ve věku nad 60 let byl použit modifikovaný BEAM a u jednoho pacienta cyklofosfamid s busulfanem. Do programu tandemové ASCT bylo zařazeno celkem 10 pacientů: První přípravný režim obsahoval melfalan s mitoxantronem a druhý přípravný režim BEAM. Tři (1,5 %) pacienti byli ozáření před ASCT a 50 (25,8 %) pacientů po ASCT. Nejlepší dosažené odpovědi po ASCT jsou uvedeny v tab. 2.

Statistika

Celkové přežití (OS) a přežití bez relapsu/progrese (PFS) od data ASCT byly hodnoceny Kaplan-Meierovou metodou. Přežití pacientů v relapsu po ASCT bylo hodnoceno od data relapsu. Různé způsoby záchranné léčby po selhání ASCT a jejich vliv na přežití byly srovnány pomocí log-rank testu. Ke zpracování dat byl použit software SPSS13.0.

Tab. 2. Nejlepší celková odpověď na záchrannou léčbu a po autologní transplantaci u relabovaných/refrakterních pacientů s Hodgkinovým lymfomem (n = 194).

Odpověď	Nejlepší odpověď na záchrannou léčbu počet pacientů (%)	Nejlepší odpověď po autologní transplantaci počet pacientů (%)
kompletní remise, (ne)potvrzená	54 (28)	124 (64)
parciální remise	105 (54)	35 (18)
stabilní nemoc	12 (6)	2 (1)
relaps/progrese	23 (12)	33 (17)

Výsledky

Typy záchranných režimů a počet jejich cyklů se v jednotlivých centrech lišily, ale rozdíl v odpovědi na různé záchranné režimy (hodnocené pomocí CT) byl statisticky nesignifikantní ($p = 0,7$). Celkem 11 (55 %) z 20 PET pozitivních pacientů a 14 (25 %) z 56 pacientů PET negativních před ASCT relabovalo po ASCT. V univariační analýze byl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl ve 2letém OS a PFS mezi PET negativními a PET pozitivními pacienty (OS: 90,3 % vs 61,4 %, $p = 0,009$, PFS: 72,7 % vs 36,1 %, $p = 0,01$).

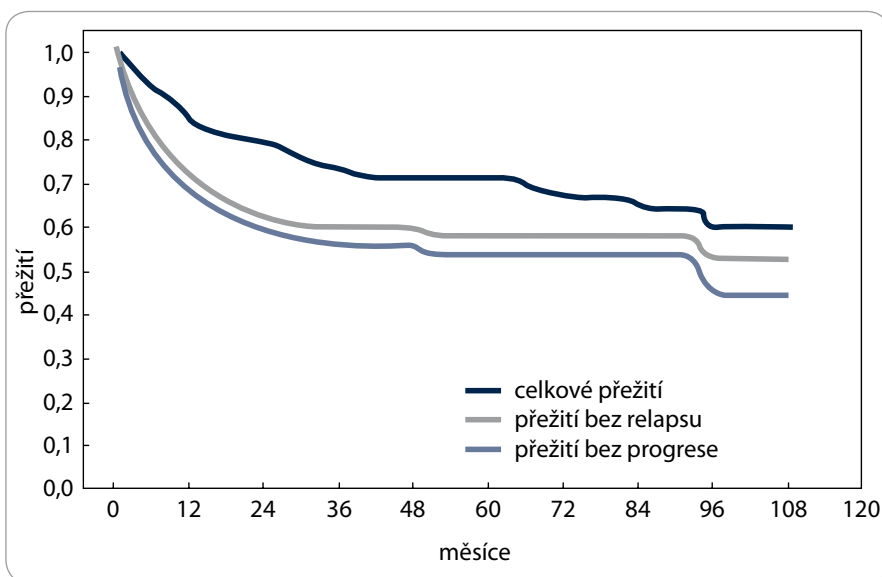
Medián sledování pacientů byl 44 měsíců (rozsah 3–108). Výsledky 194 pacientů po ASCT jsou následující: 5leté OS bylo 71 % (95 % interval spolehlivosti, confidence interval [CI], 4–79 %, medián nedosažen) a PFS 54 % (95 % CI, 46–62 %, medián 86 měsíců), obr. 1. 5leté OS

a PFS po jedné ASCT se statisticky signifikantně nelišilo ve srovnání s tandemovou ASCT (OS: 72 % vs 50 %, $p = 0,16$; PFS: 54 % vs 40 %, $p = 0,28$).

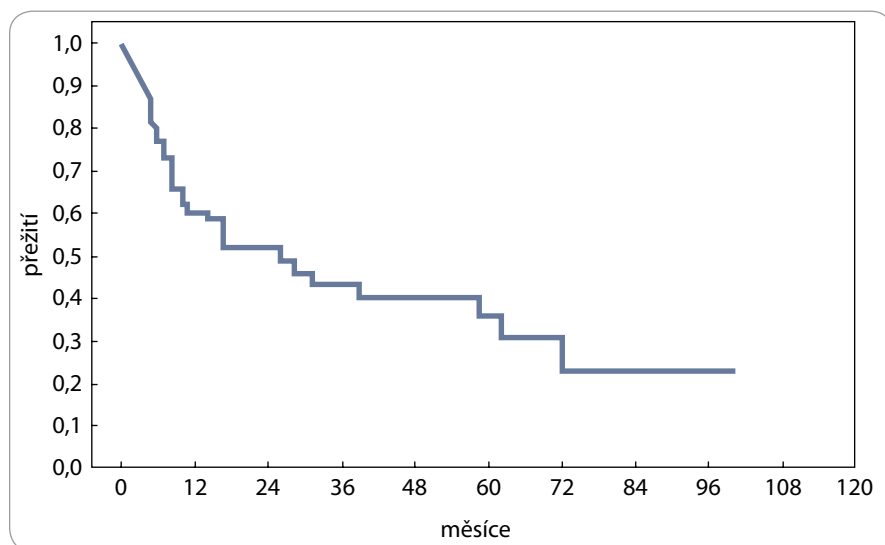
U 86 pacientů ASCT selhala: 10/194 pacientů zemřelo do 100 dnů po ASCT na toxicitu léčby, 6 pacientů zemřelo na jiné příčiny v pozdějším období: 3 infekce, 1 kardiální selhání, 1 embolizace do plic, 1 cévní mozková příhoda. 70 pacientů relabovalo/progredovalo po ASCT s mediánem doby do progrese/relapsu 5,4 měsíce po ASCT (rozsah 0,3–95,4). Celkově zemřelo 51/194 (26,3 %) pacientů. Medián OS 70 pacientů od relapsu po ASCT byl 16,9 měsíce (obr. 2).

Léčba pacientů v relapsu po ASCT

Čtyři pacienti odmítli jakoukoliv další léčbu a dva z nich zemřeli na progresi HL. Dva pacienti žijí s aktivním HL. Různé



Obr. 1. Přežití pacientů s HL po autologní transplantaci.



Obr. 2. Medián přežití u relabovaných nebo progredujících pacientů s HL po autologní transplantaci.

záchranné chemoterapeutické režimy (rozsah 2–4 cykly) byly použity u 66 pacientů [15–17]. Záchrannou chemoterapii bez následné transplantace podstoupilo 37 pacientů: 27 progredovalo (73 %), ale 10 zůstalo bez progresu (27 %). Čtyři pacienti byly chemosenzitivní na záchrannou léčbu a po přípravném režimu BEAM dostali druhou ASCT. Všichni jsou naživu, dva bez progresu onemocnění a dva s aktivním HL.

25 pacientů bylo léčeno alogenní SCT: 23 dostalo přípravný režim s redukovanou intenzitou (fludarabin a melfalan 12, fludarabin a cyklofosfamid 7, fludarabin a busulfan 1, fludarabin s cyklofosfamidem a celotělovým ozářením 1, fludarabin s celotělovým ozářením 1, cyklofosfamid 1) a 2 pacienti byli léčeni myeloablativním režimem (busulfan a cyklofosfamid) [11,18–20]. 21 relabovaných pacientů bylo ozářeno po záchranné léčbě nebo po alogenní SCT. Čtyři pacienti v následném relapsu/progresu byli léčeni dárčovskými lymfocytárními infuzemi (DLI) v rozsahu 1–6 bez dosažení odpovědi.

Medián OS od relapsu po ASCT u pacientů léčených s alogenní SCT nebo bez ní byl 31,8, resp. 12,4 měsíce, rozdíl nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,21$). Medián PFS od relapsu po ASCT u pacientů léčených alogenní transplantací nebo bez ní byl 12,4, resp. 9,2 měsíce ($p = 0,14$), rozdíl nebyl statisticky signifikantní.

Diskuze

Záchranná chemoterapie s následnou ASCT je standardní léčbou u relabujících/refrakterních pacientů, ale vyřízení je dosaženo pouze u poloviny z nich [4,5]. V naší studii jsme analyzovali výsledky ASCT u 194 pacientů a následnou léčbu při dalším relapsu/progresu. Účinnost ASCT byla v naší skupině potvrzena u 54 % pacientů bez následného relapsu/progresu. Tyto výsledky jsou shodné s literárními daty. Odpověď na záchrannou chemoterapii před ASCT je nejdůležitějším prognostickým faktorem, který ovlivňuje další osud pacientů po ASCT [5,21]. Podle literárních údajů je odpověď na záchranné režimy 60–88 % [5,15–17,21–24]. Účinnost záchranných režimů ve druhé linii léčby dosud nebyla v randomizovaných studiích porovnávána. Nepřítomnost všeobecně uznaného standardu ve druhé linii léčby vedla k variabilitě záchranných režimů, které 7 transplantačních center v České republice použilo podle svých zkušeností. Celková dosažená odpověď na záchrannou léčbu byla 63–100 %.

Podle studie Jabboura et al negativní PET po záchranné léčbě před ASCT předpovídá snížené riziko relapsu po ASCT [25]. Předtransplantační pozitivita PETu byla v našem souboru pacientů statisticky signifikantní pro 2leté celkové přežití i přežití bez relapsu/progresu po transplantaci. ASCT ve srovnání s před-

transplantační záchrannou léčbou nevedla u našich pacientů k vyššímu počtu celkových odpovědí (kompletní a parciální remise), ale významný počet pacientů s parciální remisí dosáhl kompletní remise po ASCT. Radioterapie může zlepšit léčebné výsledky a dlouhodobé přežití u pacientů, kteří předtím nebyli ozáření v místech relapsu [24,26]. Relativně vysoký počet, 24 (45 %) z 53 pacientů ozářených buď před, nebo po ASCT, následně relaboval. Na základě našich výsledků nelze jednoznačně potvrdit účinnost radioterapie v této indikaci. U vysoce rizikových pacientů (chemorezistentní nebo pacienti s ≥ 2 rizikovými faktory: relaps/progrese ≤ 12 měsíců, stadium III nebo IV v relapsu, relaps v místě ozáření) je vhodné zvážit tandemovou ASCT [27]. Naše skupina vysoce rizikových pacientů indikovaných k tandemové ASCT zahrnovala 3 chemorefrakterní pacienty a 6 pacientů s ≥ 2 rizikovými faktory. Jen jeden z 10 pacientů měl jeden nepříznivý prognostický faktor. Výsledky pacientů po tandemové ASCT nebyly statisticky signifikantně odlišné ve srovnání s pacienty s jednou ASCT. Toto pozorování může být ovlivněno nízkým počtem tandemových transplantací v našem souboru. Význam tandemové ASCT je nutné ověřit v prospektivní studii na větším souboru pacientů s jasnou definicí prognostických faktorů včetně PET a jednotně stanovenými režimy pro první a druhou ASCT u relabovaných/refrakterních pacientů s Hodgkinovým lymfomem. 70 pacientů relabovalo/progredovalo po ASCT a medián jejich celkového přežití byl relativně krátký – 16,9 měsíce. Podle literárních údajů se udává medián přežití pacientů, u kterých selhala ASCT, v rozptýlení 12–25 měsíců [28,29]. 29 (41 %) pacientů se podrobilo druhé transplantaci: 4 autologní a 25 alogenní. Data týkající se druhé, autologní transplantace jsou omezená. Druhá ASCT má nižší peritransplantační úmrtnost (11 %) ve srovnání s alogenní transplantací a může se zvážit u pacientů, kteří relabují v dlouhodobém odstupu od první ASCT, jsou v celkově dobrém stavu, zůstávají chemosenzitivní při další linii záchranné chemoterapie a nemají vhodného dárce pro alogenní SCT [30]. U pacientů refrakterních

ních na záchrannou chemoterapii není druhá ASCT účinná. Všichni 4 pacienti z našeho souboru byli chemosenzitivní na záchrannou léčbu, podstoupili druhou autologní transplantaci a žijí (2 v remisi a 2 s aktivním HL). Z této malé skupiny pacientů nelze vyvozovat definitivní závěry ohledně účinnosti druhé ASCT.

Role alogenní SCT u pacientů s relapsem/refrakterním HL zatím není jasně určena. Výsledky alogenní SCT s režimy s redukovanou intenzitou jsou slibné (PFS 20–31 %, OS 37–59 %) a podporují teorii o protinádorovém působení štěpu proti HL [12,31,32]. Relaps/progrese HL nadále zůstávají hlavním problémem dokonce i po alogenní transplantaci. Pacienti, kteří dostali méně linií předchozí léčby a dosáhli kompletní remise, mají signifikantně nižší riziko progrese [20]. Po alogenní transplantaci byl zjištěn trend lepšího PFS a OS v relapsu po ASCT ve srovnání s relabovanými pacienty, kteří nebyli znovu transplantováni (medián PFS 12,4 vs 9,2 měsíce a medián OS 31,8 vs 12,4 měsíce), ale tyto rozdíly nebyly statisticky signifikantní ($p = 0,14$ a $p = 0,21$). Tento výsledek je pravděpodobně ovlivněn malým počtem pacientů a rizikovými faktory před alogenní transplantací: 14/25 progresí/relapsů do 6 měsíců po ASCT a 15/25 chemorefrakterních HL. Podle literatury mohou dárcovské lymfocytární infuze navozením reakce štěpu vůči HL zlepšit celkový výsledek alogenní transplantace [33,34]. Podání dárcovských lymfocytárních infuzí našim 4 pacientům v relapsu po alogenní transplantaci nevedlo k dosažení odpovědi.

Závěr

Naše data potvrdila účinnost ASCT u 54 % pacientů s HL, kteří nerelabovali po autologní transplantaci. Medián přežití po selhání ASCT je relativně krátký: 16,9 měsíce. Po alogenní transplantaci je patrný trend delšího přežití, který je ale statisticky nesignifikantní ve srovnání s ostatními konvenčními záchrannými postupy. Na základě našich výsledků se nelze vyjádřit k roli druhé autologní transplantace. Nové léky, jako jsou SGN-35, inhibitory m-TOR a inhibitory histon deacetylázy, se v současnosti zkoušejí v klinických studiích u relabovaných/refrakterních pacientů s HL.

Literatura

1. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 2000–2005.
2. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1916–1927.
3. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2386–2395.
4. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341(8852): 1051–1054.
5. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065–2071.
6. Venkatesh H, Di Bella N, Flynn TP et al. Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004; 5(2): 110–115.
7. Spencer A, Reed K, Arthur C. Pilot study of an outpatient-based approach for advanced lymphoma using vinorelbine, gemcitabine and filgrastim. *Intern Med J* 2007; 37(11): 760–766.
8. Oki Y, Pro B, Fayad LE et al. Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008; 112(4): 831–836.
9. Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141(1): 3–13.
10. Castagna L, Sarina B, Todisco E et al. Allogeneic stem cell transplantation compared with chemotherapy for poor-risk Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(4): 432–438.
11. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996; 14(2): 572–578.
12. Sureda A, Robinson S, Canals C et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 455–462.
13. Josting A, Franklin J, May M et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 221–230.
14. Josting A, Reiser M, Rueffer U et al. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? *J Clin Oncol* 2000; 18(2): 332–339.
15. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al. Ifosfamide, gemcitabine and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(1): 35–41.
16. Todd T, Raj S, Camilleri D et al. Intermediate dose gemcitabine-cisplatin combination chemotherapy without treatment delay for cytopenia followed by autografting: a new standard of care in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma? *Ann Hematol* 2009; 88(11): 1107–1112.
17. Validire P, Fermé C, Brice P et al. A multicenter study of gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients. *Anticancer Drugs* 2008; 19(3): 309–315.
18. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the upda-

ted M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica* 2008; 93(2): 257–264.

19. Khouri IF, Keating M, Körbling M et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2817–2824.
20. Robinson SP, Sureda A, Canals C et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94(2): 230–238.
21. Josting A, Rudolph C, Mapara M et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16(1): 116–123.
22. Bishton MJ, Lush RJ, Byrne JL et al. Ifosfamide, etoposide and epirubicin is an effective combined salvage and peripheral blood stem cell mobilisation regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Br J Haematol* 2007; 136(5): 752–761.
23. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97(3): 616–623.
24. Schellong G, Dörffel W, Claviez A et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPO-H-HD study group. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 6181–6189.
25. Jabbour E, Hosing C, Ayers G et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 109(12): 2481–2489.
26. Josting A, Nogova L, Franklin J et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1522–1529.
27. Morschhauser F, Brice P, Fermé C et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5980–5987.
28. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 326–333.
29. Moskowitz AJ, Perales MA, Kewalramani T et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 146(2): 158–163.
30. Smith SM, van Besien K, Carreras J et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(8): 904–912.
31. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(11): 1279–1287.
32. Devetten MP, Hari PN, Carreras J et al. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(1): 109–117.
33. Peggs KS, Sureda A, Qian W et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes. *Br J Haematol* 2007; 139(1): 70–80.
34. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 765–770.

Prostate Cancer Incidence and Mortality in Selected Countries of Central Europe

Incidencia a mortalita na karcinóm prostaty vo vybraných krajinách strednej Európy

Ondrusova M.¹, Muzik J.², Kliment J.³, Gulis G.⁴, Ondrus D.⁵

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

² Institute of Biostatistics and Analyses at the Faculty of Medicine and the Faculty of Science of the Masaryk University, Brno, Czech Republic

³ Department of Urology, Comenius University, Jessenius Faculty of Medicine, Martin, Slovak Republic

⁴ Unit for Health Promotion Research, Institute of Public Health, University of Southern Denmark, Esbjerg, Denmark

⁵ 1st Department of Oncology, Comenius University, Faculty of Medicine, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Backgrounds: This paper analyzes the incidence and mortality of prostate cancer in the Slovak (SR) and Czech (CR) Republics (as Central European countries with population-based cancer registries) before and after the introduction of PSA testing, the possible reasons for any differences disclosed, and compares the results with selected regions and countries around the world. **Material, Methods and Results:** In SR, the age-adjusted incidence of prostate cancer rose from 14.6/100,000 in 1968 to 36.2/100,000 in 2005. The estimated annual increase of incidence from 1968 to 1991 (before nation-wide PSA testing) was 0.421 and 1991–2003 it reached 0.941. The mortality rates rose from 7.3/100,000 in 1968 to 14.9/100,000 in 2005. The increase in incidence occurred faster in CR than in SR, from 15.8/100,000 in 1977 to 59.5/100,000 in 2005. The estimated annual increase of incidence in CR in 1977–1991 was 0.581, while in 1991–2003 it reached 1.981. Before 1991, mortality rose more sharply in CR than in SR while after the introduction of PSA testing mortality stabilized more quickly in the CR than in SR. In SR a significant reduction of mortality was observed after 2002 and is probably affected by more factors than those associated with the increase in PSA testing. **Conclusion:** The difference in the incidence and mortality of prostate cancer in SR and in CR results from a difference in the intensity of PSA testing as well as from the earlier introduction of effective treatment in CR.

Key words

cancer – incidence – mortality – prostate – PSA

Súhrn

Východiská: Predkladaná publikácia analyzuje incidenciu a mortalitu na karcinóm prostaty v Slovenskej republike (SR) a Českej republike (ČR) (predstaviteľov krajín strednej Európy s populačnými onkologickými registrami) pred a po zavedení vyšetřovania PSA, pátro po možných zdôvodneniach rozdielov ich vývoja a porovnáva výsledky s vybranými regiónmi a krajinami sveta. **Materiál, metódy a výsledky:** Štandardizovaná incidencia karcinómu prostaty v SR stúpla z hodnoty 14,6/100 000 v roku 1968 na 36,2/100 000 v roku 2005. Očakávaný ročný nárast incidence bol v rokoch 1968–1991 (pred zavedením PSA vyšetřovania do klinickej praxe) 0,421, avšak v rokoch 1991–2003 už 0,941. Mortalita vzrástla z hodnoty 7,3/100 000 v roku 1968 na 14,9/100 000 v roku 2005. Incidencia rástla rýchlejšie v ČR ako v SR, z 15,8/100 000 v roku 1977 na 59,5/100 000 v roku 2005. Očakávaný ročný nárast incidence v ČR v rokoch 1977–1991 bol 0,581, v rokoch 1991–2003 to bolo 1,981. Pred rokom 1991 mortalita rástla prudšie v ČR ako v SR, kým po zavedení vyšetřovania PSA sa rýchlejšie stabilizovala v ČR ako v SR. V SR sa významná redukcia mortality pozoruje až po roku 2002 a pravdepodobne nie je spôsobená len intenzívnejším vyšetřovaním PSA. **Záver:** Rozdiel v incidencii a mortalite na karcinóm prostaty v SR a v ČR je pravdepodobne výsledkom rozdielu v intenzite vyšetřovania PSA, ako aj skorším zavedením efektívnej liečby v ČR.

Klíčové slová

karcinóm – incidencia – mortalita – prostata – PSA

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

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

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

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



Martina Ondrusova, Dr, PhD.

Cancer Research Institute

Slovak Academy of Sciences

Vlarska 7

833 91 Bratislava

Slovak Republic

e-mail: Martina.Ondrusova@savba.sk

Submitted/Obdrženo: 15. 11. 2010

Accepted/Přijato: 15. 2. 2011

Introduction

Prostate cancer is one of the most commonly diagnosed cancer in males. The 3% secular trend in the worldwide increase in the incidence is attributed to the steadily increasing life expectancy of the population especially in developed countries [1,2]. Latest estimates for 2008 indicate worldwide 903,452 new cases of prostate cancer (world standardized rates (hereafter WSR) of incidence 28.1/100,000), deaths number estimates in the same year are 258,381 (WSR mortality 7.5/100,000) [3].

The purpose of this study is to analyze the incidence of prostate cancer and resulting mortality and the possible reasons for any differences discovered in two neighboring countries in Central Europe (the Slovak and the Czech Republics) both of which have national, population-based cancer registries. When compared to the WSR incidence, the Slovak Republic (hereafter SR) with WSR of 36.2/100,000 and the Czech Republic (hereafter CR) with a WSR of

59.5/100,000 in 2005 [4] rank among European countries with a moderate incidence of the disease. However, when compared to the rates in Central and Eastern Europe the values are rather high. This paper compares the results of detected analyses of time progress of prostate cancer incidence and mortality in the CR and SR, discusses possible causal factors of their high incidence and compares the results with selected world countries.

Material and Methods

The data concerning the incidence of prostate cancer used in this analysis were obtained from the preprocessed data portals of the National cancer registry (hereafter the NCR) SR [5] (www.nor-sk.org) and the NCR CR [6] (www.svod.cz) valid until the end of July 2009 as well as from the standard outcomes and annual reports of the NCR SR and the NCR CR. These registries are national population-based cancer registries with high quality data [6]. The NCR

SR has been providing data on the incidence of cancer for the territory of the SR since 1968. The NCR CR has been providing population-based incidence data since 1977, the mortality values have been considered from NCR SR only after 1980, since the values for the years 1977–1979 were underreported. Corresponding national mortality data were obtained from the Statistical Office of the SR and from the NCR CR. The values of incidence and mortality are presented in the form of crude rates in the last statistically closed year 2005. The comparison with other countries is only possible after correction of different age structure in the population. The standardisation to the world standard population was performed [7] and the standardised rates in the CR and SR have been compared. The trends in incidence and mortality have been extracted using linear regression model separately for each country in time periods 1980–2003 and then individually the periods 1980–1991 and 1991–2003 and the trends are presen-

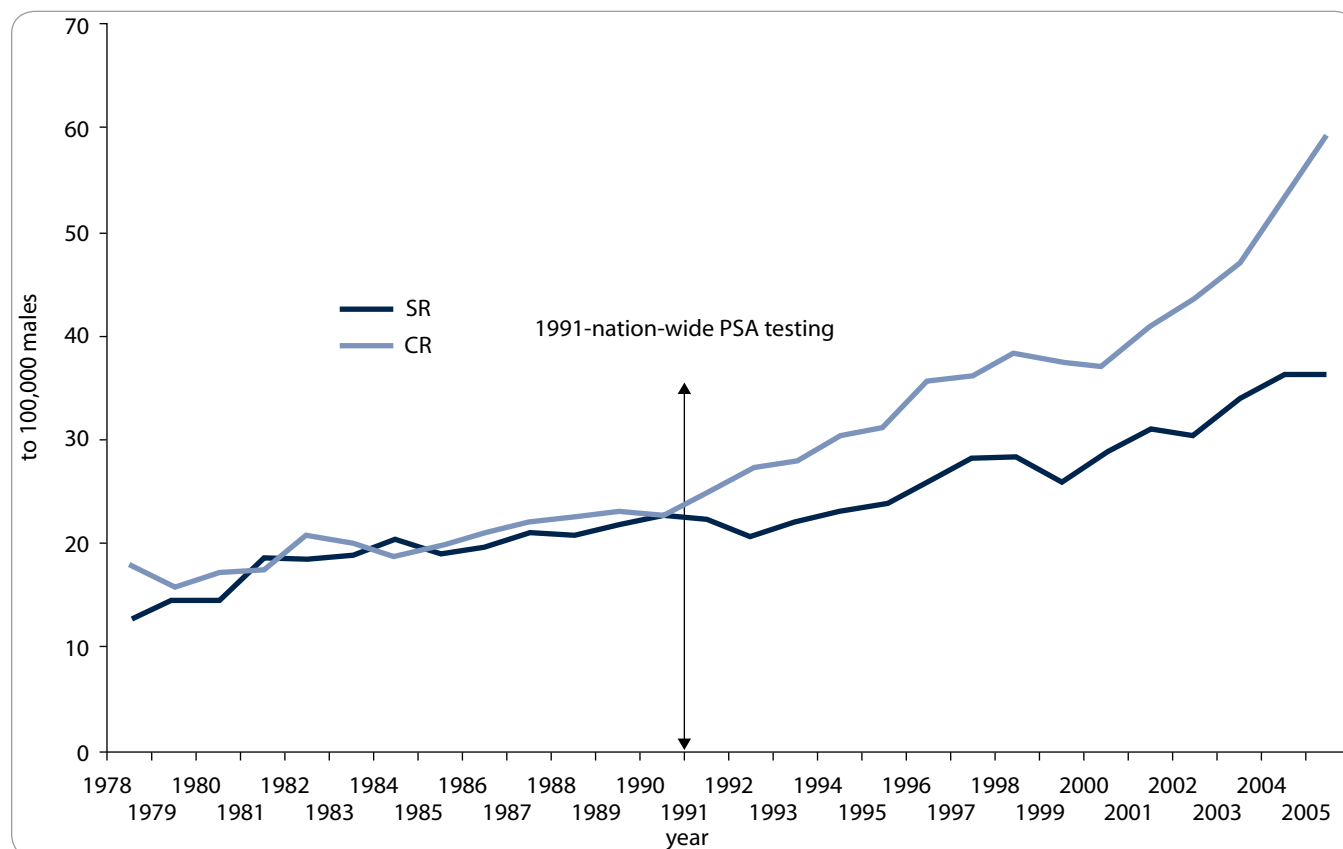


Fig. 1. Trends of age-adjusted (WSR) prostate cancer incidence in the Slovak Republic (SR) and the Czech Republic (CR) before (1980–1991) and after (1991–2005) nation-wide PSA testing.

ted with corresponding 95% Confidence Intervals (CI) and p-value with null hypothesis being constant with time. The year 1991 represents for both countries the year of the introduction of a nation-wide PSA testing, on that score the trends of incidence and mortality were compared not only for the entire period of 1980–2003, but also the character of their changes before and after PSA testing in 1991 was compared.

Results

In 2005, 1,264 cases of prostate cancer were diagnosed in the SR. This is a crude incidence rate of 48.3/100,000 and WSR incidence of 36.2/100,000 males [8]. Prostate cancer amounted to 9.7% of the total oncologic diseases in males, ranking 4th in the overall incidence of malignant tumors in males. In the analyzed time-period of 1968–2005, the incidence of prostate cancer in the SR grew long term, from a WSR 14.6/100,000 in 1968 (95% CI ± 1.5772) and 14.5/100,000 in 1980 (95% CI ± 1.4113) to 36.2/100,000 in 2005 (95% CI ± 2.0678) (Fig. 1). This represents a 133.8% growth in the rate of incidence from the 1980 base. The estimated annual increase in the incidence of the disease during the period 1968–1991 was 0.421; from the year 1991 (when nation-wide PSA testing

began) up to 2003 (last year with valid data at the time of this analysis) it was 0.941.

The age-specific incidence in the SR exhibits a steep increase of incidence, especially in the age group 50 years and older. During the period 1999–2003, as many as 81.2% of prostate cancer patients in the SR were more than 65 years of age. However, when compared to the previous years, the risk of prostate cancer diagnosis increased by the same ratio in all age groups. No shift was observed towards the lower age groups as a result of the introduction of PSA testing in clinical practice. During the period 1978–1982, the percentage of prostate cancer cases in the 65+ age group was 83.3%. A small rise of incidence in the 75+ age group was observed from an average of 37.9% (272.89/100,000) in 1978–1982 to an average of 41.6% (533.66/100,000) during the period 1999–2003 (Fig. 2). During the period 1999–2003 the age-specific incidence rates were 0.1/100,000, 7.9/100,000, 68.4/100,000 and 246.8/100,000 respectively for age groups of 15–44, 45–54, 55–64 65+.

The typical age of patients was between 65 (25% quantile) and 77 (75% quantile) years.

In 2005, 541 males died of prostate cancer in the SR, which represents a crude mortality rate of 18/100,000 and a WSR of 14.9/100,000. Mortality values increased until 2002, but were slower than values for incidence. The rate of mortality rose from 7.3/100,000 in 1968 through 11.4/100,000 in 1980 up to 18.4/100,000 in 2005 (Fig. 3). This represents a 61.4% increase from 1980. During 1968–1991 the estimated annual increase in mortality was 0.285 but after 1991 mortality grew more slowly, i.e. by 0.253. The introduction of PSA testing in clinical practice was one of the factors responsible for slowing down the increase in mortality. Since 2002 there was a decrease of mortality observed in the SR that remained stable until 2008, the last year of processed data. It is assumed that alongside PSA testing the reduction in mortality can be ascribed to more efficient (hormonal) treatment during the 5–7 years prior before the observed reduction in mortality.

Age-specific mortality values increase with the increasing age of the patients. During the period 1999–2003 an average of 87.6% of prostate cancer deaths occurred in the 65+ age group. In the 15–44 age group the age-specific mortality in the SR was only 0.065/100,000 in the period 1999–2003, 3.24/100,000 within the 45–54 age group, 24.1/100,000 within the 55–64 age group and

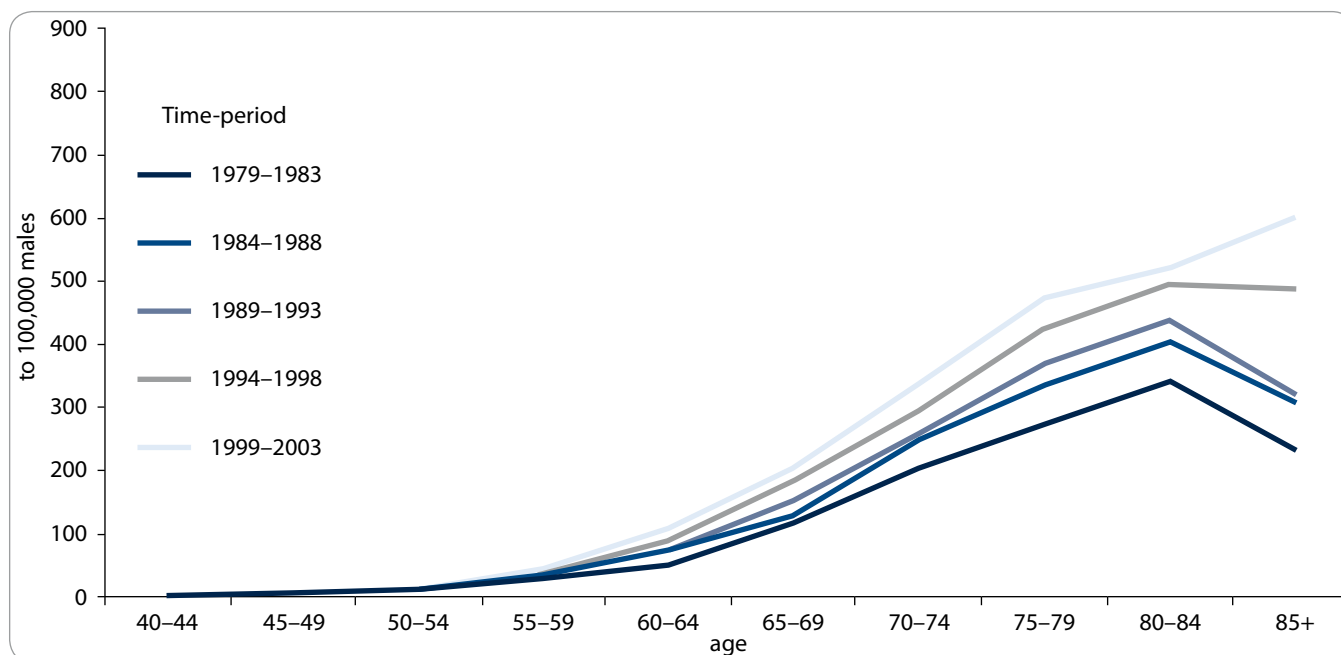


Fig. 2. Age-specific prostate cancer incidence in the Slovak Republic (SR) according to the defined time-periods.

286.53/100,000 within the 65+ age group. The age at the time of death was 69 years (25% quantile) to 81 years (75% quantile).

In 2005, 4,900 prostate cancer cases were diagnosed in the CR. This is a crude incidence of 98/100,000, and WSR incidence of 59.5/100,000 males. Prostate cancer was 13.5% of all malignant tumors in males, ranking 4th in the overall incidence of malignant tumors in males [6].

As in the SR, the CR observed a steady increase in the incidence of this malignant disease, slightly steeper in the CR compared to that in the SR (Fig. 1). Following the introduction of the PSA test during the early 1990s the increase in the incidence of the disease in the CR became more pronounced and increased more rapidly during recent years. In 1977 the WSR incidence in the CR was 15.8/100,000 (95% CI $\pm$ 0.9748). However during the period of comparison with the SR, i.e. in 2003, the incidence was 46.8/100,000 (95% CI $\pm$ 1.5520), representing an increase of 196.2%. The

estimated annual increase of incidence in the CR for 1977–1991 was 0.581. After 1991 (the beginning of the general PSA testing) and up to 2003, it was 1.981.

The age-specific incidence of prostate cancer in the CR shows characteristics that are very similar to those in the SR. A rapid rise of incidence occurs especially following the 5th decade of life, culminating in the oldest age groups. In the period of 1999–2003 an average of 79.9% of patients were 65 years or older at the time of diagnosis. Compared to the average age in the period 1978–1982 during which the 65+ age group comprised 83.6% of patients, this represents a slight shift in incidence of the disease towards younger age groups. This trend was not observed in the SR during the period under evaluation. However, similar to the SR there was no observation of a decrease in incidence in the highest age groups, i.e. 75+. During the period 1979–1983, 33.4% of the patients were in these age groups while during 1999–2003 it was 39.1% (Fig. 4). During the period 1999–2003 the ave-

rage incidence of prostate cancer in the 15–44 age group was 0.2/100,000, in the age group 45–54 it was 12.4/100,000, in the 55–64 age group it was 112.1/100,000 and in the 65+ age group the age-specific incidence was 572.6/100,000 males.

In 2005, 1,430 patients died of prostate cancer in the CR, representing a crude mortality of 28.6/100,000 and a WSR of 16.4/100,000 males. In the CR mortality is shows a long-term increase. Before the introduction of PSA testing the increase was greater than in the SR, but following the introduction of PSA testing the increase is slower than in the SR. There was no observation of any significant mortality decrease during recent years, as observed in the SR (Fig. 3). The mortality (WSR) rose from 9.4/100,000 diagnosed in 1980 to 16.4/100,000 in 2005, i.e. a 74.4% increase in mortality. During the period of 1977–1991 the estimated annual increase of mortality was 0.882, after the introduction of PSA testing the increase was reduced to 0.342.

The age-specific mortality values rise sharply especially following the

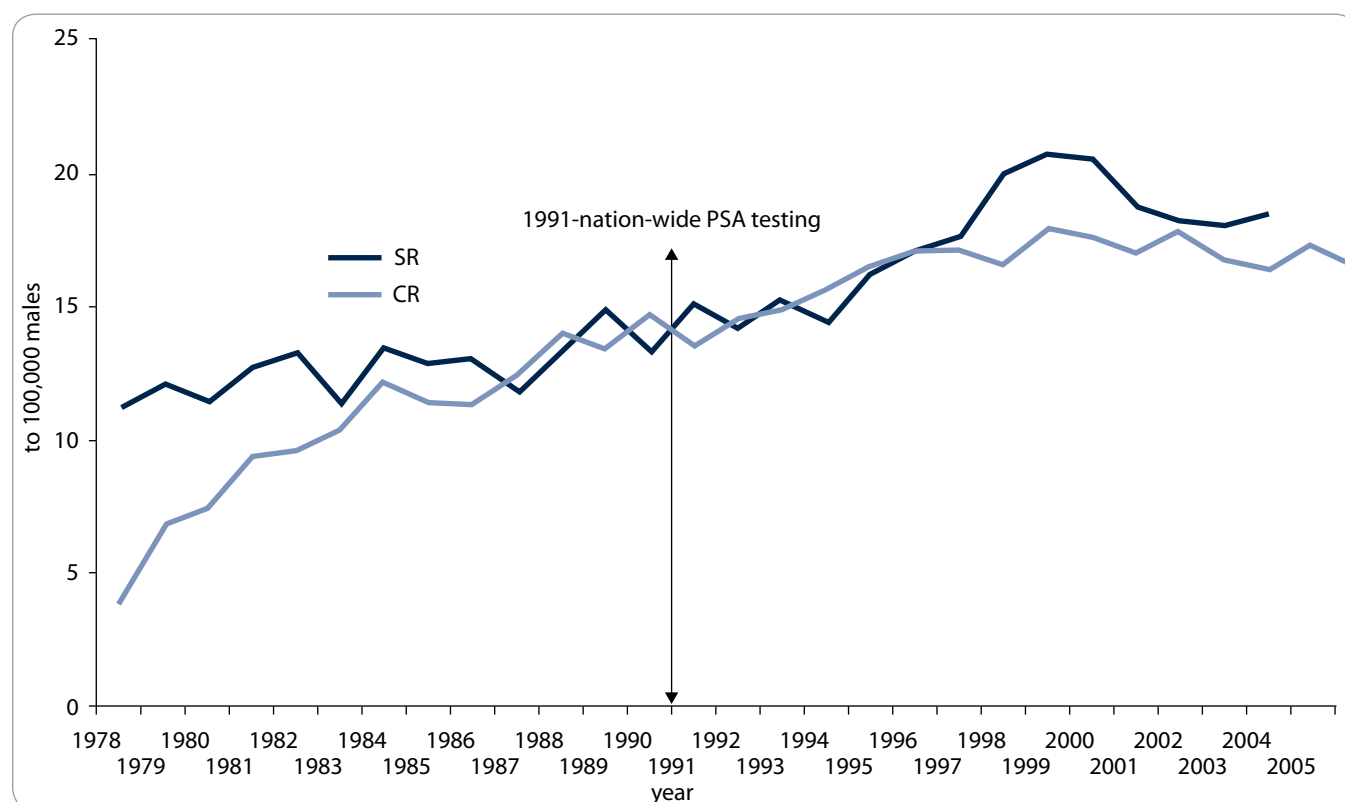


Fig. 3. Trends of age adjusted (WSR) prostate cancer mortality in the Slovak Republic (SR) and Czech Republic (CR) before (1968–1991) and after (1991–2005) nation-wide PSA testing.

6th decade of life. During the period of 1999–2003 an average of 89.8% deaths occurred in the 65+ age group. In the same period the average age-specific mortality in the CR in the 15–44 age group was 0.06/100,000 males, 2.6/100,000 in the 45–54 age group, 22.4/100,000 in the 55–64 age group and 365.7/100,000 in the 65+ age group. The typical age at the time of death was 71 (25% quantile) to 85 years (75% quantile).

Discussion

The incidence of prostate cancer varies greatly in individual geographic regions and countries of the world: the highest adjusted incidence rates are no more observed in the USA and in New Zealand, as it used to be in 2002 [3,7]. The highest incidence in 2008 is estimated to be in France (Martinique) (173.3/100,000) and in north European countries (Ireland 126.3/100,000, Norway 115.6/100,000, Sweden 114.2/100,000). In Australia and New Zealand the estimated incidence in 2008 was 104.2/100,000. In the USA, prostate cancer is accounting for an estimated 186,220 new cases in 2008 (WSR incidence 83.8/100,000 men) [3]. In Central and Eastern Europe the average incidence of prostate cancer in 2008 was estimated to be 28.5/100,000 (57,554 cases), in Northern Europe 75.2/100,000

(67,638 cases), in Southern Europe 50.2/100,000 (79,923 cases) and in Western Europe 94.1/100,000 (170,007 cases) [3].

With a WSR incidence of 36.2/100,000 (in the SR) [8] and 59.5/100,000 (in the CR) reported in 2005 [6], the SR and the CR are among European countries with a moderate incidence. One of the factors contributing to higher regional incidence in these two neighbor countries could be the fact that the cancer registries in the SR and the CR are among the most detailed and maintain the best quality in Central and Eastern Europe [7]. This fact is supported by a higher incidence in other European countries with good cancer registries [9]. In the Nordic countries mentioned above, prostate cancer incidence exceeds the incidence of lung cancer, a fact affected by the typical specific distribution of prostate cancer cases in the higher age groups and also by the aging population of these countries [1]. The lowest incidence of prostate cancer is estimated in several countries of the South-Central Asia (in average WSR 4.1/100,000) and China (4.3/100,000) [3]. A factor influencing the geographic distribution of prostate cancer is the variable degree in the utilization of the PSA exam and the ability to diagnose latent cancer. How-

ever, this is not the only reason. Even before 1980, i.e. before the PSA era, there was more than a 50-fold difference in the incidence of this disease worldwide [10,11].

In the SR PSA testing was introduced during the second half of the 1980s [12]. It likewise was introduced into the CR at the end of the 1980s and the beginning of the 1990s [13]. Nevertheless the WSR values for prostate cancer in both countries exhibited a slightly increasing trend with a sharper incidence beginning from 1991 (nation-wide use of PSA testing in both countries). The rising incidence is due mainly to the introduction of PSA testing in clinical practice. In the CR the WSR incidence rates are rising faster than in the SR. The rise of the WSR incidence in the SR (in 1980–2003) was 133.8% compared to 196.2% in the CR. So far, however, a temporary decline of incidence following the culmination of the increase, as seen in some countries that implemented the population screening [14,15] has not been observed in the two countries examined. This can be explained by a later introduction of the PSA test that was initially available only in dedicated centers. It is possible that the incidence rates will not culminate since the proportion of the population that is tested by PSA is still increa-

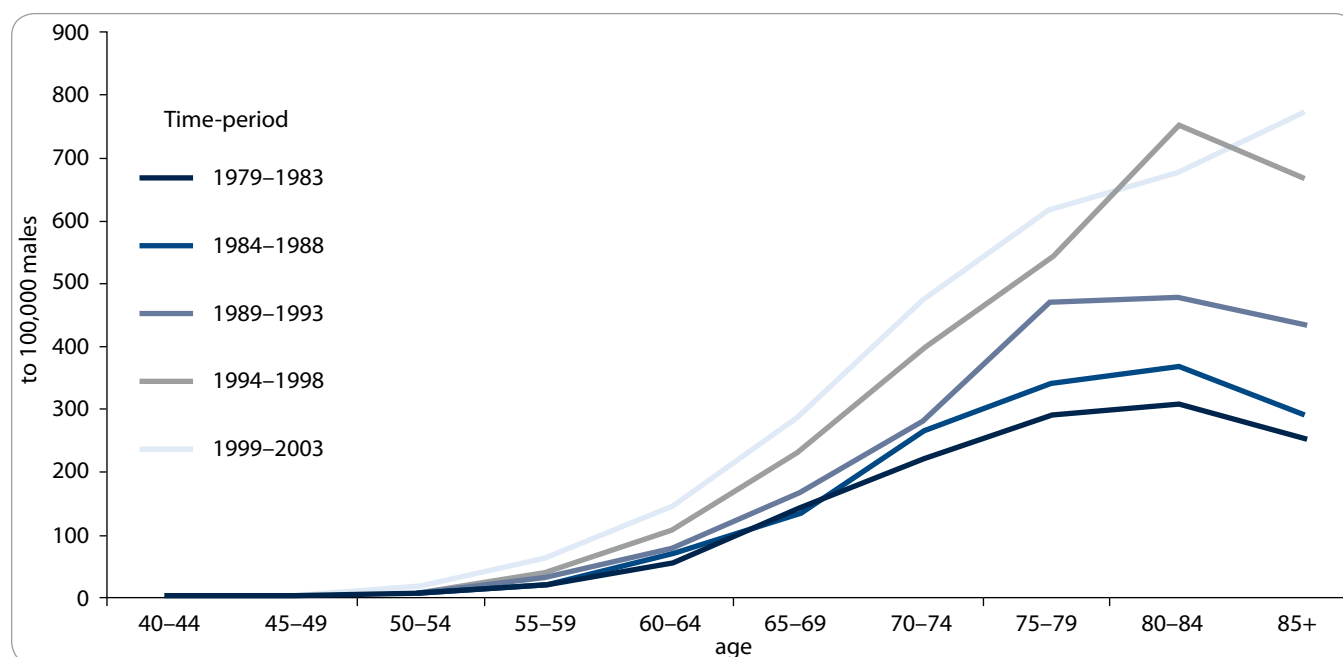


Fig. 4. Age-specific prostate cancer incidence in the Czech Republic (CR) according to the defined time-periods.

sing and nation-wide screening has not been implemented neither in the SR nor in the CR.

The difference between the age-adjusted incidence values for prostate cancer in the SR and in the CR can be explained mainly by the more extensive use of PSA test. This theory is supported by the fact that prior to the introduction of the PSA test the trend in incidence in both countries was approximately the same; following the introduction of PSA testing the increase in the average of incidence in the CR is more than double than in the SR. The more extensive use of PSA testing is also supported by the increase of disease in localized stages in CR and not in SR [6,5].

Interpretation of the risk factors influence in the SR and CR is not straightforward. For example the role of factors, such as obesity remains unclear despite the 34% higher risk of prostate cancer death for a very high BMI ($35+ \text{ kg/m}^2$) compared with normal BMI as it was reported in the prospective Cancer Prevention Study [4]. According to the CINDI programme results in SR [16] in 1993–2002 it was reported the decrease of the number of males with overweight and obesity by 5.3%, however, there are no similar data on obesity prevalence development in CR to be compared with the situation and incidence time trends in SR. Even for factors that have been selected for rigorous testing in chemoprevention trials, such as selenium and vitamin E, there are no comparative data in both the countries.

The rate of prostate cancer mortality is increasing more slowly than the rate in the incidence of the disease. In some countries the rate has stabilized and even has tended to decline in recent years. At the same time differences among individual countries concerning mortality rate values are less pronounced when compared to the rate of incidence. This could be influenced by the method used to determine the cause of death from death certificates, especially of elderly males [17]. In Western Europe and in the USA the mortality rate culminated at the beginning of 1990s followed by a decline. In the EU, as a whole, prostate cancer mortality showed

a modest decline from 1990–1994 to 2000–2004 [18]. Declines were observed in the last decade in France, Germany and the UK, whereas prostate cancer mortality rates were still increasing in Russia, the Baltic countries, Poland and other central and eastern European countries [13,18,19]. This stabilized mortality and the increasing incidence can be partially explained by PSA testing that has resulted in the diagnosis of the disease at earlier stages of the disease that can be treated more effectively [13] and by the more radical treatment of localized, well differentiated tumors [20,21]. The age-adjusted mortality values in developed countries were 2.5-times higher ($13.5/100,000$) than those in developing countries ($5.2/100,000$). Reported mortality rates in the period studied ranged from $1.2/100,000$ (Bangladesh) to $61.7/100,000$ (Barbados) [3]. In 2002 prostate cancer was the cause of less than 1% of deaths from all causes in men and about 7% of deaths due to malignant disease [22]. In the CR the slowing down of the increase in mortality after the introduction of the PSA test was more pronounced than in the SR. The last years followed in the CR show that mortality has stabilized. After 2002 in the SR a decrease in mortality rates values was registered. Stabilized values have been maintained up to the present, assuming that there have been no systematic errors in the processing of national data. The quick decline in the mortality rate in the SR can be explained as a result of complex therapeutic management of prostate cancers shortly before changes are registered, especially by the improved treatment of the advanced stages of prostate cancer, that it does not seem possible to objectify unequivocally. It is probable that the use of the PSA test alone does not have such a marked influence upon the decline in the mortality rate since, according to the published data from the NCR SR, do not register increased numbers of localized illness (as compared to the situation in the CR where the number of cases in clinical stage II unequivocally increased according to the web portal www.svod.cz) [6] In so far as the decline in mortality is influenced by improved management of the treat-

ment in advanced stages of the disease it concerns only a temporary state, postponing the number of deaths until later years. The development of mortality in the SR is being carefully monitored. As in several European countries (e.g. Sweden, France, Austria and England but also the SR and the CR), the decline in mortality rates that can be observed is probably the result of improved treatment of patients and higher survival rates [23].

The age-specific incidence curves generally demonstrate an exponential rise of incidence following the 5th decade of life. This trend is less pronounced in the Asian countries, but in western countries it represents the sharpest age-dependent rise among all malignant diseases [2]. A higher risk of death due to prostate cancer is associated with diagnosis at a younger age, African-American origins, and the advanced clinical stage of the disease. In countries where prostate cancer screening has been introduced, a shift of the age at the time of diagnosis towards lower age groups has been observed, resulting in the reduction of the median age of the patients; almost 37% of all diagnosed cases are in males younger than 65 years [14]. Unlike the SR, in the CR a shift of the age at the time of diagnosis towards lower age groups was observed, supporting the theory of more extensive PSA testing in the CR. The age-specific incidence curves for the SR and the CR are largely similar or identical with those in other developed European countries [7]. The incidence rises sharply after 50 years of age and culminates in the highest age groups.

Conclusion

Prostate cancer is one of the most frequently occurring malignant tumors in males, with the incidence increasing in western and more developed countries as a result of wide application PSA testing and developments in other diagnostic techniques. Following the introduction of PSA testing, the rise in incidence, previously similar in the CR and the SR, is two times higher in the CR than in the SR. The difference in the incidence of prostate cancer in the SR and CR is probably due mainly to the more extensive application of PSA testing in

the CR and corresponding higher rates of detection. The more extensive use of PSA testing is also supported by the increase of disease in localized stage in the CR and not in the SR. Prostate cancer mortality is slightly declining or stabilized in countries with an extensive use of PSA testing as a result of improved detection and earlier treatment. In the CR the mortality is rising even after the introduction of PSA testing although more slowly than before. In the SR the mortality rose faster than in the CR after the introduction of PSA testing. However after 2002 there was a sharp decrease in mortality rates that could be due to the introduction of more complex management and treatment of the advanced stages of the disease that delays mortality until later years. The results of this work point to a less extensive use of PSA testing in the SR and it is not clear whether the reduction of mortality in the SR will continue.

References

- Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003; 30(2): 209–217.
- Signorello LB, Adami HO. Prostate Cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds.) *Textbook of cancer epidemiology*. New York: Oxford University Press 2002: 400–428.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. Lyon, IARC 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17): 1625–1638.
- Ondrusova M, Plesko I, Safaei-Diba Ch et al. Comprehensive analysis of incidence and mortality of malignant tumours in the Slovak Republic. National Cancer Registry of the Slovak Republic, Bratislava, NHIC 2007. Available from: <http://www.nor-sk.org/>.
- Dusek L, Muzik J, Kubasek M et al. *Epidemiology of Malignant Tumours in the Czech Republic*. Brno, Masaryk University 2005. Available from: <http://www.svod.cz>.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. IX IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC 2007.
- Safaei-Diba Ch, Plesko I, Obsitnikova A et al. Cancer incidence in the Slovak Republic 2005. National Cancer Registry of the Slovak Republic. Bratislava: NHIC 2009.
- Aareleid T. Central and Eastern Europe. In: Whelan SL (ed). *IARC Newsletter No. 33*. Lyon: IARC 2003.
- Baade P, Youlten DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53(2): 171–184.
- Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008; 15(1): 3866–3871.
- Kausitz J. Use of radioimmunoanalysis of tumor markers in diagnosis of carcinomas of the testes and prostate. *Bratisl Lek Listy* 1988; 89(10): 715–724.
- Kliment J, Ondrusova M, Abrahamova J et al. Epidemiology of malignant tumors of prostate – comparison of the population of the CR and SR. *Cesk Urol* 2009; 13: 79–103.
- Hornner MJ, Ries LA, Krapcho M et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006*. Bethesda, NCI 2009. Available from: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006/>.
- Levi F, Lucchini F, Negri E et al. Leveling of prostate cancer mortality in Western Europe. *Prostate* 2004; 60(1): 46–52.
- Avdicova M. Report of CINDI (Countrywide integrated non-communicable disease intervention) programme feasibility in Slovak Republic, 2002. Available from: www.vzbb.sk/sk/projekty/cindi_web.pdf.
- Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparison. *BJU Int* 2002; 90(2): 162–173.
- La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010; 21(6): 1323–1360.
- Levi F, Lucchini F, Negri E et al. Trends in mortality from major cancers in the European Union, including acceding countries, in 2004. *Cancer* 2004; 101(12): 2843–2850.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1310–1319.
- Hussain S, Gunnell D, Donovan J et al. Secular trends in prostate cancer mortality, incidence and treatment: England and Wales, 1975–2004. *BJU Int* 2008; 101(5): 547–555.
- World Health Organization. *The World Health Report 2004 – Changing History*. Geneva, WHO 2004.
- Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000; 85(1): 60–67.

Angiomyofibroblastoma of the Cervix Uteri: A Case Report

Angiomyofibroblastóm krčku maternice: kazuistika

Babala P.¹, Bíró C.², Klačko M.¹, Mikloš P.¹, Ondruš D.³

¹ Department of Gynecologic Oncology, St. Elizabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

² Histopatológia, Bratislava, Slovak Republic

³ 1st Department of Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Backgrounds: Angiomyofibroblastoma (AMFB) is a rare histopathologic finding of the female lower genital tract. This tumor belongs to the group of mesenchymal tumors. Mesenchymal neoplasms of the modified genital skin and mucosa are uncommon. The majority of these lesions are seen in females and, collectively, they form a family of vulvovaginal soft tissue tumors. This family includes fibroepithelial stromal polyps, angiomyofibroblastoma, cellular angiofibroma, aggressive angiomyxoma, vaginocervical myofibroblastoma, vulvar leiomyomatosis, and other smooth muscle tumors. Angiomyofibroblastoma is a benign tumor, histologically very similar to pelvic aggressive angiomyxoma (AMM), a distinctive, locally infiltrative but non-metastasizing mesenchymal neoplasm with a tendency to occur in the female pelvic and perineal regions. **Case:** 44 years old woman with angiomyofibroblastoma of cervix uteri. **Conclusion:** A recognition of this entity is important to avoid misdiagnosis of other angiomyxoid neoplasms. Furthermore, unlike other, more aggressive, mesenchymal tumors of the lower genital tract, AMFB shows benign behaviour.

Key words

angiomyofibroblastoma – mesenchymal neoplasm – soft-tissue neoplasm

Súhrn

Východiska: Angiomyofibroblastóm (AMFB) je zriedkavým patologickým nálezom na ženskom genitálnom trakte. Tento nádor patrí do skupiny mezenchymálnych nádorov, ktoré tvoria skupinu nádorov z mäkkých tkanív vonkajších rodidiel a pošvy. Do tejto skupiny sú zaradené fibroepiteliálne stromálne polypy, angiomyofibroblastóm, celulárny angiomyofibróm, agresívny angiomyxóm, myofibroblastóm, vulvárna leiomyomatóza a iné tumory vychádzajúce z hladkej svaloviny. Angiomyofibroblastóm je nezhubný nádor veľmi podobný agresívnemu angiomyxómu (AMM), ktorý sa považuje za malígny mezenchymálny nádor pre jeho lokálny infiltratívny rast. Najčastejší výskyt je na vonkajšom ženskom genitáli a na perineu. Napriek jeho malígnemu rastu nemetastazuje. **Prípad:** 44 ročná žena s nálezom angiomyofibroblastómu krčka maternice. **Záver:** Rozpoznanie tohto ochorenia je dôležité, aby sme sa vyvarovali nesprávnej diagnóze iných angiomyxoidných ochorení. Je dôležité vedieť, že vykazuje benígne chovanie, na rozdiel od iných agresívnych mezenchymálnych tumorov genitálneho traktu.

Kľúčové slová

angiomyofibroblastóm – mezenchymový tumor – tumor mäkkých tkanív

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

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

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

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



Babala Peter, MD.

Department of Gynecologic Oncology
St. Elizabeth Cancer Institute
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: pbabala@ousa.sk

Submitted/Obdrženo: 23. 9. 2010

Accepted/Přijato: 5. 1. 2011

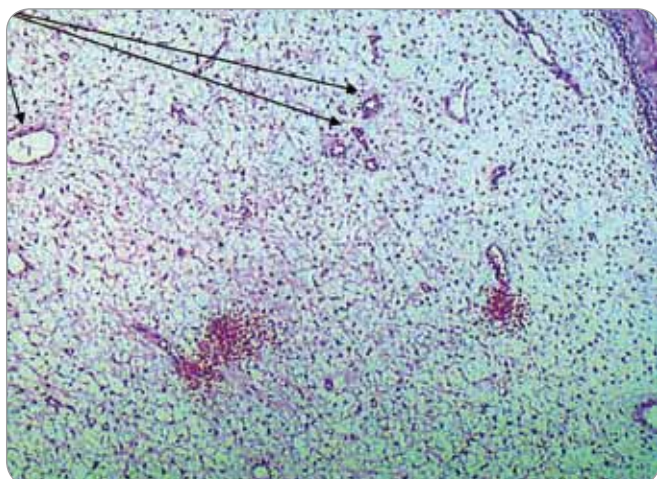


Fig. 1. Numerous thin walled capillary sized vessels. HE, 4x.

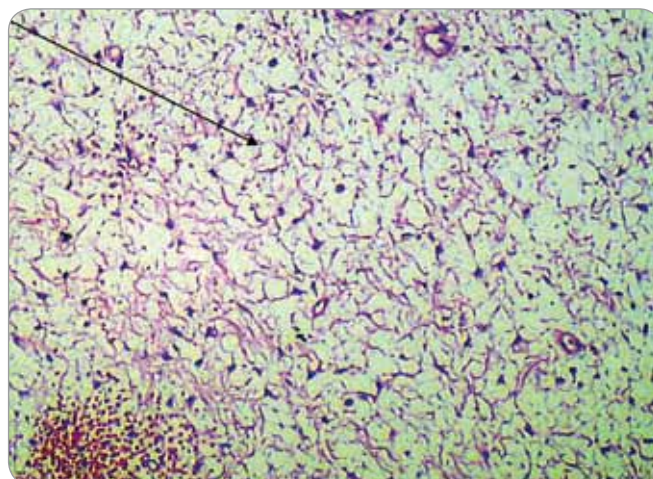


Fig. 2. Myxoid stroma. HE, 10x.

Introduction

Clinically, AMFB typically involves the vulvar soft tissue of young to middle aged females, that ranges from 25 to 54 years (mean 36.3 years) [1]. The tumor typically presents as a vulvar mass that usually has its epicenter in the labia majora. In the case of vaginal or cervical finding of AMF, we can find a tumor mass in vagina or polypoid tumor of cervix uteri. Uncommon sites of these tumors include the female urethra [2] and fallopian tube [3].

These tumors develop as slowly growing, marginated masses. Because of their preferential location on the vulva they may be confused with a Bartholin's cyst.

Pathology

The process probably arises as a neoplastic proliferation of hormonally respon-

sive mesenchymal cells native to the unique subepithelial connective stromal layer normally found through the endocervix, vagina and vulva of adult women [4]. These tumors develop as slowly growing, marginated masses. Macroscopically, AMFBs range from 0.5 cm to 14 cm in greatest dimension with the majority of them between 2–8 cm. The lesions are well-circumscribed, round, ovoid, or lobulated masses with a soft to rubbery consistency. The cut surface varies from gray-pink to yellowish brown to tan and is of homogeneous texture with focal myxoid areas. Microscopically, the margin is well delineated and non-infiltrative. A complete or partial fibrous pseudocapsule of varying thickness may be present. Some tumors are bordered in part by mature adipose tissue or smooth

muscle. The tumor is characterized by rich vascularization in a background of collagenous to edematous stroma with alternating hyper- and hypocellular regions [5,6]. The stromal background is edematous rather than myxoid. The nature of the background is supported by negative staining for Alcian blue stain. The stromal cells possess a bland, oval or elongated nuclei and either scanty, amphophilic cytoplasm with ill-defined margins or eosinophilic, tapered cytoplasm with better delineated cell borders. Intracellular inclusions and longitudinal nuclear grooves are common in the spindle cells. Epithelioid mesenchymal cells with globoid eosinophilic cytoplasm and a single nucleus or occasional multiple, round nuclei may be present. Mitotic figures are characteristically rare

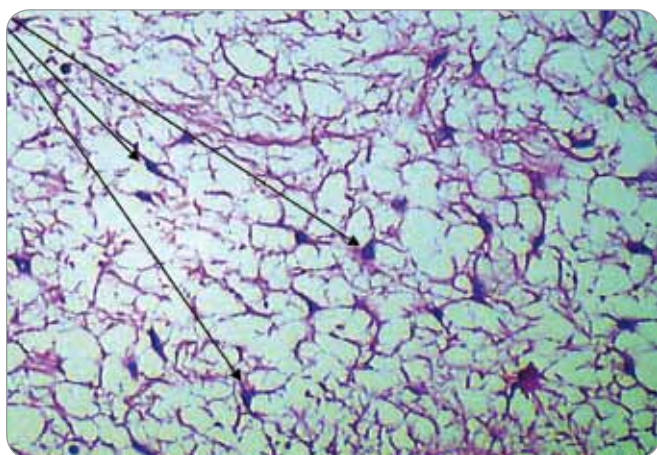


Fig. 3. Mesenchymal cells (round, oval to spindle shaped cells). HE, 20x.

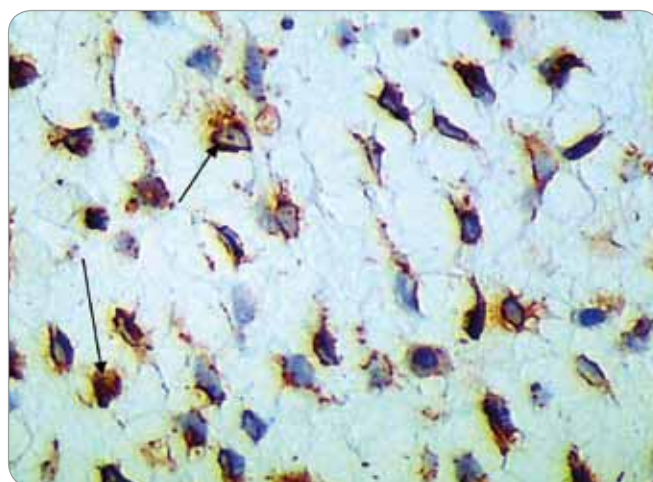


Fig. 4. Vimentin, 40x (positive reaction, arrows).

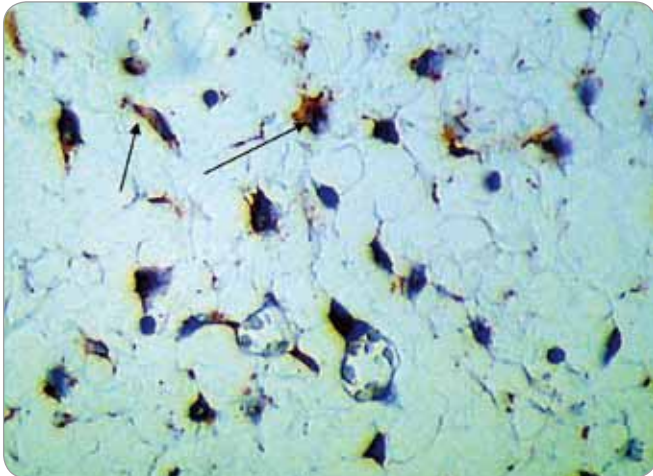


Fig. 5. Desmin, 40x (positive reaction, arrows).

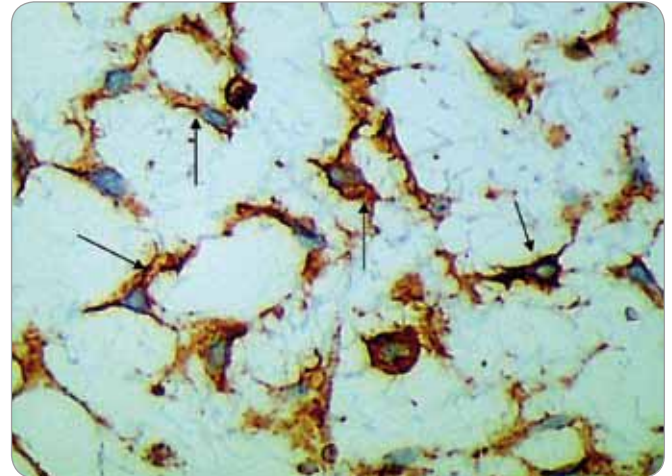


Fig. 6. CD44, 40x (positive reaction, arrows).

or absent. The cellularity is quite variable and is somewhat related to the vascularity. In most cases, the spindled and epithelioid cells proliferate in a haphazard arrangement. In the more cellular cases, spindled cells form loosely organizing fascicles. Tumor cells may aggregate or form masses around blood vessels and those that are close to blood vessels may have a myoepithelial appearance. The vascular component of the tumor consists of small to medium-sized, rounded, curvilinear, non-branching, and thin-walled vessels. Perivascular fibrosis or sclerosis is a feature detected to some degree in all cases [5]. Strong and diffuse immunoreactivity for both desmin and vimentin is demonstrated in practically all cases. Only a minority of cells in some cases show positive immunoreac-

tivity for either smooth muscle actin or pan-muscle actin [1,6,7,8,9,10]. Tumor cells are negative for S-100 protein, cytokeratin, collagen type IV, CD 68 and myoglobin [10,11,12]. The few cases examined ultrastructurally have shown fibroblastic features in most cells, with a minority showing myofibroblastic differentiation [1,6,8].

Differential diagnosis

AMFB is a rare mesenchymal tumor arise in the superficial lamina propria of the cervix and vagina and is histologically distinguishable from mesodermal (fibroepithelial) stromal polyp, including the cellular (pseudosarcomatous) variant, superficial cervicovaginal myofibroblastoma (SCVM), aggressive angiomyxoma, and other well-recognised lesions

that occur in this location [1,4,5,11]. The most important differential diagnosis is aggressive angiomyxoma, first described by Steeper and Rosai [13] in 1983. Although rare examples have been subsequently reported in males [1,7,14], the vast majority of these tumors occur in women of reproductive age. Interestingly, rare tumors with a composite morphology of both AMFB and aggressive angiomyxoma have been described [14,11]. In addition to aggressive angiomyxoma, there are a few other entities should also be distinguished from AMFB. An excellent review of the subject is available [15]. Some of the major differential diagnoses are discussed here. Cellular angiofibroma shares similarities with AMFB in terms of age, sex, and location. This lesion typically presents as

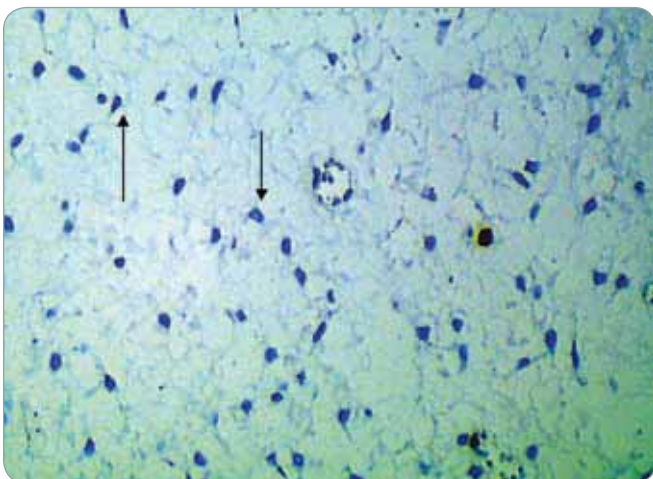


Fig. 7. Ki67, 10x (negative reaction, arrows).

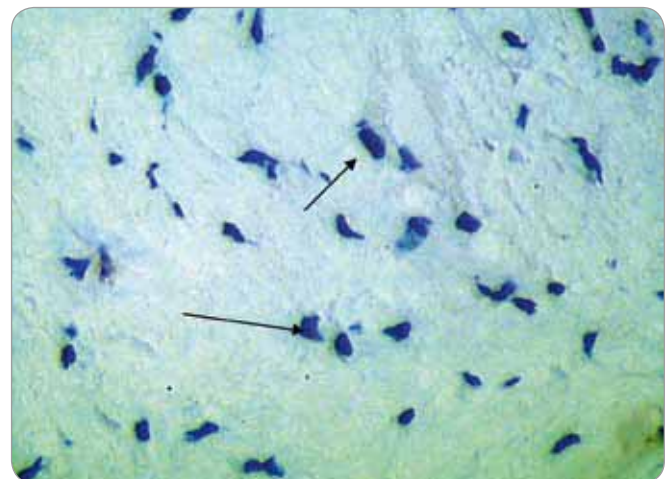


Fig. 8. Sarcomeric Actin, 10x (negative reaction, arrows).

a small, well circumscribed mass. In contrast to AMFB, focal extension into surrounding tissue can be seen. The cellular component is composed of spindle cells arranged in short intersecting fascicles that are admixed with thick walled hyalinized blood vessels and collagen bundles. Although there is brisk mitosis, pleomorphism and necrosis are absent. These tumors are reported to be benign, with no local recurrences or metastasis being described. Superficial angiomyxoma occurs most commonly in the fourth decade of life. Over half of the cases occur in the trunk and lower extremities. The rest occurs in the upper extremities, head and neck region and most of the lesions are under 5 cm [17]. In the genital region, about three quarters of the cases occur in females [18]. Grossly, superficial angiomyxoma can be polypoid. Histologically, it is a myxoid neoplasm with moderately to sparsely cellular myxoid nodules with delicate, thin walled capillary sized blood vessels. The stromal cells are spindle to stellate in shape and bland. Mitoses are uncommon. Scattered inflammatory cells, particularly neutrophils, are always present. About a third of cases may have an epithelial component such as a keratin filled cyst and epithelial strands. Although benign, about a third of the tumors may be locally destructive. There was encountered angiomyofibroblastomas with sarcomatous areas. These tumors may either resemble an angiomyofibroblastoma with „malignant features“ or they may display sarcomatous areas resembling leiomyosarcoma or undifferentiated sarcoma. None of these rare malignant tumors has metastasized [19].

Case presentation

We report a case of 44-year woman with polypoid tumor arising from the cervix

uteri with histological finding of AMFB. Gynecological history of patient: menarche in age of 12 years with regular periods 28–30 days, no history of bleeding between periods. 2 spontaneous deliveries, 1 miscarriage, no history of oral contraceptives. In the age of 41 years removal of the right ovary for endometriotic cyst, without any other hormonal medication. There were no history of abnormal PAP smear. Grand mother died for diagnosis of endometrial carcinoma. Clinical finding were polypoid formation arising from the cervix with smooth surface, pink color, rubbery consistency. No other abnormal finding on genital tract.

Histopathologic finding

Polypous formation 2 cm in greatest dimension, well-circumscribed, rubbery consistency, subepithelial in location, with edematous and myxoid stroma, numerous thin-walled vessels, focal bleedings, small oval to fusiform only „stellate“ cells with minimal cytoplasm, basophilic nuclei without markedly atypias, without proliferation.

Positive IHC: vimentin, desmin, CD44, negative IHC: sarkomeric actin, Ki67: under 1.0%.

Conclusion

Recognition of this entity is important to avoid misdiagnosis with other angiomyxoid neoplasms. It is important to recognize this entity as it shows benign behaviour with respect to other mesenchymal tumors of the lower genital tract, which have a more aggressive behaviour.

References

1. Weis SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th ed. St. Louis: Mosby 2001: 695–723.
2. Kitamura H, Miyao N, Sato Y et al. Angiomyofibroblastoma of the female urethra. *Int J Urol* 1999; 6(5): 268–270.

3. Kobayashi T, Suzuki K, Arai T et al. Angiomyofibroblastoma arising from the fallopian tube. *Obstet Gynecol* 1999; 94(5): 833–834.
4. Zamecnik M, Michal M. Angiomyofibroblastoma of the lower genital tract in women. *Cesk Patol* 1994; 30(1): 16–18.
5. Nielsen GP, Young RH. Mesenchymal tumors and tumor-like lesions of the female genital tract: a selective review with emphasis on recently described entities. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20(2):105–127.
6. Nielsen GP, Rosenberg AE, Young RH et al. Angiomyofibroblastoma of the vulva and vagina. *Mod Pathol* 1996; 9(3): 284–291.
7. Ockner DM, Sayadi H, Swanson PE et al. Genital angiomyofibroblastoma. Comparison with aggressive angiomyxoma and other myxoid neoplasms of skin and soft tissue. *Am J Clin Pathol* 1997; 107(1): 36–44.
8. Hisaoka M, Kouho H, Aoki T et al. Angiomyofibroblastoma of the vulva: a clinicopathologic study of seven cases. *Pathol Int* 1995; 45(7): 487–492.
9. Wang J, Sheng W, Tu X et al. Clinicopathologic analysis of angiomyofibroblastoma of the female genital tract. *Clin Med J* 2000; 113(11): 1036–1039.
10. Horiguchi H, Matsui-Horiguchi M, Fujiwara M et al. Angiomyofibroblastoma of the vulva: report of a case with immunohistochemical and molecular analysis. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22(3): 277–284.
11. Fletcher CD, Tsang WY, Fisher C et al. Angiomyofibroblastoma of the vulva: a benign neoplasm distinct from aggressive angiomyxoma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16(4): 378–382.
12. Bigotti G, Coli A, Gasbarri A et al. Angiomyofibroblastoma and aggressive angiomyxoma: two benign mesenchymal neoplasms of the female genital tract. An immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 1999; 195(1): 39–44.
13. Steeper TA, Rosai J. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum. Report of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft-tissue neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(5): 463–475.
14. Granter SR, Nucci MR, Fletcher CD. Aggressive angiomyxoma: a reappraisal of its relationship to angiomyofibroblastoma in a series of 16 cases. *Histopathology* 1997; 30(1): 3–10.
15. Nucci MR, Fletcher CD. Vulvovaginal soft tissue tumors: update and review. *Histopathology* 2000; 36(2): 97–108.
16. Nucci MR, Granter SR, Fletcher CD. Cellular angiofibroma: a benign neoplasm distinct from angiomyofibroblastoma and spindle cell lipoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(6): 636–644.
17. Allen PW, Dymock RB, MacCormac LB. Superficial angiomyxomas with and without epithelial components. Report of 30 tumors in 28 patients. *Am J Surg Pathol* 1988; 12(7): 519–30.
18. Fetsch JF, Jaskin WB, Tavassoli FA. Superficial angiomyxoma (cutaneous myxoma): a clinicopathologic study of 17 cases arising in the genital region. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16(4): 325–334.
19. Nielsen GP, Young RH, Dickersin DR et al. Angiomyofibroblastoma of the vulva with sarcomatous transformation (angiomyofibrosarcoma). *Am J Surg Pathol* 1997; 21(9): 1104–1108.

Metastázujúci choriokarcinóm u 26-ročnej ženy – kazuistika

Metastatic choriocarcinoma in 26-year-old woman – case report

Bôžik M.

RDG oddelenie, Fakultná nemocnica Trenčín, Slovenská republika

Súhrn

Tumory gestačného trofoblastu predstavujú skupinu ochorení od benígnej mola hydatidosa cez invazívnu molu až po vysoko malígnu formu choriokarcinómu. Choriokarcinóm je zriedkavým tumorom a zároveň najzhubnejšou a najagresívnejšou formou malignity zo všetkých neoplázií gestačného trofoblastu. Rastie pomerne rýchlo a metastázuje do pľúc, pečene a menej často do mozgu. Autor prezentuje prípad 26-ročnej ženy, u ktorej je na základe predošlých vyšetrení indikované CT vyšetrenie mozgu s podozrením na tumor. Až na základe doplnenej anamnézy od manžela, vysokej hodnoty β -hCG a gynekologického vyšetrenia bola u pacientky stanovená diagnóza choriokarcinómu s metastatickým postihnutím CNS, obličiek i nadobličiek.

Kľúčové slová

choriokarcinóm – nádory trofoblastu – metastázy – výpočtová tomografia

Summary

Gestational trophoblastic tumors are a group of diseases spanning from a benign hydatidiform mole, through an invasive mole to a highly malignant form of choriocarcinoma. Choriocarcinoma is a rare but the most malignant and aggressive neoplasm of all the gestational trophoblastic diseases. It grows rapidly and metastasizes into the lungs, liver, and, less frequently, to the brain. The author presents a case of a 26-year-old woman who was, based on previous investigations, referred for a CT examination for suspected brain tumour. On the basis of medical history provided by the patient's husband, high β -hCG level and a gynaecological examination, the patient was diagnosed with choriocarcinoma metastasizing into the brain, kidneys and adrenal glands.

Key words

choriocarcinoma – trophoblastic neoplasms – metastases – computed tomography

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. Mário Bôžik
RDG oddelenie
Fakultná nemocnica Trenčín
Legionárska 28
911 67 Trenčín
Slovenská republika
e-mail: majobozik@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 1. 11. 2010

Přijato/Accepted: 27. 2. 2011

Úvod

Gestačná trofoblastová choroba (GTCH) je spektrum tumorov a nádorom podobných zmien s rôznym biologickým správaním. Medzi jej najčastejšie formy patrí kompletná mola hydatidosa, parciálna mola hydatidosa a choriokarcinóm. Incidencia moly hydatidosy v USA a Európe je 1 : 1 000–2 000, v Ázii 1 : 500 a v Mexiku 1 : 200 gravidít. Výskyt choriokarcinómu v USA, Mexiku a Európe je 1 : 20 000 až 50 000 gravidít, v Indii, Afrike a Latinskej Amerike 1 : 500–1 000 gravidít. Na Slovensku sú každoročne novo diagnostikované a liečené približne 4 pacientky s malígnou formou GTCH [1]. Spoločným znakom všetkých foriem GTCH je hyperproliferácia buniek trofoblastu s rozdielnym stupňom jadrových atypií a mitotickou aktivitou [3]. Dôležitú úlohu pri ich

vzniku zohráva abnormálna gametogéneza a fertilizácia [5].

Histologická klasifikácia GTCH je uvedená v aktuálnej klasifikácii Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) z roku 2003 spolu s klinickou klasifikáciou GTCH vydanou Medzinárodnou federáciou gynekológie a pôrodnictva (FIGO 1992) a revidovanou v roku 2001 (tab. 1) [2,3,4,8].

Kompletná mola hydatidosa je vo väčšine prípadov diploidná a androgénneho pôvodu, vzniká pri oplodnení prázdneho vajíčka (0 chromozómov) dvoma spermiami (46XY alebo 49XX) alebo haploidnou spermiou, ktorá sa duplikuje, pričom chromozómy pochádzajú iba od otca, nedochádza k vývoju embrya ani placenty. Namiesto nich sa v dutine maternice nachádzajú klky vzhľadu „bobúl hrozna“. Riziko malígneho zvratu na choriokarcinóm je 4–8%. Klinicky sa prejavuje najčastejšie krvácaním z rodidiel po vynechaní menštruácie. Pri úplnej mole sa zväčšuje maternica a zvyšuje hladina beta podjednotky ľudského choriogonadotropínu (β -hCG) v krvi.

Parciálna mola hydatidosa je triploidná, vzniká patologickou fertilizáciou vajíčka, keď je vajíčko oplodnené dvoma spermiami (69XXY alebo 69XXX). Embryo väčšinou zaniká. Táto forma moly

prakticky nemalignizuje, riziko je 0,01%. Klinicky sa prejavuje najčastejšie ako zamlknutý alebo nekompletný potrat. Hodnoty β -hCG v krvi sú mierne zvýšené, alebo sú v medziach fyziologických hodnôt.

Invazívna mola hydatidosa sa prejavuje ako agresívne sa správajúca mola (kompletná, výnimočne i parciálna). Je najagresívnejšou formou moly, jej trofoblast získava nádorový charakter s invazívnym rastom, klky prenikajú do myometria a ciev. Môže metastázovať do pošvy, pľúc alebo mozgu. Klinicky sa manifestuje krvácaním z maternice, kašľom alebo hemoptýzou po evakuácii moly. Hladina β -hCG v krvi úmerne stúpa.

Choriokarcinóm je epitelový nádor vychádzajúci z buniek trofoblastu. Môže vzniknúť z akejkoľvek formy tehotnosti, 50% vzniká z kompletnej moly hydatidosy, v 25% po potrate, v 22,5% po normálnom pôrode a v 2,5% po extrauterinnej gravidite. Typická je infiltrácia a deštrukcia myometria, invázia buniek trofoblastu do cievnych priestorov a rozsiahle ložiská nekróz a krvácania. Prejavuje sa nepravidelným krvácaním z rodidiel, ale aj kašľom, hemoptýzou, hematóriou, neurologickými príznakmi, melénou. Najčastejšie metastázuje do pľúc, pošvy, obličiek, pečene a mozgu. Hladiny β -hCG sú rôzne vysoké.

Tab. 1.

Histologická klasifikácia GTCH, WHO (2003)

Nádory trofoblastu

choriokarcinóm
trofoblastový nádor lôžka placenty
epiteloidný nádor trofoblastu

Molárne tehotnosti

hydatidózna mola

*kompletná

*parciálna

*invazívna

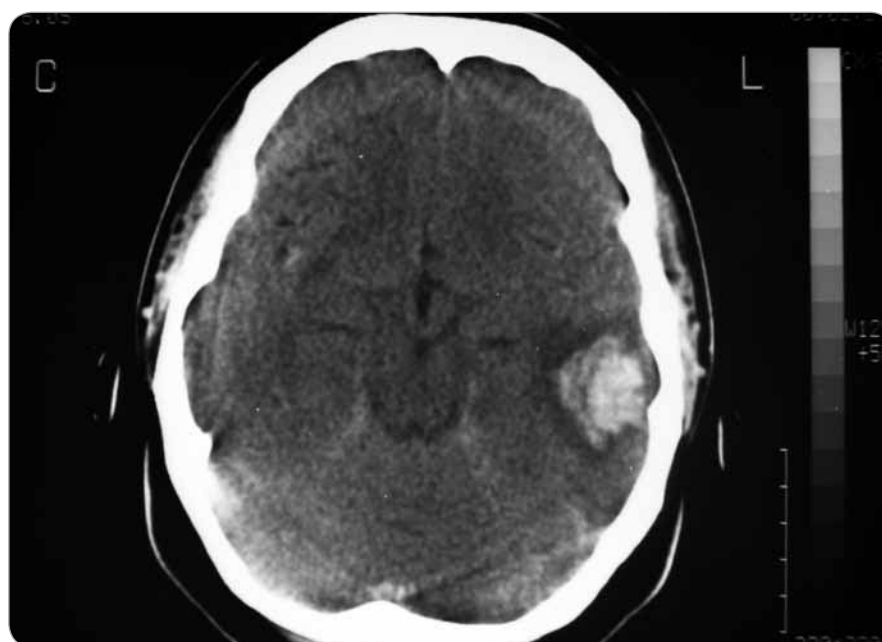
*metastatická

Nenádorové, non-molárne zmeny trofoblastu

uzlíky a plaky v mieste implantácie
exaggerated placental site

FIGO klasifikácia GTCH (2001)

Štádium	Postihnutie
I	ochorenie ohraničené na uterus
II	ochorenie presahuje hranice uteru, ale je ohraničené na vnútorný genitál (adnexe, pošva, široké väzy)
III	metastázy pľúc s alebo bez postihnutia vnútorného genitálu
IV	metastázy v ostatných lokalitách



Obr. 1a. Hemoragické ložisko T vľavo s perifokálnym edémom I. stupňa.

Trofoblastový nádor lôžka placenty je pomerne zriedkavý nádor trofoblastu, makroskopicky podobného vzhľadu ako choriokarcinóm. Nádor je vo väčšine prípadov benígny, prevláda jeho expanzívny charakter rastu. Najčastejšie sa manifestuje krvácaním. Hladiny β -hCG sú veľmi variabilné, prevažne nízke.

Epiteloidný nádor trofoblastu je veľmi zriedkavý nádor trofoblastu, pôvodne bol nazvaný ako „atypický choriokarcinóm“ a prvýkrát opísaný z metastatických ložísk v pľúcach pacientok, ktoré absolvovali chemoterapiu.

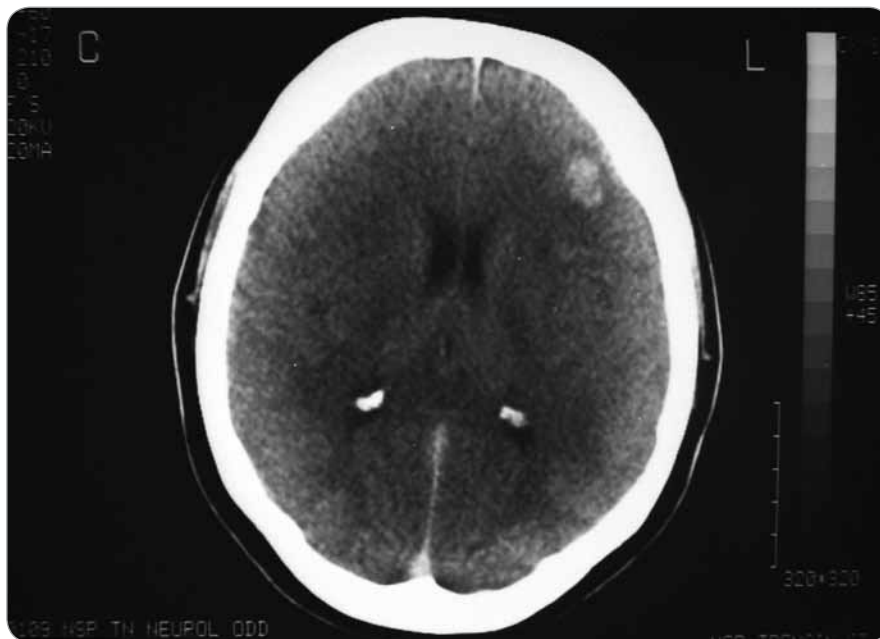
Nenádorové, non-molárne zmeny trofoblastu predstavujú benígne lézie trofoblastu endometriálnej sliznice v mieste alebo v okolí implantácie oplodneného vajíčka. Vo väčšine prípadov ide o vystupňovanú trofoblastovú infiltráciu príslušného endometria a myometria [1–7].

Kazuistika

26-ročná pacientka prichádza v januári 2002 na podnet spádového neurológa ku hospitalizácii na neurologické oddelenie k vylúčeniu suspektného tumoru CNS. V predchorobí údaj asi 5 dní trvajúcej depresie, apatie. Pacientka sama udáva, že sa niečo zmenilo, sama nevie čo, je vyčerpaná, nechutí jej jesť, nezvláda domáce práce, aj rodine sa zdá zmenená. Neguje bolesti hlavy a vertigo, nauzeu nemá, nezvracia. Komunikácia s pacientkou je výrazne sťažená pre rozvíjajúce sa neurologické symptómy.

Klinicky je prítomný bradypsychizmus, ľahká, centrálna paréza n. facialis vpravo, RŠO (reflexy šlachovo-okosticové) vpravo s pozitívnymi prejavmi iritácie, anamnéza od pacientky je však chudobná pre sťažený kontakt, intoxikáciu liekmi popiera. Po psychiatrickom vyšetrení so záverom depresívny syndróm apaticko-abulický nešpecifikovaný a ambulantnom neurologickom vyšetrení je pacientka prijatá na neurologické oddelenie. Pre vyslovené podozrenie na tumor mozgu realizované CT vyšetrenie.

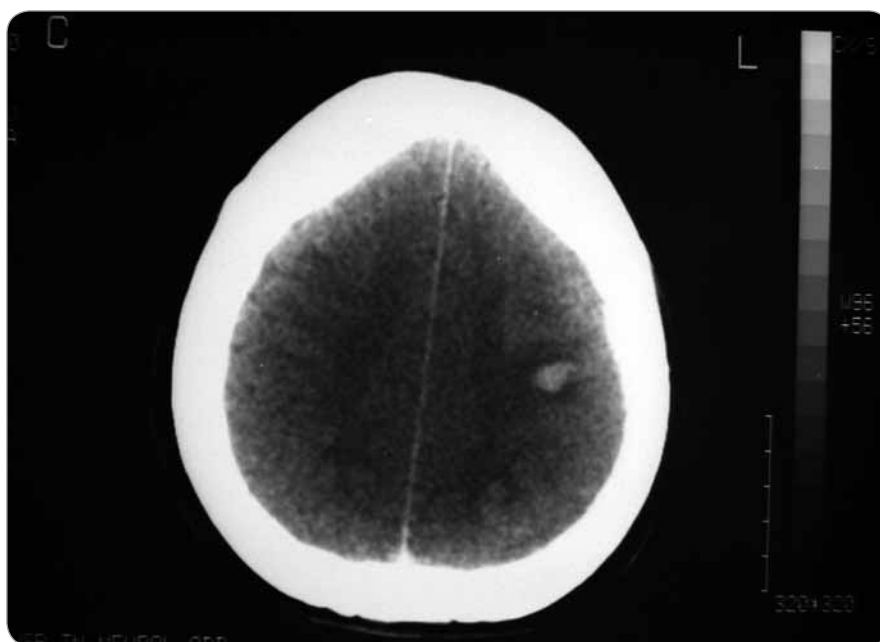
CT vyšetrenie mozgu zobrazuje početnejšie, roztrúsené hyperdenzné, hemoragické ložiská F-T-P vľavo s perifokálnym edémom a difúznym edémom ľavej hemisféry bez presunu stredočiarových štruktúr (obr. 1a–c). V laboratórnych



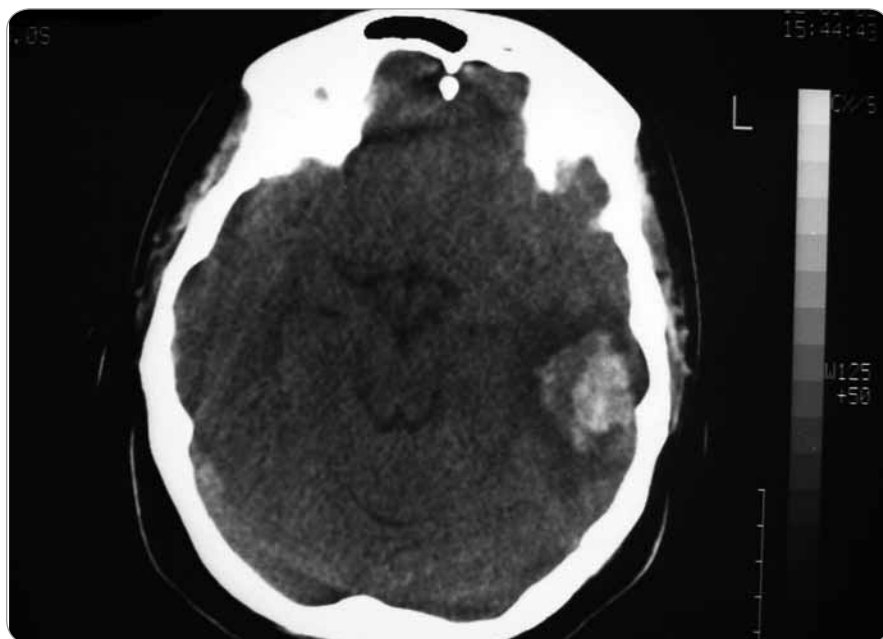
Obr. 1b. Hemoragické ložisko F vľavo.

ukazovateľoch je prítomná vysoká sedimentácia (90/120), anémia, hepatopatia, ktorá progreduje počas hospitalizácie, pozitívny D-dimér a vyšší fibrinogén. RTG hrudníka a EKG bez patologických zmien. Doplnené USG vyšetrenie abdomenu na internej ambulancii, ktoré zobrazuje nehomogénne, tumorózne útvary nasadajúce na horný pól oboch obličiek (lézie v oboch nadobličkách), obdobné

ložisko i v oblasti strednej kolumny ľavej obličky a nehomogénny útvar na vonkajšom okraji pravej obličky. Pre zhoršenie neurologického nálezu, i napriek antiedematózne terapii zostáva pacientka somnolentno-soporózna, afatická s pravostrannou hemiplégiou. Realizované kontrolné CT vyšetrenie nasledujúci deň s obrazom progresie veľkosti krvných kolekcií (najmä P vľavo), zvýrazneným



Obr. 1c. Drobné hemoragické ložisko P vľavo s perifokálnym edémom I. stupňa.



Obr. 2a. Hemoragické ložisko T vľavo so zvýrazneným perifokálnym edémom I.-II. stupňa.

perifokálnym edémom i edémom ľavej hemisféry, s presunom stredočiarových štruktúr doprava a s obrazom subarahnoidálneho krvácania (obr. 2a–c).

Urologické sonografické vyšetrenie zobrazuje ložiskové lézie v oblasti oboch nadobličiek, ktoré môžu byť príčinou mozgovej hemorágie, ale podľa vzhľadu

lézií v ľavej obličke sa najskôr jedná o angiomyolipomatózne zmeny.

Pri pátraní po etiológii krvácania do CNS doplnená lumbálna punkcia a EEG, ktoré vylúčilo hemoragickú encefalitídu. Žiadne doplňujúce vyšetrenie nám neprineslo posun v diagnostike príčiny krvácania do CNS. Až po návšteve man-

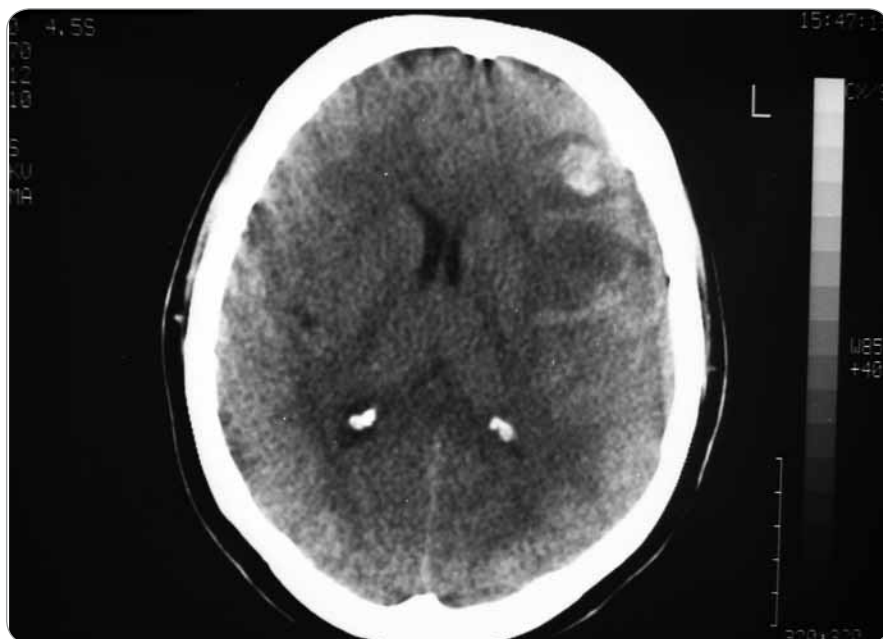
želom doplnená anamnéza pacientky o prekonaných dvoch potratoch za posledný rok. Doplnené β -hCG s hodnotou 504 037 U/l (norma 0–3 U/l) s podozrením na ochorenie trofoblastu, ktoré potvrdzuje i gynekologické vyšetrenie s nálezom plástovitej štruktúry sliznice uteru (mola hydatidosa) a zotretými hranicami sliznice a steny maternice, ktorá je zväčšená a presiaknutá s veľkosťou zodpovedajúcej II.–III. mesiacu gravidity. Vyslovené podozrenie na choriokarcinóm s metastázami do CNS, ľavej obličky a nadobličiek. Následne telefonicky konzultovaný gynekológ pacientky, ktorý potvrdzuje údaj prvého spontánneho potratu v októbri 2000 s histologickými známkami regresie decidua a sekrečného endometria bez trofoblastu. Nasleduje zamknutý potrat vo februári 2001 histologicky s regresívnymi choriovými klkmi a časťami decidua.

Po tomto vyšetrení pacientka preložená na I. ženskú kliniku FN Bratislava do „Centra pre ochorenia trofoblastu“ s diferenciálnou diagnózou choriokarcinómu a s metastatickým postihnutím nadobličiek, ľavej obličky a CNS. Diagnóza choriokarcinómu spätne potvrdená, pacientka však napriek liečbe zomiera pre komplikácie z metastatického postihnutia mozgu.

Diskusia

Gestačné ochorenie trofoblastu vzniká vždy v súvislosti s graviditou. Zahŕňa niekoľko klinických jednotiek, ktoré súvisia s tehotenstvom a vychádzajú z abnormálnej proliferácie trofoblastu. Bunky cytotrofoblastu a syncytiotrofoblastu prenikajú do sliznice maternice. Táto invázia je fyziologický stav každej gravidity a jej výsledkom je detekcia hladiny hormónu β -hCG v krvi. Po skončení gravidity zlikviduje telo elementy trofoblastu za niekoľko dní [6,7].

Choriokarcinóm je zriedkavým tumorom a zároveň najzhubnejšou a najagresívnejšou formou malignity zo všetkých neoplázií gestačného trofoblastu, pričom súvisí s akýmkoľvek predošlým normálnym alebo patologickým tehotenstvom. Vysoké hodnoty β -hCG a včasný rozsev metastatických ložísk sú jeho prioritou. Najčastejšou lokalizáciou metastáz sú pľúca a vulvo-vaginálna oblasť,

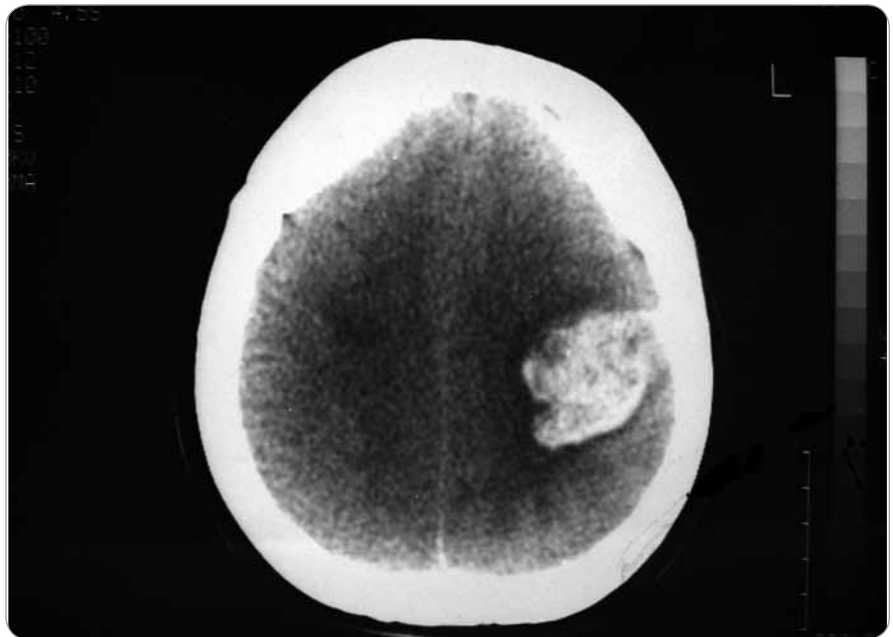


Obr. 2b. Hemoragické ložisko F vľavo so zvýrazneným edémom ľavej hemisféry, presunom stredočiarových štruktúr doprava a kolekciami SAH T-P vľavo.

zriedkavejšie mozog a pľúca, extrémne zriedkavo metastázuje do kože, gastrointestinálneho traktu, obličiek, prsníka alebo kostí [9,10]. Mozgové metastázy komplikujú 3–28 % prípadov gestačného choriokarcinómu, ktoré sú zároveň zlým prognostickým faktorom. V niekoľkých publikovaných prípadoch metastatického choriokarcinómu nebola dokázaná prítomnosť tumoru v oblasti panvy najskôr z dôvodu spontánnej regresie panvového choriokarcinómu po metastázovaní [10]. Majú vysokú tendenciu ku vzniku intrakraniálnej hemorágie so signifikantným zvýšením morbidity a mortality ochorenia [11].

Diagnostika choriokarcinómu sa okrem zobrazovacích metód (USG, CT a MRI) spája najmä so zvýšenou hladinou β -hCG v sére. Pre dôkaz metastatického postihnutia CNS je dôležité okrem CT vyšetrenia aj pomer hladiny β -hCG sérum : cerebrospinálny mok. Pomer menší ako 60 : 1 je citlivý indikátor metastatického postihnutia mozgu [11,13,14]. Hladina sérového β -hCG je taktiež dôležitá jednak pri odhalení recidívy ochorenia a samozrejme ako prognostický faktor účinnosti liečby [8].

V literatúre sa stretávame s niekoľkými prácami, ktoré popisujú vaskulárne komplikácie mozgových metastáz, ako sú mozgový infarkt pri embolizácii tumorom, karoticko-kavernózna fistula, subdurálny hematóm, intrakraniálne krvácanie a subarachnoidálne krvácanie pri ruptúre onkotickej aneuryzmy. Onkotická aneuryzma vzniká na základe mikroskopickej invázie cievnej steny drobným embolusom z tumoru cestou vasa vasorum pričom postupne dochádza k deštrukcii vnútornej elastickej vrstvy steny cievy [10–14]. Autori Zairi et al (2011) publikujú prípady 20 pacientok s onkotickými aneuryzmami, ktoré boli riešené v rokoch 1962–2010. Viac ako 90 % aneuryziem boli lokalizované vo vetvení arteria cerebri media (MCA). 16 žien z celkového počtu podstúpilo neurochirurgický zákrok, 14 žien zomrelo [10,14]. Staršia práca autorov Suresh et al (2001) sumarizuje prípady 10 pacientok vo fertilnom veku, u ktorých sa vo väčšine prípadov prejavuje metastatické postihnutie mozgu ako hemoragické ložisko (8/10), pričom v dvoch



Obr. 2c. Významná progresia hemoragickej kolekcie P vľavo v porovnaní s predošlým CT vyšetrením.

prípadoch sa pri CT vyšetrení mozgu zisťujú dobre ohraničené, prstencovité, postkontrastne sa sýtiace lézie. Najčastejšia lokalizácia je v parietálnom a frontálnom laloku. Prioritne sú prítomné iba solitárne lézie, iba v 3 prípadoch sa zobrazujú mnohopočetné ložiská. 8 pacientiek podstúpilo neurochirurgický zákrok, pričom 2 pacientky zomreli pred chirurgickým zákrokom a 2 pacientky po zákroku [15].

Do 50. rokov minulého storočia sa udávala mortalita na malígne formy GTCH 90–100 %. Nová éra liečby sa začala v roku 1956, keď Li et al informovali o kompletnej remisii metastatického choriokarcinómu u 3 žien liečených metotrexátom (MTX). Ďalší pokrok priniesol aktinomycín D (Act-D). Počas 60. rokov sa ukázala nevyhnutnosť zavedenia kombinovanej chemoterapie u pacientok s rozsiahlym metastatickým postihnutím, vysokými hladinami sérového β -hCG, resp. s omeškaním v diagnostike GTCH [16]. V súčasnosti je uvádzaná kurabilita malígnych foriem GTCH 75–100 % v závislosti od štádia ochorenia a použitej modality liečby [17]. V liečbe GTCH je preferovaná chemoterapia, ktorá sa individuálne dopĺňa alebo kombinuje s chirurgickou liečbou a rádioterapiou. Podľa štádia ochorenia

a prognostického skórovacieho systému FIGO 2000 modifikovaného WHO sa pacientky s nízkym rizikom v prvej línii liečia monochemoterapiou (metotrexát, aktinomycín D), pacientky stredného a vysokého rizika sú liečené v I. línii polychemoterapiou, ktorá zahŕňa kombináciu MAC (metotrexát, aktinomycín D, cyklofosamid), EMA/CO (etoposid, metotrexát, aktinomycín D, etoposid, cisplatina). V druhej línii sú pacientky liečené záchrannou chemoterapiou v schéme VIP (vepesid, ifosfamid, cisplatina) [16]. V literatúre sa najčastejšie pacientky s metastatickým choriokarcinómom liečia protokolom EMA/CO, pretože je spojený s najvyššou efektivitou liečby pre pacientky zaradené v skupine s vysokým rizikom a taktiež s dĺžkou prežívania až do 80 % [8,10,11,14,18–20].

Na Slovensku sa liečba GTCH sústreďuje do Centra pre trofoblastvú chorobu Slovenskej republiky v Bratislave. V období rokov 1993–2007 bolo v centre evidovaných 285 prípadov GTCH, z ktorých 134 bolo liečených. Malígnych foriem bolo 61, z toho 18 prípadov choriokarcinómu. Štyrom pacientkam s metastázami v mozgu sa aplikovala aj intratekálna chemoterapia [17].

Rádioterapia má v prípade mozgových metastáz nielen tumoricídne účinky, ale uplatňuje sa aj svojím hemostatickým účinkom. Spolu s chemoterapiou redukuje riziko vzniku spontánneho mozgového krvácania [18]. Chang et al (2008) vo svojej práci uvádzajú, že pacientky, ktoré podstúpili chemoterapiu spolu s rádioterapiou, majú dlhšie obdobie prežívania ako pacientky liečené len chemoterapiou. Kombinácia chemoterapie a rádioterapie je vysoko efektívna najmä u pacientok s choriokarcinómom a mnohopočetnými mozgovými metastázami [14].

Rýchly rast metastáz mozgu a edém spôsobujú útlak intrakraniálnych štruktúr, čím dochádza k postupnému zvyšovaniu vnútrolebečného tlaku a zvýrazneniu neurologickej symptomatológie. V týchto prípadoch zohráva dôležitú úlohu urgentná dekompresívna kraniotómia. Neurochirurgický zákrok je najmä indikovaný v prípade veľkých, intrakraniálnych hematémov, ktoré ohrozujú pacientku na živote. Nemenej dôležitou úlohou je zmenšenie veľkosti tumoru pred chemoterapiou [10,19].

Záver

Ohraničená hemoragická lézia v parenchýme mozgu spolu s perifokálnym edémom by nás mala viesť, najmä u mladých žien v reprodukčnom veku, ku diferenciálnej diagnóze metastatického choriokarcinómu. Veľmi dôležité je v úvode nepodceniť anamnestické údaje pacientky, ako sú údaj o predchádzajúcej tehotnosti, zväčšená maternica a nepre-

videlné krvácanie (triáda Acosta-Sisonovej) [17]. V našom prípade bola komunikácia s pacientkou veľmi obmedzená pre rozvíjajúcu sa neurologickú symptomatológiu. Posun ku správnej diagnóze nastáva až po doplnení anamnézy od manžela, vyšetrení sérovej hodnoty β -hCG a gynekologickým vyšetrením.

Primárne i metastatické tumory mozgu môžu spôsobovať intracerebrálne krvácanie. Oveľa častejšie sa s krvácaním stretávame u metastatických tumorov ako u primárnych. Jedná sa najmä o choriokarcinóm, bronchogénny karcinóm, malígny melanóm, karcinóm obličky a karcinóm štítnej žľazy [15]. Prognóza mozgových metastáz je veľmi zlá. Preto je včasná diagnostika a následná správna a rýchla liečba dôležitým faktorom pre vyliečenie pacientky a zlepšenie prežívania.

Literatúra

1. Korběl M, Nižňanská Z, Šufliarsky J et al. Gravidita po liečbe gestačnej trofoblastovej choroby. *Gynekol Prax* 2010; 8(3): 141–145.
2. Danihel L, Černá A, Šišovský V et al. Súčasná klasifikácia a morfológia charakteristika nádorov trofoblastu. *Onkologická (Bratislava)* 2008; 3(4): 230–232.
3. Repiská V, Vojtaššák J, Böhmer D et al. Algoritmus diferenciálnej diagnostiky gestačnej trofoblastovej choroby. *Prakt Gynek* 2009; 16(1): 15–18.
4. Šufliarsky J, Korběl M, Ilavská I et al. Klinická klasifikácia a liečba malígnych foriem gestačnej trofoblastovej choroby. *Slov Gynek Pôrod* 2003; 10(2): 95–99.
5. Danihel L, Korběl M, Palkovič M et al. Súčasný pohľad na klasifikáciu gestačnej trofoblastovej choroby a charakteristika základných foriem. *Slov Gynek Pôrod* 2003; 10(2): 75–80.
6. Ježová M, Hotárková S, Múčková K et al. Fetopatologie a vývojová patológia embrya a plodu. *Hypertextový atlas fetální patologie* [cited 2010 September]. Dostupné z: http://atlases.muni.cz/atlases/feto/atl_cz/main+feto-patologie+patolplac.html#gesttrofobl-nemoc+molahyd_id_221.

7. Rob L. Gestační trofoblastická nemoc. *Česká onkologická společnost ČLS JEP* [cited 2007 January 4]. Dostupné z: http://www.linksos.cz/pacienti/gyn_clanek4.php#6.
8. Sierra-Bergua B, Sánchez-Martel M, Cabrerizo-García JL et al. Choriocarcinoma with pulmonary and cerebral metastases. *Singapore Med J* 2008; 49(10): e268–e288.
9. Lee JH, Park CW, Chung DH et al. A case of lumbar metastasis of choriocarcinoma masquerading as an extraosseous extension of vertebral hemangioma. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 47(2): 143–147.
10. Zairi F, De Saint Denis T, Thines L et al. Ruptured cerebral oncotrophic aneurysm from choriocarcinoma: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153(2): 353–357.
11. Singhal M, Kudesia S, Bhat K et al. Spontaneous intracerebral haemorrhage as initial presentation of gestational choriocarcinoma in a young woman: a case report and review of literature. *Int J Pathol* 2010; 10(2).
12. Tasdemir Serhan M, Aktas A, Tasdemir N et al. Gingival metastase and intracerebral haemorrhage resulting from unsuspected choriocarcinoma: a case report. *J Int Dent Med Res* 2010; 3(2): 79–81.
13. Rocque G B, Baskaya KM. Spontaneous acute subdural hematoma as an initial presentation of choriocarcinoma: A case report. *J Med Case Rep* 2008. Available from: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/2/1/211>.
14. Chang IB, Cho BM, Park SH et al. Metastatic choriocarcinoma with multiple neoplastic intracranial microaneurysms: case report. *J Neurosurg* 2008; 108(5): 1014–1017.
15. Suresh TN, Santosh V, Shastri Kolluri VR et al. Intracranial haemorrhage resulting from unsuspected choriocarcinoma metastasis. *Neurol India* 2001; 49(3): 231–236.
16. Ilavská I, Korběl M, Šufliarsky J et al. Výsledky liečby malígnych foriem gestačnej trofoblastovej choroby v Slovenskej republike. *Slov Gynek Pôrod* 2003; 10: 70–74.
17. Korběl M, Danihel L, Vojtaššák J et al. Centrum pre trofoblastovú chorobu Slovenskej republiky – 15 rokov činnosti. *Slov Gynek Pôrod* 2010; 17: 129–132.
18. Hashemi Amouzegar F, Ghaemmaghami F, Behtash N. Unusual presentation of gestational neoplasm: Report of two cases. *Iran J Radiat Res* 2006; 3(4): 199–202.
19. Semple LP, Denny L, Coughlan M et al. The role of neurosurgery in the treatment of cerebral metastases from choriocarcinoma: a report of two cases. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(1): 157–161.
20. Bilgin T, Ozan H, Ozuysal S et al. Successful salvage therapy of resistant gestational trophoblastic disease with etoposide, methotrexate, actinomycin-D, etoposide, cisplatin (EMA/EP). *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269(2): 159–160.

Phase 0 Clinical Trials Will Overcome Stagnation of Anticancer Drug Development?

Překonávají klinické studie fáze 0 stagnující vývoj protinádorových léčiv?

Mendoza L.

INC Research, Prague, Czech Republic

Summary

Recent guidance from the US Food and Drug Administration supports the conduct of a new type of exploratory clinical trials, commonly called phase 0 clinical trials, on the development of innovative anticancer agents, particularly targeted agents. Phase 0 clinical trials are controversial mainly because of the lack of clinical benefit to the participant patients. However, it was recognized that Phase 0 clinical trials can provide a platform to assessing the biological effects on the targets in tumoral human samples, evaluate biomarkers for drug effects and to generate essential human pharmacokinetics and pharmacodynamics data earlier in the drug development. It is expected that such trials will become a routine part of early-phase oncological drug development in the future.

Key words

phase 0 clinical trials – targeted therapy – cancer

Souhrn

Poslední pokyny vládní agentury Food and Drug Administration v USA podporují provádění nového typu výzkumných klinických studií, obecně označovaných jako klinické studie fáze 0, které se týkají vývoje inovativních, zejména cílených, protinádorových léčiv. Klinické studie fáze 0 jsou kontroverzní zejména z důvodu nedostatečného klinického přínosu pro pacienty zapojené do těchto studií. Připouští se však, že klinické studie fáze 0 mohou poskytnout platformu pro posuzování biologických účinků na vzorky lidské nádorové tkáně, hodnocení biomarkerů z hlediska účinků léčiv a pro získávání základních humánních farmakokinetických a farmakodynamických údajů v počátečních fázích vývoje léčiv. Očekává se, že tyto studie se v budoucnu stanou rutinní součástí počátečních fází vývoje onkologických léčiv.

Klíčová slova

klinické studie fáze 0 – cílená léčba – zhoubné novotvary

The author is an employee of INC Research. INC Research is a contract research organization (CRO).

Autor deklaruje, že je zaměstnancem společnosti INC Research. INC Research se zabývá organizací a monitorováním klinických studií (CRO – contract research organization).

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

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



Luis Mendoza, MD, PhD

INC Research

Zelený pruh 1560/99

140 64 Prague 4

e-mail: Lmendoza@incresearch.com

Submitted/Obdrženo: 10. 12. 2010

Accepted/Přijato: 16. 2. 2011

Despite important and fast advances in biomedical and pharmaceutical research, the number of new molecule entities has increased significantly since 1990. However, the rate of approval for marketing to the US Food and Drug Administration (US FDA) is declining. In 2005 only 20 new drugs were approved by the US FDA compared with 36 in 2004 and 53 in 1996 [1]. Moreover, about 10% of Investigational New Drug applications for new molecular entities submitted to the US FDA progress beyond the investigational phase [2] with a success even lower in oncology [3]. This low success rate has been related to the higher number of new molecular entities with diverse mechanisms combined with the lack of predictive preclinical systems (both *in vitro* assays and *in vivo* animal models) and inadequate and complex clinical trial designs. There are indicators that the shift away from the use of non-specific cytotoxic agents to more specific molecular targeted entities requires the availability of reliable assays and predictive pharmacodynamic markers in early clinical trials. In 2006, the US FDA addressed some of these early development issues and introduced a new exploratory clinical trial, commonly called phase 0 clinical trial [4].

At present, after preclinical studies, the traditional dose finding phase I studies are followed by phase II and III efficacy studies. The purpose of phase 0 clinical trials is to focus on exploring pharmacokinetics (such as bioavailability, metabolism, tissue distribution) and pharmacodynamics profiles of novel targeted drugs and assist in the go versus no-go decision earlier in the expensive development process using relevant human models instead of sometimes inconsistent animal models. Because phase 0 trials will involve a relatively small number of patients, about 10–15, exposed to the low dose of the test drug administered and the short time period of drug exposure, the associated risk of toxicity is lower than in phase I trials.

The European Medicines Agency and the US FDA have addressed the methodology of microdosing. The concept behind microdosing is the use of extremely low non-pharmacologically active doses

of a drug. Both regulatory bodies consider microdose as “less than 1/100 of the dose calculated to yield a pharmacological effect of the test substance to a maximum dose of < 100 micrograms” [5]. The ability of microdosing studies could predict human pharmacokinetics at therapeutic dosages; however, the methodology recognizes limitations which need to be addressed (e.g. the human sampling schemes will be based on results from preliminary animal PK data, which may not accurately predict pharmacokinetic profiles in human) [6].

Different settings for phase 0 clinical trials have been proposed, for example single-agent and combination drugs, selection of a lead agent for clinical trials and early application of molecular-imaging studies [7]. The single-agent phase 0 trial brings the possibility of assessing the biological effects on the targets in tumour biopsy obtained pre and post-drug administration and evaluate the target modulation. In addition, such trials would provide the opportunity to use and refine a biomarker assay to study the effects of the drug in tumour samples, peripheral blood or other surrogate tissue and provide a closer approximation of a safe, but potentially effective starting dose with a smaller number of patients. For drugs in combination, i.e. two targeted agents or a targeted agent and a conventional cytotoxic agent, phase 0 trials would help to determine the schedule and sequence between them after assessing the modulatory effects of one drug on another. The pharmacokinetics and pharmacodynamics data for different schedules of administration would provide the basis for further studies. During a drug discovery structurally-related analogue molecules are usually generated. The lead agent selection for further clinical development is made on the basis of *in vitro* and animal model data but without reliable prediction about efficacy and toxicity in humans [8]. Phase 0 clinical trials would contribute importantly, providing pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the selection of the lead agent for further development. In the universe of molecular-imaging studies, radiopharmaceuticals can be effectively

evaluated using microdoses in the context phase 0 clinical trials for study of biodistribution and effect of an agent on a given target.

Phase 0 trials may bring new therapeutic agents to the bedside; however there are still concerns whether they can significantly shorten the drug development process, as they will not replace the traditional dose escalation, safety, tolerance and efficacy studies. The Phase 0 trials don't bring any therapeutic benefit to the patients whereas in phase 1 trials, despite being performed without therapeutic intent, there is still on average a low response rate of about 5% [9]. As regards this, Informed Consent for study participants in phase 0 trials must clearly document that the dose of the investigative agent will be lower than the therapeutic effect. Additional ethical concerns surrounding participation in a phase 0 trial is the need of several biopsies or even future exclusion or delays from participation in certain clinical trials which could significantly impair patient enrolment. Therefore, this issue should be discussed with the patient, and phase 0 trials should be considered only for those patients with advanced disease who do not have symptoms that require immediate therapy [10]. A French group has suggested that the most suitable target candidates for phase 0 trials, who could circumvent the majority of the ethical concerns and specially the need of repeated biopsies, should be patients with locally advanced or metastatic disease with the therapeutic option of a surgical resection [11].

The first paper about phase 0 clinical trial with a novel oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor was recently published in the Journal of Clinical Oncology [12] where the data was available within 5 months after starting the trial, and allowed the ATB-888 drug to bypass the traditional monotherapy phase I trial and move quickly into combination studies.

The answer to the question will the phase 0 clinical trials will overcome stagnation of anticancer drug development will probably remain unknown till the agents under study in phase 0 trials reach the end of their develop-

ment. There are more than 500 oncology drugs waiting to enter into clinical development within this decade. Theoretically, many of those potential anticancer agents might benefit from the phase 0 trials by an early identification of the most promising agent, reducing cost and expediting their drug development. Our courageous cancer patients who volunteer in those phase 0 trials deserve nothing less.

References

1. Twombly R. Slow start to phase 0 as researchers debate value. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(12): 804–806.
2. Guidance for industry, investigators, and reviewers. Exploratory IND studies. U.S. department of health and human services. Food and drug administration. Center for drug evaluation and research (CDER). January 2006.
3. Kola L, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(8): 711–715.
4. Kinders R, Parchment RE, Ji J et al. Phase 0 clinical trials in cancer drug development: from FDA guidance to clinical practice. *Mol Interv* 2007; 7(6): 325–334.
5. European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use. Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single micro-dose. London, June 23, 2004.
6. Bertino JS Jr, Greenberg HE, Reed MD. American college of clinical pharmacology position statement on the use of microdosing in the drug development process. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(4): 418–422.
7. Kummar S, Kinders R, Rubinstein L et al. Compressing drug development timelines in oncology using phase “0” trials. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(2): 131–139.
8. Johnson JL, Decker S, Zaharevitz D et al. Relationships between drug activity in NCI preclinical in vitro and in vivo models and early clinical trials. *Br J Cancer* 2001; 84(10): 1424–1431.
9. Von Hoff DD, Turner J. Response rates, duration of response, and dose response effects in phase I studies of antineoplastics. *Invest New Drugs* 1991; 9(1): 115–122.
10. Abdoler E, Taylor H, Wendler D. The ethics of phase 0 oncology trials. *Clin Cancer Res* 2008; 14(12): 3692–3697.
11. Pocard M, Soria JC, Aldaz-Carroll L et al. Phase 0 clinical trials in oncology: an exploratory methodology for constructing a study with patients undergoing surgery for metastatic disease. *J Clin Oncol* 2010; 28(30): 4551–4553.
12. Kummar S, Kinders R, Gutierrez ME et al. Phase 0 clinical trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor ABT-888 in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2009; 27(16): 2705–2711.

NECHME ENERGII PROUDIT

 ZKUŠENOSTI:



- ZKUŠENOSTI:**
více než 77 000 patientských roků¹
- BEZPEČNOST A ÚČINNOST:**
více než 3 500 pacientů ve studiích¹
- KVALITA:**
nejvyšší možná čistota dosažitelná
současnou technologií^{2,3}

[illegible]

1 Data on file Sandoz. 2 EPAB. 3 SBC of Florida. 4 Biochem®

Sandoz, a.s., Nagano III, U Nákladového nádraží 10, 130 08 Praha 3, Česká republika

telefon: +420 221 421 511, fax: +420 221 421 629, e-mail: office.cz@sandoz.com, web: www.sandoz.cz



SANDOZ
Biopharmaceuticals

Terapeutická ekvivalence a účinnost přípravku Binocrit® (HX575) u pacientů se symptomatickou anémií navozenou chemoterapií

Büchler T.

Onkologické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice a 1. LF UK a Komplexní onkologické centrum FN Na Bulovce, Praha

Anémie je častou komplikací chemoterapie nádorových onemocnění a její symptomy mohou významně snižovat kvalitu života nemocných. Anémii u pacientů s malignitami lze léčit transfuzemi, které často musí být opakované a jsou spojené s jistým rizikem alergických a infekčních komplikací. Alternativou léčby anémie jsou analoga erythropoietinu (ESA – erythropoiesis stimulating agents) [1]. S přihlédnutím na výsledky předchozích klinických studií u pacientů se zhoubnými nádory je využití ESA v současnosti doporučováno jen u pacientů léčených paliativní chemoterapií, a to za využití nejmenších možných dávek [2].

Binocrit (HX575) (Sandoz Pharmaceutical GmbH/Hexal AG, Holzkirchen, Německo) je první biosimilar ESA registrovaný v Evropské unii. Je indikován k léčbě anémie u pacientů léčených chemoterapií pro solidní tumory, lymfom nebo mnohočetný myelom, pokud je u nich transfuze vzhledem k celkovému zdravotnímu stavu riziková (např. při onemocnění srdce nebo při anémii již před počátkem chemoterapie). Binocrit lze dále použít a k léčbě anémie u pacientů s renální insuficiencí během konzervativní či dialyzační léčby a k předoperační přípravě [3].

V rámci registrační studie [4] byl Binocrit srovnáván s referenčním produktem Eprex/Erypo, který obsahuje erythropoietin alfa. Aktivní látka v obou preparátech má primární strukturu shodnou s endogenním lidským erythropoietinem a je produkována na buněčné linii CHO. Preparát Binocrit obsa-

huje méně oxidovaného variantu aktivní látky, mikročástic a silikonového oleje než Erypo/Eprex.

Do randomizované, dvojitě zaslepené studie INJ11 pro pacienty s anémií indukovanou chemoterapií byli zařazeni pacienti s hemoglobinem (Hb) < 100 g/l, kdy je vhodná léčba ESA nebo podání krevní transfuze. V rámci studie neměla být překročena horní koncentrace Hb 120 g/l. Nejčastějšími primárními nádory byly karcinomy ovaria, plic a prsu. Pacienti s hematologickými malignitami zařazeni nebyli. 74 pacientů dostávalo Binocrit a 40 pacientů Eprex/Erypo. Primárním cílem studie bylo sledování procenta pacientů odpovídajících na léčbu Binocritem během týdnů 5–12. Terapeutická odpověď byla definována jako zvýšení koncentrace Hb o ≥ 20 g/l bez transfuzí. Výsledky léčby Binocritem a Eprex/Erypo byly srovnatelné (tab. 1). Mezi pacienty léčenými Binocritem a kontrolní skupinou nebyly pozorovány významnější rozdíly ani v toleranci léčby. Procento nežádoucích příhod bylo stejné v obou skupinách a s výjimkou jedné epizody hypertenze (ve skupině léčené Binocri-

Autor deklaruje, že k tvorbě tohoto příspěvku byl vyzván společností Sandoz, s.r.o.

The author declares he wrote the article at the request of Sandoz, s.r.o.



MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologické oddělení
Fakultní Thomayerova nemocnice
a 1. LF UK
Václavská 800
140 59 Praha
e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

tem) všechny souvisely se základní nemocí nebo podávanou chemoterapií. Ve skupině léčené Binocritem bylo hlášeno více neurologických potíží (13,5 % vs 2,5 %) a neutropenie (6,8 % vs 0 %). Kardiiovaskulární komplikace byly naopak častější ve skupině léčené Eprex/Erypo (0 % vs 10 %). K úmrtí následkem studiové léčby nedošlo.

V souhrnu tato studie prokázala bezpečnost a účinnost Binocritu v léčbě symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů se solidními nádory srovnatelnou s aktivní kontrolou

Tab. 1. Procento pacientů s hodnotitelnou terapeutickou odpovědí na ESA (tj. vzestupem Hb o ≥ 20 g/l od průměrné hodnoty při vstupu do studie kdykoliv během 5.–12. týdne za nepřítomnosti transfuze erytrocytů během předchozích 4 týdnů).

	Binocrit (n = 60)	Kontrola (n = 34)
bez odpovědi, n (%)	23 (38)	19 (56)
s odpovědí, n (%)	37 (62)	15 (44)
95% interval spolehlivosti pro četnost odezvy	48,2–73,9 %	27,2–62,1 %

(Eprex/Erypo) [4]. Terapeutická ekvivalence se zavedenými ESA při léčbě anémie u dospělých pacientů s chronickou renální insuficiencí byla prokázána již v předešlé studii [5]. Binocrit je tedy další léčebnou možností u symptomatické anémie navozené chemoterapií u pacientů léčených paliativní chemoterapií.

Literatura

1. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty JS et al; American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2008; 26: 132–149.
2. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. 12. vydání [online]. Brno 2011. [cit. 2011-3-15]. Dostupné z <http://www.linkos.cz>.
3. European Medicines Agency. Binocrit : EPAR – Product Information. [cit. 2011-3-15]. Available from <http://www.ema.europa.eu>.
4. Weigang-Köhler K, Vetter A, Thyroff-Friesinger U. HX575, recombinant human epoetin alfa, for the treatment of chemotherapy-associated symptomatic anaemia in patients with solid tumours. *Onkologie* 2009; 32(4): 168–174.
5. Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U; INJ-Study Group. Therapeutic equivalence, long-term efficacy and safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009; 72(5): 380–390.

Poznámky k 7. vydání TNM klasifikace zhoubných nádorů

Comments on the TNM Classification of Malignant Tumours – 7th Edition

Novák J., Fabian P.

Masarykův onkologický ústav, Brno

TNM klasifikace solidních zhoubných nádorů je jednou ze základních mezinárodních klasifikací v onkologii. Jejím základním klasifikačním kritériem je anatomický rozsah nádorového onemocnění. Pravidla TNM systému byla vytvořena již v polovině minulého století [1]. V následujících desetiletích a s podporou International Union Against Cancer (UICC) byla TNM klasifikace, včetně třídění do klinických stadií, postupně zavedená pro všechny významné anatomické lokalizace. Pokroky v lékařství a nové poznatky o vývoji a prognóze nádorových onemocnění si průběžně vyžadují úpravy a změny TNM klasifikace. Od 60. let minulého století do roku 2009 byla proto tato klasifikace periodicky aktualizována v podobě šesti vydání.

V roce 2010 vydala UICC sedmé vydání TNM klasifikace zhoubných nádorů (TNM-7) [2]. Toto vydání přináší několik zcela nových klasifikačních pohledů, které reflektují rostoucí význam řady faktorů ne-anatomické povahy majících vliv na prognózu a léčebnou odpověď.

Dosud byla TNM klasifikace definována pouze pro karcinomy a určité morfologické typy několika málo lokalizací (sarkomy měkkých tkání, mezoteliom pleury, maligní melanom kůže a retinoblastom). Nyní je TNM klasifikace u vybraných lokalizací rozšířena pro další morfologické skupiny a typy:

- maligní melanom horního úseku dýchacího a zažívacího traktu,

- gastrointestinální stromální nádor,
- neuroendokrinní nádory (dobře diferencované neuroendokrinní nádory apendixu, dobře diferencované neuroendokrinní nádory a dobře diferencované neuronendokrinní karcinomy žaludku, tenkého a tlustého střeva, karcinom kůže z Merkelových buněk),
- hepatocelulární karcinom jater,
- sarkom dělohy.

Nově byla zavedena klasifikace karcinomů kůry nadledvin, samostatně jsou vyčleněny klasifikace karcinomů jednotlivých úseků žlučových cest (intrahepatální, perihilární a distální).

Podstatných změn doznala klasifikace nádorů jícnu, žaludku, některých gynekologických malignit a prostaty. U nádorů jícnu a prostaty jsou nově uvedeny prognostické skupiny. Dílčí změny klasifikačních kritérií nalezneme u značné části ostatních lokalizací. Např. u nádorů tlustého střeva a konečníku je postižení regionálních mízních uzlin rozčleněno podrobněji do několika podkategorií: N1a, N1b, N1c (= satelitní uzly subserózy či perikolické měkké tkáně), N2a, N2b; vzdálené metastázy jsou rozděleny do dvou podkategorií (M1a, M1b) podle toho, zda postihují jeden či více vzdálených orgánů.

Nejvýznamnější změnou obecných pravidel je v TNM-7 zrušení kategorií MX, pM0 a pMX. Tato změna je však natolik diskutabilní, že nebyla Radou Národního



MUDr. Jiří Novák

Úsek správy Národního onkologického registru

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: novak@mou.cz

onkologického registru České republiky akceptována.

Vlastní TNM klasifikace, vydávaná UICC, je relativně stručnou pracovní příručkou. Podrobnější výklad a praktické příklady pro uživatele přináší Doplněk TNM (TNM Supplement), jehož aktualizované vydání vztahující se k TNM-7 lze očekávat v nejbližší době. Podrobné podklady ke klasifikacím, výklad a komentáře jsou k dispozici rovněž v sedmém vydání AJCC Cancer Staging Manual z roku 2009 [3], jehož pravidla klasifikace a dělení do stadií jsou shodná pravidly klasifikace a stagingem TNM-7.

TNM-7 byla v České republice zavedena 1. 1. 2011 [4]. Česká verze TNM-7 [5] zahrnuje většinu oprav a změn, které UICC publikovala v listopadu 2010, a obsahuje rovněž úpravy několika v anglickém originále obsahově ne zcela konzistentních pasáží (v kapitole u nádorů prsu). Elektronická forma české verze TNM-7 bude zveřejněna na www stránkách ÚZIS ČR v polovině letošního roku.

TNM klasifikace si od svého počátku klade za cíl uchovat vnitřní stabilitu a kontinuitu systému a současně zohledňovat nové vědecké poznatky a potřeby aktuální medicínské praxe. Limitujícím kritériem životnosti současného vydání TNM klasifikace však bude nejspíše rostoucí význam faktorů ne-anatomické

povahy z oblasti molekulární biologie nádorů.

Literatura:

1. Denoix PF. Nomenclature des cancers. Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1944: 69–73; 1945: 82–84; 1950: 81–84; 1952: 743–748.
2. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of malignant tumors. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell 2009.

3. Edge SB, Byrd DR et al (eds). American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer 2009.

4. Sdělení Českého statistického úřadu ze dne 19. listopadu 2010 o aktualizaci TNM klasifikace zhoubných novotvarů, č. 324/2010 Sb. Sbírka předpisů České republiky, částka 118/2010, s. 4588.

5. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vyd. 2009, česká verze. Praha: ÚZIS ČR 2011.

Redakce časopisu Klinická onkologie
vypisuje soutěž

**Cena za nejlepší původní práci
publikovanou v roce 2011 v Klinické onkologii.**

Do soutěže budou automaticky zařazeny
všechny původní (originální) práce, které redakce
obdržela od 1. 11. 2010 do 30. 10. 2011, a budou tak mít
reálnou možnost být publikované v roce 2011.

Nejlepší práce bude oceněna částkou 20 000 Kč.

ZVLÁŠTNÍ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: EMEND 125 mg tvrdé tobolky, EMEND 80 mg tvrdé tobolky. **INN:** Aprepitant. **Terapeutické indikace:** Prevence akutní a pozdní nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na bílé cisplatině. Prevence nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. EMEND 125 mg/80 mg se podává jako součást kombinované léčby. **Bélevení a způsob podání:** EMEND se podává po dobu 3 dnů jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃. Doporučení dávky přípravku EMEND je 125 mg perorálně (p.o.) jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg p.o. jednou denně 2. a 3. den. **Způsob podání:** Tvrdou tobolku je nutno polknout celou. Přípravek EMEND lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypotenzivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Současné podávání s pimozidem, terfenidinem, astemizolem nebo cisapridem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater odstraňuje pouze omezené množství dávky. **Skópní údaje je nutno k dispozici pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater:** U těchto nemocných je nutno přípravek EMEND používat s opatrností. EMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se přímým metabolismem cestou CYP3A4 a které mají úzký terapeutický rozsah, jako je cyklosporin, teofilin, sirolimus, everolimus, silfenitil, diazepam, ergotamin, fentanyl a chinidin. **Inhibice CYP3A4 přípravkem EMEND může vést k zvýšení plazmatických koncentrací současně podávaných přípravků, které jsou přímým metabolismem cestou CYP3A4. A naopak, pokud bude EMEND použit spolu s jinými CYP3A4 inhibitory, plazmatické koncentrace aprepitantu může být zvýšena. Interakce:** Současné podávání přípravku EMEND s warfarinem vede ke zkrácení protrombinového času, uviditelného jako nadměrný normalizovaný poměr (INR). U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu INR pozorně sledovat během léčby přípravkem EMEND a po dobu 2 týdnů po každé 3denní léčbě přípravkem EMEND dle indikace. Účinnost hormonálních kontraceptiv se může během podávání přípravku EMEND a po dobu 28 dnů po ukončení jeho podávání snížit. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po ukončení terapie přípravkem EMEND je třeba použít alternativních nebo pomocných metod antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky uviditelnými ve výsledném vlivu u pacientů léčených režimem s aprepitantem naž standardní terapií u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: bolest hlavy (4,5 %, oproti 2,8 %), astenie/únavy (2,8 %, oproti 1,6 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,6 %), zácpa (2,2 %, oproti 2,0 %), bolest hlavy (2,2 %, oproti 1,6 %) a anorexie (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky uviditelnými ve výsledném vlivu u pacientů léčených režimem s aprepitantem naž standardní terapií u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byly: únava (2,5 %, oproti 1,6 %). **Zvláštní upozornění pro schválení:** Udržujte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Dávka obsahuje a well-labeled balení: Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné sily. Hliníkový blistr obsahující jednu 125mg tobolku a dvě 80mg tobolky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **EMEND rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddeston, Hertfordshire EN 11 8B, Velká Británie. Registrační číslo: EU/1/03/262/006. Datum posledního revize textu: 31/07/2008.

Upozornění a studie (Warr et al., 2005): Ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojzblé studijních a placebo kontrolovaných studiích byl porovnáván léčebný režim zahrnující aprepitant proti antagonistům 5-HT₃ receptorů (aktivní kontrola), celkem u 1043 cisplatinu-nahraděných pacientů, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující cisplatinu v dávce ≥ 70 mg/m² (s průměrnou dávkou 80 mg/m²). Výsledky obou studií byly publikovány jako sdružené. **Prevalence:** Léčebný režim zahrnující aprepitant sestával z aprepitantu v dávce 125 mg p.o., ondansetronu v dávce 32 mg i.v. a dexametazonu v dávce 12 mg p.o. v 1. den léčby, následně aprepitant 80 mg p.o., 2. a 3. den a dexametazon 8 mg p.o. denně, 2. - 4. den. **Režim aktivní kontroly zahrnující ondansetron 32 mg i.v. a dexametazon 20 mg p.o. v 1. den, dále dexametazon 8 mg p.o. 2x denně, 2. - 4. den.** **Průměrný celkový hodnocení:** Byla pozorována vyšší míra nevolnosti a zvracení u pacientů léčených kombinací cisplatinu a 5-HT₃ antagonistů (žádné zvracení, žádná zvracení během léčby), hodnocení v průběhu 5 dnů po podání chemoterapie.



© Registrované ochranné známky Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2010.
Všechna práva vyhrazena.
Merck Sharp & Dohme (MSD) s.r.o., spol. s r.o.,
Křesova 6, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msd.cz
* Affiliates of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

EMEND
– kyselý a dalšími
a konzistentní účinky u středně
emetogenní chemoterapie

Prokázaná síla, mocná prevence

Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení (CINZ) může být pro pacienty podstupující vysoce nebo středně emetogenní chemoterapii obzvláště zatěžující. Obtěžky mohou často trvat až 5 dnů po aplikaci chemoterapie. EMEND prokázal svou mocnou účinnost v kombinaci s kortikosteroidy a antagonisty 5-HT₃ receptorů, když zvýšil prevenci CINZ o dalších 20 % v průběhu 5 dnů po podání chemoterapie zahrnující cisplatinu.

Bojujte s CINZ Zařaďte EMEND jako součást antilemetické léčby

EMEND pomáhá předcházet akutní i oddálené CINZ. Začněte s podáváním včas a již od počátku používejte EMEND jako součást kombinované léčby.



20%

Zlepšení prevence CINZ* ve srovnání s kontrolním léčebným režimem (1. - 5. den) při chemoterapii zahrnující cisplatinu²

Srovnání se s upřesněním A studie

CINZ – Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení

*** kompletní odpočívání (žádné zvracení, žádná zvracení emetogenní léčby) 88% EMEND (n=528) vs. 68% v kontrolní skupině (n=523), p < 0,001**

Reference:

1. Rapoport BL, Jordan K, Balci JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapy and tumor types: a randomized, double-blind study [published online ahead of print July 1, 2006]. Support Care Cancer. doi:10.1007/s00520-006-0880-8. 2. Warr DG, Grunberg SM, Greife RJ, et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Eur J Cancer. 2005;41:1278-1285.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, proč, s úplným souhlasem lékaře o přípravku. Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

10-11-EMD-2010-CZ-1852-J

EMEND®
(aprepitant, MSD)

Prokázaná síla. Mocná prevence. Konzistentní klinická zkušenost.

Průběh a závěry mezioborového setkání „Winter GLIO TRACK Meeting“ 2011

Course and Conclusions of the Interdisciplinary Meeting „Winter GLIO TRACK Meeting“ 2011

Šlampa P.¹, Bolješíková E.², Novák Z.³, Fadrus P.⁴, Doležal T.⁵, Kandrnál V.⁶, Lakomý R.¹, Kalina P.⁷, Kvěch J.⁸, Mačingová Z.⁹, Janíčková N.¹⁰, Svoboda T.¹¹, Pavelka Z.¹²

¹ Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

² Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

³ FN u sv. Anny v Brně a LF MU

⁴ FN Brno a LF MU

⁵ Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assesment, Praha

⁶ Institut biostatistiky a analýz MU Brno

⁷ Neurologická klinika Déreovej FNsP, Bratislava

⁸ FN Motol, Praha

⁹ FN Hradec Králové, Klinika onkologie a radioterapie

¹⁰ Východoslovenský onkologický ústav, Košice

¹¹ FN Plzeň

¹² FDN Brno, Klinika dětské onkologie LF MU

Již 4. ročníku pracovního setkání, které je věnováno diagnostice a léčbě primárních mozkových nádorů, zvláště glioblastomů, se zúčastnilo celkem 42 odborníků z České a Slovenské republiky. Setkání bylo organizováno Klinikou radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu a LF Masarykovy univerzity; odbornou záštitu nad seminářem převzala Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky (SROBF). Mezi účastníky multioborového setkání byli vyzvaní odborníci z radiační a klinické onkologie, neurochirurgie, neurologie, patologie, radiodiagnostiky a nukleární medicíny. Jednání a bohatá diskuze k projednávaným kazuistikám a sdělením byly vedeny ze všech pohledů zastoupených odborností. Všichni přítomní specialisté si zcela určitě odnesli nové poznatky do své praxe právě z jiných odborností, což bylo jedním z cílů setkání. Navzájem si vyměnili své názory na projednávanou problematiku a snažili se najít společná řešení. A navíc navázali mezi sebou i nefor-

mální vztahy, což často při mezioborové spolupráci v klinické praxi chybí.

Setkání bylo zahájeno v pátek večer blokem tří souhrnných přednášek. **Dr. Pavel Fadrus, Ph.D.** (Neurochirurgická klinika FN Brno), ve svém sdělení shrnul novinky v chirurgické léčbě nádorů mozku. Základem léčby primárních mozkových nádorů je neurochirurgický výkon, nejlépe maximálně radikální. Radikalitu operačního řešení lze zvýšit využitím moderních metod, např. peroperační elektrofyziologií, navigací, traktografií, awake kraniotomií, peroperační fluorescencí aj. Pooperačně je nutné provedení MR vyšetření do 24–72 hodin po výkonu k stanovení případného rezidua tumoru. Toto vyšetření je nutné i pro strategii adjuvantní léčby, především k určení cílového objemu pro radioterapii.

Nové poznatky v radioterapii, zvláště v kombinaci se systémovou terapií, přednesla **doc. Elena Bolješíková** z Onkologického ústavu sv. Alžběty z Bratislavy. Ve svém sdělení potvrdila poope-



prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
Klinika radiační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: slampa@mou.cz

rační standardní postup u glioblastomů za použití konkomitantní chemoradioterapie s temozolomidem. Plánování radioterapie je nutné provádět 3D konformně a při určení cílového objemu vycházet především z původního rozsahu choroby a případného rezidua tumoru. Standardní frakcionace radioterapie (5x1,8–2,0 Gy/týden) a konformní 3D radioterapie snižuje riziko pseudoprogrese. Novým trendem v léčbě glioblastomů je použití biologické léčby v kombinaci s radioterapií a temozolomidem. Pravidelná MR vyšetření v poléčebném sledování u pacientů s glioblastomy jsou nutností, nejlépe v intervalech 3 měsíců.

Velkou pozornost a diskuzi mezi přítomnými na téma zavádění generik do lékařské praxe vzbudila přednáška **Dr. Tomáše Doležala, Ph.D.** (Institute for Health Economics and Technology Assessment). Především široké rozmezí možného rozdílu (až 45%) v plazmatických hladinách generika vůči originálu, které postačuje k uznání generika pro použití v klinické praxi, je z hlediska použití cytostatik naprosto nevhodné, není-li známa právě účinnost generika. Vlastní účinnost generik není ve fázi před registrací testována jako originální preparáty. Generické léčivé přípravky jsou totiž dnes registrovány u perorálně aplikovaných léčivých přípravků podle legislativy platné v celé Evropské unii na základě výsledků bioekvivalenčních klinických studií. Primárním cílem každé bioekvivalenční studie, která je prováděna u zdravých dobrovolníků a sleduje proces biologické dostupnosti, tedy vstřebávání daného léčiva, je dosáhnout farmakokinetického profilu co možná nejpodobnějšího originálnímu léčivému přípravku. Výsledná hodnota parametru AUC (Area Under the Curve), tedy plochy pod křivkou plazmatické koncentrace, je pro stanovení bioekvivalence klíčová. Interval spolehlivosti (95%) této hodnoty pro generický přípravek by neměly přesáhnout 80–125 % hodnoty originálního léčivého přípravku; mohou být tedy maximálně o 20 % nižší a maximálně o 25 % vyšší. Diskuze o přílišné volnosti (80–125 %) kritérií bioekvivalence je také dlouhodobá a EMA (European Medicines Agency) ji stále reflektuje a aktualizuje podle ní některá pravidla. Pravdou je, že u drtivé většiny léčiv se jedná o naprosto dostačující rozmezí, ale existují skupiny léčiv, na které jsou aplikována přísnější pravidla. Například pro imunosupresiva (cyklosporin nebo tacrolimus) byla pravidla nedávno zpřísněna a hodnota intervalu spolehlivosti pro parametr AUC byl zúžen na 90–111 %. Probíhá také diskuze o dalších léčivech s úzkým terapeutickým rozmezím (např. antiepileptika, antiarytmika, antibiotika nebo protinádorová léčiva). Například pro temozolomid, který má prakticky úplnou absorpci po perorálním podání, se jedná o orientační rozmezí

dávek od 12 460 mg až do 19 469 mg ve vyjádření celkové dávky na jednoho průměrného pacienta. Při použití originálního léčivého přípravku je tato dávka 15 575 mg. V diskuzi se účastníci setkání shodli, že tyto rozdílné objemy léků pro stejnou efektivitu jsou z hlediska praxe onkologa v podstatě nepřipustné vzhledem k rozdílné účinnosti a vedlejším projevům léčby v podobě možné zvýšené toxicity. Teoreticky pro dosažení stejného účinku generika s nižším protinádorovým účinkem se tato skutečnost může projevit i zvýšením celkové ceny léčby vzhledem k eventuální nutnosti aplikovat větší množství generika. V případě Temodalu se jedná o rozmezí 70 100 mg tobolek.

Druhý den jednání zahájil **prof. Jaroslav Štěrbá, Ph.D.**, proděkan LF Masarykovy univerzity, který ve svém úvodním slově zdůraznil význam multiborového pohledu na problematiku nádorů centrální nervové soustavy a sdělil i zkušenosti ze své praxe dětského onkologa. Poté **dr. Radek Lakomý** z Kliniky komplexní onkologické péče MOÚ seznámil přítomné se současně probíhajícími klinickými studiemi využívajícími v léčbě primárních mozkových nádorů, kromě neurochirurgického a radioterapeutického přístupu a aplikace temozolomidu, nové režimy podání cytostatik, biologickou léčbu a léčbu vakcínami. Adjuvantní podání temozolomidu u glioblastomů současně s radioterapií je standardním postupem následujícím po neurochirurgickém řešení u pacientů v přiměřeném klinickém stavu, KI aspoň 70 %. U pacientů nízkého KI aplikace systémové terapie nepřináší výraznější benefit. Konkomitantní podání temozolomidu s radioterapií zlepšuje léčebné výsledky také u pacientů s inoperabilními glioblastomy. Stejná kombinace léčby je aplikována v současné době v rámci klinických studií v léčbě astrocytomů. Využití bevacizumabu v léčbě recidivujícího glioblastomu nepatří zatím v ČR mezi standardní způsoby léčby; jeho výjimečné podání podléhá schvalovacímu procesu zdravotními pojišťovnami nebo se podává v rámci studií. Studie s dendritickými buňkami byla v Brně pozastavena.

Statistické údaje u mozkových nádorů přednesl **dr. Vít Kandrnál** (Institut biostatistiky a analýz MU Brno), který kriticky zhodnotil nízkou úroveň využívání dat z registru Dolt a z NOR týkajících se primárních nádorů mozku. V registru Dolt je od roku 2007 evidováno 1 146 pacientů s primárními nádory mozku, z toho 570 s glioblastomy, 139 s anaplastickými astrocytomy a 134 s diferenciovatelnými astrocytomy. U řady pacientů chybí následné údaje z léčebného sledování.

O možnostech léčby méně obvyklého nádoru CNS, meningeálního hemangio-pericytomu, informovala **dr. Zuzana Mačingová** z Hradce Králové. Na kazuistice tohoto typu nádoru demonstrovala výbornou léčebnou odpověď kombinace temozolomidu s bevacizumabem.

V dalším průběhu setkání byli účastníci rozděleni do tří skupin, ve kterých byly zastoupeny všechny odbornosti přítomné na workshopu. V menších kolektivech byla vedena diskuze k jednotlivým případům léčby pacientů s mozkovými nádory dospělého i dětského věku. Svá sdělení kazuistik přednesli dr. B. Malinová (FN Praha-Motol), dr. Z. Pavelka (FDN Brno), dr. N. Janíčková (FN Košice), dr. T. Svoboda (FN Plzeň), dr. R. Jančálek (FN u sv. Anny Brno) a MUDr. A. Štěňo (FNsP Bratislava). Diskuzi v jednotlivých skupinách koordinovali dr. P. Kalina (FN Bratislava), dr. J. Kvěch (FN Praha-Motol) a prof. Z. Novák (FN u sv. Anny Brno). **Prof. Novák a dr. Jančálek** mj. zdůraznili nutnost bi-optické verifikace mozkových ložisek, především u ne zcela jasných diagnostických nálezů, což ukázali na případu z jejich pracoviště – ložisko toxoplazmózy v mozku imitující ve svém obraze glioblastom. Setkání bylo ukončeno společnou závěrečnou diskuzí. Shrnutí a závěrečné slovo pronesl prof. Pavel Šlampa, který všechny přítomné seznámil s podstatnými názory zástupců jednotlivých odborností vzniklé během jednání.

Ze závěrečného hodnocení setkání: Účastníci, především ze Slovenska, velice pozitivně hodnotili doporučené postupy systémové léčby, které vydává a pravidelně aktualizuje Česká onkologická společnost. Tato doporučení navrhuji doplnit také o část pro léčbu dět-

ských pacientů s nádory, u kterých je nutné zajistit kontinuální sledování i v dospělém věku.

Léčba mozkových nádorů významně ovlivňuje psychický stav pacienta. Z tohoto pohledu je nutná spolupráce s psychology, což zatím nepatří mezi standardní postupy ve sledování nemocných po absolvování léčby. Na příští setkání

bude vhodné přizvat psychologa se souhrnným sdělením na tuto problematiku.

Moderní neurochirurgické postupy jsou individualizovány a dlouhodobé sledování pacienta i na neurochirurgické ambulanci musí být součástí komplexní péče o pacienty.

Všichni účastníci se vzhledem k heterogenitě mozkových nádorů vyjadřovali

pozitivně k provádění tzv. druhého čtení stejných patologických vzorků na různých pracovištích.

Multioborová spolupráce formou pravidelných společných zasedání je v současné době už nutností při stanovení léčebné strategie po neurochirurgickém zákroku a u recidivujících mozkových lézí.

XIV. setkání Klubu mladých onkologů

17.–19. června 2011

Setkání se již tradičně uskuteční v Hotelu Medlov, který se nachází na Vysočině v oblasti Žďárských vrchů (www.hotelmedlov.cz).
Odborný program bude zaměřen na

DIAGNOSTIKU A TERAPII NÁDORŮ PRSU

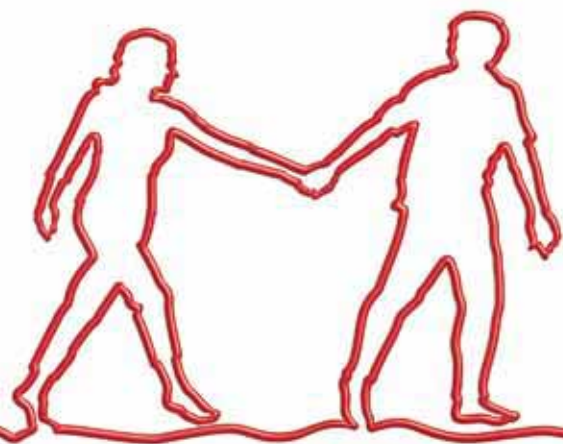
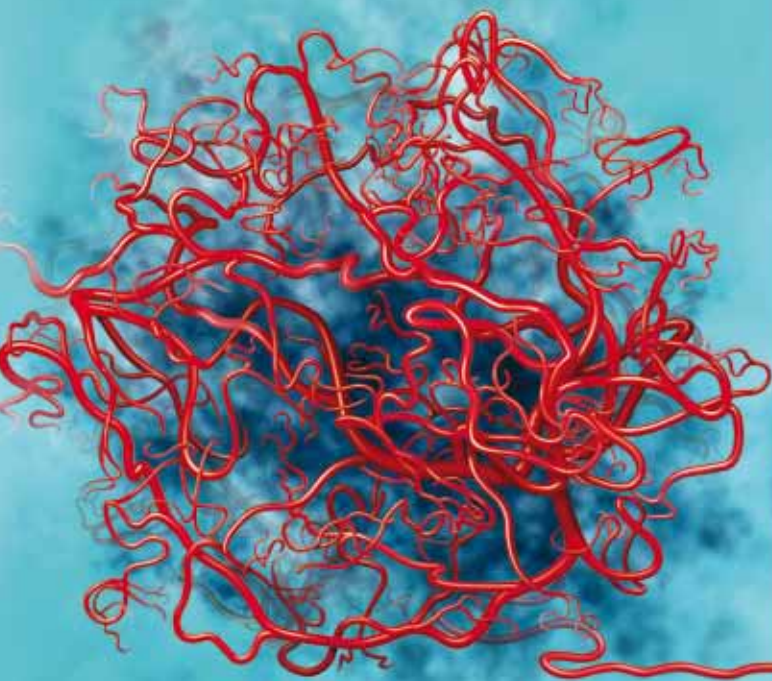
Podrobnosti budou zveřejněny na internetových stránkách KMO:

www.kmo.koc.cz

Těšíme se na Vás!

Za organizační výbor: Martin Matějů (*Praha*), Radim Němeček (*Brno*), Jan Novotný (*Pleš*),
Igor Richter (*Liberec*), Marek Svoboda (*Brno*), Tomáš Svoboda (*Plzeň*)

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

AVASTIN JE INDIKOVÁN PRO LÉČBU METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU PRVNÍ I DRUHÉ LINIE.

AVASTIN JE OD 1. 3. 2010 HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ PRO INDIKACE KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM, KARCINOM PRSU, NSCLC A KARCINOM LEDVINY.

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 infúzního roztoku
- Základní informace o přípravku

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Schválené indikace pro použití:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rektu v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin přidáný 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 predominantně 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 činských křečků 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 antikoagulantů k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážít v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infúzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinibu maláto 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, nauzea a jinak 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

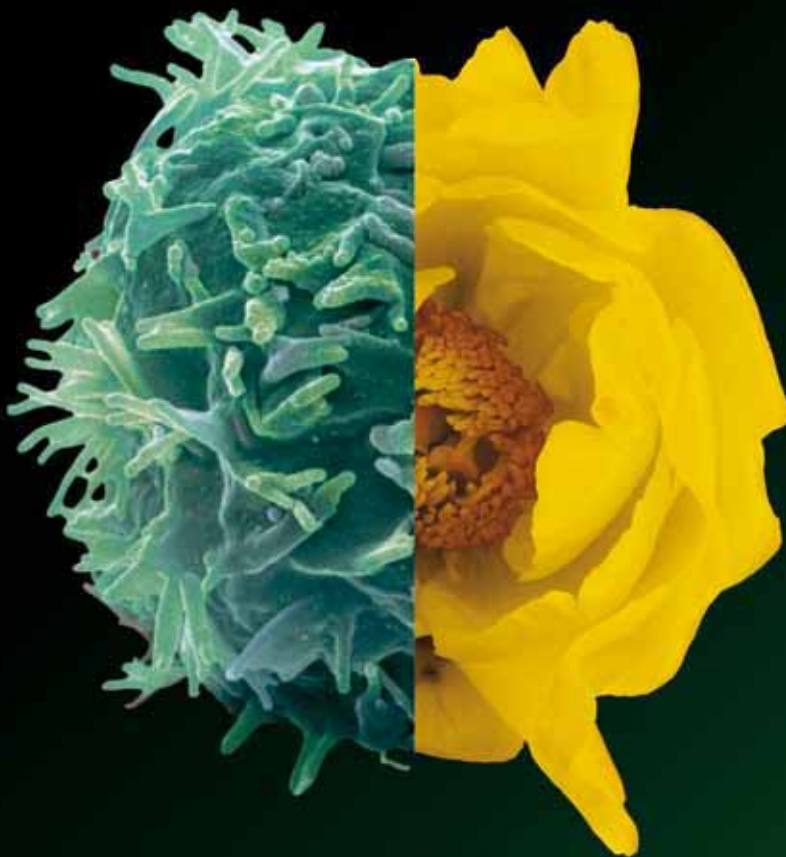
během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná halení přípravku:** 1x 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 28. 2. 2011. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** **Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic a karcinom ledviny - přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). **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.ema.europa.eu/>.

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 22. 2. 2011 v MOÚ BRNO

Přítomni: Vorlíček, Aschermannová, Cwiertka, Feltl, Jelínková, Petruželka, Stáhalová, Vyzula, Bartoš

Omluveni: Abrahámová, Bartoš, Fínek, Petera, Příbylová, Žaloudík

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a zahájil schůzi výboru ČOS.
2. Prim. Aschermannová informovala o průběhu voleb, počtu odeslaných a aktuálně přijatých hlasovacích lístků. Schůze volební komise bude 11. 3. 2011, provede součet platných hlasů a sestaví kandidátní listinu pro 2. kolo voleb. Podrobné informace budou vždy na volby.linkos.cz.
3. Kritéria KOC – v diskuzi navrženo předložit nepodkročitelné minimum kritérií.
4. Prof. Vorlíček podal návrh na udělení ceny ČOS za publikaci „Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii“ autorů P. Klener a P. Klener jr., výbor ČOS schválil.
5. Národní kongres o kolorektálním karcinomu – prof. Abrahámová předložila průběh příprav, termín konání 9.–10. 12. 2011.
6. Zástupci chirurgické a gastroenterologické společnosti předložili návrh na zavedení kódu pro komplexní onkologickou péči. Předsedové obou společností budou pozváni na příští zasedání výboru ČOS.
7. 12. vydání „Modré knihy“, která byla zaslána členům ČOS, ředitelům zařízení, kde je KOC, odborným společenstvem ČLS JEP, prezidentovi ČLK a prezidentovi ČLS JEP.
8. VZP plánuje kontroly především centrových léků podle kritérií „Modré knihy“ s možností uplatňování odpočtů při nedodržení indikačních kritérií.
9. Best of ASCO Czech Republic 2011 – bude uvedeno na www.linkos.cz
10. Jednání s dr. Friedmanovou z VZP o úhradách v roce 2011. Za ČOS se účastnili členové výboru ČOS Vorlíček, Vyzula, Feltl. Objem finančních prostředků za centrové léky bude srovnatelný s rokem 2010, a to formou společného balíčku pro jednotlivá KOC. Pneumoonkologie bude projednávána zvlášť s příslušnou odbornou společností. VZP chce naše analýzy z klinických registrů.
11. Prof. Vorlíček podal návrh na odměny pro dr. Novákovou a pí Caskovou za vzornou činnost v minulém volebním období, výbor ČOS jednomyslně souhlasí, zajistí pokladník.
12. Výbor ČOS uděluje záštity nad akcemi: GIST 2011 aneb jarní meziregionální multidisciplinární seminář o diagnostice a léčbě GIST, XIV. setkání mladých onkologů a XVIII. jihočeské onkologické dny.
13. MUDr. Foretová z MOÚ navrhuje, aby péče o osoby s vysokým dědičným rizikem nádoru byla poskytována ve všech KOC. Výbor ČOS souhlasí a podporuje.
14. Firma DANONE vypisuje soutěž o cenu mladého vědce 2011.
15. Noví členové ČOS: MUDr. Zuzana Lovasová, MOÚ Brno.



Nově schválená
indikace: Tyverb®
nyní i v první linii

Nová možnost léčby HR-pozitivního/ErbB2-pozitivního metastatického karcinomu prsu v první linii¹

Tyverb®
lapatinib

Inhibice receptorů uvnitř
buňky je nadějí pro život

Reference:
1. Souhrn údajů o přípravku Tyverb®, GlaxoSmithKline, 2011

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: TYVERB 250 mg, potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Lapatinibum ditosylatum monohydricum v množství odpovídajícím 250 mg lapatinibu. **INDIKACE:** K léčbě pacientů s karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (ErbB2): V kombinaci s kapecitabinem k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany, a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. V kombinaci s inhibitorem aromatázy k léčbě žen po menopauze s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii. Pacientky zařazené do registrační studie nebyly dříve léčeny trastuzumabem nebo inhibitorem aromatázy. **DÁVKOVÁNÍ:** Kombinace Tyverb/kapecitabin: Přípravek Tyverb v dávce 1250 mg (tj. 5 tablet) 1x denně. Kapecitabin v dávce 2000 mg/m²/den, 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. Kombinace Tyverb/inhibitor aromatázy: Přípravek Tyverb v dávce 1500 mg denně (tj. 6 tablet) 1x denně. Dávkování letrozolu viz příslušné SPC. Léčba přípravkem Tyverb se má přerušit u pacientů s příznaky snížené ejekční frakce levé srdeční komory st. 3, intersticiální plicní nemocí st. 3 a u jiné toxicity od st. 2 se má také zvážit přerušování či ukončení. Opětovné nasazení viz SPC. **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 opatrnost, nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lék podáván se zvýšenou opatrností. Pokud dojde k závažným změnám jaterních funkcí, má být léčba ukončena. Podávání dětem se nedoporučuje. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPO-**

ZORNĚNÍ: Hlášeny případy snížené ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je v rozmezí stanovených norm. hodnot a během léčby je třeba je kontrolovat. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s léčbou. Pozorováno prodloužení intervalu QTc. Doporučeno vyšetřit QT (EKG) před léčbou a dále sledovat. Doporučeno sledovat příznaky plicní toxicity: dušnost, kašel a horečku. Pulmonární toxicita může vést ke vziku respiračního selhání. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s přípravkem Tyverb. Opatrnost je nezbytná u pacientů se středně až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Transaminázy, bilirubin a ALP mají být zhodnoceny před léčbou a dále se doporučuje kontrolovat je měsíčně nebo podle potřeby. Pacienti by měli být informováni o riziku hepatotoxicity. Hlášen byl průjem, včetně těžkého, následkem závažné dehydratace zaznamenané i několik případů akutního renálního selhání. Doporučeno zaznamenat bráněné symptomy před léčbou a poučit pacienty, že mají lékaře neprodleně informovat o střevních potížích. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout podávání přípravku Tyverb se silnými inhibitory a induktory CYP3A4. S opatrností podávat se středně silně působícími inhibitory CYP3A4. Tyverb je substrátem pro Pgp a BCRP. Grapefruitová šťáva a látky zvyšující pH žaludku se nemají podávat současně s přípravkem Tyverb. Současné podávání irinotekanu (ve FOLFIRI) mělo za následek zhruba 40% nárůst AUC aktivního metabolitu irinotekanu. Při užívání přípravku Tyverb v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) je možná těžká neutropenie s průměrem. Současné podávání přípravku Tyverb s kapecitabinem, letrozolem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto látek (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Potenciální riziko pro člověka není známo. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Tyverb se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytné nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U žen, které

jsou léčeny přípravkem Tyverb, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestézie (PPE) a vyrážka, akneiformní dermatitida. Incidence PPE ve skupině užívající Přípravek Tyverb s kapecitabinem podobná incidenci ve skupině se samotným kapecitabinem, dále dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, zarudnutí kůže, alopecie, pruritus, bolesti končetin, zad, nespavost, únava, astenie. Časté: snížení ejekční frakce levé srdeční komory (1%), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita, poruchy nehtů, paronychia, zácpa. Méně časté: Intersticiální plicní nemoc, epistaxe, kašel, dyspnoe. Vzácně: Hypersenzitivní reakce, anafylaxe. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor tyrozinkinázy receptorů ErbB1 a ErbB2. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** V blistru nebo lahvičce po 70, 84 nebo 140 tabletách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. Č.:** EU/1/07/440/001-003. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 4. 2. 2011. **DOSTUPNOST:** Lék je vázán na lékařský předpis, v kombinaci s kapecitabinem je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V kombinaci s letrozolem není léčba z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud hrazena. Před použitím léku si prosím přečtete úplný Souhrn údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o.

SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 3. 2011.

Vzpomínka na MUDr. Olgu Příbylovou, Ph.D.

Konopásek B.

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha



V ruce držím fotografii z roku 1996. Je na ní as. MUDr. Olga Příbylová, Ph.D., v průběhu prvního ročníku onkologické konference „Staškovy dny“. Letos proběhne již 16. setkání. Organizací byla jako vždy pověřena MUDr. Příbylová. V předsednictvu ji však již neuvidíme. Náhle nás opustila, doslova u rozpracovaného vědeckého programu.

Mohl bych nyní přistoupit k vypočítávání všech zásluh, které jí onkologie může připsat. Některé z nich byly oceněny, jiné zůstaly zcela anonymní. Zprvu se věnovala problematice dětské

onkologie a pozdním následkům radio-terapie. Mnohé děti, které léčila v osmdesátých letech, jsou dnes již samy rodiči. Později se zaměřila na onkogynologii a nádory prsní žlázy. Stála u řady výzkumných programů a v některých se stala hlavním řešitelem. Spolupodílela se na realizaci mezinárodních klinických studií a byla to právě ona, která naši kliniku reprezentovala v zahraničí. Někteří významní onkologové z Evropy i Ameriky ji oslovovali „Olgo“ a ona je na oplátku pozvala do Prahy na Staškovy dny. A to je podstatné pro opravdovou spolupráci jak v oboru, tak i napříč jinými specializacemi. Kromě své klinické praxe se věnovala negraduální výuce medicíny. Budoucí lékaři ji již neuslyší na přednáškách a stážích ani se k ní nebudou moci přihlásit na zkoušku. V posledních letech plně organizovala klinický i bazální výzkum. Značnou energii odevzdala onkologii též v rámci svého členství v České onkologické společnosti. Její odchod ranil nás všechny, ale především její pacienty, kteří se jen

těžko mohou smířit se skutečností, že je jejich lékařka navždy opustila. Nebudu dále pokračovat, ale sám sobě bych si rád připomněl.

Byla třeskutá zima a my jsme na vrcholu jednoho alpského velikánu seděli s kolegy v útulné horské chalupě. Popíjeli jsme nějaký místní šnaps a pak nám přikázali sjet z vrchu na saních. Losovali jsme, kdo s kým pojede, a mně los přiřknul Olinu. Vyjeli jsme a ve tmě sjeli z cesty a skončili na sjezdovce. Saně se vůbec nedaly kontrolovat. Řítili jsme se, já seděl vpředu, řídil a slyšel, jak Olina křičí: „Měj rozum, vždyť nám je dohromady sto let.“

Přestože jsem značně starší, vždy jsem o jejích slovech a názorech pečlivě uvažoval. Uměla totiž dobře rozlišit mezi věcí závažnou a malicherností. Často mě nabádala: „Nerozčiluj se, nestojíš to za to, jde o maličkost. Ještě tě raní mrtvice.“

To, že jsi, Olgo, odešla, však maličkost není!

doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.

EXCELLENCE in Oncology

Translating research into best patient care

22-25

FEBRUARY 2012

ISTANBUL, TURKEY



- ▶ **A groundbreaking international conference in the field of Oncology and Cancer Research** that recruits the leading thought-leaders to present their latest scientific findings, as they relate to clinical practice.
- ▶ Designed by the leading global oncologists, the who's who of international cancer medicine experts, and produced exclusively for their peers and colleagues to collectively learn from their latest developments and discoveries.

Main thematic axes:

- ▶ Prevention & Early Diagnosis of Cancer
- ▶ Diagnosis & Staging of Cancer
- ▶ Treatment of Cancer and Supportive Care of Cancer Patients

Who should attend?

Addressed primarily to medical oncologists, surgical oncologists and radiation oncologists while also of interest to pathologists, radiologists and translational-oriented researchers



Conference features:

- ▶ A plethora of distinguished speakers from across the world of oncology
- ▶ A comprehensive annual review of the latest emerging evidence and clinical practices
- ▶ Exclusive structured and unstructured networking opportunities
- ▶ Awards and scientific recognition for the best abstract submissions



Don't miss
EiO 2010 Webcasts available @
www.excellence-in-oncology.org

Deadline for abstract submission

- ▶ September 30, 2011

Deadline for "early bird" registrations:

- ▶ June 17, 2011

▶ www.excellence-in-oncology.org

▶ eio-info@candc-group.com

Conference Organiser:



www.CandC-group.com

E. eio-info@candc-group.com
T. +30 210 68 89 130
F. +30 210 68 44 777
www.excellence-in-oncology.org
1A, Pierias Str., 144 51
Metamorfossi, Athens Greece



Association Management
Professional Congress Organiser
Events & Destination Management
Strategy & Communication

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.

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, 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. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičiová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., Brno
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha

doc. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2011

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

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.klinickaonkologie.cz.

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

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

Odpovědná redaktorka: Mgr. Jana Lounová, e-mail: jana.lounova@ambitmedia.cz.

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

Grafická úprava: Miroslav Chudík. Jazyková korektorka: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2011 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: Pavla Hrouzková, e-mail: pavla.hrouzkova@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Dana Stripaiová, e-mail: dana.stripaiova@ambitmedia.cz, tel.: 725 778 001.

Rukopisy zasílejte na adresu:

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

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

5 YEARS
Millions of Moments.



Kráčej životem dále

5 let přípravku Nexavar®*

- 2005** První perorální lék u RCC** na světě
- 2006** Evropa – poprvé v léčbě RCC**
- 2007** ČR – poprvé v léčbě RCC**
- 2008** ČR – nová šance pro pacienty s HCC**
- 2009** ČR – úhrada v léčbě HCC***
- 2010** ČR – úhrada v 1. linii RCC**.*



Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Obchodní název léčivého přípravku: Nexavar® 200 mg potahované tablety. **Mezinárodní nechráněný název účinné látky:**

Sorafenibum (ve formě tosylátu). **Schválené indikace pro použití:** Hepatocelulární karcinom. Pokročilý zhoubný nádor ledvin, u kterého léčba založená na interferonu- α nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro něj nevhodná. **Kontraindikace:**

Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **Klinicky významná varování:** V současné době nejsou známa žádná klinicky významná varování. **Klinicky významná upozornění pro použití:** Po zahájení léčby sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence

kožních reakcí na dlaních a chodidlech a kožní vyrážka, arteriální hypertenze mírného až středně závažného charakteru, ischemie/infarkt myokardu, prodloužení QT intervalu a krvácivé příhody. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současné léčbě warfarinem. Přerušení léčby se doporučuje u pacientů, kteří podstupují závažný chirurgický zákrok a nebo pokud by došlo k výskytu gastrointestinální perforace, která byla hlášena u < 1 % pacientů užívajících sorafenib. **Klinicky významné nežádoucí příhody a interakce:** Nejčastějšími nežádoucími účinky

byly průjem, nauzea, zvracení, hemoragie, vyrážka, alopecie, palmoplantární syndrom, erytém, svědění, únava, bolest, hypofosfatémie, zvýšené hladiny lipáz a amyláz, lymfopenie. **Lékové interakce:** Přípravky snižující aciditu, neomycin, antimikrobiální látky používané k eradikaci gastrointestinální flory, induktory CYP3A4 a/nebo glukuronizace, inhibitory CYP3A4, substráty CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1, UGT1A9, P-gp, paklitaxel, doxorubicin, irinotekan, docetaxel, kapecitabin, 5-FU. **Dostupné lékové formy:** Tablety, každá obsahuje 200 mg sorafenibu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je 800 mg (dvě tablety po 200 mg 2× denně p.o.). **Klinicky významná možnost vzniku závislosti na léku:** Neznámo, že by sorafenib vyvolával závislost na léku. **Odkaz na speciální skupiny pacientů:** Přípravek by neměl být během

těhotenství a kojení podáván. Zkušenost s používáním přípravku Nexavar® u starších pacientů je omezená. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku u pacientů s těžkým (Child Pugh C) poškozením funkce jater. Neznám poměr benefit-riziko u pacientů s renálním karcinomem s vysokým rizikem podle MSKCC. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Německo. Registrační číslo: EU/1/06/342/001. **Podmínky uchovávání:** Skladujte při teplotě do 25 °C. **Poslední revize SPC:** listopad 2010. **Další informace získáte na adrese:** Bayer HealthCare, Bayer s.r.o., Siemsova 2717/4, 155 80 Praha 5, tel.: 266 101 111, fax: 266 101 957, www.bayerscheringpharma.cz. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.

2006

2007

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

2023

2024

2025

2026

2027

2028

2029

2030

2031

2032

2033

2034

2035

2036

2037

2038

2039

2040

2041

2042

2043

2044

2045

2046

2047

2048

2049

2050

2051

2052

2053

2054

2055

2056

2057

2058

2059

2060

2061

2062

2063

2064

2065

2066

2067

2068

2069

2070

2071

2072

2073

2074

2075

2076

2077

2078

2079

2080

2081

2082

2083

2084

2085

2086

2087

2088

2089

2090

2091

2092

2093

2094

2095

2096

2097

2098

2099

2100



Bayer HealthCare

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

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 inhibítozem 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, současně 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 čtenějšími 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 Herceptinem 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 uchovávání:** 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.



Herceptin®
trastuzumab

Precision • Power • Promise



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