

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Reprodukční funkce u onkologických pacientek

Positron Emission Tomography and Clinical Predictors of Survival in Primary Extragonadal Germ Cell Tumors

Triple-negativní karcinom prsu: analýza souboru pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2004 až 2009



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 25 | 2012 | číslo **3**

Úhrada ve všech liniích léčby mCRC

Cílená léčba, která v I. linii terapie mCRC*:

- má prokázaný prediktivní faktor^{1,2}
- významně zvyšuje celkové přežití i dobu do progresu³

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

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

Léčivá látka: cetuximabum. **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. **Kontraindikace:** U pacientů se známou závažnou přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutovaným genem KRAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genu KRAS u kolorektálního karcinomu znám. **Nežádoucí účinky:** **Hypersenzitivní reakce:** Mírné až středně závažné reakce zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám 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. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. 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. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychie). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka – noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 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:** 02/2012. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC) v první linii v kombinaci s režimy FOLFIRI a FOLFOX4. V léčbě druhé linie mCRC v kombinaci s irinotekanem po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan nebo oxaliplatinu; v monoterapii, pokud nelze kombinovat s irinotekanem. V léčbě třetí a dalších linií mCRC v monoterapii, pokud nebyl cetuximab použit v předcházející léčbě. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

*) v kombinaci se standardní chemoterapií (FOLFIRI, FOLFOX4) u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) a nemutovanou formou proto-onkogenu KRAS.

Reference:

1. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2008 vol. 26 no. 15_suppl.2
2. Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2008 vol. 26 no. 15_suppl.4000
3. Bokemeyer, C. et al., J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3506)

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

Vážení čtenáři,

když jsem díky rotujícímu mechanismu zavedenému v redakční radě dostal za úkol napsat editorial časopisu Klinická onkologie pro letní číslo, dlouze jsem se nerozmýšlel. V tomto překotném tempu doby často schází prostor pro děkování a ocenění dobře vykonané práce. Kdo z řídících pracovníků to přirozeně umí, má velkou výhodu. Kdo to umí v běžném osobním životě, má rovněž výhodu. Takže chválit je prostě dobré. A pokud to až tak dobře neumíme, věřím v možný vývoj člověka. Můžeme se to naučit všichni. Musíme to však zkoušet.

Za redakční radu bych chtěl poděkovat všem autorům a spoluautorům, kteří přispívají do našeho časopisu. Zvláště děkuji těm zahraničním. Máme radost, že jich přibývá, tak jak je časopis Klinická onkologie stále viditelnější ve světě. Děkuji i čtenářům. Velké poděkování za čas strávený nad sepsáním kritických připomínek patří všem recenzentům. Peer review je náročný proces nezbytný k udržení kvality časopisu. A nemohu zapomenout poděkovat členům redakční rady. Díky jejich pozitivnímu přístupu mě práce v redakční radě více a více baví.

Vám všem hezké léto a dovolené ať dopadnou právě podle vašich představ. Klinickou onkologii si výjimečně nemusíte brát s sebou.

Za redakční radu Klinické onkologie
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

Druhé oznámení

Best of ASCO®

A program licensed by the American Society of Clinical Oncology

Annual Meeting '12

Praha, 8. září 2012

Organizační zabezpečení konference:

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

Společnost Fresenius Kabi je předním světovým dodavatelem produktů z oblasti intravenózní terapie. Svou pozici významně posiluje aktivitami na poli analgetické léčby.



Paracetamol Kabi

Základ v léčbě bolesti

- účinek prověřený po desítky let
- rychlá a předvídatelná terapeutická odezva
- indikován i u novorozenců

Paracetamol Kabi 10 mg/ml
infuzní roztok

500 mg/50 ml 10 × 50 ml skleněná injekční lahvička

1000 mg/100 ml 10 × 100 ml skleněná injekční lahvička

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Paracetamol Kabi 10 mg/ml, infuzní roztok

Složení: 1 ml obsahuje 10 mg paracetamolu, 1 injekční lahvička o obsahu 50 ml obsahuje paracetamol 500 mg, 1 injekční lahvička o obsahu 100 ml obsahuje paracetamol 1000 mg. Úplný seznam pomocných látek viz SPC. **Indikace:** Paracetamol Kabi je indikován: ke krátkodobé léčbě středně silných bolestí, zvláště po chirurgických výkonech, ke krátkodobé léčbě horečnatých stavů v případech, kdy je intravenózní podání odůvodněné potřebou zmírnit bolest nebo horečku a/nebo když jiná cesta podání není možná.

Dávkování a způsob podání:

Tělesná hmotnost nebo věk	Jednotlivá dávka	Maximální denní dávka (U všech léčivých přípravků obsahujících paracetamol)
Nedonošené děti	Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u nedonošených dětí.	
Novorozenci narození v termínu, kojenci, batolata a děti o hmotnosti do 10 kg (přibližně do 1 roku)	7,5 mg paracetamolu/kg hmotnosti, tj. 0,75 ml roztoku/kg	Maximální denní dávka nesmí překročit 30 mg/kg hmotnosti
Děti o hmotnosti nad 10 kg (přibližně od 1 roku) a méně než 33 kg	15 mg paracetamolu/kg hmotnosti, tj. 1,5 ml roztoku/kg	Maximální denní dávka nesmí překročit 60 mg/kg hmotnosti (max. denní dávka je 2 g)
Děti o hmotnosti nad 33 kg (přibližně od 11 let), mladiství a dospělí s hmotností do 50 kg	15 mg paracetamolu/kg hmotnosti, tj. 1,5 ml roztoku/kg	Maximální denní dávka nesmí překročit 60 mg/kg hmotnosti (max. denní dávka je 3 g)
Mladiství a dospělí s hmotností nad 50 kg	1 g paracetamolu , tj. jedna 100 ml lahvička	Maximální denní dávka nesmí překročit 60 mg/kg hmotnosti (max. denní dávka je 4 g)

Jednotlivou dávku je možné podat až 4x denně. Minimální interval mezi jednotlivými dávkami musí být nejméně 4 hodiny. Je třeba vzít v úvahu všechny léčivé přípravky obsahující paracetamol. Závažné poškození ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min): doporučuje se zvýšit minimální interval mezi podáváním na 6 hodin. Dospělí s hepatocelulární insuficíencí, chronickým alkoholismem, chronickou malnutricí (nízkou rezervou jaterního glutathionu), dehydratací: maximální

denní dávka nesmí překročit 3 g. Před podáním musí být přípravek vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a není zabarven. Roztok paracetamolu se podává v 15-ti minutové i.v. infuzi. Další ředění přípravku Paracetamol Kabi 10 mg/ml, infuzní roztok viz SPC. **Kontraindikace:** U pacientů s hypersenzitivitou na paracetamol, propacetamol hydrochlorid (prodrug paracetamolu) nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Závažná hepatocelulární insuficience (Child-Pugh > 9). **Zvláštní upozornění:** Je doporučeno, jakmile je to možné, přejít na vhodnou perorální analgetickou léčbu. Aby se předešlo riziku předávkování, je nutné zkontrolovat, že ostatní podávané léky neobsahují paracetamol nebo propacetamol hydrochlorid. Dávky vyšší než doporučené mohou způsobit velmi závažné poškození jater. Paracetamol se má používat se zvláštní pozorností v následujících stavech: hepatocelulární insuficience (Child-Pugh ≤ 9), Meulengracht-Gilbertův syndrom (familiární nehemolytická žloutenka), těžká renální insuficience (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min), chronický alkoholismus, chronická malnutrice (nízká rezerva glutathionu v játrech), u pacientů trpících genetickým G-6-PD deficitem (favismus) může vzniknout hemolytická anémie v důsledku sníženého přídělu glutathionu po podání paracetamolu, dehydratace. Ovlivnění laboratorních testů: Paracetamol může ovlivnit testy na kyselinu močovou při použití kyseliny fosfowolframové a test na hladinu cukru v krvi při použití glukoso-oxidázo-peroxidázy. **Lékové a jiné interakce:** Známe jsou interakce s probenecidem, salicylamidem, léčivy indukujícími enzymy (jako jsou rifampicin, barbituráty, tricyklická antidepresiva a některá antiepileptika (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon)), chloramfenikolem, zidovudinem, perorální antikoncepcí, perorálními antikoagulanty. Ojedinelé zprávy popisují neočekávané hepatotoxické příznaky u pacientů užívajících alkohol nebo léčivé přípravky indukující enzymy. Pro podrobnější informace – viz SPC. **Těhotenství:** Paracetamol Kabi v těhotenství lze použít pouze po pečlivém vyhodnocení poměru možného přínosu terapie a eventálního rizika. V tomto případě je nutné striktně dodržovat doporučené dávkování a délku terapie. **Kojení:** Paracetamol Kabi je možné podávat u kojících matek. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Paracetamol Kabi nemá žádný vliv na snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluhu strojů. **Nežádoucí účinky:** Vzácné: hypotenze, nevolnost, zvýšení transamináz. Velmi vzácné: trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, hypersenzitivita (od kožní vyrážky až k anafylaktickému šoku), bronchospasmus. Ostatní – viz SPC. **Předávkování:** Existuje riziko poškození jater (včetně fulminantní hepatitidy, selhání jater, cholestatické hepatitidy, cytolytické hepatitidy), zejména u starších subjektů, u malých dětí, u pacientů s poškozením jater, u chronického alkoholismu, u chronické malnutrice a u pacientů užívajících indukory jaterních enzymů. V těchto případech předávkování může skončit letálně. Symptomy a léčba předávkování – viz SPC. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Chraňte před chladem nebo mrazem. Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku – viz SPC. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Fresenius Kabi, s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 07/967/10-C **Způsob výdeje:** Výdej na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum poslední revize textu:** 8. 12. 2010. **Pro úplné informace čtěte Souhrn údajů o přípravku (SPC).**



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Fresenius Kabi, s.r.o.
Budova FILADELFIE
Želetavská 1525/1
140 00 Praha 4
Česká republika
Tel.: +420 225 270 111
E-mail: czech-info@fresenius-kabi.com

www.fresenius-kabi.cz

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

Nové a klinicky využívané onkomarkery karcinómu močového mechúra 162

New and Clinically Used Oncomarkers of Bladder Cancer

Bilecová-Rabajdová M., Varga J., Urban P., Ostró A., Pilátová M., Mareková M.

Benefits of Individual Imaging Methods for Diagnosis and Monitoring of Activity of Multiple Myeloma 166

Výhody jednotlivých zobrazovacích metod pro diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu

Vanicek J., Szturcz P., Rehak Z., Kianicka B., Bulik M.

Reprodukční funkce u onkologických pacientek 173

Reproductive Functions in Women after Cancer Therapy

Záhumenský J., Feldmár P., Kučera E., Zmrhal J., Gojiš O., Kosová T., Bendová M., Stejskal D.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Positron Emission Tomography and Clinical Predictors of Survival in Primary Extragenadal Germ Cell Tumors 178

Pozitronová emisní tomografie a klinické prediktory přežití u primárních extragonadálních germinálních nádorů

Buchler T., Dusek P., Brisuda A., Simonova K., Fencel P., Jarkovsky J., Babjuk M., Abrahamova J.

Genetické pozadí ototoxicity cisplatiny 184

Genetic Background of Cisplatin Induced Ototoxicity

Jurajda M., Talach T., Kostřica R., Lakomý R., Kocák I., Cvanová M.

Triple-negativní karcinom prsu: analýza souboru pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2004 až 2009 188

Triple-Negative Breast Cancer: Analysis of Patients Diagnosed and/or Treated

at the Masaryk Memorial Cancer Institute between 2004 and 2009

Svoboda M., Navrátil J., Fabian P., Palácová M., Gombošová J., Slámová L., Princ D., Syptáková B., Kudláček A., Bílek O., Pospíšil P., Kazda T., Grell P., Poprach A., Selingerová I., Nenutil R., Juráček J., Héžová R., Slabý O., Vyzula R.

Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) Accelerates Healing of Radiation Induced Moist Desquamation of the Skin 199

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) zrychluje hojení vlhké deskvamace kůže vyvolané radiací

Viswanath L., Bindhu J., Krishnamurthy B., Suresh K.P.

Angioimunoblastický T-lymfom (AITL) jako velmi nepříznivá malignita – zkušenost centra 206

Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma as a Very Poor-Prognosis Malignancy – a Single Centre Experience

Vokurka S., Koza V., Vozobulová V., Jindra P., Steinerová K., Schützová M., Boudová L.

KAZUISTIKA | CASE REPORT

Pacient s B-CLL s anamnézou darování krvetvorných buněk nepříbuznému pacientovi – retrospektivní sledování vývoje nemoci a důsledky pro příjemce 212

Patient with B-CLL with a History of Unrelated Hematopoietic Cells Donation – Retrospective Analysis of CLL Development and Implication for the Recipient

Jindra P., Žejšková L., Peková S., Navrátilová J., Schutzová M., Vokurka S., Koza V.

AKTUALITY Z REGISTRŮ | REPORTS FROM CLINICAL REGISTRIES

Klinický registr BREAST 216

BREAST Registry

Grell P., Hejduk K., Vyzula R.

OSOBNÍ ZPRÁVY | PERSONALIA

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., se dožívá jubilea 219

Konopásek B.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech 220

Miliární plicní rozsev

Svoboda M., Stískalová K.



VOTRIENT:

Významně oddaluje progresi pokročilého karcinomu ledviny¹

VOTRIENT je účinný, selektivní tyrozinkinázový inhibitor pro léčbu první linie pacientů s pokročilým karcinomem ledvin^{1,2}

- 🕒 **Významné zlepšení v PFS ve srovnání s placebem u:**
 - 🕒 **Dříve neléčených pacientů: 11,1 měsíce vs. 2,8 měsíce¹**
 - 🕒 **Pacientů předléčených cytokiny: 7,4 měsíce vs. 4,2 měsíce¹**
 - 🕒 **Celkové populace ve studii: 9,2 měsíce vs. 4,2 měsíce¹**
- 🕒 **Dobrá tolerance**
 - 🕒 **Většina nežádoucích příhod stupně 1/2¹**
 - 🕒 **Stomatitida/mukozitida, syndrom ruka-noha stupně 3/4 < 1 %¹**
- 🕒 **Zachovává kvalitu života¹**

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Votrient 200 nebo 400 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Pazopanibum 200 mg. **INDIKACE:** Přípravek Votrient je určen k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny (renal cell carcinoma, RCC) a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilý onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pazopanibu je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. Dávka pazopanibu by neměla překročit 800 mg. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater před zahájením léčby je doporučeno zahájit léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle hladin sérového bilirubinu dávkou sníženou na 200 mg viz SPC. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou jaterních funkcí, která vznikla během léčby pazopanibem, je doporučena dávka 800 mg, event. podle hladiny ALT a bilirubinu dávka snížena na 200 mg viz SPC. **Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinu)** zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Podávání osobám mladším 18 let se nedoporučuje. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Při užívání pazopanibu byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). Bezpečnost a farmakokinetika pazopanibu nebyla zatím u pacientů s preexistující poruchou jaterních funkcí plně stanovena. Vopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolované bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. **INTERAKCE:** Vzhledem k3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. Je třeba zvážit nasazení

alternativních souběžně podávaných léčivých přípravků, takových, které mají nulový nebo minimální potenciál inhibovat CYP3A4, P-gp nebo BCRP. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžnému podávání induktorů CYP3A4. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem je nutné nepít grapefruitový džus. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejzávažnějšími závažnými nežádoucími účinky byly tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie myokardu, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace a píštěl, prodloužení QT intervalu a plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení. Uvedené NU hlášeny u méně než 1 % léčených pacientů. Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí pravděpodobně související s léčbou pazopanibem zahrnovaly gastrointestinální krvácení, plicní krvácení/hemoptýzu, abnormální jaterní funkce, střevní perforaci, ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo závažné infekce. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly: průjem, změna barvy vlasů, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, zvýšení hladiny ALT a AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestázie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie,

zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, ATC kód: L01XE11, inhibitor na receptorech VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR- α a - β , SCF. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se nevyžadují. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/10/628/001-004. **REGISTRACE:** 14. 6. 2010. **REVIZE TEXTU:** 24. 10. 2011. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o.

SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 1. 2012.
GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel.: 222 001 111, fax 222 001 444, e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.gsk.cz

Citace:

1. Sternberg CN, *et al.* Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial. *J Clin Oncol* 28, 1061-1068
2. Sonpavde G, *et al.* Pazopanib, a potent orally administered small-molecule multitargeted tyrosine kinase inhibitor for renal cell carcinoma. *Expert Opin. Investig. Drugs* (2008) 17 (2): 253-261



Votrient®
pazopanib
Stojí za to žít

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- **původní práce**
- **přehled**
- **kazuistika**

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce přijaté do redakce v období od 1. 4. do 30. 11. 2012.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise *Klinická onkologie* 1/2013.

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

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

Proč publikovat v časopise *Klinická onkologie*?

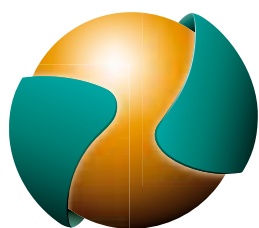
Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica chechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis *Klinická onkologie* patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner:





EXJADE®

deferasiroxum

ÚČINNÁ CHELATAČNÍ LÉČBA¹

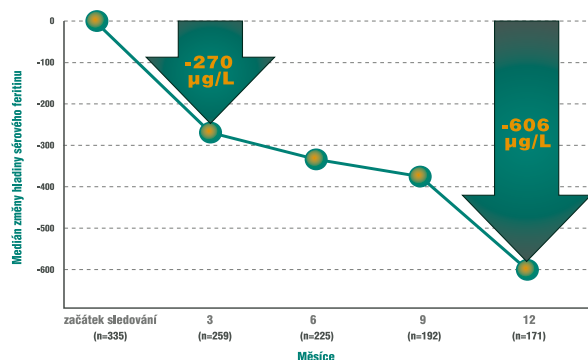
- SNÍŽENÍ HLADINY FERITINU V SÉRU JIŽ PO 3 MĚSÍCÍCH LÉČBY²
- INDIKOVANÝ TAKÉ U VHODNÝCH PACIENTŮ S MDS³
- SNADNÉ DÁVKOVÁNÍ¹

¹ SPC přípravku Exjade

² Norbert Gattermann, et al.; Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study, *Leukemia Research* 34 (2010) 1143 – 1150

³ Chronické přetížení organismu železem způsobené transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná u pacientů se získanou anémií s myelodysplastickým syndromem s nízkým či středním – 1 rizikem dle IPSS¹

EXJADE - časně snížení hladiny feritinu se prohlubuje s dobou léčby²



EXJADE® 125 mg tablety pro přípravu perorální suspenze
EXJADE® 250 mg tablety pro přípravu perorální suspenze
EXJADE® 500 mg tablety pro přípravu perorální suspenze

Složení: Léčivá látka: Deferasiroxum 125 mg, 250 mg nebo 500 mg.

Indikace: Chronické přetížení organismu železem způsobené transfuzemi krve u pacientů s beta-talasiemií major. Chronické přetížení organismu železem způsobené transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná u pacientů s jinými typy anemií.

Dávkování: Doporučená úvodní denní dávka je 20 mg/kg tělesné hmotnosti. Lze zvážit dávku 30 mg/kg u pacientů dostávajících 14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (>4 jednotky/měsíc) a s potřebou snížit hladinu železa v organismu. Lze zvážit dávku 10 mg/kg u pacientů, kteří dostávají <7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (<2 jednotky/měsíc) a kteří nepotřebují snížit zvýšenou hladinu železa v organismu. U pacientů již úspěšně léčených deferoxaminem lze stanovit úvodní dávku jako numerickou polovinu dávky deferoxaminu. Doporučuje se měsíčně monitorovat hladinu feritinu v séru a udržovací dávku postupně upravovat každý 3. až 6. měsíc podle výsledku o 5 až 10 mg/kg. U pacientů nedostatečně léčených dávkami 30 mg/kg (např. hladiny sérového feritinu přetrvávají nad hodnotou 2 500 µg/L a nevykazují klesající trend během léčby) mohou být zvážovány dávky do 40 mg/kg. Udržovací dávky vyšší než 40 mg/kg se nedoporučují. Při poklesu hladiny sérového feritinu pod 500 µg/L se léčba přerušuje. Tablety se užívají jednou denně nalačno, 30 minut před jídlem, rozmíchané ve vodě nebo džusu. U starších pacientů není nutná úprava dávek, nicméně během léčby by měly být pozorně sledovány nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat změnu dávkování. U dětí ve věku od 2 do 17 let není nutná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost u dětí od narození do 23 měsíců nebyla dosud stanovena.

* U pacientů s těžkým poškozením funkce jater se Exjade nedoporučuje. U pacientů se středně těžkým poškozením funkce jater (Child-Pugh třída B) má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 %. * Jaterní funkce musejí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Kombinace s jinými chelátory železa. Pacienti s clearance kreatininu <60 ml/min.

Zvláštní upozornění: Sérovy kreatinin, clearance kreatininu je nutno stanovit před zahájením léčby a monitorovat každý týden první měsíc léčby nebo po změně dávky, poté jednou měsíčně. Dávku lze snížit o 10 mg/kg, pokud sérový kreatinin stoupne >33 % nad průměr před zahájením léčby a/nebo clearance kreatininu klesne pod spodní limit normálu. V některých případech po uvedení přípravku na trh vedlo zhoršení funkce ledvin k jejich selhání, které vyžadovalo přechodnou nebo trvalou potřebu dialýzy. Pokud je po snížení dávky pozorováno zvyšování sérového kreatininu a pokles clearance kreatininu, je nutno léčbu přerušit. Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasiemií léčených přípravkem EXJADE. Měsíčně je třeba monitorovat proteinurii. Sérové transaminázy, bilirubin a alkalickou fosfatázu je nutno stanovit před zahájením léčby a monitorovat každé dva týdny první měsíc a poté jednou měsíčně. Léčba by měla být přerušena, jestliže zvýšená hladina transamináz v séru přetrvává nebo se dále zvyšuje. Po uvedení přípravku Exjade na trh byly hlášeny případy selhání jater (některé fatální). U pacientů s krátkou očekávanou délkou života (například s vysokou rizikovou myelodysplastickým syndromem), zejména pokud souběžná onemocnění zvyšují riziko nežádoucích účinků, může být prospěch z léčby omezen a může být nižší než riziko. Z těchto důvodů není léčba doporučena. Byl hlášen výskyt vředu a krvácení ze zažívacího traktu u dospělých, dospívajících a dětí. Byla zaznamenána hlášení fatální gastrointestinální hemoragie, především u starších pacientů s hematologickými

mi malignitami a/nebo nízkými počty krevních destiček. Je třeba věnovat pozornost pacientům užívajícím léky s ulcerogenním potenciálem nebo antikoagulační. Současné podávání deferasiroxu a repaglinidu (substrát CYP2C8) nebo substrátů CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem jako je teofylin, klozapin nebo tizanidin není doporučeno. Při výskytu závažné kožní vyrážky se podávání přípravku Exjade přerušuje a po vymizení se léčba obnoví nižší dávkou. Léčbu je třeba ukončit při výskytu závažných reakcí hypersenzitivity. Provádí se pravidelné roční vyšetření sluchu a zraku. Tablety obsahují laktózu. Po uvedení na trh byly hlášeny případy leukopenie, trombocytopenie nebo pancytopenie. Většina pacientů měla poruchy krvetvorby již před léčbou přípravkem Exjade, přispívající vlivu léčby nicméně nelze vyloučit. Při neobjasněné cytopenii by mělo být zváženo přerušení léčby. **Interakce:** Nedoporučuje se podávat společně s antacidy obsahujícími hliník. Biologická dostupnost byla zvýšena, pokud byl užíván spolu s potravou. Užívat nalačno, nejméně 30 minut před jídlem, ve stejné denní době. Zvýšená opatrnost při současném užívání s látkami metabolizovanými s CYP3A4 (cyklosporin, simvastatin, hormonální kontraceptiva), substráty CYP2C8 (repaglinid, paklitaxel), látkami se známým ulcerogenním potenciálem (např. NSA, kortikosteroidy, perorální bisfosfonáty) nebo s antikoagulační. Nelze vyloučit snížení plazmatických hladin při současném podávání se silnými UGT induktory (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, ritonavir).

Těhotenství a kojení: Přípravek se nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. V průběhu podávání přípravku se nedoporučuje kojení.

Nežádoucí účinky: **Velmi časté:** zvýšení kreatininu v krvi. **Časté:** bolesti hlavy, průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha, nadýmání, dyspepsie, zvýšená hladina transamináz, vyrážka, svědění, proteinurie.

Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.

Podmínky uchování: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Dostupné lékové formy/velikosti balení: 28 tablet.

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

Reg. číslo: Exjade 125 mg – EU/1/06/356/001,

Exjade 250 mg – EU/1/06/356/003;

Exjade 500 mg – EU/1/06/356/005.

Datum registrace: 28.08.2006.

Datum poslední revize textu SPC: 12/2011.

Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis

Europarm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká

Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis.
Exjade 500 mg je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Uhrada přípravku Exjade 125 mg a Exjade 250 mg z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.

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

EXJ-001/01/2012

Nové a klinicky využívané onkomarkery karcinómu močového mechúra

New and Clinically Used Oncomarkers of Bladder Cancer

Bilecová-Rabajdová M.¹, Varga J.², Urban P.¹, Ostró A.², Pilátová M.³, Mareková M.¹

¹ Ústav lekárskej a klinickej biochémie a Labmed, a.s., LF UPJŠ Košice, Slovenská republika

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

³ Ústav farmakológie, LF UPJŠ Košice, Slovenská republika

Súhrn

Karcinóm močového mechúra je štvrtým najčastejším nádorovým ochorením u mužov a ôsmym u žien. Onkomarkery zohrávajú dôležitú úlohu v skorej detekcii, ako aj monitorovaní terapeutickéj odpovede a prognóze daného ochorenia. Hľadanie nových markerov pomocou molekulovej analýzy stále pokračuje, pretože akékoľvek zvýšenie senzitivity a špecificity v diagnostike je veľkým prínosom v klinickej praxi.

Kľúčové slová

karcinóm močového mechúra – markery – molekulárna diagnostika

Summary

Bladder cancer is the fourth most common cancer in men and the eighth most common cancer in women. Oncomarkers play a crucial role in early detection of bladder cancer, as well as in treatment response monitoring and prognosis. Search for a new marker by molecular analysis is in progress because any diagnostic sensitivity and specificity enhancement is a great benefit for clinical practice.

Key words

bladder cancer – tumor markers – molecular diagnostics

Táto práca bola realizovaná s podporou grantu VEGA 1/0102/10.

This study was supported by grant VEGA 1/0102/10.

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.



RNDr. Miroslava Bilecová-Rabajdová
Ústav lekárskej a klinickej biochémie
a Labmed, a.s.
LF UPJŠ Košice
Tr. SNP 1
040 01 Košice
Slovenská republika
e-mail:
miroslava.bilecova-rabajdova@upjs.sk

Obdrženo/Submitted: 22. 12. 2011

Přijato/Accepted: 12. 4. 2012

Úvod

Karcinóm močového mechúra (CMM) predstavuje ochorenie postihujúce najmä vyššie vekové skupiny, s dominantnou incidenciou v 5.–7. dekáde života. Vzhľadom k rizikovým faktorom vzniku ochorenia je výskyt pred 40. rokom života zriedkavý [1] a je častejší u mužov ako u žien. K rizikovým faktorom CMM patrí fajčenie, expozícia chemickým kancerogénom (napr. 4-aminobifenyl, anilínové farbivá, benzidín, 2-naftylamín), vysoký prívod sodíka a tukov v potrave, cyklofosamid a iradiácia močového mechúra. Nádory močového mechúra zaujímajú, hneď za karcinómom prostaty, druhé miesto vo výskyte zhubných nádorov urogenitálneho traktu. Histologicky sú to najmä karcinómy z prechodného epitelu (urotelu – 98 %), zriedkavé sú adenokarcinómy, epidermoidné a zmiešané karcinómy. Multifokálny výskyt je prítomný v 25 % prípadov, pričom v 80 % prípadov s povrchovým CMM vzniká recidíva na inom ako pôvodnom mieste. Pri metastatickej chorobe je prítomná lymfogénna propagácia s metastázami v lymfatických uzlinách a/alebo hematogénna diseminácia s infiltráciou vzdialených orgánov. Približne 75–85 % CMM je v čase diagnózy zachytených vo včasnom štádiu povrchového nádoru, zvyšok predstavujú lokoregionálne pokročilé a metastatické nálezy. Dyzurické ťažkosti, hematuria, polakizúria spôsobujúca cystitídu, prostatitídu a následné bolesti v panvovej a lumbálnej oblasti sú prejavmi lokálne pokročilého CMM najčastejšie laterálnej, ale aj zadnej steny močového mechúra [2,3].

Štandardom diagnostiky CMM je cystoskopia s odberom biopsie na histopatologické vyšetrenie. Transabdominálna ultrasonografia je schopná odhaliť nádory, ktoré rastú exofyticky do lúmenu močového mechúra, nemožno však spoľahlivo zachytiť malé nádory a nádory, ktoré rastú primárne invazívne v stene močového mechúra. Cytologické vyšetrenie moču a vyšetrenie nádorových markerov z moču sa obzvlášť osvedčuje u nádorov s vyšším stupňom diferenciácie. Negatívne cytologické vyšetrenie ale nevylučuje prítomnosť nádoru, čo platí najmä pre nádory s nižším stupňom di-

ferenciácie. Cytologické vyšetrenie môže byť tiež zaťažené sťaženou interpretáciou výsledkov, v dôsledku prítomnosti infekcie, degeneratívnych zmien a pod. CT panvy a abdominálnej oblasti sa využíva najmä na stanovenie pokročilosti nádoru a infiltrácie regionálnych lymfatických uzlín. Sú to najpresnejšie dostupné vyšetrenia, hoci ich senzitivita je iba okolo 70 %. Táto skutočnosť viedla k výskumu a vývoju viacerých molekulových markerov CMM [4]. Niketóre štúdie popisujú detekciu molekulových markerov až s 76% validitou testu, najmä pri karcinómoch močového mechúra s exfoliáciou uroepitelu [5,6].

Klinicky využívané onkomarkery

V súčasnosti, okrem už klinicky využívaných sérových nádorových markerov, pozorujeme aj výskum možnosti využitia nových molekulových, ako aj vývoj nových potenciálnych biomarkerov ako prognosticko-prediktívnych ukazovateľov karcinómu močového mechúra [6,7]. Z nádorových markerov sa v klinickej diagnostike využíva karcinoembryonálny antigén (CEA) a tkanivový polypeptidový špecifický antigén (TPS) (referenčná hodnota 189 U/l, citlivosť 50 %). Vyšetrovanie onkomarkerov sa využíva najmä na systematické sledovanie pacientov (v 2–3-mesačných intervaloch) s cieľom odhaliť progresiu ochorenia [8,9].

CEA – karcinoembryonálny antigén

CEA je člen intracelulárnych adhezívnych molekúl, lokalizovaný v bunkových membránach epiteliálnych buniek, predovšetkým čreva. Pôsobí ako repulzná molekula zabráňujúca medzibunkovému kontaktu. Expresia týchto molekúl na povrchu nádorových buniek uľahčuje ich migráciu a motilitu – vznik metastáz [9,10]. CEA, ako súčasť imunoglobulínovej génovej rodiny, onkofetálnych glykoproteínov s vysokým obsahom sacharidov, je za fyziologických podmienok produkovaný vo vyvíjajúcom sa embryu, v dospelom veku epiteliálnymi bunkami črevnej sliznice, žalúdka a bronchov o koncentrácií 5 µg/l s citlivosťou 33,3 %. Avšak so znižujúcou sa diferenciáciou a rastúcou invazivitou sa schopnosť produkcie CEA

vytráca. Zvýšená hladina CEA bola detegovaná pri CMM, karcinóme ovárií, ale aj pri benígnych afekciách napr. mamopatiách, cirhóze pečene, ulceróznej kolitíde a pľúcnom emfyzéme. V súčasnosti možno jednoznačne konštatovať nízku špecifitu CEA markeru, nedostatočnú k využitiu u onkologického screeningu, avšak môže byť dostatočným prognostickým ukazovateľom [11,12].

Fragmenty cytokeratínu

CYFRA 21-1 predstavuje fragmenty cytokeratínu 19, ktoré sa dostávajú do krvného riečišťa pri proliferácii a deštrukcii buniek (aktiváciou proteolytických enzýmov), nakoľko cytokeratín 19 je súčasťou intermediárnych filamentov epiteliálnych buniek. Monitoruje nemalobunkové karcinómy pľúc, CMM a karcinómy prsníka. V klinickej praxi je možné využitie TPS antigénu a CYFRA 21-1 pri sledovaní účinnosti terapie. TPS je M3 determinantom cytokeratínu 18 a je nešpecifickým ukazovateľom zmien proliferácie u nádorov epiteliálneho pôvodu, najmä karcinómov mliečnej žľazy, CMM, ako aj rôznych nediferencovaných a málo diferencovaných foriem nádorov. Pri relapsoch CMM, najmä pri korelácii cytologických výsledkov, sa využíva kvantitatívna detekcia ľudského faktora komplementu H-related proteínu (BTA TRAK) a močové fragmenty cytokeratínov 8 a 18 (UBC IRMA). Avšak kvantitatívne BTA a UBC testy majú nízku senzitivitu v detekcii recidívy CMM, a teda nemôžu byť bežne použité k zníženiu počtu cystoskopií počas observácie pacienta.

NMP22 – jadrový matrixový proteín 22

Klinicky sa využíva test na prítomnosť NMP22, ktorý pozostáva z aplikácie pár kvapiek moču na testovací „papierik“, na ktorom v prípade prítomnosti NMP22 dochádza k farebnej zmene. NMPP je tzv. jadrový matrixový proteín 22, ktorý sa v nádorových bunkách močového mechúra vyskytuje v 20- až 80-násobne vyššej koncentrácii ako v normálnych bunkách. Metóda odhalila asi 3-krát viac včasných štádií CMM ako už spomínaná cytológia sedimentu a 2-krát viac pokročilých tumorov.

Nové, potenciálne možné onkomarkery

Ďalším možným diagnostickým prístupom je detekcia špeciálnych markerov na úrovni génov alebo proteínov. Početné štúdie potvrdili úzky vzťah medzi angiogenézou a tvorbou metastáz. V prípade nádorového bujnenia môže byť neoangiogenéza spustená poruchou rovnováhy medzi angiogennými aktivátormi a inhibítormi. Typickými aktivátormi angiogenézy sú hypoxia, hypoglykémia a faktory ako angiogénin, angiopoetín 1 a 2, FGF (fibroblastový rastový faktor), PDGF (platelet derived growth factor), TGF- α (transforming growth factor alfa), TNF- α (tumor necrosis factor alfa), VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) a ich receptory. Proces angiogenézy na druhej strane blokujú inhibítory, ako napr. angiostatín a endostatín. Existuje veľké množstvo prác popisujúcich zmeny expresie génov zapájajúcich sa do procesov angiogenézy (FGF, VEGF), proliferácie (cytokeratín 20) či apoptózy (p53) [13]. Doposiaľ však nie všetky výsledky štúdií sú potvrdené s klinickou významnosťou a využívané pri diagnostike uroteliálnych karcinómov.

OPG – glykoproteín osteoprotegerín

Jedným z pro-angiogenných faktorov je OPG, ktorý je členom skupiny tumor nekrotizačných faktorov (TNF). OPG inhibuje osteoklastogenézu cez naviazanie sa na TRAIL (apoptózu indukujúci ligand súvisiaci s TNF). Bola popísaná zvýšená expresia génu OPG v tkanivách karcinómov v porovnaní s tkanivami zdravých jedincov. OPG môže zvyšovať prežívanie endoteliálnych buniek, proliferáciu a migráciu [14,15]. Mizutani et al [14] popisujú koreláciu medzi hladinou OPG v sére, progresiou a štádiom CMM. Sledovanie hladín tohto proteínu využitím ELISA testu je jednou z možností detekcie malignít urogenitálneho traktu.

PKG – proteínkináza závislá na cGMP

Možnými vaskulárnymi markermi pre detekciu včasných uroteliálnych karcinómov sú aj PKG a neuropilín1 (NRP1). PKG sa zúčastňuje viacerých dôležitých regulačných procesov v mnohých ty-

poch buniek [10]. Táto proteínkináza vykazuje silné antiproliferatívne a apoptotické účinky. U cicavcov sú známe tri izoformy PKG: α a β izoformy typu 1 vnikajú alternatívnym zostrohom mRNA takmer vo všetkých tkanivách, na rozdiel od typu 2, ktorého expresia je obmedzená na určité druhy buniek, napr. kardiomyocyty, mezangiálne bunky a neutrofile [16,17]. Doteraz neboli publikované štúdie o regulácii expresie PKG. Nedávno bolo potvrdené zníženie hladiny PKG v nádorových bunkách v porovnaní s normálnym tkanivom. Predpokladá sa, že PKG účinkuje inhibične na β -katenín, čo umožňuje VEGF zahájiť intenzívnu angiogenézu abnormálne proliferujúcim nádorovým bunkám [18]. Vzhľadom k vyššie popísaným faktom je možné predpokladať koreláciu medzi zníženou expresiou PKG a progresiou karcinómu.

NRP – neuropilín

Oproti PKG, neuropilín (NRP) priamo zasahuje do regulácie aktivity VEGF. NRP sú multifunkčné kinázové receptory, ktoré viažu viaceré izoformy VEGF [19]. Viaceré práce naznačujú, že NRP sú exprimované v endoteli ciev nádorov, kde v priebehu karcinogenézy dochádza k niekoľkonásobnému vzrastu ich expresie [19,20]. Z uvedeného je možné predpokladať, že hladina mRNA a proteínu NRP1 koreluje s progresiou nádoru a prognózou pacienta.

MMPs – matrixové metaloproteinázy

Hlavná funkcia MMPs, patriacich do rodiny zinok-dependentných endopeptidáz, je degradácia proteínov extracelulárnej matrix, stimulačný vplyv na proliferáciu, diferenciáciu, angiogenézu a migráciu nádorových buniek. Pomocou tkanivových inhibítorov metaloproteináz (TIMPs – tissue inhibitors of metalloproteinases) dochádza k regulácii MMPs. Sérové hladiny analytov MMPs a TIMPs detegujeme pri mnohých typoch uroteliálnych, avšak aj gynekologických, karcinómoch [21]. Najnovšie štúdie stanovenia katecholamínov naznačujú, že katecholamíny môžu potenciálne zvyšovať schopnosť invázie, keďže noradrenalin ovplyvňuje pohyblivosť nádorových buniek a cirkulujúce

katecholamíny ovplyvňujú expresiu metaloproteináz v matrixe tkaniva a tie napomáhajú invázii tumorových buniek. Stimulácia nádorových buniek katecholamínmi môže viesť k zvýšeniu VEGF, proangiogeného faktora, ktorý je mediátorom šírenia nádorov v krvnom riečišti [22].

Záver

Molekulová analýza prináša prostredníctvom diagnostiky na génovej úrovni komplexný pohľad na vzájomne vzťahy medzi úrovňou génovej expresie a zvýšeným či zníženým množstvom konkrétnych proteínov v bunkách, v závislosti na fyziologickom, patologickom stave. Akýkoľvek onkomarker, ktorý zvýši diagnostickú senzitivitu či špecificitu, je veľkým prínosom v klinickej praxi, keďže môže poskytnúť možnosť na včasnú diagnostickú a terapeutickú intervenciu, a následnú lepšiu prognózu pre pacienta.

Literatúra

1. Litwack G. Human biochemistry and disease. Stratford: Academic press Elsevier 2008: 570–573.
2. Kindlová E, Kovařík J, Kubecová M et al. Orgán zachovný postup v liečbe invazívneho karcinomu močového mechúra. Vybrané otázky onkologie VI. Praha: Galén 2002: 36–39.
3. Kwon IK, Schoenlein PV, Delk J et al. Expression of cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase in metastatic colon carcinoma cells blocks tumor angiogenesis. Cancer 2008; 112(7): 1462–1470.
4. Pallis AG, Fennell DA, Szutowicz E et al. Biomarkers of clinical benefit for anti-epidermal growth factor receptor agents in patients with non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2011; 105(1): 1–8.
5. Rosser CJ, Liu L, Sun Y et al. Bladder cancer-associated gene expression signatures identified by profiling of exfoliated urothelia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(2): 444–453.
6. Bartels CL, Tsongalis GJ. MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer. Clin Chem 2009; 55(4): 623–631.
7. Hahn WC, Weinberg RA. Modelling the molecular circuitry of cancer. Nat Rev Cancer 2002; 2(5): 331–341.
8. Stenvang J, Silahatoglu AN, Lindow M et al. The utility of LNA in microRNA-based cancer diagnostics and therapeutics. Semin Cancer Biol 2008; 18(2): 89–102.
9. Soker S, Takashima S, Miao HQ et al. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. Cell 1998; 92(6): 735–745.
10. Shahzad MM, Arevalo JM, Armaiz-Pena GN et al. Stress effects on FosB- and interleukin-8 (IL8)-driven ovarian cancer growth and metastasis. J Biol Chem 2010; 285(46): 35462–35470.
11. Abogunrin F, O'Kane HF, Ruddock MW et al. The impact of biomarkers in multivariate algorithms for bladder cancer diagnosis in patients with hematuria. Cancer 2012; 118(10): 2641–2650.

12. Hegele A, Mecklenburg V, Varga Z et al. CA19.9 and CEA in transitional cell carcinoma of the bladder: serological and immunohistochemical findings. *Anticancer Res* 2010; 30(12): 5195–5200.
13. Kundal VK, Pandith AA, Hamid A et al. Role of NMP22 Bladder Check Test in early detection of bladder cancer with recurrence. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(5): 1279–1282.
14. Mizutani Y, Matsubara H, Yamamoto K et al. Prognostic significance of serum osteoprotegerin levels in patients with bladder carcinoma. *Cancer* 2004; 101(8): 1794–1802.
15. Benchor R, Grewal S. Therapeutic targets of the TNF superfamily. New York: Springer 2009: 186–195.
16. Reid PE, Brown NJ, Holen I. Breast cancer cells stimulate osteoprotegerin (OPG) production by endothelial cells through direct cell contact. *Mol Cancer* 2009; 8: 49.
17. Kwon IK, Thangaraju M, Shuang H et al. PKG inhibits TCF signaling in colon cancer cells by blocking β -catenin expression and activating FOXO4. *Oncogene* 2010; 29(23): 3423–3434.
18. Seaman S, Stevens J, Yang MY. Genes that distinguish physiological and pathological angiogenesis. *Cancer Cell* 2007; 11(6): 539–554.
19. Stephenson JM, Banerjee S, Saxena NK et al. Neuropilin-1 is differentially expressed in myoepithelial cells and vascular smooth muscle cells in preneoplastic and neoplastic human breast: a possible marker for the progression of breast cancer. *Int J Cancer* 2002; 101(5): 409–414.
20. Oliveira PA, Colaço A, Chaves R et al. Chemical carcinogenesis. Biomedical and medical sciences. *An Acad Bras Cienc* 2007; 79(4): 3761–3765.
21. Vasala K, Kuvaja P, Turpeenniemi-Hujanen T. Low circulating levels of ProMMP-2 are associated with adverse prognosis in bladder cancer. *Tumour Biol* 2008; 29(5): 279–286.
22. Shinkaruk S, Bayle M, Lähn G et al. Vascular endothelial cell growth factor (VEGF), an emerging target for cancer chemotherapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003; 3(2): 95–117.

Benefits of Individual Imaging Methods for Diagnosis and Monitoring of Activity of Multiple Myeloma

Výhody jednotlivých zobrazovacích metod pro diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu

Vanicek J.^{1,5}, Szturz P.², Rehak Z.³, Kianicka B.⁴, Bulik M.^{1,5}

¹ Department of Imaging Methods, International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital, Brno

² Department of Internal Medicine – Hematooncology, University Hospital, Brno

³ Department of Nuclear Medicine, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno

⁴ 2nd Clinic of Internal Medicine, St. Anne's University Hospital, Brno

⁵ Department of Imaging Methods, Faculty of Medicine of Masaryk University, Brno

Summary

Background: Multiple myeloma pathogenesis, pathology, symptoms and imaging techniques used in clinical diagnostic algorithm, the indications and the differences between currently available imaging methods. **Design:** The article describes advantages and disadvantages of basic X-ray imaging and recommended skeleton screening, as the method of first choice, followed by description of the most frequently affected areas and Mirels score. The present golden standard magnetic resonance (MR) imaging, its potential and also recommended MR indications. Concerning computer tomography (CT) imaging, mainly comparison between CT and MR and X-ray imaging its indications and benefits as the interventional instrument are mentioned. The article also focuses on the role of skeleton scintigraphy with Tc-pyrophosphate, which is not recommended today, and the role of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the assessment of the therapy effectiveness and prognosis for patients, its future and present limitations. The next commonly used radioisotope imaging with ⁹⁹Tc-sestamibi (MIBI) and its comparison to other methods, especially to the FDG-PET and recommended indications for both techniques. Last aim is description of specification of bone tissue density with Dual Energy X-ray Absorption scanning method (DEXA). **Conclusion:** These imaging methods are commonly used as additional diagnostic tests in initial diagnostic work-up and in follow-up due to frequent relapses of multiple myeloma.

Key words

multiple myeloma – diagnostic imaging – magnetic resonance – positron emission tomography – scintigraphy – computer tomography – indications

Supported by European Regional Development Fund-Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Podpořeno FNUSA-ICRC (No.CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

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

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

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

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



Martin Bulik, MD

Department of Imaging Methods
International Clinical Research Center
St. Anne's University Hospital
Pekarska 53
656 91 Brno
Czech Republic
e-mail: bulik@fnusa.cz

Submitted/Obdrženo: 2. 10. 2011

Accepted/Přijato: 18. 2. 2012

Souhrn

Východiska: Patogeneze, patologie, příznaky a úloha zobrazovacích metod v klinickém a diagnostickém algoritmu mnohočetného myelomu. Indikace a rozdíly použití současně dostupných zobrazovacích metod. **Cíl:** Článek popisuje výhody a nevýhody klasického rentgenového zobrazování a doporučeného kostního screeningu, které je popisováno jako vstupní metoda volby, dále pak nejčastěji postižené oblasti a hodnocení dle Mirels. Představuje současný zlatý standard, kterým je magnetická rezonance (MR), její potenciál a také doporučené indikace. Co se týče výpočetní tomografie (CT), je zmiňováno zejména srovnání mezi CT a MR a rentgenovým vyšetřením, její indikace a výhody v podobě intervenčního nástroje v případech, kdy je nutná histologizace. Článek rovněž popisuje úlohu scintigrafie skeletu s aplikací Tc-pyrophosphátu, která již v dnešní době není doporučována, a také roli pozitronové emisní tomografie s aplikací fluorodeoxyglukózy (FDG-PET) v hodnocení terapeutické účinnosti a prognózy onemocnění, její budoucí možnosti a současně limity. Jiným dnes běžně používaným radioizotopem je ⁹⁹Tc-sestamibi (MIBI), je diskutováno jeho srovnání s ostatními metodami, zejména s FDG-PET a doporučené indikace obou technik. Poslední probíranou otázkou je měření kostní density pomocí skenovací metody Dual Energy X-ray Absorption (DEXA). **Závěr:** Uvedené zobrazovací metody jsou hojně využívaným doplňkovým diagnostickým nástrojem, jak v případě úvodní diferenciální diagnostiky, tak i, vzhledem k častým relapsům tohoto onemocnění, ve sledování pacientů s mnohočetným myelomem.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – diagnostické zobrazovací metody – magnetická rezonance – pozitronová emisní tomografie – scintigrafie – výpočetní tomografie – indikace

Introduction

Multiple myeloma is a malignant disease with assumed malignant mutations on the level of B-lymphocytes, which proliferate and mature into clonal plasmatic cells. In most cases, these cells produce monoclonal immunoglobulin, which may cause damage to the organism and further produce multiple cytokines, which also contribute to the manifestations of

the disease and, among other things, activate osteoclasts and cause osteolysis.

The classical triad of symptoms includes fatigue, bone pain and recurrent infections. The most frequent symptoms include back pain or pain in other parts of the skeleton, anemia in 70% of all cases, increased concentrations of creatinine already as soon as the disease is diagnosed, and in 10–20% of patients

hypercalcaemia in the diagnostic stage of the disease.

Multiple myeloma may also be manifested by other symptoms (Tab. 1).

Individual patients may display one of the symptoms or any combination of multiple symptoms.

The purpose of this article is to analyse currently available techniques that are informative about skeleton disorders [1–5].

Tab. 1. Symptoms of multiple myeloma.

Symptoms following from bone damage:	Symptoms following from blood changes:	Symptoms following from immuno-suppression:
typical progressive backbone or long bone pain which may lead to pathological fractures	anemia, thrombocytopenia, neutropenia and corresponding symptoms	defect of functional B-cells and later T-cells and consequent frequent infections
spinal compression based on extramedullary expansion – neurological symptoms of paraparesis or paraplegia in the case of spinal cord compression, or symptoms of nerve root compression	hyper viscosity (headaches, epistaxis, gum bleeding)	potential damaging of the organism with monoclonal immunoglobulin, complete molecule or loose light chains, with individual differences
hypercalcaemia (polyuria, polydipsia, dehydration, peristaltic movement disorders, nausea, conscience disorders)	symptoms of hypo- or hyper-coagulation (bleeding or thromboembolic incidents)	myeloma nephropathy: a) nitrogenous substance retention b) nephrotic syndrome c) tubular disorders
cytokines produced by myeloma cells induce focus or diffuse osteolysis	permanently high sedimentation of erythrocytes and total protein concentration	symptoms of amyloid deposits (nephritic syndrome, cardiac failure)
osteolytic foci or diffuse osteoporosis or a combination of the two		cryo-globulinemia

Tab. 2. Mirels score [7].

	Score		
	1	2	3
location	upper extremity	lower extremity	peritrochanteric area
pain	mild	moderate	strong
deposit nature	osteoplastic	mixed	osteolytic
deposit size	< 1/3 of bone diameter	1/3–2/3 of bone diameter	> 2/3 of bone diameter

Skeleton x-Raying

In the case of first suspicion, only the painful target area is x-rayed.

In the case of suspected multiple myeloma skeleton screening is recommended [6]. About 80% of diagnosed myeloma patients show clear osteolytic deposits in their diagnostic skeleton images. The most frequently affected areas include vertebrae (66%), ribs (45%), skull (40%) (Fig. 1), humeral bones (40%), pelvis (30%), long bones (25%) (Fig. 2). Exceptionally, other deposits may also be found in bones distal of the knee or the elbow joint. In case of long bones, the x-ray image may be the starting point for decisions about further progression in the case of osteolytic defects of the bone pursuant to the Mirels score [7] (Tab. 2). The patients with low scores can profit from radiotherapy, while patients with high scores may profit from orthopedic internal fixation. Deposits distorting the cortical bone or deposits with diameter larger than 2/3 of the bone diameter soon cause high percentage of pathological fractures, therefore representing an indication to preventive osteosynthesis.

Pursuant to Mirels, the probability of occurrence of pathological fracture is

4% in the case of the score up to 7, 15% in the case of score 8 and 33% in the case of score 9 and higher. Score 9 is always an indication while score 8 is a boundary indication for preventive osteosynthesis.

Patients with a visible deposit in their x-ray image, even though still asymptomatic, are patients with high risk of disease progression towards symptomatic disease with medial interval from a symptomatic deposit find to clinically manifested symptoms of bone damage of 8 months. That is why immediate therapy commencement is recommended after first osteolytic deposit finding despite absence of clinical symptoms. As an alternative to the radiotherapy of the lesions localized in spinal column must be always considered neurosurgical approach [8,9].

Even though the skeleton x-ray screening represents a certain burden for the patient, effective substitution with all-body magnetic resonance imaging is not yet possible for capacity reasons. The benefits of the x-ray screening include quick obtaining of information about the condition of the skeleton. Disadvantages include low sensitivity. Decalcification deposit is only seen after disappearance of at least 30% of hydro-

xyapatite; in some locations, even higher loss of hydroxyapatite (up to 60%) is needed for deposit visibility.

Another disadvantage of x-ray imaging of the skeleton is represented by the fact that some parts of the skeleton are very difficult to assess on the basis of x-ray images (the sternum, the ribs, the shoulder blades). However, x-ray images cannot be used for bone density assessment, and expression of the level of osteoporosis on the basis of x-ray images is very inaccurate [10,11].

In many cases, osteolytic pain is present and yet the x-ray image of the painful location does not show any pathological finding. This situation indicates MR or CT imaging [12].

In most patients, osteolytic deposits do not heal even under conditions of complete remission, which is why radiographic imaging cannot be used for confirmation of the patient's response to the applied therapy. But radiography can still be effectively used for discovery of new deposits indicating disease progression.

Recommended scope of skeleton screening for multiple myeloma:

- front-rear image of the breast;
- front-rear and lateral images of C, Th, L of the backbone;
- femoral, humeral and pelvis images;
- skull images;
- potential other areas of suspected occurrence unless covered by the above screening scope.

Distal sections of the skeleton, forearm and shank are not usually imaged in the context of the screening, for deposits in these areas are very rare.

MR Imaging

For early specification of the disease scope, magnetic resonance (MR) repre-



Fig. 1. Osteolytic deposit in the skull in a front-rear x-ray image.



Fig. 2. Femoral osteolytic deposit on the right of the osteosynthetic material in an x-ray image of the pelvis.



Fig. 3. Multiple compressive fractures of thoracic vertebrae in MR image, hyper-signal-light – in the case of myeloma infiltration, dark in the case of osteoporosis.

sents the most progressive method. MR images show pathological infiltrations of the bone marrow and allow for their distinction from physiological bone marrow long before development of serious damage to the mineral bone structure. Typical myeloma deposits return low signal intensity of T1 weighed imaging and high signal intensity of T2 weighed imaging and STIR (short time inversion recovery) imaging and usually display an enhancement after application of a contrast

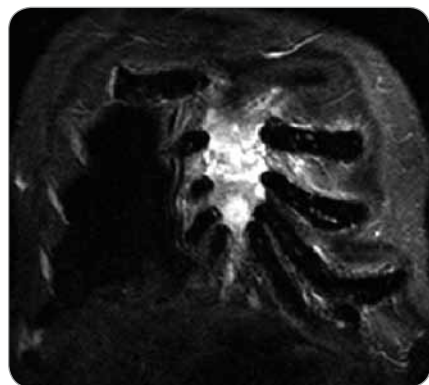


Fig. 4. Infiltration of the sternum with myeloma in MR image.

substance – gadolinium. MR is also able to provide information about the type of damage to the bone marrow (focal, diffuse or a combination of the two).

Low mass of myeloma cells usually shows normal image while large mass often causes diffuse hypointense signal of T1 weighed imaging and diffuse hyperintense signal of T2 weighed imaging with enhancement after application of gadolinium.

The above-mentioned changes are not specific of myeloma; focal or diffuse changes may be variants of the standard condition or result from other pathological processes (iron or amyloid deposits, or reactive hyperplasia of the bone marrow).

Therefore, the potential of MR imaging of the skeleton is information about the level to which the skeleton is affected by the disease and about extramedullary propagation of the disease. The results of MR imaging show prognostic value. For example, a finding of more than 10 deposits in the backbone considerably increases probability of pathological fractures in this area.

Pathological infiltrations in MR images can be found long before occurrence of clear osteolytic deposits seen in x-ray images.

MR is able to distinguish compressive fractures developed as a consequence of osteoporosis or pathological vertebral infiltration (Fig. 3) [13].

Changes in the bone marrow after treatment are hard to interpret, though, that is why skeleton MR is not usually used for assessment of therapy success, but predominantly for specification of the scope of bone and off-bone damage, at the diagnostic stage and in the case of suspected disease progression (Fig. 4) [6].

Recommended MR indications:

- acute MR imaging is the method of choice in the case of suspected spinal cord compression in patients with multiple myeloma, even in cases when x-ray images do not show any visible compressive fracture;
- all-spine MR is necessary in patients with solitary plasmocytoma, for this examination can help find other depo-



Fig. 5. Osteolytic deposits of sternum manubrium in CT image.

sits and change classification and therapeutic procedure;

- MR imaging is recommended to focus on areas with suspected damage in multiple myeloma patients with ambiguous or negative find in standard x-ray or CT images, for this examination provides complementary information;
- in the course of the disease progression, MR imaging is recommended for clarification of new symptoms unexplained by previous examinations;
- MR imaging is the optimum approach in case it is needed to prove vascular necrosis of femoral neck and head.

CT Imaging

CT images show mineral structure of hydroxyapatite more accurately than MR but their potential to show pathological soft tissue infiltration of the bone is lower than in the case of MR. They are still able to show extramedullary propagation of myeloma, though.

Thanks to the high resolution level, CT can be effectively used for imaging



Fig. 6. A smaller osteolytic deposit in a thoracic vertebra and rib head on the left in CT image.

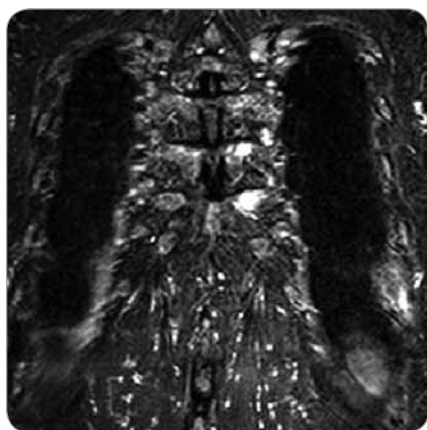


Fig. 7. MR image shows myeloma deposits in two medial ends of ribs on the left (the same patient as in the case of Fig. 6).

of small lytic deposits not clearly seen in standard x-ray images.

For this high resolution feature, CT is recommended for clarification of ambiguous changes shown by standard x-ray images. Also, in the case of pain in a particular part of the skeleton without visible pathology in a standard x-ray image, CT may help. CT is also the method of choice for imaging of parts of the skeleton which cannot be well visualized by standard x-ray images, such as shoulder blades, ribs and sternum (Figs 5–7).

CT also allows for execution of targeted percutaneous puncture of the bone marrow from vertebrae or other structures for diagnostic purposes. This procedure is the optimum method in cases of clear pathological finding in one or more vertebrae when trepanobiopsy of the hip bone blade did not show malignant infiltration and the patient has no visible tumor of the lungs or breast. Timely taking of a histological sample from a pathological deposit is 'a lege artis' procedure, while the frequently performed search for the primary lesion only means loss of time [6,12,14–17].

Recommended CT Indications:

- suspected spinal cord compression in cases when MR imaging cannot be performed (magnetic metal in the patient's body or patient's claustrophobia);
- spinal CT for clarification whether vertebral destruction is present or not in case of pain, including case of negative MR of this area;

- ambiguous findings in standard x-ray images, suspect deposits in areas of skeleton which cannot be clearly imaged by radiographic methods, such as ribs, sternum and scapula (Fig. 6);
- symptoms of bone damage in the case of completely negative standard radiography, where CT image can show what is not visible on a standard x-ray image;
- CT is also recommended in the case of suspect soft tissue infiltration, specification of its scope and the need for CT navigated biopsy of the tissue;
- monitoring of the disease activity is not recommended with the exception of monitoring of extramedullary myeloma masses;
- in the course of the disease progression, CT is indicated in the case of unexplained symptoms, suspected disease progression with suspected new fracture.

Skeleton Scintigraphy with Tc Pyrophosphate

Standards scintigraphy of the skeleton is based on proven deposits with increased intensity of mineralization and settlement of applied technetium pyrophosphate. Imaging of malignant deposit with technetium pyrophosphate is therefore conditioned by the presence of osteoneogenesis.

As active osteolysis and no or minimal osteogenesis are typical of bone deposits of multiple myeloma, detection of multiple myeloma deposits in the skeleton show lower sensitivity than detection with standard x-ray imaging [6,18].

Standard scintigraphy of the skeleton sometimes shows deposits in the rib, scapula or sternum areas; imaging of these bones with standard x-ray imaging usually show poor results [19], but CT is more sensitive. That is why skeleton scintigraphy in myeloma patients is not recommended today.

Positron Emission Tomography with Fluorodeoxyglucose

Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG-PET) or PET-CT represents a great benefit for specification of the scope of disease effects [20].

FDG-PET is able to provide information about the scope of skeletal damage and at the same time information about potential extramedullary (soft tissue) deposits. Extramedullary deposit is a very unfavorable prognostic factor. Findings of duplicate malignancy represent an occasional unpleasant surprise.

Reported limitations of FDG-PET include poor imaging of subcentimeter deposits of myeloma cells.

FDG-PET imaging may be used for assessment of effectiveness of radiotherapy in the case of large solitary plasmocytomas. Ongoing post-therapy activities signal unfavorable prognosis and insufficiently effective treatment. Some authors have described assessments of effects of cytostatic therapies and favorable prognoses in patients with normalization of the originally pathological finding by FDG-PET.

Ongoing positivity of PET after completion of high-dose chemotherapy correlated with unfavorable prognoses for these patients [21]. Assessment of disease progression with FDG-PET is not widespread, only being indicated in patients with non-secretory or oligo-secretory myeloma.

Although FDG-PET has been used in myeloma patients for several years now, its indications have not been clearly defined yet. Planning of FDG-PET should respect the recommended interval of 4 weeks after last chemotherapy and 3 months after last radiotherapy [6]. In the case of tumors not showing intensive PET activity, including multiple myeloma, a delay after surgery is recommended for tissue healing may produce false positive results.

FDG-PET examination is a method used selectively; its accurate indication in the case of multiple myeloma is still in progress.

Nowadays, the PET scan is substituted by the PET/CT scan, while PET scan is becoming an abandoned method. The PET/CT scan combines PET metabolic information and CT morphologic information. The new generation of used PET scanners (in PET PET/CT) already allows to identify lesions smaller than 7 mm, shortens the scan time by more than half, and the CT data are not used only

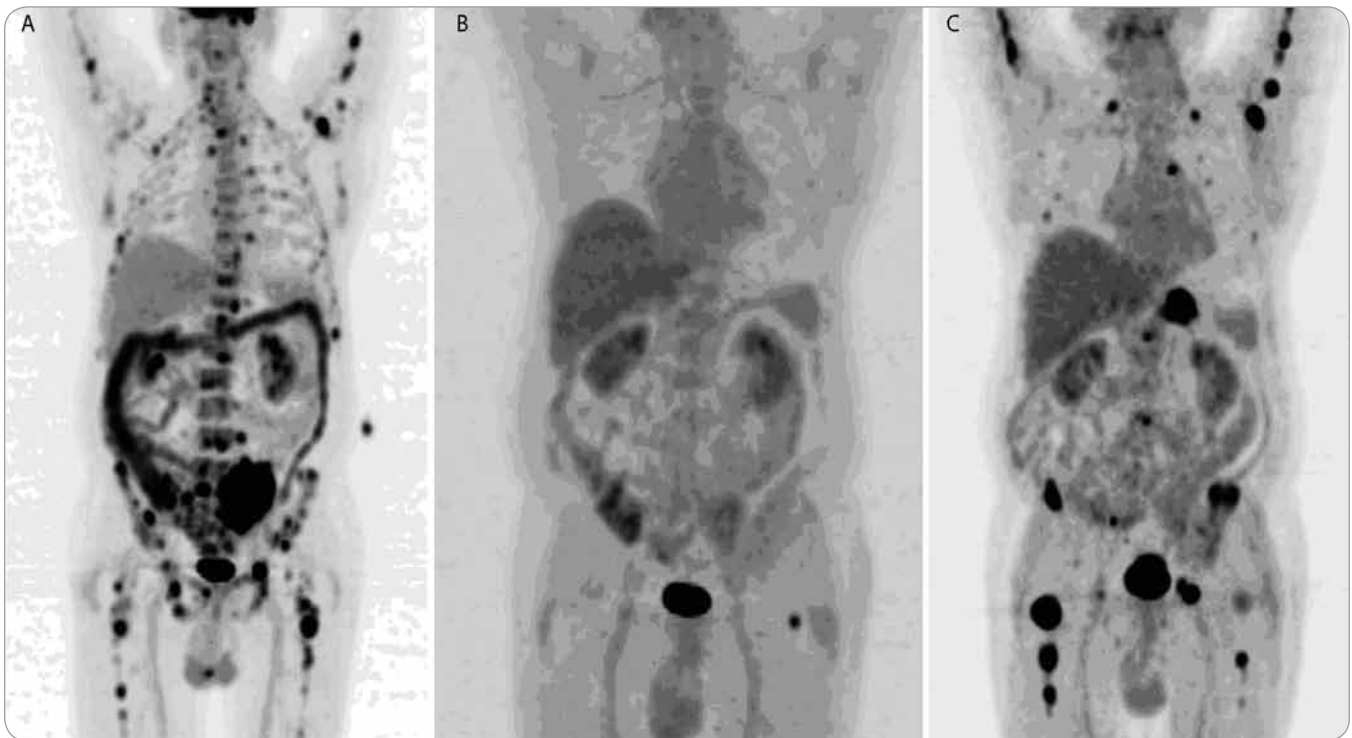


Fig. 8. FDG PET/CT, MIP: therapy response monitoring.

Left: baseline, multiple lesions with high FDG uptake generalized in skeleton.

Middle: lesion disappearance, one remaining (in left femoral cervix).

Right: multiple lesions with high FDG uptake in skeleton have appeared again which shows evidence of progression.

for attenuation correction, but bring diagnostic information as well. In case of myeloma CT scans mainly in LD (low-dose) regime are enough for identifying skeletal lesions. HDCT – high-dose CT is less common and considering the risks with myeloma patients, the use of iodine contrast medium is also rather rare.

Both FDG-PET in combination with low-dose CT and whole-body MRI are more sensitive than skeleton X-ray in screening and diagnosing multiple myeloma. WB-MRI allows assessment of bone marrow involvement but cannot detect bone destruction, which might result in overstaging. Moreover, WB-MRI is less suitable in assessing response to therapy than FDG-PET. The combination of PET with low-dose CT can replace the golden standard, conventional skeletal survey. In clinical practice, this will result in upstaging, due to the higher sensitivity [22].

PET/CT allows identification of high-risk myeloma patients, and extramedullary lesions with the highest SUV (max) – maximum standardized uptake value [23].

On principle, the PET/CT scan can be also done without non-FDG radiotracers.

On the basis of increased ^{11}C -Methionine uptake in plasma cells, active multiple myeloma can be imaged with ^{11}C -Methionine PET/CT [25]. Also ^{11}C -Choline PET/CT appears to be more sensitive than ^{18}F -FDG PET/CT for the detection of bony myelomatous lesions [25].

Radioisotope Imaging with ^{99}Tc -sestamibi (MIBI)

Another commonly used radioisotope imaging method uses imaging with sestamibi substance, abbreviated as MIBI (^{99}mTc -methoxy-isobutyl-isonitril), marked with radioactive technetium. Sestamibi is a substance accumulating, among other places, in mitochondria, which are more frequent in myeloma cells than in the surrounding structures. That is why MIBI allows for imaging of the size of multiple myeloma and finding potential extramedullary deposits. Results of frequent studies testing MIBI imaging of multiple myelomas have

confirmed that MIBI catching correlates with other parameters of the disease [6].

Comparisons of x-ray, MIBI and MR imaging of the spine have shown that the scope of effects of the disease on the spine in MIBI images was lower than in the case of MR imaging, but the overall effects on the skeleton shown by MIBI images were more extensive than in the case of x-ray imaging [26,27].

Comparisons of PET and MIBI imaging have shown that MIBI images were able to detect deposits not visible in x-ray images, and the number of detected deposits was higher than in the case of FDG-PET. MIBI activity better correlated with the number of plasmocytes in the bone marrow than in the case of FDG-PET imaging [28]. Interpretation of MIBI images should consider the fact that MIBI shows presence of myeloma deposits while FDG-PET shows activity of the cells of these deposits. The study comparing PET/CT and MIBI shows that ^{18}F -FDG PET/CT appeared to be a better imaging technique than ^{99}mTc -MIBI scintigraphy in the detection of focal

lesions in patients with symptomatic multiple myeloma. ^{99m}Tc-MIBI was superior in the visualization of diffuse disease. On the other hand, despite its limited capacity in detecting focal lesions, ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy still remains the most rapid and inexpensive technique for whole-body evaluation and may be an alternative option when a PET/CT facility is not available [10].

Recommended Indications for FDG-PET and MIBI Imaging:

- solitary plasmacytoma – finding of other deposits may change classification and therapeutic procedure;
- suspect extramedullary spread of myeloma masses, unless MR imaging is performed;
- assessment of therapy of deposit plasmacytomas of large sizes (diameter > 5–10 cm), which often poorly respond to therapies;
- neither FDG-PET nor MIBI are recommended in the course of therapies for routine use with all patients. They are only recommended for the selected group of patients with non-secretion or extramedullary multiple myeloma.

Specification of Bone Tissue Density with DEXA (Dual Energy x-Ray Absorption Scanning) Method.

DEXA is a standard procedure for measurement of the level of osteoporosis. Low density of lumbar vertebrae increases the risk of pathological fractures. Nevertheless, the found density depends on spondylosis, osteophytes and compressive vertebral fractures. That is why the assessment of results in patients with myeloma is more difficult.

Conclusion

Multiple myeloma is a malignant neoplasm of plasma cells that accumulate in the bone marrow, leading to bone de-

struction and marrow failure. It is very sensitive to treatment and typically relapses, that is why not only the initial diagnostic work-up, but also an early diagnostics in follow-up are so important. Next to laboratory tests, the role of imaging methods is additional; however, concerning the quality of life of the patient, it is very useful. In clinical indications for follow-up, we use especially MRI, CT or PET/CT scan.

References

1. Adam Z, Bednářik J, Neubauer J et al. Doporučení pro časné rozpoznání postižení skeletu maligním procesem a pro časnou diagnostiku mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 2): 9–13.
2. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple myeloma. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5(2): 118–147.
3. Barosi G, Boccadoro M, Cavo M et al. Management of multiple myeloma and related disorders: guidelines from the Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO). *Haematologica* 2004; 89(6): 717–741.
4. Durie BG, Kyle RA, Belch A et al. Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003; 4(6): 379–398.
5. Harrouseau JL, Greil R, Kloe O. ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl 1): i45–i47.
6. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J et al. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* 2007; 137(1): 49–63.
7. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 249: 256–264.
8. Chaloupka R, Grosman R. Zásady operačního ošetření maligních nádorů páteře. *Acta Spondylogica* 2002; 1: 39–41.
9. Chaloupka R, Vlach O, Grosman R. Dlouhodobé výsledky po operační léčbě maligních nádorů krční páteře. *Scripta Medica Brno* 1998; 71 (Suppl 5): 154–156.
10. Mysliveček M, Nekula J, Bačovský J. Zobrazovací metody v diagnostice a sledování mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 2): 46–54.
11. Neubauer J, Adam Z, Pour L. Jak rozlišit, zda je kompresivní fraktura obratle způsobená osteoporózou nebo mnohočetným myelomem? *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 2): 83–87.
12. Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *Br J Haematol* 1999; 106(1): 35–39.
13. Uetani M, Hashmi T, Hayashi K. Malignant and benign compression fractures: differentiation and diagnostic pitfalls on MRI. *Clin Radiol* 2004; 59(2): 124–131.
14. Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol* 2005; 54(2): 289–297.
15. Chrástina J, Novák Z. Historie celotělového stereotaktického systému. *Rozhl Chir* 2008; 87(3): 154–156.
16. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Malghem J et al. Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiple myeloma. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001; 5(1): 43–55.
17. Neubauer J, Repko M. Metodika kostních biopsií perkutánním způsobem za navigace CT. *Vnitř Lék* 2006; 52 (Suppl 2): 71–73.
18. Tamir R, Glanz I, Lubin E et al. Comparison of the sensitivity of ^{99m}Tc-methyl diphosphonate bone scan with the skeletal X-ray survey in multiple myeloma. *Acta Haematol* 1983; 69(4): 236–242.
19. Ludwig H, Kumpan W, Sinzinger H. Radiography and bone scintigraphy in multiple myeloma: a comparative analysis. *Br J Radiol* 1982; 55(651): 173–181.
20. Adam Z, Bolčák K, Staniček J et al. Přínos fluorodeoxyglukózové pozitronové emisní tomografie (FDG PET) u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2006; 52(3): 207–214.
21. Durie BG, Waxman AD, D'Agnolo A et al. Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43(11): 1457–1463.
22. Lütje S, de Rooy JW, Croockewit S et al. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutic evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2009; 88(12): 1161–1168.
23. Haznedar R, Akı SZ, Akdemir OU et al. Value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(6): 1046–1053.
24. Dankerl A, Liebisch P, Glatting G et al. Multiple Myeloma: Molecular Imaging with ¹¹C-Methionine PET/CT-Initial Experience. *Radiology* 2007; 242(2): 498–508.
25. Nanni C, Zamagni E, Cavo M et al. ¹¹C-choline vs. ¹⁸F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 68.
26. Alper E, Gurel M, Evrensel T et al. ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in untreated stage III multiple myeloma: comparison with X-ray skeletal survey and bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2003; 24(5): 537–542.
27. Mirzaei S, Filipits M, Keck A et al. Comparison of Technetium-99m-MIBI imaging with MRI for detection of spine involvement in patients with multiple myeloma. *BMC Nucl Med* 2003; 3(1): 2.
28. Mileschkin L, Blum R, Seymour JF et al. A comparison of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose PET and technetium-99m sestamibi in assessing patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2004; 72(1): 32–37.

Reprodukční funkce u onkologických pacientek

Reproductive Functions in Women after Cancer Therapy

Záhumenský J.¹, Feldmár P.², Kučera E.¹, Zmrhal J.¹, Gojiš O.¹, Kosová T.², Bendová M.¹, Stejskal D.²

¹ Gynekologicko-porodnická klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

² Centrum lékařské genetiky a reprodukční medicíny, Gennet Praha

Souhrn

Zlepšením včasné diagnostiky a možností léčby se zvyšuje procento přeživších mladých onkologických pacientů v reprodukčním věku. Tyto pacienti si celoživotně nesou důsledky léčby, zejména na reprodukční funkci, jedná se o neplodnost, předčasnou menopauzu a sexuální dysfunkce. Těmto pacientkám máme možnost nabídnout zachování plodnosti i pomocí metod asistované reprodukce. Metodou s nejvyšší úspěšností je stimulace ovarií, s následným ICSI a zmražením embryí. Metoda je však vhodná jenom pro pacientky se stálým partnerem, u kterých nehrozí riziko z prodlevy kvůli nutné stimulaci ovulace. U pacientek bez partnera je možné zmrazit stimulované oocyty. Jako velice slibná a málo zatěžující metoda se jeví odběr a zmražení nezralých oocytů s následní *in vitro* maturací. Zmražené ovariální tkáně s následnou transplantací nutno zatím považovat za metodu experimentální. Autoři uvádí i své zkušenosti s *in vitro* maturací oocytů u 28 žen s pregnancy rate – 14,3 %. Indikací k IVM byla v 27 případech neplodnost s vysokým rizikem ovariálního hyperstimulačního syndromu, v jednom případě se jednalo o pacientku před chemoterapií pro karcinom prsu.

Klíčová slova

fertilita – *in vitro* maturace – asistovaná reprodukce – malignity – chemoterapie – radioterapie

Summary

Improvement in early diagnostics and treatment options led to an increase in the number of young oncological patients in reproductive age. These young oncological patients have life-long consequences of treatment, such as infertility, early menopause and sexual dysfunctions. There is the possibility of maintaining fertility by assisted reproduction methods. So far, ovarian stimulation followed by ICSI and cryopreservation of embryos seem to be the most successful method. Unfortunately, this method is suitable only for patients with a stable partner where there is no risk of delay because of necessary stimulation of ovulation. For patients without a partner, it is possible to freeze stimulated oocytes. Cryopreservation of immature oocytes followed by *in vitro* maturation seems to be a very promising method. Freezing ovarian tissues followed by transplantation is at this point only an experimental procedure. The authors present their experience with *in vitro* maturation of oocytes of 28 women with pregnancy rate 14.3%. Twenty-seven cases of infertility with a high risk of ovarian hyperstimulation syndrome and one case of breast cancer patient before chemotherapy were chosen for IVM.

Key words

fertility – fertilization *in vitro* – assisted reproduction techniques – cancer – chemotherapy – radiotherapy

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.



doc. MUDr. Jozef Záhumenský, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika
3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50
100 00 Praha 10
e-mail: jozef.zahumensky@fnkv.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 12. 2011

Přijato/Accepted: 9. 1. 2012

Úvod

V roce 2008 bylo v České republice nově diagnostikováno 38 242 zhoubných nádorů u žen, z toho 11,2 % (cca 4 280) u žen ve věku 15–44 let (zdroj ÚZIS). Většina z těchto nádorů vyžaduje cytostatickou, radiační nebo operační léčbu, která se dotýká reprodukčních orgánů.

Rozvojem preventivních programů roste časný záchyt nádorů, který spolu s rozvojem nových moderních chemoterapeutik zlepšuje přežívání pacientů. Ztráta plodnosti zapříčiněná terapií je pro tyto přeživší zásadním negativním faktorem ovlivňujícím kvalitu jejich dalšího života [1]. U žen může být ztráta plodnosti po onkologické léčbě důvodem závažné chronické psychosociální deprivace a postižená na ni nahlíží jako na ztrátu ženskosti [2,3].

Funkce ovarii

Postupný pokles počtu oocytů je normální proces, který probíhá během celého života ženy, od fetálního vývoje až po menopauzu. Ve 20. týdnu gravidity má plod ženského pohlaví 6–7 milionů oocytů, v období porodu jejich počet klesá na milion a žena ve věku 37 let má kolem 25 000 oocytů. Atrie folikulů je normální proces, který se progresivně zrychluje až do menopauzy [4]. Tento akcelerovaný pokles počtu oocytů kolem 40. roku života je spojen s nižším počtem úspěšných otěhotnění, vyšším rizikem aneuploidity a zvýšeným počtem sponzánních potratů [5].

Funkce ovarii po onkologické léčbě závisí na způsobu léčby, na celkové dávce medikamentů a na věku pacientky. Starší ženy mají vyšší riziko kompletního selhání vaječníků a vzniku permanentní neplodnosti oproti mladším ženám právě z důvodu nižší ovarialní rezervy [6].

Vliv onkologické léčby na sexuální zdraví

Současná onkologická léčba zlepšuje dlouhodobé přežívání postižených dětí a mladistvých, ale vede k různým reprodukčním problémům, jako je abnormální pubertální vývoj, infertilita, předčasné selhání gonád a sexuální dysfunkce [7]. Většina bývalých onkologických pacientů může vést plnohod-

notný produktivní život, jehož součástí je i sexualita a reprodukce. Léčba poruch sexuálního života však může narážet na překážky způsobené samotným základním onemocněním nebo komorbiditou. Spolupráce s odborníkem na reprodukční endokrinologii před a po léčbě rakoviny může výrazně přispět k zachování reprodukčních schopností těchto osob [8].

Gonadální toxicita

Ovarium na rozdíl od testis obsahuje konečný počet neobnovitelných zárodečných buněk, které jsou citlivé na toxický účinek chemoterapeutik a radioterapie [9]. Trvání reprodukčních schopností ženy je ohraničeno počtem folikulů; onkologická léčba může způsobovat atrezii folikulů a jejich destrukci, což vede k předčasnému ovarialnímu selhání, neplodnosti a menopauze [10].

Chemoterapeutika účinkují narušením normálního buněčného cyklu, čímž indukují buněčnou apoptózu. Alkylací látky (cyklofosfamid, ifosfamid, busulfan nebo dacarbazin), jejichž účinek není specificky vázán na některou fázi buněčného cyklu, jsou spolu s pánevní radioterapií nejrizikovější právě z důvodu ireverzibilního zásahu do struktury DNA [11,12]. Cyklofosfamid prokazatelně ničí i primordiální folikuly a riziko vzniku amenorey po jeho nasazení je 27–60 % [13]. Cisplatina a její analoga zvyšují riziko předčasného ovarialního selhání s relativním rizikem (RR) 1,77 [14]. Metotrexát a fluorouracil jsou specifické pro určitou fázi cyklu a mají nižší toxicitu, jejich hlavním účinkem je ovlivnění maturace oocytů. Teenagerky léčené na onkologické onemocnění mají 4× vyšší riziko vzniku předčasného ovarialního selhání, pokud je léčba podávána ženám ve věku 21–25 let, tak je riziko až 27× vyšší [15]. Kompletní amenorea bývá zjištěna po dávce 5 g cyklofosfamidu u žen nad 40 let, po dávce 9 g u žen ve věku 30–40 let a po dávce 20 g u žen ve věku 20–30 let [16]. Cytostatická léčba se nejčastěji podává v kombinaci, čímž se zvyšuje gonadální toxicita. Po léčbě MOPP (mechlorethamin, prednison, procarbazin a vincristin)/ABV (bleomycin, doxorubicin, vinblastin) se amenorea vyskytuje u 20 % žen pod 25 let

a u 89 % žen nad 25 let [17]. Předčasné ovarialní selhání způsobuje nejenom neplodnost, ale nese s sebou i další závažné komplikace spojené s nedostatkem estrogenů, jako jsou osteoporóza, kardiovaskulární nemoci, urologické problémy a sexuální dysfunkce.

Největší riziko předčasného ovarialního selhání s sebou nese celotělové ozáření a intenzivní chemoterapie před transplantací kostní dřeně. Vysokodávkovaná chemoterapie (často se jedná o vysoce cytotoxickou kombinaci cyklofosfamidu s busulfanem) a radioterapie vedou k následnému selhání ovarii téměř ve všech případech [18]. Po autologní nebo alogenní transplantaci hematogenních kmenových buněk otěhotní jenom 0–6 % žen [19].

Na dělohu má toxický vliv i radioterapie, která může vést ke zvýšenému riziku opakovaných těhotenských ztrát [20]. Ozáření hlavy vyššími dávkami ionizujícího záření způsobuje porušení osy hypothalamus–hypofýza–gonády a může způsobit poruchy pubertálního vývoje nebo sekundární gonadální insuficienci [21,22].

Fertilita

Pro onkologické pacienty je možnost mít děti i důležitým stimulem pro absolvování léčby a motivací k „boji“ se svým onemocněním [23]. Pohovor o reprodukčních rizicích a možnostech zachování fertility by měl být součástí poradenství ještě před začátkem terapie. Po ukončení léčby je doporučováno zhodnotit kvalitu reprodukčních funkcí. U žen případná antikoncepce může maskovat příznaky ovarialního selhání, ale i ženy s pravidelným, přirozeným menstruačním cyklem mají po léčbě zvýšené riziko předčasné menopauzy, neplodnosti a dlouhodobých důsledků estrogení deplece [24,25]. Nástup příznaků ovarialního selhání, jako jsou nepravidelnosti menstruačního cyklu a vazomotorické příznaky, znamená minimální šanci na oplodnění navzdory nejlepší léčbě.

Měření ovarialní rezervy pomocí bazálních hladin FSH, inhibinu B, anti-Müllerianského hormonu a počtu antrálních folikulů je užitečným ukazatelem ovarialních funkcí i u žen s pravidelnou menstruací [26,27]. Tento monito-

ring může být přínosem zejména u žen, které neabsolvovaly postupy na zachování fertility ještě před začátkem terapie. Ženy po onkologické léčbě by měly být referovány do centra asistované reprodukce dříve než ostatní páry (dříve než po 12 měsících nechráněné koitální aktivity), protože mají kratší časový prostor pro zachování plodnosti.

Data ze studií sledujících těhotenství po onkologické léčbě jsou povzbudivá, těhotenství nezvyšuje riziko návratu onkologického onemocnění ani u hormon dependentních nádorů, jako je například rakovina prsu [28]. Některé studie potvrdily zvýšené riziko porodu novorozenců s nízkou porodní hmotností u žen po onkologické léčbě, zejména s anamnézou ozáření pánevní oblasti [29]. Předpokládaným důvodem nepříznivého těhotenského výsledku je přímé poškození myometria a uterinních cév [30]. Ženy, které otěhotní s odstupem minimálně 5 let po léčbě, nemají zvýšené riziko vrozených vývojových vad u dětí [31] a jejich děti nemají zvýšené riziko vzniku rakoviny oproti ostatní populaci [32]. Prenatální péče a poradenství u těchto žen by měly být multidisciplinární, zejména kvůli mnohým komplikacím a důsledkům předešlé onkologické terapie. I když většina žen po onkologické léčbě je schopna donosit zdravý plod bez důsledků, existuje i malá skupina, u které těhotenství představuje vysoké až neúnosné riziko. V těchto případech je potřebné důkladné předkoncepční poradenství.

Kontracepce

Neplánovaná gravidita v průběhu onkologické léčby nebo těsně po ní může mít velice nepříznivé následky – může výrazně ovlivnit možnosti léčby a samotné těhotenství je vysoce rizikové. Po ukončení léčby je vhodné počkat s plánováním gravidity minimálně 2 roky.

Rozhodování o pokračování nebo ukončení neplánované gravidity u onkologické pacientky bývá velice složité, proto se doporučuje projednání spolehlivé ochrany před otěhotněním už na začátku terapie. Samozřejmě je nutné vzít do úvahy všechny kontraindikace možných antikoncepčních metod.

Menopauzální příznaky

Předčasné selhání ovarií vede k vazomotorickým příznakům, poruchám spánku, únavě a sexuální dysfunkcím. Tyto příznaky výrazně snižují kvalitu života žen. Nízkodávkovaná hormonální terapie nebo antikoncepční přípravky uvedené příznaky nejenom řeší, ale působí preventivně i proti úbytku kostní hmoty. Pacientkám, u kterých je estrogenní léčba kontraindikována, je možno nabídnout alternativní léčbu, úpravu životosprávy nebo selektivní inhibitory serotoninových receptorů [33]. Při léčbě sexuálních dysfunkcí a poševní suchosti mohou pomoci lubrikační látky a lokální estrogény, které lze podat pacientkám, u nichž je celková léčba estrogény kontraindikována [34].

Sexuální dysfunkce

Více než 20 % osob po onkologické léčbě udává jistý stupeň sexuálních dysfunkcí, nejčastěji se jedná o osoby léčené na koloarektální, gynekologické a prsní malignity. Samotným onemocněním i jeho léčbou jsou ovlivněny všechny fáze sexuální reaktivity, u žen je nejčastějším příznakem pokles libida a suchost pochvy. Změna tělesného vzhledu během léčby taky negativně ovlivňuje sexuální funkce. Sexuální rehabilitace po onkologické léčbě výrazně zlepšuje kvalitu života [35].

Možnosti zachování fertility u onkologických pacientek

Dostupnost metod asistované reprodukce u onkologických pacientů podporuje 82 % populace, zatímco u HIV pozitivních je to jenom 38 % [36]. Možnosti zachování fertility u žen zahrnují tyto kryoprezervační techniky:

- kryoprezervace embryí,
- kryoprezervace oocytů,
- kryoprezervace nezralých oocytů a následné IVM,
- kryoprezervace ovariální tkáně.

Kryoprezervace embryí

Jedná se o účinnou a efektivní metodu, ale jenom v případě, kdy je možné u pacientky získat stimulované zralé oocyty a pacientka má stálého partnera. U adolescentních pacientek, u žen, u nichž je potřebné rychle začít léčbu a kdy je kon-

traindikováno podání gonadotropinu, tuto metodu není možné použít.

Zmrazení ovariální tkáně

Pro pacientky vyžadující okamžitou chemoterapii je zmrazení ovariální tkáně další reálnou alternativou kromě zmrazení nezralých oocytů. Principem metody je následná reimplantace tkáně do pánevní nebo do břišní stěny či předloktí [37,38]. Mikroskopická ultrastruktura folikulů po vitifikaci a zmrazení ovariální tkáně se neliší od čerstvé tkáně [39]. Jistou nevýhodou je i potenciální riziko přenosu metastáz ovariálních tkání, metodu nutno zatím považovat spíše za experimentální a popisované gravidity jsou jenom ve formě kazuistik.

Kryoprezervace zralých oocytů

Zmrazení oocytů je alternativní možností pro pacientky, které splňují podmínky pro zmrazení embryí, ale nemají stálého partnera. Uskladnění zralých oocytů má své limity v relativně malé úspěšnosti, oocyty jsou na zmrazování citlivé, často dochází k poškození cytoskeletu a aneuploiditě. Ultrarychlé zmrazení a vitifikace představují jistou výhodu oproti konvenčním metodám [40]. Nevýhodou je nutnost hyperstimulace ovarií dle protokolů, která má své nežádoucí efekty (ovariální hyperstimulační syndrom) a která posouvá možnost cytostatické léčby minimálně o 14 dní. U estrogen dependentních nádorů není stimulační léčba vhodná.

Kryoprezervace nezralých oocytů

Zmrazení nestimulovaných nezralých oocytů představuje jistou výhodu oproti stimulovaným oocytům, protože u nich chybí meiotické vřetýnko a genetický materiál je chráněn jadernou membránou. Zmrazené nezralé oocyty projdou následně *in vitro* maturací, dokončí se první meiotické dělení a dokončí se maturace cytoplazmy až do fáze fertilizace a včasného embryonálního vývoje [41]. Kryoprezervaci nezralých oocytů a IVM (*in vitro* maturation) možno použít i u některých adolescentních pacientek, nutno však aplikovat nízké dávky gonadotropinů. Získání oocytů může být u těchto sexuálně nezralých osob ob-

tízné, proto je nutná velice přísná selekce [42].

Největší výhodou je redukce množství použitých gonadotropinů, čímž odpadá riziko ovariálního hyperstimulačního syndromu. *In vitro* maturation (IVM) je termín, který se používá ke zrání oocyty ve stadiu germinálních vezikulů. Bylo zjištěno, že i při stimulaci pro provedení *in vitro* fertilizace a intracytoplazmatické sperm injekci (IVF/ICSI) přibližně 20 % oocytů zůstává ve stadiu germinálních vezikulů a nejsou schopny reagovat na podání hCG. Když se tyto oocyty obnaží od cumulus oophorus, můžou dozrát do metafáze II a být oplodněny, embrya však vykazují vysoké počty aneuploidii, patrně pro nižší kvalitu získaných oocytů [43]. Problém odlišení kvalitních a nekvalitních oocytů je příčinou nižší úspěšnosti metody. Za typické IVM se považuje odběr oocytů v cyklu, kdy vedoucí folikuly nepřesáhnou velikost 12 mm [44]. Nejmenší rozměr folikulu, ze kterého se dá získat oocyt schopný maturace, je 6 mm, tyto oocyty mají však nízkou schopnost fertilizace a embryonálního vývoje [45].

Nízké dávky FSH od 3. do 5. dne cyklu s následným podáním hCG zvyšují počet získaných oocytů schopných fertilizace oproti nestimulovaným IVM cyklům [46]. Tato možnost s následným zmrazením oocytů je nyní ve světě nejvíce používanou metodou při zachování fertility u onkologických patientek [47]. Je však obtížné vytvořit jednotný postup, který by pokryl všechny pacientky. Nejlepší strategií je vypracování individuálního plánu, který by závisel na anamnéze pacientky, ovariální rezervě, hormonálním profilu a indikaci k onkologické léčbě. Šetrné použití FSH a hCG u IVM redukuje nežádoucí účinky suprafyziologických dávek FSH, které se používá u klasických IVF/ICSI technik. Nevýhodou je nižší úspěšnost ve srovnání s klasickým IVF, i když některé práce ukazují srovnatelné výsledky oproti klasické hyperstimulaci [48]. Další perspektivní možností je kombinace IVM s následným odběrem přirozeně dozrálého vajíčka u ovulujících žen [49].

Nemalou výhodou IVM je i nižší cena a nižší potřeba návštěv pacientky na pracovišti. Není potřebné opako-

vané UZV sledování růstu folikulů (folikulometrie).

Naše zkušenosti s IVM

V našem zařízení (Gennet) jsme k dnešnímu dni provedli 28 odběrů k IVM. Ve 27 případech byla indikací neplodnost u syndromu polycystických ovaríí a s vysokým rizikem ovariálního hyperstimulačního syndromu, v jednom případě se jednalo o pacientku s diagnostikovaným karcinomem prsu před plánovanou chemoterapií. Používáme jednotný protokol publikovaný Fadinim et al [46]. Podáváme FSH 3.–5. den cyklu (150 IU), 7.–9. den provedeme UZV vyšetření, při rozměrech folikulů nad 8 mm s dominantním folikulem velikosti 10–12 mm podáme 10 000 j hCG. Po 38 hod provedeme odběr oocytů pomocí 17G jehly a vakuové aspirace, získané oocyty propláchneme heparinovým roztokem a kultivujeme v IVM médiu; za 24–48 hod dosahují oocyty stadia MII. Následně je možné provést oplodnění metodou ICSI (intracytoplazmatická sperm injekce) nebo zmrazení pomocí vitifikace. U nás zavádíme maximálně dvě embrya, zatím máme 4 těhotné pacientky (pregnancy rate 14,3 %). Metodou vitifikace a zmrazení nyní disponujeme na našem pracovišti a jsme plně připraveni rozšířit indikační spektrum o onkologické pacientky.

Literatura

1. Bencova V, Bella V, Svec J. The dynamics of psychosocial burden development in breast cancer survivors: clinical success with psychosocial consequences. *Klin Onkol* 2011; 24(3): 203–208.
2. Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs* 2009; 25(4): 268–277.
3. Coufal O, Sporcova I, Vrtelova P. What patients need to know before their breast cancer surgery. *Klin Onkol* 2011; 24(5): 343–347.
4. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005; 353(1): 64–73.
5. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA et al. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod* 1996; 11(10): 2217–2222.
6. Maltaris T, Beckmann MW, Dittich R. Review. Fertility preservation for young female cancer patients. *In Vivo* 2009; 23(1): 123–130.
7. Gracia CR, Ginsberg JP. Fertility risk in pediatric and adolescent cancers. *Cancer Treat Res* 2007; 138: 57–72.
8. West ER, Zelinski MB, Kondapalli LA et al. Preserving female fertility following cancer treatment: current options and future possibilities. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(2): 289–295.
9. Johnson J, Canning J, Kaneko T et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004; 428(6979): 145–150.

10. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(13): 890–896.
11. Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7(6): 535–543.
12. Meirou D, Epstein M, Lewis H et al. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum Reprod* 2001; 16(4): 632–637.
13. Wetzel JF. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? *Neth J Med* 2004; 62(10): 347–352.
14. Hancke K, Isachenko V, Isachenko E et al. Prevention of ovarian damage and infertility in young female cancer patients awaiting chemotherapy-clinical approach and unsolved issues. *Support Care Cancer* 2011; 19(12): 1909–1919.
15. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K et al. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5307–5314.
16. Shalet SM. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function of patients. *Cancer Treat Rev* 1980; 7(3): 141–152.
17. Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM et al. Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* 1981; 71(4): 552–556.
18. Donnez J, Dolmans MM. Preservation of fertility in females with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2011; 154(2): 175–184.
19. Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update* 2005; 11(1): 69–89.
20. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 64–68.
21. Bath LE, Anderson RA, Critchley HO et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum Reprod* 2001; 16(9): 1838–1844.
22. Goodwin T, Delasobera BE, Fisher PG. Reproductive health issues in survivors of childhood and adult brain tumors. *Cancer Treat Res* 2009; 150: 215–222.
23. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* 2012; 118(6): 1710–1717.
24. Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33(1): 24–28.
25. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer* 2012; 118(7): 1933–1939.
26. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP et al. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003; 18(11): 2368–2374.
27. Larsen EC, Müller J, Reznitz C et al. Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal FSH <10 IU/l. *Hum Reprod* 2003; 18(2): 417–422.
28. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004; 100(3): 465–469.
29. Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer* 1989; 43(3): 399–402.

30. Critchley HO. Factors of importance for implantation and problems after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33(1): 9–14.
31. Green DM, Zevon MA, Lowrie G et al. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1991; 325(3): 141–146.
32. Nagarajan R, Robison LL. Pregnancy outcomes in survivors of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 72–76.
33. Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 753–758.
34. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003; 6(1): 45–52.
35. Barbera L, Fitch M, Adams L et al. Improving care for women after gynecological cancer: the development of a sexuality clinic. *Menopause* 2011; 18(12): 1327–1333.
36. Mok-Lin E, Missmer S, Berry K et al. Public perceptions of providing IVF services to cancer and HIV patients. *Fertil Steril* 2011; 96(3): 722–727.
37. Ernst E, Bergholdt S, Jørgensen JS et al. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2010; 25(5): 1280–1281.
38. Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril* 2010; 93(1): 268.e11–e13.
39. Sheikhi M, Hultenby K, Niklasson B et al. Clinical grade vitrification of human ovarian tissue: an ultrastructural analysis of follicles and stroma in vitrified tissue. *Hum Reprod* 2011; 26(3): 594–603.
40. Cobo A, Domingo J, Pérez S et al. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2008; 10(5): 268–273.
41. Revel A, Revel-Vilk S, Aizenman E et al. At what age can human oocytes be obtained? *Fertil Steril* 2009; 92(2): 458–463.
42. Oktem O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. *Semin Reprod Med* 2009; 27(6): 486–492.
43. Nogueira D, Staessen C, Van de Velde H et al. Nuclear status and cytogenetics of embryos derived from in vitro--matured oocytes. *Fertil Steril* 2000; 74(2): 295–298.
44. Smitz JE, Thompson JG, Gilchrist RB. The promise of in vitro maturation in assisted reproduction and fertility preservation. *Semin Reprod Med* 2011; 29(1): 24–37.
45. Trounson A, Anderiesz C, Jones G. Maturation of human oocytes in vitro and their developmental competence. *Reproduction* 2001; 121(1): 51–75.
46. Fadini R, Dal Canto MB, Mignini Renzini M et al. Effect of different gonadotrophin priming on IVM of oocytes from women with normal ovaries: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2009; 19(3): 343–351.
47. Oktay KH. Options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005; 353(13): 1418–1420.
48. Mikkelsen AL. Strategies in human in-vitro maturation and their clinical outcome. *Reprod Biomed Online* 2005; 10(5): 593–599.
49. Tang-Pedersen M, Westergaard LG, Erb K et al. Combination of IVF and IVM in naturally cycling women. *Reprod Biomed Online* 2012; 24(1): 47–53.

Positron Emission Tomography and Clinical Predictors of Survival in Primary Extragonadal Germ Cell Tumors

Pozitronová emisní tomografie a klinické prediktory přežití u primárních extragonadálních germinálních nádorů

Buchler T.¹, Dusek P.², Brisuda A.², Simonova K.³, Fencel P.³, Jarkovsky J.⁴, Babjuk M.², Abrahamova J.¹

¹ Department of Oncology, Thomayer University Hospital and 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

² Department of Urology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University, and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

³ Departments of Nuclear Medicine and PET Centre, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

⁴ Institutes of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Summary

Background: Primary extragonadal germ cell tumors (EGTs) are an uncommon malignancy accounting for 2–4% of all germ cell neoplasms in adult males. Their prognosis is worse than that for testicular germ cell tumors because of their relative chemoresistance and frequent presentation with widely disseminated metastases. We have studied the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for outcome prediction of patients with EGTs.

Patients and Methods: We have retrospectively analysed 36 men with germ cell tumors originating in the mediastinum or the retroperitoneum. All patients were treated between 1994 and 2010. Negative result of testicular ultrasonographic examination and/or testicular biopsy was required for diagnosis of EGT. Platinum-based systemic therapy was used in all cases, and resectable residual tumor masses were removed surgically. **Results:** Overall survival at one and three years was 81% (95% confidence interval [CI]: 68–94%) and 55% (CI: 38–71%), respectively. None of the patients who had positive FDG-PET findings after first line chemotherapy survived at three years after diagnosis. In contrast, 69% and 20% of patients with positive tumor markers, and 90% and 67% of patients with negative tumor markers after first line chemotherapy survived at one and three years, respectively. Negative FDG-PET after completion of treatment was also a powerful predictor of long-term survival with 100% patients surviving three years and 89% surviving five years after diagnosis. **Conclusions:** Negative FDG-PET after first-line chemotherapy or after the completion of systemic treatment and resection of residual tumor masses strongly predicts long-term event-free survival in patients with EGTs.

Key words

extragonadal – germ cell – tumor – outcome – positron emission tomography

Supported by grant G9005 (NS10420-3/2009) from the Department of Health, the Czech Republic.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR G9005 (NS10420-3/2009).

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.



Tomas Buchler, MD
Department of Oncology
Thomayer University Hospital
Videnska 800
140 59 Prague
Czech Republic
e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Submitted/Obdrženo: 11. 11. 2011

Accepted/Přijato: 4. 12. 2011

Souhrn

Východiska: Primární extragonadální germinální nádory (EGT) jsou vzácným nádorem a tvoří přibližně 2–4 % všech germinálních nádorů dospělých mužů. Jejich prognóza je ve srovnání s primárně testikulárními germinálními nádory kvůli relativní chemorezistenci a zpravidla pokročilému stadiu v době diagnózy horší. Cílem naší studie bylo zhodnotit roli pozitronové emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou (FDG-PET) jako prognostického faktoru u nemocných s EGT. **Pacienti a metody:** Retrospektivně jsme analyzovali soubor 36 mužů s primárně mediastinálním nebo retroperitoneálním germinálním nádorem. Pacienti byli léčeni v letech 1994–2010. Pro stanovení diagnózy EGT jsme vyžadovali negativní nález sonografického vyšetření varlat a/nebo negativní testikulární biopsii. Všichni nemocní byli léčeni chemoterapií na bázi platiny a resekovatelná reziduální ložiska byla odstraněna operačně. **Výsledky:** Jednoleté celkové přežití (OS) dosáhlo 81 % (95% interval spolehlivosti [CI]: 68–94 %) a tříleté OS 55 % (CI: 38–71 %). Žádný z pacientů, kteří měli pozitivní nález na FDG-PET vyšetření po 1. linii chemoterapie, nepřežil tři roky po stanovení diagnózy. Jednoleté a tříleté OS dosáhlo 69 % a 20 % u nemocných s pozitivními markery a 90 % a 67 % u pacientů s negativními markery po chemoterapii 1. linie. Rovněž negativní výsledek FDG-PET po ukončení léčby byl významný prognostický parametr pro OS – z těchto pacientů 100 % přežilo tři roky a 89 % pět let od stanovení diagnózy. **Závěr:** Negativní výsledek FDG-PET po chemoterapii 1. linie a také po ukončení systémové terapie a resekci reziduálních nádorových ložisek výrazně koreluje s dlouhodobým přežitím u nemocných s EGT.

Klíčová slova

extragonadální – germinální – nádor – přežití – pozitronová emisní tomografie

Backgrounds

Primary EGTs are uncommon malignant tumors that account for approximately 2–5% of germ cell neoplasms in men. They usually originate in the retroperitoneum, the mediastinum, or the pineal gland. The prognosis of EGTs is worse than that of primary testicular germ cell tumors (TGCTs) due to their relative chemoresistance and advanced stage at diagnosis, often with non-lung organ metastases [1,2].

The pathogenesis of EGTs has not been fully elucidated. It is likely that these tumors arise from pluripotent stem cells that are located in normal tissues or that persist in midline structures as a consequence of failed migration during embryonic development [3].

Some patients (pts) are mistakenly diagnosed with EGT when a primary testicular germ cell tumor metastasizes to retroperitoneum or mediastinum and subsequently undergoes necrosis, usually producing haemosiderin scar in the testis (so-called burnt-out testicular tumors). These tumors are probably prognostically more favourable than true EGTs of similar stage and histology.

Histological subtypes of EGTs are similar to those of primary TGCT. However, the proportion of seminomas is only 15% in EGTs, contrasting to approximately 55% for testicular tumors [2]. Another common property of EGTs and TGCTs is the secretion of tumor markers including alpha-fetoprotein (AFP) and chorionic gonadotropin (HCG) and pre-

sence of i(12p) isochromosome [4]. Mediastinal nonseminomatous EGTs are associated with haematological malignancies and the Klinefelter syndrome [5]. EGT pts are at an increased risk of subsequent TGCTs and have a relatively high incidence of intratubular germ cell neoplasia [6,7].

The standard TNM staging system is not applicable to EGTs. Most pts with retroperitoneal EGT will fall into intermediate or high-risk group according to the IGCCC system and mediastinal primary tumors are high-risk by definition [8].

Treatment of pts with EGTs follows guidelines for risk-adjusted TGCT therapy and there is only one prospective trial enrolling exclusively EGT pts [9].

In a retrospective study, we have analysed therapy outcomes of men with primary extragonadal germ cell tumors (EGTs) of the retroperitoneum or the mediastinum treated between 1994 and 2010. Our principal objectives were to evaluate the impact of selected baseline characteristics on the treatment results and to assess a possible role of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scanning for prediction of treatment outcome.

Patients and Methods

Patients

Medical records and electronic databases of pts with germ-cell malignancies were used to identify male pts with extracranial primary EGT treated at one of two major Czech urology and on-

cology centres (the Thomayer University Hospital and the Motol University Hospital) between 1994 and 2010. All tumors were proven histologically after biopsy of the primary lesion or an accessible metastatic lesion. Histological diagnosis was confirmed by second reading carried out by a pathologist specialising in germ cell tumors. All pts in the cohort had high-sensitivity ultrasound testicular examination to exclude testicular primary, and some pts (n = 9) also underwent testicular exploration with biopsy or orchiectomy if the mediastinal or retroperitoneal tumor mass was thought to be lateralised and/or if the testicular ultrasound result was considered equivocal. The presence of testicular changes such as mature teratoma or haemosiderin deposits on histology was an exclusion criterion because these findings are associated with spontaneously regressed testicular primary tumor. Pts with cryptorchid testis presenting with abdominal tumor were also excluded as tumor originating from retained testis was considered more likely than true primary EGT. Complete response (CR) was defined as a normalisation of all morphological abnormalities and tumor markers. Modified RECIST criteria were used to define partial response (PR) and progressive disease (PD).

Positron Emission Tomography

A weight-adjusted dose of 2-deoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose (FDG) was in-

jected to the patients fasting at least 4 hours. Glycaemia was measured prior the FDG application. Per-oral and/or intravenous iodine contrast was administered. FDG-PET image acquisition was carried out after an accumulation time of at least 50 minutes using Siemens Biograph 40 TruePoint TrueView PET scanner. Iterative data reconstruction taking into account transmission correction was performed using low-dose CT images. Diagnostic dose CT was used when iodine contrast was given intravenously for contrast-enhanced CT. Standard whole-body investigation included the area from oral cavity to upper thighs in corrected and non-corrected PET images. Evaluation of fused FDG-PET and CT images was carried out by a nuclear medicine specialist.

Clinical Response Evaluation

Response evaluation was carried out using modified RECIST criteria. Complete response (CR) was defined as normalisation of all radiological and biochemical abnormalities, including normalisation of FDG-PET findings. Pts who had residual tumor mass after chemotherapy that was subsequently completely removed with no evidence of viable tumor on histological evaluation were also classified as being in CR. Partial response (PR) was defined as at least 30% reduction of longest diameters of evaluable tumors. PR as assessed by CT was further subdivided according to tumor marker levels (M- PR and M+ PR) and according to metabolic activity of respective lesions as detected by FDG-PET (PET- PR and PET+ PR). Progressive disease (PD) was defined as at least 20% increase in the sum of longest diameters of evaluable tumors or the appearance of new tumor lesion(s).

Prognostic Parameters and Statistical Analysis

We have studied the impact on overall survival (OS) of the following baseline parameters: age, presence/absence of constitutional symptoms, mediastinal versus non-mediastinal primary, seminoma versus nonseminoma, presence/absence of choriocarcinoma histology, LDH elevation, AFP elevation, HCG ele-

vation, S stage, bulky tumor, lung involvement, liver involvement, and presence/absence of residual mass resection. In addition, we have analysed whether OS is associated with any of the following post-treatment results: FDG-PET response after first-line of therapy, FDG-PET response after completion of therapy, marker response after first-line of therapy, marker response after the completion of therapy, retroperitoneal nodal dissection as a part of treatment.

Overall survival in the cohort was estimated using the Kaplan-Meier method and differences between subgroups were evaluated by log-rank test. Cox proportional hazards model was applied for the evaluation of hazard ratios associated with prognostic factors; backward stepwise algorithm was used for the final selection of predictors in the multivariate model. Overall survival data were censored if death occurred due to a cause unrelated to tumor or treatment.

Results

Baseline Characteristics and Presenting Symptoms

We have identified 36 pts with unequivocal diagnosis of EGT. Baseline characteristics of the cohort are shown in Tab. 1. Median age at diagnosis was 35 years (range 18–66 years). The most common presenting symptoms were abdominal pain and back pain which occurred in 11 (31%) and 12 (33%) pts, respectively, and symptoms of thoracic involvement such as cough, breathlessness, and haemoptysis that were present in 11 pts (31%). Constitutional symptoms of advanced cancer such as fevers, arthralgias, myalgias, fatigue, and weight loss were present in as many as 13 (36%) of our pts. None of the pts had central nervous system involvement on presentation.

Treatment

All pts received first-line treatment with platinum based chemotherapy, including the standard BEP (bleomycin/

Tab. 1. Baseline characteristics of 36 patients with primary extragonadal germ-cell tumours.

Parameter	Number (%)
histology	
nonseminoma	25 (69%)
choriocarcinoma component	8 (22%)
seminoma	11 (31%)
primary tumour	
mediastinal	11 (31%)
retroperitoneal	24 (67%)
prostate	1 (3%)
bulky tumour (≥ 10 cm in greatest diameter)	20 (56%)
metastases	
organ metastases	15 (42%)
lung metastases	15 (42%)
liver metastases	8 (22%)
extrapulmonary organ metastases	11 (31%)
tumour markers	
S0 stage	2 (6%)
S1 stage	10 (28%)
S2 stage	13 (36%)
S3 stage	11 (31%)
LDH elevation	26 (72%)
AFP elevation	21 (58%)
HCG elevation	19 (53%)

/etoposide/cisplatin) regimen in 35 pts (97%) and the PVB (cisplatin/vinblastin/bleomycin) regimen in 1 patient (3%). Three (8%) of the 36 pts received additional chemotherapy as a part of the first-line treatment (PVB/BEP hybrid regimen, high-dose methotrexate chemotherapy, and high-dose carboplatin/etoposide chemotherapy with stem cell support in one patient each, respectively).

Four pts (11%) underwent primary resection of the tumor because the previous biopsy had yielded equivocal results failing to establish the germ cell origin of the primary tumor and the masses were assessed as resectable by imaging review. Upon confirmation of germ cell histology (two seminomas, one embryonal carcinoma, one yolk sac tumor), all these pts subsequently received treatment with BEP chemotherapy and are alive and disease-free.

In 12 pts (33%), removal of residual tumor mass and/or retroperitoneal nodal dissection was carried out after chemotherapy. Viable germ cell malignancy was found in six patients (50%) of whom two survive in complete remission after receiving further chemotherapy. Six patients (50%) had necrotic/scar tissue in their resec-

ted residual mass and four of them are disease-free.

Salvage chemotherapy for progression, insufficient response, or relapse was given to 21 pts (58%) and consisted usually of four cycles of VeIP (vinblastin/ifosfamide/cisplatin) chemotherapy. Five pts (14%) received high-dose salvage chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support.

Treatment Outcomes

Ten of 36 pts (28%) achieved CR after first-line chemotherapy. Seven pts (19%) had marker (M)-negative partial response (PR), 14 pts (39%) M-positive PR, 2 pts stable disease, 1 patient progression and 2 pts died of their disease progression during first-line therapy.

The median follow-up was 32 months after diagnosis of EGT (range: 5–152 months). Of the 17 surviving pts (47%), sixteen are disease-free. Of the 36 pts, 19 (53%) have died including 18 pts dying of EGT progression or treatment-related complications and one patient dying of an unrelated cause (a traffic accident). Disease-specific OS at one and three years was 81% (95% confidence interval [CI]: 68–94%) and 55% (CI: 38–71%), respectively (Fig. 1).

Analysis of Potential Prognostic Factors

Of the studied baseline parameters, none were significantly prognostic for OS although there was a trending association of seminoma histology and the absence of AFP elevation with favourable prognosis ($p = 0.067$ and $p = 0.095$, respectively). Resection of residual mass after chemotherapy was not a significant predictor of survival in our cohort.

Negative FDG-PET after completion of treatment was a powerful predictor of long-term survival with 100% pts surviving three years and 89% surviving five years after diagnosis.

None of the patients who had positive FDG-PET findings after 1st line chemotherapy survived at three years after diagnosis (Fig. 2). In contrast, 69% and 20% of patients with positive tumor markers and 90% and 67% of patients with negative tumor markers after first line chemotherapy survived at one and three years, respectively (Fig. 2).

Negative predictive value of post-treatment FDG-PET for OS was better than that of post-treatment markers (89% versus 65%, respectively). All pts with negative post-treatment FDG-PET findings had at the same time negative tumor markers. Of the pts with marker-producing tumors, four pts achieved marker negativity after therapy but remained FDG-PET-positive. All these pts later died of disease progression.

Discussion

EGTs are rare malignancies with poor outcome compared to testicular GCTs. Our knowledge of the clinical course and prognostic parameters of EGTs principally derives from a multicentre retrospective study that included 635 pts aged 14 to 79 years treated at 11 centres in US and Europe from 1975 to 1996 [4]. Adverse prognostic factors for OS of EGT pts identified in a multivariate analysis included nonseminomatous histology, mediastinal primary, involvement of the central nervous system, liver or bone, and HCG elevation [4]. OS in this large study was somewhat better than that in smaller published studies [10,11], as well as in our cohort, probably due to different disease extent at diagnosis. Of our

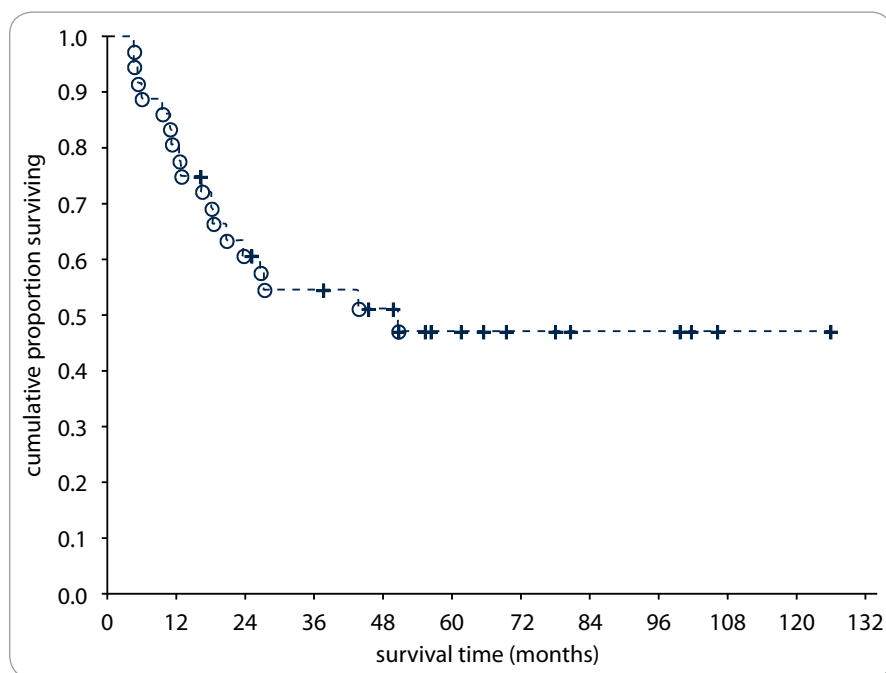


Fig. 1. Overall survival of 36 patients with primary extragonadal germ-cell tumours.

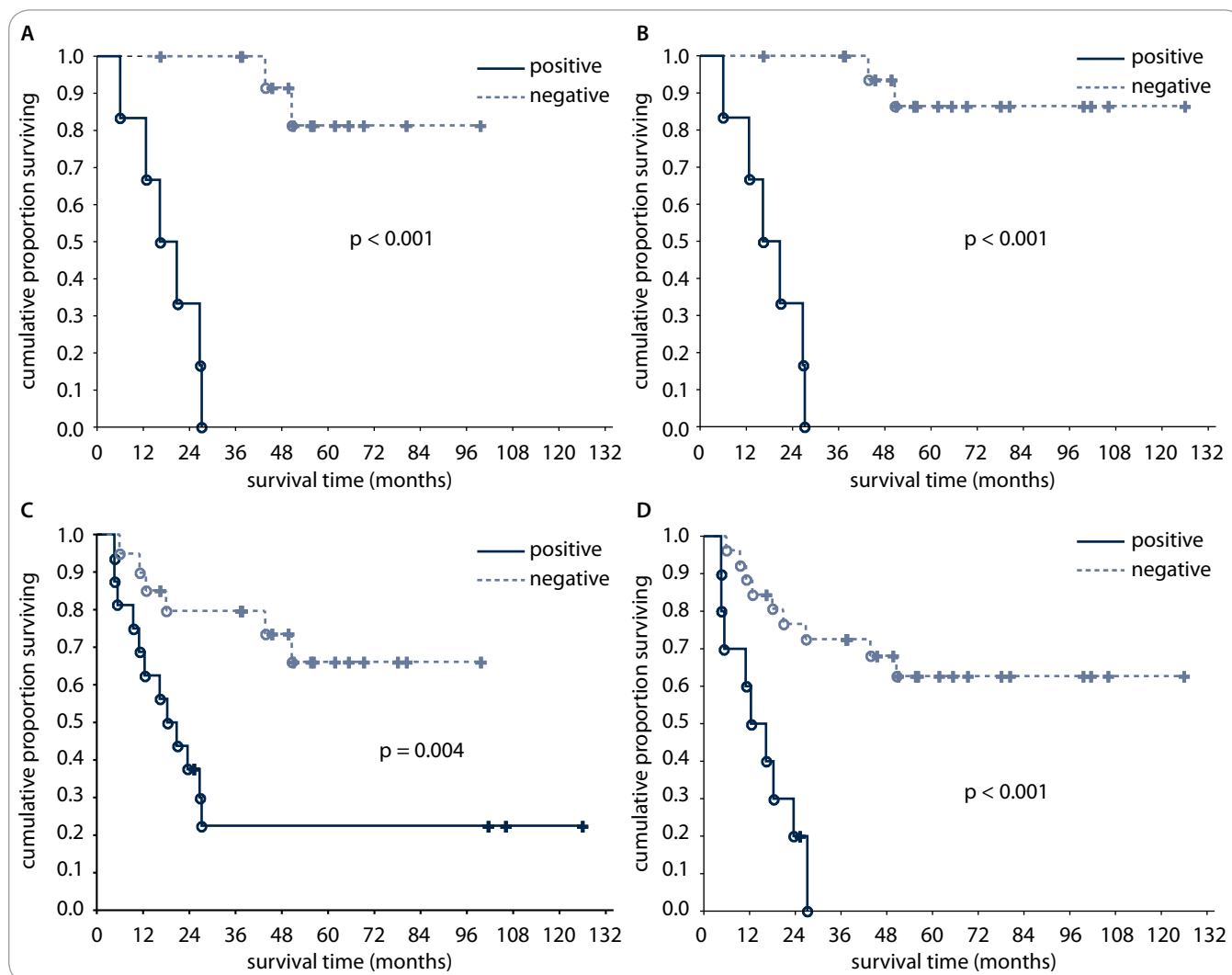


Fig. 2. Overall survival of patients according to FDG-PET result after the first line chemotherapy (A) and after the completion of treatment (B) and according to tumour marker results after the first line chemotherapy (C) and after the completion of treatment (D).

nonseminoma patients, 56% had lung metastases and 32% liver metastases compared to 37% and 16%, respectively, in the multicentre study [3]. Strict criteria for the exclusion of primary testicular tumor were applied for our cohort and could in part explain this discrepancy. Historically, exclusion of testicular tumor was done solely by physical examination. However, true EGTs only represent a minority of generalised germ-cell malignancies with normal findings on palpation of the testes, as demonstrated by Scholtz et al [12].

It is not known whether treatment strategies recommended for TGCTs are optimal for EGT pts. High-dose chemotherapy (HDCT) incorporated into the 1st line regimen achieved promising

results in a small study [13]. If given as a part of salvage treatment, HDCT induces remission in up to 43% of pts with retroperitoneal EGTs but only 14% of those with mediastinal primary according to European Bone Marrow Transplant group data [14].

FDG-PET is not thought to be useful for the staging or follow up of nonseminomatous germ-cell tumors although it can reliably identify viable residues of seminoma [15–17]. Early detection of pts with chemoresistant germ-cell tumors by FDG-PET has been proposed but as yet remains experimental [18]. Recently, in a multicentric, prospective trial FDG-PET was not shown to be useful in predicting the presence or absence of viable malignancy or mature teratoma

in residual masses after primary chemotherapy in patients with advanced nonseminomatous germ cell tumors. Thus, removal of all resectable residual masses should be performed even if post-chemotherapy FDG-PET findings are negative [19].

Our results suggest that EGT patients achieving FDG-PET negativity after therapy have favourable long-term outcome and thus FDG-PET can be used to guide clinical decisions in these cases, especially the mode and frequency of follow-up. Similar findings have been recently published for patients with testicular nonseminomatous tumors [20]. In our hands, FDG-PET positivity after first-line chemotherapy was associated with extremely poor survival even if salvage

therapy was administered. In contrast, patients with negative FDG-PET result after the first-line chemotherapy had relatively favourable prognosis.

These results do not contradict the findings of Oechsle et al [19] because removal of all resectable residual lesions was undertaken in our patients as a part of therapy and our analysis is survival-based whereas the German prospective trial studied the value of FDG-PET in a different setting and indication prior to resection of residual masses [19].

In conclusion, complete responses in primary EGT pts are seldom achieved by first-line chemotherapy but long-term survival is achievable after combined-modality treatment. Negative FDG-PET findings after chemotherapy were strongly associated with favourable long-term survival and FDG-PET appears to be a useful adjunct to other diagnostic methods used to determine treatment outcomes in EGTs.

References

1. McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Anat Pathol* 2007; 14(2): 69–92.
2. Schmoll HJ. Extragonadal germ cell tumors. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 4): 265–272.
3. Oosterhuis JW, Stoop H, Honecker F et al. Why human extragonadal germ cell tumors occur in the midline of the body: old concepts, new perspectives. *Int J Androl* 2007; 30(4): 256–263.
4. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1864–1873.
5. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP et al. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2002; 13(7): 1017–1028.
6. Daugaard G, Rørth M, von der Maase H et al. Management of bilateral testicular biopsies. *Ann Oncol* 1992; 3(4): 283–289.
7. Buchler T, Freeman A, Harland S. Contralateral intratubular germ cell neoplasia in a patient with testicular cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5(5): 284–288.
8. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 594–603.
9. Bukowski RM, Wolf M, Kulander BG et al. Alternating combination chemotherapy in patients with extragonadal germ cell tumors. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71(8): 2631–2638.
10. Hsu YJ, Pai L, Chen YC et al. Extragonadal germ cell tumors in Taiwan: an analysis of treatment results of 59 patients. *Cancer* 2002; 95(4): 766–764.
11. Goss PE, Schwertfeger L, Blackstein ME et al. Extragonadal germ cell tumors. A 14-year Toronto experience. *Cancer* 1994; 37(7): 1971–1979.
12. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN et al. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002; 13(1): 121–124.
13. Kumano M, Miyake H, Hara I et al. First-line high-dose chemotherapy combined with peripheral blood stem cell transplantation for patients with advanced extragonadal germ cell tumors. *Int J Urol* 2007; 14(4): 336–338.
14. De Giorgi U, Demirel T, Wandt H et al. Second-line high-dose chemotherapy in patients with mediastinal and retroperitoneal primary non-seminomatous germ cell tumors: the EBMT experience. *Ann Oncol* 2005; 16(1): 146–151.
15. De Santis M, Pont J. The role of positron emission tomography in germ cell cancer. *World J Urol* 2004; 22(1): 41–46.
16. Karapetis CS, Strickland AH, Yip D et al. Use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in patients with advanced germ cell tumor following chemotherapy: single-centre experience with long-term follow up. *Intern Med J* 2003; 33(9–10): 427–435.
17. Hain SF. Positron emission tomography in uro-oncology. *Cancer Imaging* 2005; 5(1): 1–7.
18. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Oechsle K et al. Early prediction of treatment response to high-dose salvage chemotherapy in patients with relapsed germ cell cancer using [(18)F]FDG PET. *Br J Cancer* 2002; 86(4): 506–511.
19. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W et al. [(18)F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5930–5935.
20. Buchler T, Simonova K, Fencel P et al. Clinical outcomes of patients with nonseminomatous germ cell tumours and negative postchemotherapy positron emission tomography. *Cancer Invest* 2012. Epub ahead of print.

Genetické pozadí ototoxicity cisplatin

Genetic Background of Cisplatin Induced Ototoxicity

Jurajda M.¹, Talach T.², Kostřica R.², Lakomý R.³, Kocák I.³, Cvanová M.⁴

¹ Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno

² Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN u sv. Anny v Brně

³ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

⁴ Institut biostatistiky a analýz, LF a PŘF MU Brno

Souhrn

Východiska: Cisplatinou indukovaná ototoxicita je závažným nežádoucím účinkem tohoto široce používaného cytostatika. Ototoxicita vyvolaná cisplatinou vykazuje značnou interindividuální variabilitu, která by mohla mít genetický podklad. Několik prací z nedávné doby popisuje asociaci ototoxicity s alelickými variantami genů kódujících glutathion-S-transferázy. **Soubor pacientů a metody:** V naší studii jsme analyzovali 55 pacientů léčených cisplatinou, u kterých se nevyskytovalo poškození sluchu v předchorobí. Pacienti byli audiometricky vyšetřeni před terapií a následně před a po každém cyklu podání cisplatin. Genové polymorfizmy vybraných genů kódujících glutathion-S-transferázy byly stanoveny analýzou DNA izolované z periferní krve. **Výsledky:** V souboru námi vyšetřených pacientů jsme prokázali asociaci časného nástupu ototoxicity indukované cisplatinou s nepřítomností delece genu pro GSTT1 ($p = 0,009$). U delece genu pro GSTM1 ani u jednonukleotidového polymorfismu v genu pro GSTP1 (rs1695) jsme asociaci s ototoxicitou indukovanou cisplatinou neprokázali. **Závěr:** Ototoxicita indukovaná cisplatinou vykazuje časný nástup u pacientů, kteří nenesou deleci genu pro GSTT1.

Klíčová slova

cisplatin – ototoxicita – rozdíly v počtu kopií úseků DNA – polymorfismus jednoho nukleotidu

Summary

Background: Cisplatin induced ototoxicity is a serious adverse effect of cisplatin therapy. Cisplatin induced ototoxicity shows significant interindividual variability. This variability is probably based on genetic background. Recent papers describe association of cisplatin ototoxicity with allelic variants of glutathion-S-transferase coding genes. **Patients and Methods:** We have analyzed 55 patients treated with cisplatin therapy without any previous hearing impairment. Audiometric examination was performed before the start of cisplatin therapy and then before and after each cycle of cisplatin. DNA isolated from peripheral blood samples was used to analyze genetic polymorphisms of selected genes coding for glutathion-S-transferases. **Results:** We have demonstrated association of early onset of cisplatin induced hearing impairment with absence of null allele of GSTT1 ($p = 0.009$). Both GSTM1 gene deletion and single nucleotide polymorphism in GSTP1 gene (rs1695) did not show any association with cisplatin induced ototoxicity. **Conclusion:** Early onset of cisplatin induced hearing impairment is more probable in persons with two functional alleles of GSTT1 gene.

Key words

cisplatin – ototoxicity – DNA copy number variations – single nucleotide polymorphism

Tato práce byla podpořena grantem IGA NS10101-4/2008.

This study supported by grant IGA NS10101-4/2008.

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. Michal Jurajda, Ph.D.

Ústav patologické fyziologie

Lékařská fakulta MU Brno

Kamenice 5

625 00 Brno

e-mail: mjuraj@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 5. 2012

Přijato/Accepted: 20. 5. 2012

Východiska

Cisplatina (cisplatinum, cis-diammine-dichloroplatinum – CDDP) je chemoterapeutikum se širokým využitím při léčbě maligních tumorů. Cisplatina se váže na DNA na purinové báze a vytváří tak příčné vazby mezi DNA řetězci. Detoxifikace cisplatin v buňkách probíhá konjugací s methioninem, cisteinem a glutathionem. Konjugace s glutathionem je katalyzována enzymy tvořícími rodinu glutathion-S-transferáz (GST).

Ototoxicita indukovaná cisplatinou je jedním ze závažných vedlejších účinků léčby tímto cytostatikem. Příznaky ototoxicity jsou zhoršení sluchu, bolesti ucha a tinnitus. Zhoršení sluchu se projevuje na audiogramu obzvláště ve vyšších frekvencích. Za příčinu ototoxicity cisplatin na biochemické úrovni je považován oxidativní stres způsobený nerovnováhou mezi produkcí a odstraňováním reaktivních metabolitů kyslíku (ROS) a následná indukce buněčné apoptózy podmíněná aktivací kaskády enzymů BCL-2, kaspasy 9 a 3 [1]. Za fyziologických podmínek jsou nežádoucí účinky ROS blokovány systémem antioxidantních enzymů. Stochastický účinek ROS spočívá v poškozování bu-

něčných struktur a makromolekul, jako jsou lipidy, proteiny a DNA, radikálovými reakcemi, což při určité koncentraci, kdy antioxidantní systém již nestačí neutralizovat jejich škodlivý vliv, vede k buněčné smrti. Mezi antioxidantní enzymy patří zejména glutathionperoxidáza (GPx), glutathionreduktáza (GR), superoxiddismutáza (SOD), glutathion-S-transferáza (GST), γ -glutamylcystein-syntetáza (γ -GCS) a kataláza (CAT).

Ototoxicita indukovaná cisplatinou vykazuje značnou interindividuální variabilitu. Tato variabilita má pravděpodobně genetický podklad. Variabilita v genech kódujících enzymy podílející se na metabolismu cisplatin a odstraňování ROS by mohla mít vliv na výskyt jejích nežádoucích účinků [2,3]. V nedávné době bylo provedeno několik genetických asociačních studií, které analyzovaly tzv. kandidátní geny nebo postupovaly strategií „whole genom screening“ [4]. Oldenburg et al asociovali se zhoršením sluchu po terapii cisplatinou jednonukleotidový polymorfismus v genu pro GSTP1 a přítomnost genu pro GSTM1 [5]. Stejná skupina autorů asociovala také příznaky neuroto-

xicity cisplatin s jednonukleotidovým polymorfismem v genu pro GSTP1 [6]. Peters et al na relativně malém souboru pacientů identifikovali GSTM3*B alelu jako otoprotektivní ve vztahu k cisplatině [7]. Ross et al asociovali s ototoxicitou cisplatinu u skupiny 162 dětských pacientů jednonukleotidové polymorfismy v genech pro COMT a TPMT [8]. Cílem naší práce bylo zjistit, jestli jsou některé z těchto genetických polymorfismů asociovány s ototoxicitou indukovanou cisplatinou také v populaci českých pacientů. Glutathion-S-transferázy totiž patří mezi kandidátní geny hned ze dvou důvodů: jednak se podílejí na detoxifikaci cisplatin, jednak na odstraňování ROS [9].

Soubor pacientů a metody

Do studie byli zařazováni pacienti léčení v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Pro zařazení do studie byla rozhodující terapie cisplatinou a absence klinicky významného poškození sluchu v klasické tónové audiometrii (250 Hz–8 kHz). Pacienti byli před a po každém cyklu cisplatinu audiometricky vyšetřeni. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

Tab. 1. Asociace poškození sluchu po jednotlivých cyklech cisplatinu a vybraných polymorfismů v genech glutathion-S-transferáz.

ZHORŠENÍ sluchu dle tónového AUDIOGRAMU; vyšetření dle cyklu ²									
Genotyp ¹		po 1. cyklu		před 2. cyklem		po 2. cyklu		před 3. cyklem	
		ANO	NE	ANO	NE	ANO	NE	ANO	NE
GSTM1	+/+	0	2 (4,5 %)	0	2 (5,0 %)	0	2 (6,5 %)	0	2 (7,7 %)
	+/-	2 (18,2 %)	17 (38,6%)	4 (28,6 %)	15 (37,5 %)	7 (31,8 %)	11 (35,5 %)	4 (33,3 %)	8 (30,8 %)
	-/-	9 (81,8 %)	25 (56,8 %)	10 (71,4 %)	23 (57,5 %)	15 (68,2 %)	18 (58,1 %)	8 (66,7 %)	16 (61,5 %)
	p ³	0,374		0,745		0,545		1,000	
GSTT1	++/+	0	1 (2,3 %)	0	1 (2,5 %)	0	1 (3,2 %)	0	1 (3,8 %)
	+/+	7 (63,6 %)	14 (31,8 %)	10 (71,4 %)	11 (27,5 %)	12 (54,5 %)	8 (25,8 %)	8 (66,7 %)	6 (23,1 %)
	+/-	3 (27,3 %)	20 (45,5 %)	3 (21,4 %)	19 (47,5 %)	5 (22,7 %)	17 (54,8 %)	2 (16,7 %)	13 (50,0 %)
	-/-	1 (9,1 %)	9 (20,5 %)	1 (7,1 %)	9 (22,5 %)	5 (22,7 %)	5 (16,1 %)	2 (16,7 %)	6 (23,1 %)
	p ³	0,363		0,028		0,050		0,051	
GSTP1	AA	5 (45,5 %)	26 (59,1 %)	7 (50,0 %)	23 (57,5 %)	11 (50,0 %)	18 (58,1 %)	7 (58,3 %)	15 (57,7 %)
	AG	6 (54,5 %)	11 (25,0 %)	6 (42,9 %)	11 (27,5 %)	10 (45,5 %)	7 (22,6 %)	4 (33,3 %)	6 (23,1 %)
	GG	0	7 (15,9 %)	1 (7,1 %)	6 (15,0 %)	1 (4,5 %)	6 (19,4 %)	1 (8,3 %)	5 (19,2 %)
	p ³	0,103		0,611		0,112		0,631	

¹ pro markery GSTM1 a GSTT1 + značí přítomnost alely; – značí delecí alely

² zhoršení sluchu je hodnoceno při vyšetřeních na kontrolách dle cyklu; ANO značí zhoršení; NE značí nezhoršení sluchu oproti počátečnímu stavu sluchu

³ statistická závislost hodnocena Fisherovým exaktním testem, založeném na odhadech metody Monte Carlo

Tab. 2. Asociace poškození sluchu po jednotlivých cyklech cisplatiny a delece genu pro GSTT1.

		ZHORŠENÍ sluchu dle tónového AUDIOGRAMU; vyšetření dle cyklu ²							
Genotyp ¹		po 1. cyklu		před 2. cyklem		po 2. cyklu		před 3. cyklem	
		ANO	NE	ANO	NE	ANO	NE	ANO	NE
GSTT1	+/+	7 (63,6 %)	14 (32,6 %)	10 (71,4 %)	11 (28,2 %)	12 (54,5 %)	8 (26,7 %)	8 (66,7 %)	6 (24,0 %)
	+/- & -/-	4 (36,4 %)	29 (67,4 %)	4 (28,6 %)	28 (71,8 %)	10 (45,5 %)	22 (73,3 %)	4 (33,3 %)	19 (76,0 %)
p ³		0,085		0,009		0,050		0,027	
OR (95% IS) ⁴		3,625 (0,908; 14,470)		6,364 (1,645; 24,624)		3,300 (1,029; 10,588)		6,333 (1,398; 28,697)	

¹ pro markery GSTT1 + značí přítomnost alely; - značí deleci alely. 1 pacient s genotypem +/+ byl z hodnocení vyřazen

² zhoršení sluchu je hodnoceno při vyšetřeních na kontrolách dle cyklu; ANO značí zhoršení; NE značí nezhoršení sluchu oproti počátečnímu stavu sluchu

³ statistická závislost hodnocena Fisherovým exaktním testem

⁴ odds ratio spolu s 95% intervalem spolehlivosti

Zhoršení sluchu dle tónového audiogramu bylo vyhodnoceno srovnáním tónového audiogramu získaného před léčbou se všemi dalšími audiogramy během terapie. Jestliže se kdykoliv vyskytlo zhoršení buď ve dvou frekvencích současně o 10 decibelů, anebo v jediné frekvenci o 15 decibelů anebo více, pak byl daný výsledek měření pacienta hodnocen jako zhoršení sluchu. Pro zvýšení kontrastu mezi pacienty s poškozením sluchu a bez poškození sluchu jsme se zaměřili na raná stadia terapie, kde jsme očekávali brzký nástup ototoxicity u nejcitlivějších jedinců.

DNA byla izolována ze vzorku leukocytů periferní krve pomocí izolačních kolonek NucleoSpinBlood XL (Mancherey-Nagel). Delece genů pro GSTT1 a GSTM1 byly detekovány pomocí TaqMan Copy Number Assay-Hs00010004_cn a Hs02575461_cn (Life Technologies). Jednonukleotidový polymorfismus v genu pro GSTP1 (rs1695) byl detekován pomocí TaqMan Genotyping AssayC_3237198_20 (Life Technologies). Veškeré genotypizace byly provedeny pomocí realtimecyklu ABI 7000 (Applied Biosystems).

Asociace postižení sluchu s alelickými variantami studovaných genů byla vyhodnocena v software IBM SPSS Statistics 19 for Windows (Release 19.0.1, ©IBM Corporation 2010) pomocí Fisherova exaktního testu. Pro hodnocení genotypových variant byl výpočet exaktní významnosti založen na odhadech metody Monte Carlo (100 000 vzorků). Hodnota p menší než

0,05 byla považována za statisticky významnou.

Výsledky

V rámci studie byla vyhodnocena data 55 pacientů léčených cisplatinou pro nádorové onemocnění. Soubor tvořilo 52 mužů a 3 ženy; věk 35 (22–59), medián (0,05.–0,95. percentil). Převažovala diagnóza C621 (87 % pacientů), z ostatních diagnóz byli vybráni pacienti s podobným dávkovým schématem cisplatiny, což zajistilo vysoký stupeň homogenity souboru z hlediska dávky a farmakokinetiky cisplatiny. Doporučená dávka byla 100 mg/m². Totální dávka na cyklus byla získána vynásobením doporučené dávky tělesným povrchem (BSA). Medián sledování pacientů byl 273 dní. Po prvním cyklu bylo audiometricky vyšetřeno všech 55 pacientů, po druhém cyklu 53 pacientů.

Výsledky asociace poškození sluchu po jednotlivých cyklech cisplatiny s vybranými polymorfizmy v genech glutathion-S-transferáz jsou uvedeny v tab. 1.

V tab. 2 je znázorněna asociace ototoxicity cisplatiny s delecí genu pro GSTT1, pokud pacienty rozdělíme podle přítomnosti této delece.

Z tabulek vyplývá, že nástup ototoxicity cisplatiny po prvních cyklech léčby významně asociuje s nositelstvím dvou kopií genu pro GSTT1. Přítomnost genu pro GSTM1 ani SNP v genu pro GSTP1 (rs1695) neasociovaly s poškozením sluchu. Obzvláště výrazný je rozdíl mezi nositeli dvou kopií genu pro GSTT1 a nositeli žádné či jedné kopie. V jednom

případě jsme detekovali amplifikaci genu pro GSTT1, pacient byl nositelem tří alel.

Diskuze

Ototoxicita cisplatiny se obvykle projevuje již po prvních cyklech léčby, a proto jsme zaměřili svou pozornost právě na počáteční fáze terapie [10]. Při studiu delece genů pro GSTT1 a GSTM1 jsme našli statisticky významnou asociaci poškození sluchu při terapii cisplatinou s přítomností dvou kopií genu pro GSTT1. Tato asociace byla nejvýraznější v období před a po podání druhého cyklu cisplatiny. S přibývajícím cykly terapie se tato asociace oslabovala z důvodu, že ve studii klesal počet pacientů léčených větším počtem cyklů. Výsledek naší studie je v souladu s výsledky již publikovaných studií, které jako protektivní faktor proti ototoxicitě vyvolané cisplatinou uvádějí přítomnost alel kódujících méně aktivní formy GSTP1 a také delece genu pro GSTM1. Tento efekt není jednoduché vysvětlit, protože enzymy z rodiny glutathion-S-transferáz se podílejí jak na detoxifikaci cisplatiny, tak na obraně buněk před oxidativním stresem, který cisplatinou vyvolává. Jelikož se jednotlivé enzymy z rodiny GST liší svou substrátovou specifitou, je možné, že nižší aktivita některých GST ponechává v buňkách dostupné vyšší hladiny společného substrátu – glutathionu. Ten pak může být využit jinými enzymy z rodiny GST k účinnější detoxifikaci cisplatiny nebo odstraňování ROS [11].

Závěr

V naší studii jsme prokázali statisticky významnou asociaci časného poškození sluchu během terapie cisplatinou s přítomností dvou alel genu pro GSTT1 u pacientů léčených cisplatinou v dávce 100 mg/m² na cyklus. Nejvýrazněji se vazba poškození sluchu na genotyp projevovала v období před a po druhém cyklu terapie cisplatinou.

Literatura

1. García-Berrocal JR, Nevado J, Ramírez-Camacho R et al. The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *Br J Pharmacol* 2007; 152(7): 1012–1020.
2. Rybak LP. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15(5): 364–369.
3. Rybak LP, Mukherjee D, Jajoo S et al. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med* 2009; 219(3): 177–186.
4. Huang RS, Duan S, Shukla SJ et al. Identification of genetic variants contributing to cisplatin-induced cytotoxicity by use of a genomewide approach. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 427–437.
5. Oldenburg J, Kraggerud SM, Cvancarova M et al. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione S-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25(6): 708–714.
6. Oldenburg J, Kraggerud SM, Brydøy M et al. Association between long-term neuro-toxicities in testicular cancer survivors and polymorphisms in glutathione-S-transferase-P1 and -M1, a retrospective cross sectional study. *J Transl Med* 2007; 5: 70.
7. Peters U, Preisler-Adams S, Hebeisen A et al. Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Drugs* 2000; 11(8): 639–643.
8. Ross CJ, Katzov-Eckert H, Dubé MP et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet* 2009; 41(12): 1345–1349.
9. Douglas KT. Mechanism of action of glutathione-dependent enzymes. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1987; 59: 103–167.
10. Knight KR, Kraemer DF, Winter C et al. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol* 2007; 25(10): 1190–1195.
11. Oldenburg J, Fosså SD, Ikdahl T. Genetic variants associated with cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics* 2008; 9(10): 1521–1530.

Triple-negativní karcinom prsu: analýza souboru pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2004 až 2009

Triple-Negative Breast Cancer: Analysis of Patients Diagnosed and/or Treated at the Masaryk Memorial Cancer Institute between 2004 and 2009

Svoboda M.^{1,2}, Navrátil J.¹, Fabian P.³, Palácová M.¹, Gombošová J.⁴, Slámová L.¹, Princ D.⁴, Syptáková B.⁴, Kudláček A.⁴, Bílek O.¹, Pospíšil P.⁴, Kazda T.⁴, Grell P.¹, Poprach A.¹, Selingerová I.⁵, Nenutil R.³, Juráček J.¹, Héžová R.¹, Slabý O.¹, Vyzula R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ Brno

³ Oddělení onkologické a experimentální patologie, MOÚ Brno

⁴ Klinika radiační onkologie, MOÚ Brno

⁵ Ústav matematiky a statistiky, PfF MU Brno

Souhrn

Východiska: Triple-negativní karcinom prsu představuje heterogenní skupinu karcinomů prsu, které neexprimují estrogenový receptor- α , progesteronový receptor a receptor Her-2. Obecně se jedná o nádory s agresivním chováním, které se častěji vyskytují u mladších žen a u kterých je zdokumentována spojitost s mutací v genu *BRCA1*. Cílem naší práce bylo vytvořit dostatečně reprezentativní soubor pacientek s TNBC, který by bylo možné analyzovat, a na základě získaných údajů sestavit základní epidemiologickou, molekulární a klinickou charakteristiku populace českých pacientek s TNBC. **Soubor pacientů a metody:** Na souboru 335 pacientek diagnostikovaných a/nebo léčených v MOÚ v letech 2004–2009 s triple-negativním karcinomem prsu jsme provedli základní klinicko-patologické korelace. Imunohistochemickým vyšetřením exprese cytokeratinu 5/6, cytokeratinu 14 a EGFR jsme identifikovali basal-like podskupinu triple-negativního karcinomu. **Výsledky:** Medián věku pacientek s triple-negativním karcinomem prsu v našem souboru byl 56 let, rozpětí 25–88 let. Ve věkové skupině do 34 let bylo diagnostikováno 9,25 % případů a ve skupině 35–44 let 15,22 % případů. Basal-like karcinomy představovaly 75 % všech triple-negativních karcinomů. Potvrdili jsme agresivní charakter tohoto onemocnění, ve sledovaném období jsme zaznamenali relaps u 25 % pacientek, do dvou let od diagnózy onemocnění nastalo 55 % z úmrtí v důsledku progresu choroby. Strategie léčby v naprosté většině případů (88,4 %) zahrnovala chemoterapii. Nejčastěji se jednalo o režimy založené na antracyclinech, případně v kombinaci s taxany. Mezi nejvýznamnější negativní prognostické faktory ve vztahu k OS patřily: vyšší klinické stadium ($p < 0,0001$), pozitivní pN status ($p < 0,0001$), vysoká proliferativní aktivita dle Ki-67 (cut-off 50 %, HR = 0,4740; $p = 0,0411$), pozitivní exprese CK5/6 (HR = 0,4274; $p = 0,0338$). Ve vztahu k DFS měly negativní prognostický význam faktory: vyšší klinické stadium ($p < 0,0001$), pozitivní pN status ($p < 0,0001$), vysoká proliferativní aktivita dle Ki-67 (cut-off 50 %, HR = 0,04993; $p = 0,0240$). Delší DFS dosahovaly pacientky s počtem aplikovaných cyklů chemoterapie na bázi antracyklinů > 4 (HR = 1,7273; $p = 0,0467$). **Závěr:** Triple-negativní karcinom představuje agresivní formu karcinomu prsu, která se může vyskytovat u pacientek v každém věku, častěji však tomu bývá u mladších pacientek. Pouze časný záchyt onemocnění a intenzivní léčba dává vysokou šanci na vyléčení. Bohužel, dosud nebyly identifikovány spolehlivé prediktivní faktory. Lepších léčebných výsledků lze očekávat od cílené terapie.

Klíčová slova

triple-negativní karcinom prsu – cytokeratin 5/6 – Ki-67 protein – chemoterapie – karcinom prsu

Práce byla realizována za podpory Interní grantové agentury MZ ČR (IGA MZ ČR) pod grantovým číslem NS/10357-3. Statistické zpracování dat bylo realizováno v rámci projektu A-MATH-NET, MŠMT, číslo: CZ.1.07/2.4.00/17.0100.

This study was supported by the following research programmes: NO. NS/10357-3 of the Internal Grant Agency, Ministry of Health of the Czech Republic; No. CZ.1.07/2.4.00/17.0100. – A-MATH-NET, Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic.

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 a

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: msvoboda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 2. 2012

Přijato/Accepted: 21. 5. 2012

Summary

Background: Triple-negative breast cancer (TNBC) represents a heterogeneous group of breast cancers that do not express ER- α , PgR and Her-2 receptors. Generally, these tumors are aggressive and more common in younger women, in which an association of TNBC with mutations in the *BRCA1* gene was documented. The aim of our study was to create a representative group of patients with TNBC, which could be analyzed and the data gathered to build basic epidemiological, molecular and clinical characteristics of Czech patients with TNBC. **Patients and Methods:** We performed basic clinical-pathologic correlations in a group of 335 patients diagnosed and/or treated for TNBC at the Masaryk Memorial Cancer Institute between 2004 and 2009. We also performed immunohistochemical examination of expression of cytokeratin 5/6, cytokeratin 14 and EGFR to identify the 'basal-like' subset of TNBC. **Results:** The median age of patients with TNBC was 56 years, range 25–88 years. A total of 9.25% of TNBC cases were diagnosed in patients under the age of 34, and another 15.22% of cases were in the age group of 35 to 44 years. 'Basal-like' carcinomas accounted for 75% of TNBC. We confirmed the aggressive nature of this disease: in the follow-up period we observed a relapse in 25% of patients: 55% of deaths due to disease progression occurred within 2 years after diagnosis of the disease. Treatment strategies include chemotherapy, in most cases (88.4%). Chemotherapy was mostly based on regimens with anthracyclines or in combination with taxanes. The most important negative prognostic factors in relation to OS (disease specific OS) were: higher clinical stage ($p < 0.0001$), pN – positive status ($p < 0.0001$), high proliferative activity (as measured by Ki-67, cut-off 50%, HR = 0.4740, $p = 0.0411$) and positive expression of CK5/6 (HR = 0.4274, $p = 0.0338$). In relation to DFS, the negative prognostic significance was found for these factors: higher clinical stage ($p < 0.0001$), pN positive status ($p < 0.0001$), high proliferative activity (Ki-67, cut-off 50%, HR = 0.04993, $p = 0.0240$). DFS was longer in patients with a higher number of applied cycles of anthracycline-based chemotherapy (> 4 cycles, HR = 1.7273, $p = 0.0467$). **Conclusion:** TNBC is an aggressive form of breast cancer, which may occur in patients of all ages, but more frequently in younger patients. Only early detection of disease and intensive treatment gives a high chance of cure. Unfortunately, no reliable predictive factors have been identified so far. Better therapeutic results can be expected from targeted therapy.

Key words

triple-negative breast cancer – cytokeratin 5/6 – Ki-67 protein – chemotherapy – breast cancer

Úvod

Zhoubné novotvary (ZN) prsu představují po ZN kůže druhou nejčastější malignitu u žen ve vyspělých zemích světa. Za předchozích 25 let vzrostl počet nově hlášených ZN prsu v ČR dvojnásobně. V roce 2008 dosáhl absolutní počet nových případů čísla 6 416 nemocných a v důsledku uvedené nemoci zemřelo 1 942 pacientek. Incidence tak v uvedeném roce činila 120/100 000 žen a mortalita 36/100 000 žen. I přes narůstající incidence ZN prsu lze od poloviny 90. let 20. století sledovat pokles jeho mortality [1]. Na tomto jevu se obecně podílí včasný záchyt onemocnění při existenci screeningového programu pro karcinom prsu a vyšší všeobecná informovanost veřejnosti o uvedené problematice, na straně druhé i změna léčebných algoritmů nebo možnost využití efektivnější cílené léčby, která je u přesně definovaných podtypů ZN prsu indikována.

ZN prsu, přestože se v naprosté většině případů jedná o karcinomy, tvoří heterogenní skupinu jednotlivých podtypů charakterizovaných molekulárně, histologicky a svým biologickým chováním [2,3]. Z tohoto pohledu jsou ZN prsu zároveň i modelovým příkladem, neboť molekulární klasifikace se zde významným způsobem odráží v klinické

praxi a následně i ve vývoji epidemiologické situace [3]. Ukazují to například data z amerického epidemiologického programu SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), pokles mortality na ZN prsu je markantnější u skupiny karcinomů exprimujících estrogenové a/nebo progesteronové receptory, což souvisí s existencí a dlouhodobým užíváním cílené léčby u tohoto molekulárního podtypu karcinomu prsu [4]. Podobnou situaci sledujeme v současnosti také u Her-2 pozitivních tumorů, u kterých došlo od zavedení cílené léčby k významnému zlepšení prognózy [5,6].

Přestože povědomí o existenci některých molekulárních podtypů karcinomu prsu lze datovat do dřívějších let, teprve analýzy nádorového genomu karcinomů prsu pomocí DNA čipů umožnily globální pohled na jeho molekulární strukturu. V roce 2000 tak vznikla molekulární klasifikace karcinomu prsu, která se postupně dále vyvíjela a v současnosti definuje sedm molekulárních podtypů [3,7–9]. Z pohledu klinicky používané histologické klasifikace karcinomů prsu, která „technicky“ nemůže plně korespondovat s molekulární klasifikací postavenou na základě exprese stovek genů, existuje v současnosti rozdělení karcinomů na pět základních podtypů:

1. „luminální A“,
2. „luminální B/Her-2 negativní“,
3. „luminální B/Her-2 pozitivní“,
4. Her-2 pozitivní klasický (neexprimující ER- α a PgR) a
5. triple-negativní karcinom prsu (TNBC) (karcinomy neexprimující receptory: ER- α , PgR a Her-2) [10].

Právě omezené možnosti histologické klasifikace jsou v případě TNBC příčinou, že takto definovaná skupina stále obsahuje biologicky značně heterogenní nádory, což se projevuje i ve výsledcích léčby.

Přibližně 70–90 % triple-negativních karcinomů představují basal-like karcinomy (BL-TNBC) [11,12]. Zbývající část nemá prokázanou expresi cytokeratinů bazálního typu a/nebo EGFR a po molekulární stránce mezi ně patří: „claudin-low“ karcinomy, „normal breast-like“ karcinomy, „molekulárně apokrinní“ karcinomy a karcinomy prsu, které neexprimují žádný klasifikující marker (např. ER- α , PR, Her-2, cytokeratiny bazálního typu, EGFR, c-Kit a další) [9,11,12]. Na úrovni profilu genové exprese a v histologickém obraze sdílí TNBC a BL-TNBC významnou podobnost s karcinomy nesoucími mutaci supresorového *BRCA1* genu [13–15].

V prevalenci TNBC jsou patrné rasové a věkové rozdíly. V populaci evropských žen kolísá prevalence mezi 10 a 25 % [11,12,16]. Prevalence TNBC v populaci patientek diagnostikovaných v roce 2007 v MOÚ byla 15,2 % (dosud nepublikovaná data autorů). Triple-negativní karcinomy jsou biologicky velmi agresivní, ve srovnání s ostatními podtypy karcinomů prsu postihují ve větší míře mladší ženy (< 50 let), častěji jsou diagnostikovány v pokročilém stadiu onemocnění (mají vysoký proliferační potenciál, více než 2/3 tumorů mají histologický grade III, více než 2/3 tumorů přesahují 2 cm, více než 1/2 tumorů metastazuje do uzlin), častěji relabují a mají kratší celkové přežití (OS). Práce Denta et al udává medián OS u tohoto podtypu 4,2 let, přičemž 70 % úmrtí patientek nastalo do pěti let od stanovení diagnózy [11,17]. Naše práce prokázala, že TNBC a BL-TNBC často metastazují do CNS. Ve srovnání s ostatními fenotypy karcinomu prsu mají TNBC a BL-TNBC nejkratší čas od relapsu choroby do průkazu metastatického postižení CNS [18]. Na straně druhé jsou TNBC častěji považovány za primárně chemosenzitivní, což bylo opakovaně doloženo nejvyšším výskytem odpovědí na léčbu („response rate“ dosahuje až 86 %) a patologických kompletních remisí (pCR) (až 62 % v závislosti na cytostaticích) po neo-

adjuvantní chemoterapii mezi jednotlivými podtypy karcinomů prsu [19–22].

Vysoká agresivita TNBC, absence silných prognostických faktorů, prediktorů k cytostatické léčbě a neexistence podobně efektivní cílené terapie, jako je u lumenálních a Her-2 pozitivních karcinomů, vede k tomu, že se v současnosti jedná o podtyp karcinomu prsu s nejhorší prognózou.

Cílem naší práce bylo vytvořit dostatečně reprezentativní soubor patientek s TNBC, který by bylo možné analyzovat a na základě získaných údajů sestavit základní epidemiologickou, molekulární a klinickou charakteristiku populace českých patientek s TNBC.

Soubor pacientů a metody

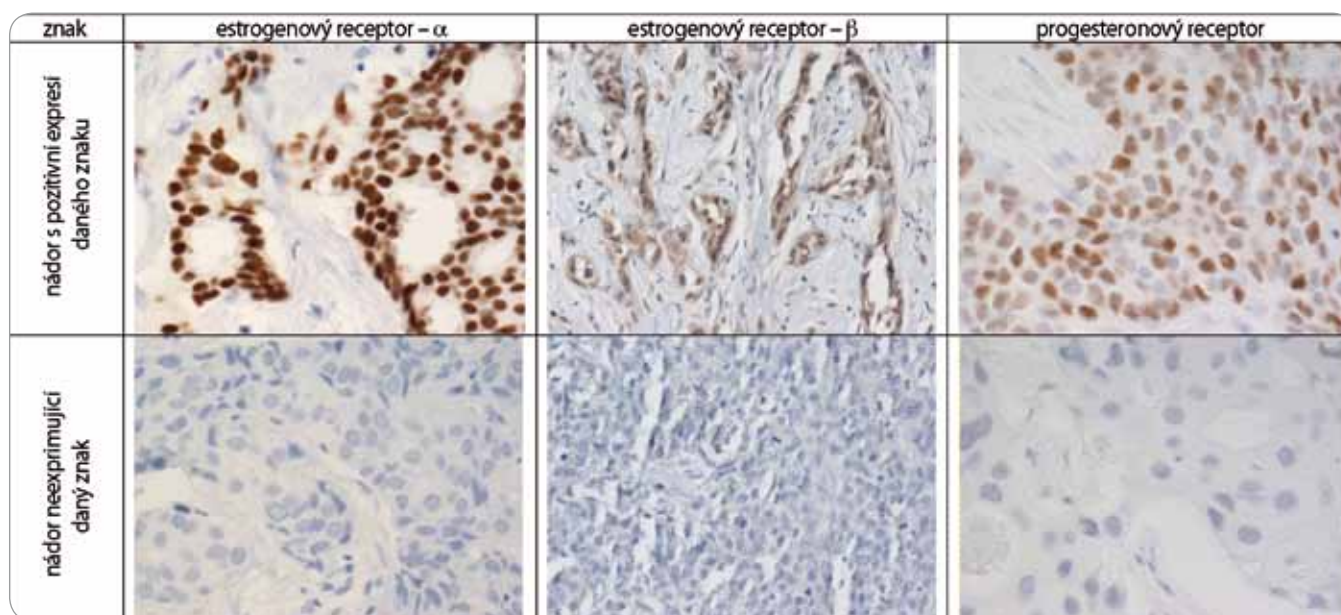
Soubor patientek

Vycházeli jsme ze souboru 335 patientek diagnostikovaných a/nebo léčených v MOÚ v letech 2004–2009 s triple-negativním karcinomem prsu. Z údajů ze zdravotnické dokumentace patientek, které byly standardně pořizovány v průběhu diagnostiky, léčby a následného sledování patientek, jsme shromažďovali a v anonymizované podobě evidovali údaje: datum narození, pohlaví, datum stanovení histologie, věk pacienta v době zjištění nemoci a v době zjištění prvního nádorového onemocnění, počet a typ ná-

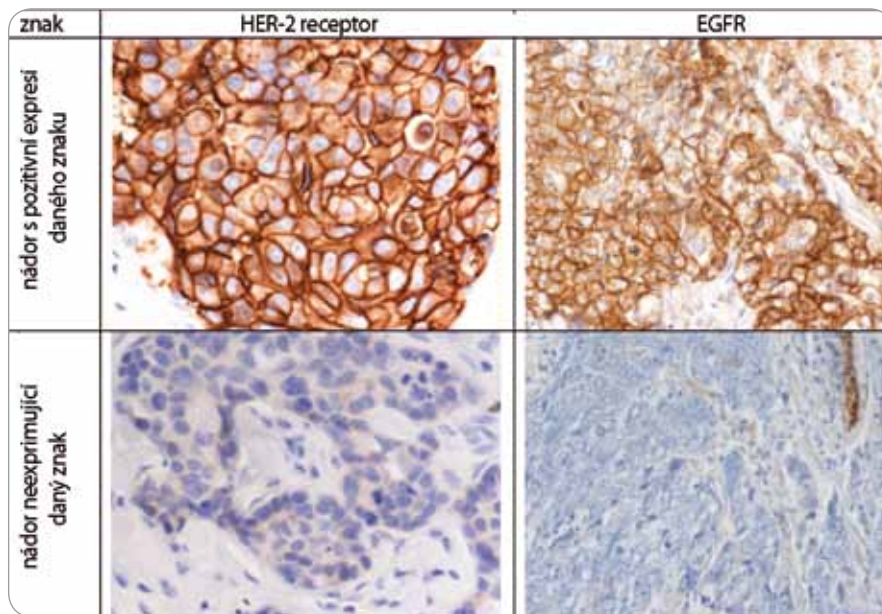
dorových onemocnění, kterými pacient onemocněl, klinické stadium, vstupní hodnoty nádorových markerů, hodnocení stavu fyzické výkonnosti pacienta (performance status) na základě kritérií ECOG, typ chirurgického výkonu, datum zahájení a ukončení léčby, chemoterapeutický režim, počet podaných cyklů režimu, údaj o aplikaci radioterapie, datum hodnocení efektu a efekt primární terapie, datum relapsu choroby, místo relapsu, údaje o další léčebné strategii, datum poslední kontroly, stav pacienta a jeho choroby při poslední kontrole a v případě úmrtí i příčina smrti. Z původního výsledku histologického vyšetření primárního tumoru byla čerpána data o pTNM, histologickém typu nádoru a jeho gradingu, hodnotě exprese estrogenových (ER- α), progesteronových (PgR) a Her-2 receptorů a výsledek vyšetření FISH Her-2/neu genu.

Imunohistochemická vyšetření

Nádorová tkáň archivovaná po formalinové fixaci v parafinovém bloku pocházela výhradně z diagnostické biopsie nebo z resekátu tumoru odebraném při mastektomii. Parafinové bloky byly následně zpracovány do podoby složených tkáňových bloků (tissue arrays) pomocí manuálního přístroje TA-1 (A. Fintajsl, Brno, ČR). V každém případě byly z kaž-



Obr. 1. Imunohistochemické vyšetření sledovaných znaků v nádorové tkáni karcinomů prsu.

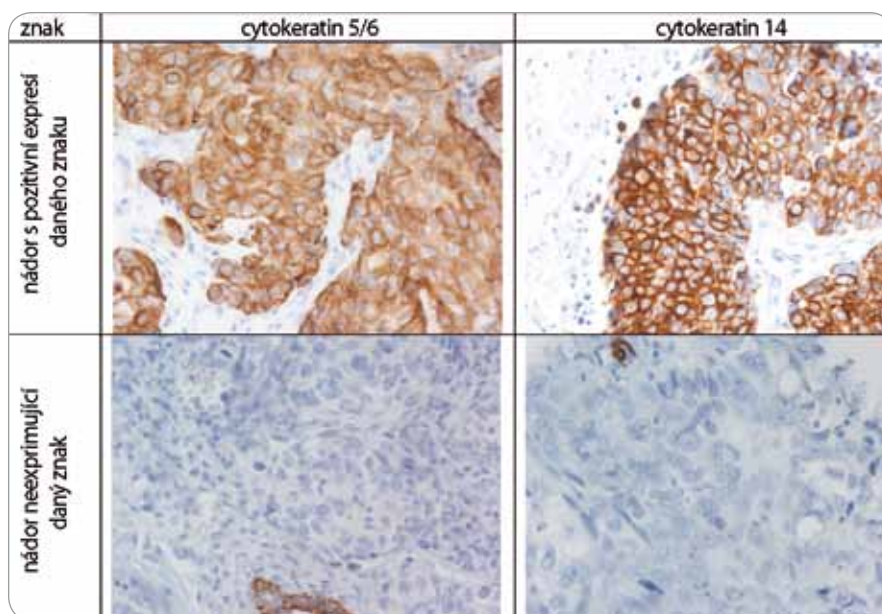


Obr. 2. Imunohistochemické vyšetření sledovaných znaků v nádorové tkáni karcinomů prsu.

dého původního tkáňového bloku vykrojeny dva vzorky o průměru 1,6 mm a maximální délce 3 mm. Tyto válečky byly přeneseny do předem připraveného místa shodných rozměrů v novém parafinovém bloku. Do každého nového parafinového bloku bylo možné postupně takto přenést 23 případů. Za účelem standardního imunohistochemického vyšetření (IHC) byly z tkáňových bloků

nebo ze složených tkáňových bloků mikrotomem krájeny řezy o tloušťce 3–4 μ m, které byly nejprve deparafinizovány v xylenu a následně hydratovány v řadě roztoků o stupňovitě klesající koncentraci etanolu. K demaskování epitopů bylo nejčastěji použito mikrovlnného zahřívání a inkubace tkáně v citrátovém pufru pH 6,0. Protilátky byly ředěny dle doporučení výrobce v roztoku

Antibody Diluent (DAKO, Dánsko). Vizualizace IHC reakce byla provedena pomocí kitu EnVision+ HRP/DAB (DAKO, Dánsko). K detekci proteinů byly použity následující protilátky (v pořadí: antigen, klon, výrobce, ředění): ER- α (obr. 1), SP1, Lab Vision, 1 : 4 000; PgR, SP2, Lab Vision, 1 : 2 000; ER- β 1 (estrogenový receptor- β 1, obr. 1), PPG5/10, DAKO, 1 : 50; Her-2 (obr. 2), HercepTest, DAKO, 1 : 200; EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor), 31G7, Invitrogen, 1 : 100; CK5/6 (cytokeratin 5 a 6), D5/16B4, DAKO, 1 : 400; CK14 (cytokeratin 14, obr. 3), LL02, Novocastra, 1 : 40. Výsledky IHC vyšetření byly v případě hodnocení exprese detekovaných proteinů zapsány v podobě procenta vyjadřujícího počty pozitivních buněk a pokud není dále uvedeno jinak, pak za pozitivní expresi proteinu karcinomem byla považována hranice nad 1 % pozitivních buněk. Hodnocení exprese Her-2 receptoru probíhalo v souladu s manuálem DAKO a doporučením společností ASCO a CAP (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer). Za Her-2 negativní karcinomy byly považovány ty, které neexprimovaly Her-2 protein (IHC skóre 0/1+) nebo měly prokázaný neamplifikovaný stav genu Her-2 (viz níže). Karcinomy s pozitivní expresí Her-2 receptoru hodnocenou stupněm 2+ a 3+ byly podrobeny vyšetření amplifikace Her-2/neu genu metodou FISH. Při hodnocení exprese EGFR bylo postupováno podobně jako u proteinu Her-2 (IHC skóre 0, 1+, 2+, 3+). Za pozitivní byly označeny karcinomy s expresí EGFR odpovídající stupni 3+ při IHC vyšetření. Triple-negativní karcinomy byly definovány na základě nepřítomnosti exprese všech tří základních sledovaných molekulárních znaků (ER- α , PgR, Her-2). Do souboru bylo možné zařadit i ty karcinomy, u kterých byla zjištěna klonální přítomnost ER- α a/nebo PgR pozitivních buněk, a to maximálně do počtu 10 %. Tato diskriminační hladina positivity pro ER- α a/nebo PgR byla dříve všeobecně akceptována. V našem souboru bylo pouze šest karcinomů (1,8 %) s expresí ER- α a/nebo PgR v rozmezí 2–10 %.



Obr. 3. Imunohistochemické vyšetření sledovaných znaků v nádorové tkáni karcinomů prsu.

Vyšetření metodou FISH

Amplifikace genu Her-2/neu byla vyšetřována pomocí metody FISH (fluorescenční in situ hybridizace). Použita byla

lokusově specifická sonda Her-2/neu (Kreatech, Holandsko) a SE (satellite enumeration) kontrolní sonda pro chromozom 17 (Kreatech, Holandsko). Jedno-

značně pozitivní výsledek amplifikace HER-2/genu byl konstatován v případě, že poměr počtu signálů sondy Her-2/neu a počtu signálů sondy pro chromozom 17

Tab. 1. Epidemiologická, klinická, histologická a molekulární charakteristika souboru.

Klinické stadium (335 pacientek)			Histologie		
I	90	26,9 %	invazivní duktální karcinom	258	77,0 %
IIA	98	29,3 %	medulární karcinom	34	10,2 %
IIB	49	14,6 %	nediferencovaný karcinom	12	3,6 %
IIIA	34	10,1 %	metaplastický karcinom	12	3,6 %
IIIB	29	8,7 %	invazivní lobulární karcinom	6	1,8 %
IIIC	24	7,2 %	apokrinní	2	0,5 %
IV	10	2,9 %	ostatní	11	3,3 %
neurčeno	1	0,3 %	Primární tumor – patologická klasifikace		
Primární tumor – klinická klasifikace			pT0	14	4,3 %
cT1	117	34,9 %	pT1	132	40,7 %
cT2	156	46,6 %	pT2	150	46,3 %
cT3	17	5,1 %	pT3	11	3,4 %
cT4	39	11,6 %	pT4	16	4,9 %
cTX	6	1,8 %	pTX	1	0,3 %
Regionální uzliny – klinická klasifikace			Regionální uzliny – patologická klasifikace		
cN0	166	49,6 %	pN0	177	58,0 %
cN1	127	37,9 %	pN1	79	25,9 %
cN2	25	7,5 %	pN2	31	10,2 %
cN3	9	2,7 %	pN3	18	5,9 %
cNX	8	2,4 %	pNX	0	0,0 %
Chirurgický výkon			Grading nádoru		
neproveden – primum	11	3,3 %	grade 1	0	0 %
neproveden – regionální uzliny	30	9,0 %	grade 2	32	9,6 %
parciální mastektomie	212	65,4 %	grade 3	303	90,4 %
radikální mastektomie	112	34,6 %	Nádorová exprese sledovaných znaků (IHC)		
exstirpace sentinelové uzliny	109	35,7 %	ER-α a/nebo PgR 0–1 %	329	98,2 %
disekce axilly	196	64,4 %	ER-α a/nebo PgR 2–10 %	6	1,8 %
Systémová léčba			HER2 0	209	62,4 %
nepodána	39	11,6 %	HER2 1+	96	28,7 %
neoadjuvantní chemoterapie	61	18,2 %	HER2 2+ / FISH negat	29	8,7 %
adjuvantní chemoterapie	230	68,7 %	HER2 3+ / FISH negat	1	0,3 %
na bázi antracyklinů*	149	51,2 %	Ki-67 ≤ 50 %	127	38,8 %
na bázi antracyklinů a taxanů*	119	40,9 %	Ki-67 > 50 %	200	61,2 %
na bázi taxanů*	12	4,1 %	ER-β – negativní (0–10 %)	136	73,9 %
ostatní*	11	3,8 %	ER-β – pozitivní (> 10 %)	48	26,1 %
paliativní	5	1,5 %	EGFR 0	22	12,0 %
Radioterapie			EGFR 1+	46	25,1 %
adjuvantní radioterapie	251	74,9 %	EGFR 2+	70	38,3 %
Věk v době diagnózy sledovaného karcinomu prsu			EGFR 3+	45	24,6 %
medián (počet let)	56		cytokeratin 5/6 – negativní (0–2 %)	81	45,3 %
rozpětí	25–88		cytokeratin 5/6 – pozitivní (> 2 %)	98	54,7 %
Vícečetný výskyt malignit			cytokeratin 14 – negativní (0–2 %)	101	54,9 %
počet pacientek	72	21,5 %	cytokeratin 14 – pozitivní (> 2 %)	83	45,1 %

Vysvětlivky: *režimy aplikované v rámci adjuvantní nebo neoadjuvantní chemoterapie.

byl 2,2 a vyšší nebo bylo detekováno alespoň šest kopií Her-2/neu genu. Za hraničně pozitivní byly označeny výsledky s poměrem signálů sondy pro Her-2/neu a sondy chromozomu 17 v rozmezí 1,8–2,19 nebo detekce 4–5,9 kopií Her-2/neu genu. Nádory s poměrem signálů < 1,8 nebo počtem kopií < 4 byly označeny za Her-2 negativní.

Statistické hodnocení

Na základě diskriminačních hodnot byly výsledky laboratorních vyšetření, případně i některá klinická pozorování, převedeny do podoby kategoriálních dat a ve vztahu ke sledovaným parametřům byly zpracovány pomocí kontingenčních tabulek. Potom jsme testovali nezávislosti sledovaných kategorizovaných proměnných. K testům jsme použili Pearsonův chí-kvadrát test nezávislosti a Fischerův exaktní test. V analýzách přežití se při porovnání přežívání jednotlivých skupin pacientů využil log-rank test. Křivky přežití byly vytvořeny pomocí Kaplanovy-Meierovy metody. Za

statisticky signifikantní byly považovány hodnoty $p \leq 0,05$. Ke všem statistickým analýzám byl použit počítačový program MedCalc Version 11.4.2.0 (MedCalc Software, Belgie).

Sledované klinické parametry ve vztahu k analýzám přežití

Celkové přežití ve vztahu k základní chorobě – OS(ds) (overall survival – disease specific): časový interval mezi datem stanovení diagnózy pacienta a datem jeho úmrtí z důvodů progresu choroby. Žijící pacienti a pacienti, kteří zemřeli z jiné příčiny, jsou cenzorováni k datu poslední kontroly. Přežití bez známky choroby – DFS (disease free survival): časový interval od stanovení diagnózy do doby zdokumentovaného relapsu onemocnění nebo úmrtí z důvodů progresu choroby (pokud nebyl zdokumentován relaps). Žijící pacienti jsou cenzorováni k datu poslední kontroly. Hodnocení léčebné odpovědi bylo prováděno na základě RECIST kriterií, verze 1.1.

Výsledky

Základní epidemiologická charakteristika

Sestavili jsme soubor o celkovém počtu 335 patientek s triple-negativním karcinomem prsu, které byly diagnostikovány a/nebo léčeny v MOÚ v letech 2004–2009 (tab. 1). Medián věku žen v době, kdy ve sledovaném období měly diagnostikovaný karcinom prsu, byl 56 let, přičemž nejmladší pacientce bylo 25 a nejstarší 88 let. Vícečetný výskyt malignit byl evidován u 72 žen (21,5 %), z toho naprostou většinu tvořil duplicitní karcinom prsu (47 patientek). Medián věku žen, kdy měly karcinom prsu diagnostikovaný poprvé, byl 55 let, při stejném věkovém rozpětí. Na základě klinického hodnocení byla téměř polovina (48,1 %) patientek diagnostikována s onemocněním postihujícím regionální lymfatické uzliny (cN+), u téměř 2/3 patientek bylo onemocnění zjištěno ve II. nebo III. klinickém stadiu (69,9 %). Na druhou stranu pouze necelá tři procenta (2,9 %) patientek měla v době diagnózy zjištěny vzdálené metastázy. Vyšší výskyt

Tab. 2. Molekulární klasifikace TNBC na základě histologického a imunohistochemického vyšetření.

Fenotyp tumoru	Počet hodnocených TNBC	„Basal-like“ TNBC	„Non-basal-like“ TNBC
basal-like TNBC dle exprese CK (pozitivní exprese CK5/6 a/nebo CK14)	180	119 (66,1 %)	61 (33,9 %)
basal-like TNBC dle Nielsena [12,27] (pozitivní exprese CK 5/6 a/nebo EGFR)	178	117 (65,7 %)	61 (34,3 %)
basal-like TNBC dle exprese CK/EGFR (pozitivní exprese CK 5/6 a/nebo CK14 a/nebo EGFR)	180	136 (75,6 %)	44 (24,4 %)

Tab. 3. Tabulka přežívání pacientů s TNBC v závislosti na klinickém stadiu nemoci.

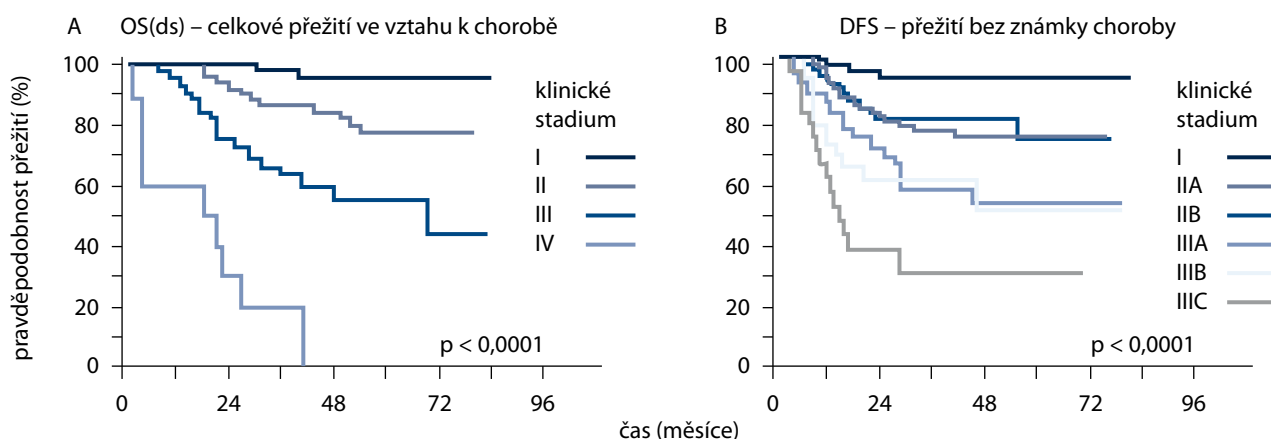
klinické stadium	OS(ds)						DFS					
	% žijících pacientů jednotlivých klinických stadiích v 1. až 6. roce od diagnózy TNBC						% pacientů jednotlivých klinických stadiích bez známky choroby v 1. až 6. roce od diagnózy TNBC					
Rok	1.	2.	3.	4.	5.	6.	1.	2.	3.	4.	5.	6.
I	100	100	97	96	96	96	97	95	93	93	93	93
IIA	100	95	88	82	75	75	97	81	75	74	74	74
IIB	100	88	88	88	83	83	94	81	79	79	73	73
IIIA	97	91	85	66	66	66	87	70	57	52	52	52
IIIB	100	74	60	60	60	30	72	60	60	50	50	50
IIIC	88	87	42	33	33	33	65	37	30	30	30	30
IV	60	30	20	0	0	0	–	–	–	–	–	–

Vysvětlivky: OS(ds) – celkové přežití ve vztahu k základní chorobě, DFS – přežití bez známky choroby

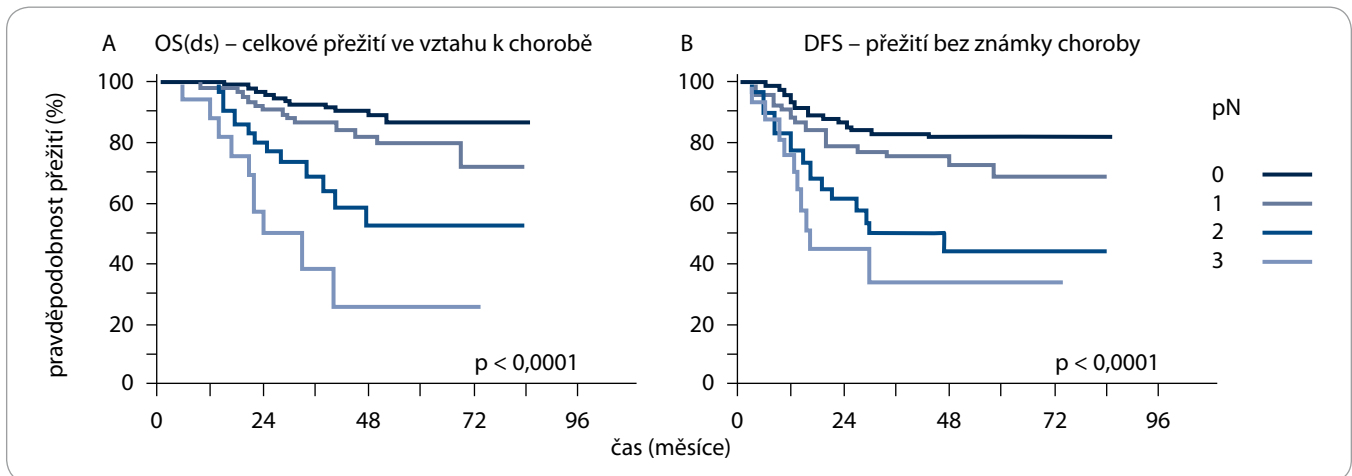
Tab. 4. Vliv studovaných faktorů na parametry přežití u patientek s triple-negativním karcinomem prsu I.–III. klinického stadia.

Faktor	OS (ds)			DFS		
	HR	95% CI	Signifikance*	HR	95% CI	Signifikance*
věk (do 35 let, 36–60, 61–70, nad 70 let)	NS		$p = 0,9866$	NS		$p = 0,9509$
klinické stadium (graf 1A – OS(ds) / 1B – DFS)	NS		$p < 0,0001^{*\wedge}$	NS		$p < 0,0001^{*\wedge}$
pT (rozsah primárního tumoru, pT0–pT4)	NS		$p < 0,0001$	NS		$p < 0,0001$
pN (stav reg. lym. uzlin 0 vs 1 vs 2 vs 3) (graf 2A, B)	NS		$p < 0,0001^{*\wedge}$	NS		$p < 0,0001^{*\wedge}$
pN1 (postižení 1 vs 2–3 reg. lymfatických uzlin)	0,8967	0,2744–2,9356	$p = 0,8580$	1,3105	0,5165–3,4023	$p = 0,5578$
podání adjuvantní vs neoadjuvantní chemoterapie	NS		$p < 0,0001$	NS		$p < 0,0001$
podání více než 4 cyklů neo/adjuvantní chemoterapie s antracykliny	1,5966	0,8098–3,6506	$p = 0,1583$	1,7273	1,0093–3,5824	$p = 0,0467$
adjuvantní radioterapie	1,0068	0,5439–1,8639	$p = 0,9826$	1,1021	0,6528–1,8713	$p = 0,7096$
histologický typ – IDC vs medulární karcinom	2,3692	0,8237–4,2709	$p = 0,1341$	2,4263	0,9379–3,8168	$p = 0,0749$
grading (grade 2 vs grade 3)	1,4002	0,6298–3,4316	$p = 0,3729$	0,9739	0,4733–2,0048	$p = 0,9433$
Ki-67 (cut-off 50 %) – celý soubor	0,5473	0,3322–0,9587	$p = 0,0343$	0,4842	0,3280–0,8028	$p = 0,0035^*$
Ki-67 (cut-off 50 %) – jen adjuvance (graf 3A, B)	0,4740	0,2505–0,9719	$p = 0,0411$	0,4993	0,2993–0,9185	$p = 0,0240$
CEA – elevace v séru v době diagnózy	1,5045	0,2736–7,2063	$p = 0,6842$	0,7065	0,1701–2,5900	$p = 0,5551$
ER beta (estrogenový receptor, cut-off 1 %)	0,5030	0,2616–1,0964	$p = 0,0876$	0,5209	0,2986–1,0015	$p = 0,0506$
CK 5/6 (cytokeratin 5/6, cut-off 2 %) (graf 4A – OS (ds))	0,4274	0,2239–0,9421	$p = 0,0338^*$	0,8350	0,4523–1,5465	$p = 0,5687$
CK 14 (cytokeratin 14, cut-off 2 %)	1,0412	0,5136–2,1105	$p = 0,9109$	1,1114	0,6048–2,0406	$p = 0,7345$
EGFR (pozitivní exprese EGFR 3+)	0,6738	0,3598–1,9361	$p = 0,6738$	0,9585	0,4668–1,9659	$p = 0,9060$
BL-TNBC CK (pozitivní exprese CK 5/6 a/nebo CK 14)	0,5690	0,2839–1,2760	$p = 0,1854$	0,8986	0,4716–1,7181	$p = 0,7496$
BL-TNBC CK a/n EGFR (BLBC exprimující CK 5/6 a/nebo CK14 a/nebo EGFR 2+/3+)	0,7326	0,3298–1,7071	$p = 0,4935$	1,1256	0,5545–2,3020	$p = 0,7368$

Vysvětlivky a poznámky: BL-TNBC (basal-like triple negative breast cancer) – triple negativní karcinom prsu vycházející z buněk, jež exprimují některý z markerů „bazálních buněk“; CI – Confidence Interval, 95% rozmezí; HR – Hazard Ratio; NS – nestanoveno; *tyto parametry byly jako nezávislé prediktivní faktory potvrzeny i v multivariační analýze ($p < 0,05$); $\wedge$ multivariační analýza provedena zvlášť pro klinické stadium a pN.



Graf 1A, B. Křivky přežití (A – celkové přežití ve vztahu k chorobě OS(ds); B – přežití bez známky choroby (DFS) u patientek s TNBC v závislosti na klinickém stadiu).



Graf 2A, B. Křivky přežití (A – celkové přežití ve vztahu k chorobě OS(ds); B – přežití bez známky choroby (DFS) u pacientek s TNBC v závislosti na stavu postižení regionálních lymfatických uzlin (pN)).

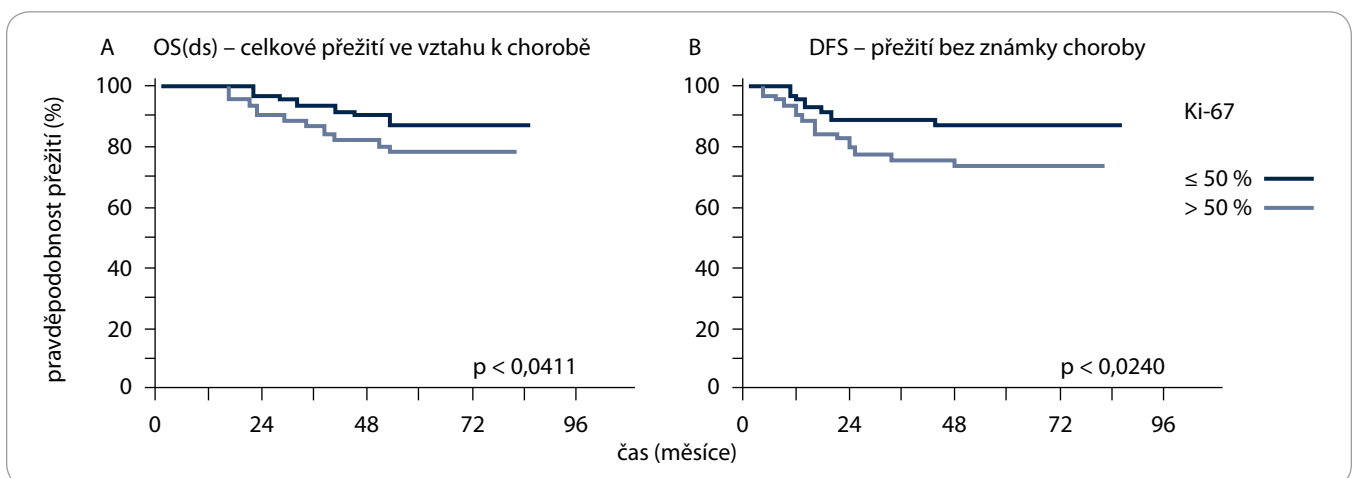
hodnocení primárních tumorů stupněm pT1 a regionálních uzlin stupněm pN0 ve srovnání s cTNM klasifikací je způsoben především aplikací neoadjuvantní protinádorové léčby. V souboru významně převažoval invazivní duktální karcinom (77 %), v menší míře se vyskytovaly karcinomy: medulární (10,2 %), nediferencovaný (3,6 %), metaplastický (3,6 %), invazivní lobulární (1,8 %), apokrinální (0,5 %) a další jednotlivé typy (3,3 %). Žádný z karcinomů nevykazoval vysoký stupeň diferenciaci (G1), naopak naprostá většina z nich (90,4 %) byla špatně diferencovaných (G3).

Strategie léčby

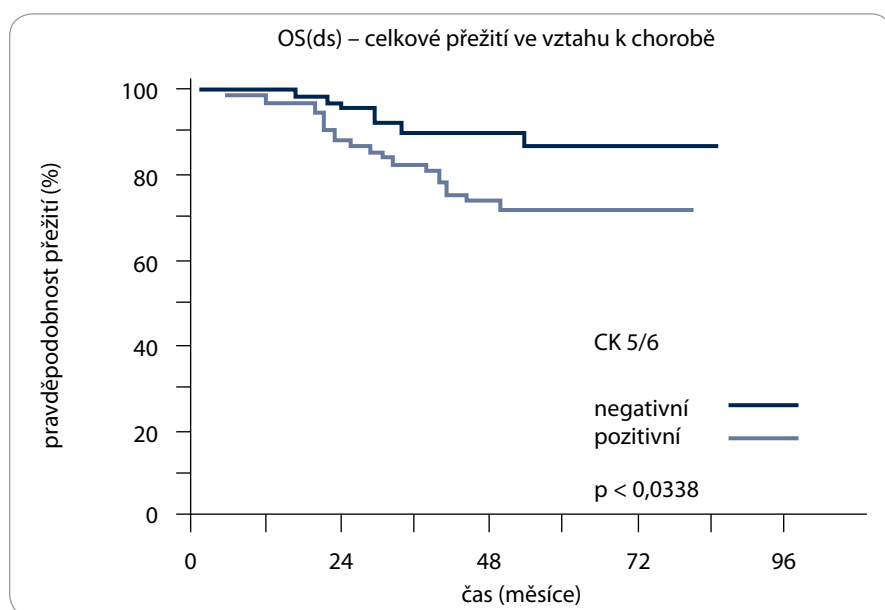
Kromě 11 pacientek (3,3 %) podstoupily všechny operační výkon, kterým

byla nejčastěji parciální mastektomie (63,3 %). Radikální mastektomii mělo provedeno 33,4 % pacientek. Nejčastější příčinou, která vedla k ponechání primárního tumoru, bylo onemocnění diagnostikované ve IV. klinickém stadiu (osm případů), přičemž se nejednalo o všechny pacientky s metastatickým onemocněním, neboť dvě z deseti podstoupily radikální mastektomii. U zbývajících třech pacientek došlo ve dvou případech k progresi onemocnění v CNS v průběhu neoadjuvantní chemoterapie a od plánované operace se pak ustoupilo, jedna pacientka operační zákrok odmítla. Z hlediska přístupu k regionálním lymfatickým uzlinám převažovala ve finální fázi disekce axilly (64,4 %), u 35,7 % pa-

cientek byla realizována exstirpace sentinelové uzliny, 9 % pacientek nemělo provedeno žádný chirurgický zákrok v oblasti regionálních uzlin. Hlavní důvody, které k tomu vedly, byly: onemocnění ve IV. klinickém stadiu (10 případů), vysoký věk pacientek (9 případů), chirurgická léčba předchozího karcinomu prsu s navazující disekcí axilly a radioterapií (8 případů), v obou posledních případech při současné klinické absenci postižení regionálních uzlin. Zbývajících tři pacientky měly stejnou příčinu (progrese v průběhu neoadjuvance, odmítnutí). Systémová léčba byla nejčastěji podána formou adjuvantní chemoterapie (230 pacientek; 68,7 %), neoadjuvantní přístup byl zvolen u 61 pacientek



Graf 3A, B. Křivky přežití (A – celkové přežití ve vztahu k chorobě OS(ds); B – přežití bez známky choroby (DFS) u pacientek s TNBC léčených adjuvantní chemoterapií v závislosti na proliferativní aktivitě nádoru).



Graf 4. Křivka celkového přežití ve vztahu k chorobě OS(ds) u patientek s TNBC v závislosti na nádorové expresi CK5/6.

(18,2 %), paliativní chemoterapie u 5 (1,5 %). Devětáct ženám (11,6 %) nebyla chemoterapie vůbec aplikována. Hlavním důvodem byly interkurence a/nebo vysoký věk patientek (26 případů), odmítnutí léčby (7 případů), neindikovaná adjuvantní léčba na základě postupů platných v dané době (6 případů). U patientek léčených neoadjuvantní nebo adjuvantní chemoterapií byly použité režimy založeny nejčastěji na antracyclinech bez taxanů (51,2 %) nebo na antracyclinech v sekvenci nebo kombinované léčbě s taxany (40,9 %). Samotnými taxany bylo léčeno 4,1 % patientek, u 3,8 % byl zvolen jiný režim, bez uvedených dvou cytostatik. Jednalo se zejména o pacientky s duplicitním karcinomem prsu, které již v minulosti byly pro tuto diagnózu léčeny. K prvním pěti nejužívanějším chemoterapeutickým režimům v adjuvanci patřily: 1. FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid, 37 % aplikací), 2. FEC/TXT (FEC následovaný monoterapií docetaxelem, případně paklitaxelem, 17 % aplikací), 3. AC (doxorubicin, cyklofosfamid, 16 % aplikací), 4. TAC (doxorubicin, cyklofosfamid, docetaxel, 12 % aplikací), 5. FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid, 9 % aplikací). V neoadjuvanci se nejčastěji aplikovaly režimy: 1. AC (54 % aplikací), 2. AC/TXT

(AC následovaný monoterapií docetaxelem, případně paklitaxelem, 16,4 % aplikací), 3. FAC (7 % aplikací). Adjuvantní radioterapie byla indikována u 251 patientek (77,2 % z 325, tj. mimo klinické stadium IV). Podrobná charakteristika souboru viz tab. 1.

Bližší charakteristika fenotypu karcinomů

Za účelem podrobnější molekulární charakteristiky TNBC jsme provedli vyšetření proteinů ER- β , Ki-67, EGFR, CK5/6 a CK14 (obr. 1–3). Zajímavým zjištěním bylo relativně vysoké zastoupení karcinomů s pozitivní expresí ER- β mezi TNBC. Tato skupina tvořila 26,1 % TNBC při diskriminační hladině pozitivity 10 %. Pokud bychom aplikovali diskriminační hladinu 1 %, byla by pozitivní exprese ER- β detekována u 58 % TNBC. K dalším sledovaným znakům patřil marker proliferační aktivity Ki-67 a proteiny asociované s basal-like fenotypem TNBC: EGFR, cytokeratiny (CK) o vysoké molekulární hmotnosti, tzv. cytokeratiny buněk bazálního typu, CK 5/6 a CK 14. Z hlediska proliferační aktivity se jednalo v naprosté většině případů o rychle rostoucí tumory, přičemž u více než 60 % karcinomů byla exprese Ki-67 detekována u více než 50 % buněk. U 24,6 % TNBC byla pro-

kázána exprese EGFR, v případě CK5/6 a CK14 se jednalo o 54,7 %, resp. 45,1 %, karcinomů (tab. 1).

Při identifikaci podskupiny BL-TNBC jsme vycházeli s modifikovaného Nielsenova kritéria [12]. Za BL-TNBC jsme považovali triple-negativní karcinomy s pozitivní expresí CK5/6 a/nebo CK14 a/nebo EGFR. Takto definovaná podskupina BL-TNBC zahrnovala v našem souboru 75,9 % karcinomů. Pro případ srovnání se zahraniční literaturou obsahuje tab. 2 údaje o výskytu BL-TNBC v našem souboru při použití dvou dalších definic BL-TNBC [11].

Analýzy přežití

V tab. 3 prezentujeme procentuálně vyjádřené počty žijících pacientů s TNBC a pacientů bez známky choroby v 1.–6. roce od diagnózy TNBC, a to v závislosti na klinickém stadiu onemocnění. V naší práci jsme se dále zabývali vlivem studovaných faktorů na parametry přežití patientek s TNBC I.–III. klinického stadia (tab. 4). V univariální analýze jsme prokázali statisticky signifikantní závislost mezi OS(ds) (celkové přežití ve vztahu k chorobě) a následujícími faktory: klinickým stadiem nemoci (ve prospěch nižších stadií; $p < 0,0001$; graf 1A), rozsahem primárního tumoru – pT (ve prospěch menších tumorů; $p < 0,0001$), rozsahem postižení regionálních lymfatických uzlin – pN (ve prospěch žádného nebo menšího postižení; $p < 0,0001$; graf 2A), proliferační aktivitou měřenou expresí Ki-67 (ve prospěch nádorů s expresí Ki-67 u méně než 50 % buněk; $p = 0,0411$; graf 3A) a expresí CK5/6 (ve prospěch nádorů neexprimujících CK5/6; $p = 0,0338$; graf 4). Multivariální analýza prokázala nezávislou prediktivní hodnotu pro parametry: klinické stadium nemoci, rozsah postižení regionálních uzlin a exprese CK5/6. V případě DFS (čas bez známky choroby) jsme v univariální analýze prokázali statisticky signifikantní závislost mezi DFS a následujícími faktory: klinickým stadiem nemoci (ve prospěch nižších stadií; $p < 0,0001$; graf 1B), rozsahem primárního tumoru – pT (ve prospěch menších tumorů; $p < 0,0001$), rozsahem postižení regionálních lymfatických uzlin – pN (ve prospěch žádného nebo menšího postižení; $p < 0,0001$; graf 2B), podáním

více než čtyř cyklů chemoterapie s antracykliny (ve prospěch podání více než čtyř cyklů; $p = 0,0467$), proliferační aktivitou měřenou expresí Ki-67 (ve prospěch nádorů s expresí Ki-67 u méně než 50 % buněk; $p = 0,024$; graf 3B). Multivariační analýza prokázala nezávislou prediktivní hodnotu pro parametry: klinické stadium nemoci, rozsah postižení regionálních uzlin a případně i pro proliferační aktivitu, pokud se jednalo o hodnocení celého souboru, tj. pacientek s neoadjuvantní i adjuvantní chemoterapií. Jak v případě OS(ds), tak DFS jsme pozorovali statisticky signifikantní závislost obou parametrů na způsobu podání systémové léčby, tj. neoadjuvance vs adjuvance, a to v neprospěch neoadjuvantního podání. Toto pozorování však nelze takto interpretovat, neboť se prokazatelně jednalo o přenesený vztah rozsahu nemoci (pokročilý primární tumor a/nebo metastatické postižení regionálních uzlin) do strategie léčby! K parametrům, které vykazovaly vzájemnou závislost, nicméně ta nedosáhla akceptované hranice statistické významnosti, patřily: tendence k delšímu DFS a OS(ds) ($p = 0,1341$) u pacientů s medulárním karcinomem ve srovnání s ostatními karcinomy (DFS; $p = 0,0749$; OS(ds); $p = 0,1341$) a podobně u pacientů s karcinomy neexprimujícími ER- β (DFS; $p = 0,0506$; OS(ds); $p = 0,0876$). Mezi ostatními sledovanými faktory a parametry přežití nebyl prokázán žádný významný vztah (tab. 4).

Diskuze

Na základě výsledků naší práce se podařilo sestavit základní epidemiologickou, molekulární a klinickou charakteristiku pacientek diagnostikovaných s triple-negativním karcinomem v ČR. Co do rozsahu souboru se jedná o dosud největší publikovanou sestavu českých pacientek s TNBC. Naše výsledky jsou u většiny sledovaných parametrů v souladu s publikacemi zahraničních autorů, případně je rozšiřují o nové poznatky.

Tak jako v jiných vyspělých zemích je i v ČR karcinom prsu diagnostikován nejčastěji v populaci žen ve věku mezi 55 až 74 lety [1]. Potvrdili jsme, že z pohledu věkové struktury populace pacientek s karcinomem prsu, je TNBC diagnostikován

častěji u mladších žen. Medián v našem souboru byl 56 let, přičemž ve věkové skupině do 34 let bylo diagnostikováno 9,25 % případů a ve skupině 35–44 let 15,22 % případů. Ve srovnání s populací všech pacientek s karcinomem prsu diagnostikovaných v ČR ve stejném období (2004–2009) bylo ve věkové skupině do 34 let bylo diagnostikováno 1,7 % případů a ve skupině 35–44 let 6,5 % případů [1]. K nejdiskutovanějším příčinám patří již prokázaná souvislost mezi výskytem TNBC a mutačním stavem genu *BRCA*, kdy většina karcinomů od pacientek s hereditární mutací *BRCA1* genu má fenotyp basal-like triple-negativního karcinomu (60–80 %) [13–15]. Tuto asociaci v případě našeho souboru potvrzuje i relativně vysoký výskyt vícečetných malignit, který je typický pro hereditární nádorové syndromy. V našem souboru mělo 21,5 % pacientek diagnostikováno více než jeden zhoubný novotvar, a to je dvojnásobně vyšší výskyt než v populaci všech českých pacientek s karcinomem prsu z let 1998–2007 [23]. Z pohledu těchto indicií by mělo být pacientkám s TNBC ve věku do 50 let nabízeno genetické vyšetření za účelem vyloučení hereditární mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2*.

Dalším jedinečným zjištěním naší práce bylo určení zastoupení BL-TNBC v populaci českých pacientek s TNBC. Na základě námi aplikované modifikované Nielsenovy definice BL-TNBC představovala tato skupina přibližně 75 % všech TNBC. To odpovídá publikovaným údajům u zahraničních populací [11,12]. Potvrdili jsme rovněž, že významná část TNBC exprimuje ER- β . Pokud bychom za hranici positivity exprese ER- β stanovili hodnotu 10 % buněk nádorové populace, jednalo by se o 26,1 % případů TNBC. Pokud bychom hranici snížili na 1 %, podobně jako je nyní u ER- α , jednalo by se o 58,2 % případů TNBC. Počet prací na toto téma je velmi omezený, nicméně existují i publikace uvádějící 66% zastoupení ER- β pozitivních tumorů mezi TNBC a/nebo *BRCA1* mutovanými ER- α negativními karcinomy prsu. Dosud nelze jednoznačně rozhodnout, zda exprese ER- β má pozitivní, či negativní prognostický či prediktivní význam [24,25].

Potvrdili jsme, že TNBC je agresivní forma karcinomu prsu. V námi studo-

vané populaci pacientek s TNBC bylo onemocnění diagnostikováno častěji ve II. a III. klinickém stadiu ve srovnání s populací všech pacientek s karcinomem prsu diagnostikovaných v ČR ve stejném období (69,9 vs 48 %) [1]. Naprostou většinu karcinomů (90 %) představovaly špatně diferencované karcinomy (grade 3), 61,2 % karcinomů mělo vysokou proliferační aktivitu s více než 50 % nádorových buněk exprimujících Ki-67 antigen, u 48,1 % případů bylo klinicky diagnostikováno metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin. I přes relativně krátký medián sledování jsme zaznamenali relaps onemocnění u 25 % pacientek. Do dvou let od diagnózy onemocnění nastalo 55 % z evidovaných úmrtí v důsledku progresu onemocnění, do pěti let to bylo 98,5 %. Nepříznivá prognóza TNBC je odrazem jeho biologických vlastností, které jsou determinované na molekulární úrovni řadou genových mutací a deregulací genové exprese či aktivity proteinů, které řídí procesy proliferace, metastazování a apoptózy (např. p53, p63, p73, *BRCA1*, *CKN1*, *RAD17*, *MSH3*, *XRCC4*, *EGFR*, *Akt/mTOR*, *IGF-1R*, *Hsp90*, *c-Myc* a další) [9,11,12].

Z našich výsledků rovněž vyplývá, že v klinické praxi je důsledně přihlíženo k nepříznivým biologickým vlastnostem TNBC, což demonstruje skutečnost, že pouze u 39 pacientek (11,6 %) nebyla součástí iniciační léčby chemoterapie. Největší část z této skupiny (25 případů) přitom tvořily pacientky, u kterých bylo podání chemoterapie kontraindikováno s ohledem na jejich interkurence a/nebo vysoký věk. Volba chemoterapeutických režimů vycházela z aktuálně platných doporučení, přičemž indikace u jednotlivých pacientek byla v naprosté většině případů realizována prostřednictvím kolegia odborníků mammární komise MOÚ. U více než 90 % pacientek byla indikována chemoterapie na bázi antracyklinů s komplikacemi s taxany, nebo bez nich. Tento směr systémové léčby byl v současnosti potvrzen jako nejefektivnější [10]. Zatímco v případě rozsahu chirurgického výkonu a aplikace adjuvantní radioterapie nebyl prokázán vliv na OS(ds) nebo DFS, počet aplikovaných cyklů chemoterapie s antracykliny

měl vztah k DFS (HR 1,7273; $p = 0,0467$). Na základě tohoto zjištění jsme se rozhodli pokusit se o identifikaci možných molekulárních prediktorů odpovědi TNBC k chemoterapii založené na antracyclinech a ve spolupráci s kolegy z olo-mouckého Institutu molekulární a trans-lační medicíny jsme identifikovali Bcl-2 protein jako jeden z kandidátních proteínů, jehož vysoká exprese predikuje kratší čas do vzniku relapsu i kratší celkové přežití [26]. Tohoto zjištění by bylo možné případně využít při rozhodování o režimu neo/adjuvantní chemoterapie, a to zda aplikovat pouze režim založený na antracyclinech, anebo raději zvolit kombinovaný režim, ve kterém jsou buď souběžně, nebo sekvenčně aplikovány i taxany. Kromě Bcl-2 proteinu jsme sledovali vztah k parametrům přežití u několika dalších molekulárních markerů: CK5/6, Ki-67 a ER- β . Nádorová exprese CK5/6 a ER- β byla asocio-vána s kratším OS(ds) a v případě ER- β i s kratším DFS. Naše pozorování tak opět potvrdilo výsledky dalších autorů [24,27]. Přestože je určení fenotypu BL-TNBC založeno i na expresi CK5/6, mezi tímto fenotypem a OS(ds) či DFS nebyla zjištěna žádná vazba. To je zřejmě dáno skutečností, že kromě exprese CK5/6 se na určení fenotypu basal-like TNBC podílely i další znaky, např. exprese CK14. Přitom právě u CK14 již byly publikovány práce o jeho možném pozitivním vlivu na parametry přežití [28]. V případě Ki-67, jako markeru proliferační aktivity, byla vysoká exprese Ki-67 asocio-vána s kratším OS(ds) i DFS. Při interpretaci hodnot Ki-67 u TNBC je nutné si vždy uvědomovat, že byť je vyšší exprese Ki-67 asocio-vána i s větší šancí na účinnost chemoterapie, je vysoká hodnota Ki-67 obecně markerem špatné prognózy [29].

Závěr

Podařilo se nám sestavit základní epidemiologickou, molekulární a klinickou charakteristiku pacientek diagnostikovaných s triple-negativním karcinomem v ČR. Triple-negativní karcinom představuje agresivní formu karcinomu prsu, která se může vyskytovat u pacientek v každém věku, častěji však tomu bývá u mladších pacientek. 75 % případů triple-negativního karcinomu nese znaky

basal-like karcinomu. Mezi hlavní prognostické faktory patřily: klinické stadium, postižení regionálních lymfatických uzlin, proliferační aktivita nádoru a exprese cytokeratinu 5/6 nádorovými buňkami. Dále se ukazuje, že v rámci populace pacientek s triple-negativním karcinomem existuje podskupina, která má vyšší benefit z aplikace většího počtu cyklů s antracykliny. Na její identifikaci se v současné době pracuje. Obecně však bude možné dosáhnout u triple-negativního karcinomu zlepšení léčebných výsledků až v souvislosti se zavedením cílené terapie tohoto onemocnění.

Poděkování

Naše poděkování patří všem členům multioborového týmu pro nádory prsu MOÚ, kteří se podíleli na péči o pacientky zařazené v tomto souboru. Dále děkujeme: Ing. Evě Konečné a Ing. Renatě Slezákové za pomoc s vyhledáváním pacientek v nemocničním informačním systému, Ing. Daně Knoflíčkové za pomoc s logistikou vzorků a Leoši Mertovi za pomoc s datovými systémy.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita 2005 [cit. 2012-5-31]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>.
2. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X et al. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 3rd ed. Lyon: WHO and IARC Press 2003: 13–60.
3. Svoboda M, Grell P, Fabian P et al. Molekulární taxonomie a prediktivní systémy karcinomu prsu definované na základě profilů genové exprese. Klin Onkol 2006; 19 (Suppl 2): 373–381.
4. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF et al. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. J Clin Oncol; 25(13): 1683–1690.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353(16): 1659–1672.
6. Gianni L, Eirmann V, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375(9712): 377–384.
7. Perou CM, Sørlie T, Eisen MN et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406(6796): 747–752.
8. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(19): 10869–10874.
9. Valentin MD, da Silva SD, Privat M et al. Molecular insights on basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012. In press.
10. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011; 22(8): 1736–1747.
11. Minami CA, Chung DU, Chang HR. Management options in triple-negative breast cancer. Breast Cancer (Auckl) 2011; 5: 175–199.
12. Choo JR, Nielsen TO. Biomarkers for Basal-like Breast Cancer. Cancers 2010; 2(2): 1040–1065.
13. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. J Clin Oncol 2008; 26(15): 2568–2581.
14. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res 2005; 11(14): 5175–5180.
15. Kandel MJ, Stadler Z, Masciari S et al. Prevalence of BRCA1 mutations in triple-negative breast cancer (BC). J Clin Oncol 2006; 24 (Suppl 18): Abstract 508.
16. Bauer KR, Brown M, Cress RD et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer 2007; 109(9): 1721–1728.
17. Dent R, Trudeau M, Pritchard K et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 2007; 13(15 Pt 1): 4429–4434.
18. Svoboda M, Fabian P, Ondrová B et al. Brain metastases in breast cancer: a retrospective cohort study of 187 patients and prognostic markers determination. Breast Cancer Res Treat 2007; 106 (Suppl 1): S253.
19. Silver DP, Richardson A, Eklund AC et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(7): 1145–1153.
20. Chang HR, Gaspy J, Allison MA et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. Cancer 2010; 116(18): 4227–4237.
21. Torrisi R, Balducci A, Ghisini R et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. Cancer Chemother Pharmacol 2007; 62(4): 667–672.
22. Frasci G, Comella P, Rinaldo M et al. Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. Ann Oncol 2009; 20(7): 1185–1192.
23. Dusek L, Muzik J, Gelnarova E et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. Klin Onkol 2010; 23(5): 311–324.
24. Yan M, Rayoo M, Takano EA et al. Nuclear and cytoplasmic expressions of ER β 1 and ER β 2 are predictive of response to therapy and alters prognosis in familial breast cancers. Breast Cancer Res Treat 2011; 126(2): 395–405.
25. Novelli F, Milella M, Melucci E et al. A divergent role for estrogen receptor-beta in node-positive and node-negative breast cancer classified according to molecular subtypes: an observational prospective study. Breast Cancer Res 2008; 10(5): R74.
26. Bouchalova K, Svoboda M, Kharishvili G et al. BCL2 protein in prediction of relapse in triple-negative breast cancer (TNBC) treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. J Clin Oncol 2012; 30 (Suppl): Abstract 1087.
27. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10(16): 5367–5374.
28. Fulford G, Reis-Filho JS, Ryder K et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. Breast Cancer Res 2007; 9(1): R4.
29. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(28): 7212–7220.

Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) Accelerates Healing of Radiation Induced Moist Desquamation of the Skin

Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) zrychluje hojení vlhké deskvamace kůže vyvolané radiací

Viswanath L.¹, Bindhu J.¹, Krishnamurthy B.¹, Suresh K.P.²

¹ Department of Radiation Oncology, Kidwai Memorial Institute of Oncology, Bangalore, Karnataka State, India

² National Institute of Animal Nutrition & Physiology, Bangalore, Karnataka State, India

Summary

Design: Clinical evidence from a few experimental and randomized trials have implicated the possible benefit of cytokines in prevention and healing of radiation induced mucositis. This pilot study was undertaken to assess the effectiveness of Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) on healing of radiation induced moist desquamation of the skin. Rationale for the study: intervention with exogenous growth factors along with conventional treatment practices may stimulate faster skin healing and help the patient in resuming normalcy at the earliest. **Materials and Methods:** Twenty three patients with established grade III moist desquamation of skin at the site of radiation and during the course of their radiotherapy were recruited for this study. Patients were administered a single dose of Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF – Neupogen® (Filgrastim)) 300 µg subcutaneously at the periphery of the wound as a single session. The rate of skin healing was documented as a function of time from D1 (day of Filgrastim instillation) to the number of days required for complete healing/re-epithelization of the open skin wound. **Results:** There was a rapid response and decreased severity of the grade III radiation skin reactions, which extrapolated to an early resumption of radiotherapy treatment. Twenty patients (86%) showed healing of their wounds within 10 days which was notably faster than the expected 2 to 3 weeks anticipated for the severity/grade of the skin reaction. Thirteen patients (56.5%) showed a remarkably rapid response of healing within 5 days. No significant side effects were experienced after the single dose was administered. The mean duration to resolution of moist desquamation was calculated as 6.65 ± 4.73 days. Among the associated parameters, only location of lesion and depth of skin reaction significantly affected the rate of healing. Superficial epidermal erosions showed excellent response with 4.53 ± 2.07 days of re-epithelization & healing ($p < 0.001$) compared to deep dermal exposure. The results are suggestive of a promising role of G-CSF in the management of Grade III radiation induced skin reaction (moist desquamation). This concept requires structured randomized trials to establish significance of benefit. **Conclusion:** G-CSF appears to promote wound healing; this cytokine has the potential to favorably modify the healing process of radiation induced moist desquamation of the skin. This study demonstrates that this dreaded side effect of radiotherapy can be managed in a very simple, convenient and cost effective way, without toxicity & intervention.

Key words

G-CSF – cytokines – skin – radiotherapy – dermatitis – wounds – injuries – head and neck cancer – filgrastim

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.



Prof. Lokesh Viswanath, MD
Department of Radiation oncology
Kidwai Memorial Institute of Oncology
560029 Bangalore Hosur Road
Karnataka State
India
e-mail: lokpreeth@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 3. 7. 2011

Accepted/Přijato: 15. 2. 2012

Souhrn

Cíl studie: Klinické důkazy z několika experimentálních a randomizovaných studií naznačily možný pozitivní vliv cytokinů na prevenci a hojení mukozitidy vyvolané ozařováním. Tato pilotní studie byla provedena s cílem zhodnotit účinnost faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF) na hojení vlhké deskvamace kůže vyvolané radiací. Odůvodnění studie: intervence exogenními růstovými faktory spolu s konvenčními léčebnými metodami může vyvolat rychlejší hojení kůže a pomoci pacientům co nejdříve znovu nabýt normálního stavu. **Materiál a metodologie:** Do studie bylo zařazeno 23 pacientů, u nichž byla v průběhu ozařování prokázána v místě ozáření vlhká deskvamace kůže stupně III. Pacientům byla do okraje rány subkutánně podána jedna dávka 300 µg faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF – Neupogen® (filgrastim)). Rychlost hojení byla zaznamenána jako funkce času ode dne D1 (den podání filgrastimu) do počtu dnů potřebných k úplnému zhojení/reepitelizaci otevřené kožní rány. **Výsledky:** Byla zjištěna rychlá odpověď a snížení závažnosti kožních reakcí na ozáření stupně III; toto se odrazilo v časném znovuzahájení radioterapie. U dvaceti pacientů (86 %) došlo ke zhojení ran do 10 dnů, což bylo výrazně rychlejší než 2 až 3 týdny, které byly očekávány na základě závažnosti/stupně kožní reakce. U třinácti pacientů (56,5 %) došlo k významně rychlejší odpovědi se zhojením během 5 dnů. Po podání v jedné dávce nebyly zaznamenány žádné výrazné nežádoucí účinky. Průměrná doba do zhojení vlhké deskvamace byla spočtena na $6,65 \pm 4,73$ dne. Z dalších sledovaných parametrů měly na rychlost hojení vliv pouze místo poškození a hloubka kožní rány. Při $4,53 \pm 2,07$ dne do reepitelizace a hojení prokázaly povrchové epidermální eroze v porovnání s hlubokými dermálními ranami ($p < 0,001$) skvělou odpověď. Výsledky naznačují slibnou roli G-CSF v léčbě kožních reakcí vyvolaných radiací (vlhké deskvamace) stupně III. Stanovení míry významnosti přínosu tohoto konceptu vyžaduje provedení strukturovaných randomizovaných studií. **Závěr:** Zdá se, že G-CSF podporuje hojení ran. Tento cytokin má kapacitu pozitivně ovlivnit proces hojení vlhké deskvamace vyvolané ozářením. Tato studie prokazuje, že tento obávaný nežádoucí účinek radioterapie může být zvládnut velmi jednoduchou, pohodlnou a nákladově efektivní cestou, bez toxicity a intervence.

Klíčová slova

G-CSF – cytokiny – kůže – radioterapie – dermatitida – rány – poranění – karcinom hlavy a krku – filgrastim

Introduction

Radiotherapy (RT) remains the mainstay of treatment in most solid malignancies, especially for head and neck and cervical cancers. Other cancers require RT as an integral part of their adjuvant treatment regimens. The RT dose required to treat moderately sensitive histology exceeds the tolerance limits of skin integrity. RT induced skin reactions, manifesting between the 5th and 10th week of treatment. Delay and interruption at this part of treatment hold a high risk of compromising the cure of malignancy. Prolonging the overall treatment time has a documented adverse effect on the radiocurability of head and neck and cervical cancers [1–3].

Radiation skin reactions are inevitable consequence of intense radiotherapy. Clinical experience confirms that moist desquamation reactions in the irradiated skin are distressing and painful to the patient, but sometimes this condition can be extremely difficult to manage. More than 80% of patients experience skin reactions of various grades, approximately 80–90% of patients experience erythematous reactions and around 2–15% of patients experience moist desquamation [4,5].

Skin reactions can range from mild erythema, through dry desquamation

(dry, flaky or scaly skin) to confluent moist desquamation, where blistering, peeling and sloughing of the skin occur. The most severe stage of necrosis is rarely seen nowadays.

The skin is composed of two main layers: the epidermis (superficial layer) and the dermis (deep layer). Skin homeostasis is normally achieved by new cells formed in the basal layer of the epidermis. Repopulation of the entire epidermis takes approximately 4 weeks, although this process can be shorter during healing. The basal layer of the epidermis proliferates rapidly, so it is particularly sensitive to radiotherapy. Ionising radiation essentially damages the mitotic ability of clonogenic or stem cells within the basal layer, thus preventing the process of repopulation and weakening the integrity of the skin. Moist desquamation occurs when clonogenic cells in the basal layer are sterilised, thus rendering cells unable to repopulate in time to replace the damaged tissue.

Consequently, the epidermis becomes broken, and it was found that basal cell loss began once the radiation dose reached 20–25 Gy; maximum depletion of basal cells occurred when the patient had received a dose of 50 Gy. Small areas of moist desquamation tend to

heal from the basal layer, whereas large areas of broken epidermis require cells to migrate from the surrounding epidermis. Healing becomes visible as islands of epidermal cells expand and reform in central and peripheral regions of desquamation [6–9].

There is very limited data and much conflicting evidence as how skin reactions should be prevented or what are the optimal methods to treat them when they occur. Wound healing is a complex programmed sequence of molecular processes, such as cell migration, angiogenesis, provisional matrix synthesis, collagen deposition etc. Growth factors and cytokines are considered candidate therapeutics because they are synthesized and stimulate cells required for tissue repair (eg. platelet, macrophages, endothelial cells, keratinocytes and fibroblasts) [10–12]. The possible role of exogenous cytokines (G-CSF) in chronic wound healing and management of oral mucositis has been studied in detail in a few randomized trials, showing positive and inconclusive benefit [12,13]. The role of cytokines, such as G-CSF, a hematopoietic growth factor, has been investigated in mucosal protection during cytotoxic chemotherapy [14,15]. More importantly, the risk of stimulating

tumor growth by cytokines has been validated by a few studies [16]. However, further evidence may be required before this can be verified. In this pilot study, we have attempted to extrapolate what has been found in chronic wound healing and mucositis to the management of moist desquamation of the skin to promote radiation induced wound healing.

The objectives of the study is to assess the effectiveness of Granulocyte- Colony Stimulating Factor (G-CSF – Neupogen® (Filgrastim)) on healing of radiation induced moist desquamation

Materials and Methods

In this study, 1,070 patients receiving radiotherapy on Telecobalt machine per year were included. Twenty-three (2.14%) patients presented with documented confluent moist desquamation, grade III radiation induced skin reaction (RTOG/EORTC) were recruited for the study after they signed the informed consent form. The treatment was delivered using conventional fractionation and telecobalt gamma rays.

The evaluated parameters included: base line patients' characteristics, site of lesion, primary tumor, RT dose at which the moist desquamation developed, characteristics of the skin wound (superficial dermal exposure, deep dermal exposure), the size (length vs width in cms) and area (cm²) of skin moist desquamation was noted; all patients were treated with a uniform GCSF treatment protocol. The rate of skin healing was documented as a function of time from D1 (day of Filgrastim administration) to the number of days required for complete healing/re-epithelization of the open skin wound. The above parameters were independently accessed by 3 radiation oncologist, and the data were corroborated and analyzed.

Filgrastim Treatment Protocol

Step 1: Aseptic precautions were taken during the procedure – injection of a single dose of 300 µg of Filgrastim was administered, subcutaneously in the unirradiated normal skin around the periphery of the moist desquamation (2 or 4 quadrant zones).

Step 2: Proper wound care was advised – air drying and rest to the part of the body that is affected for 2 to 3 days, mainly to prevent skin fold from rubbing against the exposed skin and aggravating the lesion and to clothes from sticking to the exposed skin wound.

Step 3: Sprinkling of Neosporin® – antibiotic powder (contains Neomycin & Polymixin B sulfates & Bacitracin zinc) ever 6 hours was advised (instructions were not to touch the exposed skin with cotton swab or apply ointments).

Step 4: Appropriate oral antibiotics (such as Amoxicillin & Cloxacillin for 7 days or Ciprofloxacin with or without Tinidazole) when necessary were given to patients

Step 5: Analgesic & anti inflammatory drugs: oral Ibuprofen if subject is symptomatic for 1–2 days.

Statistical Analysis: Student's test (two-tailed for independent groups) and ANOVA were used to find the significance of number of days needed for healing with respect to various risk fac-

tors; regression analysis was used to find predictors for prognosis to heal after treatment.

Results

The mean ages of the subjects were 48.39 (± 10.39) years. Majority of the subjects were females 20 (87%) and 3 (13%) males. Sixteen patients (70%) developed RTOG Gr III moist desquamation of the skin in the fifth week of treatment with external radiotherapy dose equal to or less than 50 Gy (> 40 Gy). Four patients (17.4%) had observed reactions only during the 6th week of treatment. Body site wise, the distribution of the desquamation were on the pelvis (11 patients, 47.8%), thorax (8 patients, 34.8%) and head & neck (4 patients, 17.4%). As for the distribution of cancer site in subjects developing moist desquamation, most often the reactions were seen in subjects receiving RT for cervix and breast cancer, mainly due to skin fold and rubbing of tight clothes against the skin as observed clinically (Tab. 1). At presentation, the size of the confluent skin desqua-

Tab. 1. Cancer site wise distribution of subjects developing moist desquamation.

Cancer (Ca) site wise distribution	Number (n = 23)	%
1. Ca cervix	7	30.4
2. Ca breast	8	34.8
3. Ca endometrium	2	8.7
4. Ca larynx	3	13.0
5. Ca oropharynx	1	4.3
6. Ca vagina	1	4.3
7. Ca rectum	1	4.3

Tab. 2. Shows the maximum size and area of the confluent skin desquamation.

Maximum length (cm)	Number (n = 23)	%
up to 5	16	69.6
6–10	4	17.4
> 11	3	13
mean ± SD	5.48 ± 4.07 cm	
AREA (sqcm)		
up to 10	12	52.2
11–20	6	26.1
> 21	5	21.7
mean ± SD	18.04 ± 25.72 sqcm	

Tab. 3. Response to GCSF treatment protocol in terms of number of days required to heal with respect to various clinical factors.

Risk factors	Levels	Number of Days Mean $\pm$ SD	P value
age in years	30–40	5.00 $\pm$ 3.00	0.175
	41–50	5.64 $\pm$ 2.87	
	> 50	9.43 $\pm$ 7.02	
sex	male	14.33 $\pm$ 8.14	0.001**
	female	5.50 $\pm$ 2.87	
site	pelvis	5.36 $\pm$ 3.20	0.025*
	thorax	5.63 $\pm$ 2.77	
	head & neck	12.28 $\pm$ 7.85	
RT dose	up to 40	3.00 $\pm$ 1.41	0.531
	41–50	6.88 $\pm$ 4.60	
	> 50	7.40 $\pm$ 5.98	
length of skin reaction (cm)	up to 5	6.62 $\pm$ 5.35	0.991
	6–10	6.56 $\pm$ 2.65	
	> 11	7.00 $\pm$ 4.58	
area of skin reaction (sqcm)	up to 10	5.50 $\pm$ 4.44	0.234
	11–20	9.50 $\pm$ 5.65	
	> 21	6.00 $\pm$ 3.54	
depth of skin reaction	superficial epidermal involvement	4.53 $\pm$ 2.07	< 0.001**
	deep – dermal exposure	12.67 $\pm$ 5.13	

Tab. 4. Number of days required to heal completely from the time of single dose of Neupogen (Filgrastim) 300 μ g injection.

Number of days required to heal	Number (n = 23)	%
up to 5 days	13	56.5
6–10 days	7	30.4
> 11 days	3	13.1
mean $\pm$ SD	6.65 $\pm$ 4.73 days	

**Fig. 1. Shows a female patient who completed 50 Gy in 25 fractions radiotherapy for a breast cancer presented with grade III moist dequamation in the axillary fold (Superficial dermal exposure) (1A). The patient was referred to us for cytokine therapy. The skin ulceration healed in the next 4 days after GCSF injection (1B).**

mation in terms of maximum transverse diameter was 5.48 ± 4.07 cm and area 18.04 ± 25.72 cm² (Tab. 2). Seventeen (74%) of the subjects had superficial dermal exposures, and 6 patients (26%) presented with deep dermal exposure.

A summary of response assessment to GCSF treatment protocol in terms of number of days required to heal completely is presented in Tab. 3. Positive response was assessable in all 23 patients. There was a rapid reduction in severity of Grade III reaction in 13 (56.5%) patients, who were able to reassume their treatment within 5 days. These patients' wound had dried, and complete re-epithelisation was evident. Overall, 20 patients (87%) had better and faster healing than anticipated for the severity and grade of reaction, and only 3 (13%) patients required more than 10 days for healing. The mean duration to resolution of moist desquamation was calculated as 6.65 ± 4.73 days (Tab. 4). Notably, with site specific evaluation, the rate of healing was more rapid for pelvis and thorax (Tab. 3): with mean number of days required to heal 5.36 ± 3.2 and 5.63 ± 2.77 days, respectively, when compared to head and neck sites. As expected, the depth of dermal exposure was the other significant parameter: deep lesions took a longer time to heal. It was observed that deep dermal exposures required three times as long to heal (12.67 ± 5.13 days) than superficial lesions (4.53 ± 2.07) days ($p < 0.001$). This was the most significance parameter observed in this study (Graph 1). Age did not prove a significant factor in delayed healing. The rapid rate of healing of moist desquamation with this novel technique has been illustrated by case studies (Fig. 1–3).

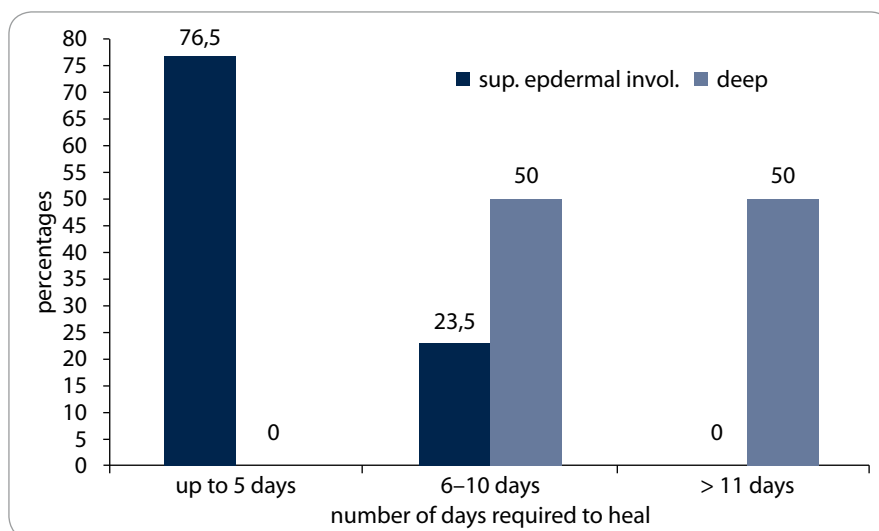
Figures 1–3 show photographs of individual cases of patients who presented with superficial and deep dermal exposure moist desquamation. These patients were treated with a single subcutaneous dose of G-CSF and complete re-epithelization and healing of the moist desquamation was observed within 1 week.

Discussion

A number of factors influence the severity, onset and duration of radiation skin reactions. In general, moist areas of the



Fig. 2. Shows a female patient who completed radiotherapy 50 Gy in 25 fractions 5 fractions per week, for Cancer Cervix. She presented with grade III moist desquamation of the skin with deep dermal exposure. The patient was referred to us for cytokine therapy. 2A: before cytokine injection, 2B: day 2, 2C: day 3, 2D: day 4, 2E: day 5. Shows complete healing.



Graph 1. Number of days required to heal after G-CSF injection to promote wound healing in superficial and deep skin wounds.

body or those that contain skinfolds are more likely to be affected, such as area under the breast, axilla, head and neck, perineum and groins [17].

Intrinsic factors may also play a part, including the baseline characteristics of the patient in terms of general skin condition, nutritional status, age, general health, co-morbid disease and ethnicity. Extrinsic factors, including the dose, energy and fractionation regime (i.e. those prescribed by the radiation oncologist), also affect the degree of experienced skin reaction. Although the skin-sparing effect of modern linear accelerators ensures that the maximum dose of radiotherapy is reached below the basal layer of the skin, certain treat-

ment techniques will increase the likelihood of the skin receiving a dose inducing a visible reaction [18].

The pathogenesis of radiation induced moist desquamation occurs when clonogenic cells in the basal layer are sterilized thus rendering cells unable to repopulate in time to replace the damaged tissue; consequently, the epidermis becomes ulcerated. The basal cell loss begins once radiation dose reaches 20–25 Gy, and the maximum depletion of basal cells occurs when the patient has received a dose of 50 Gy. This would infer an expected Grade II skin reaction around the 4th to 5th week of treatment. This observation held true in our study where 16 (70%) patients developed

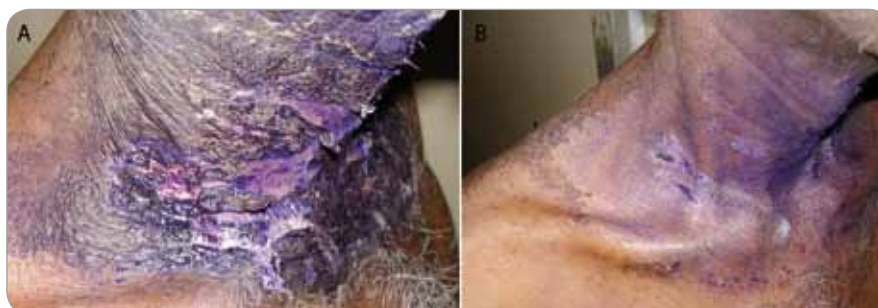


Fig. 3. Fig. 3A shows a 55-year-old male on treatment with external radiotherapy for a head and neck malignancy with grade III moist desquamation that had developed in the 5th week of treatment and was treated with GV paint for 1 week without any response and the wet skin moist desquamation persisted and the patient was referred to us for cytokine therapy. Fig. 3B shows the same patient with remarkable resolution of lesion by day 5 after a single dose of G-CSF injection. He was able to reassume radiotherapy within a week.

moist desquamation during this period. Skin care for the management of moist desquamation varied from local application of steroid cream/Gentian violet to the systemic administration of steroids. The evidence to support the use of wound care products is scarce and remains an area of considerable controversy. Many of the currently accepted practices have their limitations and even disadvantages. For example, steroid creams, although useful in reducing the discomfort of inflammation and itching, do not reduce the duration of moist desquamation. The pathogenesis of mucositis is very similar to that of desquamation. More extensive work has to be done in prevention and management of this condition. Notably, this is where the role of cytokines was first evaluated for the management of radiation reaction. Various studies evaluating the role of cytokines as topical agents and their systemic use were published [19–23].

Granulocyte macrophage colony stimulating factor influences proliferation and differentiation of stem cells and regulates several functions in mature leukocytes, macrophages and dendritic cells in sub-dermis and dermis [23,24]. It has been documented to reduce morbidity associated with burns and to significantly reduce the healing period. G-CSF has also been evaluated for the healing of chemotherapy induced mucositis [25,26]. Therefore, we considered it appropriate to evaluate its role in the healing of radiation induced moist desquamation.

The aim of this study was to evaluate the possible role of G-CSF in accelerating the healing of established moist desquamation. Of the 23 evaluated patients, 22 patients had Gr III moist desquamation mostly occurring in the 4th to 5th week of radiation treatment. This study differs from retrospective series using G-CSF for radiation mucositis in several ways. Firstly, we used a single bolus injection of 300 µg opposed to daily graded injections used in other trials. The injection used in our study was delivered at the unirradiated periphery of the wound with the intention of stimulating a more local reaction. The advantage of this approach would be its cost effective-

ness, patient compliance and avoidance of toxicity. In fact, none of the patients demonstrated expected toxicity, such as anaphylaxis, skin reaction, fever or bone pain. The study confirms the hypothesis of the benefit of cytokines in wound healing by demonstrating an accelerated time to heal. It was observed that at head and neck sites: although the median length of reaction (5.33 ± 5.77 cms) was only 25% of the median length of reaction in the chestwall (19.57 cm) and pelvic sites (20.11 cm), the number of days to heal was nearly 3 times as long, 12.28 ± 7.85 days versus 5.36 ± 3.20 . This was an interesting observation as one would not expect such a discrepancy with a richer skin vasculature in the head and neck region. Skin biopsy would probably shed more light on pathogenesis of this phenomenon. The most significant comparative evaluated parameter was the depth of skin involvement/damage. As expected, deeper lesions took longer time to heal, 12.67 ± 5.13 days, when compared to superficial epidermal reactions, 4.53 ± 2.07 days. This finding was the most significant ($p < 0.001$) (Tab. 1). However, even these lesions healed at least one week earlier than similar deep reactions in historical control. Although age was also evaluated, it did not prove to be a significant parameter in determining the rate of healing.

Various methods have been advocated to enhance the healing process of radiation therapy induced moist skin reaction. In a study using hydrocolloid occlusive dressing (Duoderm), 20 patients were shown to have mean healing time of 12 days [27]. With amnion as a biological dressing, a study of 14 patients, the median of duration of ulcer healing was 7 days, requiring median of 4 dressings [28]. For hydrogel dressing, the median time to healing was 12 days but for GV paint, the median time to healing was 30 days [29]. GM-CSF (Mielogen®) impregnated gauze with steroid cream, significantly decreased and prevented radiation skin reactions and also promoted healing of GII/III skin damages (4.58 ± 2.93 days versus 6.16 ± 1.91 days for steroid cream alone [30]).

Several studies previously examined the ability of GM-CSF to modify radia-

tion induces mucositis. Five randomized controlled trials of GM-CSF reported promising symptomatic improvement in pain and erythema [26,30–32]. However, unlike our study, the reduction of duration of mucositis was not as significant. Neither was the impact of reduction in duration of treatment interruption.

Studies dealing with the use of cytokines in resolving skin desquamation are much more limited [31,33]. Our literature review did not reveal any other studies that have used this novel method of single dose of G-CSF. The authors feel the novel method of single subcutaneous infiltration is more cost effective patient friendly method with a proven benefit. The biological implications, mode of delivery, hypothesis and intervention with exogenous growth factors that may stimulate healing is worth further evaluation.

Conclusion

Radiation induced skin reactions remain a significant problem for patients undergoing radical radiation therapy. Wide variations in practice exist in the management of moist desquamation of the skin. There is a need for more organized research into skin and wound care products, both to prevent and to manage radiation induced skin reactions.

The commonly available Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF – Neupogen® (Filgrastim) appears to promote wound healing. This cytokine has the potential to favorably modify the healing process of radiation induced moist desquamation of the skin. If used judiciously, it may eventually improve the therapeutic ratio by avoiding treatment interruption and possibly allow dose escalation. Without the need for any physical intervention and hospitalization for wound management. Our study has demonstrated that this dreaded side effect of radiotherapy can be managed in a very simple, convenient and cost effective way, without toxicity. Further systematic and planned studies are required to evaluate optimal dosage, schedule of treatment and confirm the mechanism of action.

Acknowledgements

Dr. B.L. Preethi, Associate Professor, Department of Physiology, M.S.Ramaiah Medical College, Bangalore.

Dr. Bindu Venugopal. M.D(RT) Student, Department of Radiation Oncology, Kidwai Memorial Institute of Oncology, Bangalore.

Dr. Nikesh. M.D(RT) Student, Department of Radiation Oncology, Kidwai Memorial Institute of Oncology, Bangalore.

References

1. Bataini JP, Asselain B, Jaulerry C et al. A multivariate primary tumor control analysis in 465 patients treated by radical radiotherapy for cancer of tonsillar region: clinical and treatment parameters as prognostic factors. *Radiother Oncol* 1989; 14(4): 265–277.
2. Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(2): 457–467.
3. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27(2): 131–146.
4. Porock D, Kristjanson L. Skin reactions during radiotherapy for breast cancer: the use and impact of topical agents and dressings. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999; 8(3): 143–153.
5. Glean E, Edwards S, Faithfull S et al. Intervention for acute radiotherapy induced skin reactions in cancer patients. *J Radiother Pract* 2001; 2(2): 75–84.
6. Archambeau JO, Ines A, Fajardo LF. Response of the swine skin microvasculature to acute single exposures of X rays: quantification of endothelial changes. *Radiat Res* 1984; 98(1): 37–51.
7. Hopewell JW, Nyman J, Turesson I. Time factor for acute tissue reactions following fractionated irradiation: a balance between repopulation and enhanced radiosensitivity. *Int. J Radiat Biol* 2003; 79(7): 513–524.
8. Hopewell JW. Mechanisms of the action of radiation on skin and underlying tissues. In: Jammet H, Daburon F, Gerber GB et al (eds). *Radiation Damage to Skin* (BJR Supplement 19). London: British Institute of Radiology 1986: 39–47.
9. Hopewell JW. The skin: its structure and response to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1990; 57(4): 751–773.
10. Bussolino F, Wang JM, Defilippi P et al. Granulocyte and granulocyte macrophage colony stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. *Nature* 1989; 337(6206): 471–473.
11. McKay IA, Leigh IM. Epidermal cytokines and their role in cutaneous wound healing. *Br J Dermatol* 1991; 124(6): 513–518.
12. Patni N, Patni S, Bapna A. The optimal use of granulocyte macrophage colony stimulating factor in radiation induced mucositis in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2006; 1(3): 136–141.
13. Kannan V, Bapsy PP, Anantha N et al. Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1005–1010.
14. Gordon B, Spadinger A, Hodges E et al. Effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor on oral mucositis after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 1994; 12(9): 1917–1922.
15. Schuchter LM, Luginbuhl WE, Meropol NJ. The current status of toxicity protectants in cancer therapy. *Semin Oncol* 1992; 19(6): 742–751.
16. Naylor W, Mallett J. Management of acute radiotherapy induced skin reactions: a literature review. *Eur J Oncol Nurs* 2011; 5(4): 221–233.
17. Sitton E. Early and late radiation-induced skin alterations. Part I: Mechanisms of skin changes. *Oncol Nurs Forum* 1992; 19(5): 801–807.
18. Hamilton JA. Colony stimulating factors, cytokines and monocyte macrophages some controversies. *Immunol Today* 1993; 14(1): 18–24.
19. Lavery BA. Skin care during radiotherapy: a survey of UK practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995; 7(3): 184–187.
20. Hejna M, Köstler WJ, Raderer M et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy induced oral mucositis by topical GM-CSF: result of a prospective randomized trial. *Eur J Cancer* 2001; 37(16): 1994–2002.
21. Makkonen TA, Minn H, Jekunen A et al. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in the prevention of radiation induced mucositis: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(3): 523–534.
22. Sprinzel GM, Gavlan O, de Vries A et al. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer* 2001; 37(16): 2003–2009.
23. Saarialahti K, Kanjanti M, Joensuu T et al. Comparison of granulocyte-macrophage colony stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2): 479–485.
24. Wagner W, Alfrink M, Haus U et al. Treatment of irradiation induced mucositis with growth factors (rhGM-CSF) in patients with head and neck cancer. *Anticancer Res* 1999; 19(18): 799–804.
25. Berdel WE, Danhauser-Riedl S, Steinhauser G et al. Various human hematopoietic growth factors (interleukin-3, GM-CSF, G-CSF) stimulate clonal growth of nonhematopoietic tumor cells. *Blood* 1990; 73(1): 80–83.
26. Dexter M. Hemopoietic growth factors. Review of Biology and clinical potential. Macclesfield, Cheshire: Gardiner Caldwell Ltd. 1990.
27. Margolin SG, Breneman JC, Denman DL et al. Management of radiation-induced moist skin desquamation using hydrocolloid dressing. *Cancer Nurs* 1990; 13(2): 71–80.
28. Lobo Gajiwala A, Sharma V. Use of irradiated amnion as a biological dressing in the treatment of radiation induced ulcers. *Cell Tissue Bank* 2003; 4(2–4): 147–150.
29. Gollins C, Gaffney S, Slade R et al. RCT on gentian violet versus a hydrogel dressing for radiotherapy-induced moist skin desquamation. *J Wound Care* 2008; 17(6): 268–270.
30. Kouvaris JR, Kouloulas VE, Plataniotis GA et al. Dermatitis during radiation for vulvar carcinoma: prevention and treatment with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor impregnated gauze. *Wound Repair Regen* 2001; 9(3): 187–193.
31. Throuvalis N, Antonadou D, Pulizzi M et al. Evaluation of the efficacy and safety of GM-CSF in the prophylaxis of mucositis in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *Eur J Cancer* 1995; Suppl 5: Abstract 431.
32. McAleese JJ, Bishop KM, A'Hern R et al. Randomized phase II study of GM-CSF to reduce mucositis caused by accelerated radiotherapy of laryngeal cancer. *Br J Radiol* 2006; 79(943): 608–613.
33. Wells M, MacBride S. Radiation skin reactions [online]. Available from: <http://www.us.elsevierhealth.com/media/us/samplechapters/9780443064869/9780443064869.pdf>.

Angioimmunoblastický T-lymfom (AITL) jako velmi nepříznivá malignita – zkušenost centra

Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma as a Very Poor-Prognosis Malignancy – a Single Centre Experience

Vokurka S.¹, Koza V.¹, Vozobulová V.¹, Jindra P.¹, Steinerová K.¹, Schützová M.¹, Boudová L.²

¹ Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

² Patologicko-anatomický ústav, FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Angioimmunoblastický T-lymfom (AITL) je nepříznivá malignita. Pro relativně vzácný výskyt a nedostatek literárních údajů v českém písemnictví jsme zpracovali naše zkušenosti. **Soubor a metody:** Retrospektivní analýza pacientů s nově diagnostikovaným AITL a léčených na našem pracovišti v 1/2000–12/2010. **Výsledky:** Analyzováno 12 pacientů s mediánem věku 64 (43–82) let. Dva pacienti ve věku nad 80 let byli léčeni kortikosteroidy. Deset pacientů bylo léčeno chemoterapií 6× CHOP-21 a bylo dosaženo stavu: stabilní nemoc 2/10 (20 %), parciální remise 5/10 (50 %), kompletní remise 3/10 (30 %). Medián EFS a OS pacientů léčených chemoterapií byl 8 a 10 měsíců. EFS a OS byl signifikantně delší při dosažení stavu CR v rámci 1. linie léčby po 6× CHOP nebo po doplnění autologní transplantace krvetvorných buněk: 43 vs 6 (p = 0,0052) a 46 vs 6 měsíců (p = 0,0023). U 4/7 (57 %) pacientů s potřebou další minimalizace nemoci po indukci nebylo možné realizovat autologní transplantaci pro nepříznivý stav nebo časnou progresi lymfomu a úmrtí na záchrannou chemoterapii. **Závěr:** AITL je nepříznivá malignita s rizikem velmi časně progresi po indukci CHOP-21. Je-li pacient únosný, je třeba doplnit autologní transplantaci krvetvorných buněk obratem po indukci a již v době indukce mít informace o dostupnosti dárce krvetvorných buněk v rodině, eventuálně registrech.

Klíčová slova

lymfom – chemoterapie – transplantace

Summary

Background: Angioimmunoblastic T-lymphoma (AITL) is a poor prognosis malignancy. Because of relatively rare incidence and lack of publications in Czech, we decided to share our experience. **Patients and Methods:** Retrospective analysis of newly diagnosed AITL patients treated at our institution between 1/2000–12/2010. **Results:** Twelve patients with median age of 64 (43–82) years were analysed. Two patients over 80 years were treated with corticosteroids. Ten patients were treated with 6 cycles of CHOP-21 chemotherapy resulting in: 2/10 (20%) stable disease, 5/10 (50%) partial remission and 3/10 (30%) complete remission. The median EFS and OS of chemotherapy-treated patients were 8 and 10 months, resp. The EFS and OS were both significantly longer in patients who achieved complete remission within the first line of CHOP or autologous stem cells transplantation therapy: 43 vs 6 (p = 0.0052) and 46 vs 6 months (p = 0.0023), respectively. It was not possible to perform autologous transplantation in 4/7 (57%) patients in need for further reduction of the disease because of poor performance status or early progression of lymphoma and death during salvage chemotherapy. **Conclusion:** AITL is a poor prognosis malignancy with a very high risk of early relapse after CHOP induction chemotherapy. In fit patients, autologous transplantation should be performed immediately after induction chemotherapy; information about availability of stem cells donor, both in the family or any available register, should be found during the induction treatment.

Key words

lymphoma – chemotherapy – transplantation

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. Samuel Vokurka, Ph.D.
Hematologicko-onkologické oddělení
FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 5. 2011

Přijato/Accepted: 24. 8. 2011

Úvod

Angioimunoblastický T-lymfom (AITL) představuje specifickou malignitu definovanou v rámci lymfoidních T-buněčných neoplazií, respektive periferních T-lymfomů aktuální WHO klasifikace [1]. Původně byl tento typ lymfomu označován v 70. letech jako angioimunoblastická nebo imunoblastická lymfadenopatie [2,3], dále jako lymfogranulomatóza X [4], imunoblastický T-lymfom [5] a od roku 1994 v rámci REAL klasifikace již jako angioimunoblastický lymfom [6].

AITL patří mezi relativně vzácné lymfomy. V období 1999–2006 bylo v rámci registru Kooperativní lymfomové skupiny ČR evidováno 3 518 pacientů a z toho 16 (0,5 %) s AITL [7]. V registrech International Lymphoma Study Group (ILSG) pak AITL zastupuje 1,2 % lymfomů [8].

Svým původem je AITL řazen jako malignita vycházející z CD4 pozitivních folikulárních T-helper lymfocytů. Imunofenotyp nádorových buněk charakterizuje pozitivita CD2, CD3, CD5, CD4, CD10, PD1, bcl6 a CXCL13. U 90 % případů bývá prokazována klonalita T-cell receptoru (TCR), nicméně v 10–20 % případů se vyskytuje i klonální přestavba genu pro těžký řetězec imunoglobulinu (IgH) [1]. Imunomorfologický nálezní mívá v plně vyvinutých případech typický vzhled, v němž dominují výrazně zmnožené a větvené drobné cévy a extrafolikulární proliferace folikulárních dendritických buněk. Nádorové buňky se vyskytují v různém počtu, mají typicky světlou cytoplazmu (tzv. „clear cells“) a různé vyjádřené atypie. Bývá přítomen polymorfní infiltrát tvořený především lymfocyty, eozinofily, plazmatickými buňkami, dendritickými elementy a histiocyty. Součástí bývají i velké B-blasty, často s pozitivitou EBV, které mohou mít vzhled Reedové-Sternbergových buněk. V případech s méně výraznými imunomorfologickými rysy je patologická diagnóza velmi těžká a někdy vyžaduje opakovanou biopsii a klinickopatologické korelace [24].

AITL postihuje většinou starší pacienty s mediánem věku okolo 60 let. V klinickém obrazu dominují převážně pokročilá stadia nemoci doprovázená celko-

vými příznaky (horečka, hubnutí, noční pocení), téměř vždy generalizovanou lymfadenopatií a často hepato-splenomegalií. Téměř u poloviny případů se objevují doprovodné kožní projevy v podobě exantémů, purpury, svědění nebo urtiky. Symptomatologii mohou doplňovat kloubní obtíže (artritida, artralgie), otoky, ascites. Průběh je většinou akutní a může připomínat systémová nebo infekční onemocnění nebo jiné lymfoproliferace. Transformace v lymfom vysoké agresivity nebývají časté. Laboratorně bývá přítomna většinou anémie, která může být hemolytická s průkazem positivity Coombsova testu, dále trombocytopenie, eozinofilie nebo pozitivita autoprotilátek, jako jsou např. revmatoidní faktor a anti-nukleární faktor [9].

V léčbě se uplatňuje především standardní protokol chemoterapie CHOP [9]. Průběh onemocnění je variantní, nicméně ve většině případů je prognóza nepříznivá, s mediánem přežívání méně než 3 roky i v případě zajištění intenzivní léčby a šance na dlouhodobé přežívání je do 30 % [10,11]. Obecně se zdá, že dosažení kompletní remise je zásadním prognostickým faktorem [9].

S ohledem na relativně vzácné postavení AITL a prakticky chybějící literární údaje v českém písemnictví jsme se rozhodli naše zkušenosti s léčbou tohoto lymfomu zpracovat.

Soubor a metodika

Retrospektivní analýza se týká pacientů s nově diagnostikovaným AITL a hospitalizovaných na našem pracovišti v období 1/2000–12/2010. Diagnóza AITL byla stanovena podle kritérií REAL, respektive WHO klasifikace. U všech pacientů bylo zajištěno histologické a imunohistochemické vyšetření uzlin a současně bylo doplněno i molekulárně-genetické vyšetření na přítomnost klonální přestavby receptoru TCR gama. Biopsie byly odečteny zkušenými patologi naší fakultní nemocnice – konzultanty Kooperativní lymfomové skupiny [7,21–23].

Chemoterapie

CHOP-21: cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. 1. den, doxorubicin 50 mg/m² i.v. 1. den, vinkristin 2 mg i.v., prednison 60 mg/m² p.o. 1.–5. den.

DHAP: cisplatinum 100 mg/m² i.v. 1. den, cytarabin 4 000 mg/m² i.v. 2. den, dexamethason 40 mg/den p.o. 1.–4. den.

BEAM s autologní transplantací periferních krvevorných buněk: BiCNU 300 mg/m² i.v. jedenkrát denně v den –6, etoposid 100 mg/m² i.v. dvakrát denně v den –5 až –2, cytosin-arabinosid 200 mg/m² i.v. dvakrát denně v den –5 až –2, melphalan 140 mg/m² i.v. v den –1, transplantace autologního štěpu periferních krvevorných buněk za 24 hod po aplikaci posledního cytostatika přípravy. Leukaferézy štěpu autologních periferních krvevorných buněk byly realizovány po přípravě s vysokodávkovým cyklofosfamidem (3 g/m² i.v. 1. den) s následnou aplikací filgrastimu 10 µg/kg/den do dne sklizně.

FLU/MEL s alogenní transplantací periferních krvevorných buněk: fludara bin 30 mg/m² i.v. jedenkrát denně 4 dny, melfalan 140 mg/m² i.v. jedenkrát denně den před transplantací alogenního štěpu periferních krvevorných buněk.

Léčebná odpověď

Léčebná odpověď byla hodnocena podle kritérií National Cancer Institute (NCI). Doba celkového přežití (overall survival – OS) byla stanovena jako počet měsíců od stanovení diagnózy do úmrtí. Doba přežití do události (event-free survival – EFS) byla stanovena jako počet měsíců od stanovení diagnózy do první progresy, relapsu nebo úmrtí.

Statistická analýza

Statistické analýzy byly provedeny s využitím programu GraphPad InStat (GraphPad Software). Byly doplněny Kaplan–Maierovy křivky přežití a log rang test, přičemž významnost sledovaných rozdílů byla stanovena na hladině významnosti 5 % (p = 0,05).

Výsledky

Do analýzy bylo zařazeno celkem 12 (1,9 %) pacientů s nově diagnostikovaným AITL ze souboru celkem 631 pacientů s nově diagnostikovaným non-hodgkinským lymfomem (NHL) a hospitalizovaných na našem pracovišti v období 1/2000–12/2010.

Medián věku pacientů byl 64 (43–82) let. Uzlinové postižení bylo při-

tomno u všech pacientů (100 %), dále se vyskytovala hepatomegalie (50 %), splenomegalie (33 %), ascites a/nebo hydrothorax (25 %) a infiltrace kostní dřeně (25 %), autoimunitní hemolytická anémie (25 %). Klinické „B“ příznaky (noční pocení, horečky, hubnutí) se vyskytovaly u 66 % pacientů. Bližší charakteristiky souboru jsou uvedeny samostatně v tab. 1.

U 2 pacientů s řadou dalších onemocnění a ve věku 81 a 82 let byla zahájena kortikoterapie s prednizonem v úvodní dávce 1 mg/kg/den po dobu 5 dní a dále s redukcí na 10–20 mg/den denně po dobu efektu. Kortikoterapie vedla jen k částečné a přechodné regresi uzlinového postižení nebo klinických „B“ příznaků v trvání do 6 měsíců. Další léčba pacientů pak byla již čistě symptomatická.

Celkem 10 pacientů ve věku 43–72 let podstoupilo indukční chemoterapii se šesti cykly CHOP-21. Po zahájení léčby došlo u všech k ústupu celkových „B“ příznaků a po ukončení indukční série bylo dosaženo následné léčebné odpovědi: stabilní nemoc 2/10 (20 %), parciální remise 5/10 (50 %), kompletní remise 3/10 (30 %).

U všech 3 pacientů v kompletní remisi (CR) po indukci CHOP nebyla dále doplněna žádná další terapie v rámci první linie. U pacientky v původním věku 54 let nadále trvá první kompletní remise 151 měsíců od ukončení indukce. U jednoho pacienta ve věku 64 let byla vysokodávkovaná chemoterapie BEAM s autologní transplantací kontraindikována pro celkově nepříznivý stav s dalšími onemocněními a tento pacient zrelaboval za 3 měsíce po ukončení indukce. U třetího pacienta ve věku 51 let došlo k relapsu za 30 měsíců po ukončení indukce a byla pak doplněna 2. série CHOP, ale již v době přijetí k plánované autologní transplantaci u něj docházelo k novému incipientnímu relapsu AITL, a po autologní transplantaci byla tedy doplněna následně ještě transplantace nepřibuzenská alogenní, přičemž tento pacient zemřel v den +102 po alogenní transplantaci na sepsi s multiorgánovým selháním.

U celkem 5 pacientů v parciální remisi (PR) po indukci CHOP byla vysokodáv-

Tab. 1. Charakteristiky souboru pacientů s nově diagnostikovaným angioimuno-
blastickým T-lymfomem (AITL) v období 1/2000–12/2010.

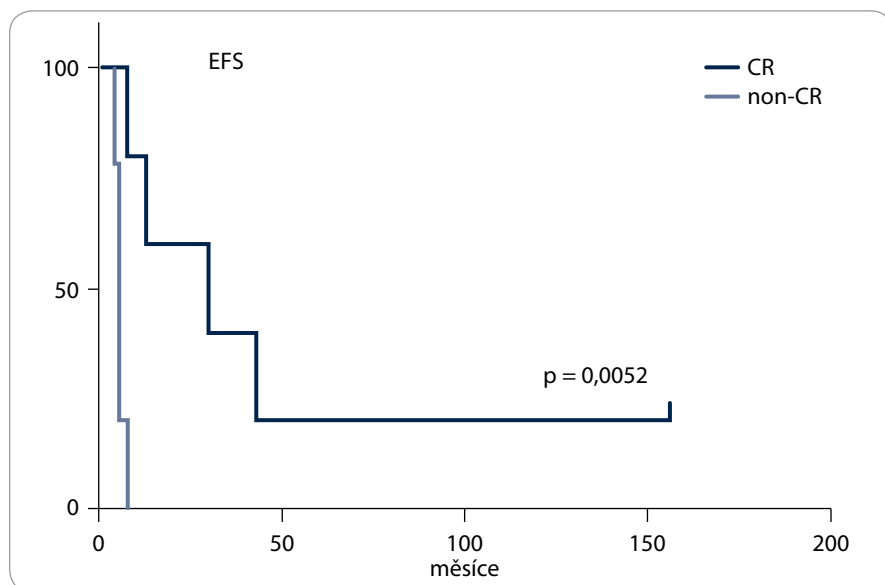
Věk, medián	64 (43–82)
Pohlaví, muži (%) / ženy (%)	6 (50 %) / 6 (50 %)
Orgánová postižení:	
uzliny, cm (medián)	12/12 (100 %), 2,5 (3–8) cm
hepatomegalie, cm pod oblouk	6/12 (50 %), 3 (2–6) cm
splenomegalie, cm pod oblouk	4/12 (33 %), 2 (1–3) cm
kostní dřeň	3/12 (25 %)
jiné orgány:	
• plíce	2
• Waldayer oblouk	1
• sliznice dudodena	1
ascites, hydrothorax	3/12 (25 %)
kožní projevy	1
AIHA	3
ITP	1
DIC	1
flebotrombóza	1
klinické „B“ příznaky (noční pocení, horečky, hubnutí)	8/12 (66 %)
klinické stadium Ann Arbor	st. IV (50 %), st. III (42 %), st. II (8 %)
Laboratorní nálezy:	
leukocyty	9,0 (3,3–15,4)
hemoglobin	121 (56–145)
trombocyty	219 (24–584)
CRP	23 (8–74)
LDH	5,1 (2,8–12,5)
B-2-mikroglobulin	5,9 (4,4–7,9)
M-protein	2/12 (16 %)
obtíže do doby stanovení diagnózy	1,5 (0,5–4,0) měsíce

kovaná chemoterapie BEAM s autologní transplantací doplněna pouze u 2 pacientek s tím, že bylo u obou následně dosaženo stavu CR. U jedné pacientky ve věku 43 let trvala CR 5 měsíců a pacientka zemřela na progresi lymfomu při zdravotní neúnosnosti k intenzivní chemoterapii a druhá pacientka ve věku 67 pak zemřela ve stavu trvajícím CR za 33 měsíců na sekundární AML. U zbylých 3 pacientů ve věku 53, 63 a 69 let nebyla intenzifikace s autologní transplantací realizována pro floridní a časný relaps lymfomu za 1–2 měsíce po ukončení indukce, přičemž všichni pacienti zemřeli na fulminantní infekční komplikace (2× pneumonie, 1× sepsi) prakticky v úvodu zahájené záchranné chemoterapie DHAP.

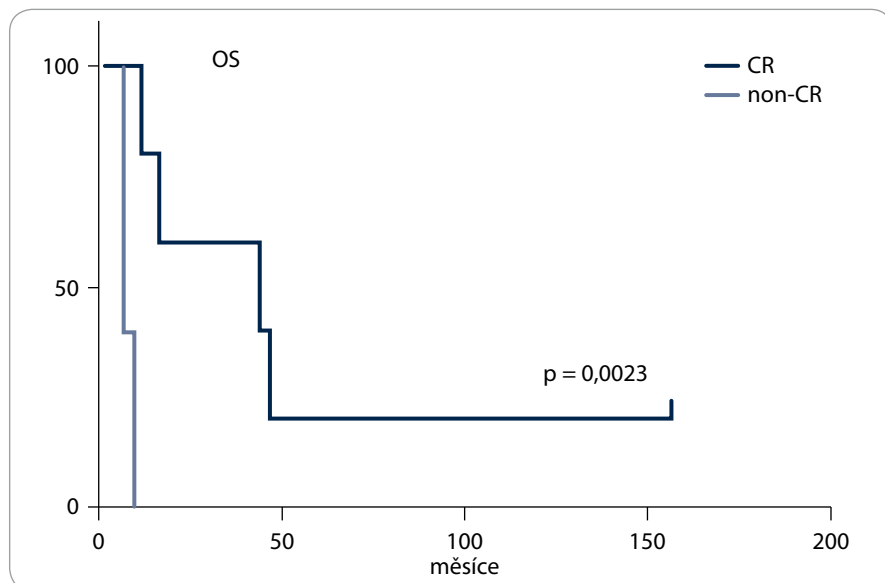
U 2 pacientů bylo dosaženo pouze stabilizace nemoci (SD), přičemž u pacienta

ve věku 72 let byla z důvodu celkového nepříznivého stavu a dalších onemocnění indikována dále již jen symptomatická léčba. U pacientky ve věku 60 let byla obraceť doplněna vysokodávkovaná chemoterapie BEAM s autologní transplantací krvetvorných buněk, po které bylo dosaženo stavu PR, a následně pak byla za 1,5 měsíce provedena příbuzenská alogenní transplantace krvetvorných buněk s redukovanou intenzitou přípravy (protokol Flu/Mel), která však již byla realizována v době počínající progresi lymfomu, a pacientka zemřela v den +7 po transplantaci na toxické komplikace a sepsi.

Alogenní transplantace krvetvorných buněk byla tedy provedena u 2 již výše uvedených pacientů. Jinak nebyla provedena a ani plánována s ohledem na vysoký věk a další onemocnění u 4/10



Graf 1. Pravděpodobnost přežití do události – relaps, progresse, úmrtí (EFS) v měsících u pacientů s AITL léčených chemoterapií (n = 10) a s ohledem na dosaženou (CR) nebo nedosaženou kompletní remisi (non-CR) v rámci první linie léčby.



Graf 2. Pravděpodobnost celkového přežití (OS) u pacientů s AITL léčených chemoterapií (n = 10) a s ohledem na dosaženou (CR) nebo nedosaženou kompletní remisi (non-CR) v rámci první linie léčby.

(40 %) chemoterapií léčených pacientů, pro úmrtí během záchranné chemoterapie u 2/10 a pro trvalý CR u 2/10 pacientů.

Medián OS chemoterapií léčených pacientů byl 10 měsíců, přičemž přežití bylo statisticky signifikantně delší při dosažení stavu CR, a to buď v rámci 1. linie léčby po 6x CHOP, nebo po doplnění vysokodávkované léčby BEAM s autologní

transplantací: 46 vs 6 měsíců ($p = 0,0023$). Medián EFS byl 8 měsíců, přičemž lepších výsledků bylo statisticky signifikantně dosaženo rovněž u pacientů s dosažením CR v rámci 1. linie léčby: 43 vs 6 měsíců ($p = 0,0052$), viz grafy 1, 2.

Diskuze

Angioimunoblastický T-lymfom (AITL) je relativně vzácná a obecně prognosticky

nepříznivá malignita. V předkládané analýze jsme se snažili shrnout naše poznatky a zkušenosti s léčbou pacientů s tímto onemocněním. Limitací práce je její retrospektivní charakter a současně malý soubor pacientů jednoho pracoviště, což je nutné mít na paměti při hodnocení výsledků. Na druhé straně jde ale o poměrně homogenní skupinu pacientů s jasně definovanou indukční léčbou a s výsledky, které svým charakterem bezpochyby ukazují na rizikovost této malignity. Navíc s výjimkou učebnic je problematika AITL v českém písemnictví prakticky nepublikovaná.

Četnost výskytu AITL 1,9 % v našem souboru pacientů s NHL je srovnatelná s údaji z velkých registrů, kde byla udávána v rozmezí 0,5–1,2 % [7,8]. Lymfom v naší skupině charakteristicky postihoval spíše starší pacienty s mediánem věku 64 (43–82) let, vždy bylo přítomno postižení lymfatických uzlin, často hepatosplenomegalie, a celkově tak dominovala (92 %) klinická stadia III–IV doprovázená u dvou třetin pacientů také celkovými příznaky (noční pocení, horečky, hubnutí). Další doprovodné symptomy nebo poruchy nebyly vzácné a zahrnovaly vedle výskytu hydrothoraxu nebo ascitu především autoimunitní hemolytickou anémii (AIHA), trombocytopenii (ITP), výsev exantému, poruchy koagulace (DIC a flebotrombóza) a výskyt monoklonální gamapatie.

Medián období od prvních příznaků onemocnění (např. povšimnutí si zvětšených uzlin, rozvoje celkových příznaků nebo jiných problémů) byl 1,5 měsíce s maximem do 4 měsíců. Tendence k pozdějšímu diagnostickému závěru byla u pacientů s menším uzlinovým postižením, kdy jiné projevy AITL imponovaly spíše jako možné systémové zánětlivé onemocnění nebo infekce. U 3/12 (25 %) pacientů byla také nutná opakovaná excize a vyšetření uzliny při přetrvávání nebo zhoršování obtíží při původně odečteném nespecifickém histologickém nálezu lymfadenitidy. Finální diagnóza však byla u našich pacientů nakonec vždy potvrzena histologicky, imunohistochemicky a současně byla prokazována molekulárně-geneticky také přítomnost klonální přestavby receptoru TCR gama. Po stanovení diagnózy

pak byli pacienti referováni ke zvážení léčby prakticky obratem.

Jako iniciační léčba byla u většiny pacientů ($n = 10$) zajištěna chemoterapie CHOP-21 a pouze u dvou pacientů ve věku nad 80 let kortikoterapie. Chemoterapie CHOP byla dobře tolerována a rychle vedla k ústupu projevů lymfomu. Bylo dosaženo také 30 % kompletních remisí, což je ve srovnání s efektem u jiných lymfomů málo, ale na druhé straně intenzivnější protokol ESHAP dosahoval ve studiích stavu kompletní remise také jen 33% úspěšnosti [12].

Naši pacienti, kteří dosáhli po CHOP-21 kompletní remise, měli vyšší pravděpodobnost delšího EFS. U ostatních pacientů ($n = 7$) s dosaženou pouze parciální remisí nebo jen stabilizací nemoci však byla další prognóza krajně nepříznivá, kdy buď s ohledem na celkový stav nebylo možné zajistit další intenzifikaci (1/7), nebo nebylo možné zajistit realizaci odběru periferních krvetvorných buněk pro novou, velmi časnou progresi nemoci (3/7) následovanou většinou pokusem o záchrannou léčbu DHAP a úmrtím. Tedy pouze u 3/7 (43 %) pacientů s potřebou další minimalizace nemoci po indukci bylo možné zajistit a realizovat vysokodávkovanou chemoterapii BEAM s autologní transplantací s tím, že dosažení stavu CR opět zvýšilo pravděpodobnost delšího EFS. Z pohledu absolutních hodnot lze však hodnoty EFS i OS u pacientů s dosažením CR považovat rovněž za prognosticky nepříznivé (hodnota mediánu EFS a OS: 46 a 43 měsíců).

Naše zkušenosti s intenzifikací v podobě vysokodávkované chemoterapie BEAM s autologní transplantací krvetvorných buněk nebo s alogenní transplantací krvetvorných buněk po přípravě Flu/Mel jsou tedy omezené, a to především z důvodu nemožnosti je vůbec realizovat pro nepříznivý stav pacienta, jeho věk či progresi nemoci a úmrtí během záchranné léčby. Lze spekulovat, do jaké míry by případně jiný postup u konkrétního pacienta mohl vést k lepšímu efektu léčby.

V léčbě se jako standardní uplatňuje nadále protokol chemoterapie CHOP, i když částečný efekt mohou mít i některé jiné léky, jako např. fludarabin, in-

terferon alfa, kortikoidy [9]. Využití intenzivnějších protokolů v indukční léčbě, jako jsou např. ESHAP, ACVBP, CHOP, nepříznivou prognózu pacientů zásadněji neovlivnilo [12–15]. Významný vliv na zlepšení přežívání pacientů nebyl pozorován ani při zajištění konsolidace s autologní transplantací krvetvorných buněk [11,16], nicméně z výsledků retrospektivní analýzy EBMT [17] u 146 pacientů přeci jenom vyplývá, že doba přežití bez progresy po 4 letech byla 56 % u pacientů autologně transplantovaných v kompletní remisí a 23 % u pacientů s chemorefrakterní nemocí. Lepší výsledky po autologní transplantaci u selektovaných pacientů v kompletní remisí udávají i Reimer et al [18] s celkovým přežitím 71 % ve 3 letech. Zkušenosti s alogenní transplantací jsou omezené a u mladých pacientů přinesla tato léčba efekt v podobě OS 64 % ve 3 letech [17,19,20].

Na základě našich zkušeností a údajů z dostupné literatury se domníváme, že u pacientů ve věku do 60 let nebo starších v dobré kondici by bylo vhodné při sebemenším podezření na omezený efekt úvodní chemoterapie CHOP-21 zajistit obratem intenzifikaci léčby a zvažovat podání jednoho až dvou cyklů DHAP se současným pokusem o odběr autologních krvetvorných buněk. U pacientů s velmi dobrou léčebnou odpovědí a dosažením kompletní remise po indukci lze uvažovat o možnosti dlouhodobější remise, nicméně se domníváme, že obratem by měl být rovněž doplněn odběr periferních krvetvorných buněk a následně by bez zbytečné prodlevy měla proběhnout konsolidace s vysokodávkovanou chemoterapií BEAM s autologní transplantací. Současně by mělo být vždy se stanovením diagnózy AITL ihned zahájeno vyhledávání dárce krvetvorných buněk v rodině a pátrání po dostupnosti dárce v registrech pro případ potřeby alogenní transplantace při nespokojivém léčebném průběhu (nedosažení kompletní remise) nebo pro případ relapsu nemoci. I tak je však nutné mít na vědomí, že průběh onemocnění je velmi variabilní a ve většině případů je prognóza krajně nepříznivá s mediánem přežívání méně než 3 roky i v případě zajištění intenzivní léčby.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: World Health Organization 2008.
2. Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Lancet* 1974; 1(7866): 1070–1073.
3. Lukes RJ, Tindie BH. Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1975; 292(1): 1–8.
4. Lennert K. Nature, prognosis and nomenclature of angioimmunoblastic (lymphadenopathy, lymphogranulomatosis X or T-zone lymphoma). *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104(35): 1246–1247.
5. Shimoyama M, Minato K. Clinical, cytological and immunological analysis of T-cell type lymphoid malignancies: a classification of T-cell type lymphoid malignancy (author's transl). *Rinsho Ketsueki* 1979; 20(9): 1056–1069.
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84(5): 1361–1392.
7. Trněný M, Vášová I, Pytlík R et al. Distribuce podtypů non-hodgkinského lymfomu v České republice a jejich přežití. *Klin Onkol* 2007; 20(5): 341–348.
8. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89(11): 3909–3918.
9. de Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 148(5): 673–689.
10. Armitage J, Vose J, Weisenburger D. International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4124–4130.
11. Mourad N, Mounier N, Brière J et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood* 2008; 111(9): 4463–4470.
12. Delmer A, Fitoussi O, Gaulard P et al. A phase II study of bortezomib in combination with intensified CHOP-like regimen (ACVBP) in patients with previously untreated T-cell lymphoma: Results of the GELA LNH05–IT trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 15): 8554.
13. Escalón MP, Liu NS, Yang Y et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2005; 103(10): 2091–2098.
14. Tilly H, Lepage E, Coiffier B et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102(13): 4284–4289.
15. Karakas T, Bergmann L, Stutte HJ et al. Peripheral T-cell lymphomas respond well to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) and have a similar outcome as high-grade B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* 1996; 24(1–2): 121–129.
16. Mounier N, Gisselbrecht C, Brière J et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol* 2004; 15(12): 1790–1797.
17. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome. Lymphoma Working Party of the European Group for

Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26(2): 218–224.

18. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 106–113.

19. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2264–2271.

20. Corradini P, Doderio A, Zallio F et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2172–2176.

21. Vášová I, Boudová L, Trněný M et al. Primární testikulární lymfom, klinickopatologická multicentrická retrospektivní studie a data registru Kooperativní lymfomové skupiny (KLS). *Klin Onkol* 2007; 20(5): 302–306.

22. Boudová L, Kazakov D, Jindra P et al. Primární kožní velkobuněčný anaplastický T-lymfom s koexpresí CD30 a CD56, bohatý na neutrofile a histiocyty. Popis raritního případu s přehledem literatury. *Klin Onkol* 2007; 20(3): 260–263.

23. Fabian P, Boudová L. Poznámky ke 4. vydání klasifikace lymfomů WHO. *Klin Onkol* 2009; 22(3): 121–122.

24. Quintanilla-Martinez L, Ott G. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. In: Jaffé ES, Harris NL, Vardiman JW et al (eds). *Hematopathology*. Philadelphia: Elsevier 2011.

Pacient s B-CLL s anamnézou darování krvinek nepříbuznému pacientovi – retrospektivní sledování vývoje nemoci a důsledky pro příjemce

Patient with B-CLL with a History of Unrelated Hematopoietic Cells Donation – Retrospective Analysis of CLL Development and Implication for the Recipient

Jindra P.¹, Žejšková L.², Peková S.², Navrátilová J.¹, Schutzová M.¹, Vokurka S.¹, Koza V.¹

¹ Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

² Laboratoř molekulární diagnostiky, Praha

Souhrn

Východiska: Leukemie z dárcovských buněk (DCL) jsou relativně vzácnou, ale již dobře dokumentovanou komplikací transplantace krvinek. Publikovány byly většinou situace, kdy DCL vzniká *de novo* u příjemce krvinek. **Pozorování:** Popisujeme případ, kdy u dobrovolného nepříbuzného dárce Českého národního registru dárců dřeně (ČNRDD) došlo s několikaletou latencí po darování k rozvoji chronické lymfocytární leukemie (B-CLL). Z archivní DNA izolované krátce před darováním krvinek bylo následně retrospektivně zjištěno, že subklinický klon CLL byl přítomný již v době darování, nicméně s ohledem na úmrtí nemocné krátce po transplantaci nemohlo dojít k případnému rozvoji DCL. Případ dobře dokumentuje dlouhou dobu od vzniku klonu B-CLL do plného rozvoje klinicko-laboratorní symptomatologie. Jsou diskutovány medicínské i etické otázky, které přináší izolovaná detekce hematologické malignity, ať již pouze u dárce, či pouze u příjemce. **Závěr:** Případ dokumentuje rostoucí riziko rozvoje nejednotlivějších forem DCL, a tím dokládá nezbytnost dlouhodobého sledování dárce krvinek nejen z hlediska zdraví dárce, ale i z hlediska potenciálního rizika pro příjemce.

Klíčová slova

leukemie z dárcovských buněk – chronická lymfatická leukemie – transplantáty – dárce

Summary

Background: Donor cell leukemia (DCL) is a relatively rare but well documented complication of hematopoietic stem cell transplantation. So far, publications described only DCL arising *de novo* in the recipient. **Observation:** In this study, we describe a case of chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) developing in a volunteer unrelated donor from the Czech National Marrow Donors Registry (CNMDR) several years after donation. From archival DNA sample, we have retrospectively found that subclinical CLL clone was already present at the time of donation but early death of recipient prevented eventual development of DCL. This case documents well the long period between detection of B-CLL clone and full development of clinical-laboratory symptomatology. The medical and ethical questions posed by an isolated case of detection of hematological malignancy present either only in the donor or only in the recipient are discussed. **Conclusion:** The case demonstrates the increasing risk of development of various forms of DCL and thus highlights the need for long-term monitoring of stem cell donor, not only in terms of health of donor but also in terms of potential risks for the recipient.

Key words

donor cell leukemia – chronic lymphocytic leukemia – grafts – donors

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. Pavel Jindra
Hematologicko-onkologické oddělení
FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: jindra@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 9. 2011

Přijato/Accepted: 7. 11. 2011

Úvod

Leukemie z dárcovských buněk (donor cell leukemia – DCL) je sice relativně vzácnou, ale dobře popsanou komplikací transplantace krvetvorných buněk (TKB). Poprvé byla dokumentována již v roce 1971 [1] a do současnosti bylo popsáno více než 50 případů [2–4]. Většina publikovaných případů popisuje vznik DCL *de novo* u příjemce krvetvorných buněk. Náš případ ale popisuje situaci, kdy u dobrovolného nepříbuzného dárce Českého národního registru dárců dřeně (ČNRDD) došlo s několikaletou latencí po darování k rozvoji chronické lymfocytární leukemie (B-CLL). Z archivní DNA bylo následně retrospektivně zjištěno, že subklinický klon CLL byl přítomný již v době darování, nicméně vzhledem k úmrtí příjemce časně po transplantaci nemohlo dojít k případnému rozvoji DCL. Případ dokumentuje jak dlouhou dobu od vzniku klonu B-CLL do plného klinicko-laboratorního obrazu, tak nezbytnost dlouhodobého sledování dárců krvetvorných buněk nejen z hlediska zdraví dárce, ale i z hlediska potenciálního rizika pro příjemce.

Popis případu

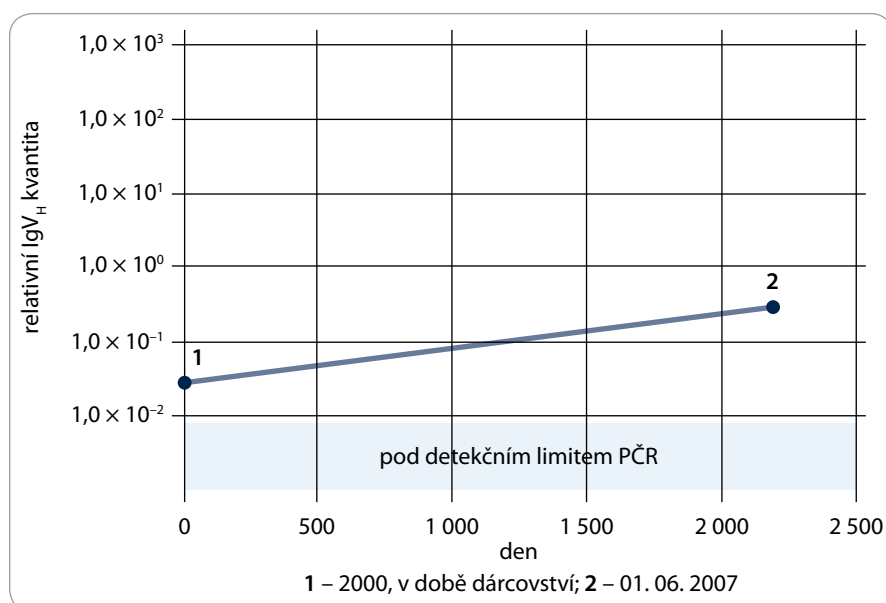
46letý muž, dlouholetý dárce krve, byl v roce 2006 odeslán transfuzním oddě-

lením na Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň pro opakovaně zachycenou leukocytózu s lymfocytózou (KO: leukocyty $15,1 \times 10^9/L$, Hb 135 g/l, trombo $182 \times 10^9/l$. Diferenciální obraz: neutrofily 0,21; lymfocyty 0,76; monocyty 0,03; ojediněle Gumprechtovy stíny). Byla stanovena diagnóza B-CLL, st. I dle Raie s pakety uzlin v retroperitoneu a s nemutovanou sekvencí IgVH genů, čili šlo o prognosticky nepříznivou CLL. Od prosince 2006 bylo podáno celkem 5 cyklů chemoimunoterapie v kombinaci R-FC (rituximab, fludarabin, cyklofosfamid), kterou bylo dosaženo kompletní remise trvající až do roku 2010. Již vstupně však bylo anamnesticky zjištěno, že nemocný byl od roku 1992 registrován jako dobrovolný nepříbuzný dárce kostní dřeně v Českém národním registru dárců dřeně (ČNRDD) v Plzni. O onemocnění dárce byl proto obratem informován ČNRDD, protože v září 2000, tedy 6 let před stanovením diagnózy CLL, byla dárce po lékařském vyšetření a stanovení jeho způsobilosti k odběru podle platných právních norem ČR [5] a mezinárodních doporučení [6,7] odebrána kostní dřeň, jež byla transplantována nepříbuznému příjemci, 50leté pacientce s diagnózou B akutní lymfoblastické leukemie. Pa-

cientka však 18 měsíců po transplantaci zemřela v kompletní remisi na potransplantační komplikace, přičemž kontrolní vyšetření kostní dřeně 15 měsíců po transplantaci neprokázalo žádnou signifikantní patologii; archivní DNA z tohoto vzorku nebyla již bohužel k dispozici. Bylo zjištěno, že odběr kostní dřeně proběhl bez komplikací, dárce byl po darování dle tehdejších standardů Registru sledován 1 rok ve svém spádovém dárcovském centru a nebyla zjištěna žádná patologie. Následně jako dárce krve opět pravidelně daroval krev, přičemž ani zde nebyly do roku 2006 detekovány žádné klinické ani laboratorní patologie. Vzhledem k tomu, že u dárce byla k dispozici archivní DNA izolovaná z periferní krve v době odběru kostní dřeně, pokusili jsme se retrospektivně stanovit, nebyl-li klon B-CLL přítomen již v době darování. Analýza byla provedena dle již dříve publikované metodiky [8]. Stručně řečeno, byly navrženy klon-specifické primery amplifikující oblast FWR1 až CDR3 a tato oblast byla molekulárně vyklonována pro přípravu kvantifikačního standardu. Pro RQ-PCR detekci byla použita LNA-modifikovaná sonda pro rodinu VH3. Pomocí RQ-PCR byla na cDNA z období diagnózy a z období dárcovství štěpu amplifikována hledaná klonální sekvence. Jako kontrolní gen byl použit ABL. Pro výpočet relativní exprese IgVH byl použit vztah 2-DDCt. Z doby zachytu onemocnění však byla k dispozici pouze RNA, kterou není možné přímo kvantitativně srovnávat s archivní DNA pacienta (dárce) v době odběru. Proto bylo provedeno jen přímé srovnání archivní DNA dárce s DNA kostní dřeně již po chemoterapii, tedy z doby, kdy byl dle flowcytometrické analýzy přítomen již pouze 10% klon B-CLL. Výsledek (obr. 1) však přesto jasně prokázal, že u pacienta byl v periferní krvi již v době darování, tedy 6 let před klinickým rozvojem, jasně přítomen klon B-CLL.

Diskuze

Rozvoj leukemie po TKB obvykle představuje relaps původního onemocnění. Nicméně vzácně se může leukemie rozvinout i *de novo* z transplantovaných krvetvorných buněk dárce a pak hovoříme o tzv. leukemii z dárcovských buněk



Obr. 1. Relativní kvantifikace klonu B-CLL u dárce. 1. DNA izolovaná v době darování kostní dřeně – rok 2000, tj. 6 let před klinickou dg. B-CLL 2. DNA z roku 2007, tj. 2 roky po klinické dg. B-CLL se zbytkovou nemocí ve dření. Jasně prokázána přítomnost klonu 6 let před klinickým rozvojem B-CLL.

(DCL). S rozvojem molekulárních technik umožňujících jednoznačně stanovit původ leukemie bylo v posledních letech publikováno poměrně velké množství případů DCL a některé práce uvádějí až 5% incidenci [9]. V poslední době tato problematika vzbuzuje ještě větší pozornost, a to ze dvou důvodů. Jednak se alogenní TKB staly standardní procedurou i u pacientů starších 50 let, přičemž v případě příbuzenských transplantací jsou pak logicky starší i dárce (sourozenci). Jelikož incidence většiny hematologických malignit roste s věkem, tak by přirozeně mělo stoupat i riziko rozvoje DCL, ať již kvůli věku příbuzného dárce, či vlivem věku příjemce. Je-li podpůrným faktorem přirozeně snížená protinádorová imunita u starších příjemců a/nebo dárců, je však v tuto chvíli pouhou hypotézou a neexistují žádná publikovaná data podporující tuto teorii. Druhým faktorem je častější používání růstových faktorů granulopoézy (filgrastim, G-CSF) jako mobilizačního prostředku před odběry periferních krvetvorných buněk. V souvislosti s jeho podáváním se spekuluje o zvýšeném riziku rozvoje hematologických malignit [10,11]. Nicméně v rozsáhlých analýzách evropských či amerických registrů nebyla u dárců vystavených G-CSF potvrzena vyšší incidence hematologických malignit ve srovnání s běžnou populací [12,13]. V současnosti tedy nejsou žádné jednoznačné důkazy o možném zvýšeném výskytu malignit u dárců vystavených G-CSF, a tudíž ani neexistují data o případné vyšší incidenci DCL jako důsledku transplantace krvetvorných buněk dárce vystavených G-CSF. V našem případě však dárce daroval kostní dřeň, a nebyl tedy vystaven účinku G-CSF.

DCL je v zásadě možno rozdělit na 2 hlavní skupiny:

1. případy, kdy je malignita aktivně přímo transplantována od dárce;
2. případy, kdy se malignita rozvine až po transplantaci, a to pouze u příjemce [14].

V první skupině je maligní klon u dárce přítomen již v době darování, DCL u příjemce vzniká relativně krátce po transplantaci a tatáž malignita se dříve či později rozvíjí i u dárce. Typicky se jedná

o indolentní lymfoidní malignity [14], což je pochopitelné, neboť ty mají obvykle delší dobu od detekce klonu k plnému klinicko-laboratornímu obrazu, a tudíž nejsou během předtransplantačního vyšetření dárce zjištěny. Ve druhé skupině k rozvoji malignity u dárce z nejrůznějších důvodů obvykle nikdy nedojde a ani maligní klon není zpravidla detekován, neboť v etiopatogenezi malignity hraje klíčovou roli alterované mikroprostředí kostní dřeně imunosuprimovaného příjemce. U těchto případů je typická delší doba od transplantace k detekci DCL, přičemž je zajímavé, že tento typ DCL představují takřka výhradně myeloidní hematologické malignity (AML, CML, MDS) a je spíše asociovaný s mladšími dárči [3,14].

U našeho případu nedošlo pro relativně časně úmrtí příjemce na potransplantační komplikace k rozvoji B-CLL u příjemce, nicméně, jak dokládá přítomnost klonu v době darování (obr. 1), v případě jejího vzniku by se jednalo jednoznačně o přímý přenos malignity. Případné srovnání jednotlivých dynamik rozvoje B-CLL u příjemce a dárce by bylo nesporně zajímavé a mohlo by přispět k poznání mechanismu transformace (pre)maligních buněk dárce v rozdílném imunitním a genetickém prostředí příjemce [3].

Sala-Torra et al v souboru 12 případů DCL [14] popisují celkem 3 případy dokumentovaného přenosu CLL nepříbuzným dárce. V jednom případě byla u dárce klinicky diagnostikována CLL již 2 roky po TKB, a přestože molekulární přítomnost CLL byla u příjemce zjištěna krátce po TKB, ke klinickému rozvoji došlo až po 12 letech. Naopak u druhého pacienta byla situace opačná – CLL se dříve rozvinula u příjemce. U posledního pacienta byl pouze detekován klon a další sledování nebylo pro časně úmrtí možné. Dva publikované případy přenosu CLL u sourozeneckých TKB nepodporují hypotézu vlivu rozdílného genetického prostředí a imunitního systému, neboť klinický průběh byl vždy podobný u příjemce i dárce, v jednom případě indolentní [15] a podruhé agresivní [16].

Detekce malignity u dárce či malignity z dárcovských buněk u příjemce přináší některé další závažné etické problémy

týkající se nejen dárce, ale i příjemce. Přimárně je na místě otázka, jak hluboce vyšetřovat dárce před vlastním darováním krvetvorných buněk. U příbuzných dárců pro pacienty s CLL či s rodinnou anamnézou CLL je doporučován systematický screening neinvazivními citlivými metodami, jako je např. flowcytometrie lymfocytů periferní krve [16]. V případě zdravých nepříbuzných dárců však tento postup nelze univerzálně aplikovat a měl by být aplikován individuálně pouze u starších dárců s průkaznou rodinnou zátěží CLL. Ještě složitější je otázka informování a dalšího sledování dárce v případě, že se u příjemce jeho buněk rozvinula DCL. Z dosavadních dat je zřejmé, že ne u všech dárců vznikne stejná DCL jako u jejich příjemce [2,14], zvláště je-li dárcovskou leukemií u příjemce myeloidní malignita. I s ohledem na relativní vzácnost případů je logické, že univerzálně platná doporučení neexistují, obecně je na místě vždy přísně individuální přístup k informování dárce a pečlivé sledování s příslušnými fyzikálními i laboratorními vyšetřeními. Analogický postup by měl být zvolen i v případě příjemce, u jehož dárce je následně diagnostikována hematologická malignita.

Lze shrnout, že náš případ v souladu s literárními daty dokládá rostoucí frekvenci detekce nejrůznějších forem DCL. To jen podtrhuje nezbytnost dlouhodobého (několikaletého) prospektivního a jasně definovaného aktivního sledování dárců krvetvorných buněk, tak jak je vyžadováno českou legislativou [5] i doporučeními mezinárodních autorit [6,7]. V souvislosti s tím je potěšující, že od roku 2005 je politika sledování nepříbuzných dárců ČNRDD a příbuzných dárců prostřednictvím HOO FN Plzeň v plném souladu s těmito požadavky [17,18].

Literatura

1. Fialkow PJ, Thomas ED, Bryant JL et al. Leukaemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo. *Lancet* 1971; 1(7693): 251–255.
2. Hertenstein B, Hambach L, Bacigalupo A et al. Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation – a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2005; 90(7): 969–975.
3. Flynn CM, Kaufman DS. Donor cell leukemia: insight into cancer stem cells and the stem cell niche. *Blood* 2007; 109(7): 2688–2692.

4. Igarashi N, Chou T, Hirose T et al. Donor cell-derived acute lymphocytic leukemia after allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Int J Hematol* 2009; 90(3): 378–382.
5. Nařízení vlády, kterým se provádí zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon), č. 436/2002 Sb. a Vyhláška Ministerstva zdravotnictví, kterou se stanoví bližší podmínky posuzování zdravotní způsobilosti a rozsah vyšetření žijícího nebo zemřelého dárce tkání nebo orgánů pro účely transplantací (vyhláška o zdravotní způsobilosti dárce tkání a orgánů pro účely transplantací), č. 437/2002 Sb.
6. Worldmarrow.org [online], The World Marrow Donor Association (WMDA). Last update: 2011 June 06, cited 2011 June 23. Available from: <http://www.worldmarrow.org/>.
7. Jacie.org [online], The Joint Accreditation Committee-ISC (Europe) & EBMT (JACIE-EBMT). Last update: 2011 June 22, cited 2011 June 25. Available from: <http://www.jacie.org/>.
8. Peková S, Bezdičková L, Smolej L et al. Quantitation of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia using locked nucleic acid-modified, fluorescently labeled hybridization probes and real-time PCR technology. *Mol Diagn Ther* 2007; 11(5): 325–335.
9. Boyd CN, Ramberg RC, Thomas ED. The incidence of recurrence of leukemia in donor cells after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Res* 1982; 6(6): 833–837.
10. Nagler A, Korenstein-Ilan A, Amiel A et al. Granulocyte colony-stimulating factor generates epigenetic and genetic alterations in lymphocytes of normal volunteer donors of stem cells. *Exp Hematol* 2004; 32(1): 122–130.
11. Bennett CL, Evens AM, Andritsos LA et al. Haematological malignancies developing in previously healthy individuals who received haematopoietic growth factors: report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Br J Haematol* 2006; 135(5): 642–650.
12. Halter J, Koderá Y, Ispizua AU et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009; 94(1): 94–101.
13. Confer DL, Miller JP. Long-term safety of filgrastim (rhG-CSF) administration. *Br J Haematol* 2007; 137(1): 77–78.
14. Sala-Torra O, Hanna C, Loken MR et al. Evidence of donor-derived hematologic malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(5): 511–517.
15. Perz JB, Ritgen M, Moos M et al. Occurrence of donor-derived CLL 8 years after sibling donor SCT for CML. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(10): 687–688.
16. Flandrin-Gresta P, Callanan M, Nadal N et al. Transmission of leukemic donor cells by allogeneic stem cell transplantation in a context of familial CLL: should we screen donors for MBL? *Blood* 2010; 116(23): 5077–5078.
17. Kostnidren.cz [online], Český Národní Registr Dárců Dřeně (ČNRDD). Last update: 2011 August 31, cited 2011 September 3. Dostupné z: <http://www.kostnidren.cz/registr>.
18. Vokurka S, Koza V, Jungová A et al. Výskyt malignit a dispenzarizace dárců krvetvorných buněk – výsledky sledování Hematologicko-onkologického oddělení FN Plzeň a Českého národního registru dárců dřeně. *Klin Onkol* 2012; 25(1): 42–46.

Informace z České onkologické společnosti

Výroční zprávu předsedy České onkologické společnosti za období červen 2011 až duben 2012 pro shromáždění členů ČOS na BOD, Zápis ze shromáždění členů České onkologické společnosti J. E. Purkyně, konané 20. dubna 2012 v rámci Brněnských onkologických dnů a Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 15. 5. 2012 v Thomayerově nemocnici v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Klinický registr BREAST

Grell P.¹, Hejduk K.², Vyzula R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

² Institut biostatistiky a analýz, MU Brno

Klinický registr BREAST existuje od dubna 2011 a je zaměřen na sběr epidemiologických a klinických dat pacientek s diagnózou karcinomu prsu, u kterých byla aplikována cílená léčba. Vznikl sjednocením původních registrů, které byly zaměřeny na jednotlivé léky (trastuzumab, lapatinib, bevacizumab). Cílem registru je sledovat počet pacientek léčených daným preparátem, hodnotit účinnost léčby a její toxicitu. Může také sloužit k odhadům ekonomického charakteru, například pro plánování nákladů na cílenou léčbu. Na zadávání dat se podílí 21 onkologických pracovišť v České republice.

Aktuálně (k 26. březnu 2012) je v registru vedeno 3 585 záznamů. Největší část (3 178 dostatečně vyplněných záznamů) tvoří záznamy pacientek léčených tra-

stuzumabem (Herceptin). Trastuzumab je v České republice schválen k léčbě pacientek s metastatickým (od roku 2001) i časným (od roku 2006) HER2 pozitivním karcinomem prsu. Poslední kalkulovaný odhad mluví o HER2 pozitivitě v rámci České republiky v rozsahu 13,3 % [1], což představuje ročně cca 800 nově diagnostikovaných pacientek s HER2 pozitivním karcinomem prsu (z toho více než 700 s časným karcinomem). Z obr. 1 je patrné, že celkový počet pacientek léčených trastuzumabem se v letech 2010 a 2011 relativně stabilizoval, přesto ale značná část pacientek není trastuzumabem léčena (v neo/adjuvanci přes 30 %, u metastatického postižení ještě víc pacientek). Minimálně v případě neo/adjuvantní léčby trastuzumabem (kdy můžeme hovořit o kurativním záměru)



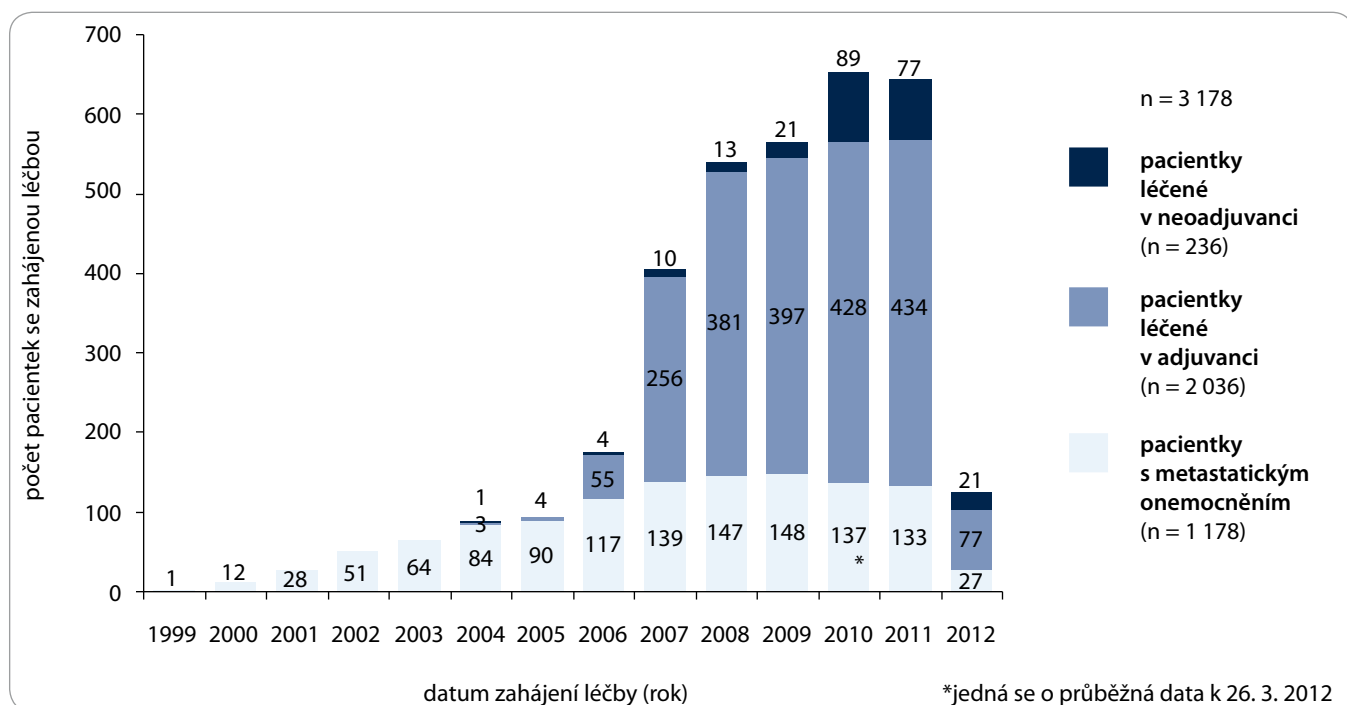
MUDr. Peter Grell

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

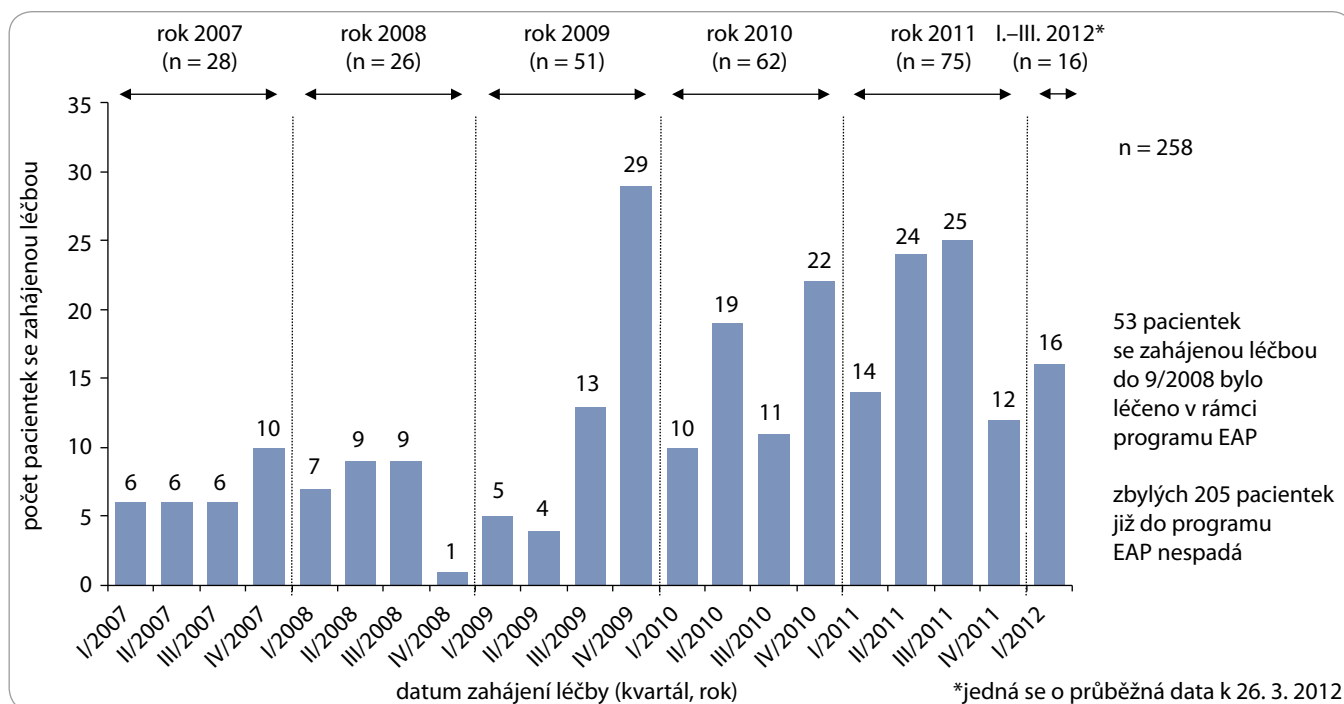
Obdrženo/Submitted: 25. 5. 2012

bychom se měli snažit přiblížit se predikovaným hodnotám.

Pacientky léčené trastuzumabem v adjuvanci (analyzováno 1 871 záznamů) měly v době diagnózy průměrný věk 54 let (v rozpětí 22–83 let). Postižení axilárních uzlin bylo diagnostikováno u 53,9 % pacientek. U 25,8 % byla léčba trastuzumabem zahájena v monoterapii.



Obr. 1. Počet pacientek léčených trastuzumabem v různých fázích onemocnění – rok zahájení léčby.



Obr. 2. Počty pacientek dle zahájení léčby lapatinibem.

pii a u většiny pacientek (85,5 %) v 3týdenním režimu. Data z amerických studií prokazují, že konkomitantní podávání trastuzumabu a chemoterapie dosahuje lepších výsledků než sekvenční podávání. Medián délky podávání trastuzumabu byl 11,7 měsíce. Více než 80 % pacientek řádně ukončilo terapii, u 3,3 % došlo během léčby k relapsu onemocnění. Pro toxicitu léčby ukončilo terapii 6,4 % pacientek, z toho se kardiotoxicita objevila celkově u 3 % pacientek, což jsou data srovnatelná s literaturou. Podobně srovnatelné jsou i parametry přežití: 4letý DFS je 85,9 % a OS 89,2 %.

Analýza léčby trastuzumabem u pokročilého onemocnění zahrnuje 1 178 pacientek. Průměrný věk byl 56 let (v rozpětí 23–85 let). V rámci 1. linie léčby byl trastuzumab podán u 67 % pacientek, jako 2. linie u 22 % nemocných. Z toho u desetin pacientek byla léčba zahájena monoterapií, zbývající pacientky byly léčeny v kombinaci s chemoterapií a malá část s hormonoterapií. Toxicita terapie byla zaznamenána u 14,1 %, z toho kardiotoxicita jen u 1,8 % pacientek. Míra nejlepší dosažené odpovědi byla následující: kompletní odpověď u 22,8 % (poměrně vysoký podíl), parciální odpověď u 32 %, což představuje ORR v roz-

sahu 54,8 %. Onemocnění nereagovalo na léčbu a progredovalo u necelé desetin pacientek. Medián přežití bez progresu onemocnění činí 16,5 měsíce a celkové přežití 36,1 měsíce.

V neoadjuvanci bylo trastuzumabem léčeno 236 pacientek, jejichž průměrný věk byl 51 let. Pouze u 2 pacientek onemocnění během léčby progredovalo a jedna ukončila léčbu pro nežádoucí účinky. Údaje o čase do relapsu a dosažené míře patologické kompletní odpovědi nejsou zatím dostupné.

Část registru věnující se léčbě lapatinibem (Tyverb®) obsahuje 258 záznamů. Lapatinib je schválen k léčbě pacientek s pokročilým HER2 pozitivním karcinomem prsu po selhání léčby taxanem, antracyklinem a trastuzumabem, a to v kombinaci s kapecitabinem. U hormon-dependentního karcinomu prsu je možné podávat lapatinib v 1. linii v kombinaci s inhibitory aromatáz. Počet pacientek zařazených v jednotlivých letech postupně narůstá (obr. 2). Průměrný věk pacientek je 55 let (22–79 let). Většina pacientek (37,4 %) zahájila léčbu v rámci 2. linie léčby, ve 3. linii to bylo 28,8 %. Pouze u 2 pacientek byla léčba zahájena v kombinaci s hormonoterapií, dominovala kombinace s kapecita-

binem (93,4 %). U 25,5 % pacientek se během léčby vyskytly nežádoucí účinky, nejčastěji průjem (12,8 %), kožní toxicita (11,2 %), nevolnost/zvracení (5,4 %) a hepatotoxicita (3,1 %); pouze 7,7 % pacientek muselo léčbu kvůli toxicitě ukončit. Nejlepším dosaženým efektem byla kompletní odpověď u 5,6 % a parciální remise u 16,4 % pacientek, tedy celková míra odpovědi 22 %. Onemocnění při léčbě progredovalo u 16,9 % pacientek. Medián přežití bez progresu onemocnění byl 7,1 měsíce a medián celkového přežití 16,8 měsíce, což jsou data shodná s registrační studií.

Léčba bevacizumabem je i přes zrušení indikace americkou FDA nadále široce diskutovaná. V České republice je bevacizumab schválen k léčbě v kombinaci s paklitaxelem nebo kapecitabinem v 1. linii u HER2 negativního karcinomu prsu. V registru je vedených 95 pacientek, nejvíce z nich zahájilo léčbu v roce 2010 (48 pacientek), v roce 2011 jich bylo již jen 20. Tyto počty byly ovlivněny jednak kontroverzními výsledky jednotlivých studií fáze III s bevacizumabem, ale i politikou regulačních orgánů. Z registru je patrné, že přibližně 75 % pacientek zahájilo léčbu v 1. linii, stejný poměr zahájil léčbu v kombinaci s pakli-

taxelem. Léčba byla výborně tolerovaná, pouze jedna pacientka musela léčbu předčasně ukončit, u dvou pacientek se vyskytla trombembolická příhoda; krvácivé komplikace ani perforace v oblasti GIT nebyly zaznamenány. Kompletní odpovědi dosáhlo 14,3 % a parciální odpovědi 30,8 % pacientek (ORR 45,1 %). Medián přežití bez progresu byl 8,5 měsíce, medián celkového přežití ještě nebyl do-

sažen, ale jednoletého přežití dosáhlo 67,6 % pacientek.

Z výsledků analýz vyplývá, že parametry odpovědi na léčbu, přežití a profil toxicity pro jednotlivé preparáty jsou srovnatelné s výsledky provedených klinických studií, což svědčí o správné indikaci a vedení léčby. Registry tak představují vhodný nástroj ke sledování výsledků léčby v běžné

klinické praxi a zároveň vypovídají o rozsahu indikací této nákladné onkologické léčby.

Literatura

1. Ryška A, Hejduk K, Fabián P et al. Korekce populačních predikcí počtu HER-2/neu pozitivních karcinomů prsu u žen na základě analýzy dat histologického registru karcinomů prsu (MAGISTER). XXXVI. Brno: Brněnské onkologické dny a XX. Konference pro sestry a laboranty, 19.–21. duben 2012. Abstrakt 013.

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., se dožívá jubilea

Konopásek B.

Onkologická klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Dožívá se...

Osobně jsem odpůrcem veškerých snah sestavovat žebříčky kvality onkologických pracovišť na základě výpovědi pacientů, ale i odborných posudků vydaných tzv. lékařskými experty. Ještě problematičtější se mi jeví oceňování jednotlivců. Titulky v denním tisku „Onkolog roku“, „U koho byste se chtěl léčit?“, „Nejvýznamnější onkologové“ dávají čtenáři často klamné informace a ve skutečnosti mu v jeho mezní situaci nepomáhají. Osobnost odborně zdatná a současně i lidská se za jejího života hodnotí většinou jen velmi obtížně. Něco jiného je zastavit se v okamžiku výrazného životního jubilea jedince, abychom mohli bilancovat. Úmyslně zapomeneme na těžkosti, neúspěchy a osobní nevráživost. Budeme vypočítávat všechny mety, kterých dosáhl, zásluhy nejen pro vlastní pracoviště, ale i pro celý obor, jeho uznání u nás, v zahraničí a budeme mu přát hodně zdraví a zdar pro budoucí práci. A již jsem u jména prof. MUDr. Luboše Petruželky, CSc. Narodil se před 60 lety, absolvoval základní školu, gymnázium a začal studovat na Lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Po promoci v roce 1976 nastoupil na Onkologickou kliniku, kde působí dodnes. Zprvu jako sekundář, později jako asistent, docent, profesor a dnes již 12 let jako její přednosta. Během 36 let se jeho jméno objevilo na více než 300 titulech vědeckých prací. Stal se autorem nebo spoluautorem samostatných monografií, skript a jiných učebnic. Vedl a dosud vede řadu výzkumných projektů, stojí v čele pracov-

ních týmů jak klinického, tak i experimentálního charakteru. Jako příklad bych uvedl, že založil „Projekt 35“ orientovaný na mladší ženy s karcinomem prsu. Jeho přednášková činnost je velmi rozsáhlá a jen stěží ji mohu vyčíslit. S těmito aktivitami úzce souvisí jeho pedagogické pregraduální působení na Lékařské fakultě i postgraduální činnost na půdě doškolovacích pracovišť. Stal se členem vědecké rady UK, grantové komise IGA, examinační komise pro klinickou onkologii, předsedou Specializační oborové rady, členem výboru Onkologické společnosti, členem redakční rady řady vědeckých časopisů. Jeho aktivní členství v mezinárodních společenstvích je obsáhlé. Patří k organizátorům, zakladatelům a opakovaně k prezidentům Central European Lung Cancer Conference, je členem společností ESMO, ESGO, ASCO, IASLC, EORTC, LCCG a dalších.

V neposlední řadě se musím zmínit o tom nejdůležitějším: Je dobrým lékařem. I když je prof. Petruželka znám svou nedochvilností, na svou ambulanci nikdy nezapomene. Dokladem je přeplněná chodba pacientů, kteří odmítají přejít do jiné ambulance a čekají na svého lékaře do pozdních odpoledních hodin. Dnes už téměř raritně je pouze jednou ženatý a má dvě milované dcery (dvojčata Aničku a Lenku). Je aktivním sportovcem v tenise, basketbale a lyžování. V golfu má hendikep 28.

Na závěr mi dovozte malou osobní vzpomínku. Bylo to někdy v 80. letech minulého století. Jeli jsme tehdy společně s hematologem na konferenci s hematatoonkologickou tematikou. Cesto-



vali jsme vlakem a naši skupinu vedl doc. MUDr. Friedmann z I. interní kliniky. Byl to velmi vážený, přísný a uznávaný lékař. Asi mu nebylo příliš po chuti vtipkování, které jsem vedl s prof. Petruželkou s cílem ukrátit si dlouhou chvíli. Koukám z okénka a komentuji, co vidím: „Velké Strečno v celé kráse.“ „Já zase malé Strečno na druhé straně,“ opáčí Luboš. „Hele, flekatá koza,“ (já.) „Tady je kráva a nemá rohy!“ (Luboš.) Asi po hodině vlak nečekaně zastavuje. Luboš vyhlédne opět z vlakového okénka: „Jéje, my nemáme lokomotivu!“ „A teď už toho mám dost, váš humor je nemístný a nemíním ho poslouchat,“ prohlašuje slovný docent a současně se dívá z okénka. Lokomotiva je skutečně pryč. Utrhla se, odjela a my stojíme na mezi zcela opuštěni.

doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.

Onkologie v obrazech

Miliární plicní rozsev



Obr. 1. Sumační snímek hrudníku – retrospektivní popis: V obou plicních křídlech mnohočetná drobná, místy až splývající ložiska do vel. 8 mm. Srdeční stín je normální velikosti a konfigurace. Mediastinum nerozšířeno. Hily cévně konfigurované, pravý masivnější. Cévní kresba přiměřená. Bránice je hladká, v obvyklé výši. Zevní brániční úhel vpravo lehce otupen, vlevo volný. Zachycený skelet bez patologických změn. Re: drobněložiskový proces v obou plicních křídlech – miliární MTS diseminace v.s., otupený zevní brániční úhel vpravo.



Obr. 2. Obrázek drobněložiskového MTS procesu, patrný na CT řezu o 3 dny později.



MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

MUDr. Kateřina Stískalová

Oddělení radiologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: kstiskalova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 5. 2012

Stručný popis případu: Muž, narozen 1974, profesí lékař, došetřovaný v Masarykově onkologickém ústavu pro mnohočetný ložiskový proces jaterní a miliární metastatický rozsev plicní. Z cílené jaterní biopsie histologicky potvrzena diagnóza cholangiocelulárního karcinomu. Rychlá progresse onemocnění, léčba symptomatická, úmrtí pacienta nastalo do 3 měsíců od vzniku prvních příznaků nemoci. V anamnéze autoimunitní hepatitida s přechodem do aktivní mikronodulární jaterní cirhózy, pozitivita ASMA (Anti-Smooth Muscle Antibody), st.p. dlouhodobé terapie Imuran + Prednison.

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

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



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



Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety, AFINITOR® 10 mg tablety

Složení: Léčivá látka: Everolimus 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** *Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. *Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (>65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkým poškozením jater (třída B podle Childovy-Pughovy klasifikace) by měla být dávka snížena na 5 mg denně, u pacientů s těžkým poškozením jater (třída C podle Childovy-Pughovy klasifikace) se podávání Afinitoru nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** U 12 % pacientů užívajících Afinitor byla popsána nefekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do zlepnutí příznaků. Při léčbě Afinitem mohou být pacienti náchylnější k bakteriální, plísňové nebo zloplazárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivity virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, nebo peroxid. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efusní pumpy P-glykoproteinu (P-gP). *Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. *Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo P-gP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klaritromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/P-gP. Induktory CYP3A4 nebo P-gP, které mohou

snížovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo P-gP. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Everolimus se nedoporučuje podávat těhotným ženám ani ženám ve fertilním věku, které neužívají účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anemie, trombocytopenie, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, anorexie, dyzgeusie, bolesti hlavy, pneumonitida, dušnost, epistaxe, kašel, stomatitida, průjem, slizniční zánět, zvracení, nauzea, vyrážka, suchá kůže, svědění, onemocnění nehtů, únava, astenie, periferní otoky, horečka. Časté: leukopenie, lymfopenie, neutropenie, diabetes mellitus, hypofosfatemie, hypokalemie, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, nespavost, konjunktivitida, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, plicní embolie, hemoptýza, sucho v ústech, bolesti břicha, bolest v ústech, dysfagie, dyspepsie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, palmoplantární erytrodysestazie (hand-foot syndrom), erytém, kožní exfoliace, akneiformní dermatitida, onychoklaze, kožní léze, mírná alopecie, artralgie, zvýšená hladina kreatininu, selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), proteinurie, bolest na hrudi. Méně časté: plicní embolismus. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg. číslo: Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. Datum registrace: 03.08.2009. Datum poslední revize textu SPC: 03/2012. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, indikace léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro indikaci léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění nebyla úhrada dosud stanovena.

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

Literatura: 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther. 9(6), 705-717 (2009). 2. J of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6. June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 3/2012

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
Mgr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, 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. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Pužanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha

prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Brno

Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2012

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

Odpovědná redaktorka: Bc. Gabriela Gubíková, e-mail: gabriela.gubikova@ambitmedia.cz.

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

Grafická úprava: Miroslav Chudík. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary, Mgr. Kristína Pavlendová.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2012 činí 540 Kč (22 eur).

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

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Alexandra Manová, e-mail: alexandra.manova@ambitmedia.cz, tel.: 724 811 983.

Rukopisy zasílejte na adresu:

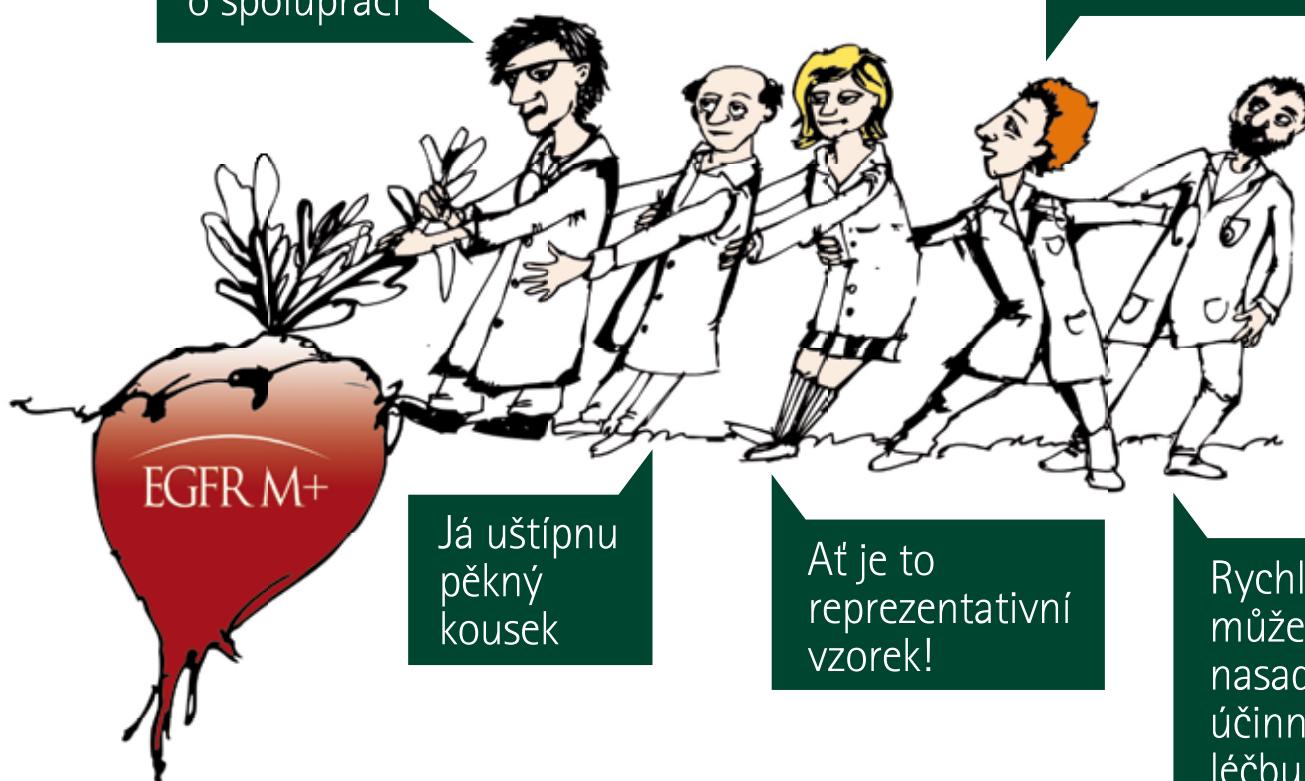
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

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

Toto číslo vychází 15. 6. 2012.

Prosím Vás
o spolupráci

Prosím o dostatek
kvalitní DNA!



Já uštípnu
pěkný
kousek

Ať je to
reprezentativní
vzorek!

Rychle, ať
můžeme
nasadit
účinnou
léčbu

Rychlost a kvalitní spolupráce dává šanci



Zkrácená informace o přípravku Iressa®: Léčivá látka: gefitinibum. **Indikace:** IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. **Dávkování:** Jedna 250 mg tableta jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí a adolescentů hodnocena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení. **Interakce:** Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu, které může být klinicky relevantní. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu a tím snižovat účinnost přípravku IRESSA, proto by jejich podávání mělo být vyloučeno. U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení. **Zvláštní upozornění:** Pacienti se středně závažným až závažným poškozením jater v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Byly hlášeny jednotlivé případy GIT perforace u pacientů s existujícími rizikovými faktory. IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (zahrnující vyrážku, akné, suchou kůži a svědění). Další hlášené nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, slabost, krvácení (např. krvácení z nosu a krev v moči), intersticiální plicní nemoc, změny jaterních parametrů (zvýšení ALT, AST a celkového bilirubinu), proteinurie a alopecie. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení. Kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel registrace:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/09/526/001, EU/1/09/526/002. **Datum revize textu:** 2. 8. 2011. **Referenční číslo dokumentu:** 02082011API. Registrovaná ochranná známka IRESSA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2011. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Úplnou informaci pro preskripci naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Smíchov Gate – Prague, Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel. 222 807 111, www.astrazeneca.cz.

Reference:

1. Mok TS et al. New Engl J Med 2009; 361(10): 947–957.
2. Maemondo M et al. N Engl J Med 2010; 362: 2380–2388.
3. Mitsudomi T et al. Lancet Oncol 2010; 11: 121–128.

EGFR M+ pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor



Nově hrazeno
od 1. 7. 2012
v 1. linii
léčby pacientů
s CML-CP

Na základě rozhodnutí SÚKL ze dne 26. 4. 2012

Zkrácená informace Tasigna® 150 mg tvrdé tobolky Tasigna® 200 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje 150 mg nebo 200 mg nilotinibum (jako hydrochlorid monohydrát). **Indikace:** Tasigna 150 mg a Tasigna 200 mg je indikována k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií s přítomností philadelphského chromozomu (Ph chromozom) v chronické fázi. Tasigna 200 mg je rovněž indikována k léčbě dospělých pacientů s chronickou a akcelerovanou fází CML s přítomností philadelphského chromozomu, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předcházející léčbu zahrnující imatinib. Data o účinnosti u pacientů s CML v blastické krizi nejsou k dispozici. **Dávkování:** 300 mg 2x denně u nově diagnostikovaných pacientů s CML v chronické fázi. 400 mg 2x denně u pacientů s chronickou nebo akcelerovanou fází CML, kteří jsou rezistentní nebo nesnášeli předcházející léčbu zahrnující imatinib, Tasigna by měla být podávána 2x denně přibližně po 12 hodinách a nesmí být užívána spolu s jídlem. Dvě hodiny před užitím dávky a alespoň jednu hodinu po užití dávky by neměla být požitá žádná potrava. Užívání u pediatrických pacientů se nedoporučuje. U starších pacientů a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nejsou žádná omezení. Pacienti se zhoršenou funkcí jater by měli být léčeni s opatrností. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nilotinib nebo kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku. **Zvláštní upozornění:** Léčba Tasignou je doprovázena trombocytopenií, neutropenií a anemií. Myelosuprese byla zpravidla reverzibilní a obvykle zvládnutá dočasným vysazením přípravku nebo snížením dávky. Kompletní vyšetření krevního obrazu by mělo být prováděno v prvních 2 měsících léčby každé dva týdny a dále pak jednou měsíčně, nebo podle klinické indikace. Pozornost je třeba věnovat pacientům s prodlouženým QTc intervalem (nebo s rizikem), jako jsou pacienti s hypokalemií, hypomagnezemií, s kongenitálním syndromem dlouhého QT intervalu, pacienti užívající antiarytmika nebo jiné látky, které prodloužují QT interval. U pacientů s imatinib-rezistentní nebo intolerantní CML v chronické fázi nebo akcelerované fázi, u nichž se v minulosti vyskytlo onemocnění srdce nebo významné kardiální rizikové faktory, se vyskytly méně časté případy náhlých úmrtí. Významné prodloužení QT intervalu se může objevit při současném nesprávném užívání se silnými inhibitory CYP3A4 a/nebo léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval, a/nebo s potravou. Hypokalemie nebo hypomagnezémie musí být upraveny před podáním Tasigny a měly by být pravidelně sledovány během léčby. Pozornost je třeba věnovat pacientům s jaterním poškozením, s anamnézou pankreatitidy. Tasigna se nedoporučuje během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Ženy ve fertilní věku by měly užívat účinnou kontracepci. Při podávání pacientům s totální gastrektomií by mělo být zvažováno častější sledování. *Před započítáním léčby je doporučená úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (TLS). *Nedoporučuje se užívání přípravku Tasigna u pacientů s dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, těžkou nedostatečností laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy. **Interakce:** Pozornost je třeba u pacientů léčených antiarytmiky a jinými látkami, které mohou prodloužovat QT interval. Neměly by být současně podávány silné inhibitory CYP3A4, včetně ketokonazolu. Středně silným inhibitorům CYP3A4 je třeba věnovat pozornost. Současné podání nilotinibu a imatinibu má mírný inhibiční účinek na CYP3A4 nebo P-gp. Rifampicin (silný induktor CYP3A4) a nilotinib se nesmí užívat současně. Souběžné podávání jiných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a třezalka) může také snižovat expozici nilotinibu. V případě potřeby může být Tasigna užívána současně s esomeprazolem nebo jinými inhibitory protonové pumpy.

Nilotinib je relativně silným inhibitorům CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 a UGT1A1. Doporučuje se opatrnost, především při souběžném užívání nilotinibu s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index. Při souběžné léčbě warfarinem se doporučuje kontrola farmakodynamických ukazatelů warfarinu (INR nebo PT) minimálně během prvních 2 týdnů od zahájení. Absorpce Tasigny je zvýšena při současném příjmu potravy s následným zvýšením koncentrace v séru. Grapefruitová šťáva a jiné potraviny, o kterých je známo, že inhibují CYP3A4, by neměly být požívány. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: bolesti hlavy, nauzea, svědění, myalgie, únava, neutropenie, trombocytopenie. Časté: zácpa, průjem, zvracení, bolest v nadbřišku, bolest břicha, dyspepsie, alopecie, suchá kůže, artralgie, spasmus svalů, bolest končetin, astenie, periferní otoky, folikulitida, kožní papilom, lymfopenie, hypokalemie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hyperglykemie, hypofosfatemie, anorexie, snížení chuti k jídlu, nespavost, stavy úzkosti, závratě, hypoestezie, svědění očí, konjunktivitida, suchost očí, vertigo, arytmie (zahrnující tachykardii, fibrilaci síní, ventrikulární extrasystoly, sinusovou bradykardii), prodloužení QT intervalu na EKG, palpitace, hypertenze, návaly (zčervenání), dušnost, kašel, nadýmání, abdominální dyskomfort, poruchy chuti, plynatost, abnormální jaterní funkce, erytém, hyperhidróza, pohmožděnin, akné, dermatitida (včetně alergické a akneiformní), noční pocení, bolest kostí, bolest zad, bolest ve slabínách, horečka, bolest na prsou (zahrnující bolesti na prsou jiného než srdečního původu), hrudní dyskomfort, snížení hladiny hemoglobinu, snížení počtu krevních destiček, zvýšená amyláza v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená tělesná hmotnost. ***Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30° C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** měsíční balení 112 tobolek. **Poznámka:** Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Reg.č.:** EU/1/07/422/001 006. **Datum registrace:** 19. 11. 2007. **Datum poslední revize textu SPC:** 12/2011. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham, West Sussex, Velká Británie.

Novartis s.r.o., Pharma
Gemini, budova B; Na Pankráci 1724/129; 140 00 Praha 4
tel.: 225 775 111; fax: 225 775 222
www.novartis.com

 **NOVARTIS**

