

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Mutace BRAF: nový přístup k cílené léčbě melanomu

Sarkómy maternice – přehľad

Prognostické faktory konvenčního osteosarkomu dospělých pacientů



Slovenská
onkologická
spoločnosť

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

ročník 25 | 2012 | číslo **5**

I tak může vypadat zmenšení nádoru

Prodloužené přežití dosažené léčbou přípravkem Erbitux® u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru a vykazujícím gen KRAS divokého typu, je spojeno s časnou regresí nádoru.^{1,2} Tato léčba přináší také úlevu od symptomů nemoci, a tím zlepšení kvality života pacientů.³ Regrese nádoru je tak prvním krokem k dosažení Vašich léčebných cílů.⁴

Merck Serono Oncology | Combination is key™

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok

Léčivá látka: cetuximabum. **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 těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. 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. Před zahájením kombinační léčby se musí vzít v úvahu kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** 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. V kombinaci s lokální

radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychium). **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:** 08/2012. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. Piesseaux H et al. ASCO GI 2011 (Abstract 398). 2. Piesseaux H et al. ESMO 2010 (Abstract 596P). 3. Au H-J. J Clin Oncol 2009; 27:1822-1828. 4. Buyse M et al. Lancet 2000; 356:373-378.

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
E-mail: erbitux@merck.cz

Vážení autoři a čtenáři,

dlouhodobé **první místo**, které si časopis **Klinická onkologie** udržuje v anketách sledování „popularity“ odborných časopisů s onkologickou problematikou a v návštěvnosti jejich internetových stránek, je jistě i důsledkem zvyšující se kvality časopisu. Po změně jeho grafické podoby a vstupu do databáze PubMed/MEDLINE, přicházíme s další zásadní změnou, od které si postupně slibujeme další zlepšení služeb časopisu vůči autorům a čtenářům. **Časopis Klinická onkologie přechází od 1. října 2012 na elektronický redakční systém.** Vybrali jsme systém, který byl vyvinutý pro správu a publikování v odborných časopisech v rámci projektu Public Knowledge Project (<http://pkp.sfu.ca>), jenž vznikl na základě spolupráce několika významných světových vzdělávacích institucí: Simon Fraser University Library, Stanford University, University of Pittsburg, Canadian Centre for Studies in Publishing a California Digital Library.

Od zavedení tohoto systému si v první fázi slibujeme zejména zlepšení kontaktu časopisu s autory příspěvků a jejich recenzenty. Pevně věříme, že se i zkrátí doba recenzního řízení. Zprovozněním dalších částí systému chceme docílit propojení jednotlivých publikovaných článků s databází PubMed tak, aby si čtenáři mohli otevřít publikaci našeho časopisu přímo ze stránky „PubMedu“.

V souvislosti s přechodem na elektronický redakční systém jsme museli **změnit instrukce pro autory** a dále jsme připravili i **instrukce pro vkládání příspěvků do redakčního systému**. Oba texty naleznete na konci tohoto čísla a dále na internetových stránkách časopisu: www.linkos.cz a www.eonkologie.cz. **Do elektronického redakčního systému lze vstoupit přímo prostřednictvím internetové stránky** <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>. Přihlášení do redakčního systému vyžaduje, aby se autor příspěvku nebo recenzent nejprve v systému zaregistroval. Registrace i vkládání příspěvku je velmi snadný proces a všechny potřebné informace jsou obsaženy ve výše zmiňovaných instrukcích. Protože všechny začátky mohou být těžké a některé problémy se mohou objevit až „za provozu“, dovolujeme si Vás požádat o případnou trpělivost a o připomínky a podněty (e-mail: klinickaonkologie@mou.cz), které by mohly vést k dalšímu zlepšování systému.

Pevně věříme, že budete s redakčním systémem spokojeni!

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

Nový rozměr

v léčbě renálního karcinomu



Inlyta[®]
axitinib

ve 2. linii mRCC*

*po sunitinibu nebo cytokinech

Zkrácená informace o přípravku INLYTA 1 mg, 5 mg potahované tablety

Léčivá látka: Axitinibum 1 mg nebo 5 mg v jedné tobole. **Indikace:** Léčba dospělých pacientů s pokročilým renálním karcinomem po selhání předchozí léčby sunitinibem nebo cytokiny. **Dávkování a způsob podávání:** zahajovací dávka 5 mg 2x denně perorálně, po 2 týdnech lze zvýšit na 7 mg 2x denně pokud krevní tlak pacienta není > 150/90 mmHg. Po dalších 2 týdnech lze zvýšit na maximální dávku 10 mg 2x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivo nebo pomocné látky. **Zvláštní upozornění:** hlášena hypertenze – doporučena monitorace krevního tlaku, hlášeny dysfunkce štítné žlázy – nutno monitorovat, doporučena opatrnost u pacientů s arteriálními a venózními tromboembolickými příhodami v anamnéze. Hlášeno zvýšení hodnot hemoglobinu a hematokritu, krvácivé příhody, gastrointestinální perforace, tvorba píštělí, komplikace při hojení ran, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, proteinurie, zvýšení ALT, AST a bilirubinu. Léčivý přípravek obsahuje laktózu. **Interakce:** S inhibitory či induktory CYP3A4/5, CYP 1A2 a CYP2C19 **Těhotenství a kojení:** Studie neprováděny, nedoporučeno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Studie neprováděny. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější: průjem, hypertenze, únava, dysfonie, nauzea, snížená chuť k jídlu, syndrom palmární-plantární erytrodysestázie. **Předávkování:** Neexistuje specifická léčba. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 26 nebo 56 tablet v Al/al blistru. 180 tablet v HDP lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/12/777/001-006. **Datum poslední revize textu:** 03.09.2012. **Výdej léčivého přípravku** je vázán na lékařský předpis. **Přípravek dosud není hrazen** z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

Souhrnné údaje o přípravku jsou k dispozici na adrese:

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5
tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

ONC - 2012.02.003

 **Oncology**

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

Mutace BRAF: nový přístup k cílené léčbě melanomu 323

BRAF Mutation: a Novel Approach in Targeted Melanoma Therapy

Arenbergerová M., Puzanov I.

Hmotná podstata genetických informací – nukleové kyseliny 329

The Substance of Genetic Information – Nucleic Acids

Brdička R.

Dabrafenib: nový inhibitor hyperaktivní kinázy B-RAF 333

Dabrafenib: the New Inhibitor of Hyperactive B-RAF Kinase

Heneberg P.

Sarkómy maternice – prehľad 340

Uterine Sarcomas – a Review

Klačko M., Babala P., Mikloš P., Zuzák P., Chorváth M., Ondrušová M., Ondruš D.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Prognostické faktory konvenčního osteosarkomu dospělých pacientů 346

Analysis of Prognostic Factors in Osteosarcoma Adult Patients, a Single Institution Experience

Adámková Krákorová D., Veselý K., Zambo I., Tuček Š., Tomášek J., Jurečková A., Janiček P., Černý J., Pazourek L., Ondrůšek Š., Selingerová I.

Neoplastické účinky indometacínu v N-metyl-N-nitrozoureu indukovanéj mamárnej karcinogénze u samíc potkanov 359

Neoplastic Effect of Indomethacin in N-methyl-N-nitrosourea Induced Mammary Carcinogenesis in Female Rats

Kubatka P., Kalická K., Bojková B., Ahlers I., Ahlersová E., Pěč M.

Preoperative Radiotherapy of Locally Advanced Rectal Cancer: Clinical Outcome of Short-Course and Long-Course Treatment with or without Concomitant Chemotherapy 364

Predoperačná rádioterapia lokálne pokročilého karcinómu rekta: klinické výsledky krátkodobej

a dlhodobej liečby s alebo bez konkomitantnej chemoterapie

Krajcovicova I., Boljesikova E., Sandorova M., Zavodska A., Zemanova M., Chorvath M., Ondrus D.

Význam stanovovania expresie DNA reparačných mechanizmov u nemalobunkového karcinómu pľúc 370

Importance of Expression of DNA Repair Proteins in Non-Small-Cell Lung Cancer

Rybárová S., Muri J., Hodorová I., Vecanová J., Benický M., Piovarči D., Janík P., Mihalik J., Mirossay L.

KAZUISTIKA | CASE REPORT

- Septické komplikace intravenózních portových systémů – kazuistiky a přehled literatury** 375
Bloodstream Infections of the Intravascular Access Devices – Case Reports and Review of the Literature
Sochor M., Pelikánová Z., Šercl M., Mellanová V., Lazarov P. P., Fáčková D.

AKTUALITY Z REGISTRŮ | REPORTS FROM CLINICAL REGISTRIES

- Klinický registr TULUNG** 383
TULUNG Registry
Špelda S., Skříčková J., Bortlíček Z., Hejduk K., Pešek M., Zatloukal P., Kolek V., Salajka F., Koubková L., Tomášková M., Grygárková Y., Havel L., Hrnčiarik M., Zemanová M., Sixtová D., Roubec J., Čoupková H., Košatová K.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

- Další pozitivní studie u karcinomu ovaria** 386
Another Positive Study of Ovarian Carcinoma
Chovanec J.

INFORMACE | NEWS

- Instrukce pro autory – příprava příspěvku k publikování v časopisu Klinická onkologie** 387
Instrukce pro autory – odeslání příspěvku k publikování v časopisu Klinická onkologie 391

RŮZNÉ | VARIOUS

- Onkologie v obrazech** 394
Generalizovaný Kaposiho sarkom
Svoboda M., Grell P., Němeček R., Šachlová M., Šlampa P.

Objevte účinnost, s jakou přípravek **VOTRIENT** (pazopanib) působí u pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání*

* Přípravek Votrient (pazopanib) je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání (soft tissue sarcoma, STS), kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u nich došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo) adjuvantní terapii.

Účinnost a bezpečnost přípravku byla stanovena pouze pro určité histologické subtypy STS (viz bod 5.1 v SPC).

V pivotalní studii fáze III **VOTRIENT** prokázal signifikantní zlepšení v přežití bez progresce onemocnění (PFS) s mediánem PFS 20 týdnů (95% CI: 17,9; 21,3) vs. 7 týdnů v rameni s placebem (95% CI: 4,4; 8,1), HR 0,35 (95% CI: 0,26; 0,48; $p < 0,001$) u pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání předléčených chemoterapií.¹

VOTRIENT je užíván perorálně v jedné denní dávce.¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Votrient 200 nebo 400 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Pazopanibum 200 mg. **INDIKACE:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytotoxické látky pro pokročilé onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo) adjuvantní terapii. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pazopanibu u obou indikací je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater před zahájením léčby je doporučeno zahajovat 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 (statinů) zvyšuje riziko zvýšení hladiny ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** 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. V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolované bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. **INTERAKCE:** Vzhledem k riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorů protonové pumpy (esomeprazol) viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem 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 a infarkt myokardu, kardální dysfunkce, gastrointestinální perforace a píštěl, prodloužení QT intervalu a plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení, tromboembolická nemoc, pneumothorax. 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 a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, zvýšení hladiny ALT a AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, bolest hlavy, závrať, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spasmy, 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:** 30. 8. 2012. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a v indikaci renální karcinom je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci sarkomy měkkých tkání není léčba z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud hrazena (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. Poslední aktualizace potvrzené.

Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com.

SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 9. 2012.

GlaxoSmithKline s.r.o., City Green Court, Hvězdova 1734/2C, Praha 4, Tel: 222 001 111, fax: 222 001 444, e-mail: cz.info@gsk.com, www.gsk.cz, www.zdravi.gsk.cz

Použitá literatura:

1. Souhrn údajů o přípravku Votrient, GlaxoSmithKline, srpen 2012



GlaxoSmithKline
Oncology

členská
společnost



Asociace inovativního
farmaceutického průmyslu



Votrient®
pazopanib

Světlo na cestu vpřed

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: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** *Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitory aromatáz.* Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepříjemné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů 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 neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do zlepšení příznaků. Při léčbě Afinitoru mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace 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 precitlivlosti. 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 a galaktózy by tento léčivý přípravek neměl užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, neflavinavir, erythromycin, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol,

diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitoru méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** *Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. * Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **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 únavu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, trombocytopenie, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, anorexie, dysgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, dušnost, epistaxe, kašel, stomatitida, průjem, slizniční zánět, zvracení, nauzea, vyrážka, suchá kůže, svědění, onemocnění nehtů, únavu, astenie, periferní otoky, horečka. Časté: leukopenie, lymfopenie, neutropenie, diabetes mellitus, hypofosfatémie, hypokalemie, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, nespavost, konjunktivitida, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, plicní embolie, hemoptýzy, sucho v ústech, bolesti břicha, bolest v ústech, dysagie, dyspepsie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), erytém, kožní exfoliace, akneiformní dermatitida, onychoklaxe, 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: 07/2012. 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 další indikace (léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů a léčba pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu) nebyla uhrada 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, 07/2012

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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



GIST? Glivec!

Zkrácená informace

GLIVEC® 100 mg GLIVEC® 400 mg potahované tablety

Složení: Léčivá látka: Imatinib mesilas 100 mg nebo 400 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Glivec je indikován k léčbě: Dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukémií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby. Dospělých a dětských pacientů s Ph+ CML s chronickou fází onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem-alfa, nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění nebo v blastické krizi. Dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukémií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií. Dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie. Dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným se změnou genu receptoru pro růstový faktor krevních destiček (PDGFR). Dospělých pacientů se syndromem pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukémií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFR α . Dospělých pacientů s Kit (CD 117) pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními stromálními nádory zažívacího traktu (GIST). Dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit (CD117)-pozitivního GIST nádoru v adjuvantním podání. Dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí operace. **Dávkování:** Léčbu může zahájit pouze lékař specialista se zkušeností s léčbou hematologických malignit a sarkomů. Předepsaná dávka se podává perorálně s jídlem a zapíjí se sklenicí vody. Dávky 400 mg nebo 600 mg by měly být podávány jednou denně, dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně. **Dávkování u CML u dospělých:** Doporučená dávka Glivecu je pro pacienty v chronické fázi CML 400 mg/den. U pacientů s akcelerovanou fází nebo v blastické krizi je doporučená dávka 600 mg/den. Dávku lze zvýšit na 600 mg nebo 800 mg denně u pacientů v chronické fázi onemocnění, na 800 mg denně (400 mg 2x denně) u pacientů s akcelerovanou fází onemocnění nebo v blastické krizi za následujících okolností: při progresi onemocnění; pokud nebylo dosaženo: uspokojivé hematologické odpovědi po 3 měsících léčby, nebo cytogenetické odpovědi po 12 měsících léčby; nebo při ztrátě dříve dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. **Dávkování u CML u dětí:** Dávkování u dětí je v mg na m² tělesného povrchu (mg/m²). U dětí s chronickou fází CML nebo s pokročilou fází CML se doporučuje dávkování 340 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). Podávání léku je možné jednou denně nebo rozdělené do dvou dávek. U dětí je možno uvažovat o vzestupu denní dávky na 570 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). **Dávkování u Ph+ ALL:** Doporučená denní dávka Glivecu je 600 mg/den. **Dávkování u MDS/MPD:** Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den. **Dávkování u HES/CEL:** Doporučená denní dávka Glivecu je 100 mg/den. **Dávkování u GIST:** Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den. **Dávkování u DFSP:** Doporučená denní dávka Glivecu je 800 mg/den. Úprava dávkování nebo přerušení léčby je vyžadováno při výskytu závažných nežádoucích účinků. *Viz úplná informace o přípravku.* **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Při užívání Glivecu s ketokonazolem nebo jinými silnými inhibitory CYP3A4, substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozpětím (např. cyklosporin nebo pimozid) nebo substráty CYP2C9 s úzkým terapeutickým rozpětím (např. warfarin a jiné deriváty kumarinu) je nutné dbát opatrnosti.* Pro možnost závažné retence tekutin se doporučuje pravidelně sledovat hmotnost pacientů. Pravidelně je nutné provádět kompletní vyšetření krevního obrazu. Opatrnost je nutná u pacientů se zhoršenou funkcí jater. Při léčbě imatinibem se vyskytly případy jaterního poškození, kontrola jaterní funkce je nezbytná. Byly hlášeny klinické případy hypotyreózy u pacientů, kterým byla provedena tyreoidektomie a kteří byli substitučně léčeni levotyroxinem. U těchto pacientů je třeba důkladně kontrolovat hladiny TSH. Pacienti se srdečním onemocněním, s rizikovými faktory, příznaky nebo projevy srdečního selhání *a s renálním selháním* by měli být pečlivě sledováni. U pacientů s hypereozinofilním syndromem (HES) a se srdečními potížemi bylo v ojedinělých případech zahájení léčby imatinibem spojeno se vznikem kardiogenního šoku či dysfunkcí levé komory. Pacientům s renální nedostatečností by se měla podávat minimální úvodní dávka. Pacienti se závažnou renální nedostatečností by měli být léčeni s opatrností. Pokud není dávka imatinibu tolerována, může být snížena. Glivec lze v těhotenství použít pouze pokud je to nezbytně nutné. Přípravek by neměl užívat kojící matky. *U dětí a jedinců v prepubertálním věku užívajících imatinib byly hlášeny případy retardace růstu, proto je doporučeno pečlivě sledování růstu dětí léčených imatinibem.* Při řízení nebo obsluze strojů se doporučuje zvýšená opatrnost. *Viz úplná informace o přípravku.* **Interakce:** Při podávání látek zvyšujících koncentraci imatinibu v plazmě – CYP3A4 inhibitorů (ketokonazol, itraconazol, erythromycin, klarithromycin) je nutná opatrnost. Některé látky mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě – CYP3A4 induktory (dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon, třezalka tečkovaná) a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Při podávání Glivecu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem (cyklosporin, pimozid) se doporučuje opatrnost, protože může zvyšovat jejich plazmatickou koncentraci. Podobná opatrnost se doporučuje i při podávání spolu se substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem a s CYP2D9 (warfarin). Obezitnost by měla být uplatněna při současném podávání paracetamolu, zejména při podávání vyšších dávek. *Viz úplná informace o přípravku.* **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: neutropenie, trombocytopenie, anémie, bolesti hlavy, nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolesti břicha, periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka, svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletární bolesti včetně myalgie, artralgie, bolesti kostí, zadržování tekutin a edémy, únava, zvýšení hmotnosti. Časté: pancytopenie, febrilní neutropenie, anorexie, nespavost, závratě, parestezie, porucha chutě, hypestezie, otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění, zrudnutí, krvácení, dušnost, krvácení z nosu, kašel, nadýmání, rozpětí břicha, gastro-ezofageální reflux, zácpa, sucha v ústech, gastritida, zvýšení jaterních enzymů, pruritus, otok obličej, suchá pleť, erytém, alopecie, noční pocení, reakce fotosenzitivity, otoky kloubů, slabost, pyrexie, anasarka, mrazení, ztuhlost, snížení hmotnosti. *Další informace – 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 a velikosti balení:** Glivec 100 mg potahované tablety: 60 tbl., reg.č. EU/1/01/198/008 Glivec 400 mg potahované tablety: 30 tbl., reg.č. EU/1/01/198/010 *Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.* Potahované tablety: Datum registrace/prodloužení registrace: 11.11.2003/21.9.2006. Datum poslední revize textu SPC: 02/2012. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham, RH125AB, Velká Británie *Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.* *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

 NOVARTIS

Novartis s. r. o., Pharma

Gemini, budova B; Na Pankráci 1724/129; 140 00 Praha 4

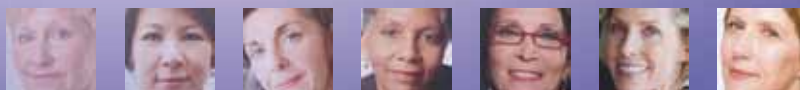
www.novartis.com; tel.: 225 775 111; fax: 225 775 222;

 glivec®

Molekulární cíl. Přínos pro člověka.

FASLODEXTM v dávce
500mg
fulvestrant

**VYDRŽTE!
NA CHEMOTERAPII
MÁTE JEŠTĚ ČAS***



ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU FASLODEX® 250 mg/5 ml

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna předem naplněná injekční stříkačka obsahuje 250 mg fulvestrantu (fulvestrant) v 5 ml injekčního roztoku. **Terapeutické indikace:** Faslodex je indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním, lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu při relapsu onemocnění v průběhu nebo po adjuvantní antiestrogenové terapii nebo progresi onemocnění při léčbě antiestrogeny. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 500 mg jednou měsíčně s dodatečnou dávkou 500 mg po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky; Faslodex má být podáván jako dvě 5 ml injekce a aplikován pomalu nitrosvaleově po jedné injekci do každé hýždě (1–2 minuty/injekce). **Kontraindikace:** Faslodex je kontraindikován u pacientek se známou přecitlivělostí na účinnou látku nebo pomocné látky přípravku, v těhotenství, při kojení a při závažném poškození jater. Faslodex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících. **Zvláštní upozornění:** u pacientek s mírným až středním poškozením jater, u pacientek se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientek s krvácející diatézou, trombocytopenií či léčených antikoagulanty je třeba užívat Faslodex opatrně. **Interakce:** pacientkám, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP 3A4, není nutné upravovat dávku. **Těhotenství a kojení:** Faslodex je kontraindikován v těhotenství a v době kojení. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které jsou obvykle mírné, jsou návaly horka, nevolnost a reakce v místě injekce. Dále zvracení, průjem, nechutenství, zvýšené hladiny jaterních enzymů, vyrážka, infekce urogenitálního traktu, bolest hlavy a zad, astenie. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávejte při 2–8 °C (v chladničce). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/269/001, EU/1/03/269/002. **Datum revize textu:** 29. 7. 2011. **Referenční číslo dokumentu:** 29072011API. Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 807 221 nebo na www.astrazeneca.cz. Registrovaná ochranná známka FASLODEX je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2011

HR+ hormonálně pozitivní

* Fulvestrant v dávce 500 mg významně snižuje riziko progresi onemocnění o 20 % oproti dávce 250 mg (HR = 0,80; 95% CI 0,68–0,94; p = 0,006)

Reference: 1. DiLeo A. et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594–4600. 2. NCCN guidelines, Breast Cancer, V.2.2010.

AstraZeneca 

Mutace BRAF: nový přístup k cílené léčbě melanomu

BRAF Mutation: a Novel Approach in Targeted Melanoma Therapy

Arenbergerová M.¹, Puzanov I.²

¹ Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

² Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, USA

Souhrn

I přes narůstající preventivní opatření a povědomí o maligním melanomu incidence tohoto onemocnění celosvětově stoupá. Raná stadia se s dobrým efektem léčí chirurgicky, ale ve fázi generalizace se melanom řadí mezi nejobtížnější léčitelné diagnózy. Tento tradiční pohled se s přibývajícím znalostmi o patogenezi melanomu na molekulárně biologické úrovni začíná měnit příznivým směrem. Nyní je zřejmé, že melanom není homogenní choroba s jednotnou sadou genetických změn. V rámci personalizované medicíny lze dnes pacientům s C-KIT mutací v režimu klinického zkoušení nabídnout inhibitor kinázy C-KIT (imatinib) nebo inhibitor kinázy BRAF u pacientů se specifickou mutací BRAF^{V600E} (vemurafenib). Vemurafenib byl schválen FDA v srpnu 2011 a v únoru 2012 lékovou agenturou EMA pro léčbu první i dalších linií pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s pozitivní mutací genu BRAF. V roce 2011 schválila americká FDA a následně evropská EMA pro léčbu metastazujícího melanomu použití ipilimumabu, tedy protilátky proti cytotoxickému T lymfocytárnímu antigenu 4 (CTLA-4). Ten je klíčovým negativním regulátorem imunitní odpovědi. Terapie ipilimumabem ovlivňuje přirozenou funkci imunitního systému, protože podporuje protinádorovou aktivitu T lymfocytů. Je účinný i u pacientů rezistentních k C-KIT a BRAF inhibitorům a představuje nového perspektivního hráče na poli imunomodulační léčby.

Klíčová slova

melanom – cílená léčba – BRAF kináza – vemurafenib – imunoterapie – metastázy nádoru

Summary

The incidence of malignant melanoma is increasing worldwide, despite our best efforts in prevention and early detection. The locally advanced disease may be treated surgically with good results, however, metastatic melanoma is considered to be one of the most therapeutically challenging malignancies. The increasing knowledge of molecular changes in melanoma may change this picture. Malignant melanoma is not a singular, homogeneous disease but rather a mixture of subtypes characterized by specific mutations. Tumors with C-KIT mutation respond to therapy with C-KIT kinase inhibitor imatinib and the ones characterized by BRAF mutations respond to BRAF kinase inhibitor vemurafenib. Vemurafenib was approved by US FDA in 2011 and EMA in 2012 for therapy of patients with advanced melanoma, harboring mutation in BRAF^{V600E} gene. Ipilimumab, an antibody to cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4), was registered in 2011 by both US FDA and European Medicines Agency for treatment of metastatic melanoma. This therapy promotes the anti-tumor T-cell activity by blocking a CTLA-4 antigen, a key negative regulator of immune response.

Key words

melanoma – targeted therapy – BRAF kinase – vemurafenib – immunotherapy – neoplasm metastasis

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. Monika Arenbergerová, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika
3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
e-mail: ma@avemedia.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 3. 2012

Přijato/Accepted: 11. 4. 2012

Úvod

Biologická léčba melanomu v sobě zahrnuje tři hlavní podskupiny – léčbu imunomodulační zaměřenou na aktivaci T lymfocytů (a celého imunitního systému) nespecifickým způsobem; cílenou léčbu zaměřenou na blokaci mutace genu v melanomu a vývoj specifických melanomových vakcín.

Nespecifická imunomodulační léčba byla vyvíjena několik desítek let a úsilí kulminovalo v roce 1992, kdy byla v USA Food and Drug Administration (FDA) schválena terapie vysokými dávkami interleukinu-2. Nejednalo se tu o obvyklé schválení na základě klinické studie III. fáze (kontrolované placebem či jiným standardem), ale posuzovala se celková léčebná odpověď u 15 % nemocných a dlouhodobá trvalá kompletní odpověď u 5–8 % pacientů léčených vysokými dávkami interleukinu-2 [1,2]. Další pokusy byly neúspěšné až do doby nedávné, kdy protilátka blokující receptor CTLA-4 ipilimumab (Yervoy) prokázala zlepšení mediánu přežití u pacientů s melanomem. Ipilimumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG1, která se selektivně váže na antigen CTLA-4, čímž ovlivňuje přirozenou funkci imunitního systému ve smyslu podpory protinádorové aktivity T lymfocytů. Hlavním výsledkem multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie fáze III bylo přežívání 46 % pacientů 1 rok a zhruba 25 % pacientů více než 2 až 3 roky (v porovnání s 10 % léčených chemoterapií) [3]. Do studie byli zařazeni pacienti s pokročilým metastazujícím maligním melanomem po absolvování léčby 1. linie. Preparát pod názvem Yervoy byl americkou FDA v roce 2011 schválen pro léčbu metastazujícího melanomu v 2. a následně i v 1. linii léčby a European Medicines Agency (EMA) pro 2. linii.

Z druhé kategorie cílených terapií blokujících aktivaci genu pro BRAF a dalších lze jmenovat multikinázový inhibitor sorafenib a selektivní inhibitor BRAF kinázy PLX4032 s nynějším názvem vemurafenib. Vemurafenib (Zelboraf[™], Plexxikon/Roche) je cílený preparát ovlivňující signální cestu MAPK. Vedl k prodloužení celkového přežití u pacientů s BRAF-mutovaným melanomem. Zelboraf byl

schválen FDA v srpnu 2011 a v únoru 2012 lékovou agenturou EMA pro léčbu první i dalších linií pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s pozitivní mutací genu BRAF. Součástí schválení léku byl poprvé i připojený diagnostický test na průkaz mutace genu BRAF. V současné době se výzkum tohoto léku rozšiřuje i na další typy nádorů nesoucích tuto mutaci. Jedná se o 8 % všech solidních nádorů. Mutace BRAF se dále najde u 10 % ovarálních nádorů, 8 % karcinomů prostaty, 3 % plic, 2 % mammy, 15 % cholelithu, 25 % mediastinálních nádorů ze zárodečných buněk, 10 % kolorektálních tumorů a 40 % nádorů štítné žlázy. Mutace C-KIT je oproti BRAF mutací extrémně vzácná a bývá přítomna zejména u slizničních a akralních melanomů nebo u některých melanomů na chronicky UV-exponované kůži [4].

Inhibice BRAF

BRAF je jednou ze serin-treoninových kináz v signální cestě MAPK. Mutace BRAF je nejčastější mutací lidských nádorů [5] a vyskytuje se u 50–60 % případů melanomu [6]. Statisticky signifikantní počet BRAF mutací byl objeven u melanomů na intermitentně UV-exponované kůži na trupu, u melanomů povrchově se šířících nebo nodulárních u mladších jedinců [7]. Doposud bylo identifikováno více než 50 různých typů mutací genu BRAF. Devadesát procent z nich je způsobeno záměnou glutamátu za valin na pozici 600 (V600E mutace) a má za následek 138násobné zvýšení aktivity BRAF kinázy oproti nemutované molekule. Tato mutace vede ke konstitutivní aktivaci signální cesty MAPK a následnému nekontrolovanému buněčnému růstu. Ovlivnění mutace BRAF^{V600E} má obrovský význam v boji proti malignímu melanomu. Původní inhibitor BRAF, sorafenib (Nexavar[®], Onyx, CA, USA), nepřinesl uspokojivé výsledky samostatně, ani v kombinaci s tradičními chemoterapeutickými režimy. Hauschild et al [8] srovnávali paklitaxel a karboplatinu v kombinaci se sorafenibem nebo bez něho u předléčených pacientů s neresekovatelným melanomem ve stadiu III nebo metastatickým melanomem. Medián přežití do pro-

grese byl 17,9 týdne v rameni s chemoterapií a 17,4 týdne v rameni s chemoterapií a sorafenibem (poměr rizik 0,91; 99 % CI, 0,63–1,31; p = 0,49). Četnost odpovědí byla 11 % u chemoterapie versus 12 % u kombinace sorafenibu s chemoterapií. Sorafenib je multikinázový inhibitor se širokým spektrem aktivity proti wild-type i mutovanému genu BRAF^{V600E}, což zřejmě přispělo k nepříznivému bezpečnostnímu profilu a neuspokojivým léčebným výsledkům v této studii.

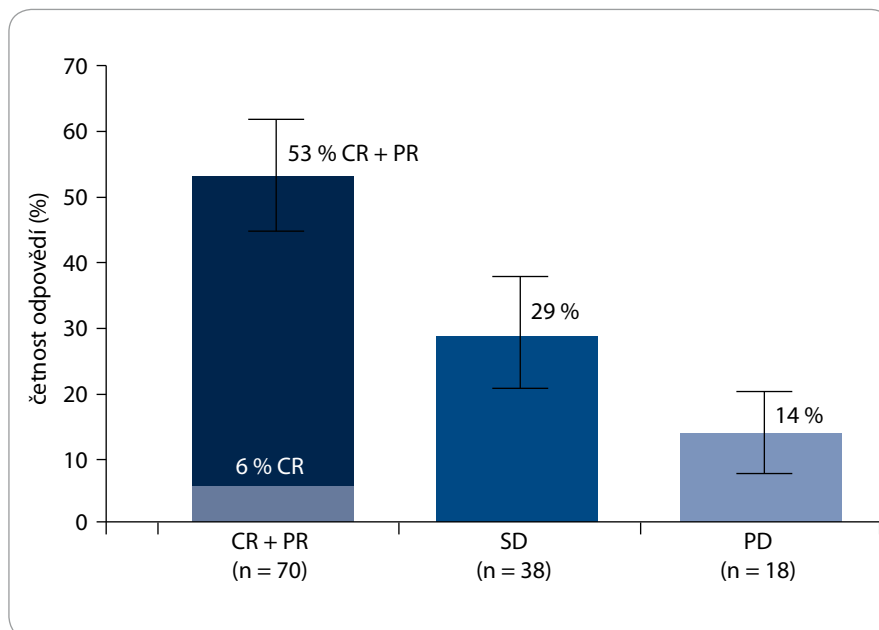
Vemurafenib v klinických studiích

Vemurafenib (Zelboraf) je novější a více specifický inhibitor mutace BRAF^{V600E}. Studie fáze I s eskalací dávky byla provedena u pacientů s různými solidními nádory, i když na základě preklinických dat jich většina měla melanom s BRAF mutací. Analýza této fáze stanovila maximální tolerovatelnou dávku vemurafenibu dvakrát denně 960 mg p.o. Do extenzní kohorty studie fáze I byl již výběr pacientů omezen pouze na pacienty s BRAF mutovaným metastatickým melanomem. Ze 32 pacientů léčených v extenzní kohortě mělo 26 (82 %) pacientů příznivou léčebnou odpověď. U 24 pacientů byla odpověď částečná, u 2 pacientů byla úplná [9]. Vemurafenib vedl velmi rychle, obvykle za 1–2 týdny od začátku léčby k ústupu symptomů (např. bolesti). Lék byl poměrně dobře tolerován, nejčastěji se vyskytovaly artralgie, únava, kožní spinálníomy a keratoakantomy.

BRIM2 byla jednoramenná studie fáze II hodnotící vemurafenib u předléčených pacientů s metastatickým melanomem nesoucím mutaci BRAF^{V600E} [10]. Do studie bylo zařazeno 132 předléčených pacientů s melanomem s prokázanou mutací BRAF^{V600E}. Přibližně 60 % pacientů mělo rozsáhlé metastatické viscerální postižení při zahájení léčby. Asi 50 % pacientů absolvovalo 1 linii, 27 % pacientů mělo 2 linie a 22 % mělo 3 a více linií předchozí léčby. Předchozí léčba u 39 % pacientů obsahovala interleukin-2 a 5 % pacientů bylo léčeno ipilimumabem (tab. 1). Pacienti byli léčeni 960 mg p.o. vemurafenibu dvakrát denně. Primárním cílem studie byla četnost odpovědí. Léčebná odpověď byla hodnocena nezávislou komisí podle RECIST kritérií. Ta u 53 % pacientů potvr-

Tab. 1. Vstupní charakteristiky pacientů ve studii BRIM2.

Charakteristiky pacientů, počet (%)	
Pohlaví	
ženy	51 (39)
muži	81 (61)
Rasa	
běloši	130 (98)
Hispanci	2 (2)
Věk (roky) (medián 51,5)	
< 65	107 (81)
≥ 65	25 (19)
ECOG	
0	61 (46)
1	71 (54)
Stadium v době diagnózy	
M1a	33 (25)
M1b	18 (14)
M1c	81 (61)
LDH v séru	
normální	67 (51)
zvýšené	65 (49)
Poč. předchozích terapií	
1	67 (51)
2	36 (27)
≥ 3	29 (22)
Předléčení interleukinem-2	
ne	81 (61)
ano	51 (39)
Předléčení ipilimumabem nebo tremelimumabem	
ne	125 (95)
ano	7 (5)

**Obr. 1. Objektivní léčebná odpověď ve studii BRIM2. Volně podle [23].****Tab. 2. Nejčastější nežádoucí účinky ve studii BRIM2 (vyskytující se u > 25 % pacientů).**

Nežádoucí účinek	Všechny stupně, %	Stupeň 3, %
arthralgie	59	6
exantém	52	7
fotosenzitivita	52	3
únava	42	2
alopecie	36	–
spinaliom/keratoakantom	26	26
svědění	29	2
kožní papilom (verruca)	29	0

dila objektivní odpověď na léčbu, tedy parciální i úplnou odpověď. U dalších 29 % pacientů vedla léčba ke stabilizaci onemocnění (obr. 1).

Medián období do progresu onemocnění (PFS) byl 6,8 měsíce [10]. Medián celkového přežití byl 15,9 měsíce, což představuje bezprecedentní prodloužení ve srovnání s 8–10 měsíci dosaženými v minulosti. Výskyt celkového přežití v 6 měsících byl 77 % a ve 12 měsících 58 %. Profil nežádoucích účinků byl podobný studii fáze I (tab. 2). Nejvíce překvapivým nežádoucím účinkem byl vývoj spinaliomů a keratoakantomů u 20–25 % pacientů léčených vemurafenibem s nízkým invazivním potenciálem [11]. Su et al provedli molekula-

ární a histologickou analýzu spinaliomů vzniklých u těchto pacientů, protože chtěli zjistit, zda inhibice wild-type BRAF vede k paradoxní aktivaci MEK a ERK [12]. U většiny těchto pacientů byly v kožních buňkách nalezeny preexistující mutace HRAS/NRAS. V takovém případě vede inhibice wild-type BRAF k paradoxní aktivaci MEK a ERK a výsledné buněčné proliferaci. Tento mechanismus účinku vysvětluje situaci, kdy je vemurafenib prospěšný pro léčbu nádorů s V600 mutovaným BRAF a zároveň může potenco- vat růst buněk obsahujících mutaci genu HRAS/NRAS. Tato aktivace je potlačena kombinací vemurafenibu s inhibíto- rem MEK či inhibíto- rem BRAF druhé generace (paradox breakers) [12].

BRIM3 je studie fáze III hodnotící vemurafenib versus dakarbazin. Je to globální, randomizovaná, otevřená, kontrolovaná multicentrická studie u pacientů s nepředléčeným metastatickým melanomem s prokázanou mutací BRAF^{V600E}. Od ledna 2010 do prosince 2010 podstoupilo 2 107 pacientů screening ve 104 centrech ze 12 zemí celého světa. Nejčastější příčinou nezařazení pacienta do studie byl negativní test mutace V600. Celkem 675 pacientů bylo náhodně zařazeno v poměru 1 : 1 do ramene s vemurafenibem 960 mg p.o. dvakrát denně nebo intravenózním dakarbazinem 1 000 mg/m² každé 3 týdny. Stratifikace pacientů byla provedena na základě stadia nemoci (IIIC, M1a, M1b

Tab. 3. Vstupní charakteristiky pacientů ve studii BRIM-3.

	Dakarbazin (n = 338)	Vemurafenib (n = 337)
medián věk, roky	52,5	56
muži, počet (%)	181 (54)	200 (59)
ECOG PS, počet (%):		
0	108 (32)	108 (32)
1	230 (68)	229 (68)
stadium, počet (%)		
neresekovatelný IIIc	13 (4)	20 (6)
M1a	40 (12)	34 (10)
M1b	65 (19)	62 (18)
M1c	220 (65)	221 (66)
LDH > horní refer. rozmezí	196 (58)	195 (58)

nebo M1c), stavu výkonnosti ECOG (0–1), geografického regionu (Severní Amerika, západní Evropa, Austrálie a Nový Zéland nebo jiný region) a hladiny laktátdehydrogenázy (tab. 3).

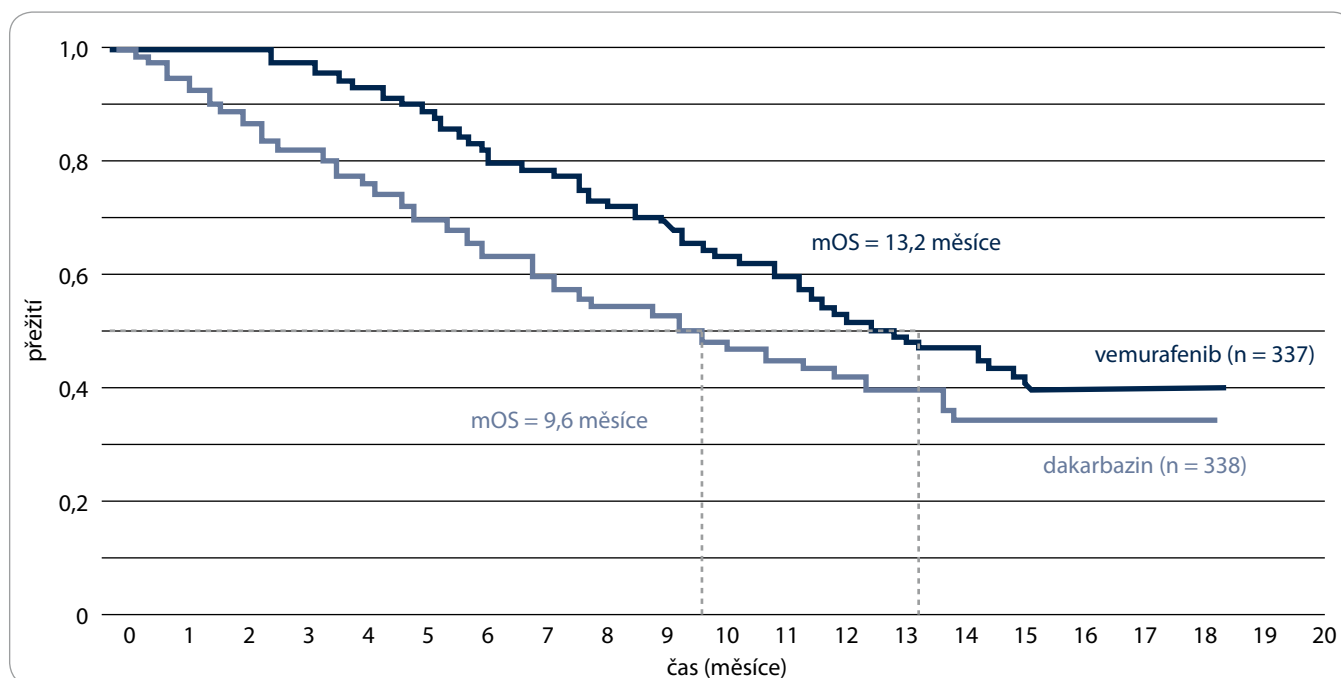
V interim analýze k 30. prosinci 2010 bylo statisticky významné zlepšení ($p < 0,0001$) pozorováno jak u parametru celkového přežití, tak u doby přežití bez progresu. Podle doporučení DSMB (Data Safety Monitoring Board), jehož výsledky byly uveřejněny v lednu 2011, byla studie modifikována a pacientům užívajícím dakarbazin bylo umožněno přejít na léčbu vemurafenibem. Poté

byly provedeny post-hoc analýzy přežití, kde vemurafenib statisticky signifikantně prodloužil dobu přežití [13]. Medián celkového přežití v rameni s vemurafenibem byl 13,2 měsíce vs 9,6 měsíce u ramene s dakarbazinem (obr. 2).

Celkem 19 z 220 pacientů ve studii BRIM3, u kterých byly tumory analyzovány pomocí retrospektivního sekvencování, mělo melanom s pozitivní mutací V600K genu BRAF. Ačkoli analýzy účinnosti mezi těmito pacienty s V600K pozitivními tumory byly limitovány nízkým počtem pacientů, naznačovaly prospěch léčby vemurafenibem, pokud jde

o celkové přežití, dobu přežití bez progresu a potvrzenou nejlepší celkovou odpověď na léčbu. Pro pacienty s jinou mutací V600 genu BRAF než V600E a V600K nejsou k dispozici žádné údaje.

Z 65 % hodnotitelných pacientů byla četnost odpovědí 48,4 % u pacientů léčených vemurafenibem proti 5,5 % pacientů léčených dakarbazinem [14]. Nejčastějšími nežádoucími účinky v souvislosti s vemurafenibem byly podobné jako v dřívějších fázích vývoje vemurafenibu artralgie, kožní exantém, únava, alopecie, keratoakantom (obr. 3) nebo spinaliom (18 %), fotosenzitivita, nauzea a průjem. U 38 % pacientů bylo třeba upravit dávky kvůli toxicitě [14]. Na základě těchto pozitivních výsledků byl pacientům v kontrolním rameni umožněn crossover k léčbě vemurafenibem. V srpnu 2011 FDA schválila vemurafenib pro léčbu nesekovatelného a metastazujícího melanomu u pacientů, jejichž nádor nese mutaci V600E. Vemurafenib tak představuje příklad personalizované terapie vyžadující selekci pacientů, u nichž se očekává dobrý léčebný efekt. Ten můžeme dokumentovat na našich pacientech z Fakultní nemocnice na Královských Vinohradech, kde vidíme zpravidla rychlou regresi metastáz i v pokročilých stádiích onemocnění (obr. 4).



Obr. 2. Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití ze studie BRIM3 – dříve neléčení pacienti (ukončení sběru údajů ke dni 3. října 2011).

Rezistence k BRAF inhibitoru

Navzdory vysoké četnosti odpovědi na inhibitory BRAF existuje populace pacientů s primární lékovou rezistencí a populace pacientů, u kterých se po příznivé iniciální odpovědi rozvine sekundární rezistence [9]. Studie naznačují, že rezistence na BRAF inhibitory nevzniká sekundární mutací BRAF proteinu zhoršující vazbu léku, jak ji známe u jiných nádorových onemocnění [15]. Jednou z možností je obejití BRAF inhibice pomocí zvýšení signalizace CRAF, alternativní RAF kinázy, která umožní buněčný růst signální dráhou s onkogenními následky [16]. Mechanismus získané rezistence není uniformní, jak dokazují výsledky studií z poslední doby. Nazarian et al objevili u některých pacientů rezistenci závislou na preexistujících či nově vzniklých mutacích NRAS nebo na zvýšené signalizaci receptoru pro PDGFR beta [17]. Johanessen et al vysvětlují fenomén reaktivace MAPK dráhy u jiných nemocných kinázou COT/Tpl2 (MAP3K8) [18]. Tato reaktivace pak vedla k rezistenci na vemurafenib.

Poulidakos et al objevili, že u 6 z 19 studovaných pacientů s maligním melanomem léčených vemurafenibem se vyvinula rezistence na základě „alternativního splicingu“ BRAF [19]. Takto vzniklý protein [p61BRAF(V600E)] ztrácí aminokyseliny kódované exony 4–8, a tím i vazebné místo pro RAS. To vede k jeho zvýšené dimerizaci v buňkách melanomu a následně k aktivitě ERK a rezistenci na vemurafenib. Tento fenomén je závislý na nízké aktivitě RAS-GTP typické pro melanom, která neumožňuje dimerizaci BRAF za normálních podmínek, a činí tak BRAF(V600E) mutovaný melanom velmi senzitivní na léčbu vemurafenibem.

Stejná senzitivita se neprokázala u pacientů s kolorektálním karcinomem obsahujícím BRAF(V600E), kterých je 8–10 %. Léčba cílená na BRAF (vemurafenib) vedla k objektivní odpovědi jen u 5 % takto nemocných. Skutečným průlomem zde může být studie Prahallada et al, která prokazuje synergii kombinace inhibitoru BRAF (vemurafenib) s inhibitorem EGFR (erlotinib, gefitinib, cetuximab) [20]. Tato kombinace vedla, zatím pouze na modelech *in vitro*



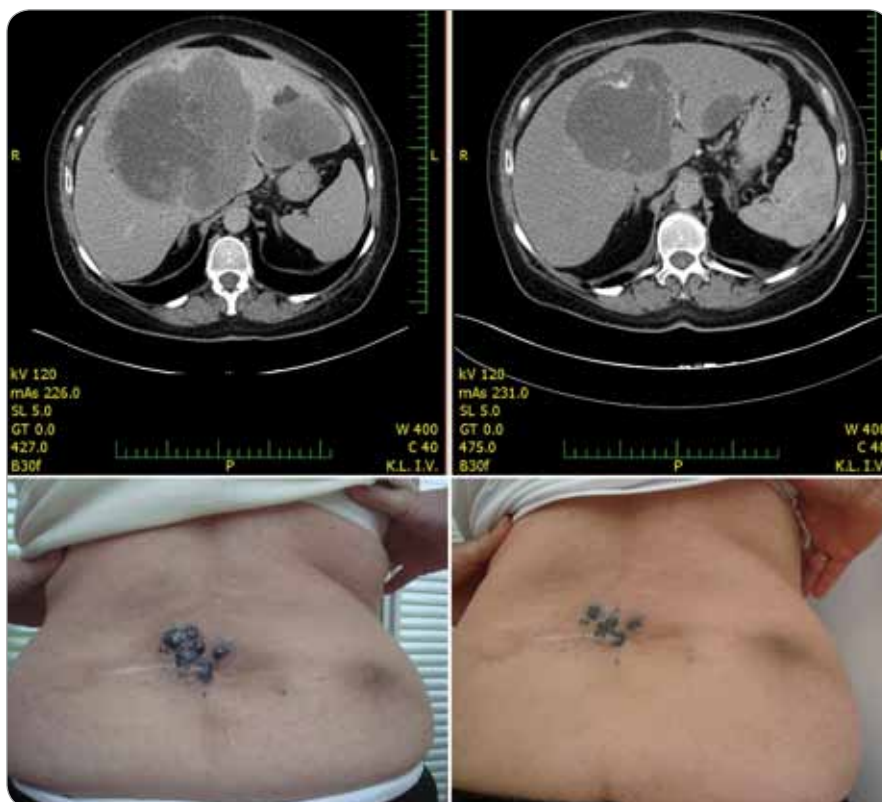
Obr. 3. Keratoakantom a bulózní dermatitida jako kožní nežádoucí účinek terapie vemurafenibem.

a *in vivo*, k objektivním odpovědím řádově srovnatelným s aktivitou vemurafenibu u melanomů s mutací BRAF.

Závěr

Nedávné schválení ipilimumabu a vemurafenibu v léčbě pokročilého melanomu představuje od roku 1998 první léčbu, která u metastazujícího melanomu vedla k prodloužení celkového přežití.

Kombinovaná terapie zahrnující více signálních drah typických pro vznik melanomu bude pravděpodobně schopná ještě efektivněji ovlivnit nádorový růst. Například signální dráha PI3K–Akt–mTOR je paralelní cestou s již zmíněnou dráhou MAPK. Nadměrná aktivita dráhy PI3K hraje významnou roli v patogenezi melanomu a její aktivace podporuje růst melanomových buněk [21]. Slibných výsledků



Obr. 4. Regrese metastáz jater a kůže u pacientky po 28 dnech terapie 960 mg p.o. vemurafenibu dvakrát denně.

v časných fázích výzkumu je dosaženo i při cílené léčbě ovlivňující signální dráhu MAPK s použitím inhibitorů BRAF a MEK [22]. Probíhají také studie zkoumající mechanismus rezistence a nové kombinační možnosti nabízející synergismus jednotlivých léků, jako např. BRAF inhibitor s imunomodulační molekulou.

U pokročilého melanomu se v posledních desetiletích léčba téměř neměnila a terapeutické výsledky nebyly uspokojivé. Nové léky schválené pro terapii pokročilého melanomu ale celou situaci mění a nabízejí nové možnosti léčby. Tento pokrok ale není bez rizika, protože s novými biologickými preparáty se objevují například nové imunitně podmíněné nežádoucí účinky nebo vznikají epiteliální nádory. Jakmile se podaří zmapovat další neoplastické principy u melanomu, povede to k významnému klinickému pokroku v léčbě tohoto onemocnění.

Literatura

1. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2105–2116.
2. Smith FO, Downey SG, Klapper JA et al. Treatment of metastatic melanoma using interleukin-2 alone or in conjunction with vaccines. *Clin Cancer Res* 2008; 14(17): 5610–5618.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723.
4. Greenman C, Stephens P, Smith R et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007; 446(7132): 153–158.
5. Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949–954.
6. Curtin JA, Busam K, Pinkel D et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(26): 4340–4346.
7. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(24): 1878–1890.
8. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(17): 2823–2830.
9. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(9): 809–819.
10. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib (BRIM2). *N Engl J Med* 2012; 366(8): 707–714.
11. Oberholzer P, Kee D, Dziunycz P et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30(3): 316–321.
12. Su F, Viros A, Milagre C et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012; 366(3): 207–215.
13. Ema.europa.eu [online]. European Medicine Agency. Zelboraf – Souhrn údajů o přípravku [aktualizováno 19. března 2012; citováno 19. března 2012]. Dostupný z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf.
14. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507–2516.
15. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352(8): 786–792.
16. Montagut C, Sharma SV, Shioda T et al. Elevated CRAF as a potential mechanism of acquired resistance to BRAF inhibition in melanoma. *Cancer Res* 2008; 68(12): 4853–4861.
17. Nazarian R, Shi H, Wang Q et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010; 468(7326): 973–977.
18. Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature* 2010; 468(7326): 968–972.
19. Poulikakos PI, Persaud Y, Janakiraman M et al. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature* 2011; 480(7377): 387–390.
20. Prahallad A, Sun C, Huang S et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012; 483(7387): 100–103.
21. Wymann MP, Marone R. Phosphoinositide 3-kinase in disease: timing, location, and scaffolding. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17(2): 141–149.
22. Honeberg P. Advances in clinical treatment of malignant melanoma: B-RAF kinase inhibition. *Klin Onkol* 2011; 24(4): 256–264.
23. Ribas A, Kim KB, Schuchter LM et al. BRIM-2: an open label multicenter phase 2 study of vemurafenib in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. Abstract 8509. *J Clin Oncol* 2011; 29: 15S.

Hmotná podstata genetických informací – nukleové kyseliny

The Substance of Genetic Information – Nucleic Acids

Brdička R.

Souhrn

V historii molekulární genetiky, nezahrnujeme-li do ní samé počátky identifikace nukleových kyselin po polovině 19. století a poznatky o dědičnosti během následujících cca 70 let, můžeme za skutečně průlomovou dobu v této oblasti považovat konec druhé světové války, kdy byly za hmotnou podstatu dědičnosti uznány nukleové kyseliny. Jako téměř vždy se výzkum, zpočátku pomalý a „tápající“, postupně rozběhl takovou rychlostí a zaplavuje nás neustále takovým množstvím informací, že je již nestačíme dostatečně důkladně zpracovat a náležitě využít. Čas od času se zdálo, že o struktuře nukleových kyselin jako nositelkách genetických informací víme již vše, abychom se zakrátko přesvědčili, že víme sice leccos, ale zdaleka to není dostačující. Dalšího obrovského pokroku jsme dosáhli poznáním struktury molekul deoxyribonukleové kyseliny a také nukleotidové sekvence všech jejích molekul v našich buňkách, čímž jsme konečně přešli do tzv. postgenomické fáze. Poznáním nukleotidové sekvence výzkum lidského genomu neskončil, zvláště v oblasti mezigenových vztahů, regulačních procesů, vnějších vlivů, a stále nám zbývá dost nepoznaného i pro přicházející vědeckou generaci, která bude mít zřetelnou výhodu v technologickém pokroku a zapojení dalších, svým způsobem nových oborů, jako je např. bioinformatika.

Klíčová slova

DNA – RNA – mRNA – tRNA – miRNA – diagnostické metody

Summary

If we look at the history of our knowledge of nucleic acids, we would see in the distant past of 140 years Friedrich Miescher who had identified the acidic substance within the cell nucleus, which he called nuclein. About 70 years after his initial observation, this substance was connected with genetic information. This very substantial finding happened during the World War II. This was the impulse that research of nucleic acids received to speed up continuously growing mountain of information, which is more and more difficult to understand. Another eruption of new information about our genome was the result of ten years of intensive cooperation of many manufacturers divided into two competitive blocks which offered us knowledge of nucleotide sequence of all 46 DNA molecules. The year 2000 became the landmark marking the start of the postgenomic era. It did not mean that human genome was totally explored, but the cornerstone has been settled. Since then, we could concentrate our efforts on variability; use of the project of 1,000 genomes brought many important findings, eg. copy number variability (CNV) exceeds the single nucleotide polymorphisms (SNP). Also intergenomic relationships, studies on function and pathways began to be much more understandable by elucidation of the genome primary structure. NGS as a tool also accelerated the epigenetic research. All this improved molecular diagnostics by discovering many new markers playing their role in disease and treatment and allowed us to enter the field of multifactorial illnesses including cancer. The progress in diagnostic technologies which has happened during the last decade forced our research teams to include other professions – eg. bioinformatics.

Key words

DNA – RNA – mRNA – tRNA – mikroRNAs – diagnostic methods

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

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

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

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



prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.

Pšenčíkova 16

142 00 Praha 12-Kamýk

e-mail: radim.brdicka@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 7. 2. 2012

Přijato/Accepted: 12. 3. 2012

Východiska

Při povídání o nukleových kyselinách je nezbytné smířit se s rizikem, že pro někoho půjde o zcela zbytečné sdělení, v němž neshledá nic nového, natož zajímavého. Přesto je možné spoolehnot se na šťastnou náhodu, která přinese autorovi čtenáře, který tam něco nového najde.

Připomeneme-li si tolikrát opakovanou a studentům vštěpovanou historii, pak o nukleových kyselinách víme již téměř od poloviny 19. století, tedy od doby, kdy Smetana skládal Libuši a kdy začínala stavba Národního divadla. Na Miescherův objev „kyselých“ látek v jádrech buněk z roku 1869 navázali až Avery, MacLeod a McCarty a v roce 1944 spojili nukleové kyseliny s genetickou informací.

A posléze již s vědomím, že jde o látku spojenou s dědičností, James Dewey Watson, Francis Crick a Maurice Wilkins vytvořili prostorový model struktury DNA. Nešlechtné opomenutí zásluh jejich spolupracovnice Rosalindy Franklinové kritizovala řada odborníků.

V živých živočišných buňkách, a tedy i v lidských, se nukleové kyseliny vyskytují ve dvou základních podobách, a to jako deoxyribonukleové (DNA) a jako ribonukleové (RNA) kyseliny, které se navzájem liší v mnoha směrech. Po stránce strukturní, což trochu vyplývá již z názvu, jde o odlišnost cukerného zbytku a kromě toho se liší i přítomností jedné dusíkaté báze odvozené od pyrimidinu. V řetězcích DNA je přítomen thymín, kdežto v RNA uracil. Odlišnosti jdou však ještě dále: zatímco u DNA většinou, a dá se říci, že dokonce pravidelně, sestávají její molekuly ze dvou antiparalelně uložených řetězců navzájem spojených vodíkovými vazbami mezi dusíkatými bázemi podle pravidla komplementarity (A-T, C-G), molekuly RNA jsou „jednořetězcové“. V jádře buňky se tyto velice dlouhé molekuly DNA vyskytují v lineární podobě namotané na bílkovinné cívký histonů a mnohonásobným stočením v prostoru jsou uspořádány tak, že v podobě chromozomů (chromatid) se mohou bez problému pohybovat uvnitř buněk při jejich dělení.

Mimo jádro se v buněčné cytoplazmě vyskytují dvouřetězcové molekuly DNA

v mitochondriích v cirkulární podobě. Jejich délka vyjádřená počtem základních jednotek – nukleotidů – je nepoměrně kratší než u molekuly jaderné DNA a odpovídá šestnácti a půl tisíci nukleotidů. (Na rozdíl od jaderných molekul, kdy např. odhadovaný počet nukleotidů molekuly DNA složené v prvním – a největším – lidském chromozomu je cca 220 milionů nukleotidů.)

Na rozdíl od jaderných molekul, které se vyskytují v párech, což odpovídá chromozomům, vyskytují se molekuly mtDNA v buňce ve velkých počtech dosahujících tisíců.

DNA můžeme považovat za nositelku genetické paměti, z níž jsou informace uvolňovány podle potřeby. Tato paměť je kopírována při replikaci, aby mohla být přenesena do nově vznikající buňky. Při dělení buněk, kdy z jedné vzniknou buňky dvě, se o nově sestavenou DNA obě podělí tak, že získají vlastně směs staré a nové DNA. Způsob replikace je pochopitelně odlišný, jedná-li se jadernou DNA, nebo mtDNA.

Uvolňování informací z DNA se děje prostřednictvím jednořetězcových molekul RNA. Jejich syntéza vyvolá nezbytnost rozvolnění dvouřetězcové struktury DNA včetně uvolnění z histonového nosiče. Procesem označovaným jako transkripce vzniká jednořetězcová molekula RNA, která odpovídá jednomu z řetězců DNA. Je označována jako mRNA (anglicky messenger RNA). Pro české názvosloví byl původně vybrán termín „informační“, dnes „mediátorová“ RNA. Její další osud bývá složitý, a než se stane použitelnou pro translaci = proteosyntézu (máme-li na mysli proteinotvorné geny), jsou některé její části odstraněny – ty, které odpovídají v DNA tzv. intronům – zbylé jsou spojeny do jedné molekuly, která navíc získá na svém začátku zvláštní strukturu označovanou jako čepička a na svém konci obvykle homopolymerní úsek v podobě polyA (adenin). Tím ovšem její úpravy nekončí, stejně jako otázka jejího použití k translaci. Vedle již v rámci proteosyntézy uvedené mRNA jsou k ní zapotřebí molekuly dalších typů RNA, z nichž některé jsou součástí ribozomů (rRNA), a molekuly, jejichž úkolem je přinášet do ribozomů aminokyseliny transferové RNA (tRNA).

V jejich molekulách jsou specifická místa vytvářející vodíkové vazby, čímž v jejich molekulách vznikají úseky připomínající dvouřetězcové molekuly DNA, ale vytvořené v tomto případě jediným řetězcem, který se dostane do antiparalelní polohy a obtáčí se sám kolem sebe. Jiné části molekuly tRNA zůstávají v jednořetězcové podobě a umožňují jak navázání určité aminokyseliny, tak vytvoření vodíkových vazeb k molekule mRNA. Za takovou sekvenci je považován sled tří nukleotidů, tzv. antikodon. Ten odpovídá kodonu, který je v mRNA představován také sekvencí tří nukleotidů. Protože aminokyselin je zhruba třikrát méně, než kolik můžeme vytvořit kodonů (4³), jsou některé kodony s různou sekvencí určeny pro stejnou aminokyselinu (může jich být až 6). Je to umožněno zvláštní vlastností antikodonu vysvětlovanou tzv. kolébkovou hypotézou. Tak vznikl pojem degenerovaného kódu.

Proces realizace genetické informace je regulován již na samém uvolňování informace z genetické paměti – regulace transkripce – a vedle informace o struktuře finálního produktu je v DNA řada sekvencí, které tuto transkripci ovlivňují, mohou být umístěny v téže DNA molekule (v poloze CIS) nebo v jiné molekule (v poloze TRANS). Ty obvykle používají bílkovinné molekuly jako zprostředkovatele svého účinku – transkripční faktory. O funkční zdatnosti rozhodují i změny, které sice nemění primární strukturu DNA, ale některé z bází přeměňují na jejich deriváty např. tím, že je metylují (cytosin na metylcytosin) [1]. Tyto „epigenetické“ úpravy se mohou přenášet mezi generacemi anebo k nim dochází obdobně, jako vznikají somatické mutace – postihují jen některé buňky, respektive tkáně [1–3]. Podobně se mění i bílkovinný nosič DNA chromatin, jehož úpravy mohou být ještě pestřejší.

Na cestě k realizaci informace obsažené v DNA ke konečnému produktu se však také uplatňuje řada regulačních mechanismů, které jsou namířeny až proti mediátorové RNA – nedovolí, aby mRNA k procesu translace dospěla. Přitom se uplatňují drobné molekuly RNA, tzv. mikroRNA (miRNA), které způsobí rozpad mRNA. Těchto „nekódujících“ RNA je veliké množství a uplatňují

se v různých způsobech regulací během realizace genetické informace [4–7].

Přetvoření primárního transkriptu v molekulu RNA, která může být použita k translaci, je složitý proces, v němž zásadní roli hraje vynětí intronových sekvencí a pospojování sekvencí exonových (proces sestřihu), což je zároveň spojeno s jejich výběrem. To umožňuje, aby z jednoho „genu“ vznikalo více produktů.

Na cestě od genetické paměti k její realizaci je tak mnoho míst, která mohou být zdrojem různých poruch a odpovídat za změny ve fenotypu jak jednotlivých buněk, tak celého organismu. Vznikla tím kategorie tzv. RNA nemocí, které bývají právě projevem poruchy sestřihového mechanismu [8,9].

Kromě nukleových kyselin přítomných v buňkách nacházíme v poslední době díky moderním detekčním metodám nukleové kyseliny i mimo buňky, z hlediska lidské diagnostiky jsou nám k dispozici např. v krvi – v krevní plazmě. Domníváme se, že jde o DNA uvolněnou z rozpadajících se odumřelých buněk, DNA, která byla rozbita procesy souvisejícími s úhynem buněk, např. apoptózou vyvolanou nejrůznějšími vnitřními i vnějšími příčinami.

Povídání o nukleových kyselinách a v nich uložených genetických informacích je v našem případě nezbytné doplnit o metody, který mají medicínský význam.

Metody

Jedna z prvních metod se opírala o skutečnost, že prakticky každý z nás má svou vlastní genetickou paměť, která se do jisté míry liší od paměti ostatních lidí. Molekuly DNA, byť značně podobné, nejsou na úrovni sekvencí nukleotidů zcela identické. V rámci lidské populace existuje určitá variabilita. Vzájemné odchylky mohou být velmi vzácné, nebo poměrně časté. Vznikly během evoluce a vznikají neustále. Můžeme tedy prohlásit, že lidský genom jako soubor všech našich molekul DNA je variabilní a proměnlivý. Genetická diagnostika v době, kdy ještě neznala jednotlivé geny, byla schopna díky určení variabilních míst spojit DNA s určitým fenotypem – z hlediska dědičných chorob hledat místo v genomu, které s rozvojem

choroby souvisí [10]. Využívala k tomu tzv. genetické polymorfizmy, tedy variabilitu na úrovni DNA, kterou bylo možno odhalit použitím bakteriálních enzymů, které jsou schopny velice specificky štěpit DNA (restriktázy), čímž vznikají úseky (fragmenty), jejichž velikost závisí právě na výskytu pro daný enzym typické sekvence – obvykle o rozsahu několika málo nukleotidů. Proto tato metoda využívala tzv. polymorfismus restriktčních fragmentů (RFLP). Polymorfizmem je označována variabilita, kdy výskyt méně časté varianty přesahuje 1 %. V určitých situacích nám tento přístup sloužil donedávna [11]. Měl tu výhodu, že o konkrétní změně, která je odpovědná za daný fenotyp, jsme nemuseli vědět víc, než to, kde se přibližně v genomu nachází. Nevýhodou bylo to, že ne vždy se podařilo najít vhodné variabilní místo.

Tyto metody však měly značné nároky na množství DNA, které bylo pro analýzu nezbytné, a proto se např. odběry krve pohybovaly v desítkách mililitrů. I když jsme měli od samého začátku k dispozici způsob izolace DNA (tzv. fenolovou metodu), která byla po stránce kvantitativní i kvalitativní velice účinná a takovou zůstala do dneška, některé další postupy, které postupně mizí v dávnověku naší paměti – elektroforetické dělení fragmentů, přenos a upevnění fragmentů na membrány, hybridizace se značenými (původně radioaktivními izotopy fosforu) sondami, zachycení záření na citlivém rentgenografickém materiálu a jeho vyvolání – již zdaleka tak účinné nebyly.

Ohromným metodickým přínosem se stala řetězová polymerázová reakce (PCR), která zásadně změnila naše nároky na potřebné množství DNA, takže dnes teoreticky vystačíme s množstvím DNA obsaženým v jedné jediné buňce. Při rutinní diagnostice vycházíme většinou z množství většího, ale už nejsme omezeni na bílé krvinky jako hostitelky DNA v krvi, ale můžeme opustit invazivní přístup a jako vzorek použít třeba bukalní stěr.

Dnes disponujeme širokou paletou metod, kterými můžeme lidský genom ohledávat. Na jejich vrcholu se nepochybně nachází celogenomová sekvenace, jejíž účinnost se neustále zvyšuje –

to vede ke zkracování potřebného času i snížení nákladů. Postupně, jak se dařilo díky sekvenačním metodám odhalovat jednotlivé geny a jejich strukturu, převládly v lékařské genetické diagnostice techniky schopné provádět velké množství analýz současně – „biočipy“. Jestliže klasická PCR byla schopná množit jen jednu nebo několik málo cílových úseků DNA v jedné reakci a klasická Sangerova sekvenace s detekcí kapilární elektroforézou jen úsek 500–1 000 nukleotidů, pak současné přístroje díky využití principu, na jehož bázi se vyvinula technologie čipů, zvýšily svou kapacitu mnohonásobně – RainDance kapková technologie dovoluje momentálně proběhnout 10 000 PCR reakcí současně (<http://www.raindancetech.com/video/default.asp>) a některé sekvenační přístroje tzv. 2. generace jsou schopny produkovat během jednoho běhu i více než 600 Gb (gigabází). Jejich výkonnost neustále stoupá, a dokonce byla na trh uvedena již generace třetí, která signalizuje, že cíle v podobě snížení nákladů na 1 000 USD za jednu celogenomovou sekvenaci bylo již dosaženo.

Závěry

Souběžně s tímto technickým pokrokem se posunulo vpřed i naše nazírání na genom a jeho případnou patologii [12]. Od původního hledání odpovědných genů s vytipováním tzv. kandidátních genů a asociačních studií u jednoduše dědičných poruch jsme postupně začali hloubat nad genetickými příčinami stavů se složitou genetickou podstatou (dnes i prostřednictvím celogenomových asociačních studií – WGAS) a analyzovat podíl genetické složky tzv. civilizačních chorob [13,14]. Dnes již méně často hledáme geny, jejichž vztah k fenotypu je natolik jednoduchý, že jsme je zařadili mezi choroby s tzv. mendlovskou dědičností, ale snažíme se identifikovat „markery“ – úseky genomu, které nějakým způsobem (a po něm pátráme) ovlivňují fenotyp [15,16]. To platí i o somatických mutacích odpovědných za onkologická onemocnění, kdy indikátorem i cílem našeho terapeutického snažení bývá právě fenotyp [17].

A i když se pouštíme do analýzy chorob s komplexní dědičností, stále nám

zbývá několik tisíc patologických znaků, jejichž příčinu se nám na úrovni genomu ještě nepodařilo odhalit, přestože se zdá, že jejich dědičnost by neměla být příliš složitá. V molekulární diagnostice se díky novým technologiím dokážeme spokojit i s DNA jedné jediné buňky [18].

Literatura

1. Egger G, Wielscher M, Pulverer W et al. DNA methylation testing and marker validation using PCR: diagnostic applications. *Expert Rev Mol Diagn* 2012; 12(1): 75–92.
2. Bormann Chung CA, Boyd VL, McKernan KJ et al. Whole methylome analysis by ultra-deep sequencing using two-base encoding. *PLoS One* 2010; 5(2): e9320.
3. You YJ, Chen YP, Zheng XX et al. Aberrant methylation of the PTPRO gene in peripheral blood as a potential biomarker in esophageal squamous cell carcinoma patients. *Cancer Lett* 2012; 315(2): 138–144.
4. Cho WC. MicroRNAs in cancer – from research to therapy. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1805(2): 209–217.
5. Faltejsková P, Slabý O, Hézová R et al. Role mikroRNA v imunitním systému. *Čas Lék Čes* 2010; 149(1): 10–15.
6. Wilmott JS, Zhang XD, Hersey P et al. The emerging important role of microRNAs in the pathogenesis, diagnosis and treatment of human cancers. *Pathology* 2011; 43(6): 657–671.
7. Whelan JT, Hollis SE, Cha DS et al. Post-transcriptional regulation of the Ras-ERK/MAPK signaling pathway. *J Cell Physiol* 2012; 227(3): 1235–1241.
8. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12(12): 861–874.
9. Hall PA, Russell SH. Mammalian septins: dynamic heteromers with roles in cellular morphogenesis and compartmentalization. *J Pathol* 2012; 226(2): 287–299.
10. Cho WC. Recent progress in genetic variants associated with cancer and their implications in diagnostics development. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10(6): 699–703.
11. Silva Pinto C, Fidalgo T, Salvado R et al. Molecular diagnosis of haemophilia A at Centro Hospitalar de Coimbra in Portugal: study of 103 families – 15 new mutations. *Haemophilia* 2012; 18(1): 129–138.
12. Baudhuin LM, Donato LJ, Uphoff TS. How novel molecular diagnostic technologies and biomarkers are revolutionizing genetic testing and patient care. *Expert Rev Mol Diagn* 2012; 12(1): 25–37.
13. Meuwissen T, Goddard M. Accurate prediction of genetic values for complex traits by whole-genome resequencing. *Genetics* 2010; 185(2): 623–631.
14. Wang K, Dickson SP, Stolle CA et al. Interpretation of association signals and identification of causal variants from genome-wide association studies. *Am J Hum Genet* 2010; 86(5): 730–742.
15. Coyle VM, Johnston PG. Genomic markers for decision making: what is preventing us from using markers? *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7(2): 90–97.
16. Katsios C, Ziogas DE, Roukos DH. New molecular oncology-changing era: prospects and challenges of cancer genome and integrative systems biology. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(1): 5–8.
17. Shieh MP, Mitsuhashi M, Lilly M. Moving on up: Second-Line Agents as Initial Treatment for Newly-Diagnosed Patients with Chronic Phase CML. *Clin Med Insights Oncol* 2011; 5: 185–199.
18. Quinn GP, Pal T, Murphy D et al. High-risk consumers' perceptions of preimplantation genetic diagnosis for hereditary cancers: a systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2012; 14(2): 191–200.

Dabrafenib: nový inhibitor hyperaktivní kinázy B-RAF

Dabrafenib: the New Inhibitor of Hyperactive B-RAF Kinase

Heneberg P.

3. LF UK v Praze

Souhrn

Kináza B-RAF představuje jeden z hlavních cílů tzv. biologické léčby zhoubného bujení. Podílí se na aktivitě MAP kinázové dráhy, přičemž je spouštěna aktivací některého ze členů rodiny malých G proteinů rodiny RAS. Typickým nádorem exprimujícím hyperaktivní B-RAF je chemorezistentní a radiorezistentní maligní metastázující melanom. Tento příspěvek se věnuje vratnému ATP-kompetitivnímu inhibitoru dabrafenibu (GSK-2118436), který již prochází III. fází klinických testů pro orální užití u pacientů s různými druhy nádorů exprimujícími hyperaktivní B-RAF. Dabrafenib je selektivní pro B-RAF^{V600E} a B-RAF^{V600K}, méně pro B-RAF^{V600D}. K inhibici nemutované B-RAF kinázy však téměř nedochází, proto je podobně jako u vemurafenibu (Zelboraf) nutný genetický pre-screening nádorové tkáně na přítomnost aktivačních mutací v kináze B-RAF. Dabrafenib potlačuje růst nádorů při $\geq 53,8$ nM koncentraci v plazmě, což odpovídá ≥ 30 mg/kg/den orálně, popřípadě ≥ 3 mg/kg/den intravenózně. Na dabrafenib reaguje většina nádorů exprimujících hyperaktivní B-RAF, kompletní odpovědi však bývá dosaženo jen zřídka. Toxické účinky zahrnují kožní léze, pyrexii, častou únavu, nevolnost a bolesti. Častý je vznik rezistence a následného relapsu onemocnění způsobených *de novo* mutacemi G proteinu RAS, který je schopen signalizovat nejen přes B-RAF, ale i přes blízké příbuzný C-RAF, a tím účinek inhibitoru obejít. Pacientům, v jejichž nádorech je aktivační mutace proteinu RAS zjištěna, by dabrafenib neměl být předepisován. Protože aktivační mutace v kináze B-RAF sama o sobě způsobuje pouze vznik benigních névů, protože nádor je schopen rychle získat na inhibitory kinázy B-RAF rezistenci a protože úspěšnost léčby inhibitory kinázy B-RAF ovlivňují změny v aktivitě a expresi celé řady dalších signálních molekul (PI3K/mTOR, PTEN, AKT, MEK, PDGFR β aj.), lze předjímat, že užívání dabrafenibu bude nejefektivnější v kombinované terapii cílené na souběžné potlačení dalších signálních drah vedoucích k nádorovému bujení.

Klíčová slova

RAF1 – karcinom štítné žlázy – inhibitory proteinkinázy – antitumorózní látky – genetická predispozice k nemoci – nádorové procesy – genetické markery – biomarkery farmakologické

Práce byla podpořena projekty Univerzity Karlovy v Praze UNCE 204015 a PRVOUK P31/2012, projektem Grantové agentury České republiky P301/12/1686 a projektem Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky NT13663-3/2012.

This work was supported by the Charles University in Prague project UNCE 204015 and PRVOUK P31/2012, by the Grant Agency of the Czech Republic project P301/12/1686 and by the Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic project NT13663-3/2012.

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

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

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

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



RNDr. Petr Heneberg, Ph.D.

3. LF UK v Praze

Ruská 87

100 00 Praha 10

e-mail: petr.heneberg@if3.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 5. 2012

Přijato/Accepted: 22. 8. 2012

Summary

The B-RAF kinase is among major targets of biological therapy of cancer. B-RAF acts in the MAP kinase pathway, being activated by any of the RAS G-proteins. Hyperactive B-RAF is typically detected in chemoresistant and radioresistant malignant metastatic melanoma. In this study, we focus on the reversible ATP-competitive inhibitor dabrafenib (GSK-2118436), which is now in phase III clinical trial for use in subjects with various cancers expressing hyperactive B-RAF. Dabrafenib is selective for B-RAF^{V600E} and B-RAF^{V600K} (less for B-RAF^{V600D}) over wild-type B-RAF. Thus, similarly to vemurafenib (Zelboraf), suggested is mandatory pre-screening for activating B-RAF mutations in the cancer tissue of each subject. Dabrafenib inhibits neoplastic growth at concentrations ≥ 53.8 nM in plasma, which corresponds to ≥ 30 mg/kg qd p.o., or to ≥ 3 mg/kg qd i.v. Most of the cancers expressing hyperactive B-RAF respond to dabrafenib treatment, but the complete response is only rarely achieved. Toxic side effects include skin lesions, pyrexia, frequent fatigue, nausea and pain. Resistance to dabrafenib is frequently developed via *de novo* RAS mutations, leading to the disease relapse. The RAS G-protein is capable of signaling downstream not only through B-RAF, but also through closely related C-RAF, which circumvents the effects of the B-RAF inhibitor. Thus, dabrafenib should not be prescribed to subjects with neoplasias that are positive for activating RAS mutations. Since B-RAF mutations alone cause only the formation of benign naevi, since the tumors frequently and quickly acquire resistance to B-RAF inhibitors, and because the B-RAF-inhibitor-mediated treatment outcomes are severely affected by changes in the activity and expression of a number of signaling molecules (among them PI3K/mTOR, PTEN, AKT, MEK, PDGFR β), it can be anticipated that dabrafenib treatment should be suggested only as a part of combined therapy targeting simultaneously the other pathways responsible for cancer onset and progression.

Key words

RAF1 – thyroid cancer – protein kinase inhibitors – antitumor agents – genetic predisposition to disease – neoplastic process – genetic markers – pharmacological biomarkers

Východiska

Kináza B-RAF představuje jeden z hlavních cílů tzv. biologické léčby zhoubného bujení, zejména pak v terapii metastázujícího melanomu. Tato kináza se podílí na aktivitě RAS/RAF/MEK/ERK dráhy, zkráceně nazývané též MAP kinázová dráha. Je spouštěna aktivací některého ze členů rodiny malých, na membránu vázaných G proteinů rodiny RAS. Aktivovaný protein RAS (v nádorech nejčastěji H-RAS, K-RAS či N-RAS) aktivuje rodinu proteinových serin/threoninových kináz RAF a MEK, což dále vyústí v aktivaci MAP kináz (např. ERK či Elk), od kterých celá dráha odvozuje svůj širší rozšířený název. MAP kinázy se působením serin/threoninových kináz fosforylují, translokují se do buněčného jádra a stimulují genovou transkripci. Poměrně nedávno se podařilo prokázat, že celý systém funguje jako regulační smyčka, kdy v protisměru k MAP kinázové dráze působí jako zpětnovazební mechanismus dráha MAP kinázových fosfatáz [1].

Typickým nádorem, u kterého je de-regulace MAP kinázové dráhy klíčovou pro jeho vznik, je maligní melanom. Jde o vysoce zhoubný novotvar odvozený z derivátů neurální lišty, jehož záchyt dlouhodobě roste ve většině industrializovaných zemí včetně České republiky [2]. Roku 2008 bylo v České re-

publice zjištěno 1 029 případů metastatického melanomu u mužů a 1 005 případů u žen, přičemž jako příčina úmrtí byl maligní melanom uveden u 191 pacientů mužského a 158 pacientů ženského pohlaví [3]. Incidence a především mortalita melanomu je výrazně nižší než například u nádorů plic či tlustého střeva. Společenská významnost tohoto typu zhoubného bujení je však dána jeho nástupem již ve středním věku a s tím spojeným značným zkrácením doby dožití. Léčba melanomu byla donedávna omezena na chirurgickou resekci nádorového ložiska. Tento typ léčby je sice pro iniciační stadia melanomu velmi účinný a lze jej jednoznačně doporučit, nelze jej však použít v případě, kdy je melanom diagnostikován až v pokročilejším stadiu, kdy chirurgická léčba samozřejmě není schopna zabránit růstu již vzniklých metastatických ložisek. Konvenční přístupy pro léčbu pokročilých stadií maligního melanomu zahrnují adjuvantní imunoterapii (IFN- α a IL-2), popřípadě dakarbazin v kombinaci s multifonem (dakarbazin je alkylující činidlo, multifon je izolát různých typů lidského IFN- α). Podávání těchto léčiv je ale sporné s ohledem na to, že při poměrně silných vedlejších účincích dochází k odpovědi jen u méně než 20 % pacientů, délka této odpovědi se navíc počítá v řádu měsíců [4,5]. Alternativní pří-

stup představuje CVD chemoterapie (cisplatina, vinblastin a dakarbazin kombinovaný s IFN- α a IL-2), BOLD terapie (bleomycin, vinkristin, lomustin a dakarbazin), popřípadě DBD/T kombinace (dakarbazin, karmustin, cisplatina a tamoxifen). Všechny tyto přístupy vedou k odpovědi u 18–64 % pacientů, avšak délka odpovědi na žádnou z těchto terapií nepřesahuje 12 měsíců [6]. Metastázující melanom je tedy stále považován za chemo- a radiorezistentní onemocnění a patří k nejobtížněji léčitelným diagnózám.

V poslední dekádě se objevilo hned několik pokusů o tzv. biologickou léčbu melanomu. Pod tento pojem se schovává několik na sobě nezávislých přístupů – imunoterapie zprostředkovaná monoklonální protilátkou proti CTLA-4 (ipilimumab), inhibice kinázy MEK (GSK1120212, trametinib DMSO), inhibice kinázy c-KIT (imatinib – účinný pouze u menšiny pacientů, jejichž melanom nese mutace v molekule c-KIT) a konečně inhibice kinázy B-RAF. Ačkoliv se na vzniku melanomu podílí poměrně velké množství genů [7], ve více než 80 % primárních melanomů se objevují mutace v dráze RAS/RAF/MEK/ERK (tab. 1), přičemž u maligních melanomů převažují právě aktivační mutace kinázy B-RAF (z 90 % B-RAF^{V600E}). Přítomnost aktivačních mutací v kináze B-RAF

Tab. 1. Přibližný podíl jednotlivých typů mutací molekul účastnících se MAP kinázové dráhy v melanomu [38]. Celkový součet je vyšší než 100 %, neboť jednotlivé mutace se navzájem nevylučují, naopak často se svými účinky doplňují.

Molekula a její změna	Přibližný podíl melanomů s danou změnou
B-RAF, aktivační mutace	40–60 %
N-RAS, aktivační mutace	15–20 %
PTEN, delece či inaktivace	30–50 %
AKT, amplifikace	60 %
P16 ^{INK4a} , delece	50 %
c-KIT, aktivační mutace	21 % mukózních melanomů
GNAQ, aktivační mutace	50 %

je asociována s větší agresivitou melanomu a kratší dobou přežití od diagnózy [8,9]. Inhibitorů kinázy B-RAF se na trhu objevilo již několik, jejich první generace reprezentovaná sorafenibem (relativně širokospektrální inhibitor) byla stejně neúčinná jako konvenční chemoterapie či imunoterapie. Novější generace inhibitorů kinázy B-RAF reprezentovaná vemurafenibem (kterému jsme se pod označením PLX4032 v tomto časopise již věnovali podrobněji [2]) již sice překonává účinnost klasické chemoterapie či imunoterapie, avšak oproti dakarbazinu jde o zlepšení v rádech jednotek měsíců (celkové přežití o 5,3 měsíce; přežití bez progresu nemoci 1,6 měsíce [10]; nejnovější data prezentovaná na konferenci ASCO Meeting 2012 uvádějí delší přežití [11]). Nyní se do posledních fází klinických zkoušek dostal další z inhibitorů kinázy B-RAF zvaný dabrafenib

(GSK-2118436), viz obr. 1. Dabrafenib vyvíjí společnost GlaxoSmithKline pro orální užití u pacientů s různými druhy nádorů s aktivačními mutacemi kinázy B-RAF, typicky právě pro pacienty s maligním melanomem.

Současné přístupy v České republice

Ještě než se budeme věnovat dabrafenibu podrobněji, připomeňme si, že Česká onkologická společnost ČLS JEP ve svých „Zásadách cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění“ aktualizovaných v únoru 2012 [12] zmiňuje pouze konvenční chemoterapeutické přístupy kombinované s IFN- α a IL-2, popřípadě IFN- α samotný s tím, že v jednání o úhradě pojišťovnami je multiferon a ipilimumab (v průběhu recenzního řízení byla schválena částečná úhrada multiferonu v kombinaci s da-

karbazinem pro léčbu pacientů klinického stadia IIB–III). Potenciální uplatnění biologické léčby není zmíněno. Dne 23. února 2012 byl v Evropské unii registrován k užívání i vemurafenib (pod názvem Zelboraf), který je v současnosti českým pacientům dostupný pouze v rámci individuálního dovozu, popřípadě v rámci klinické studie probíhající v pěti českých onkologických centrech [13]. Dabrafenib prozatím v EU registrován nebyl, ale vzhledem k tomu, že v zámorí je jeho testování již dokončováno, lze předjímat pokus o jeho registraci v blízké budoucnosti.

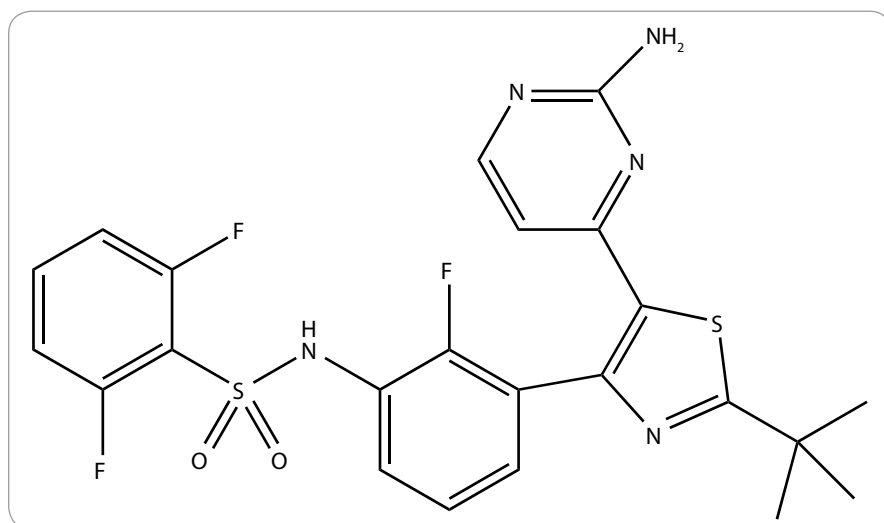
Dabrafenib – profil léčiva a jeho účinků

Dabrafenib je látka obsahující ve svém středu thiazolovou skupinu s navázaným benzensulfonamidem (na pozici 2) a 2-aminopyrimidinem (na pozici 5). Mechanismus účinku spočívá v kompetici o vazebné místo na kináze B-RAF s ATP, inhibice je vratná. Jde o relativně selektivní látku (tab. 2) schopnou inhibovat aktivační mutanty kinázy B-RAF zahrnující jednak nejčastější B-RAF^{V600E}, ale i méně časté B-RAF^{V600K} a B-RAF^{V600D} [14]. Inhibiční aktivita byla potvrzena i na buněčné úrovni na panelu 22 nádorových buněčných linií, kde ve všech případech dosahovalo IC₅₀ dabrafenibu hodnot pod 100 nM [15]. V reakci na aplikaci dabrafenibu bylo zaznamenáno snížení fosforylace ERK, zastavení buněčné proliferace ve fázi G1 a následně buněčná smrt [16].

Při podání dabrafenibu pokusným myším s xenotransplantáty lidského melanomu, popřípadě nádoru tlus-

Tab. 2. Hodnoty IC₅₀ inhibitoru dabrafenib naměřené *in vitro* proti cílové mutantní B-RAF kináze a některým dalším příbuzným molekulám [38].

Kináza	IC ₅₀ [nM]
B-RAF ^{V600E}	0,5
B-RAF ^{V600K}	0,6
B-RAF ^{V600D}	1,9
wild-type C-RAF	5,0
wild-type B-RAF	12,0



Obr. 1. Chemický vzorec dabrafenibu (GSK-2118436).

tého střeva, bylo dosaženo snížení objemu nádoru při dávkách pohybujících se mezi 100 a 300 mg/kg (jedenkrát, popř. dvakrát denně); dávka řádově nižší (10 mg/kg) vedla k potlačení růstu xenotransplantátů. Pokud byl podán jen 1 mg/kg, došlo ke zpomalení růstu nádoru, při podání dávky 0,1 mg/kg nebyla zaznamenána žádná odpověď. Podobně jako u buněčných modelů popsaných výše i při podání dabrafenibu pokusným myším bylo zaznamenáno snížení fosforylace proteinů ERK a MEK [14–16]. Poměrně zásadním pozorováním je, že nebylo dosaženo dávky, která by vedla ke kompletní remisi nádoru, což samozřejmě autoři zpráv vzhledem ke svým konfliktům zájmů poněkud opomíjejí zdůraznit.

Na základě dávek použitých na myších modelech byly stanoveny i koncentrace použité pro první experimenty na lidských dobrovolnících. Bylo zjištěno, že potlačení fosforylace proteinu ERK (IC_{50}) je dosaženo při koncentraci dabrafenibu v plazmě 35,5 nM (18,5 ng/ml), potlačení růstu nádoru (IC_{50}) pak bylo dosaženo při koncentraci dabrafenibu v plazmě 53,8 nM (28 ng/ml), což odpovídá 30 mg/kg/den (orální podávání), popřípadě 3 mg/kg/den (intravenózně). Jak již vyplývá z rozdílu ve výše uvedených koncentracích dabrafenibu nutných k dosažení inhibice fosforylace proteinu ERK a k regresi nádoru, dosažení inhibice fosforylace proteinu ERK nelze použít jako marker predikující výsledek léčby. Experimentálně bylo zjištěno, že pouze v 70 % případů bylo snížení fosforylace proteinu ERK asociováno s regresi nádoru [17].

Ukončené a probíhající klinické studie

Klinická studie fáze I/II (NCT01072175) zkoumala kombinaci dabrafenibu (75 mg/den, orálně, ve dnech 1 a 15) s trametinibem DMSO (2 mg/den, orálně, ve dnech 2 až 25) u pacientů s aktivujícími záměnami v aminokyselině B-RAF^{V600}. Bylo zjištěno, že kombinace s trametinibem nevede ke zvýšení incidence vedlejších účinků [18]. Studie NCT01231568 zkoumala vliv podávání vysokotukové diety a vliv velikosti částic dabrafenibu na jeho farmakokinetiku [19].

Ze zajímavějších výsledků dalších studií uvedme studii fáze I/II NCT00880321, která jako první prokázala pokles hladiny exprese markeru proliferace Ki67 přímo v nádorových ložiscích v odpovědi na podávání dabrafenibu. Zároveň v této studii byla jako metabolický marker použita [18F]fluorodeoxyglukóza-PET (FDG-PET), pomocí které je možno zjišťovat metabolickou odpověď organismu na léčbu. U 11 ze 14 zkoumaných pacientů došlo k poklesu tohoto markeru (měřitelný pokles v širokém rozpětí mezi 5 a 100 %) [20]. Ke kompletní odpovědi po devíti týdnech došlo u tří pacientů z celkem 91 osob, kterým byl podáván dabrafenib v dávce 35–200 mg dvakrát denně. Dalších 35 pacientů vykazovalo částečnou odpověď, u 38 osob bylo dosaženo stabilizace nemoci, u 15 nemocných nádor na léčbu významněji nereagoval a pokračoval v růstu [21]. V druhé části této klinické studie bylo zahrnuto více pacientů, kritériem jejich výběru byla záměna v aminokyselině B-RAF^{V600}. Při léčbě dabrafenibem (150 mg dvakrát denně) bylo zjištěno, že dabrafenib je schopen potlačit velikost metastáz melanomu v mozkové tkáni o více než polovinu: jednalo se o 8 z 10 pacientů, z toho u tří pacientů došlo ke kompletnímu vymizení metastáz v mozku (detekováno pomocí magnetické rezonance za užití gadoliniové kontrastní látky). Identitici pacienti vykazovali ústup metastáz i mimo dutinu mozkovou – u 8 z 10 pacientů došlo k alespoň 50% zlepšení, u tří pacientů došlo ke kompletnímu ústupu metastáz (v játrech, prsu a dutině břišní). Ve skupině pacientů s melanomem, se záměnou v B-RAF^{V600}, ale bez metastáz v mozku došlo ke kompletní odpovědi u jedné osoby, k částečné odpovědi u deseti subjektů, stabilní nemoc byla zjištěna u osmi osob a progresi nemoci byla zjištěna u jediného pacienta [14,21]. Na pilotním souboru 23 pacientů bylo zjištěno, že k potlačení velikosti metastáz v mozkové tkáni následkem podávání dabrafenibu dochází pravděpodobně nezávisle na předchozích chirurgických zákrocích, radioterapii a stereotaktické radiochirurgii [22]. Předběžné výsledky analýzy 172 pacientů s melanomem IV. stadia s 0,5–4,0 cm me-

tastázami v mozku zveřejněné na ASCO Meeting 2012 [23] potvrzují výše uvedený trend, kdy po podávání 150 mg dabrafenibu dvakrát denně bylo po osmi týdnech dosaženo odpovědi u 10 z 19 pacientů s melanomem nesoucím B-RAF^{V600E} a u jednoho z pěti pacientů s melanomem exprimujícím B-RAF^{V600K} (vše pacienti bez předchozí léčby mozkových metastáz). U pacientů, kteří před podáváním dabrafenibu podstoupili jiný způsob léčby mozkových metastáz, byla odpověď podobná – dosáhlo jí 8 z 15 B-RAF^{V600E} a jeden ze dvou B-RAF^{V600K} pacientů [23]. Souhrnně výše uvedené výsledky naznačují, že kompletní remise mozkových metastáz lze za použití monoterapie dabrafenibem dosáhnout jen ve výjimečných případech, typický je dočasný ústup metastáz následovaný opětovnou progresí nemoci [22].

Mezi nádory, na nichž byl účinek dabrafenibu testován, patří i papilární karcinom štítné žlázy pozitivní na záměnu v B-RAF^{V600}. Z devíti pacientů nedosáhl kompletní remise žádný, dva pacienti měli částečnou odpověď na léčbu, šest dosáhlo stabilizace nemoci a u jednoho subjektu nemoc dále progresovala [14,21]. Je možné, že tato data naznačují nutnost ovlivnění některé z paralelních signálních drah specifických pro tento typ nádorů. U již několikrát zmíněného vemurafenibu je kupříkladu dosahováno dobré odpovědi na monoterapii vemurafenibem u pacientů s melanomy exprimujícími B-RAF^{V600E}, avšak obdobná monoterapie u pacientů s nádory tlustého střeva exprimujícími B-RAF^{V600E} nevede k významnějšímu zlepšení. Je-li nasazen vemurafenib v kombinaci s inhibitory EGFR, dosažená odpověď je několikanásobně lepší [24]. U pacientů s nádory tlustého střeva exprimujícími mutace v BRAF^{V600} neexistují data pro samotný dabrafenib, na ASCO Meeting 2012 byly však prezentovány první výsledky jejich terapie kombinací dabrafenibu a trametinibu. Úplné odpovědi nebylo dosaženo u žádného pacienta, částečné odpovědi bylo dosaženo u jednoho z 20 pacientů (5 %), stabilizace nemoci byla konstatována u 10 pacientů (50 %). Léčbu provázely silné vedlejší účinky, u 75 testovaných pacientů při dávce 150 mg dabrafenibu

nibu dvakrát denně a 2 mg trametinibu denně patřila mezi vedlejší účinky horečka (65 % pacientů), únava (47 %), nevolnost (44 %), zimnice (41 %), zvracení (31 %), zácpa (28 %), průjem (24 %) a vyrážka (21 %) [25].

Další významnější výsledky klinických studií dabrafenibu v současné době nejsou dostupné. V době psaní tohoto příspěvku probíhá hned několik studií fáze II (zaměřených na široké spektrum nádorů, jejichž společným jmenovatelem je přítomnost aktivačních mutací v kináze B-RAF) a jedna studie fáze III (NCT01227889), která se zaměřuje na srovnání účinků dabrafenibu s dakarbazinem u neléčených pacientů s melanomy III. nebo IV. stadia a s aktivačními mutacemi kinázy B-RAF. První výsledky zveřejněné na ASCO Meeting 2012 ukazují na zlepšené přežití bez progresu nemoci při podávání 150 mg dabrafenibu p.o. dvakrát denně oproti 1 000 mg/m² IV q3w dakarbazinu. Zkoumaná kohorta byla poměrně rozsáhlá: 187 pacientů léčených dabrafenibem, 63 pacientů léčených dakarbazinem, přičemž přežití bez progresu nemoci bylo 5,1 vs 2,7 měsíce (dabrafenib vs dakarbazin) u pacientů s melanomem III. nebo IV. stadia, s odpovědí u 53 % pacientů léčených dabrafenibem a u 19 % pacientů léčených dakarbazinem [26].

Samotný dabrafenib je chráněn mezinárodním patentem [14,15], jeho ochrana byla prodloužena až do ledna 2030. Evropská (EP-02282636), japonská (JP-2011519940) a americká (US-20110172215) národní patentová přihláška na své přijetí zatím stále čekají.

Je nutno podotknout, že všechny výše zmíněné výsledky vycházejí výhradně z open-label studií, které byly ukončeny ve velmi nedávné době anebo ještě probíhají, a jejich výsledky byly proto zveřejněny pouze formou konferenčních příspěvků (na ASCO Meeting, AACR-NCI-EORTC Int. Congress atp.).

Toxicita a vedlejší účinky

V současné době nejsou k dispozici výsledky toxikologických studií na zvířecích modelech. Dabrafenib aktivuje CYP3A4-zprostředkované metabolické dráhy, jeho degradace vede k tvorbě několika vysoce aktivních látek (označova-

ných jako GSK-2285403, GSK-2298683 a GSK-2167542), z nichž některé přetrvávají v organismu déle než dabrafenib samotný [21,27].

Lidští dobrovolníci obecně reportovali podobné problémy, jaké byly zaznamenány u inhibitoru s podobným mechanismem účinku – u vemurafenibu [2]. Ze 184 pacientů zkoumaných v rámci studie NCT00880321 jeden pacient po podání léčiva upadl do bezvědomí a u dalšího pacienta ze zkoumaného souboru došlo k hyponatremii čtvrtého stupně. Velmi častými méně významnými vedlejšími efekty byly únava (40 % dobrovolníků), horečka (34 %), bolesti hlavy (30 %), nevolnost (30 %), kožní papilomy (24 %), hyperkeratóza (24 %), bolest v končetinách (23 %) a průjem (22 %) [21]. Kožní léze indukované dabrafenibem zahrnovaly hyperkeratotickou aktinickou keratózu (35 %), verruca vulgaris (32 %), Groverovu chorobu (24 %), seboroickou keratózu (27 %) a spinocelulární karcinom (14 %). Dále byl pozorován zvýšený výskyt akné, fotosenzitivita a změny ve struktuře a barvě vlasů [28]. Obdobné spektrum vedlejších účinků bylo recentně publikováno na základě předběžných výsledků studie NCT01227889 [26] a NCT01266967 [23]; poslední ze jmenovaných studií zaznamenala i dvě fatality. Podobně jako při podávání jiných inhibitorů kinázy B-RAF i po podání dabrafenibu byla v období 2–14 týdnů od zahájení podávání zaznamenána *de novo* tvorba spinocelulárních karcinomů, které byly dobře léčitelné klasickým chirurgickým přístupem. Závažnými vedlejšími účinky trpělo celkem 36 % osob, kterým byl dabrafenib podán – nejčastěji šlo právě o spinocelulární karcinomy (11 %), pyrexii (5 %) a infekce močového traktu (3 %). Žádný z dosud zaznamenaných vedlejších účinků neměl fatální následky [21], s výjimkou dvou případů v rámci studie NCT01266967 [23].

Zajímavý příspěvek na téma vedlejších účinků se objevil na ASCO Meeting 2012, kde J. S. Weber et al prezentovali data studie využívající kombinované terapie dabrafenibem a trametinibem. Tato kombinovaná terapie vykazovala snížené množství vedlejších účinků jak oproti monoterapii dabrafenibem

(méně hyperproliferativních kožních lézí), tak oproti monoterapii trametinibem (méně případů závažných kožních vyrážek) [29].

Kontraindikace dabrafenibu a užití v multiterapii

Je nutno zmínit, že dabrafenib bude provázet podobný problém jako konkurenční inhibitor vemurafenib – pro zamezení podávání skupinám pacientů, na něž nemá nejmenší pozitivní účinek, bude nutno zavést genetické testování nádorové tkáně na přítomnost aktivačních mutací kinázy B-RAF, konkrétně na mutace v aminokyselině B-RAF^{V600}. Za tímto účelem je samozřejmě zcela nepostačující testování somatických mutací, bude nutno vyžadovat kvalifikované testování vzorku DNA získaného přímo z nádorové tkáně (alternativou může v budoucnu být nově vyvíjené testování fragmentů cirkulující nádorové DNA zvané cfDNA, ze které lze pomocí vysoce senzitivních metod detekovat přítomnost příslušné mutace [30]). Lék nejlépe funguje proti nádorům s mutací B-RAF^{V600E}, ale je schopen se s menší intenzitou vázat i na cílovou molekulu nesoucí dvě méně často se vyskytující záměny B-RAF^{V600K} a B-RAF^{V600D} (je pravděpodobné, že zejména u mutace B-RAF^{V600D} bude vhodné předepisovat vyšší dávkování). Podávání léčiva pacientům s nádory exprimujícími pouze běžnou nemutovanou kinázu B-RAF není vhodné z důvodu neúčinnosti. Vhodné není ani podávání léčiva pacientům nesoucím jiné mutace kinázy B-RAF a pravděpodobně ani těm, u kterých by byly zjištěny mutace v proteinech rodiny RAS.

Zde je nutno zastavit se u fenoménu opakovaně asociovaného s inhibitory kinázy B-RAF, a to se vznikem *de novo* mutací v MAP kinázové dráze následkem podávání inhibitorů B-RAF kinázy. Tyto *de novo* vznikající mutace zcela eliminují pozitivní působení podávaného léčiva, a naopak jsou dokonce schopny způsobit, že podávání léčiva urychluje růst nádoru. Ačkoliv se na jejich výskyt u dostatečně velkého množství pacientů užívajících dabrafenib zatím nikdo nezaměřil, můžeme si průběh vzniku těchto mutací ilustrovat na dnes již velmi dobře popsanych případech známých z po-

čátek podávání jiného inhibitoru kinázy B-RAF, vemurafenibu. Podávání inhibitoru vede sice k inaktivaci kinázy B-RAF, ale nepotlačuje (nýbrž dokonce podporuje) její translokaci na buněčnou membránu. Kinázy rodiny RAF působí na membráně jako dimery, přičemž ony dvě molekuly v dimeru jsou schopny navzájem stimulovat svou aktivitu. Dimery mohou sestávat jak pouze z kinázy B-RAF (tj. homodimery), tak i z jiných RAF kináz (např. heterodimer B-RAF a C-RAF). V případě heterodimerů patrně postačuje i samotná přítomnost neaktivní kinázy B-RAF ke stimulaci jejího vazebného partnera, tj. kinázy C-RAF, a k další signalizaci prostřednictvím MAP kinázové dráhy. Výsledný signál je samozřejmě o to slabší, o co více vazebných partnerů je reprezentováno kinázou B-RAF a o co méně se na tvorbě homo- a heterodimerů podílí kináza C-RAF. Až potud jde o normální fyziologický jev, který při léčbě nádoru ničemu nevádí. Jenže aktivace rodiny RAF kináz je spouštěna prostřednictvím G proteinu RAS. Pokud se tento protein stane hyperaktivním pomocí *de novo* vzniklé mutace (což se v nádoru léčeném inhibitory kinázy B-RAF stává nepříjemně často), pak samotná signalizace přes C-RAF je plně postačující pro stimulaci celé MAP kinázové dráhy. Pokud k tomu přidáme ještě nepříjemnou vlastnost inhibitorů kinázy B-RAF spočívající ve stimulaci tvorby navzájem se transaktivujících heterodimerů kináz B-RAF a C-RAF na plazmatické membráně, je zaděláno na vážný problém. Látka, která měla původně růst nádoru potlačovat (vemurafenib a pravděpodobně i dabrafenib), jej v kombinaci s mutací v G proteinu RAS je schopna dokonce stimulovat. Může tak docházet nejen k obnovení progresu samotného melanomu; identické mutace bývají typické i pro maligní nádory plic [2,31,32].

Progresi nemoci při podávání dabrafenibu významně ovlivňuje přítomnost mutací či delecí ve fosfatáze PTEN. U pacientů s maligním melanomem a změnou B-RAF^{V600E} či B-RAF^{V600K} došlo ke zkrácení průměrné doby bez progresu nemoci z 6,9 na 4,2 měsíce v případě přítomnosti nesprávně fungující fosfatázy PTEN [33]. Mutací ovlivňujících účinnost

léčby může být víc, u vemurafenibu je mimo jiné znám opakovaný vznik rezistence na léčbu následkem tvorby mutací v kináze PDGFRβ [34]. U dabrafenibu existují zatím jen data ze studií na buněčné úrovni, kdy bylo zjištěno, že klony rezistentní k dabrafenibu (i vemurafenibu) nesou delece v MEK1 či N-RAS [35,36].

Výrobce dabrafenibu zjevně předpokládá, že preparát bude předepisován především v kombinaci s jinými léčivy pro zamezení četných relapsů nemoci pozorovaných u všech dosud vyvinutých a formou monoterapie podávaných inhibitorů kinázy B-RAF. Kombinovaná terapie je výhodná i s ohledem na to, že samotná aktivační mutace v kináze B-RAF způsobuje pouze vznik benigních névů [37]. GlaxoSmithKline má nyní v řízení čtyři patentové přihlášky pro kombinaci dabrafenibu s inhibitorem kinázy AKT na bázi furankarboxamidu (WO-2011044414) nebo thiofenekarboxamidu (WO-2011044415). Další patentové přihlášky se zaměřují na kombinaci dabrafenibu s inhibitorem PI3K/mTOR dráhy prostřednictvím látky GSK-2126458 (WO-2011046894), popřípadě s trametinibem inhibujícím kinázu MEK (WO-2011047238) [14]. Nutno však dodat, že dle prvních výsledků klinických studií zaměřených na podávání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem dochází i zde ke kompletní odpovědi jen vzácně [29]. Zdá se však, že ke zlepšení přežití při užití této kombinace dochází, dobře experimentálně dokumentovanou výhodou je i snížené množství vedlejších účinků [18,29].

Příběh dabrafenibu a vemurafenibu jasně naznačuje budoucnost biologické léčby: bude nutné testování nádorových biopsií odebíraných v různých stadiích léčby pro úpravu spektra podávaných léčiv v odpovědi na nově vznikající mutace, jimiž se nádor doslova přizpůsobuje ztíženým podmínkám pro svůj růst. Tato praxe se výrazně liší od praxe dnešní, kdy řada zejména menších českých onkologických pracovišť nevyužívá možností současné diagnostiky nad rámec povinností stanovených vyhláškou a kdy tedy opakovaně dochází k nadužívání biologické léčby tam, kde

je sice v souladu s legislativou, avšak její dopad na pacienta je v lepším případě nulový, častěji však dokonce negativní (žádný účinek na růst nádoru, avšak velký potenciál vzniku vedlejších účinků). S tím, jak se jednotlivá biologická léčiva dostávají i na český trh, bude velmi žádoucí zpřísnit (popřípadě zcela nově stanovit) pravidla, jimiž se podávání těchto biologických léčiv řídí, aby byla v souladu se současným stavem poznání klinické vědy.

Literatura

1. Jaikhan N, Chaudhri VK, Rao KV. Regulatory cascades of protein phosphatases: implications for cancer treatment. *Anticancer Agents Med Chem* 2011; 11(1): 64–77.
2. Heneberg P. Pokroky v klinické léčbě zhoubného melanomu: inhibice kinázy B-RAF. *Klin Onkol* 2011; 24(4): 256–264.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [online]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, Francie; c2010 [aktualizováno 23. května 2012; citováno 23. května 2012]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
4. Middleton MR, Lorigan P, Owen J et al. A randomized phase III study comparing dacarbazine, BCNU, cisplatin and tamoxifen with dacarbazine and interferon in advanced melanoma. *Br J Cancer* 2000; 82(6): 1158–1162.
5. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2745–2751.
6. Balch CA, Atkins MB, Sober AJ. Cutaneous melanoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer, principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005.
7. Hodis R, Watson IR, Kryukov GV et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012; 150(2): 251–263.
8. Houben R, Terheyden P, Bröcker EB et al. Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis. *J Carcinog* 2004; 3(1): 6.
9. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1239–1246.
10. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507–2516.
11. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: Abstrakt 8502.
12. Vyzula R, Adámková Krákorová D, Babjuk M et al. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. 14th ed. Brno: Masarykův onkologický ústav 2012.
13. Šebek V. Léčivý přípravek Zelboraf byl registrován v EU pro léčbu pacientů s agresivní formou melanomu. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 143–144.
14. Heneberg P. Dabrafenib, a small-molecule oral inhibitor of the mutant kinase BRAF for the potential treatment of cancer, in particular melanoma [online]. Thomson Reuters Pharma and Thomson Reuters Pharma Partnering databases; [aktualizováno 23. března 2012; citováno 23. března 2012]. Available from: <https://partnering.thomson-pharma.com/partnering/partnering/>.

15. Adams JL, Dickerson SH, Johnson NW et al. Benzene sulfonamide thiazole and oxazole compounds. International Patent claim WO/2009/137391 (podaný 6. 5. 2008), schválen v USA jako US-07994185, platný do ledna 2030.
16. King AJ, Arnone M, Moss K et al. A selective Raf Kinase inhibitor induces cell death and tumor regression of human cancer cell lines encoding B-Raf V600E mutation. San Francisco: 21st AACR-NCI-EORTC Int Congress, 17. 11. 2009: Abstrakt B88.
17. Ouellet D, Laquerre S, Minthorn E et al. Predictions of therapeutic doses of a B-Raf inhibitor, GSK2118436, based on exposure-response modeling of preclinical tumor biomarker and xenograft data. Orlando: 102nd Am Assoc Cancer Res Ann Meet, 6. 4. 2011: Abstrakt 5035.
18. Infante J, Falchook G, Lawrence D et al. Phase I/II study to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy of the oral MEK 1/2 inhibitor GSK-1120212 dosed in combination with the oral BRAF inhibitor GSK-2118436. Chicago: 47th Am Soc Clin Oncol Ann Meet, 6. 6. 2011: Abstrakt CRA8503.
19. GlaxoSmithKline PLC. Study BRF113468: An Open Label Study to Examine the Effects of a High-Fat Meal and Particle Size on the Pharmacokinetics of Orally Administered GSK2118436 in Subjects with BRAF Mutation-Positive Tumor. GSK Clinical Study Register 2012.
20. Kefford R, Arkenau H, Brown MP. Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. Chicago: 46th Am Soc Clin Oncol Ann Meet, 5. 6. 2010: Abstrakt 8503.
21. GlaxoSmithKline PLC. Study BRF112680: A Phase I, Open-Label, Multiple-Dose, Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Subjects with Solid Tumors. GSK Clin Study Register 2012.
22. Azer MW, Menzies AM, Haydu L et al. Patterns of progression in patients (pts) with V600 BRAF-mutated melanoma metastatic to the brain treated with dabrafenib (GSK2118436). J Clin Oncol 2012; 30: Abstrakt 8558.
23. Kirkwood JM, Long GV, Trefzer U et al. BREAK-MB: A phase II study assessing overall intracranial response rate (OIRR) to dabrafenib (GSK2118436) in patients (pts) with BRAF V600E/K mutation-positive melanoma with brain metastases (mets). J Clin Oncol 2012; 30: Abstrakt 8501.
24. Prahallad A, Sun C, Huang S et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. Nature 2012; 483(7387): 100–103.
25. Corcoran RB, Falchook GS, Infante JR et al. BRAF V600 mutant colorectal cancer (CRC) expansion cohort from the phase I/II clinical trial of BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) plus MEK inhibitor trametinib (GSK1120212). J Clin Oncol 2012; 30: Abstrakt 3528.
26. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. J Clin Oncol 2012; 30: Abstrakt LBA8500.
27. Kefford R. Selective inhibition of oncogenic BRAF V600E/K/D by GSK2118436: Evidence of clinical activity in subjects with metastatic melanoma. Florida: 7th Int Melanoma Res Congress, 5. 11. 2010.
28. Anforth R, Blumetti T, Kefford R et al. Cutaneous manifestations of the selective BRAF inhibitor GSK2118436 phase I/II. Australas J Dermatol 2011; 52: 10.
29. Weber JS, Flaherty KT, Infante JR et al. Updated safety and efficacy results from a phase I/II study of the oral BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) combined with the oral MEK 1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with BRAFi-naïve metastatic melanoma. J Clin Oncol 2012; 30: Abstrakt 8510.
30. Long GV, Ascierto PA, Grob JJ et al. Tumor-specific circulating cell-free DNA (cfDNA) BRAF mutations (muts) to predict clinical outcome in patients (pts) treated with the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436). J Clin Oncol 2012; 30: Abstrakt 8518.
31. Nazarian R, Shi H, Wang Q et al. Melanomas acquire resistance to B-Raf(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. Nature 2010; 468(7326): 973–977.
32. Cichowski K, Jänne PA. Drug discovery: inhibitors that activate. Nature 2010; 464(7287): 358–359.
33. Nathanson KL, Martin A, Letrero R et al. Tumor genetic analyses of patients with metastatic melanoma treated with the BRAF inhibitor GSK-2118436 (GSK-436). Chicago: 47th Am Soc Clin Oncol Ann Meet, 6. 6. 2011: Abstrakt 8501.
34. Villanueva J, Vultur A, Lee JT et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinases switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. Cancer Cell 2010; 18(6): 683–695.
35. Ascierto PA, Gentilcore G, Madonna G et al. Are GSK2118436 and GSK1120212 effective in melanoma cell lines harboring V600BRAF mutations different from the common V600EBRAF variant? Eur J Cancer 2011; 47: S11.
36. Greger JG Jr, Eastman SD, Zhang V et al. Acquired resistance to the BRAF inhibitor GSK2118436, mediated by NRAS or MEK mutation, can be overcome with combinations that inhibit BRAF and MEK, BRAF and PI3K/mTOR, or MEK and PI3K/mTOR. Florida: 23rd AACR-NCI-EORTC Int Congress, 14. 11. 2011: Abstrakt B71.
37. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS et al. BRAFV600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. Nature 2005; 436(7051): 720–724.
38. Arkenau HT, Kefford R, Long GV. Targeting BRAF for patients with melanoma. Br J Cancer 2011; 104(3): 392–398.

Sarkómy maternice – prehľad

Uterine Sarcomas – a Review

Klačko M.¹, Babala P.¹, Mikloš P.¹, Zuzák P.², Chorváth M.³, Ondrušová M.⁴, Ondruš D.⁵

¹ Klinika gynekologickej onkológie, OUSA a SZU Bratislava, Slovenská republika

² Interná onkologická klinika, OUSA a TU Bratislava, Slovenská republika

³ Klinika stereotaktickej rádioterapie, OUSA a VŠZaSP sv. Alžbety Bratislava, Slovenská republika

⁴ II. onkologická klinika, LF UK a NOÚ Bratislava, Slovenská republika

⁵ I. onkologická klinika, LF UK a OUSA Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Sarkómy maternice sú heterogénnou skupinou, ktorá tvorí okolo 8 % zhubných nádorov maternice. Táto rôznorodosť a zriedkavý výskyt boli hlavnou príčinou doteraz nejednotného terapeutického manažmentu. V minulosti publikované práce boli väčšinou retrospektívnym zhodnotením skúseností jednotlivých pracovísk. Základom relevantných záverov štúdií a prác, je popri ich prospektívnosti, používanie jednotných klasifikačných kritérií. K dispozícii je aktuálna klasifikácia sarkómov maternice (leiomyosarkómov, endometriálnych stromálnych sarkómov a adenosarkómov). Pre klasifikáciu karcinosarkómov platia nové kritériá klasifikácie karcinómov endometria. Základom liečby leiomyosarkómov a endometriálnych stromálnych sarkómov maternice je chirurgická intervencia. Zlatým štandardom je hysterektómia, salpingoooforektómia. Diskutuje sa o opodstatnenosti lymfadenektómie. Pre karcinosarkómy platia rovnaké odporúčania ako pri chirurgickej liečbe prognosticky nepriaznivých karcinómov endometria – hysterektómia, salpingoooforektómia, pelvická a paraaortálna lymfadenektómia a omentektómia. Je nevyhnutné implementovať novú klasifikáciu do klinickej praxe, publikovať a zhodnotiť doterajšie práce, ktoré zohľadňujú jej základné tézy. Následne bude možné kreovať jednotné liečebné postupy. Ich cieľom má byť zlepšenie prežívania pacientok s týmto závažným ochorením.

Kľúčové slová

sarkómy – maternica – epidemiológia – klasifikácia – terminológia – liečba

Summary

Uterine sarcomas are a heterogeneous group, which constitutes about 8% of malignant uterine tumors. This heterogeneousness and rare occurrence were the main cause of non-uniform therapeutical management. In previously published papers, there were mainly retrospective assessments of the experience of individual centres. The basis of relevant conclusions of the studies, beside their prospectiveness, is the use of unified classification criteria. Currently, a completely new classification of uterine sarcomas is being used, which consists of leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcomas and adenosarcomas. For classification of carcinosarcomas, there are valid new criteria of endometrial cancer classification. The basic therapeutic approach of leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcomas is a surgical intervention. The gold standard is hysterectomy and salpingo-oophorectomy. Justifiability of lymphadenectomy is being discussed. For carcinosarcomas, the same recommendations as for the surgical treatment of prognostically unfavourable endometrial carcinoma are valid – hysterectomy, salpingo-oophorectomy, pelvic and paraaortal lymph node dissection and omentectomy. It is necessary to implement the new classification into clinical practice, to publish and evaluate existing papers, which take into account their basic thesis. Only then it will be possible to create unified therapies. They should be aimed to improve patients' survival.

Key words

sarcoma – uterus – epidemiology – classification – terminology – treatment

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. Miroslav Klačko

Klinika gynekologickej onkológie

OUSA a SZU

Heydukova 10

812 50 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: mklacko@ousa.sk

Obdrženo/Submitted: 4. 4. 2012

Přijato/Accepted: 21. 5. 2012

Úvod

Sarkómy maternice (SM) zahŕňajú podľa najnovšej TNM klasifikácie [1] výskyt leiomyosarkómov, endometriálnych stromálnych sarkómov a adenosarkómov (nie však zmiešaných epitelových a mezenchýmových nádorov, tzn. karcinosarkómov) fundu (C54.3), krčku (C53) a istmu (C54.0) maternice, a tvoria skupinu zriedkavých a heterogénnych nádorov so zlou liečebnou odpoveďou a horším celkovým prežívaním.

Mezenchýmové nádory tvoria globálne podskupinu cca 2–5 % z celkového počtu všetkých ZN maternice [2]. V rokoch 1999–2003 sa v SR diagnostikovalo 145 prípadov SM maternice, čo predstavovalo kumulatívnu incidenciu 1,1/100 000 a zastúpenie 2,4 % zo všetkých histologicky potvrdených ZN maternice. Z tohto počtu sa 14 sarkómov (kumulatívna incidencia 0,08/100 000, zastúpenie 0,5 % z histologicky verifikovaných nálezov) vyskytlo v krčku maternice a 131 prípadov v tele maternice (kumulatívna incidencia 1/100 000, zastúpenie 3,8 % z histologicky verifikovaných nálezov), pričom incidencia bola v jednotlivých rokoch (1999–2003) stabilizovaná. Typický vek žien v čase diagnózy SM predstavoval na Slovensku 47 rokov (25% kvantil) – 66 rokov (75% kvantil), priemerný vek bol 57 rokov [3,4].

Napriek zlým prognostickým charakteristikám SM a popisovanému vzostupnému trendu ich výskytu v niektorých prácach aj nad 8 % z celkového počtu ZN maternice a 1 % zo všetkých gynekologických ZN [5,6] sa v odbornej literatúre doposiaľ venovala ich diagnostike a liečbe len malá pozornosť. Nedostatok informácií môže byť zapríčinený nejednotnosťou v klasifikácii, rozdelení a terminológii mezenchýmových nádorov maternice vplyvom malých súborov analyzovaných pacientok a retrospektívnym spôsobom hodnotenia analýz. Tieto faktory, spolu s neuspokojivými liečebnými výsledkami, sú pravdepodobne hlavným dôvodom absencie jednotných liečebných postupov a záväzných odporúčaní.

Delenie a klasifikácia sarkómov maternice

Označenie – sarkómy maternice (SM) – je historicky zaužívané pre ZN mater-

Tab. 1. Klasifikácia SM.

	Homológne	Heterológne
čisté	leiomyosarkóm endometriálny stromálny sarkóm angiosarkóm	rabdomyosarkóm chondrosarkóm osteosarkóm liposarkóm
zmiešané	karcinosarkóm adenosarkóm	heterológna sarkómová zložka

Tab. 2. WHO klasifikácia mezenchýmových (a) a zmiešaných (b) nádorov maternice. a) mezenchýmové nádory

endometriálne stromálne (ES) a odvodené nádory	endometriálny stromálny sarkóm, low-grade endometriálny stromálny uzol nediferencovaný endometriálny sarkóm
tumory z hladkej svaloviny (THS)	leiomyosarkóm • epiteloïdný • myxoidný THS s neistým malígnym potenciálom leiomyóm • bez špecifikácie • mitoticky aktívny • cellular • hemorrhagic cellular • epiteloïdný • myxoidný • atypický • lipoleiomyómový • growth pattern variants • difúzna leiomyomatóza • dissecting • intravenózna leiomyomatóza • metastázujúci
rôznorodé mezenchýmové nádory	zmiešané ES a THS perivaskulárny epiteloïdnobunkový tumor adenomatoidný tumor iné malígne mezenchýmové tumory iné benígne mezenchýmové tumory

b) zmiešané epitelovo-mezenchýmové nádory

karcinosarkóm	zmiešaný malígný mülleriansky tumor = metaplastický karcinóm
adenosarkóm	
karcinofibróm	
adenofibróm	
adenomyóm	atypický polypoidný typ

nice so sarkómovým komponentom. Je to skupina nádorov, ktorá má spoločný mezodermový (mezenchýmový) pôvod. Podľa typu tkaniva, ktoré obsahujú, sa rozoznávajú homológne a heterológne sarkómy. Homológne sarkómy sú tvorené tkanivami štandardne prítomnými

v maternici – hladká svalovina, endometriálna stróma, steny krvných a lymfatických ciev. Naproti tomu, v heterológnych typoch sa nachádza priečne pruhovaná svalovina, tuk, chrupka i kosť. Podľa prítomnosti len mezodermovej zložky alebo kombinácie epite-

Tab. 3. TNM klasifikácia LMS, ESS.

TNM Kategórie	FIGO štádium	Definícia
T1	I	nádor obmedzený na maternicu
T1a	IA	nádor s najväčším rozmerom ≤ 5 cm
T1b	IB	nádor s rozmerom > 5 cm
T2	II	nádor sa šíri mimo maternicu, v malej panve
T2a	IIA	nádor sa šíri na adnexy
T2b	IIB	nádor sa šíri na ďalšie štruktúry v malej panve
T3	III	nádor sa šíri do dutiny brušnej
T3a	IIIA	šírenie nádoru na jednom mieste
T3b	IIIB	šírenie nádoru na viacerých miestach
N1	IIIC	metastáza/y do regionálnych lymfatických uzlín
T4	IVA	nádor invaduje do močového mechúra alebo do sliznice rekta
M1	IVB	vzdialené metastázy

Poznámka: Regionálne lymfatické uzliny sú uzliny panvové a paraaortálne, pričom medzi panvové sa zaraďujú uzliny hypogastrické (obturátorne a vnútorné iliacké), spoločné a vonkajšie iliacké, parametriálne a sakrálné.

Tab. 4. TNM klasifikácia AS.

TNM Kategórie	FIGO štádium	Definícia
T1	I	nádor obmedzený na maternicu
T1a	IA	nádor obmedzený na endometrium/endocervix
T1b	IB	nádor postihuje < 1/2 myometria
T1c	IC	tumor postihuje ≥ 1/2 myometria
T2	II	nádor sa šíri mimo maternicu, v malej panve
T2a	IIA	šírenie nádoru na adnexy
T2b	IIB	šírenie nádoru na ďalšie štruktúry v malej panve
T3	III	nádor sa šíri do dutiny brušnej
T3a	IIIA	šírenie nádoru na jednom mieste
T3b	IIIB	šírenie nádoru na viacerých miestach
N1	IIIC	metastáza/y do regionálnych lymfatických uzlín
T4	IVA	nádor invaduje do močového mechúra alebo do sliznice rekta
M1	IVB	vzdialené metastázy

lovej s mezodermovou zložkou možno hovoriť o tzv. čistých a zmiešaných sarkómoch (tab. 1) [7].

Z aktuálne platnej histologickej klasifikácie WHO (tab. 2) je zjavné, že samotné SM tvoria malígnu skupinu mezenchýmových a zmiešaných epitelovo-mezenchýmových nádorov maternice [6].

Z hľadiska prognózy sa SM delia na dve kategórie. Medzi prognosticky nepriaznivé SM (high-grade) patrí leiomyosarkóm (LMS), nediferencovaný

endometriálny sarkóm (NES) a karcinoidný sarkóm (KS). Skupinu SM s priaznivejšou prognózou (low-grade) tvorí endometriálny stromálny sarkóm (ESS) a adenosarkóm (AS) [8].

Od roku 2010 platí nová TNM klasifikácia ZN (7. vydanie). Významnou zmenou oproti predchádzajúcej klasifikácii (6. vydanie) v oblasti gynekologických ZN je pridanie samostatnej klasifikácie SM [1,9] – MKCH-O 53, 54 (okrem 54.1) (tab. 3, 4).

TNM kategórie a FIGO štádiá LMS určujú významný prognostický faktor pri tomto type sarkómov, ktorým je veľkosť tumoru [10]. Klasifikácia AS pri určení T1 kategórie (resp. FIGO štádia I) vychádza z predtým platných kritérií (klasifikácie TNM 6. vydanie) [11], t. j. infiltráciu do myometria delí na tri stupne. Pre klasifikáciu KS pritom platia „nové“ kritériá v rámci klasifikácie karcinómu endometria (tab. 5).

Terminológia záverov vyšetrovacích vyšetrení

Hodnotenie jednotlivých typov SM je možné výlučne pomocou histopatologického vyšetrenia vrátane molekulovej genetiky. Najvýznamnejšími parametrami v rámci diferenciálnej diagnostiky z tohto hľadiska sú koagulačná nekróza, vysoký mitotický stupeň, signifikantná cytologická atypia [12–16]. Bližšia špecifikácia je možná po imunohistochemickej analýze (p16, p53, Ki-67, MIB1, KIT proteín), stanovení estrogénových a progesterónových receptorov [17–23].

Nie sú známe také morfológické znaky (dynamika rastu v časovom horizonte, ohraničenie, echogénna homogénnosť), ktoré by v rámci zobrazovacích vyšetrení (USG, CT, NMR) umožnili s dostatočnou špecifitou a senzitivitou diferencovať benígne nádory od ZN, resp. iných patologických zmien maternice.

V tomto kontexte je odvážne robiť na základe zobrazovacích vyšetrení (USG, CT, NMR) závery typu „leiomyóm“, teda fakticky stanoviť histologickú diagnózu. Neexistuje žiadna zobrazovacia vyšetrovacia metóda, ktorá by s istotou dokázala potvrdiť „nezhubnosť“ štruktúrnych zmien maternice. Podstatné je, aby štruktúrne abnormality (myómy-uzly) opísané v náleze zo zobrazovacích vyšetrovacích metód, boli chápané v zmysle, že v síc malom, no reálnom percente, môžu predstavovať malígne ochorenie. Stanovenie záveru zobrazovacieho vyšetrenia, ktorý obsahuje histopatologické charakteristiky alebo zvädza pacienta domievať sa, že má jednoznačne nezhubné ochorenie, je z forenzného hľadiska chybou.

Chirurgická liečba SM

Chirurgická liečba SM je primárnou liečebnou modalitou. Štandardom je to-

Tab. 5. TNM klasifikácia karcinómov endometria (platná pre KS).

TNM Kategórie	FIGO štádium	Definícia
T1	I	nádor postihuje telo maternice/endocervikálne žľazy
T1a	IA	nádor postihuje endometrium alebo invaduje < ½ myometria
T1b	IB	nádor invaduje ≤ ½ myometria
T2	II	nádor postihuje cervikálnu strómu, ale nešíri sa mimo maternice
T3	III	lokálne a/alebo regionálne šírenie nádoru
T3a	IIIA	nádor invaduje serózu tela maternice alebo adnexy (priame alebo metastatické šírenie)
T3b	IIIB	nádorové postihnutie pošvy alebo parametrií (priame alebo metastatické šírenie)
N1	IIIC	metastáza/y do panvových alebo paraaortálnych lymfatických uzlín
	IIIC1	metastázy do panvových lymfatických uzlín
	IIIC2	metastázy do paraaortálnych lymfatických uzlín s/bez metastáz do panvových lymfatických uzlín
T4	IVA	nádor invaduje do močového mechúra alebo do sliznice rekta
M1	IVB	vzdialené metastázy

tálna abdominálna hysterektómia a bilaterálna adnexektómia (salpingo-ooforektómia) [24–27]. U premenopauzálnych pacientok s LMS v skorých štádiách možno ováriá ponechať, nakoľko nemajú negatívny vplyv na priebeh onkologického ochorenia [11,28,29]. Len nízke percento (3,5 %) pacientok s klinicky lokalizovaným LMS má metastázy v lymfatických uzlinách [30]. Pozitívne lymfatické uzliny boli identifikované pri šírení sa nádoru mimo uterus [31–33]. Väčšina autorov sa zhoduje na tom, že lymfadenektómia nemá vplyv na klinický priebeh onkologického ochorenia [27,34]. Lymfadenektómia sa diskutuje aj v súvislosti s manažmentom ESS, nakoľko sa ukazuje, že šírenie sa do lymfatických uzlín pri tomto type SM je väčšie ako sa v minulosti predpokladalo [35–38]. Z väčšiny novších literárnych zdrojov vyplýva, že lymfadenektómia nie je štandardným výkonom, opodstatnené je však odstránenie peroperačne identifikovaných zväčšených lymfatických uzlín [24,26,39].

Adnexektómia je vzhľadom na expresiu hormonálnych receptorov takisto diskutovaným výkonom. Popisuje sa zvýšené riziko rekurencie u pacientok

s ponechaním adnex v rámci chirurgickej liečby ESS [40]. Iné práce adnexektómii význam neprikladajú, nakoľko podľa ich záverov adnexektómia na prognózu pacientok nemá vplyv [41]. Analogická stratégia sa uplatňuje pri manažmente AS a nediferencovaných stromálnych sarkómov [24,39,42,43].

Pri stratégii liečby „high-risk“ karcinómov endometria sa vychádza z predpokladu, že pri týchto typoch zohráva významnú úlohu metastázovanie lymfatickými cestami. Analogicky je tento fakt významný pri KS [44], u ktorých sa indikuje štádiová operácia, ktorej súčasťou je okrem totálnej hysterektómie a adnexektómie pelvická a paraaortálna lymfadenektómia, omentektómia, excízie z peritonea, výplach dutiny brušnej, debulkizácia tumoru a sekundárnych ložísk. Optimálna debulkizácia je pritom hlavným faktorom ovplyvňujúcim prežívanie pacientok [26,28,37,39].

Vzhľadom na zriedkavosť ochorenia neexistujú jednotné odporúčania v rámci „Evidence-Based Medicine“ (EBM) pre liečebný manažment SM vyrastajúcich z krčka maternice (C53). V súvislosti so skutočnosťou, že vo väčšine prípadov je prítomná aj epitelová zložka,

považujú sa radikálna operácia (radikálna hysterektómia s pelvickou a paraaortálnou lymfadenektómiou, suspenziou ovárií, modifikovaná radikálna hysterektómia) a chemo-rádioterapia za účinné liečebné modalit u pacientok s lokalizovaným ochorením [45,46].

Systémová liečba SM

Chemoterapia patrí medzi hlavné liečebné modalit SM. LMS uteru má aj vo FIGO štádiu I vysoké riziko rekurencie vo forme vzdialených metastáz. Adjuvantná chemoterapia pre FIGO štádium I kompletne zresekovaných SM však v súčasnosti nemá jednoznačne dokázaný benefit [47]. Omura et al [48] randomizovali 156 pacientok s SM vo FIGO štádiu I a II na observáciu verus adjuvantné podávanie doxorubicínu, nedokázal sa však štatisticky významný rozdiel vo výskyte recidív, ani v intervale bez progresie či v celkovom prežívaní.

V liečbe pokročilého a metastatického ochorenia sa ako najefektívnejší v monoterapii ukázal doxorubicín s 25 % objektívnych odpovedí [49]. Medzi ďalšie možnosti systémovej liečby patrí podanie ifosfamidu, dakarbazínu, taxánov, liposomálneho doxorubicínu, epirubicínu a gemcitabínu [50–53]. Spomedzi kombinovaných režimov vykazuje protinádorovú aktivitu a dobrú toleranciu kombinácia gemcitabín s docetaxelom [54] alebo trojkombinácia hydroxyurea, dakarbazín a etopozid [55]. Nedávne dáta poukazujú na aktivitu trabectedínu s mediánom celkového prežívania na úrovni 13,9 mesiaca u pacientok, u ktorých došlo k progresii po chemoterapii obsahujúcej doxorubicín a ifosfamid [56]. Z novších dát sú známe výsledky klinických štúdií s použitím inhibítora angiogenézy thalidomidu [57] a tyrozínkinázového inhibítora sunitinibu [58], pričom vyššie spomínané lieky nepreukázali dostatočnú protinádorovú aktivitu.

K systémovej liečbe ESS nie je dostatok dát z klinických štúdií. ESS, low-grade tumory (menej ako 10 mitóz/HPF) exprimujú hormonálne receptory, čo predikuje možnosť použitia hormonálnej liečby [59], a to pooperačne v adjuvantnej intencii v II. a III. štádiu, podobne však pri inoperabilnom, resp.

recidivujúcom ochorení [60]. Z hormonálnych preparátov sa najčastejšie používajú progestíny (megestrol acetát a medroxyprogesterón). V literatúre sa uvádzajú aj skúsenosti s inhibítormi aromatáz (letrozol, anastrozol). NES (v niektorých zdrojoch uvádzané ako high-grade), ktoré sa správajú agresívnejšie, sa zvyčajne liečia chemoterapiou na báze ifosfamidu [61].

KS (malignné zmiešané müllerianske tumory) sú kombináciou karcinómu a sarkómu a podľa novej klasifikácie [6] sa nezaraďujú medzi SM, keďže z patologickeho hľadiska sa pokladajú za dediferencované metaplastické karcinómy [60]. Vzhľadom na výraznú agresivitu sa adjuvantná chemoterapia zvažuje aj v prípade kompletne zresekovaného FIGO štádia I a II, hoci neexistujú jednoznačné dáta potvrdzujúce favorizujúci vplyv adjuvantnej liečby na prežívanie bez choroby a celkové prežívanie [62]. Na rozdiel od LMS uteru, má v prípade KS v monoterapii najväčšiu efektivitu ifosfamid. Z kombinovaných režimov majú podobnú aktivitu režimy ifosfamid s paklitaxelom a ifosfamid s cisplatinou, pričom prvý menovaný má nižšiu toxicitu [62,63]. Z ďalších kombinácií sa skúšal režim paklitaxel s karboplatinou, pri čom sa potvrdila jeho protinádorová aktivita a tolerovateľnou toxicitou [64]. Z novších liečebných preparátov sa skúšal thalidomid a imatinib mesylát, avšak bez potvrdenia protinádorovej aktivity [65,66].

Rádioterapia SM

Rádioterapia SM je tiež súčasťou multimodálnej liečby. Radiačná liečba sa aplikuje v adjuvancii pri ESS, kde znižuje percento lokálnych rekurencií s obmedzeným vplyvom na prežívanie. Úloha rádioterapie u LMS a NES u nemetastatických pacientok je kontroverzná. Väčšinou sa aplikuje na základe zhodnotenia rizikových faktorov ako veľkosť tumoru a invázia do myometria.

Rádioterapia sa aplikuje pomocou X lúčov lineárneho úrýchľovača na oblasť malej panvy vrátane panvových lymfatických uzlín najčastejšie formou troj-dimenzionálnej konformnej rádioterapie (3D-CRT). Celková dávka (TD) sa pohybuje v rozmedzí 46,0–50,0 Gy,

dávka na frakciu je 1,8–2,0 Gy. Hranice ožarovaných polí sú nasledovné: horná hranica L5-S1, zahŕňa spoločné iliacké lymfatické uzliny, spodná hranica zahŕňa hornú polovicu vagíny. Laterálne hranice sú dané skeletom panvového kruhu, majú prechádzať 1–2 cm za jeho vnútorné hranice. Pri liečbe rekurencií je možná rádioterapia formou (3D-CRT), intenzitou modulovanej rádioterapie (IMRT), zriedkavo brachyterapie [67–69].

Záver

Cieľom prehľadovej práce o SM je poukázať na aktuálny stav týkajúci sa ich klasifikácie. Pre LMS a ESS, AS platí úplne nová klasifikácia, KS sa klasifikuje podľa nových kritérií, ktoré platia pre karcinómy endometria. Stanovenie jednotlivých typov a ich štádií reflektuje heterogenosť tejto skupiny nádorov. Pri klasifikácii LMS, ESS absentuje v hodnotiacich kritériách infiltrácia myometria, ktorá je naopak dôležitým stagingovým parametrom pri KS. Nejednotné je hodnotenie infiltrácie myometria. Na jednej strane je nevyhnutné pamätať na heterogenosť tejto skupiny nádorov, etablovať v praxi novú TNM klasifikáciu, no z hľadiska porovnávania jednotlivých typov bude žiaduce a prehľadnejšie hodnotiť SM podľa štádií FIGO. Rýchla implementácia týchto pravidiel do povedomia patológov, gynekológov, onkológov by v konečnom dôsledku mohla prispieť k lepšej prehľadnosti publikovaných prác. Nedostatočná, nepresná definícia histologickej nomenklatury, štádií ochorenia boli doteraz faktorom, ktorý limitoval výpovednú hodnotu publikovaného, a tým bol prekážkou prijatia konsenzuálnych terapeutických štandardov. Ich dodržiavanie je základným krokom k zlepšeniu prognózy pacientok so SM.

Literatúra

1. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell 2009.
2. Freitag P. Sarkomy dělohy. Česk Gynek 1997; 62(6): 362–365.
3. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba C et al. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike (online). Bratislava: Národný onkologický register SR NCZI 2007. Dostupné na: <http://www.nor-sk.org>.
4. Ondrušová M. Epidemiológia nádorov (prednáška). Kurz špecializačného štúdia v špecializačnom odbore ošetrovateľská starostlivosť v onkológii. Bratislava: SZU 20. 10. 2006.

5. Ueda SM, Cheung MK, Osann K et al. Factors responsible for the increase in death rate of women diagnosed with uterine corpus cancer. In: Proceedings of the Society of Gynecologic Oncologists 38th annual meeting. San Diego CA, USA 2007. Abstract 644.
6. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press 2003.
7. Hacker NF. Uterine Cancer. Budapest: European School of Oncology 1966.
8. Dafapoulos A, Tsikouras P, Dimitrakaki M et al. The role of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcoma: review of the literature and recommendations for the standard surgical procedure. Arch Gynecol Obstet 2010; 282(3): 292–300.
9. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. Int J Gynaecol Obstet 2009; 104(3): 177–178.
10. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol 2003; 89(3): 460–469.
11. Sobin L, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss 2002.
12. Mittal K, Joutovsky A. Areas with benign morphologic and immunohistochemical features are associated with some uterine leiomyosarcomas. Gynecol Oncol 2007; 104(2): 362–365.
13. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. Am J Surg Pathol 1994; 18(6): 535–558.
14. Wang WL, Soslow RA, Zannoni GF et al. The utility of tumor cell necrosis in the diagnosis of primary leiomyosarcoma of the uterus: an analysis of 77 cases. Mod Pathol 2006; 19 (Suppl 1): 201A.
15. Perrone T, Dehner LP. Prognostically favorable, mitotically active smooth-muscle tumors of the uterus. A clinicopathologic study of ten cases. Am J Surg Pathol 1988; 12(1): 1–8.
16. O'Connor DM, Norris HJ. Mitotically active leiomyomas of the uterus. Hum Pathol 1990; 21(2): 223–227.
17. Zhang P, Zhang C, Hao J et al. Use of X-chromosome inactivation pattern to determine clonal origins of uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. Hum Pathol 2006; 37(10): 1350–1356.
18. Atkins KA, Arronte N, Darus CJ et al. The Use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors. Am J Surg Pathol 2008; 32(1): 98–102.
19. Bodner-Adler B, Bodner K, Czerwenka K et al. Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis. Gynecol Oncol 2005; 96(1): 62–66.
20. Chen L, Yang B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. Int J Gynecol Pathol 2008; 27(3): 326–332.
21. O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE et al. Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. Histopathology 2007; 50(7): 851–858.
22. Akhan SE, Yavuz E, Tecer A et al. The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study. Gynecol Oncol 2005; 99(1): 36–42.
23. Raspollini MR, Pinzani P, Simi L et al. Uterine leiomyosarcomas express KIT protein but lack mutation(s) in exon 9 of c-KIT. Gynecol Oncol 2005; 98(2): 334–335.
24. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M et al. Clinical management of uterine sarcomas. Lancet Oncol 2009; 10(12): 1188–1198.

25. Benoit L, Arnould L, Cheynel M et al. The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(4): 434–442.
26. Morice P, Rodriques A, Pautier P et al. Surgery for uterine sarcoma: review of the literature and recommendations for the standard surgical procedure. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31(2): 147–150.
27. Gaducci A, Landoni F, Sartori E et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62(1): 25–32.
28. Günthert AR. Sarcomas and mixed mesodermal tumors of the uterus. *Ther Umsch* 2011; 68(10): 559–564.
29. Giuntoli RL 2nd, Bristow RE. Uterine leiomyosarcoma: present management. *Curr Opin Oncol* 2004; 16(4): 324–327.
30. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71 (Suppl 4): 1702–1709.
31. Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993; 50(1): 105–109.
32. Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR Jr et al. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(4): 968–974.
33. Gard GB, Mulvany NJ, Quinn MA. Management of uterine leiomyosarcoma in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39(1): 93–98.
34. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1,396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008; 112(4): 820–830.
35. Riopel J, Plante M, Renaud MC et al. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96(2): 402–406.
36. Reich O, Winter R, Regauer S. Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? *Gynecol Oncol* 2005; 97(3): 982–983.
37. Ramondetta L, Bodurka D, Deavers M et al. Uterine Sarcomas. In: Eifel PJ, Gershenson DM, Kavanagh JJ et al (eds). *MD. Anderson Cancer Care Series, Gynecologic Cancer*. New York: Springer 2006: 125–147.
38. Gadducci A, Cosio S, Romanini A et al. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65(2): 129–142.
39. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010; 116(1): 131–139.
40. Spano JP, Soria JC, Kambouchner M et al. Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Med Oncol* 2003; 20(1): 87–93.
41. Shah JP, Bryant CS, Kumar S et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation on low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008; 112(5): 1102–1108.
42. Kohler GH, Evert M. *Handbuch und Bildatlas der uterinen Sarkome und Misch tumoren*. Berlin: De-Gruyter 2009.
43. Zagouri F, Dimopoulos AM, Fotiou S. Treatment of early uterine sarcomas: disentangling adjuvant modalities. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 38.
44. Silverberg SG, Major FJ, Blessing JA et al. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9(1): 1–19.
45. Sharma NK, Sorosky JL, Bender D et al. Malignant mixed müllerian tumor (MMMT) of the cervix. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 442–445.
46. Wright JD, Rosenblum K, Huettner PC et al. Cervical sarcomas: an analysis of incidence and outcome. *Gynecol Oncol* 2005; 99(2): 348–351.
47. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2008.
48. Omura GA, Blessing JA, Major F et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3(9): 1240–1245.
49. Omura GA, Major FJ, Blessing JA et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983; 52(4): 626–632.
50. Look KY, Sandler A, Blessing JA et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2): 644–647.
51. Judson I, Radford JA, Harris M et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001; 37(7): 870–877.
52. Sutton G, Blessing J, Hanjani P et al. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3): 749–752.
53. Gallup DG, Blessing JA, Andersen W et al. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2003; 89(1): 48–51.
54. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(12): 2824–2831.
55. Currie J, Blessing JA, Muss HB et al. Combination chemotherapy with hydroxyurea, dacarbazine (DTIC), and etoposide in the treatment of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 61(1): 27–30.
56. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27(25): 4188–4196.
57. McMeekin DS, Sill MW, Darcy KM et al. A phase II trial of thalidomide in patients with refractory leiomyosarcoma of the uterus and correlation with biomarkers of angiogenesis: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007; 106(3): 596–603.
58. Hensley ML, Sill MW, Scribner DR Jr et al. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2009; 115(3): 460–465.
59. DeVita VT. Principles of Medical Oncology. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008.
60. NCCN Guidelines, Version 2.2012, Uterine neoplasms.
61. Sutton G, Blessing JA, Park R et al. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (5 Pt 1): 747–750.
62. Sutton G, Kauderer J, Carson LF et al. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3): 630–634.
63. Homesley HD, Filiaci V, Markman M et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 526–531.
64. Powell MA, Filiaci VL, Rose PG et al. Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2010; 28(16): 2727–2731.
65. Huh WK, Sill MW, Darcy KM et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate (Gleevec) and immunohistochemical expression of c-Kit and PDGFR-beta in a Gynecologic Oncology Group Phase II Trial in women with recurrent or persistent carcinosarcomas of the uterus. *Gynecol Oncol* 2010; 117(2): 248–254.
66. Yi-Shin Kuo D, Timmins P, Blank SV et al. Phase II trial of thalidomide for advanced and recurrent gynecologic sarcoma: a brief communication from the New York Phase II consortium. *Gynecol Oncol* 2006; 100(1): 160–165.
67. Bermudez RS, Huang K, Hsu IC. Endometrial Cancer. In: Hansen EK, Roach M (eds). *Handbook of evidence-based radiation oncology*. 2nd ed. New York: Springer Science + Business Media 2010: 513–526.
68. Schick U, Bolukbasi Y, Thariat J et al. Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): e757–e763.
69. Reed NS, Mangioni C, Malstrom H et al. Phase III randomised study to evaluate role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an EORTC Gynaecological Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44(6): 808–818.

Prognostické faktory konvenčního osteosarkomu dospělých pacientů

Analysis of Prognostic Factors in Osteosarcoma Adult Patients, a Single Institution Experience

Adámková Krákorová D.^{1,2}, Veselý K.^{2,3}, Zambo I.^{2,3}, Tuček Š.^{1,2}, Tomášek J.^{1,2}, Jurečková A.^{1,2}, Janiček P.^{2,4}, Černý J.^{2,4}, Pazourek L.^{2,4}, Ondrůšek Š.^{2,4}, Selingerová I.⁵

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

² Lékařská fakulta, MU Brno

³ I. patologicko-anatomický ústav, FN u sv. Anny v Brně

⁴ I. ortopedická klinika, FN u sv. Anny v Brně

⁵ Ústav matematiky a statistiky, PŘF MU Brno

Souhrn

Východiska: Cílem analýzy bylo zhodnocení dlouhodobého přežití ve vztahu k prognostickým faktorům u dospělých pacientů léčených pro konvenční osteosarkom. Současná léčebná strategie spočívá v podání předoperační a/nebo pooperační chemoterapie a chirurgické resekci všech operabilních lézí. **Soubor pacientů a metody:** Byla vyhodnocena klinická data 36 pacientů dospělého věku (rozmezí 19–82 let, průměr 37,5 roku, medián 28,5 roku), kteří byli nově diagnostikováni cestou mezioborového týmu a léčeni pro konvenční osteosarkom končetin či trupu v letech 1999–2010 v Brně. 45 % pacientů bylo starších 30 let, 36 % starších 40 let. 31 % pacientů mělo vzdálené metastázy v době stanovení diagnózy. Analýza se týkala demografických dat, lokalizace, velikosti, rozsahu onemocnění, byl hodnocen histopatologický efekt chemoterapie, rozsah chirurgického řešení, hladina alkalické fosfatázy (ALP) a laktátdehydrogenázy (LD) v séru, index proliferace Ki 67 a další možné prognostické faktory ve vztahu k léčebné odpovědi, přežití (OS) a přežití bez známek onemocnění (EFS). **Výsledky:** Po ukončení léčby byli všichni pacienti sledováni. 73 % pacientů mělo nedostatečnou odpověď na předoperační chemoterapii. Dosud žije 16 pacientů, 20 pacientů zemřelo. Přežití kolísá mezi hodnotami 2–177 měsíců (průměr 45 měsíců, medián 23 měsíců). 5leté přežití celého souboru činí 52,4 %. Přežití pacientů s lokalizovanou formou dosahuje 68,12 %, 2 let se dožívá pouze 26 % pacientů s primárně metastatickým onemocněním. 5leté přežití bez známek nemoci činí 38,7 %. Univariální analýza prokázala statisticky signifikantní vztah k celkovému přežití pouze v případě rozsahu (lokalizovaný versus metastatický, $p = 0,006$), operability (ano – ne, $p = 0,00582$), výchozí hodnoty ALP ($p = 0,00841$) a LD ($p = 0,047$). Ostatní sledované faktory včetně věku neměly v souboru dospělých pacientů statistickou významnost. **Závěr:** Prognóza dospělých pacientů léčených pro high-grade osteosarkom signifikantně koreluje s rozsahem postižení, operabilitou, iniciační sérovou hodnotou ALP a LD v séru.

Klíčová slova

konvenční osteosarkom – dospělí – prognostické faktory – výsledky léčby

Práce byla podpořena prostředky institucionální podpory výzkumné organizace poskytnuté Ministerstvem zdravotnictví ČR v roce 2012 a projektem A-MATH-NET Síť pro transfer znalostí v aplikované matematice – číslo: CZ.1.07/2.4.00/17.0100.

This study was supported by institutional resources for supporting the Research Organization provided by the Czech Ministry of Health in 2012 and by the project A-MATH-NET – No. CZ.1.07/2.4.00/17.0100.

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

Obdrženo/Submitted: 20. 6. 2012

Přijato/Accepted: 7. 8. 2012

Summary

Background: The objective of this report was to estimate long-term outcome and prognostic factors in adult patients with high-grade osteosarcoma. The intended therapeutic strategy included preoperative and/or postoperative chemotherapy as well as surgery of all operable lesions. **Patients and Methods:** We reviewed the clinical data of 36 newly diagnosed adult patients (aged 19–82, average 37.5, median 28.5 years) with high-grade osteosarcoma of the trunk or limbs evaluated by a multidisciplinary team and treated between 1999 and 2010 in Brno. Forty-five percent of patients were over thirty, more than 36% over forty. Thirty-one percent of patients had metastasis at the time of diagnosis. Demographic parameters, tumor-related and treatment-related variables included possible prognostic factors and their impact on response, overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were analyzed. **Results:** All the patients were followed up after treatment. Seventy-three percent of patients were poor responders to chemotherapy. Sixteen patients are alive, and twenty patients died. The survival time ranged from 2 to 177 months (average 45 months, median survival 23 months). The 5-year OS of all patients was 52.4%. OS of patients without metastasis was 68.12%, while 2-year OS with metastasis was 26% only. 5-year EFS was 38.7%. Univariate analysis revealed that the prognosis of adult osteosarcoma patients was significantly related to distant metastasis ($p = 0.006$), surgical stage ($p = 0.00582$), serum alkaline phosphatase (ALP) level ($p = 0.00841$) and serum lactate dehydrogenase (LD) level ($p = 0.047$). The other analyzed prognostic factors including age had no statistically significant influence on outcome of osteosarcoma in adult patients. **Conclusion:** The prognosis of osteosarcoma in adult patients was significantly correlated to surgical stage, distant metastasis, serum ALP and LD.

Key words

osteosarcoma – adult – prognostic factors – therapy

Úvod

Osteosarkom je nejčastější primární maligní kostní nádor. Představuje pouhé 0,2 % ze všech zhoubných nádorů. Incidence se pohybuje kolem 3 případů na 1 milion obyvatel za rok [1–3].

Obecně se osteosarkomy dělí na nízké a vysoce maligní. U nízké malignity je metodou volby radikální chirurgický výkon bez nutnosti adjuvantní onkologické léčby. Prognóza je příznivá s 5letým přežitím kolem 90 % [1–5].

Vysoce maligní, konvenční, high-grade osteosarkomy jsou velmi agresivním systémovým onemocněním. Charakteristická je bimodální věková distribuce, první vrchol křivky nastává ve druhé dekádě života, druhý, nižší, po 60. roce života [1,6–9].

Nad 30, resp. 40 let věku je z celkového počtu zaznamenáno méně než 30 % případů [1,7]. S touto věkově specifickou subpopulací je z hlediska léčby mnohem méně zkušeností. V klinické praxi jde tedy o dětský typ nádoru u dospělých pacientů.

Předilekčným místem je postižení metafýz dlouhých kostí, s vyšším věkem narůstá procento lokalizací v oblasti axiálního skeletu včetně pánve [1,6,7,8]. Jde o nádor s časnou hematogenní diseminací. Pětina pacientů má vzdálené metastázy v době stanovení diagnózy, nejčastěji v plicích, vzácněji v kostech či jiných lokalizacích [1,6,7].

Před érou systémové chemoterapie byla prognóza nepříznivá. Dlouhodobě přežívalo do 10 % pacientů s lokalizovaným onemocněním, bezvýhradně šlo o chirurgické výkony amputační [1,3–5].

Zařazení systémové chemoterapie (CHT) počátkem 70. let minulého století výrazně zlepšilo léčebné výsledky [1,3,6,7,11]. Na rozdíl od jiných malignit je spektrum používaných cytostatik v léčbě osteosarkomu relativně omezené. Cisplatina, adriamycin a metotrexát ve vysokých dávkách tvoří základ standardní léčby osteosarkomu [6,12]. Navýšení dávkové denzity či zařazení nových látek se zatím neprojeví zásadním zlepšením léčebných výsledků [8].

V současné době je standardním léčebným postupem aplikace předoperační/neoadjuvantní/indukční CHT (NCHT) s následným chirurgickým výkonem [12]. Dobrý efekt systémové chemoterapie je základem pro možnost provedení končetinového šetřícího výkonu, navíc histopatologický efekt léčby stanovený procentem nekrotické tkáně umožňuje predikovat léčebné výsledky [7,10]. Existuje korelace mezi stupněm nekrózy a celkovým přežitím [7], i když výsledky studií modifikující adjuvantní chemoterapii dle předchozího efektu NCHT další zlepšení přežití neprokázaly [13,14]. Pouze v případě, kdy není radikální chirurgické řešení možné, například při blízkosti rizikových struktur (páteřní

kanál, aorta, jiné), následuje po neoadjuvantní chemoterapii léčba zářením, jejímž cílem je zajištění lokální kontroly nádoru. Radioterapie je indikována také v případě pozitivních resekčních okrajů, není-li možná reresekce [15].

Po chirurgickém výkonu, případně záření, pokračuje léčba cytostatiky.

Pacienti především vyššího věku v některých případech profitují z primárně provedeného chirurgického výkonu, po kterém následuje adjuvantní chemoterapie většinou dvojkombinací cytostatik. Důvodem jsou především komorbidity a také fakt, že případná toxicita léčby by mohla oddálit chirurgický výkon [16]. Publikované studie dosud neprokázaly zásadní rozdíl v přežití u pacientů operovaných primárně s následnou adjuvantní chemoterapií proti pacientům, kteří před- a pooperační systémovou léčbu absolvovali [17].

V současné době udávají velká onkologická centra ve světě 5leté přežití lokalizované nemoci u dětí a adolescentů nad 70 % [18–20], méně než 20 % pacientů s metastatickým onemocněním přežívá 5 let [7,20]. Vzhledem k obecně výrazně horším léčebným výsledkům u dospělých pacientů (5leté přežití kolem 50 %) [7,21,22] panuje snaha o optimalizaci léčebných protokolů, kdy většina dospělých pacientů je vyjma lokální léčby chirurgií léčena systémovou chemoterapií dle agresivních pediatrických protokolů,

s nutností větší či menší úpravy pro toxicitu a komorbiditu [12].

Nezbytností je léčba v rámci multidisciplinárního týmu a na pracovišti, které má s léčbou této vzácné malignity zkušenosti [4].

Zhodnotili jsme výsledky léčby konvenčního osteosarkomu dospělých pacientů se zaměřením na identifikaci prognostických faktorů v klinické praxi.

Soubor pacientů a metody

Do retrospektivního hodnocení bylo zařazeno 36 dospělých pacientů s konvenčním osteosarkomem, kteří byli diagnostikováni a léčeni na základě rozhodnutí brněnského multidisciplinárního týmu v letech 1999–2010 s následným sledováním (tab. 1).

Soubor tvořilo 17 mužů a 19 žen s mediánem věku 28,5 roku (průměrný věk 37,44 roku, rozmezí 19–82 let). 45 % pacientů bylo starších 30 let, 36 % bylo starších 40 let (graf 1). Performance status 0, maximálně 2 u pacientů s pánevní lokalizací nádoru.

Všichni pacienti měli první obtíže více než 3 měsíce před stanovením diagnózy. Dominovala bolest (97 %), otok (55 %), hmatná rezistence (53 %), patologická zlomenina (11 %).

U 25 pacientů (69 %, 14 mužů, 11 žen) šlo o onemocnění lokalizované, 11 pacientů (31 %, 3 muži, 8 žen) mělo zjištěno metastatické postižení v době stanovení diagnózy (1 pacient multifokální kostní, 1 pacientka současně kostní, plicní a jaterní, 1 pacient kostní a plicní, 8 pacientů plicní). Pouze jeden pacient měl nález skip metastázy, tedy ložiska odděleného od primárního nádoru zdravou tkání. Byl zařazen do skupiny pacientů s lokalizovaným onemocněním.

V celém souboru měli muži lokalizované onemocnění v 82,35 %, metastatické onemocnění v 17,65 % proti ženám, u kterých bylo onemocnění lokalizované v 57,89 % a primárně metastatické v 42,11 %.

U 25 pacientů (69 %) byla postižena končetina (femur 14x, tibia 6x, humerus 3x, talus 2x), z toho v 7 případech (28 %) s primárně metastatickým nálezem. 11 pacientů (31 %) mělo postižení axiálního skeletu (pánev 8x, žebro, klíček, lopatka), ve 4 případech (36 %) se systé-

Tab. 1. Charakteristika souboru.

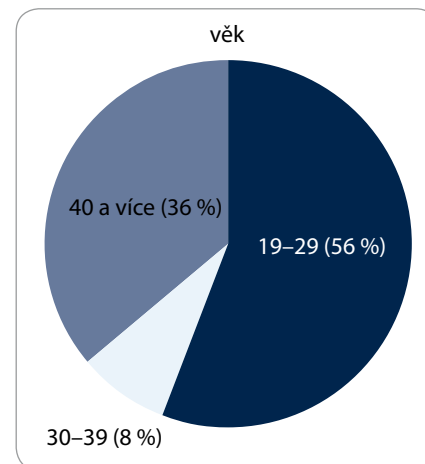
Sledované parametry		n = 36	
věk (roky)	19–29	20 (56 %)	
	30–39	3 (8 %)	
	> 40	13 (36 %)	
věk	medián (roky)	28,5 (19–82)	
	průměr (roky)	37,44	
pohlaví	muži	17 (47 %)	
	ženy	19 (53 %)	
rozsah onemocnění	lokalizované	25 (69 %)	muži 82,35 %, ženy 57,89 %
	metastatické	11 (31 %)	muži 17,65 %, ženy 42,11 %
histologický typ	osteoblastický	21 (58,3 %)	
	chondroblastický	6 (16,7 %)	
	fibroblastický	6 (16,7 %)	
	teleangiektatický	3 (8,3 %)	
lokalizace	končetiny	25 (69 %)	metastatické 7 (28 %)
	axiální skelet	11 (31 %)	metastatické 4 (36 %)
operace		27 (75 %)	
	resekce	19 (70,4 %)	
	amputace	8 (29,6 %)	
neoperováno		9 (25 %)	
odpověď na NCHT	good responder	6 (27 %)	
	poor responder	16 (73 %)	

movým nálezem. V jednom případě šlo u 26leté pacientky o další malignitu po oboustranném retinoblastomu, bez nálezu mutace Rb genu.

Do roku 2005 byli pacienti léčeni systémovou chemoterapií dle protokolu ISG/OS-1 [19] Rizzoli Institutu v Bologni [předoperační metotrexát (M), doxorubicin (A), cisplatina (P), pooperačně s přidáním ifosfamid (I) při nízké odpovědi na předoperační chemoterapii – 7 pacientů], od roku 2006 pacienti byli a jsou léčeni dle protokolu EURAMOS (20 pacientů, předoperační MAP, pooperační MAP/MAPIE s přidáním ifosfamid/etoposid při nedostatečné odpovědi). Pacienti starší 50 let byli léčeni dvojkombinací doxorubicin/cisplatina, podání 3 + 3 nebo 6 sérií adjuvantně (8 pacientů).

Nejstarší 82letá pacientka ve velmi dobrém celkovém stavu byla léčena 4 cykly adjuvantní chemoterapií doxorubicinem v monoterapii, žije dosud v kompletní remisi, více než 3 roky od stanovení diagnózy. Všichni pacienti byli před započítím léčby náležitě poučeni a podepsali informovaný souhlas s navrhovaným léčebným postupem.

Celkem bylo operováno 27 pacientů (75 %), všichni na jednom pracovišti. Primární operační výkon byl indikován u 5 pacientů, po předoperační chemoterapii bylo operováno 22 pacientů. Operováno nebylo 9 pacientů (25 %), z nichž jeden pacient navrhovanou operaci odmítl. Celkem 8 z 9 neoperovaných pacientů bylo léčeno lokální radioterapií (10–13 x 3 Gy), stejně jako jeden pacient s R1 resekci pooperačně. Jeden pacient léčbu zářením odmítl.



Graf 1. Věkové rozložení souboru (v letech).

Histologické subtypy byly následující: 21× osteoblastická varianta (58,3 %), 6× fibroblastická varianta (16,7 %), 6× chondroblastická varianta (16,7 %), 3× teleangiektatický osteosarkom (8,3 %).

U 22 operovaných pacientů po neoadjuvantní chemoterapii byla hodnocena histopatologická odpověď dle běžně užívané stupnice Salzer-Kuntschik, resp. pacient s nálezem 90 % nekrózy a více byl hodnocen jako „good responder“, pod 90 % jako „poor responder“.

Retrospektivně byla zhodnocena toxicita léčby, byly sledovány další parametry s možným prognostickým dopadem – hodnota laktátdehydrogenázy (LD) a alkalické fosfatázy (ALP) v době stanovení diagnózy, imunohistochemicky detekovaný p53 protein, p-glykoprotein, index proliferační aktivity Ki 67, overexprese *HER2* genu imunohistochemicky i metodou FISH, u části pacientů (22) byly imunohistochemicky detekovány nestin a CD133⁺ buňky.

Primárním cílem studie bylo zhodnotit vliv klinických faktorů (pohlaví, věk, roz-

sah, lokalizace, operabilita, histologický typ, procento nekrózy) a dalších potenciálních prognostických faktorů (ALP, LD, p53, p-glykoprotein, Ki 67, *HER2*, nestin a CD133⁺) na základní parametry přežití, čas bez progrese nemoci (PFS), celkové přežití (OS) a čas přežití do zjištění progrese/relapsu nemoci (EFS).

Parametr PFS je definován jako doba od započetí léčby do recidivy/progrese nádoru.

Parametr OS je definován jako doba od započetí léčby do úmrtí pacienta. Parametr EFS je doba od dosažení kompletní remise do selhání léčby, kterým byl relaps, progrese na léčbě, úmrtí v remisi.

Sekundárním cílem bylo zhodnocení toxicity léčby, neboť jde o léčbu určenou především pro děti, adolescenty a velmi mladé dospělé. Toxicita léčby byla hodnocena dle klasifikace National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), verze 3.0.

Pro základní charakteristiku dat byly použity běžné statistické funkce (procentuální vyjádření, medián). Pro analýzu přežívání pak Kaplan-Meierův odhad funkce přežití, pro porovnání přežití jednotlivých skupin log-rank test a Gehanův-Wilcoxonův test.

Za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty $p < 0,05$. Byl použit

program Statistica, verze 10, za pomoci programových produktů společnosti Microsoft (Microsoft Word, Microsoft Excel).

Výsledky

Chemoterapie

Léčba předoperační chemoterapií byla zahájena u 31 pacientů s mediánem intervalu 15 dnů (12–29 dnů) od provedení histologické verifikace. U 5 primárně operovaných pacientů byla adjuvantní chemoterapie započata s mediánem intervalu 25 dnů (15–40 dnů). Plánovaný léčebný protokol dokončilo 28 pacientů (77 %). Byla zaznamenána dvě úmrtí v souvislosti s léčbou. Jeden pacient zemřel na masivní plicní embolii 18. den po aplikaci 1. série předoperační chemoterapie, jedna pacientka zemřela v místě bydliště na febrilní neutropenii komplikovanou následným metabolickým rozvratem. Pacientka byla v kompletní remisi, po aplikaci 2. série pooperační chemoterapie se zajištěním růstovými faktory. U 6 pacientů byla zjištěna progrese v průběhu pooperační chemoterapie.

Tolerance léčby byla vzhledem k její agresivitě uspokojivá, toxicita předvídatelná. Co se týče hematologické toxicity – 31 pacientů (86 %) mělo minimálně 1× febrilní neutropenii, anémie gr. III–IV



Obr. 1. RTG – rozsáhlý osteosarkom distálního femuru, osteoblastická varianta.



Obr. 2. Peroperační preparát – osteosarkom distálního femuru, osteoblastická varianta.

nebyla zaznamenána, trombocytopenie gr. IV se vyskytla u jedné pacientky. Ne-hematologická toxicita gr. III–IV nebyla zaznamenána vyjma výše zmíněné fatálně probíhající masivní plicní embolie jednoho pacienta. Nicméně i tak došlo u 14 pacientů (39 %) k redukci chemoterapie pro nežádoucí účinky léčby (NUL), a to více než 1×, z toho polovinu tvořili pacienti nad 40 let věku.

Lokální kontrola nádoru

Primární operační výkon byl indikován ve 4 případech končetinového nálezu (R0 resekce 1×, amputace 3×) a v jednom případě pánevního postižení (R0 resekce). Po předoperační chemoterapii bylo operováno 22 pacientů: R0 resekce 16× (obr. 1–5), R1 resekce 1×, amputace 5×. Z 27 operovaných pacientů byl tedy indikován amputační výkon u 8 z nich – 29,6 %. Ze 36 pacientů nebylo operováno 9 pacientů (25 %), šlo o 3 pacienty s nálezem v oblasti končetin (multifokální, chirurgicky neřešitelné systémové onemocnění 2×, jeden pacient zemřel na akutní plicní embolii) a 5 pacientů s inoperabilním a/nebo mnohočetným systémovým postižením, 1 pacient operaci odmítl. Celkem 8 z 9 neoperovaných pacientů bylo léčeno lokální radioterapií (RT, 10–13 × 3 G), stejně jako jeden pacient s R1 resekci a následnou reresekci. Jeden pacient léčbu zářením odmítl.

Chirurgická léčba jako lokální kontrola primárních plicních metastáz byla možná a provedena pouze u 2 pacientů, 5 pacientů podstoupilo plicní resekci následně při systémové progresi onemocnění.

Histologická odpověď na předoperační chemoterapii

Odpověď bylo možno hodnotit pouze u 22 pacientů (61 %) operovaných po podání předoperační chemoterapie. 6 pacientů (27 %) bylo hodnoceno jako „good responders“ s rozmezím nekrosis 95–100 %, 16 pacientů (73 %) odpovědělo na chemoterapii nedostatečně, s rozmezím nekrosis 5–85 % (graf 2).

Elevace ALP minimálně nad 1,5násobek horní hranice normy byla iniciálně zjištěna u 13 pacientů (36 %), z toho u 5 pacientů s primárně metastatickým postižením. Elevace LD minimálně nad



Obr. 3. Peroperační foto – femorální část kompozitní endoprotézy (homoštěp distálního femuru + femorální komponenta) na instrumentačním stole.

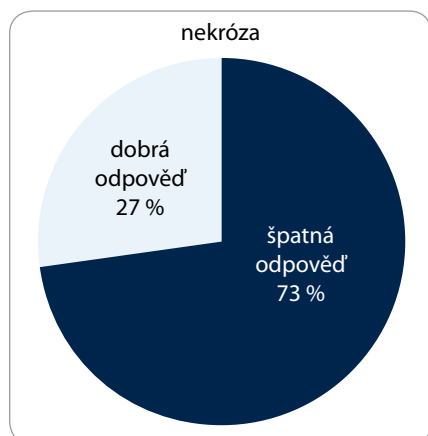


Obr. 4. Peroperační foto – implantovaná kompozitní endoprotéza in situ.

1,5násobek normy byla iniciálně zjištěna u 7 pacientů (19 %), z toho u 4 pacientů s primárně metastatickou chorobou. Index proliferační aktivity Ki 67 se pohyboval v rozmezí 0–70 %, nad 30 % mělo 19 pacientů (53 %), nad 50 % 9 pacientů (25 %). Imunohistochemicky detekovaná exprese p-glykoproteinu (možný marker chemorezistence) byla nulová u 22 pacientů (62 %), elevovaná u 14 pacientů (38 %). Imunohistochemicky detekovaná exprese p53 proteinu byla nenulová u 14 pacientů (38 %). Pouze u jednoho pacienta byla nalezena pozitivita *HER2neu* genu stanovená imunohistochemicky (IHC⁺), po došetření metodou FISH byly všechny nálezy negativní. Zhodnocení CD133 a nestin pozitivních buněk (možné markery identifikace nádorových kmenových buněk) bylo provedeno z důvodu nedostatku materiálu pouze u 25 pacientů. 16 pacientů mělo hodnotu CD133 pod 1 %, 9 pacientů výše než 2 % imunohistochemickým stanovením. Imunohistochemicky mělo více než 2 % nestin⁺ buněk celkem 16 pacientů a nad 11 % buněk 9 pacientů.



Obr. 5. Poooperační RTG – stav po resekci distálního femuru a náhradě kompozitivní endoprotézou, poor responder (50 %).



Graf 2. Histologická odpověď na předoperační chemoterapii.

V celém souboru 36 dospělých pacientů bylo zaznamenáno **5leté přežití 52,4 %** (medián 52,4 měsíce). V případě **primárně lokalizovaného onemocnění** (69 % pacientů) dosáhlo **5letého přežití 68,12 %** (medián 74,7 měsíce). V případě **primárně metastatické nemoci** (31 % pacientů) bylo zaznamenáno **2leté přežití 26 %** (medián 13,6 měsíce), **3leté pak 15 %** (graf 3). V závis-

losti na věku přežívá v celém souboru 5 let 51,7 % pacientů ve věku 19–29 let, 57 % pacientů ve věku 19–39 let a pouze 43 % pacientů starších 40 let (13 pacientů, dvě úmrtí na NUL). Průměrné celkové přežití celého souboru bylo 44,7 měsíce (medián 23 měsíců). 5letý PFS činil 25,5 % (medián 18,9 měsíce), 5letý EFS činil 38,7 % (medián 45,6 měsíce). Průměrná doba sledování činila 44,7 měsíce (2–177 měsíců, medián 23 měsíců).

Jako **statisticky signifikantní** pro léčebné výsledky byly v našem souboru zjištěny následující parametry:

- **rozsah** onemocnění; pacienti s lokalizovanou formou nemoci měli signifikantně delší přežití proti pacientům s primárně metastatickým postižením, HR = 5,49, $p = 0,006$ (graf 4),
- **operace** znamenala statisticky signifikantní prodloužení přežití proti nálezu neoperovanému, HR = 6,05, $p = 0,00572$ (graf 5),
- **iniciální elevace hodnoty ALP** znamenala signifikantně horší přežití proti normě, HR = 3,31, $p = 0,00841$ (graf 6),

- **iniciální elevace hodnoty LD** znamenala signifikantně horší přežití proti normě, HR = 4,09, $p = 0,0478$ (graf 7).

Ostatní sledované parametry nedosáhly statistické významnosti.

U věkové skupiny nad 30, resp. 40 let, je naznačen trend k horšímu přežití, bez statistické významnosti ($p = 0,586$, graf 8).

Muži dosáhli v našem souboru léčebných výsledků lepších, bez statistické významnosti ($p = 0,28$).

Subtyp osteoblastický a teleangiektatický je spojen s lepším přežitím nežli subtyp fibro/chondroblastický, bez statistické významnosti ($p = 0,254$).

Pacienti s imunohistochemicky zjištěnou nenulovou hodnotou exprese p53 proteinu měli horší přežití než pacienti s nulovou hodnotou, bez statistické významnosti ($p = 0,28$).

Index proliferační aktivity Ki 67 nad 50 % znamenal horší přežití, bez statistické významnosti ($p = 0,14$).

Imunohistochemicky detekovaná přítomnost CD133⁺ buněk nad 2 % byla spojena v tomto malém souboru s lepším přežitím, bez statistické významnosti ($p = 0,14$).

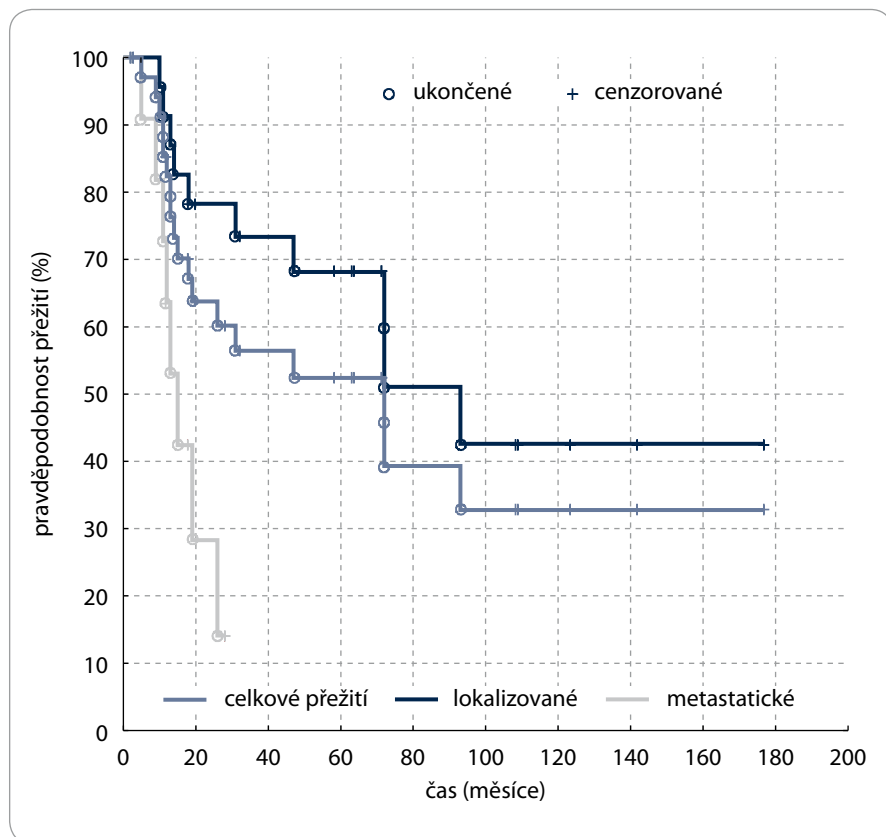
Statisticky významná závislost mezi histopatologickou odpovědí na chemoterapii a celkovým přežitím nebyla v našem souboru nalezena, u dobré odpovědi jen náznak trendu k lepšímu přežití, bez statistické významnosti ($p = 0,945$).

Redukce chemoterapie více než 1× pro NUL naznačuje horší přežití, bez statistické významnosti ($p = 0,75061$, graf 9).

Zcela bez vlivu na výsledky léčby byla hodnota *HER2neu* a p-glykoproteinu.

Na základě provedeného parametrického odhadu lze konstatovat, že v našem souboru

- pacient s metastatickým onemocněním má 5,49× vyšší riziko úmrtí než pacient s lokalizovanou formou,
- neoperovaný pacient má 6,05× vyšší riziko úmrtí než pacient operovaný (operabilní pacient se dožívá 5 let v 67,64 %, neoperovaný má medián přežití 12,9 měsíce),
- pacient se zvýšenou výchozí hladinou ALP má 3,91× vyšší riziko úmrtí než pa-



Graf 3. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS).

cient s normální hodnotou (normální hodnota 5letého přežití 70,39 %, zvýšená hodnota 20,83 %),

- pacient se zvýšenou výchozí hodnotou LD má 4,09× vyšší riziko úmrtí než pacient s LD v normě (normální hodnota: 5leté přežití 61,53 %, medián 72 měsíců, zvýšená hodnota: medián 12 měsíců).

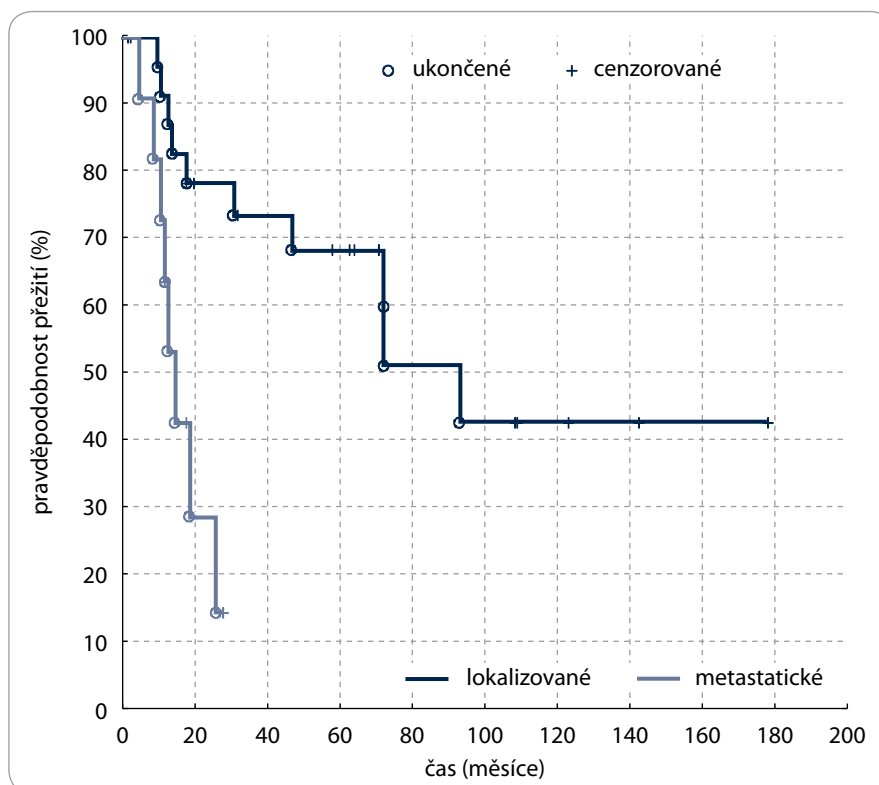
Progrese nemoci

K progresi/relapsu choroby došlo u 24 pacientů (66,6 %), z toho 6 pacientů progredovalo časně, v průběhu pooperační chemoterapie (2–7 měsíců, plíce). Lokální recidiva se vyskytla u 5 pacientů (PFS 12–57 měsíců), kombinace lokální recidivy/progrese se systémovým relapsem plicním byla zjištěna u 3 pacientů (PFS 7–11 měsíců). Relaps pouze plicní byl zjištěn u 8 pacientů (PFS 12–58 měsíců), progrese plicní u 6 pacientů (PFS 3–11 měsíců). V jednom případě šlo o postižení lymfatických uzlin, jeden pacient měl lokální recidivu s progresí multifokálního kostního postižení.

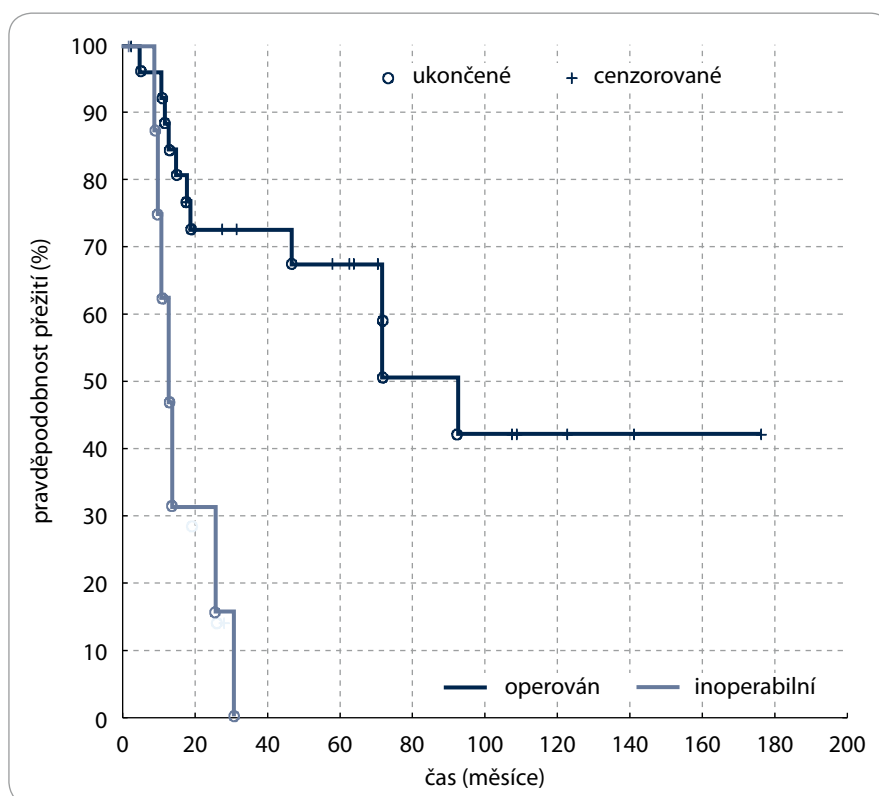
Systémová léčba 2. linie byla indikována u 16 pacientů. Prioritou bylo chirurgické odstranění relapsu. V 5 případech byla možná plicní metastasektomie, poté podána chemoterapie 2. linie ifosfamid/etoposid (I/E). Ve 3 případech došlo k radikální resekci lokální recidivy. 3 případy chirurgicky neřešitelné lokální recidivy/progrese podstoupily ozařování. 10 pacientů bylo léčeno 2. linií chemoterapie samotné (I/E, I mono, etoposid mono, cyclofosfamid/topotecan), jeden pacient ve výborném celkovém stavu byl léčen 3. linií paliativní chemoterapie gemcitabinem. V ostatních případech byla indikována symptomatická léčba. Z těchto 24 pacientů žije dále 5 pacientů ve 2. kompletní remisi (20–123 měsíců), dva pacienti s progresí (18 a 12 měsíců). Dosud zemřelo 20 pacientů (55 %), z toho dva pacienti na NUL.

Diskuze

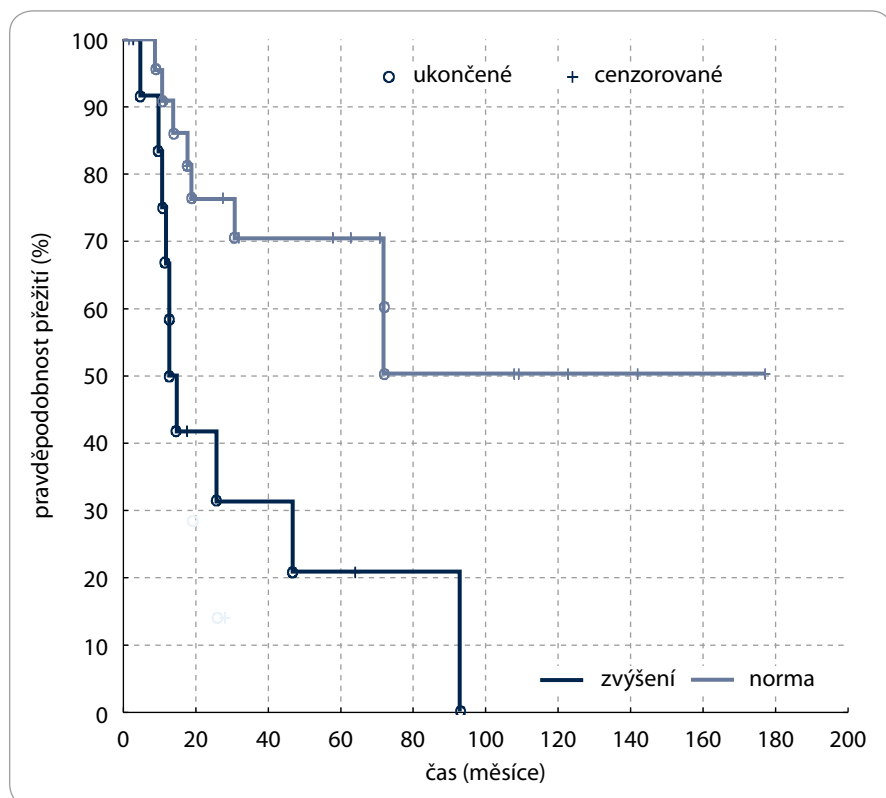
High-grade osteosarkom je typickým nádorem dětí a adolescentů, pouhá třetina pacientů je starších 30 let. S narůstajícím věkem se vyskytuje častěji metastatické postižení, častěji je postižen axiální skelet, je obecně nižší odpověď na předoperační chemoterapii, horší tolerance



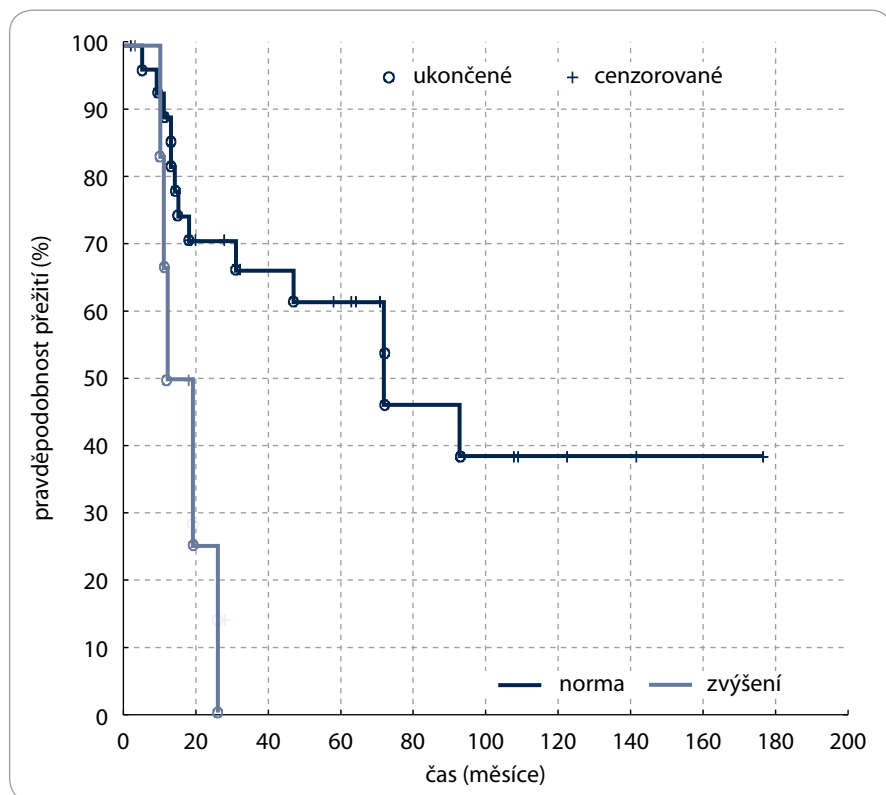
Graf 4. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na rozsahu onemocnění ($p = 0,006$).



Graf 5. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na operabilitě ($p = 0,00572$).



Graf 6. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na hodnotě ALP ($p = 0,00841$).



Graf 7. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na hodnotě LD ($p = 0,047$).

léčby, nižší léčebná odpověď i celkové přežití [1,7,11,16,18,21].

Prediktivním a současně prognostickým faktorem je histopatologická odpověď na předoperační chemoterapii [7,11]. Cílem řady studií byla snaha o identifikaci prognostických faktorů, které by mohly umožnit lepší stratifikaci léčby jednotlivých pacientů.

Dosud největší soubor pacientů vyhodnotili Bielack et al [7], šlo o analýzu 1 702 pacientů léčených pro osteosarkom neoadjuvantní chemoterapií do roku 1998 dle protokolů německé pracovní skupiny COSS (Cooperative Osteosarcoma Study Group). 59 % souboru tvořili muži, věkové rozmezí 2–68 let, medián věku 15 let. Jako klíčové prognostické faktory byly označeny chirurgická radikálnost výkonu a histologická odpověď. Faktory, které úzce souvisely se špatnou odpovědí na chemoterapii, byly nádory lokalizované v oblasti axiálního skeletu, metastatické postižení v době diagnózy, mužské pohlaví a symptomatologie delší než 3 měsíce před stanovením diagnózy. Navíc v oblasti končetin byla proximální lokalizace končetinových osteosarkomů rovněž nepříznivým prognostickým faktorem.

V této analýze Bielacka et al bylo pouze 20 % pacientů starších 20 let, 3,2 % pacientů (celkem 54 pacientů) starších 40 let. 5leté přežití pacientů starších 40 let činilo 55 %, EFS 42 %. Tato podskupina měla signifikantně častěji axiální postižení, stejně jako delší období symptomů, signifikantně delší interval do zahájení léčby i častější sekundární osteosarkomy. V našem souboru bylo starších 40 let 31 % pacientů, jde o malá čísla, nicméně jejich 5leté přežití činilo 43 %, EFS 38 %.

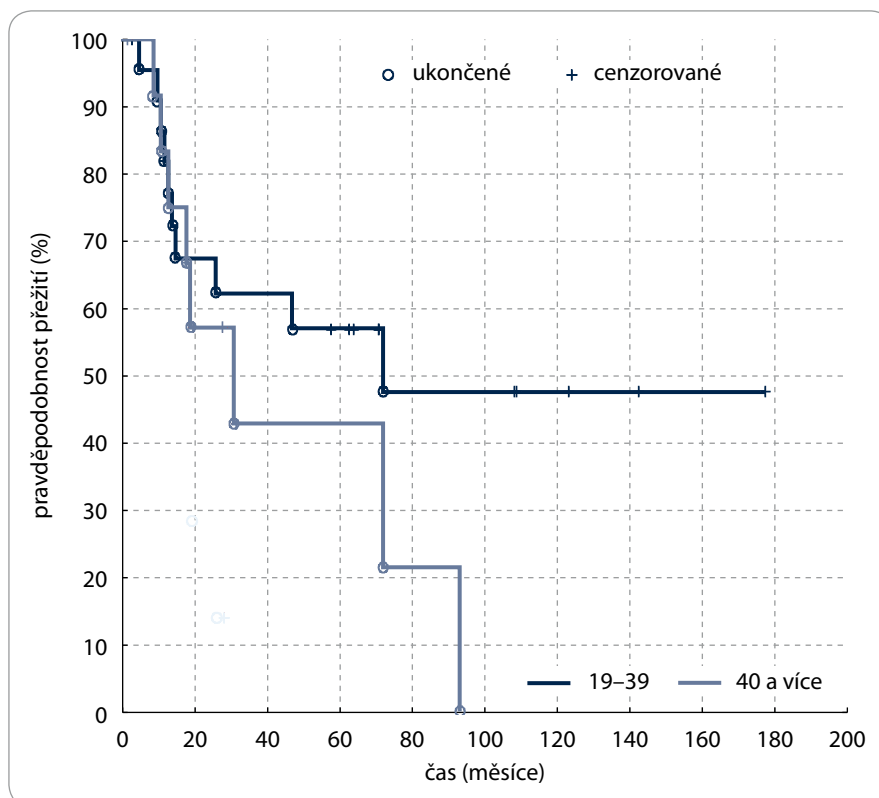
V analýze Bielacka et al byla končetinová lokalizace přítomna u 93,7 % pacientů, 6,3 % pacientů mělo postižení axiálního skeletu. Primární metastatické postižení bylo zjištěno pouze u 12,4 % pacientů.

V našem souboru starších pacientů jsme zjistili zvýšeně zastoupené prakticky všechny negativní prognostické faktory – ve 31 % metastatické postižení, ve 31 % postižení axiálního skeletu, všichni pacienti měli anamnézu delší než 3 měsíce před zahájením léčby. Až

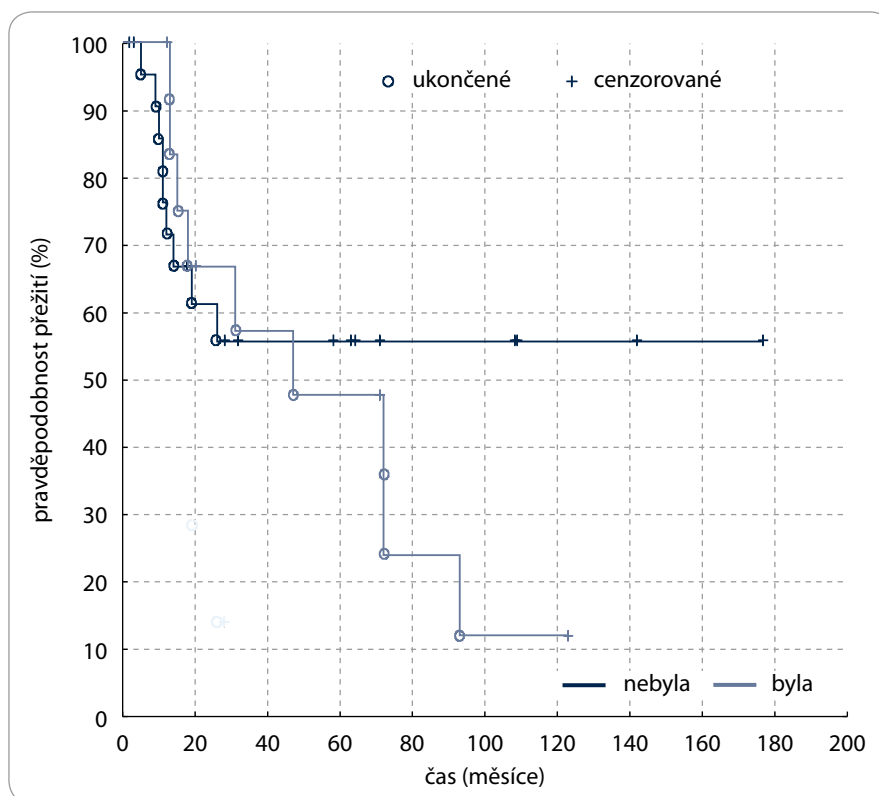
na 4 výjimky byla vždy postižena proximální část končetiny. Bielack et al rozdílne přežití v závislosti na pohlaví neprokázali [7]. 5leté přežití u mužů činilo 63,9 % a u žen 67,4 %. V našem souboru jsme zaznamenali lehký benefit v přežití u mužů, a to 66,96 % proti 40,1 % v 5 letech u žen, avšak bez statistické významnosti. Tento rozdíl lze vysvětlit vyšším procentem primárně metastatického onemocnění u žen (42,11 % proti 17,65 % u mužů) v souboru.

Faktorem zcela zásadním v léčbě osteosarkomu je chirurgická lokální kontrola primárního nádoru, neboť žádný z pacientů bez radikální chirurgické léčby nemá naději na dlouhodobé přežití, resp. vyléčení. Účinná předoperační chemoterapie je předpokladem provedení končetinu šetřícího výkonu za předpokladu bezpečného odstranění nádoru s adekvátními okraji. V opačném případě je doporučena amputace. Nebyl zjištěn rozdíl v přežití pacientů po ablativním versus resekčním výkonu [7]. Obecně jsou ablativní výkony zvažovány u prognosticky nepříznivých forem s nízkou odpovědí na léčbu a rozsáhlých nálezů v periferních částech končetin, kde je riziko obtížné rekonstrukce, a tím omezení funkce končetiny. V analýze Bielacka et al tvořily amputační výkony před rokem 1998 31 % všech chirurgických výkonů, v našem souboru jsme zaznamenali 29,6 % amputací, a to včetně nádorů v oblasti pánevního pletence. Díky stále se zlepšujícím operačním technikám je dnes možný konzervativní postup u 80–90 % pacientů. Publikovaná data velkých center v posledních dvou letech udávají procento amputačních výkonů u končetinových nálezů kolem 4–15 % [18,19].

Při analýze větších souborů pacientů s osteosarkomem je histologické hodnocení protinádorové odpovědi na indukční chemoterapii považováno kromě radikality chirurgického výkonu za druhý klíčový prognostický faktor, který současně predikuje léčebnou odpověď [7,18,19,21,22]. Dle evropských kritérií je nekróza nad 90 % buněk hodnocena jako dobrá léčebná odpověď, pod 90 % jako nedostatečná léčebná odpověď. Bielack et al prokázali signifikantní rozdíl v přežití, pacienti s dob-



Graf 8. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na věku ($p = 0,58686$). na hodnotě LD ($p = 0,047$).



Graf 9. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na redukcí chemoterapie (více než 1krát) ($p = 0,75061$).

rou odpovědí měli 5leté EFS 68 % proti 39 % s odpovědí nedostatečnou. Dobrou léčebnou odpověď mělo v analýze 1 702 pacientů celkem 55,6 %, nižší léčebná odpověď byla v univariální analýze spojena s mužským pohlavím, postižením axiálního skeletu, odkladem započetí léčby a delší předdiagnostickou symptomatologií.

V našem souboru bylo po indukční chemoterapii operováno 22 pacientů, z nichž pouze 27 % bylo hodnoceno jako „good responders“. Při nedostatečné léčebné odpovědi jsme pooperační léčbu měnili pouze u 3 mladších pacientů dle protokolu EURAMOS přidáním kombinace ifosfamid/etoposid. V ostatních případech jsme léčbu neměnili. Bielack et al ve svojí analýze zaznamenali vyšší procento léčebných odpovědí u dívek [7], na našich malých číslech tento trend není vidět.

Při srovnávání léčebné odpovědi je třeba brát v potaz i histologický subtyp osteosarkomu, neboť nádory s vyšším podílem chondroblastické složky jsou k chemoterapii obecně méně citlivé [10,14]. V našem souboru měla podskupina pacientů s osteoblastickým a teleangiectatickým typem osteosarkomu přežití lepší, nicméně bez statistické významnosti ($p = 0,25$).

Dalším z faktorů je míra redukce intenzity chemoterapie. V našem souboru byla dávka chemoterapie (CHT) pro nežádoucí účinky léčby více než 1× redukována u 39 % pacientů, z toho více než polovinu tvořili pacienti starší 40 let. Pacienti bez redukce léčby vykazovali trend k lepšímu přežití, především s narůstající dobou od diagnózy, bez statistické významnosti ($p = 0,75$).

Za posledních 20 let nebylo dosaženo žádného významného zlepšení výsledků léčby pacientů s primárně metastatickým onemocněním, stejně jako u pacientů s relabujícím onemocněním. Dlouhodobé přežití závisí na efektu CHT, na počtu a lokalizaci metastáz a především na možnosti radikálního chirurgického odstranění všech lézí [7,23,24]. Relativně dobře jsou na tom pacienti s limitovaným a operabilním plicním nálezem, kde se 5letý EFS ve velkých centrech udává kolem 30 % [11,23]. Bielack et al uvádějí 38 % [7].

Kager et al [24] ve skupině 202 metastatických onemocnění (medián věku 15 let, 89,6 % končetinových nálezů), kde 71 % pacientů podstoupilo chirurgickou resekci všech ložisek, udávají 5letý EFS 18 % a OS 29 %, do souboru jsou zahrnuti i pacienti se skip metastázami. V případě pouze plicního postižení 5letý OS činí 33 %, u pacientů s unilaterálním postižením OS 42 % proti bilaterálnímu nálezu OS 16 %. V případě kostního postižení přežívalo 5 let 10–13 % pacientů, 85 % pacientů zemřelo v mediánu 12 měsíců od diagnózy, pouze 4 ze 45 pacientů žili déle než 3 roky. Neoperovaní pacienti měli 5× vyšší riziko úmrtí než ti, kteří chirurgický výkon podstoupili (HR 4,9). Vzácné sekundární postižení lymfatických uzlin, jater či mozku má obdobně nepříznivou prognózu [24].

V našem souboru mělo z 11 pacientů pouze plicní postižení 8 pacientů, z nichž 2 byli hrudním chirurgem operováni. U první operované pacientky došlo k opětovnému plicnímu relapsu s PFS 9 měsíců a OS 19 měsíců, druhá pacientka je po ukončení léčby sledována, žije v remisi zatím 28 měsíců. U 6 pacientů nebyla plicní resekce indikována z důvodu miliárního plicního postižení nebo lokoregionální progresi primárního nádoru v pánvi, jeden z nich léčbu odmítl. 59letá pacientka s primárním nádorem končetiny a současným postižením jater, kostí a plic zemřela po 9 měsících, s PFS 8 měsíců. Pacient se současným mnohočetným postižením kostí a plic dosáhl OS 15 měsíců při PFS 12 měsíců, pacient s mnohočetným kostním postižením žije s progresí na další léčbě zatím 19 měsíců s PFS 9 měsíců.

Skip metastázu, tedy druhé ložisko oddělené od primární léze normální tkání, měl v našem souboru pouze jeden pacient, léze byla nalezena až peroperačně (MR, CT/scintigrafie negativní). Pacient byl reresekován, v rámci pooperační léčby byl i ozařován a žije v kompletní remisi (CR) nyní více než 108 měsíců. Byl zařazen do skupiny pacientů s lokalizovaným onemocněním, i když některá pracoviště zahrnují tyto léze mezi metastatická postižení [8,24,25]. Sajadi et al [25] prezentovali soubor 155 pacientů mladších 27 let, kde u 6,5 %, tedy 10 pacientů, byla nalezena skip meta-

stáza. Prognóza byla extrémně nepříznivá, průměrné přežití všech 10 pacientů bylo 32,5 měsíce, resp. 27,2 měsíce (jen skip metastáza). Naopak v práci Kagera et al [24] nebyl nalezen rozdíl v přežití proti pacientům s lokalizovaným onemocněním, s 5letým EFS 47 %. Bielack et al [7] řadí tyto léze rovněž k lokalizovanému onemocnění.

Nález patologické fraktury není zásadní indikací ke změně léčebného postupu, jak bylo dříve doporučováno. Bacci et al [26] prezentovali soubor 46 pacientů s výskytem patologické zlomeniny jinak lokalizovaného osteosarkomu končetiny. Po NCHT byla provedena u 12 pacientů amputace, u 34 pacientů končetinu šetřící výkon. Nebyl nalezen rozdíl v přežití mezi oběma typy chirurgického výkonu, 5letý EFS a OS činily 59 %, resp. 65 %. Záchovný typ resekce nezvyšoval riziko lokálního relapsu. V našem souboru 26 končetinových nálezů byla zjištěna patologická zlomenina u 3 pacientů, jedna pacientka podstoupila v úvodu amputaci, dva pacienti po léčbě končetinu šetřící výkon.

I při dosažení CR dochází více než u třetiny pacientů k relapsu onemocnění [8,11,27–30].

Medián vzniku relapsu se ve velkých centrech pohybuje mezi 11 a 23 měsíci [7,8,11,27–29,31]. Interval do vzniku relapsu byl sledován mnoha autory prací, některé práce považovaly za příznivý faktor vznik relapsu v intervalu delším než 12 měsíců [13,30], resp. 24 měsíců [10,31] od diagnózy. Některé rozdíl neprokázaly [29]. Medián vzniku relapsu činil u našich pacientů 18,9 měsíce. Klíčové je dosažení druhé chirurgické remise.

Lokální recidiva (LR) je méně častá, dochází k ní u 4–10 % pacientů [7,11,27]. Signifikantní pro riziko jejího vzniku jsou nedostatečné resekční okraje a malá odpověď na NCHT [6,11,13]. V souboru 1 126 končetinových sarkomů uvádějí Bacci et al [27] pouze 5,4 % lokálních recidiv s mediánem vzniku 2,3 roku od diagnózy, nicméně následně 5 let přežívalo v této skupině jen 16,4 % pacientů. Grimer et al [28] prezentovali u 96 pacientů s LR a mediánem vzniku 11 měsíců následně 5leté přežívání v 41 %. U izolované lokální recidivy je priori-

tou chirurgická kurabilita, resekce a RT nebo amputace v případě, že nelze zajistit dostatečné resekční okraje [27]. Pacient s lokální recidivou má vysoké riziko vzniku systémových metastáz, role následné adjuvantní chemoterapie je v případě samotné a resekabilní lokální recidivy nejasná [28,30]. V našem souboru vznikla izolovaná lokální recidiva u 3 pacientů s končetinovým nálezem (11 %, 12–16–38 měsíců od diagnózy), všichni tři žijí po resekci ve 2. CR (20, 63 a 64 měsíců). U dvou pacientek vznikla lokální recidiva v oblasti axiálního skeletu, inoperabilní v oblasti Th 3 (PFS 57 měsíců, OS 93 měsíců po RT) a operabilní v sousedství lopatky (PFS 35 měsíců, pacientka žije ve 2. CR po operaci a RT nyní 123 měsíců). Jeden pacient s končetinovým sarkomem měl synchronní výskyt lokální recidivy s miliární plicní diseminací, PFS 11 a OS 14 měsíců. Grimer et al [28] prezentují u obdobné skupiny pacientů 2leté přežití ve 14 %.

Nejčastějším projevem relapsu je vznik plicních metastáz [13,31,32]. Otázkou je velikost lézí na CT, neboť i léze pod 5 mm je třeba považovat za suspektní a je třeba současně předpokládat, že pacient s unilaterálním postižením má s velkou pravděpodobností ještě nedetekovatelné postižení bilaterální [11]. Dosud není dán jednotný konsenzus, zda při unilaterálním postižení provádět i druhostrannou exploraci [11].

Kempf-Bielack et al [31] udávají ve skupině 576 relabujících pacientů medián 1. relapsu 1,6 roku, nejlepší prognózu mají pacienti s delším PFS a solitárním nálezem. Krucální je chirurgická resekabilita metastáz, a to i opakovaně.

V našem souboru došlo k sekundárnímu, pouze plicnímu postižení u 8 pacientů, 5 pacientů podstoupilo plicní metastasektomii, 3 oboustrannou, 2 pacienti s druhostrannou explorací, v obou případech s nálezem ložisek zjištěných manuální palpací. Z těchto 5 pacientů dosud žije jeden ve 2. CR, 66 měsíců od primární diagnózy a 2 roky od diagnózy solitárního plicního nálezu. U jedné pacientky došlo k sekundárnímu postižení lymfatických uzlin, PFS 12 měsíců, OS 15 měsíců.

Role adjuvantní chemoterapie po dosažení 2. chirurgické remise není zcela

jednoznačná, standardní systémová léčba 2. linie není definována [7,8,11], navíc její přínos je diskutabilní [31]. Některé práce benefit dokládají [32,33,34], některé nepotvrzují [29,35]. Prognóza relabujícího onemocnění je v každém případě nepříznivá.

Relaps po více než 5 letech od diagnózy je vzácný, Strauss et al [36] udávají nejdelší interval do prvního relapsu 14 let a doporučují v případě pozdního relapsu provedení rozšířeného restagingu včetně vyšetření méně očekávaných lokalizací. U žádného z našich pacientů nedošlo k relapsu po více než 5 letech, nejdelší PFS činil 58 měsíců.

Spektrum používaných cytostatik v léčbě osteosarkomu je omezené [37], metaanalýza studií ukázala, že při použití trojkombinačního režimu metotrexát/adriamycin/cisplatina je dosaženo signifikantně lepšího přežití než při použití dvojkombinačního režimu adriamycin/cisplatina [37], nedošlo k signifikantnímu zlepšení přežití při přidání ifosfamidů ± etoposidu [14,18,19]. V případě relabujícího onemocnění lze použít kombinace některých z již použitých látek, kombinace ifosfamid/etoposid, případně cyklofosfamid/topotekan [38]. V klinické studii II. fáze prokázal gemcitabin vysoké procento stabilizací [39], alternativou může být potenciace s radioterapií. Nadějně se jeví výsledky klinické studie fáze II se sorafenibem, s klinickým benefitem u 42 % pacientů [40]. Svoje místo v paliativní léčbě relabujícího onemocnění mají bisfosfonáty, celková aplikace radionuklidů [41,42], budoucnost by mohl mít inhibitor RANKL denosumab [43]. Inhalace růstových faktorů při plicním postižení benefit neprokázala, přidání imunomodulační látky MTPPE (muramyl tripeptid phosphatidyl ethanolamin, mifamurtid) k adjuvantní CHT po chirurgické resekci zvýšilo ve studii III. fáze u pacientů mladších 30 let s lokalizovaným končetinovým osteosarkomem 6leté přežití na 78 % [44].

Hledání dalších možných prognostických faktorů, které by pomohly lépe stratifikovat léčbu pacientů, pokračuje [7,11]. Bacci et al hodnotili na souboru 1 421 pacientů předléčebnou hladinu sérové ALP a LD ve vztahu k přežití [45]. Pacienti s elevací hodnoty měli

5letý EFS 39,5 % proti 60 % pacientů s hodnotou v normě ($p = 0,0001$). Podobně na souboru 570 pacientů Bacci et al [46] prokázali korelaci mezi výchozí elevací sérové hladiny ALP ve vztahu k PFS, pacienti s normální hodnotou měli PFS 26,3 měsíce proti 22,2 měsíce u pacientů s elevací hodnoty $p \leq 0,005$. V našem souboru mělo 13 ze 36 pacientů (36 %) elevaci hodnoty vyšší než 1,5násobek normy, z toho 5 pacientů s metastatickým postižením. Tito pacienti měli statisticky signifikantně kratší OS proti pacientům s hodnotou ALP v normě ($p = 0,00841$), ze 36 pacientů mělo 7 (19 %) elevaci hodnoty LD vyšší než 1,5násobek normy, z toho 4 pacienti s metastatickým postižením. Tito pacienti měli signifikantně kratší OS proti normě ($p = 0,047$).

V našem souboru jsme hodnotili stupeň proliferativní aktivity buněk měřený indexem Ki 67 (indikátor buněčné proliferace), zamýšleli jsme ověřit hypotézu, zda je s vyšší růstovou aktivitou buněk možná vyšší odpověď na NCHT, a tím i lepší přežití. Hodnota indexu Ki 67 se pohybovala mezi 0 a 70 %. Hodnotu nad 30 %, tedy vysokou růstovou frakci, mělo 19 pacientů (53 %). Výše uvedenou hypotézu se nepodařilo prokázat, ani histologická odpověď na chemoterapii ani přežití se nelišily v závislosti na hodnotě Ki 67. Pouze podskupina pacientů s Ki 67 nad 50 % (9 pacientů, 25 %) měla tendenci k delšímu přežití, bez statistické významnosti ($p = 0,143$).

Mutace genu *TP53* byly popsány v různých sarkomech a karcinomech. Mutace v genu *TP53* nebo imunohistochemicky detekovatelná akumulace p53 proteinu byly asociovány s vyšším gradem a nepříznivou prognózou u některých nádorů. Některé práce na přelomu století našly pozitivní exprese *HER2neu* genu, receptoru pro epidermální růstový faktor, který je u jiných solidních nádorů obecně spojován s vyšší agresivitou a metastatickým potenciálem. Výsledky malých studií byly rozporuplné [47,48], podobně jako detekce p-glykoproteinu (produkt *MDR1* genu), markeru, který by mohl mít nepřímou souvislost s chemorezistencí nádoru.

V našem souboru byla imunohistochemicky zjištěna nenulová exprese p53

proteinu u 14 pacientů (39 %). Pouze u jednoho pacienta byla imunohistochemicky zjištěna overexprese *HER2neu* genu (IHC3+), všichni pacienti byli došetřeni fluorescenční in situ hybridizací (FISH) s negativním nálezem. Zvýšená hodnota p-glykoproteinu (nad 5 %) byla imunohistochemicky zjištěna u pěti pacientů (14 %), u ostatních byla hodnota nulová. U žádného z faktorů nebyla zjištěna korelace s léčebnou odpovědí, EFS, OS a dalšími sledovanými parametry, pouze pacienti s nulovou hodnotou p53 měli naznačeno lepší přežití, bez statistické významnosti ($p = 0,270$).

CD133 je transmembránový glykoprotein, jehož přesná funkce není známa. CD133+ buňky byly detekovány v mnoha typech nádorů včetně nádoru mezenchymálního původu. U nádorů kolorekta je například vyšší exprese spojena s radiorezistencí, častějším relapsem a kratším přežitím [50]. Předpokládá se, že jde o marker nádorových kmenových buněk.

Nestin je polymerní protein z rodiny intermediálních filament a mimo jiné se v buňce podílí na organizaci cytoskeletu, distribuci materiálu v cytoplazmě, ovlivňuje migraci a proliferaci. Je to marker nezralých a nediferencovaných buněk. Jeho identifikace je u některých nádorů spojována s horší prognózou. Jde o marker angiogeneze, je považován za antigenní marker tumorigenních buněk. V experimentu bylo potvrzeno, že nestin+ a CD133+ buňky vykazují vlastnosti nádorových kmenových buněk (CSCs) [51].

V našem souboru pacientů bylo možno pro nedostatek materiálu provést detekci nestin a CD133 pozitivních buněk pouze u 25 z 36 pacientů. Imunohistochemicky mělo CD133+ buňky nad 2 % celkem 9 pacientů (36 %), pod 1 % celkem 16 pacientů. Více než 2 % imunohistochemicky detekovaných nestin+ buněk mělo 19 pacientů, více než 11 % pak 7 pacientů. V univariční analýze nebyla nalezena statistická korelace pozitivní žádného z obou faktorů s léčebnou odpovědí, potažmo přežitím. Naopak pacienti s vyšší hodnotou obou faktorů vykazovali trend k lepšímu přežívání ($p = 0,187$ pro CD133+, $p = 0,748$ pro nestin+). Výsledky jsou však limitovány malým počtem vyšetřených pacientů.

Vzhledem k nízké incidenci osteosarkomu v populaci je hodnocení výsledků jednotlivých pracovišť, tedy i našeho, limitované. Řešením je léčba dle jednotných léčebných protokolů, která by umožnila hodnocení těchto i jiných faktorů na velkých souborech pacientů s cílem optimalizace léčebné strategie pro skupiny různého rizika. V současné době je léčba celosvětově vedena skupinou EURAMOS (European and American Osteosarcoma Group), která vznikla na základě spolupráce jednotlivých světových center. Byl vytvořen společný léčebný protokol, jehož cílem je mimo jiné zjistit přínos přidání etoposidu s ifosfamidem u pacientů s nedostatečnou léčebnou odpovědí či přínos přidání imunoterapie – PEG interferonu alfa 2b – k adjuvantní chemoterapii.

Do studie je celosvětově zapojeno 330 center ze 17 zemí, dosud do ní bylo zařazeno 2 260 pacientů, výsledky organizátoři očekávají v průběhu roku 2014.

Závěr

V našem souboru **starších pacientů s osteosarkomem** jsme dosáhli celkového **5letého OS 52,4 %** a 5letý EFS činil 38,7 měsíce. Tyto výsledky se pohybují na dolní hranici výsledků zahraničních center, která však publikují výsledky léčby především dětí a adolescentů.

Medián věku většiny publikovaných studií nepřesahuje 15 let. Téměř polovina našich pacientů byla starší 30 let a třetina starší 40 let, 31 % pacientů mělo metastázy v době stanovení diagnózy.

O této věkově specifické subpopulaci je pouze omezené množství publikovaných informací, výsledky jsou obdobné jako u našich pacientů [21,22].

U **lokalizovaného onemocnění** (69 % pacientů) dosáhlo **5letého přežití 68,12 %** pacientů (medián 74,7 měsíce), výsledky se blíží výsledkům léčby dětí a adolescentů.

V případě **primárně metastatické nemoci** (31 % pacientů) bylo zaznamenáno **2leté přežití 26 %** (medián 13,6 měsíce), **3leté pak 15 %**. V závislosti na věku přežívá v celém souboru 5 let 51,7 % pacientů ve věku 19–29 let, 57 % pacientů ve věku 19–39 let a pouze 43 % pacientů starších 40 let. Nicméně věk není v našem souboru statisticky signifikant-

ním faktorem, starší pacienti mají tedy stejnou šanci na léčebnou odpověď jako mladší jedinci, jsou-li léčeni dle stejných léčebných protokolů. Toxicita léčby je předvídatelná a při použití maximální podpůrné terapie zvládnutelná i u pacientů vyššího věku. Průměrné celkové přežití celého souboru bylo 44,7 měsíce (medián 23 měsíců). Průměrná doba sledování činila 44,7 měsíce (2–177 měsíců, medián 23 měsíců). Metastatické onemocnění, operabilita, výchozí elevace ALP a LD byly v našem souboru statisticky signifikantními faktory ve vztahu k léčebné odpovědi a celkovému přežití. Histologická odpověď na předoperační chemoterapii nedosáhla statistické významnosti, hodnocení bylo limitováno menším počtem pacientů operovaných po neoadjuvantní chemoterapii.

K dosažení optimálních léčebných výsledků pacientů s osteosarkomem je třeba, aby byla léčebná strategie každého jednotlivého pacienta vedena multidisciplinárním týmem na pracovišti s dostatečnými zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění. I když bylo dosaženo významného pokroku v léčbě lokalizované nemoci, v léčbě pacientů s metastatickou chorobou nebo relapsem onemocnění žádného významného úspěchu za uplynulých 20 let dosaženo nebylo. Stejně tak u pacientů, kteří na chemoterapii 1. linie reagují omezeně.

Možnosti systémové léčby cytostatiky jsou pravděpodobně limitovány, je třeba soustředit pozornost na procesy na úrovni buněčné. Klinické zkoušení nových léků tzv. cílené léčby, případně jejich kombinace s cytostatiky, je proto logickým krokem. Nicméně podmínkou nezbytnou k získání validních dat je dostatečný nábor pacientů.

Literatura

1. Isakoff MF, Harris MJ, Beghart MC et al. Bone Sarcomas. In: Bleyer WA, Barr RD (eds). Cancer in Adolescents and Young Adults. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 2007: 203–218.
2. Bleyer WA, O'Leary M, Barr R et al. Cancer epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 years of Age, including SEER Incidence and Survival, 1975–2000. Bethesda MD: National Cancer Institute 2006.
3. Malawer MM, Helman LJ, Sullivan BO. Sarcomas of Bone. In: De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds). Cancer Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2008: 1794–1812.

4. Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA et al. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 12th ed. 2009: 569–583. Available from: <http://www.cancer-network.com/cancer-management-12>.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer V 2/2012. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
6. Carle D, Bielack SS. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int Orthop* 2006; 30(6): 445–451.
7. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 776–790.
8. Longhi A, Errani C, De Paolis M et al. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(6): 423–436.
9. Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J Rare Diseases* 2007; 2: 6.
10. Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(4): 341–346.
11. Bacci G, Longhi A, Versaci M et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15 year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 106(5): 1154–1161.
12. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 7): vii320–vii325.
13. Harting ML, Blakely ML. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15(1): 25–29.
14. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Inter-Group. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(2): 112–128.
15. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(2): 492–498.
16. Bacci G, Longhi A, Bertoni F et al. Primary high-grade osteosarcoma: comparison between preadolescent and older patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(3): 129–134.
17. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M et al. Pre-surgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1574–1580.
18. Smeland S, Bruland OS, Hjorth L et al. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma: 63 patients with a minimum follow-up of 4 years. *Acta Orthop* 2011; 82(2): 211–216.
19. Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G et al. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian Sarcoma Group Trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2112–2118.
20. Hegyi M, Semsei AF, Jakab Z et al. Good prognosis of localized osteosarcoma in young patients treated with limb-salvage surgery and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(3): 415–422.
21. Hagleitner MM, Hoogerbrugge PM, van der Graaf WT et al. Age as prognostic factor in patients with osteosarcoma. *Bone* 2011; 49(6): 1173–1177.
22. Song WS, Kong CB, Jeon DG et al. Prognosis of extremity osteosarcoma in patients aged 40–60 years: a cohort/case controlled study at a single institute. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(5): 483–488.
23. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41(1): 194–199.
24. Kager L, Zoubek A, Pötschger U et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21(10): 2011–2018.
25. Sajadi KR, Heck RK, Neel MD et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 426: 92–96.
26. Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. *Acta Orthop Scand* 2003; 74(4): 449–454.
27. Bacci G, Forni C, Longhi A et al. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol* 2007; 96(2): 118–123.
28. Grimer RJ, Sommerville S, Warnock D et al. Management and outcome after local recurrence of osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2005; 41(4): 578–583.
29. Crompton BD, Goldsby RE, Weinberg VK et al. Survival after recurrence of osteosarcoma: a 20-year experience at a single institution. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(3): 255–259.
30. Nathan SS, Gorlick R, Bukata S et al. Treatment algorithm for locally recurrent osteosarcoma based on local disease-free interval and the presence of lung metastasis. *Cancer* 2006; 107(7): 1607–1616.
31. Kempf-Bielack K, Bielack SS, Jürgens H et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005; 23(3): 559–568.
32. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003; 21(4): 710–715.
33. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcome of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. *J Clin Oncol* 2009; 27(4): 557–565.
34. Bacci A, Briccoli A, Longhi A et al. Treatment and outcome of recurrent osteosarcoma: experience at Rizzoli in 235 initially treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol* 2005; 44(7): 748–755.
35. Briccoli A, Rocca M, Salone M et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005; 104(8): 1721–1725.
36. Strauss SJ, McTiernan A, Whelan JS. Late relapse of osteosarcoma: implications for follow-up and screening. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43(6): 692–697.
37. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer* 2011; 47(16): 2431–2445.
38. Saylor RL 3rd, Stine KC, Sullivan J et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumor: a Pediatric Oncology Group Phase II Study. *J Clin Oncol* 2001; 19(15): 3463–3469.
39. Merimsky O, Meller I, Flusser G et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45(2): 177–181.
40. Grignani G, Palmerini E, Dileo P et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol* 2012; 23(2): 508–516.
41. Loeb DM, Garrett-Mayer E, Hobbs RF et al. Dose-finding study of 153Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. *Cancer* 2009; 115(11): 2514–2522.
42. Franzius S, Schuck A, Bielack SS. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol* 2002; 20(7): 1953–1954.
43. Anderson P, Kopp L, Anderson N et al. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcomas (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(11): 1703–1715.
44. Meyers PA, Schwarz CL, Krailo MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 633–638.
45. Bacci G, Longhi A, Ferrari S et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity: experience at Rizzoli on 1,421 patients treated over the last 30 years. *Tumori* 2004; 90(5): 478–484.
46. Bacci G, Ferrari S, Longhi A et al. Pattern of relapse in patients with osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2001; 37(1): 32–38.
47. Anninga JK, van de Vijver MJ, Cleton-Jansen AM et al. Overexpression of the HER-2 oncogene does not play a role in high-grade osteosarcomas. *Eur J Cancer* 2004; 40(7): 963–970.
48. Ferrari S, Bertoni F, Zanella L et al. Evaluation of P-glycoprotein, HER-2/ErbB-2, p53, and Bcl-2 in primary tumor and metachronous lung metastases in patients with high-grade osteosarcoma. *Cancer* 2004; 100(9): 1936–1942.
49. Kruseová J, Mottl H, Kodet R et al. Radikální operační výkon a intenzivní chemoterapie jsou podmínkou úspěšné léčby osteosarkomu. *Klin Onkol* 2009; 22(4): 168–175.
50. Artells R, Moreno I, Díaz T et al. Tumour CD133 mRNA expression and clinical outcome in surgically resected colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2010; 46(3): 642–649.
51. Veselska R, Hermanova M, Loja T et al. Nestin expression in osteosarcomas and derivation of nestin/CD133 positive osteosarcoma cell lines. *BMC Cancer* 2008; 8: 300.

Další literatura u autora.

Neoplastické účinky indometacínu v N-metyl-N-nitrozoureu indukovanej mamárnej karcinogenéze u samíc potkanov

Neoplastic Effect of Indomethacin in N-methyl-N-nitrosourea Induced Mammary Carcinogenesis in Female Rats

Kubatka P.¹, Kalická K.², Bojková B.², Ahlers I.², Ahlersová E.², Pěč M.¹

¹ Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Martin, Slovenská republika

² Katedra fyziológie živočíchov, Ústav biologických a ekologických vied, Prírodovedecká fakulta, Univerzita P. J. Šafárika, Košice, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Vysoké hladiny prostaglandínov zistené v mnohých neoplastických tkanivách, hlavne u rakoviny hrubého čreva a prsníka, poukazujú na úlohu cyklooxygenázy v procese karcinogenézy. **Materiál a metódy:** Cieľom tejto štúdie bolo analyzovať chemopreventívny potenciál samostatne aplikovaného nesteroidného antiflogistika indometacínu a jeho kombinácie s pineálnym hormónom melatonínom v mamárnej karcinogenéze samíc potkanov indukovanej pomocou N-metyl-N-nitrozourey. Indometacín bol podávaný 3-krát a melatonín 4-krát v týždni, obe látky v koncentrácii 20 µg/ml pitnej vody. Chemoprevenca začala približne 2 týždne pred aplikáciou karcinogénu a trvala do ukončenia experimentu ďalších 25 týždňov. **Výsledky:** Indometacín aplikovaný samostatne, ale aj v kombinácii s melatonínom stimuloval rast mamárnych tumorov, čo sa prejavilo signifikantným nárastom priemerného objemu nádorov o 126 %, resp. 104 % voči kontrolnej skupine. Samostatne podaný indometacín zvýšil incidenciu nádorov o 21,5 % (rovnako aj v kombinácii s melatonínom) a skrátil latenciu nádorov o 17 dní voči kontrole. Samotný melatonín znížil signifikantne objem nádorov porovnaním s kontrolnými zvieratami. Obe látky boli zvieratami počas dlhodobej aplikácie dobre tolerované. **Záver:** Indometacín, prevažný inhibitor cyklooxygenázy-1, prejavil signifikantné neoplastické účinky v prevencii N-metyl-N-nitrozoureu indukovanej mamárnej karcinogenézy u potkanov. Toto zistenie je v ostróm protiklade s našim predchádzajúcim experimentom, v ktorom sme mamárnu karcinogenézu u potkanov indukovali 7,12-dimetylbenzantracénom, pričom indometacín v tomto prípade preukázal veľmi výrazné chemopreventívne účinky.

Kľúčové slová

potkany – mamárna karcinogenéza – chemoprevenca – indometacín – melatonín

Projekt bol podporený grantovou agentúrou Ministerstva školstva Slovenskej republiky VEGA č. 1/7397/20.

This work was supported by the Grant Agency of the Ministry of Education of the Slovak Republic VEGA 1/7397/20.

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.



doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

Ústav lekárskej biológie

Jesseniova lekárska fakulta

Univerzita Komenského, Martin

Malá Hora 4

036 01 Martin

Slovenská republika

Obdrženo/Submitted: 23. 2. 2012

Přijato/Accepted: 30. 4. 2012

Summary

Background: High levels of prostaglandins found in many neoplastic tissues, especially in colon cancer and breast cancer, suggest a role of cyclooxygenase in the process of carcinogenesis. **Material and methods:** The aim of this study was to analyse the chemopreventive potential of non-steroidal inflammatory drug indomethacin and its combination with pineal hormone melatonin in rat mammary carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea. Indomethacin was administered 3 times a week and melatonin 4 times a week, both substances in a concentration of 20 µg/ml of drinking water. Chemoprevention began approximately 2 weeks before carcinogen administration and lasted until the end of the experiment 25 weeks later. **Results:** Indomethacin administered alone and in combination with melatonin stimulated the growth of mammary tumors. We found a significant increase in the average tumor volume caused by indomethacin alone by 126%, and in combination with melatonin by 104% compared to the control group. Indomethacin administered alone increased the incidence of tumors by 21.5% (also in combination with melatonin) and reduced the tumor latency by 17 days compared to controls. Melatonin alone significantly reduced tumor volume in comparison with control animals. During the long-term administration, both substances were well tolerated by animals. **Conclusion:** Indomethacin, a predominant cyclooxygenase inhibitor-1, showed significant neoplastic effects in the prevention of N-methyl-N-nitrosourea induced rat mammary carcinogenesis. This finding is in strong contrast to our previous experiment, where indomethacin in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary carcinogenesis revealed marked antineoplastic effects.

Key words

rats – mammary carcinogenesis – chemoprevention – indomethacin – melatonin

Úvod

Často používaným modelom pre štúdium pôsobenia chemopreventívnych látok na proces vzniku rakoviny prsníka je experimentálna mamárna karcinogéza u samíc potkanov indukovaná rôznymi chemokarcinogénmi, najčastejšie N-metyl-N-nitrozourea (NMU) a 7,12-dimetylbenz(a)antracénom (DMBA). Dôležitým faktorom chemopreventívnej rakoviny ostáva výber vhodnej substancie, ktorá by bola účinná a umožnila by dlhodobú aplikáciu. Nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs) predstavujú dôležitú skupinu farmák, ktoré potláčajú prejavy zápalového procesu (bolesť, edémy atď.). Mechanizmus ich účinku je založený na potláčaní syntézy prostanoidov inhibíciou aktivity cyklooxygenázy (COX) a/alebo lipooxygenázy. Boli identifikované najmenej dve COX izoformy. COX-1 je konštitutívne exprimovaná v takmer všetkých druhoch buniek a zabezpečuje syntézu nízkych hladín prostanoidov, ktoré sú nevyhnutné na udržiavanie homeostázy. COX-2 je prevažne indukovaná izoforma, uplatňujúca sa hlavne pri patologických stavoch (napr. zápaly, neoplázie). Zvýšená aktivita COX-2 izoformy bola zistená napr. u karcinómov hrubého čreva, pažeráka, žalúdka, ale tiež prsníka [1,2].

Výsledky epidemiologických štúdií poukazujú na zreteľný chemopreventívny účinok NSAIDs u viacerých typov nádorových ochorení, konkrétne u rakoviny hrubého čreva [3], prsníka [4],

prostaty [5] a pľúc [6]. Pri pravidelnom užívaní ibuprofenu bol pozorovaný pokles incidencie rakoviny prsníka o 50 %, u aspirínu o 40 % [4]. Aplikácia niektorého NSAIDs (každodenné užívanie minimálne 2 mesiace) znamenalo signifikantný 24% pokles rizika rakoviny prsníka [7]. Rovnako štúdie na laboratórnych zvieratách priniesli dôkazy o chemopreventívnych účinkoch NSAIDs u viacerých druhov neoplázií vrátane mliečnej žľazy [8,9]. Naša skupina v experimentoch so samicami potkanov zaznamenala chemopreventívny účinok indometacínu (INDO), prevažného inhibítora COX-1, v DMBA indukovanej mamárnej karcinogéze [10] a prevažných COX-2 inhibítorov nimesulidu [11] a diklofenaku (zaslané na publikovanie) v NMU indukovanej karcinogéze mliečnej žľazy. V rovnakom experimentálnom modeli s použitím NMU sme pozorovali antineoplastické účinky vysoko selektívnych inhibítorov COX-2 – rofekoxibu [12], etorikoxibu [13] a celekoxibu [14]. Stabilný antineoplastický účinok celekoxibu bol dokázaný aj v ďalších experimentoch. Celekoxib aplikovaný v potrave vykázal signifikantný antitumorový účinok v mamárnej karcinogéze potkanov [15], ale aj u nádorov hrubého čreva potkanov [16], resp. močového mechúra potkanov a myší [17]. Tieto fakty poukazujú na reálnu možnosť využitia NSAIDs v prevencii nádorových ochorení, vrátane rakoviny prsníka.

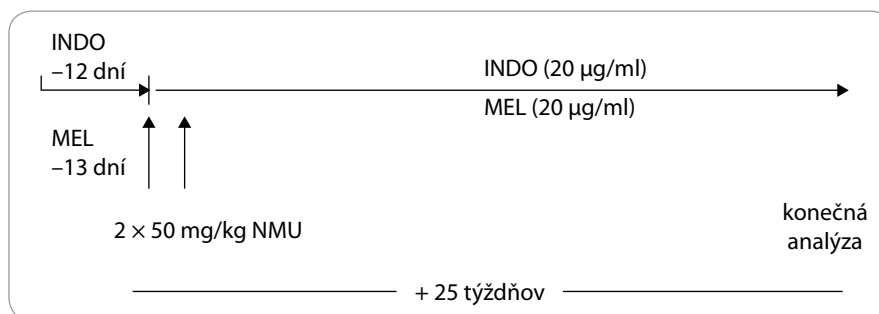
V našom predchádzajúcom experimente, kde sme testovali preventívne účinky INDO v modeli DMBA-indukovanej karcinogézy samíc potkanov, sme zaznamenali jeho veľmi výrazné antitumorózne účinky [10]. Cieľom tejto štúdie bolo potvrdiť chemopreventívne účinky INDO aj v modeli mamárnej karcinogézy indukovanej pomocou NMU. Kombinovanou aplikáciou INDO s pineálnym hormónom melatóninom, u ktorého sa predpokladaná antineoplastický účinok [18], sme chceli dosiahnuť aditívne pôsobenie oboch látok v chemopreventívnej mamárnej karcinogéze.

Materiál a metódy

V experimentálnej práci sme použili samice potkanov kmeňa Sprague-Dawley (AnLab, Praha, Česká republika) vo veku 33–37 dní o telesnej hmotnosti 120–140 g v celkovom počte 60 kusov. Po prijatí na pracovisko boli zvieratá umiestnené po 5 kusov v plexitových klietkach a adaptované na štandardné podmienky zvieratníka: teplotu 23 ± 2 °C, relatívnu vlhkosť 60–70 %, umelý svetelný režim svetlo : tma – 12 : 12 hod. Zvieratá boli kŕmené diétou typu MP (Top-Dovo, Dobrá Voda, Slovenská republika) a napájané pitnou vodou ad libitum. Mamárna karcinogéza bola indukovaná u všetkých zvierat. Karcinogén NMU bol rozpustený vo fyziologickom roztoku a podaný intraperitoneálne (0,5 ml roztoku na zviera) v dvoch dávkach po 50 mg/kg hmotnosti zviera-

raťa medzi 48. a 58. postnatálnym dňom. Použili sme dva druhy chemopreventívnych látok: INDO a MEL. Schému podávania chemopreventívnych látok sumarizuje tab. 1. INDO (Léčiva, Praha, Česká republika) bol podávaný 3-krát v týždni v koncentrácii 20 µg/ml pitnej vody. Na prípravu 1 litra roztoku bolo rozpustených 20 mg INDO v 3,1 ml 60 % etanolu a doplnených pitnou vodou do požadovaného objemu. MEL v koncentrácii 20 µg/ml bol podávaný 4-krát v týždni medzi 15.00 a 08.00 hod. Od 08.00 do 15.00 hod zvieratá pili pitnú vodu. Čerstvý roztok MEL sa pripravoval 4-krát do týždňa, pre získanie 1 litra roztoku sme rozpustili 20 mg MEL v 0,4 ml 30% etanolu a doplnili do požadovaného objemu pitnou vodou. Obe chemopreventívne látky sme začali podávať približne 2 týždne pred prvou aplikáciou NMU a následne boli aplikované ďalších 25 týždňov až do ukončenia experimentu (obr. 1). Boli použité 4 skupiny zvierat: kontrolná skupina (KONT) bez prevencie (20 zvierat), skupina s INDO (20 zvierat), skupina s MEL (17 zvierat) a skupina INDO + MEL (20 zvierat).

Zvieratá boli raz do týždňa palpované a vážené. Palpáciou sme zisťovali výskyt, počet, lokalizáciu a veľkosť palpovateľných tumorov. V poslednom, 25. týždni experimentu, boli zvieratá usmrtené rýchlou dekapitáciou, mamárne nádory boli vypitvané a zvážené, rozmery nádorov zaznamenané. Vzorky tkaniva mamárnych nádorov boli zafixované v 10% roztoku formalínu a vybrané súbory boli odoslané na histologické vyšetrenie. V jednotlivých experimentálnych skupinách boli hodnotené základné parametre mamárnej karcinogenézy: incidencia nádorov ako percentuálne zastúpenie nádorových zvierat, frekvencia nádorov na skupinu, resp. na zviera, latentná perióda určená obdobím od podania karcinogénu až po objavenie sa prvého nádoru u zvieraťa, priemerný objem nádorov a kumulatívny objem nádorov určený súčtom objemov nádorov v skupine. Bol sledovaný vplyv chemopreventíva na príjem potravy a vody, na prírastok telesnej hmotnosti. Individuálne hmotnosti zvierat boli zaznamenávané od začiatku prevencie do ukončenia pokusu. Príjem vody a po-



Obr. 1. Usporiadanie experimentu.

travy za 24 hod sme u potkanov zisťovali v 12. a 13. týždni od podania prvej dávky karcinogénu.

Incidencia nádorov bola porovnávaná Mann-Whitney U-testom, na hodnotenie rozdielov ostatných parametrov sme použili jednocestnú analýzu variancie alebo Kruskal-Wallisov test. Objemy nádorov sme počítali podľa vzťahu: $V = \pi \cdot (S_1)^2 \cdot S_2 / 12$, kde S_1 a S_2 predstavujú priemery nádoru, pričom $S_1 < S_2$.

Experiment prebiehal v súlade s požiadavkami zákona Slovenskej republiky č. 115/1995 § 24 o starostlivosti a používaní laboratórnych zvierat.

Výsledky

Hodnoty incidence, latencie, frekvencie a objemu mamárnych nádorov sumarizuje tab. 2. INDO aplikovaný samostatne zvýšil signifikantne ($p < 0,001$) objem nádorov o 126 % voči kontrole. Tento neoplastický účinok INDO bol potvrdený aj ďalším parametrom – nárastom kumulatívneho objemu nádorov. INDO spôsobil nesignifikantný nárast incidence o 21,5 % a skrátenie latencie o 17 dní voči kontrole. MEL aplikovaný v kombinácii s INDO významnejšie neovplyvnil parametre mamárnej karcinogenézy, s výnimkou latencie, kde táto kombinácia predĺžila latenciu o 15 dní voči sku-

pine so samostatne podávaným INDO. MEL aplikovaný samostatne spôsobil signifikantný 29,5% pokles priemerného objemu nádorov v porovnaní s kontrolami. Mierne antineoplastické účinky samotného MEL boli pozorované aj v poklese frekvencie nádorov. Histologická typizácia mamárnych tumorov preukázala vysoké zastúpenie adenokarcinómov (vyše 90 %) s najhojnejším výskytom kribriiformných a papilárnych lézií. Chemoprevencia nezmenila pomer malígnych k benígnym nádorom.

Prírastok telesnej hmotnosti nebol vplyvom chemoprevencie ovplyvnený. Priemerný denný príjem potravy a vody sa u liečených potkanov nelíšil od kontrol. Priemerná denná dávka INDO na potkana bola 0,56 mg, MEL 0,51 mg, u kombinácie chemopreventív 0,61 mg INDO a 0,57 mg MEL. Chemopreventívne látky boli zvieratami dobre tolerované, u liečených zvierat sme nepozorovali makroskopické zmeny na sledovaných orgánoch (pečeň, žalúdok, črevá, obličky, pľúca).

Diskusia

V našom predchádzajúcom experimente s DMBA-indukovanou mamárnou karcinogenézou, INDO v koncentrácii 20 µg/ml pitnej vody (10^{-8} M)

Tab. 1. Schéma podávania chemopreventívnych látok.

Dni	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
KONT	PV	PV	PV	PV	PV	PV	PV
INDO	PV	INDO	PV	INDO	PV	INDO	PV
MEL	MEL	PV	MEL	PV	MEL	PV	MEL
INDO + MEL	MEL	INDO	MEL	INDO	MEL	INDO	MEL

KONT – kontrolná skupina, PV – pitná voda, INDO – indometacín, MEL – melatonín

Tab. 2. Účinky indometacínu, melatonínu a ich kombinácie v prevencii experimentálnej mamárnej karcinogenézy.

Skupina	KONT	INDO	MEL	INDO + MEL
počet zvierat	20	20	17	20
incidencia (%)	70,0	85,0 (+21,5 %)	76,47 (+9,24 %)	85,0 (+21,5 %)
latencia* (dni)	116,79 ± 9,07	99,88 ± 6,10 (–17 dní)	108,15 ± 5,25 (–8 dní)	114,94 ± 8,29 (–2 dní)
frekvencia na skupinu*	2,10 ± 0,58	2,10 ± 0,32 (0 %)	1,65 ± 0,36 (–21,5 %)	1,95 ± 0,36 (–7 %)
frekvencia na zviera*	3,00 ± 0,70	2,47 ± 0,29 (–17,5 %)	2,15 ± 0,37 (–28,5 %)	2,29 ± 0,36 (–23,5 %)
priemerný objem nádorov* (cm ³)	1,28 ± 0,43	2,89 ± 0,62 ^a (+126 %)	0,90 ± 0,15 ^c (–29,5 %)	2,61 ± 0,74 ^b (+104 %)
kumulatívny objem nádorov** (cm ³)	53,76	121,38 (+126 %)	25,20 (–53 %)	101,79 (+89,5 %)

*Údaje sú vyjadrené ako priemery ± SEM. **Údaje sú vyjadrené ako suma objemov nádorov. Hodnoty v zátvorkách predstavujú percentuálnu odchýlku voči kontrolnej skupine. KONT – kontrolná skupina bez chemopreventie, INDO – indometacín (20 µg/ml pitnej vody), MEL – melatonín (20 µg/ml pitnej vody). Signifikantný rozdiel, ^ap < 0,001 vs KONT, ^bp < 0,01 vs KONT, ^cp < 0,05 vs KONT.

pozitívne ovplyvnil všetky sledované parametre – u liečených zvierat sme v porovnaní s kontrolou zaznamenali až 88 % pokles frekvencie nádorov, nárast latencie nádorov o 59 dní, pokles incidence nádorov o 63 % a pokles priemerného objemu nádorov o 17 %. INDO (10⁻⁸ M) v tomto experimente v prevencii NMU-indukovanej mamárnej karcinogenézy naopak prejavil zreteľné tumor-promočné účinky. Jedným z možných vysvetlení tohto prekvapivého výsledku môže byť poznatok, že u NMU-indukovaných mamárnych tumorov potkanov sú hladiny COX-2 proteínov v bunkách tumoru približne 3-násobne vyššie ako hladiny COX-1 [19], a preto INDO, ako prevažný inhibítor COX-1, nebol v tomto experimente účinný. V rozsiahлом experimente McCormick et al [20] zisťovali, či chemopreventívny účinok INDO v mamárnej karcinogenéze u potkanov podávaného v dvoch dávkach – 25 mg/kg alebo 50 mg/kg potravy (nižšia dávka je rovnaká ako dávka v našich experimentoch) je závislý na dávke karcinogénu (DMBA) a tiež, či je založený aj na inhibícii iniciačnej alebo promočnej fázy neoplastického procesu. Výsledky tejto štúdie poukázali na protektívne účinky INDO aplikovaného v oboch schémach – tak v iniciačnej, ako aj v promočnej fáze karcinogenézy. Vplyv INDO bol závislý od použitej dávky, ako aj od dávky karcinogénu. Na druhej strane niektorí autori zaznamenali stimuláciu proliferácie tumorov INDO aj u DMBA-indukovanej karcinogenézy [21,22], a tiež v pokusoch *in vitro* [23]. INDO u DMBA-indukova-

nej mamárnej karcinogenézy pravdepodobne pôsobí lokálne – inhibíciou oxidácie polycyklických aromatických uhľovodíkov [24] a systémovo – stimuláciou NK-buniek, potencovaním bunkami sprostredkovanej cytotoxicity závislej na protilátkach [25] a moduláciou aktivity supresorových T-buniek [26]. Neoangiogenéza stimulovaná prostaglandínmi môže byť s INDO potlačená [27]. Antitumorová účinnosť INDO je pravdepodobne závislá nielen od jeho dávky, ale aj od štádia karcinogenézy. Zdá sa, že len iniciácia a skoré štádium promócie tumoru sú rozhodujúce pre ovplyvnenie tumorigenézy, zatiaľ čo v neskoršom promočnom štádiu je proliferácia buniek už stimulovaná. V nám dostupnej literatúre sme nenašli práce o vplyve INDO na NMU-indukovanú mamárnu karcinogenézu. Nimesulid, selektívny inhibítor COX-2, v našom experimente s NMU-indukovanou mamárnou karcinogézou signifikantne redukoval incidenciu, frekvenciu a prírastok objemu nádorov [11]. Zreteľný tumorsupresívny účinok NIM (aplikovaného v potrave), podobne ako v našom pokuse, zaznamenali Nakatsugi et al [28] v experimente s 2-amino 1-metyl-6-fenylimidazolom (4,5-b/pyridín)-indukovanou mamárnou karcinogézou. Naopak, v druhom našom experimente – s indukciou karcinogenézy pomocou DMBA – sa chemopreventívny vplyv NIM vôbec neprejavil [11]. Účinok INDO aj NIM v mamárnej karcinogenéze u potkanov je zrejme závislý na druhu induktora karcinogénneho procesu. Vzhľadom na me-

chanizmus antineoplastického účinku NSAIDs (inhibujú produkciu imunosupresívnych PGE₂, inhibujú neoangiogenézu, stimulujú apoptózu), sa táto skupina farmák javí ako perspektívna v prevencii mamárnej karcinogenézy. Je potrebné naďalej testovať účinok NSAIDs v závislosti od dávky, spôsobu a doby aplikácie, od druhu a účinnosti karcinogénu, ako aj od výberu modelového zvierata (napr. rôzne kmene samíc potkanov).

Z farmakodynamického hľadiska majú inhibítory COX-1 (napr. aspirín, ibuprofen, INDO) širokú škálu nežiaducich účinkov na organizmus. V snahe vyhnúť sa týmto účinkom spôsobených dlhodobým užívaním, bolo potrebné vyvinúť blokátory syntézy prostaglandínov, ktoré by nespôsobovali žalúdočné erózie, dysfunkciu krvných doštičiek a neovplyvňovali by prietok krvi v obličkách. U selektívnych inhibítorov COX-2 sú tieto nežiaduce účinky značne redukované, avšak niekoľko nedávnych klinických štúdií poukázalo na zjavný nárast výskytu tromboembolických komplikácií spojených s ich užívaním [29,30]. Aktuálne epidemiologické štúdie sumarizujú rozsiahle retrospektívne údaje o pacientoch s dlhodobou (nad 5 rokov) aplikáciou NSAIDs. Ibuprofen bol účinnejší ako kyselina acetylsalicylová, pričom spôsobil až 49% pokles incidence karcinómu prsníka [31]. Priemerný 36% pokles incidence nádorových ochorení a 39% pokles rizika karcinómu prsníka bol pozorovaný u pacientov s dlhodobou aplikáciou NSAID [32]. Agrawal a Fen-

timan [33] a Takkouche et al [34] informovali o približne 20% znížení výskytu neoplázie, vrátane rakoviny prsníka, s použitím rôznych typov NSAIDs bez rozdielu. Výsledky s dlhodobým podávaním vysoko selektívnych inhibítorov COX-2 boli sľubné [35], avšak zvýšená incidencia tromboembolizmu u pacientov liečených týmito farmakami znamenala stiahnutie týchto liečiv z klinickej praxe s výnimkou celecoxibu.

Záver

INDO v tejto štúdii preukázal zreteľné neoplastické účinky v karcinogéze mliečnej žľazy u potkanov, čím sme nepotvrdili jeho výrazné antineoplastické účinky pozorované v našom predchádzajúcom experimente s dimetylbenzantracénom indukovanou mamárnou karcinogézou. Napriek tomu, že sme v tomto pokuse pozorovali mierne anti-neoplastické účinky samostatne podávaného MEL, jeho kombinácia s INDO nezvrátila nepriaznivé účinky tohto nesteroidného antiflogistika. Domnievame sa, že je potrebné naďalej testovať účinok NSAIDs v závislosti od dávky, spôsobu a doby aplikácie, od druhu a dávky použitého karcinogénu, ako aj od výberu modelového zvieratá (napr. rôzne kmene samíc potkanov). Podávanie vybraných NSAIDs aplikovaných v najnižšej možnej dávke spolu s chemoterapiou alebo rádioterapiou u pacientov pri liečbe niektorých typov nádorov predstavuje sľubnú cestu pre klinické využitie. Okrem toho dlhodobá aplikácia NSAIDs u pacientov s artrózou, ktorí majú tiež aterosklerotické komplikácie alebo diabetes 2. typu (súčasné užívanie statínov, resp. perorálnych antidiabetík s *in vivo* dokázaným antineoplastickým pôsobením) prináša zaujímavú možnosť využitia takejto kombinácie liečiv v onkologickej praxi s cieľom znížiť riziko viacerých typov neoplázií.

Literatúra

1. Cuzick J, Otto F, Baron JA et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 501–507.
2. Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30(1): 3–21.
3. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325(23): 1593–1596.
4. Harris RE, Kasbari S, Farrar WB. Prospective study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer. *Oncol Rep* 1999; 6(1): 71–73.
5. Nelson JE, Harris RE. Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case-control study. *Oncol Rep* 2000; 7(1): 169–170.
6. Harris RE, Beebe-Donk J, Schuller HM. Chemoprevention of lung cancer by non-steroidal anti-inflammatory drugs among cigarette smokers. *Oncol Rep* 2002; 9(4): 693–695.
7. Cotterchio M, Kreiger N, Sloan M et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(11): 1213–1217.
8. Jang TJ, Jung HG, Jung KH, O MK. Chemopreventive effect of celecoxib and expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 on chemically-induced mammary carcinomas. *Int J Exp Pathol* 2002; 83(4): 173–182.
9. Suzui N, Sugie S, Rahman KM et al. Inhibitory effects of diallyl disulfide or aspirin on 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine-induced mammary carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88(8): 705–711.
10. Mocikova-Kalicka K, Bojkova B, Adamekova E et al. Preventive effect of indomethacin and melatonin on 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. A preliminary report. *Folia Biol (Praha)* 2001; 47(2): 75–79.
11. Kubatka P, Kalicka K, Chamilova M et al. Nimesulide and melatonin in mammary carcinogenesis prevention in female Sprague-Dawley rats. *Neoplasma* 2002; 49(4): 255–259.
12. Kubatka P, Ahlers I, Ahlersová E et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in female rats by rofecoxib. *Cancer Lett* 2003; 202(2): 131–136.
13. Orendas P, Ahlers I, Kubatka P et al. Etoricoxib in the prevention of rat mammary carcinogenesis. *Acta Vet (Brno)* 2007; 76(4): 613–618.
14. Orendas P, Kassayova M, Kajo K et al. Celecoxib and melatonin in prevention of female rat mammary carcinogenesis. *Neoplasma* 2009; 56(3): 250–256.
15. Harris RE, Alshafie GA, Abou-Issa H et al. Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. *Cancer Res* 2000; 60(8): 2101–2103.
16. Kawamori T, Rao CV, Seibert K et al. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58(3): 409–412.
17. Grubbs CJ, Lubet RA, Koki AT et al. Celecoxib inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine-induced urinary bladder cancers in male B6D2F1 mice and female Fischer-344 rats. *Cancer Res* 2000; 60(20): 5599–5602.
18. Cos S, González A, Martínez-Campa C et al. Melatonin as a selective estrogen enzyme modulator. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8(8): 691–702.
19. Hamid R, Singh J, Reddy BS et al. Inhibition by dietary menhaden oil of cyclooxygenase-1 and 2 in N-nitro-

somethylurea-induced rat mammary tumors. *Int J Oncol* 1999; 14(3): 523–528.

20. McCormick DL, Madigan MJ, Moon RC. Modulation of rat mammary carcinogenesis by indomethacin. *Cancer Res* 1985; 45(4): 1803–1808.
21. Noguchi M, Taniya T, Koyasaki N et al. Effects of the prostaglandin synthetase inhibitor indomethacin on tumorigenesis, tumor proliferation, cell kinetics, and receptors contents of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in Sprague-Dawley rats fed a high-or low-fat diet. *Cancer Res* 1991; 51(10): 2683–2689.
22. Noguchi M, Ohta N. Influences of high dietary fat and/or indomethacin on tumor proliferation and cell kinetics of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinomas in rats. *In Vivo* 1993; 7(1): 53–58.
23. Noguchi M, Erashi M, Miyazaki I et al. Effects of indomethacin with or without linoleic acid on human breast cancer cells in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 52(6): 381–386.
24. McCormick DL, Moon RC. Indomethacin inhibits mammary carcinogenesis in rats. *Proc Int Assoc Breast Cancer Res* 1983; 1: 43.
25. Kohl S, Jansen DM, Loo LS. Indomethacin enhancement of human natural killer cytotoxicity to herpes simplex virus infected cells in vitro and in vivo. *Prostaglandins Leukot Med* 1982; 9(2): 159–166.
26. Shimamura T, Hashimoto K, Sasaki S. Feedback suppression of the immune response in vivo. I. Immune B cells induce antigen-specific suppressor T cells. *Cell Immunol* 1982; 68(1): 104–113.
27. Golab J, Kozar K, Kamiński R et al. Interleukin 12 and indomethacin exert a synergistic, angiogenesis-dependent antitumor activity in mice. *Life Sci* 2000; 66(13): 1223–1230.
28. Nakatsugi S, Ohta T, Kawamori T et al. Chemoprevention by nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, of 2-amino-1-methyl-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced mammary gland carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91(9): 886–892.
29. Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4): 519–525.
30. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332(7553): 1302–1308.
31. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H et al. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade. *Oncol Rep* 2005; 13(4): 559–583.
32. Harris RE. Cyclooxygenase-2 /COX-2/ and the inflammation of cancer. In: Harris RE (ed). *Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases*. New York: Springer 2007: 93–126.
33. Agrawal A, Fentiman IS. NSAIDs and breast cancer: a possible prevention and treatment strategy. *Clin Pract* 2008; 62(3): 444–449.
34. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Etminan M. Breast cancer and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(2): 1439–1447.
35. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer* 2006; 6: 27.

Preoperative Radiotherapy of Locally Advanced Rectal Cancer: Clinical Outcome of Short-Course and Long-Course Treatment with or without Concomitant Chemotherapy

Predoperačná rádioterapia lokálne pokročilého karcinómu rekta: klinické výsledky krátkodobej a dlhodobej liečby s alebo bez konkomitantnej chemoterapie

Krajcovicova I.¹, Boljesikova E.², Sandorova M.², Zavodska A.², Zemanova M.¹, Chorvath M.², Ondrus D.¹

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

² Department of Radiation Oncology, Slovak Medical University, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Background: Preoperative radiotherapy is considered to be standard treatment for locally advanced rectal cancer. The timing and dosage of radiotherapy with or without preoperative chemotherapy remain controversial issues. The objective of this study was to evaluate relevant clinical outcomes of two preoperative radiotherapy regimens – the short-course and long-course radiotherapy with or without chemotherapy for patients with locally advanced rectal cancer. **Patients and Methods:** 151 patients with stage II–III rectal cancer (103 males and 48 females) treated with preoperative radiotherapy between 01/1999 and 01/2008 were involved in this study. Analysed patterns included sphincter preservation, tumor downstaging, pathological complete remission, frequency of local recurrence, acute and late toxicity, perioperative complications, overall survival and disease-free survival. **Results:** Tumor downstaging has been achieved by long-course radiotherapy alone (46%) or in combination with chemotherapy (5-FU or capecitabine, 61%). Pathological complete remission has also been achieved only in the group with long-course radiotherapy (13%). Long-course radiotherapy combined with chemotherapy significantly decreased post treatment local recurrence rates (5% versus 15% in the group after long-course radiotherapy alone, $p = 0.0132$). Statistically significant difference was confirmed in overall survival of patients treated with long-course radiotherapy combined with chemotherapy vs long-course radiotherapy alone ($p = 0.015$). Significant difference between the rate of perioperative complications, of acute and late toxicity, 3 and 5 years disease-free survival of treated patients after short-course radiotherapy and long-course radiotherapy was not confirmed. **Conclusion:** Our findings provide convincing evidence that in comparison to preoperative short-course radiotherapy, the preoperative long-course radiotherapy in combination with chemotherapy is the most effective treatment modality for patients with operable locally advanced rectal cancer in terms downstaging and pathologic complete response. Increase in overall survival time as well as lower local recurrence rate makes this modality superior to other preoperative radiotherapy alternatives.

Key words

rectum – carcinoma – radiotherapy

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.



Krajcovicova Ivana, MD
1st Department of Oncology
Comenius University,
Faculty of Medicine
St. Elisabeth Cancer Institute
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: ikrajcov1@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 11. 6. 2012
Accepted/Přijato: 7. 7. 2012

Súhrn

Východiská: V súčasnosti sa predoperačná rádioterapia považuje za štandardnú liečbu lokálne pokročilého karcinómu rekta. Správne načasovanie a dávkovanie rádioterapie s alebo bez chemoterapie zostáva sporné. Cieľom tejto štúdie je zhodnotiť príslušné klinické výsledky dvoch predoperačných rádioterapeutických režimov, krátkodobej a dlhodobej rádioterapie s alebo bez chemoterapie u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom rekta. **Pacienti a metódy:** Do štúdie bolo zaradených 151 pacientov s karcinómom rekta v II. a III. štádiu (103 mužov a 48 žien), ktorí boli liečení predoperačnou rádioterapiou v čase 1/1999–1/2008. Analyzovalo sa zachovanie zvierača, downstaging nádoru a patologická kompletná remisia, počet lokálnych recidív, akútna a neskorá toxicita, perioperačné komplikácie, celkové a bezrelapsové prežítie. **Výsledky:** Downstaging nádoru sa dosiahol len v prípade dlhodobej rádioterapie, pri samotnej v 46 %, pri kombinovanej s chemoterapiou (5-FU alebo kapecitabin) u 61 % pacientov. Patologická kompletná remisia sa dosiahla iba v skupine pacientov liečených dlhodobou rádioterapiou (13 %). Dlhodobá rádioterapia s konkomitantnou chemoterapiou výrazne znížila výskyt lokálnych recidív (5 % oproti 15 % v skupine po samotnej dlhodobej rádioterapii, $p = 0,0132$). Štatisticky významný rozdiel sa dosiahol v celkovom prežívaní medzi pacientmi, ktorí sa liečili dlhodobou rádioterapiou kombinovanou s chemoterapiou a samotnou dlhodobou rádioterapiou ($p = 0,015$). Nezistil sa štatisticky významný rozdiel v miere perioperačných komplikácií, akútnej a neskorej toxicity, v 3- a 5-ročnom celkovom prežívaní medzi pacientmi liečenými krátkodobou a dlhodobou rádioterapiou. **Záver:** Dosiahnuté výsledky poskytujú presvedčivý dôkaz o tom, že v porovnaní s predoperačnou krátkodobou rádioterapiou je predoperačná dlhodobá rádioterapia v kombinácii s chemoterapiou najúčinnější spôsob liečby u pacientov s lokálne pokročilým operabilným karcinómom rekta z hľadiska vplyvu na downstaging a dosiahnutie patologickej kompletnej remisie. Zvýšením miery celkového prežívania, ako aj znížením miery lokálnych recidív je táto metóda výhodnejšia ako iné spôsoby predoperačnej rádioterapie.

Kľúčové slová

rektum – karcinóm – rádioterapia

Background

Due to its high rate of incidence and mortality, rectal cancer is currently one of the most serious problems in industrialized countries. In 2007, 675 malignant tumors of the rectum (C20) were diagnosed in males, which represented the standardised incidence rates (ASR-W) 19.3/100,000, and 392 in females, which represented ASR-W 8.0/100,000 [1] in the Slovak Republic (SR). During the last decade, treatment of rectal cancer underwent considerable development from surgical intervention to multimodal therapy [2,3], while surgery remains the most effective curative method [4]. First, adjuvant postoperative radiotherapy (RT) either alone or in a combination with chemotherapy has been introduced [5,6]. Second, a most effective and

less toxic neoadjuvant treatment modality based either on a preoperative short-course (SCRT) [7,8] or on a preoperative long-course (LCRT) combined with chemotherapy has been shown to reduce the risk of persistence of the residual disease after surgery and to preserve sphincter damage [9,10]. Moreover, preoperative RT has further advantages in blood supply preservation, better tumor oxygenation, lower extent of small bowel irradiation, reduced risk of preoperative tumor spread and local recurrence (LR), in increasing tumor operability and prolonging survival time [2,11–13]. Although the advantage of preoperative chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced rectal cancer has been well documented, the timing and dosage of preoperative RT need to be investi-

gated further. The aim of this retrospective study was to bring deeper insight into the clinical outcome of preoperative SCRT vs LCRT with chemotherapy in the multimodal treatment of locally advanced rectal cancer.

Patients and Methods

Between January 1999 and January 2008, 265 patients with rectal cancer were treated in our Institute using the multimodal preoperative RT with or without concomitant chemotherapy. For the retrospective study, 151 patients with locally advanced stage II and III of rectal cancer fulfilling the eligibility criteria (no distant metastases, previous preoperative radiotherapy or radical surgery) were selected. Socio-demographic and clinical characteristics of patients

Tab. 1. Socio-demographic and clinical characteristics of patients.

		TOTAL		SCRT		LCRT			
		male	female	male	female	radiotherapy		chemoradiotherapy	
						male	female	male	female
number of patients		103	48	63	33	17	5	23	10
the age	age interval (years)	29–83	36–84	29–83	36–84	50–80	52–80	49–78	42–72
	mean	62	63	61	62	65	70	61	59
	median	62	63	61	63	64	75	62	58
stage	stage II	39	9	29	6	5	2	5	1
	stage III	64	39	34	27	12	3	18	9

Tab. 2. Preoperative radiotherapy treatment according to stage of disease (no of patients).

	Stage			Substages			Stage			Substages			Total
	II			IIA			III			IIIB		IIIC	
SCRT	35/36%			33		2	61/64%		14	43		4	96
LCRT	13/24%			13		0	42/76%		1	38		3	
LCRT + CT	6			6		0	27		0	24		3	55
LCRT alone	7			7		0	15		1	14		0	
Total	48			46		2	103		15	81		7	151

LCRT + CT (chemotherapy)

involved into the study are provided in Tab. 1. The mode of preoperative RT in relation to stages and substages of rectal cancer is illustrated in Tab. 2.

The histological features of rectal cancer involved tubular, mucinous-producing, papillary, villous and sigilocellular adenocarcinoma. Tumor staging and distance from anal verge were diagnosed before treatment by means of digital, rectoscopic and colonoscopic examination, by endorectal ultrasound, pelvic CT scan or MRI to evaluate local tumor extent and the involvement of mesorectal fascia (MRF), chest X-ray, CT scan of the chest and abdomen to diagnose the distant metastasis. Stage of tumors was established according to the TNM classification. The tumor was localized in the middle third of the rectum in 42 patients treated with SCRT vs 27 patients treated with LCRT, and in the lower third in 39 patients treated with SCRT vs 23 patients with LCRT. Evaluation of serum levels of CEA and CA19-9 tumor markers was performed before treatment; changes in levels related to treatment outcome were tested by regular check-ups after surgery.

All patients underwent planning CT in the treatment position (prone with a full bladder) on the belly board except for obese patients, patients with stoma or immobile patients who were in the supine position. The patients were irradiated on the linear accelerator, Clinac 2100 C/D, Varian, with high energy X-rays (18MV). The 3D conformal RT was employed in the treatment of all patients involved in the analysis. RT planning was accomplished using a 3-field technique (posterior beam, right-lateral beam, left-lateral beam) or 4-field technique

(anterior – posterior beams, right-lateral beam, left-lateral beam). Target volumes were defined based on the known patterns of LR of rectal cancer. The Gross Tumor Volume (GTV) included all gross tumors seen on the planning CT scan. The Clinical Target Volume (CTV) included the primary tumor, the mesorectal tissue and regional lymph nodes (perirectal, presacral, internal iliac). The Planning Target Volume (PTV) was defined by CTV with edge of 1–2 cm. LCRT radiation treatment was applied by means of conventional fractionation (1.8–2.0 Gy per day to the total dose /TD/ of 45–46 Gy). Ninety-six patients with rectal cancer were treated by preoperative SCRT (5 × 5.0 Gy per week, TD: 25 Gy), 55 were treated by preoperative LCRT (1.8–2.0 Gy per day to the TD: 45–46 Gy). Of these, 22 patients received LCRT alone, and 33 patients LCRT combined by concomitant chemotherapy (bolus 5-FU 350 mg/m²/day i.v. with LV × 5 days during the 1st and 5th weeks of RT or capecitabine 875 mg/m² BID). Clinical outcomes of preoperative RT followed by surgery were analysed and evaluated in clinical stages II and III.

The average time of surgery after preoperative SCRT was 5 days (median 5.9 days, range 1–60 days); by preoperative LCRT, it was 42.6 days (median 42 days, range 17–72 days). All patients underwent radical surgery either with abdominoperineal resection or sphincter-preservation. Type of surgery after preoperative treatment was selected based on difference in tumor stage. Sphincter preservation was done in 47.3% after LCRT and in 47% after SCRT. Analysis showed no statistical difference between LCRT or SCRT and the type of

operation in stages II and III ($p = 0.9624$) as well as between LCRT combined with chemotherapy and LCRT alone ($p = 0.1858$).

Statistical analysis was done using SPSS for Windows (the EView software and Excel 2010 with x1stat). The χ^2 test was used to compare proportions, and the Mann-Whitney U test to compare continuous variables. Survival in treatment arms was calculated by Kaplan-Meier estimates.

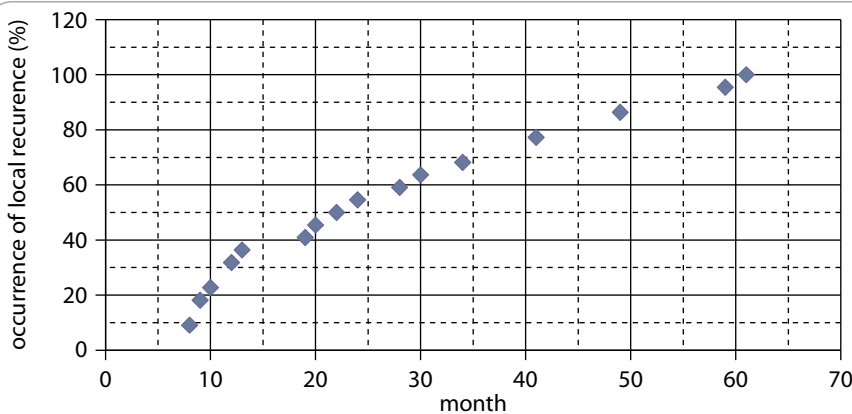
Results

Clinically relevant downstaging of rectal cancer was achieved in patients treated with preoperative LCRT alone or combined with chemotherapy. On contrary, tumor downstaging was not recorded in patients treated with preoperative SCRT. Downstaging rate by LCRT either alone (46%) or in a combination with chemotherapy (61%) showed no statistically significant difference ($p = 0.2689$).

Pathological complete response (pCR) was achieved only in 7 patients (13%) receiving preoperative LCRT treatment. On the contrary, no pCR was observed in patients treated with SCRT. Three years after SCRT, LR reached 6% in both stages, after LCRT it was 16% ($p = 0.04557$, Tab. 3). The LR after treatment with LCRT and concomitant chemotherapy was observed in 2% cases, while after LCRT alone in 15% ($p = 0.001062$). Five years after treatment, the LR rate showed no significant difference between preoperative LCRT (20%) and SCRT (11%, $p = 0.1522$). However, statistically significant difference of LR frequency was demonstrated between LCRT with concomitant chemotherapy (6%) and LCRT

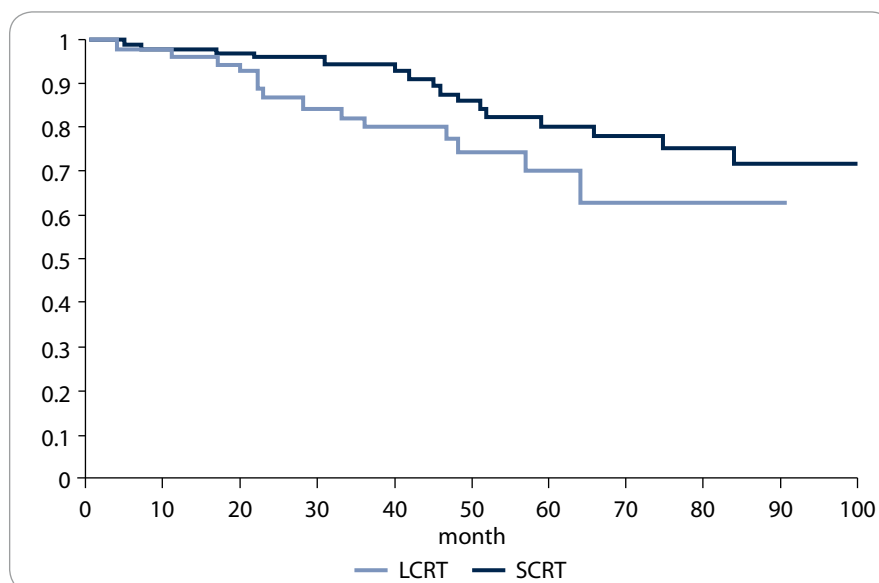
Tab. 3. The incidence of local recurrence 3 and 5 years after preoperative treatment followed by surgery (no of patients/%).

	After 3 years			After 5 years		
	SCRT	LCRT	LCRT + CT	SCRT	LCRT	LCRT + CT
stage II	3 / 3%	0	1 / 2%	4 / 4%	0	1 / 2%
stage III	3 / 3%	1 / 2%	7 / 13%	7 / 7%	3 / 5%	7 / 13%
Total	6 / 6%	1 / 2%	8 / 15%	11 / 11%	3 / 5%	8 / 15%

**Fig. 1. Local recurrence time line after preoperative radiotherapy followed by surgery.**

alone (15%) ($p = 0.0132$). The occurrence of LR was higher in clinical stage III 3 as well as 5 years after treatment (Tab. 3). Median time of LR was 23 months (range, 8–63 months) following surgery. Fig. 1 showed the time-related LR occurrence after preoperative treatment for

the whole group of patients. Fifty per cent of LR appeared 22 months after surgery [11 for all 151 patients (7%)]. In 20 patients (13%), LR was diagnosed 5 years after surgery. During the entire time of analysis, LR occurred in 22 patients (14%).

**Fig. 2. Comparison of 5-year overall survival in patients treated with SCRT and LCRT.**

Following preoperative LCRT, acute treatment toxicity was observed in 7 patients (13%), after SCRT in 5 patients (5%), mainly in the form of gastrointestinal disorders, dysuric symptoms and skin reactions. The difference between the two RT modalities was not statistically significant ($p = 0.1002$). Perioperative complications appeared in four patients after LCRT (7%), in 7 patients (7%) after SCRT without statistically significant difference ($p = 0.9966$). Late toxicity symptoms were reported in 16 patients (29%) after LCRT and 23 patients (24%) after SCRT without statistically significant difference ($p = 0.4880$). Along with psychosocial burden caused by the disclosure of cancer diagnosis, radical treatment and treatment side-effects [14,15]; emotional distress has been frequently observed in patients where the indication of preoperative RT was reason for the postponement of surgical intervention. This has been taken into account in the treatment planning undertaken in the patient's presence [16].

Median follow-up for the whole group of 151 patients was 48 months (range, 2–128 months). Of the 96 patients treated with SCRT, 16 patients (17%) died due to cancer progression. Mean OS was 98 months (CI 95%: 89.29 to 105.7). The OS of 3 and 5 years after SCRT treatment reached 94% and 81%, respectively. Of the 55 patients treated with LCRT, 14 patients (26%) died due to cancer progression. The mean survival time was 71 months (CI 95%: 62.238 to 79.742). The OS of 3 years after treatment reached 83%, after 5 years 70%. No significant difference in 3 and 5 years OS between groups of patients treated either with LCRT or with SCRT ($p = 0.101$) was observed (Fig. 2). Four of 33 patients treated with LCRT with chemotherapy died due to tumor progression. Mean survival time in this group was 81 months (CI 95%: 71.527 to 90.407). The OS time of 3 years after treatment reached 93%, 5 years after treatment 84%. Ten patients of 22 treated with LCRT alone died due to the failure of treatment. Mean survival time was 48 months (CI 95%: 38.321 to 57.335), and 3 years OS was 67%, 5 years OS was 55% with clear statistically difference in OS preferring

LCRT with chemotherapy over LCRT alone ($p = 0.015$) (Fig. 3).

The mean time of DFS was 51 months (range, 1–90 months) in the LCRT group of patients and 76 months (range, 1–128 months) in the SCRT group. In the LCRT group of patients, 3- and 5-year DFS was 66% and 54%, respectively. In the SCRT group of patients, 3- and 5-year DFS was 73% and 66%, respectively. There was no significant difference between these groups of patients regarding 3- and 5-year DFS ($p = 0.102$) (Fig. 4).

Discussion

Randomized trials have demonstrated superior local control, lower toxicity and better compliance of RT or chemoradiotherapy administered before rather than after surgery [17,18]. According to results of the NSABBP R-03 study, significantly more patients treated with preoperative RT survived 5-year disease-free as compared with patients treated with postoperative RT (65% vs 53%). Likewise, the number of patients reaching the 5-year OS was increased by means of LCRT from 53 % to 66%, and the LR was dropped to 10% [19]. The German CAO/ARO/AIO 94 trial confirmed that in contrary to postoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer, preoperative chemoradiotherapy produces significantly lower LR rates, less acute and chronic toxicity and an increased rate of sphincter preservation [20,21]. The preoperative RT with or without chemotherapy in the treatment of advanced rectal cancer has been used for the past two decades [22]. The preoperative SCRT or LCRT combined with chemotherapy are two different options with proven efficacy. The first approach may be reasonable in cases, where complete surgical removal of the tumor is indicated. Preoperative combined chemoradiotherapy is more appropriate for patients who need significant downsizing of the tumor is needed before tumor resection with clear surgical margins [23]. Preoperative RT combined with chemotherapy increases pathologic downstaging when compared to radiation alone. Theoretical advantages of the preoperative strategy include increa-

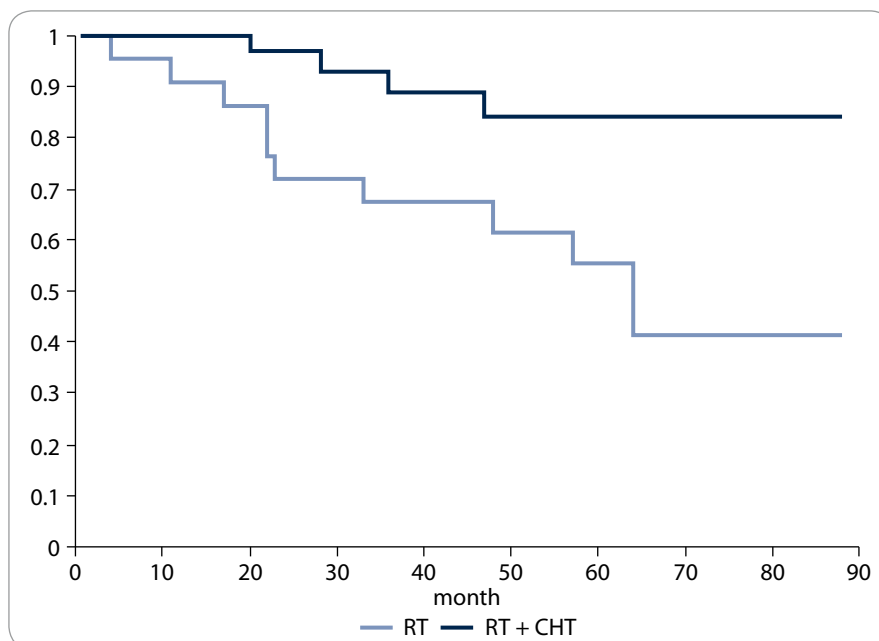


Fig. 3. Comparison of 5-year overall survival in patients treated with LCRT alone and LCRT with chemotherapy.

sed radiosensitivity due to more oxygenated cells and decrease of tumor seeding during surgery [25]. Acute toxicity is more pronounced during combined preoperative treatment, but long-term side-effects may be more prevalent by using SCRT. So far, the increase in local control following neoadjuvant treat-

ment could not be translated into substantial survival benefit [26].

In our analysis, there were more patients with higher stage of disease treated with LCRT than with SCRT ($p = 0.000002$), and so the results need to be considered in this context. The high-rate stage II tumors in the SCRT group may imply

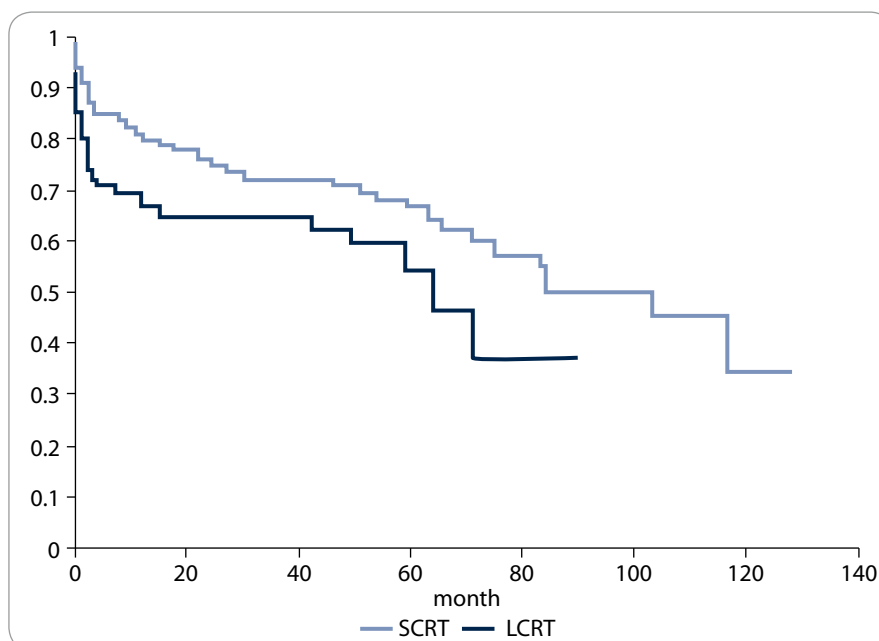


Fig. 4. Comparison of 5-year disease-free survival in patients treated with SCRT and LCRT.

that this group included more favourable cases. The number of patients with low tumors location from anal verge is comparable between two groups of patients and stage of disease ($p = 0.88595$). The irradiation technique was identical in the two groups and was based on relevant guidelines.

Our analysis demonstrated that tumor shrinkage after preoperative LCRT has not resulted in a higher rate of anterior resection. The sphincter preservation rate was comparable with results of the Uppsala trial (43.5%) [24]. In comparison to our results, slightly higher rates of sphincter preservation after preoperative RT (67 % and 69 %, respectively), was demonstrated in recent Dutch and German randomised trials [20,25,26].

In the present study, the downstaging effect was achieved only in patients treated with LCRT alone (61%) or combined with chemotherapy (64%, $p > 0.05$). Pathological CR was achieved in 7 patients (13%) treated with preoperative LCRT, while preoperative SCRT remained without effect. Our results are comparable with the results of large randomized studies [27,28]. The LR rate in patients treated with LCRT with or without concomitant chemotherapy showed time-related increase: three years after treatment, the LR values were rather low. However, 5 years after treatment, statistically significant difference of LR between subgroups of patients treated with LCRT alone or LCRT with chemotherapy preferred the later modality. The results demonstrated a significant benefit in local control of RT combined with chemotherapy. The incidence of LR was higher in stage III of disease 3 as well as 5 years after treatment, and the crude rate of LR was 14% in the whole group of our 151 patients.

The LR rate in our analysis is higher than in randomized studies in which the total mesorectal excision technique has been used (13% – Uppsala trial, 6% – German trial) [20,24]. One reason of the difference might be attributed to the sub-optimal quality of the used surgical technique. In our analysis, acute toxicity rates of preoperative LCRT were lower than in large trials (German Rectal Cancer Study – 27%) [21], while in the present study, slightly higher late toxicity rate was

observed. Statistical analysis did not confirm significant difference in 3- and 5-year OS between patients treated by SCRT or LCRT (94% and 81%, 83% and 70%, respectively). However, clear significant difference in OS of patients treated with LCRT alone or with LCRT with concomitant chemotherapy was demonstrated (67% and 55%, 93% and 84%, respectively). Our results of the 5-year OS after preoperative LCRT in combination with chemotherapy or SCRT are slightly higher compared with the results of Uppsala trial (58%), Dutch trial (63.5%) and German Cancer Study Group (76%) [20,25,26]. Three and 5 years OS and DFS did not show any statistically significant difference between stage II and III of disease in the whole group of our patients.

Conclusion

Our results presented above clearly demonstrated that in the treatment of locally advanced rectal cancer, the preoperative LCRT combined with chemotherapy is superior to other RT modalities, leading to increased tumor shrinkage, operability, sphincter preservation rate, OS and DFS of treated patients. This modality significantly reduced LR of rectal cancer and improved overall quality of life of surviving patients.

References

1. Safaei-Diba C, Pleško I, Hlava P. Cancer Incidence in the Slovak Republic 2007. Bratislava: National Health Information Center 2012.
2. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v82–v86.
3. Glimelius B. Introduction to optimal management of rectal cancer. *EJC Supplements* 2005; 65: 345–347.
4. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007; 94(10): 1285–1292.
5. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358(9290): 1291–1304.
6. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3542–3547.
7. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2404–2409.
8. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246(5): 693–701.
9. Engstrom PF. NCCN Colon and Rectal Cancer Guidelines [online]. Update 11 March 2010. Available from: <http://cme.medscape.com/viewarticle/720232>.

10. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the EORTC Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4379–4386.
11. Valentini V, Coco C, Cellini N et al. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2): 371–383.
12. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: a multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4): 1129–1139.
13. Eriksen MT, Wibe A, Haffner J et al. Norwegian Rectal Cancer Group. Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(2): 156–167.
14. Bencova V, Svec J, Bella V. The role of psychosocial oncology in the health care of breast cancer survivors. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110(6): 374.
15. Bencova V, Mrazova A, Svec J. Psychosocial morbidity – an unfilled gap in undergraduate courses of medicine and nursing. *Clin Social Work* 2010; 1–2: 37–46.
16. Bencova V, Bella J, Svec J. Dynamika vývoja psychosociálnej záťaže prežívajúcich pacientok s karcinómom prsníka: klinický úspech s psychosociálnymi dôsledkami. *Klin Onkol* 2011; 24(3): 203–208.
17. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22(10): 1785–1796.
18. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93(10): 1215–1223.
19. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABRP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27(31): 5124–5130.
20. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative vs postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1731–1740.
21. Arbea L, Ramos LI, Martínez-Monge R et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol* 2010; 5: 17.
22. Ferrigno R, Novaes PE, Silva ML et al. Neoadjuvant radiochemotherapy in the treatment of fixed and semi-fixed rectal tumors. Analysis of results and prognostic factors. *Radiat Oncol* 2006; 1: 5.
23. Hoffmann W, Lordick F, Becker-Schiebe M. (Neo-)Adjuvant radiochemotherapy in stage II/III rectal cancer. *MEMO* 2011; 4(2): 90–93.
24. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211(2): 187–195.
25. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(9): 638–646.
26. Marijnen CA, Peeters KC, Putter H et al. Cooperative investigators of the TME trial. Long term results, toxicity and quality of life in the TME trial. Presented at ESTRO Meeting. Amsterdam 2004, October 24–28. Abstract 283.
27. François Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2396–2402.
28. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 1976–1984.

Význam stanovovania expresie DNA reparačných mechanizmov u nemalobunkového karcinómu pľúc

Importance of Expression of DNA Repair Proteins in Non-Small-Cell Lung Cancer

Rybárová S.¹, Muri J.², Hodorová I.¹, Vecanová J.¹, Benický M.³, Piovarči D.², Janík P.², Mihalik J.¹, Mirossay L.⁴

¹ Ústav anatómie, LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

² Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy, Slovenská republika

³ Oddelenie patológie, UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

⁴ Ústav farmakológie, LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

Súhrn

Úvod: Proteíny XRCC1 a ERCC1 plnia funkciu pri oprave poškodennej DNA. Proteín XRCC1 zohráva úlohu v básovej excíznej reparácii, kým proteín ERCC1 v nukleotidovej excíznej reparácii. Zvýšená expresia týchto proteínov sa za podmienok nádorového bujnenia podieľa na vzniku liekovej rezistencie. Proteín ERCC1 je dávany do súvisu so vznikom rezistencie na liečbu platinovými derivátmi. **Pacienti a metódy:** V práci sme použili 107 vzoriek karcinómov pľúc od pacientov s nemalobunkovým karcinómom. Vo vzorkách sme imunohistochemickou metódou detegovali expresiu DNA reparačných proteínov XRCC1 a ERCC1. Nami detegovanú expresiu proteínov sme porovnali s týmito klinickopatologickými parametrami: histopatologický typ nádoru, grade a TNM štádium ochorenia. **Výsledky:** Hladiny proteínu XRCC1 boli vo vzorkách skvamocelulárneho a veľkobunkového typu dvojnásobne vyššie (60 % pozitívnych vzoriek) v porovnaní so vzorkami adenokarcinómu (35 % pozitívnych vzoriek). Použitím chí-kvadrátového testu sme ďalej zistili, že vzťah proteín XRCC1 vs typ nádoru bol štatistický významný, nakoľko $p = 0,0306$. Pri porovnaní expresie proteínu s gradingom a stagingom sme však štatistickú významnosť nepotvrdili. V prípade proteínu ERCC1 sme pozorovali u adenokarcinómu a skvamocelulárneho karcinómu vysokú expresiu proteínu ERCC1. Táto dosahovala hodnoty 64,5 % u adenokarcinómu a 62,5 % u skvamocelulárneho typu. U adenokarcinómu sme ďalej zistili podstatný rozdiel v obsahu proteínov ERCC1 (64,5 % pozitívnych vzoriek) vs XRCC1 (35,5 % pozitívnych vzoriek). V prípade vzoriek veľkobunkového typu bola pozitivita ERCC1 približne rovnaká (45,5 % pozitívnych vzoriek vs 54,5 % negatívnych prípadov). Pri použití chí-kvadrátového testu sme nezaznamenali štatistickú významnosť ani v jednom zo sledovaných parametrov (typ, grading, staging). **Záver:** Zdá sa, že proteín XRCC1 by mohol predstavovať významný mechanizmus DNA reparácie u skvamocelulárneho a veľkobunkového typu. Okrem toho, jeho expresia bola v korelácii s typom nádoru. V prípade proteínu ERCC1 by sme u pacientov s adenokarcinómom a skvamocelulárnym typom mohli predpokladať zvýšenú rezistenciu na liečbu platinovými derivátmi vďaka vysokej pravdepodobnosti expresie proteínu. Ak by sme však tento predpoklad chceli potvrdiť, potrebovali by sme podstatne zväčšiť náš súbor pacientov. Hladiny ERCC1 však nekorelovali so žiadnymi nami sledovanými klinickopatologickými parametrami. Tento proteín bude pravdepodobne predstavovať u NSCLC prognosticky nezávislý faktor.

Kľúčové slová

DNA reparačné proteíny – nemalobunkový karcinóm pľúc – imunohistochemia

Táto práca vznikla za finančnej podpory grantovej agentúry ministerstva školstva Slovenskej republiky VEGA: 1/0224/12; 1/0925/11; 1/0928/11.

This work was supported by the Grant Agency of the Ministry of Education of the Slovak Republic VEGA 1/0224/12; 1/0925/11; 1/0928/11.

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.



doc. MUDr. Silvia Rybárová, PhD.
Ústav anatómie
LF UPJŠ Košice
Šrobárova 2
040 01 Košice
Slovenská republika
e-mail: silvia.rybarova@upjs.sk

Obdrženo/Submitted: 29. 5. 2012
Přijato/Accepted: 14. 7. 2012

Summary

Background: Proteins XRCC1 and ERCC1 are involved in DNA repair. XRCC1 plays a role in DNA base excision repair and ERCC1 in nucleotide excision repair pathway. Higher expression profile of both proteins in cancer cells may contribute to development of drug resistance. ERCC1 is involved in removal of platinum adducts and might be a potential predictive and prognostic marker in NSCLC (non-small-cell lung cancer) treated with a cisplatin-based regimen. The purpose of study was determination of XRCC1 and ERCC1 levels and their correlation with basic clinicopathological parameters in NSCLC. **Patients and Methods:** In this study, 107 tumor samples diagnosed as NSCLC were immunohistochemically examined for expression of XRCC1 and ERCC1 proteins. Our results were compared to basic clinicopathological parameters: type of tumor, tumor grade and stage of disease. For statistical analysis, the chi-square test was used. **Results:** In squamous cell carcinoma and large cell carcinoma samples, the XRCC1 protein level was twofold higher (60% of positive samples) than in adenocarcinoma samples (35.5% of positive samples). We have found statistical correlation between XRCC1 protein expression and type of tumor ($p = 0.0306$). On the other hand, the statistical importance between the protein level versus grade and stage was not found. In the case of the ERCC1 protein, we observed the highest protein level in adenocarcinoma (64.5%) and squamous cell carcinoma (62.5%) samples. Next, we determined a significant difference in content of XRCC1 versus ERCC1 (35.5% vs 64.5%) in adenocarcinoma samples. Statistical chi-square test did not reveal any correlation between ERCC1 status and clinicopathological parameters. **Conclusion:** According to our results, XRCC1 represents an important mechanism of DNA repair in squamous cell and large cell carcinomas. Besides that, expression of XRCC1 was in correlation with type of tumor. In patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, we could assume increased resistance to platinum-based therapy because of high expectation of ERCC1 protein expression. However, its levels did not correlate with monitored clinicopathological parameters. The ERCC1 protein will be possibly an independent prognostic factor in NSCLC. To prove a true survival benefit of patients with expression of ERCC1, prospective validation of ERCC1 before clinical implication is needed in the future.

Key words

DNA repair proteins – non-small-cell lung carcinoma – immunohistochemistry

Úvod

Štandardnú súčasť liečby väčšiny karcinómov vrátane karcinómu pľúc predstavuje aj v súčasnosti chemoterapia, pričom veľký terapeutický problém spôsobuje rezistencia a toxicita na mnohé cytostatiká. Cieľom snaženia sa výskumných tímov dnes je objaviť hlavnú príčinu mechanizmu vzniku liekovej rezistencie a cielene nasmerovať terapiu. Dôkazom sú významné výsledky získané cieľenou liečbou napr. adenokarcinómu pľúc použitím inhibítorov tyrozínkinázovej aktivity EGFR [1].

Jedným z mechanizmov zodpovedných za rezistenciu je aj proces DNA reparácie. U človeka bolo identifikovaných vyše 150 génov asociovaných s DNA reparáciou a 5 hlavných biochemických ciest opravy. Medzi ne patria bázoová excízná reparácia (base excision repair = BER) a nukleotidová excízná reparácia (nucleotide excision repair = NER). Za normálnych okolností slúžia tieto DNA reparačné mechanizmy na kontrolu poškodení DNA, čo je proces nevyhnutný na udržanie genetickej integrity a stability. Defekty v DNA reparácii sú tak v konečnom dôsledku zodpovedné za rozvoj nádorového bujnenia, ale aj za vznik metabolických porúch a predčasného starnutia. Na dru-

hej strane zvýšená reparačná schopnosť v nádorových bunkách je nežiaduca, keďže zvýšená oprava defektov DNA spôsobených použitím antineoplastických látok poškodzujúcich DNA vedie k už spomínanej rezistencii na cytostatickú liečbu [2,3].

Bázoová excízná reparácia (BER) je hlavným mechanizmom pre opravu alkylačných a oxidačných poškodení DNA [4]. Kľúčovou zložkou BER je proteín XRCC1 (proteín X-žiarenie reparujúcej cross-komplementujúcej skupiny 1). Tento proteín plní úlohu koordinátora všetkých enzymatických krokov BER a moduluje aktivitu zahrnutých proteínov [4,5]. Je zapojený zároveň do opravy jednonereťazcových zlomov [6] vznikajúcich počas endogénnych reakcií alebo pôsobením exogénnych činiteľov. XRCC1 pôsobí pri týchto procesoch ako molekulárny šaperón alebo kostrový proteín, ktorý stabilizuje a aktivuje ostatné reparačné enzýmy [7]. Na zvyšovaní rizika vzniku nádorového bujnenia sa podieľajú mnohé polymorfizmy proteínu XRCC1. Avšak dva z nich si zasluhujú v tejto súvislosti najväčšiu pozornosť. Je to polymorfizmus Arg194Trp a variant Arg399Gln. Polymorfizmus Trp194 je dávaný do súvisu so zvýšením BER kapacity, kým Gln399

variant bol asociovaný s redukciou reparačnej kapacity [8–10]. Bunky, ktoré vykazujú defektný gén XRCC1, majú zvýšenú senzitivitu na ionizačné žiarenie, UV, peroxid vodíka a mitomycín [7].

Nukleotidová excízná reparácia (NER) odstraňuje objemné DNA addukty vznikajúce pôsobením početných karcinogénov (aflatoxín, benzopyrén), ionizujúceho žiarenia a UV radiácie, pričom vzniká štrukturálna deformácia DNA.

Proteín ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1 enzyme) zohráva dôležitú úlohu v nukleotidovej excíznej reparácii, ktorá rozpoznáva a odstraňuje addukty platina – DNA [11–13]. Vzťah medzi expresiou ERCC1 a klinikou odpoveďou na liečbu derivátmi platiny skúmalo niekoľko štúdií, predovšetkým u gastrointestinálnych malignít. Boli identifikované 2 polymorfizmy ERCC1. Jeden v kodóne 118 a exóne 4, kde spôsobuje substitúciu cytozínu za tymín, pričom k zámene aminokyseliny nedochádza. Tento polymorfizmus sa dáva do súvislosti so zníženými hladinami mRNA a proteínu, ktoré môžu spôsobiť rozdielnu odpoveď na cisplatinu. Druhý polymorfizmus v pozícii 8092 vedie k substitúcii cytozínu za adenín. Jeho úloha v súvislosti so senzitivitou a toxicitou na deriváty platiny bola retrospektívne štu-

dovaná u mnohých nádorov, vrátane karcinómu pľúc avšak s protichodnými výsledkami [14–17]. Dôležitosť ERCC1 v rezistencii karcinómu pľúc na platinové deriváty však potvrdzujú viaceré klinické údaje.

Pacienti a metódy

Cieľom našej práce bola imunohistochemická analýza expresie proteínov XRCC1 a ERCC1 v 107 vzorkách nemalobunkového karcinómu pľúc vo vzťahu k týmto základným klinickopatologickým parametrom: histopatologický typ nádoru, grade a TNM štádium ochorenia (stage). Údaje sme získali od pacientov, ktorí podstúpili radikálnu resekciu (lobektómiu alebo pulmonektómiu a lymfadenektómiu) v Národnom ústave tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie vo Vyšných Hágoch. Pacienti, ktorí boli do štúdie zahrnutí nám poskytli informovaný súhlas. Patologická diagnóza bola stanovená na základe kritérií WHO [18] a pokročilé štádia boli hodnotené podľa TNM klasifikácie [19].

Nemalobunkové karcinómy pľúc sme rozdelili podľa histopatologického typu nasledovne: adenokarcinóm – 48 vzoriek, skvamocelulárny karcinóm – 48 vzoriek, veľkobunkový karcinóm v počte 11 vzoriek. Proteín XRCC1 sme imunohistochemicky detegovali použitím myšej monoklonovej protilátky proti XRCC1 (Ab-3 klon 144, Lab Vision Corporation). Na dôkaz ERCC1 sme použili taktiež primárnu myšiu monoklonovú protilátku – ERCC1 prediluted antibody (SPM243), (ABCAM, Inc.). Na detekciu naviazanej primárnej protilátky sme použili univerzálny detekčný kit (Universal detection kit LSAB + KIT/HRP, Dako). Tento obsahoval sekundárnu biotinylovanú protilátku (LINK) a streptavidín peroxidázu (LABEL). Ako chromogén sme použili DAB (diaminobenzidín). Jadrá buniek boli dofarbené hematoxylinom. Správnosť použitej metodiky sme kontrolovali vynechaním primárnej protilátky a jej nahradením základným premývacím pufrom na jednej vzorke, v každom farbenom súbore. Ostatné kroky ostali plne zachované. Výsledky boli vyhodnocované v svetelnom mikroskope tromi nezávislými hodnotiteľmi. Expresiu proteínu sme určili semikvan-

titatívnou metódou a použili sme nasledovnú škálu od 0 do 3+. 0 % pozitívnych buniek = negatívny výsledok (–); 1–10 % = 1+; 11–90 % = 2+; 91–100 % = 3+. Za pozitívne vzorky sme považovali len tie, ktoré boli ohodnotené na 2+ a 3+, t. j. percento pozitívnych buniek bolo nad 10 %. Vzorky, ktoré boli hodnotené na (–) a 1+, sme považovali za negatívne, keďže pozitivita bola pod 10 %. Na štatistické vyhodnotenie výsledkov sme použili chí-kvadrátový test. Hodnota $p < 0,05$ bola štatisticky významná.

Výsledky

V našej práci sme použili 107 vzoriek pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, v ktorých sme nepriamou imunohistochemickou metódou detegovali expresiu proteínov XRCC1 a ERCC1. Vzorky sme si rozdelili podľa histopatologického typu, gradingu a stagingu ochorenia. Presnú charakteristiku a počty vzoriek v jednotlivých skupinách udáva tab. 1.

Pozitívna reakcia sa v prípade oboch proteínov prejavila výrazným tmavohnedým sfarbením jadier nádorových buniek. Hnedé sfarbenie bolo dosiahnuté použitím chromogénu – DAB. Vzorky, ktoré nevykazovali prítomnosť proteínu, mali jadrá sfarbené hematoxylinom na modro.

Proteín XRCC1

Vzorky adenokarcinómu, v porovnaní so vzorkami skvamocelulárneho a veľkobunkového karcinómu, obsahovali pomerne nízke hladiny proteínu XRCC1. Expresia proteínu bola detegovaná v 35,5 % prípadov. Vzorky ostatných dvoch typov (skvamocelulárneho a veľkobunkového) vykazovali skoro dvojnásobné hodnoty (nad 60 %).

Pri štatistickom porovnávaní expresie proteínu XRCC1 s typom nádoru sme zistili, že hodnota $p = 0,0306$ (chí-kvadrátový test, $p < 0,05$). Z uvedeného vyplýva, že expresia

Tab. 1. Charakteristika vzoriek NSCLC u 107 pacientov.

Charakteristika	Počet 107/%
histopatolog. typ	
adenokarcinóm	48/45 %
skvamocelulárny	48/45 %
veľkobunkový	11/10 %
spolu:	107/100 %
stage	
IA	34/32 %
IB	38/35 %
IIA	7/7 %
IIB	9/8 %
IIIA	15/14 %
IIIB	1/1 %
IV	3/3 %
spolu:	107/100 %
grade	
1	5/5 %
2	37/34,5 %
3	56/52 %
4	9/8,5 %
spolu:	107/100 %

proteínu XRCC1 je v korelácii s typom nádoru. Presné údaje udáva tab. 2.

Tiež sme porovnávali a štatisticky vyhodnocovali expresiu proteínu XRCC1 vo vzťahu k gradingu a stagingu ochorenia. Získané hodnoty však neboli v tomto prípade štatisticky významné.

Proteín ERCC1

Expresiu proteínu ERCC1 sme taktiež vyhodnocovali vo vzťahu k typu nádoru, gradingu a stagingu ochorenia. Na rozdiel od proteínu XRCC1 sme pozorovali u adenokarcinómu a skvamocelulárneho karcinómu vysokú expresiu proteínu ERCC1. Táto dosahovala hodnoty 64,5 % u adenokarcinómu a 62,5 % u skvamocelulárneho typu.

Tab. 2. Vzťah proteínu XRCC1 k typu nádoru.

Typ		Adenokar.	Skvamocel.	Veľkobunkový
XRCC1	–	31/64,5 %	19/39,5 %	4/36,4 %
	+	17/35,5 %	29/60,5 %	7/63,6 %
p hodnota			p < 0,05	p = 0,0306

Tab. 3. Vzťah proteínu ERCC1 k typu nádoru.

Typ		Adenokar.	Skvamocel.	Veľkobunkový
ERCC1	–	17/35,5 %	18/37,5 %	6/54,5 %
	+	31/64,5 %	30/62,5 %	5/45,5 %
p hodnota			p < 0,05	p = 0,4941

U adenokarcinómu sme ďalej zistili podstatný rozdiel v obsahu proteínov ERCC1 (64,5 % pozitívnych vzoriek) vs XRCC1 (35,5 % pozitívnych vzoriek).

V prípade vzoriek veľkobunkového typu bola pozitivita ERCC1 približne rovnaká (45,5 % pozitívnych vzoriek vs 54,5 % negatívnych prípadov). Údaje sú uvedené v tab. 3.

Pri použití štatistického testu sme nezaznamenali štatistickú významnosť ani v jednom zo sledovaných parametrov (typ, grading, staging). Zdá sa, že proteín ERCC1 bude teda predstavovať u NSCLC nezávislý prognostický faktor.

Diskusia

Voľba cytotoxickej chemoterapie sa u karcinómu pľúc dnes zakladá na charakteristike pacienta a nádoru (histológia a rozsah ochorenia, vek a celkový stav pacienta). DNA reparačné gény a ich polymorfizmy sú vhodnými kandidátmi, ktorí by mohli určovať účinnosť chemoterapie a následne slúžiť ako prognostické faktory ochorenia. Nízka reparačná kapacita (nízka expresia DNA reparačných proteínov) v tkanive favorizuje karcinogénny proces, ale naopak zvyšuje senzitivitu na lieky. V praxi to znamená, že kým reparačná schopnosť chráni tkanivo pred malígnym procesom, na druhej strane tá istá príčina v podmienkach nádorového bujnenia zvyšuje liekovú rezistenciu.

Proteín XRCC1 je členom DNA reparačného mechanizmu BER (bázová excíza reparačia) a jeho prognostická hodnota alebo vzťah k liekovej rezistencii nie je zatiaľ úplne preštudovaný.

V našej štúdii sme na 107 vzorkách NSCLC zistili, že daný proteín sa najčastejšie overexprimuje u skvamocelulárneho a veľkobunkového typu, kým u adenokarcinómu sú jeho hodnoty približne o polovicu nižšie. V prvých dvoch spomínaných typoch bude

bázová excíza reparačia predstavovať zrejme významný mechanizmus DNA reparaácie pri jej poškodení cytostatikami. Okrem toho sme zistili, že prítomnosť XRCC1 je v korelácii s histopatologickým typom nádoru ($p = 0,0306$, $p < 0,05$) nie však s gradingom a stagingom ochorenia. Naše výsledky čiastočne potvrdzujú aj Giachino et al [20], ktorí podobne ako my nenašli koreláciu XRCC1 so stagingom ochorenia, ale na rozdiel od nás ani s typom nádoru. Bolo zistené, že proteín XRCC1 by mohol slúžiť ako prognostický marker u pacientov s NSCLC, ale v III. štádiu ochorenia [21]. My sme tento poznatok nepotvrdili. Možným dôvodom z našej strany by mohol byť aj pomerne malý počet vzoriek so štádiom III, ktoré sme mali k dispozícii.

Viaceré práce sa zameriavajú na expresiu DNA reparačných proteínov v súvislosti s vývojom ochorenia. Kang et al [21] uvažujú, že expresia týchto proteínov nie je stabilná a môže sa meniť v závislosti od statusu nádorových buniek. Porovnanie ich expresie pre- a versus post-chemoterapii by mohlo priniesť zaujímavé údaje týkajúce sa prípadných zmien ich hladín vyvolaných chemoterapiou. Nemenej zaujímavé sú aj poznatky týkajúce sa polymorfizmov génu XRCC1 a vzťah ku karcinómu pľúc. Bol dokázaný protektívny efekt genotypu Gln399Gln pri vzniku karcinómu pľúc [22]. Rôzne polymorfizmy jeho génu sú spojené s rozdielnym rizikom vzniku karcinómu pľúc v závislosti od etnických skupín [23]. Príčiny týchto zreteľných diferencií medzi jednotlivými etnikami dnes ešte nie sú známe, ale mohli by mať súvis s ďalšími genetickými alebo environmentálnymi faktormi.

Viaceré predklinické štúdie uvádzajú, že proteín ERCC1 je dôležitým prediktívnym a/alebo prognostickým indikátorom nádorov. Tieto práce poukazujú na jeho význam pri terapii platinovými deri-

vátmi [24,25]. Zvýšená expresia proteínu je v priamom súvisi so vznikom rezistencie na liečbu na báze platiny.

V posledných rokoch je zvýšená pozornosť venovaná vzťahom medzi expresiou ERCC1 a správaním sa nádorových buniek, resp. prežívaním pri rozdielnych typoch nádorov. Výsledky týchto skúmaní sú však veľmi protichodné a navzájom sa vyvracajú. To iste súvisí s metodickými rozdielnosťami pri spracovaní a stanovení expresie a s nedostatkom štandardizácie.

My sme našimi výsledkami zistili pomerne vysoké a vyrovnané hladiny ERCC1 u adenokarcinómu a skvamocelulárneho typu. Pri porovnaní prítomnosti oboch proteínov v tých istých vzorkách sme našli markantné rozdiely v expresii oboch proteínov u adenokarcinómu. Kým proteín XRCC1 bol exprimovaný v 35,5 % vzoriek, proteín ERCC1 sme detegovali až v 64,5 % prípadov. Napriek tomu, že vysoká expresia ERCC1 by mohla svedčiť o zvýšenej rezistencii na liečbu platinovými derivátmi, na potvrdenie tejto hypotézy by sme potrebovali podstatne zväčšiť náš súbor pacientov. Potom by sme mohli u týchto pacientov predpokladať zvýšenú rezistenciu na liečbu platinovými derivátmi.

Štatistickú významnosť medzi expresiou proteínu ERCC1 a typom nádoru, gradingom a stagingom sme však nepotvrdili. Usudzujeme preto, že proteín ERCC1 bude predstavovať nezávislý prognostický marker pri terapii NSCLC. Existujú však najnovšie práce, ktoré potvrdzujú istý vzťah skúmaného proteínu s daktorými klinickopatologickými parametrami. Konkrétne práca autorov Tepeli et al [26] udáva štatistickú významnosť pri hodnotení vzťahu ERCC1 so stagingom ochorenia. Štúdia obsahovala 91 vzoriek pacientov s NSCLC. Autori dokázali štatisticky významný vzťah medzi ERCC1 a stagingom ochorenia.

Najnovšia štúdia – meta-analýza, autorov Hubner et al [27] udáva, že vysoká expresia proteínu ERCC1 môže nepriaznivo vplyvať na celkové prežívanie pacientov s NSCLC, ktorí sú liečení platinovými derivátmi. Na druhej strane ale, nemá vplyv na výsledok liečby inej, ako je liečba derivátmi platiny.

Z dôvodu významného ovplyvňovania terapie na báze platiny expresiou proteínu ERCC1, je ERCC1 status kritickým parametrom pri výbere liečebného protokolu. Autori Vilmar et al [28] zdôrazňujú nutnosť prísnej selekcie pacientov na základe expresie ERCC1 a presnosť metodológie. Je potrebné štandardizovať imunohistochemickú metódu na dôkaz ERCC1 na proteínovej úrovni. Bolo by žiaduce, aby sa ešte pred akýmkoľvek rozhodnutím o ďalšom postupe dala predpokladať klinická odpoveď pacienta v súvislosti s liečbou.

Nádej pre onkologických pacientov s nádormi rezistentnými na štandardnú terapiu predstavuje použitie inhibítorov DNA reparácie, z ktorých mnohé sa už testujú v klinických skúškach [29,30].

Záver

DNA reparačné proteíny u onkologických pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc môžu slúžiť ako prediktory účinnej chemoterapie.

Podakovanie

Za laboratórnu prácu by sme sa chceli poďakovať kolektívu laborantiek Ústavu anatómie.

Literatúra

1. Svoboda M, Fabian P, Slabý O et al. Cílená liečba bronchoalveolárneho pľucného adenokarcinomu inhibítor tyrozínkinázovej aktivity EGFR: kazuistika klinicky promptní a výrazné odpovedi a prehľad literatúry. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 224–230.
2. Fortini P, Pascucci B, Parlanti E et al. The base excision repair: mechanisms and its relevance for cancer susceptibility. *Biochimie* 2003; 85(11): 1053–1071.
3. Kwekel DM, Gelderblom H, Guchelaar J. Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(2): 90–105.
4. Christmann M, Tomicic MT, Roos WP et al. Mechanisms of human DNA repair: an update. *Toxicology* 2003; 193(1–2): 3–34.
5. Campalans A, Marsin S, Nakabeppu Y et al. XRCC1 interactions with multiple DNA glycosylases: a model for its recruitment to base excision repair. *DNA Repair* 2005; 4(7): 826–835.
6. Caldecott KW. XRCC1 and DNA strand break repair. *DNA Repair* 2003; 2(9): 955–969.
7. Thompson LH, West MG. XRCC1 keeps DNA from getting stranded. *Mutat Res* 2000; 459(1): 1–18.
8. Duell EJ, Wiencke JK, Cheng TJ et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2 and biomarkers of DNA damage in human blood mononuclear cells. *Carcinogenesis* 2000; 21(5): 965–971.
9. Matullo G, Palli D, Peluso M et al. XRCC1, XRCC3, XPD gene polymorphisms, smoking, and p32-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis* 2001; 22(9): 1437–1445.
10. Wang Y, Spitz MR, Zhu Y et al. From genotype to phenotype: correlating XRCC1 polymorphisms with mutagen sensitivity. *DNA Repair* 2003; 2(8): 901–908.
11. Mu D, Hsu DS, Sancar A. Reaction mechanism of human DNA repair excision nuclease. *J Biol Chem* 1996; 271(14): 8285–8294.
12. Sancar A. Mechanisms of DNA excision repair. *Science* 1994; 266(5193): 1954–1956.
13. Zamble DB, Mu D, Reardon JT et al. Repair of cisplatin-DNA adducts by the mammalian excision nuclease. *Biochemistry* 1996; 35(31): 10004–10013.
14. Isla D, Sarries C, Rosell R et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(8): 1194–1203.
15. Ryu JS, Hong YC, Han HS et al. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer* 2004; 44(3): 311–316.
16. Suk R, Gurubhagavatula S, Park S et al. Polymorphisms in ERCC1 and grade 3 or 4 toxicity in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11(4): 1534–1538.
17. Zhou W, Gurubhagavatula S, Liu G et al. Excision repair cross-complementation group 1 polymorphism predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(15): 4939–4943.
18. Goldstraw P. IASLC Manual – Staging Manual in Thoracic Oncology. Orange Park, FL: Editorial Rx Press 2009.
19. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8): 694–705.
20. Giachino D, Ghio P, Regazzoni S et al. Prospective assessment of XPD Lys751Gln and XRCC1 Arg399Gln single nucleotide polymorphisms in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(10): 2876–2881.
21. Kang CH, Jang BG, Kim DW et al. The prognostic significance of ERCC1, BRCA1, XRCC1, and betaIII-tubulin expression in patients with non-small cell lung cancer treated by platinum- and taxane-based neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. *Lung Cancer* 2010; 68(3): 478–483.
22. Matullo G, Dunning AM, Guarrera S et al. DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study. *Carcinogenesis* 2006; 27(5): 997–1007.
23. Kiyohara C, Takayama K, Nakanishi Y. Association of genetic polymorphisms in the base excision repair pathway with lung cancer risk: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2006; 54(3): 267–283.
24. Olausson KA, Mountzios G, Soria JC. ERCC1 as a risk stratifier in platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(4): 284–289.
25. Reed E. ERCC1 and clinical resistance to platinum-based therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(17): 6100–6102.
26. Tepeli E, Caner V, Büyükpınarbaşı N et al. Expression of ERCC1 and its clinicopathological correlations in non-small cell lung cancer. *Mol Biol Rep* 2012; 39(1): 335–341.
27. Hubner RA, Riley RD, Billingham LJ et al. Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) status and lung cancer outcomes: a meta-analysis of published studies and recommendations. *PLoS One* 2011; 6(10): e25164.
28. Vilmar A, Santorini-Rugiu E, Sørensen JB. ERCC1, toxicity and quality of life in advanced NSCLC patients randomized in a large multicentre phase III trial. *Eur J Cancer* 2010; 46(9): 1554–1562.
29. Madhusudan S, Hickson ID. DNA repair inhibition: a selective tumour targeting strategy. *Trends Mol Med* 2005; 11(11): 503–511.
30. Ding J, Miao ZH, Meng LH et al. Emerging cancer therapeutic opportunities target DNA-repair systems. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27(6): 338–344.

Septické komplikace intravenózních portových systémů – kazuistiky a přehled literatury

Bloodstream Infections of the Intravascular Access Devices – Case Reports and Review of the Literature

Sochor M.¹, Pelikánová Z.¹, Šercl M.³, Mellanová V.³, Lazarov P. P.¹, Fáčková D.²

¹ Komplexní onkologické centrum, KN Liberec

² Oddělení klinické mikrobiologie, KN Liberec

³ Radiodiagnostické oddělení, KN Liberec

Souhrn

Dlouhodobé zajištění žilního přístupu (VAD) u onkologických pacientů je základním postupem v současné léčbě. Mimo jeho nezpochybnitelných výhod je spojeno se zvýšeným rizikem infekčních komplikací, od prosté kolonizace po katetrovou sepsi. Rozhodnutí o záchraně či extrakci VAD v případě septické komplikace závisí na klinickém stavu pacienta, lokalizaci infekce (místo vstupu, katetr nebo kapsa), původci infekce a komplikacích (např. endokarditida, septická embolizace, osteomyelitida a další). Autoři předkládají kazuistiky 5 portových sepsí z jejich pracoviště z roku 2011 (tj. 4,46 % z celkového počtu 112 zavedených portů). Ve druhé části rekapituluji současné literární údaje týkající se prevence a léčby infekčních komplikací v souvislosti s dlouhodobým zajištěním žilního přístupu u onkologických pacientů.

Klíčová slova

nitrožilní vstupy – katetrové infekce – prevence a léčba – onkologie

Summary

Long-term access devices (VAD) in oncology patients are the elemental procedure of contemporary treatment. Apart from their indisputable benefit they are linked with an increased risk of infectious complications, ranging between simple colonisation of a device to catheter related bloodstream infections. The decision to salvage or extract the VAD in case of bloodstream infection depends on patient's clinical state, localisation of infection (site of insertion, catheter or pocket), casual agent and complications (e.g. endocarditis, septic embolization, osteomyelitis and so on). Authors present 5 case reports of portocath sepsis in their oncology department in 2011 (i.e. 4.46% of 112 inserted ports). In the second part of the article they review current literature data about prevention and treatment of infectious complications of vascular devices in cancer patients.

Key words

vascular access devices – catheter-related infections – prevention and treatment – oncology

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 Sochor

Komplexní onkologické centrum

KN Liberec

Husova 10

460 63 Liberec

e-mail: sochor.marek73@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 29. 2. 2012

Přijato/Accepted: 3. 5. 2012

Úvod

Onkologická léčba současnosti je ve většině případů složitá a kombinuje více léčebných přístupů – chirurgii, ozařování, chemoterapii a biologickou léčbu. Vzhledem k opakovanému a často vysokému počtu cyklů chemoterapie a s tím souvisejících krevních odběrů roste zátěž na žilní systém. I po ukončení aktivní protinádorové terapie dochází k nitrožilním aplikacím v podobě infuzí, transfuzí, výživy, analgetik a antibiotik. V dnešní době je nezpochybnitelné řešit vstup do žilního systému dlouhodobými systémy, mezi kterými převažují periferně zavedené centrální žilní katetry (PICC) a podkožně implantované intravenózní porty [2,3,11]. Indikace typu dlouhodobého zajištění žilního přístupu v onkologii se řídí předpokládanou délkou podávání léčby, klinickým stadiem nemoci a odhadem možného vývoje. Do předpokládané doby léčby 3–6 měsíců se nejlépe hodí a jsou indikovány PICC. V případě léčby delší než 6 měsíců u pacientů primárně generalizovaných a/nebo s pokročilým onkologickým onemocněním, případně jeho recidivou, je standardem implantace podkožních intravenózních portových systémů.

Používání dlouhodobých žilních vstupů u onkologických pacientů výrazně zkvalitnilo celkovou léčbu, jsou komfortnější, okamžitě použitelné v akutních situacích a při správném ošetřování prakticky s nevyčerpatelnou životností. Zároveň vyžadují od ošetřovatelského personálu pečlivý a precizní přístup k ošetřování. Vzhledem k vyústění do centrálního žilního řečiště hrozí vysoké riziko infekčních komplikací, které mohou zásadním způsobem zkomplikovat léčbu pacientů. Toto riziko je navíc zvýrazněno sníženou obrannou schopností vyvolanou primárně onkologickým onemocněním, jeho léčbou a dalšími vlivy (stav výživy).

V předkládaném článku bychom chtěli prezentovat kazuistiky septických portových komplikací u onkologických pacientů během roku 2011 na našem pracovišti. V další části článku přehledovou formou předkládáme současné literární znalosti o výskytu a řešení infekčních komplikací dlouhodobých žilních přístupů.

Kazuistika 1

Žena narozená 1974, v osobní anamnéze defekt komorového septa bez operace. Onkologicky je léčena od roku 2003 s diagnózou karcinomu prsu. Po operaci absolvovala adjuvantně chemoterapii a radioterapii. Při pravidelné dispenzární kontrole byla zjištěna v březnu 2007 generalizace do skeletu. V následujících 3 letech podstoupila 3 linie chemoterapie a biologické léčby. V březnu 2010 bylo dosaženo stabilizace nemoci. Po roce bez onkologické léčby byla v březnu 2011 diagnostikována progresse nálezu s generalizací do uzlin mediastina a retroperitonea. V dubnu 2011 byla podána první série chemoterapie pegylovaným doxorubicinem a 14. 4. 2011 zaveden podkožní intravenózní port. Přibližně za týden po zavedení (22. 4. 2011), ještě před jakoukoliv manipulací s portem, se náhle objevily zimnice a vzestup teploty nad 39 °C. Pacientka byla vyšetřena ambulantně; klinicky bez známek infekčního fokusu a bez poruchy orgánových funkcí a známek septického stavu. Laboratorně bylo CRP 34 mg/l a prokalcitonin (PCT) 0,7, byly odebrány hemokultury z portu a periferní žíly a zahájena aplikace amoxicilinu s klavulanátem perorálně 625 mg à 8 hod ambulantně. Další den při plánované kontrole byla pacientka klinicky bez vývoje, teploty ještě přes 38 °C, bez zimnic. Třetí den po začátku obtíží byl v odběrech patrný vzestup CRP na hodnotu 289 a PCT 3,8, trvají febrilie přes 38 °C. Hemokultury byly předběžně pozitivní s bližším dourčením další den. Pacientka i přes poučení trvala na ambulantním postupu, pokračovalo se proto v již zahájené ATB terapii. Čtvrtý den byl v hemokultuře z portu dodatečně diagnostikován *Staphylococcus aureus* s dobrou citlivostí na oxacilin a hemokultura z periferie byla negativní. Pacientce byla vysvětlena nutnost změny ATB na nitrožilní formu a v léčbě bylo nadále pokračováno za hospitalizace oxacilinem 1 g à 6 hod cestou portu. Již následující den po zahájení terapie oxacilinem byla afebrilní, bez zimnic a bez klinických známek sepse. Kontrolní CRP po 4 dnech terapie oxacilinem pokleslo na 35 a PCT na 0,8. Pro příznivý klinický a laboratorní vývoj, při nutnosti a trvajícím potřebě dlouhodobého žilního

vstupu bylo rozhodnuto pokusit se o zachování portového systému. Po týdnu podávání oxacilinu byly odebrány hemokultury z portu i periferie, které byly negativní. Vzhledem k srdeční vadě bylo provedeno echokardiografické vyšetření, které vyloučilo nitrosrdeční vegetace. Po domluvě s ATB střediskem jsme podávání oxacilinu ukončili po 14 dnech a pacientku propustili do ambulantního režimu s perorálním kotrimoxazolem 960 mg à 12 hod na dobu dalších 7 dnů. V dalších týdnech a měsících dokončuje onkologickou léčbu plánovanou do září 2011 zahrnující celkem 8 sérií chemoterapie pegylovaným doxorubicinem a nyní dochází na pravidelné kontroly a aplikace bisfosfonátů. Nitrožilní port je nadále používán a pacientka je bez známek infekčních komplikací.

Kazuistika 2

Žena narozená 1944, anamnesticky s hypotyreózou na substituci a DM 2. typu na dietě. Onkologicky je léčena pro karcinom hlavy pankreatu od začátku března 2011, kdy byla provedena hemipankreatoduodenektomie sec. Whipple a cholecystektomie. Pooperačně byly plánovány adjuvantní chemoterapie fluorouracilu s leukovorinem, proto byl 29. 3. 2011 zaveden intravenózní port. Vzhledem ke komplikovanému pooperačnímu období a prodloužené rekonvalescenci byla první série chemoterapie podána 18. 4. 2011. Po této aplikaci s odstupem přibližně 2 hod, již v domácím prostředí, nastala zimnice s třesavkou a subfebrilií. Další den viděna lékařem, druhý den chemoterapie nepodána, byly provedeny odběry, kde bylo CRP 37,5, ostatní hodnoty v mezích. Stav se v dalším období mezi kontrolami neopakoval a pacientka byla bez obtíží a komplikací do 16. 5. 2011. V tento den byly provedeny odběry z portu a v odpoledních hodinách se náhle objevily zimnice a horečka přes 38 °C. Tentýž den večer byla přijata k hospitalizaci. V laboratoři byla elevace CRP na 117. Klinicky subfebrilie bez projevů septického stavu až do 18. 5. 2011, kdy byla po odběru a proplachu portu febrilie přes 39 °C a následně zimnice. Byly odebrány hemokultury z portu a periferie a zahájena empirická terapie amoxicilinem s klavulanátem in-

travenózně. Po 2 dnech byla v hemokultuře z portu dourčena pozitivita s nálezem *Klebsiella pneumoniae*, hemokultury z periferie byly negativní. Dle citlivosti byla ATB terapie změněna na cefotaxim v monoterapii cestou portu. V dalším průběhu byla pacientka afebrilní, bez zimnic nebo třesavek, bez dalších projevů septického stavu. Kontrolní hemokultury byly odebrány z portu a periferie po týdnu ATB terapie a byly negativní. Celková doba podávání cefotaximu byla 13 dnů. Po celkovém zlepšení byla pacientka propuštěna do ambulantního režimu a s ohledem na komplikovaný průběh bylo rozhodnuto další adjuvantní léčbu nepodávat. Pacientka nyní dochází na pravidelné dispenzární kontroly a je bez známek recidivy onemocnění. Nitrožilní port je nadále používán a pacientka je bez známek infekčních komplikací.

Kazuistika 3

Žena narozená 1948, anamnesticky na substituci eutyroxem po totální tyroidektomii. Polyvalentní alergie na ATB penicilinové řady a kotrimoxazol. Onkologicky je léčena od roku 2010 pro difuzní velkobuněčný B lymfom klinického stadia IIIB. Absolvovala 8 sérií chemoterapie rituximab + CHOP mezi březnem a srpnem 2010 a dosáhla parciální remise. Při kontrole v lednu 2011 byla zjištěna progresie lymfadenopatie v retroperitoneu a indikována chemoterapie rituximab + ESHAP. Vzhledem k plánované chemoterapii byl 28. 2. 2011 zaveden intravenózní port. Po 2. sérii chemoterapie pacientka prodělala febrilní pancytopenii se septickým stavem nekatetrového původu, bez zjištěného etiologického agens. Chemoterapie byla změněna na režim rituximab + GIFOX, po kterém se opět opakuje těžká pancytopenie, ale bez febrilních komplikací. Chemoterapie byly ukončeny. Dle kontrolního CT vyšetření v červenci 2011 bylo patrné reziduum nádoru v oblasti retroperitoneálních lymfatických uzlin bez dalších známek choroby a bylo rozhodnuto o ozaření. Přibližně v polovině ozařování prodělala po běžném cyklickém proplachu intravenózního portu febrilní stav přes 39 °C se zimnicí a třesavkou. Byly odebrány hemokultury

z portu a periferie a zahájena aplikace ATB meropenem 1 g à 8 hod a gentamicin 240 mg à 24 hod cestou portu. V dalších dnech byla pacientka již zcela afebrilní, bez zimnic nebo třesavek, klinicky bez dalších známek septického stavu. Hemokultury z portu byly pozitivní s nálezem *Acinetobacter baumannii*. Po konzultaci s ATB střediskem jsme ukončili podávání gentamicinu po 4 dnech terapie a dále jsme pokračovali v monoterapii meropenemem. Kontrolní hemokultury odebrané za 48 hod po nasazení antibiotické terapie byly opakovaně negativní. Antibiotická terapie meropenemem trvala celkem 10 dnů. Další průběh byl již nekomplikovaný, pacientka dokončila plánované ozaření, byla propuštěna do ambulantního režimu a dochází na pravidelné dispenzární kontroly. Nitrožilní port je nadále používán a pacientka je bez známek infekčních komplikací.

Kazuistika 4

Muž narozen 1963, s negativní anamnézou. Onkologicky je léčen od roku 2008 s polymorfofolikulárním sarkomem retroperitonea. V červnu 2008 mu byla provedena exstirpace tumoru, nefrektomie vlevo, splenektomie a částečná resekce bránice. Při kontrole v červenci 2009 byla zjištěna lokální recidiva nádoru s makroskopickou exstirpací a opětovná recidiva v říjnu 2009 s následnou kaudální pankreatektomií a exstirpací nádorových hmot. Během dalších 2 let byl bez známek recidivy nemoci do července 2011, kdy byla při kontrolním vyšetření zjištěna recidiva nádoru v retroperitoneu s rozsevem po dutině břišní. Byla indikována paliativní onkologická léčba chemoterapiemi pro nemožnost radikálního chirurgického řešení. Pro špatný stav žilního systému byl zaveden v červenci 2011 intravenózní port a zahájeny cyklické chemoterapie doxorubicin + ifosfamid. Během aplikace úvodní infuze třetí série v září 2011 se náhle objevila třesavka s febrilním stavem přes 39 °C, byla ukončena aplikace chemoterapie a odebrány hemokultury z portu a periferie. Laboratorně byla zjištěna elevace CRP na 140, PCT 2,8. Empiricky byla nasazena kombinace antibiotik piperacilin/tazobaktam 4,5 g à 8 hod a vankomycin

1 g à 12 hod cestou portu. Hemokultura z portu byla následně dourčena s nálezem *Proteus mirabilis* a *E. coli* ESBL. Podávání vankomycinu bylo po 3 dnech ukončeno a bylo pokračováno v monoterapii piperacilinem s tazobaktamem. Další vývoj byl zpočátku nekomplikovaný, bez projevů septického stavu, pacient afebrilní, bez zimnic nebo třesavek, CRP s poklesem na 50. Kontrolní hemokultury nebyly odebrány. Piperacilin s tazobaktamem byl podáván celkem 10 dnů. S odstupem 2 dnů po jeho ukončení bez manipulace s portovým systémem opět subfebrilie, bez zimnic, třesavek a dalších projevů septického stavu. Laboratorně byla zjištěna opětovná elevace CRP na 125 a PCT 0,5, dále leukopenie s absolutním počtem neutrofilů 300/l. Po konzultaci ATB střediska byl do terapie navrácen piperacilin s tazobaktamem a pacientovi byla provedena extrakce portového systému. V dalším průběhu byl pacient již po celou dobu hospitalizace afebrilní, bez klinických projevů sepse, s normalizací zánětlivých parametrů a krevního obrazu. Extrahovaný port byl dodatečně kultivačně negativní. V současnosti došlo dle zobrazovacích metod ke stabilizaci nemoci a pacient dochází na pravidelné dispenzární kontroly. Pacient je nyní bez zavedené nitrožilní pomůcky.

Kazuistika 5

Žena narozená 1987, anamnesticky bez chronických onemocnění. Onkologicky je léčena od léta 2010 s diagnózou pinealoblastomu. V červenci 2010 byla provedena radikální exstirpace nádoru a adjuvantně byla mezi srpnem a listopadem 2010 provedena radioterapie kraniospinální osy s konkomitantním podáváním vinkristinu v týdenním režimu. Po skončení chemoradioterapie byla dále plánována cyklická adjuvantní chemoterapie CCNU + cisplatina + vinkristin. Portový systém byl zaveden v listopadu 2010 a v období listopad 2010 až červen 2011 bylo podáno 6 sérií chemoterapie. Při plánované kontrole v říjnu 2011 pacientka udávala stále častější febrilie s občasnými zimnicemi, bez závislosti na vnějších vlivech. Při cílených dotazech přiznala, že mírné zimnice a třesavky byly již během aplikací po-

sledních 2 sérií chemoterapie a následně při pravidelném proplachování portu. V té době tomu nevěnovala pozornost, stav se vždy spontánně upravil bez komplikací. Při kontrole byla odebrána laboratoř s elevací CRP na 39 a byl nasazen perorálně amoxicilin s klavulanátem 625 mg à 8 hod. Přibližně za 10 dnů přišla pacientka neplánovaně na kontrolu pro stále častější, již několikrát denně se objevující horečky k 40 °C se zimnicemi. Klinicky byla bez celkové alterace, bez dalších projevů septického stavu, kontrolní CRP 39 a PCT 1,3. Byly odebrány hemokultury, pro nemožnost aspirace z portu pouze z periferie a bylo zahájeno podávání antibiotika meropenemu 1 g à 8 hod, který byl další den doplněn gentamicinem 160 mg à 24 hod cestou portu. Od druhého dne podávání antibiotik byla pacientka afebrilní, bez zimnic, bez dalších projevů septického stavu. Výsledek hemokultur potvrdil nález *Serratia marcescens* s dobrou citlivostí na meropenem i gentamicin. Podávání gentamicinu bylo po 5 dnech ukončeno a bylo pokračováno v terapii meropenemem. Kontrolní hemokultury za 3 dny ATB terapie byly negativní, klinický vývoj příznivý bez komplikací, laboratoř s normalizací. Dle konzultace s ATB střediskem po 7 dnech meropenemu byla terapie změněna na ciprofloxacin v perorální formě 500 mg à 12 hod s celkovou dobou podávání ciprofloxacinu 10 dnů. V současnosti probíhají pravidelné dispenzární kontroly, dle magnetické rezonance je bez známek recidivy onkologického onemocnění. Nitrožilní port je nadále používán a pacientka je bez známek infekčních komplikací.

Přehled literatury

Systémy pro dlouhodobé zajištění žilního přístupu (IVD) lze dělit na plně implantované nebo perkutánní. Dlouhodobé žilní přístupy mají široké uplatnění při zajištění infuzní a transfuzní péče, dlouhodobé parenterální výživy, chemoterapie, domácí antibiotické terapie, analgetické léčby a chronické hemodialýzy [1–3]. Infekce jsou hlavní časnou a pozdní komplikací přístupů do cévního řečiště a vznikají kolonizací pomůcky a/nebo kontaminací aplikovaných roztoků [4–6]. Žilní katetry jsou nejvýznam-

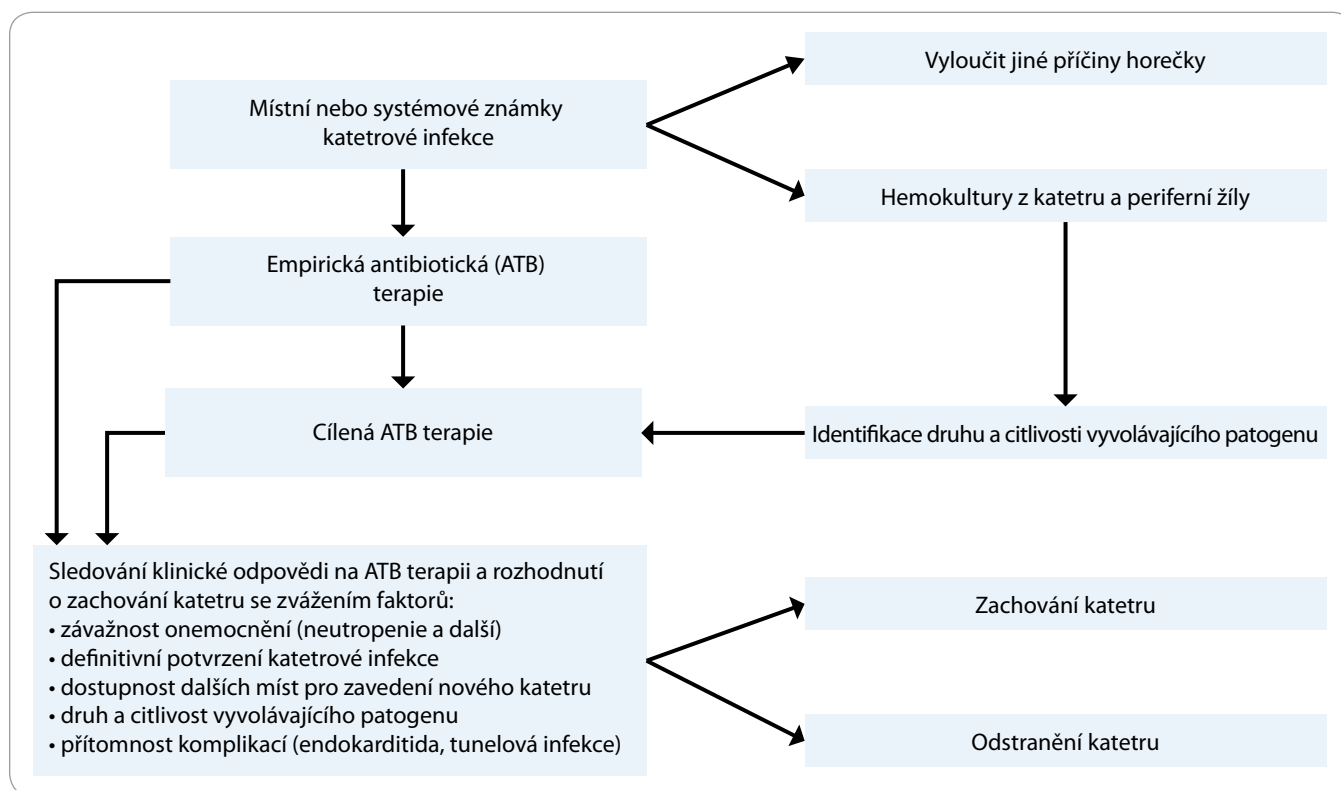
nějším nezávislým faktorem infekcí krevního řečiště [5,6]. Morbidita a mortalita infekcí krevního řečiště je vysoká, zvyšují počet a délku hospitalizací a náklady na celkovou léčbu [7]. Riziko infekčních komplikací se významně liší podle typu pomůcky a použití (hospitalizace, ambulance), délky zavedení a frekvence používání [15,16]. K porovnání rizika infekce lze použít přepočty infekcí na 100 zavedených pomůcek (%) nebo lze vyjadřovat počet infekcí na 1 000 dnů zavedení (1 000 IVD-dnů). Druhá metoda lépe odráží riziko infekce vztažené na dobu užívání pomůcky. V přepočtu na 100 IVD frekvence infekcí kolísá od přibližně 2–5 % pro netunelizované krátkodobé centrální žilní katetry (CŽK) po 20–22 % u dlouhodobých tunelizovaných hemodialyzačních katetrů (HD). Riziko infekčních komplikací implantovaných portů je přibližně 3,6 % [8]. Při přepočtu na 1 000 IVD-dnů potom vykazují krátkodobé netunelizované CŽK 2–3 infekce na 1 000 IVD-dnů, tunelizované dlouhodobé HD a CŽK 1,6 infekce na 1 000 IVD-dnů. Podkožní porty potom mají suverénně nejnižší riziko s hodnotou 0,1 infekce na 1 000 IVD-dnů [8,10]. Ze studie Makiho jasně vyplývá, že všechny typy nitrožilních vstupů mají riziko infekčních komplikací a je nutné ke všem přistupovat bez rozdílu, pečlivě a zodpovědně [8]. Významnou roli ve zvýšeném riziku infekčních komplikací hrají i pacientské faktory, jako jsou interní komorbidita, stav výživy, základní onemocnění a celkový stav.

Problematické prevence, diagnostiky a terapie katetrových infekcí je věnována řada doporučených postupů [12–14]. Spektrum infekčních komplikací katetrů lze dělit na kolonizaci, flebitidu, infekci místa vstupu, podkožního tunelu a kapsy implantovaného portu a v neposlední řadě vlastní katetrovou sepsi [12,15]. V současnosti rozlišujeme 2 skupiny infekčních katetrových komplikací. Jedná se o vlastní katetrové infekce krevního řečiště (catheter-related bloodstream infection – CRBSI) a o infekce krevního řečiště u pacientů s centrálními žilními katetry (central line associated bloodstream infection – CLABSI). Jejich používání je v literatuře poměrně nejednotné, CRBSI má výrazně striktní

kritéria a je používána spíše v klinickém výzkumu [14]. CLABSI je jakákoliv laboratorně nebo klinicky potvrzená infekce u pacientů s CŽK při vyloučení jiného zdroje infekce, jako jsou pneumonie, nitrobršíšní absces, infekce močových cest a translokace bakterií střevní stěnou (významná zvláště u onkologických pacientů) [9]. CLABSI vzhledem k poměrně volné definici může vést k nadhodnocení počtu infekčních katetrových komplikací v porovnání se striktně definovanou CRBSI [27,28].

Dlouhodobé vstupy do žilního řečiště mají svá specifika při léčbě infekcí s nimi spojených. Jedná se často o systémy zásadní pro léčbu základního onemocnění, v mnoha případech u pacientů po opakovaných kanylacích centrálního žilního systému a u pacientů v celkově špatném klinickém stavu, u nichž případná extrakce představuje vysoké riziko operačního výkonu. Prvotním postupem při řešení infekčních komplikací je odlišení kolonizace nebo kontaminace pomůcky od klinicky zjevné primární katetrové sepse a vyloučení jiného zdroje infekce [18]. Sepse je definována klinickými příznaky (tělesná teplota, dechová a tepová frekvence) a laboratorními hodnotami (leukocytóza nebo leukopenie). Podmínkou je vedle klinických a laboratorních známek mikrobiologické potvrzení etiologického původce infekční komplikace [27]. Obecnými indikacemi extrakce dlouhodobých žilních vstupů jsou těžká sepsi, tunelová infekce a absces portu, septická tromboza, supurativní tromboflebitida, endokarditida. Dále pozitivita hemokultur a klinické známky pokračující sepse za více než 72 hod ATB terapie, infekce *S. aureus*, *P. aeruginosa*, mykotické infekce a infekce mykobakteriemi [12,17]. Z přehledu literatury vyplývá 60–65% úspěšnost zachování katetrů bez nutnosti jejich extrakce, která závisí na celé řadě faktorů (místo infekce, původce) (obr. 1) [22].

Jako prvotní faktor rozhodování o postupu u katetrové sepse pacientů s dlouhodobými žilními přístupy se bere v úvahu klinický stav a jeho vývoj v nejbližších hodinách. V případě těžké a komplikované katetrové sepse, tunelové infekce a abscesu portu je vždy indikováno vyjmutí portového systému



Obr. 1. Management postupu u infekcí žilních vstupů v onkologii. Upraveno dle [3].

a léčba antibiotiky, nejprve empiricky a následně dle citlivosti 7–10 dnů od první negativní hemokultury. V případě septické trombózy, endokarditidy a osteomyelitidy by měl být dlouhodobý vstup časně extrahován, ale doba podávání antibiotik by měla být prodloužena na 4–6 týdnů v případě endokarditidy a 6–8 týdnů u osteomyelitidy [12]. Dalším faktorem při rozhodování v případě nekomplikované infekce dlouhodobých žilních vstupů je zjištěný původce infekce. Nekomplikovanou infekci definujeme jako normalizaci tělesné teploty a negativitu hemokultur do 72 hod od zahájení ATB terapie, pacient nemá známky endokarditidy, supurativní tromboflebitidy a v případě, že původcem je *S. aureus*, by neměl mít aktivní maligní onemocnění a/nebo být imunosuprimovaný [12]. Při zjištění mykotické infekce jako etiologického agens je časná extrakce katetru indikována, bez pokusu o jeho záchranu a léčba dle citlivosti by měla probíhat 14 dnů po první negativní hemokultuře. V případě potvrzené infekce *S. aureus* se většina zdrojů kloní opět k primární extrakci a léčbě antibiotiky po dobu 4–6 týdnů od negati-

vity hemokultur. Léčbu antibiotiky lze zkrátit na 2–4 týdny, pokud pacient není diabetik, neužívá imunosupresivní terapii (kortikoidy a další), není neutropenický a byla provedena extrakce katetru. Dále pacient nesmí mít cévní protézu, stent nebo kardiostimulátor, nejsou u něho známky endokarditidy a dojde k normalizaci tělesné teploty a negativitě hemokultur do 72 hod ATB terapie a nejsou známky metastatického infekčního poškození orgánů [19]. Pokud jsou původcem infekce gram negativní bacily, je primárně spíše doporučována extrakce a léčba antibiotiky 7–14 dnů. Pokud se rozhodneme k zachování katetru, je doporučena systémová terapie antibiotiky a antibiotický zámek po dobu 10–14 dnů. V případě nepříznivého klinického vývoje a/nebo přetrvávající positivity hemokultur je extrakce katetru indikována sekundárně. Je nezbytné vyloučit endokarditidu a/nebo supurativní tromboflebitidu a následně infekci přeléčit antibiotiky 10–14 dnů po první negativní hemokultuře. Při pozitivitě hemokultur na koaguláza negativní stafylokoky a enterokoky se lze primárně pokusit o záchranu katetru léčbou systé-

movými antibiotiky v kombinaci s antibiotickým zámekem po dobu 7–14 dnů (10–14 dnů u koaguláza negativních stafylokoků). V případě klinického zhoršení, perzistence nebo návratu positivity hemokultur je indikována extrakce katetru, vyloučení komplikujících stavů a léčba ATB dle citlivosti 10–14 dnů od negativní hemokultury.

Vlastní volba empirické ATB terapie vychází z aktuálního klinického stavu, přidružených komplikací (neutropenie) a lokální mikrobiologické situace [29]. U onkologických pacientů využíváme širokospektrá antibiotika s pokrytím gram pozitivních a gram negativních bakterií. Nejčastěji se volí kombinace antibiotika s aktivitou proti gram negativním bakteriím (cefalosporiny 3. nebo 4. generace, karabapenemy, piperacilin/tazobaktam, betalaktamy s inhibitory beta laktamázy) v kombinaci s aminoglykosidy. V případě renální insuficience lze aminoglykosidy nahradit fluorochinolony. Paušální empirické podání vankomycinu se nedoporučuje mimo těžký klinický průběh a známou kolonizaci meticilin rezistentním *S. aureus*. U neutropenických pacientů musí být empirická terapie cílená zvláště

proti rezistentním bakteriím (*P. aeruginosa*). Paušální empirické pokrytí antimykotiky se nedoporučuje mimo pacienty s totální parenterální výživou, předchozím prodlouženým podáváním širokospektrých ATB, hematologické malignity, pacienty po transplantacích a známé kolonizaci kandidami. Po zjištění vyvolávajícího agens se doporučuje následně provést deeskalaci nebo změnu antibiotik dle citlivosti s ohledem na klinický stav a orgánové toxicity a pokračovat v léčbě dle vývoje a při dodržení výše uvedených doporučení.

Možností doplnění systémové ATB terapie je použití antibiotického zámku. Jedná se o vysoké koncentrace antibiotika citlivého k patogenu vyvolávajícímu infekci aplikované přímo do katetru. Otázka použití a efektu antibiotického zámku není jednoznačně zodpovězená. Tíže doporučení jsou na úrovni B-II, vycházejí z nerandomizovaných klinických kohortových studií nebo studií případů a kontrol [12]. Z mnoha studií vyplývá, že koncentrace ATB musí být 100–1 000× vyšší k eradikaci bakterií na biofilmu (což je právě případ katetrových infekcí) než infekcí planktonických [24,25]. Použití antibiotického zámku zvýšilo úspěšnost zachování katetrů z přibližně 60 % na 75 % [21–23]. U infekcí dlouhodobých žilních vstupů může být použit k zachování katetru, mimo infekce tunelové nebo kapsové a nesmí být aplikován samostatně, ale pouze v kombinaci se systémovou ATB terapií [20,21]. Úspěšnost eradikace je výrazně nižší u mykotických infekcí a infekcí *S. aureus*. Samostatně lze aplikovat antibiotický zámek po dobu 10–14 dnů v případě positivity hemokultur z katetru na koaguláza negativní stafylokoky nebo gram negativní bacily, při negativitě hemokultur z periferní žíly a při nepřítomnosti klinických známek sepse [12].

Komentář ke kazuistikám

V roce 2011 bylo primoimplantováno v Krajské nemocnici Liberec u onkologických pacientů 112 podkožních intravenózních portových systémů. V roce 2011 jsme používali výhradně porty firmy Bard s napojeným katetrem typu Groshong s antirefluxní chlopní. Tato chlopeň umožňuje bezheparinovou

údržbu a proplachy. Porty se zavádějí za sterilních podmínek na sále invazivní radiologie za asistence ultrazvukové navigace a RTG verifikace. V průběhu roku 2011 jsme zaznamenali 5 septických portových komplikací, což v přepočtu činí 4,46 %. Zachovat se podařilo 4 porty u 5 pacientů, u kterých jsme diagnostikovali a léčili septickou portovou infekci. U všech čtyř byl konzervativní postup bez komplikujících stavů a s odstupem několika měsíců portový systém nadále používáme a pacienti jsou bez známek infekčních komplikací. Jako vyvolávající patogen byl určen *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis* spolu s *E. coli* a *S. marcescens*. To je ve shodě s literárními údaji, kde jsou pro chirurgicky implantované katetry jako nejčastější původci infekcí uváděny koaguláza negativní stafylokoky, enterické gram negativní tyčky, *S. aureus* a *P. aeruginosa* [26].

Primární pro rozhodnutí o zachování katetru in situ je klinický stav a vývoj v nejbližších dnech po nasazení antibiotik. Naši pacienti vykazovali klinické známky sepse, ale průběh byl nekomplikovaný, bez rozvoje těžké sepse nebo septického šoku. Výjimkou byla pacientka čísla 1, u které po nasazení perorální terapie amoxicilinem s klavulanátem stále i po 48 hod terapie přetrvávaly horečky a zimnice bez celkové klinické alterace.

Dalším faktorem při rozhodování o zachově dlouhodobého žilního vstupu je jeho potřeba a možnosti nového zavedení. V aktivní protinádorové léčbě byli pacienti 1 a 4, na podpůrné terapii pacientka 2, na terapii zářením pacientka 3 a po ukončení protinádorové terapie pacientka 5.

Rozhodování by v neposlední řadě mělo být vedeno etiologickým původcem infekce, kdy u *S. aureus* a mykotických infekcí je doporučována primární extrakce. U koaguláza negativních stafylokoků, enterokoků a gram negativních bacilů lze zkusit zachovat katetr a provést extrakci v případě komplikací (endokarditida, supurativní tromboflebitida), zhoršování klinického stavu a při přetrvávající pozitivitě hemokultur. Z hlediska našich patogenů dominovaly gram negativní tyčky, proto primární

snaha o zachování katetrů in situ nebyla mylná. Výjimkou byla pacientka 1, kde byl původcem *S. aureus*. Jedná se o pacientku, která v té době prodělávala aktivní protinádorovou léčbu a je sledována pro defekt komorového septa. Zde bylo rozhodnutí o zachování katetru in situ i přes potřebu žilního vstupu velice riskantní i přes následný vynikající průběh s eradikací infekčního původce a dokončení plánované protinádorové léčby. Z doporučených postupů navíc vyplývá, že při infekci *S. aureus* v kombinaci s aktivním onkologickým onemocněním nebo imunosupresí by neměl být veden pokus o zachování katetru. Jediným pacientem, který následně, po primárním pokusu o zachování katetru, podstoupil jeho extrakci, byl pacient 4. Jedná se o pacienta s recidivujícím generalizovaným sarkomem měkkých tkání na protinádorové chemoterapii. Po nasazení ATB kombinace došlo ke zlepšení klinického stavu a pacient byl afebrilní. Následně při poklesu neutrofilů na hodnotu 0,3 se u pacienta vyskytly subfebrilie, hemokultury již nebyly odebrány a pacient podstoupil extrakci portového systému. Následující kultivace portového katetru byla mikrobiologicky negativní. Nabízí se proto otázka, jestli febrilní neutropenie neměla jiný primární zdroj infekce (střevo?).

Závěr

Výše uvedené kazuistiky a přehled literatury mají dokumentovat složité rozhodování o postupech při septických komplikacích dlouhodobých žilních vstupů u onkologických pacientů. Významnými faktory při rozhodování by měly být klinický stav pacienta, potřeba žilního vstupu, stav onkologického onemocnění a jeho léčba. Dále potom klinický vývoj v nejbližších hodinách a dnech po nasazení empirické ATB terapie, původce infekce a případné komplikace (endokarditida, osteomyelitida, poškození dalších tkání a orgánů). I přes některá sporná místa v našem rozhodování byl nakonec vývoj všech pacientů příznivý, o čemž svědčí i následný follow-up. Vzhledem k významnému podílu vnějšího faktoru zanesení infekce do katetru je nutné neustále pracovat na zlepšování ošetrovatelské péče a přístupu k dlouhodobým

vstupům do žilního řečiště a důkladným poučením pacienta o příznacích infekčních komplikací a nutnosti okamžité konzultace lékaře při jejich výskytu. Jedině tak lze využít plný potenciál, který mají dlouhodobé žilní přístupy u onkologických pacientů.

Poděkování MUDr. Haně Věchtové (ARO KN Liberec) za revizi článku a cenné komentáře.

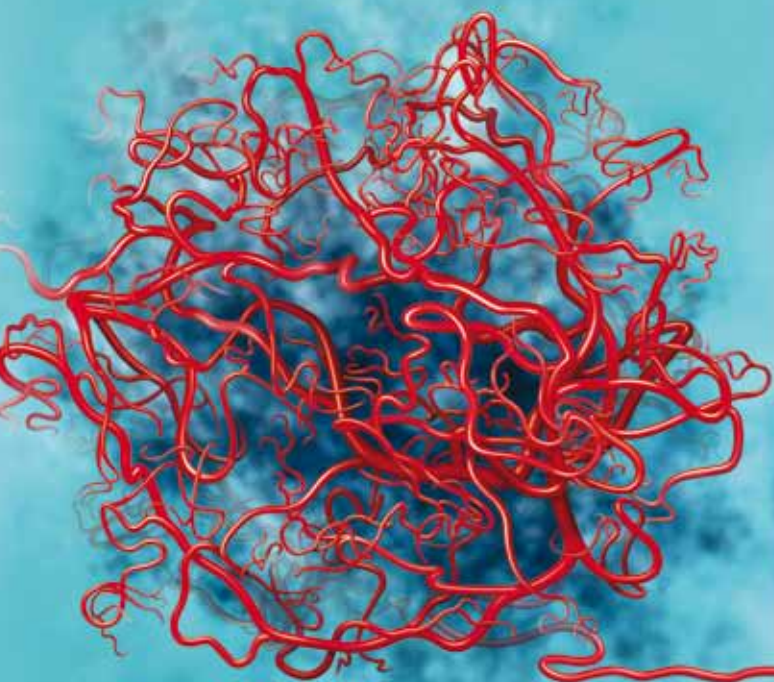
Literatura

1. US Renal Data System. Excerpts from the USRDS annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States: clinical indicators of care. *Am J Kidney Dis* 2001; 4 (Suppl 3): S79–S90.
2. Camp-Sorrell D. State of the science of oncology vascular access devices. *Semin Oncol Nurs* 2010; 26(2): 80–87.
3. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(6): 323–346.
4. Raad I, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections: new horizons and recent advances. *Arch Intern Med* 2002; 162(8): 871–878.
5. Crnich CJ, Maki DG. The role of intravascular devices in sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3(6): 496–506.
6. Crnich CJ, Maki DG. Infections caused by intravascular devices: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment. In: *APIC Text of Infection Control and Epidemiology*. Vol 1. 2nd ed. Washington: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc 2005: 24.21–24.26.
7. Blot SI, Depuydt P, Annemans L et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41(11): 1591–1598.
8. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(9): 1159–1171.
9. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36(9): 1103–1110.
10. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993; 119(12): 1168–1174.
11. Vescia S, Baumgärtner AK, Jacobs VR et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol* 2008; 19(1): 9–15.
12. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49(1): 1–45.
13. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32(9): 1249–1272.
14. Murphy C, Andrus M, Barnes S et al. Guide to the elimination of catheter-related bloodstream infections. Washington: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc 2009.
15. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(7): 438–473.
16. O'Grady NP, Alexander M, Delinger EP et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10): 1–29.
17. Fowler VG Jr, Justice A, Moore C et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005; 40(5): 695–703.
18. Chatzinikolaou I, Hanna H, Hachem R et al. Differential quantitative blood cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections associated with short- and long-term catheters: a prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50(3): 167–172.
19. Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(12): 713–719.
20. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(6): 1172–1180.
21. Fortún J, Grill F, Martín-Dávila P et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(4): 816–821.
22. Raad I, Davis S, Khan A et al. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13(4): 215–221.
23. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(1): 90–94.
24. Guggenbichler JP, Berchtold D, Allerberger F et al. In vitro and in vivo effect of antibiotics on catheter colonized by staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(5): 408–415.
25. Pascual A, Ramirez de Arellano E, Martínez Martínez L et al. Effect of polyurethane catheters and bacterial biofilms on the in-vitro activity of antimicrobials against *Staphylococcus epidermidis*. *J Hosp Infect* 1993; 24(3): 211–218.
26. Safdar N, Mermel LA, Maki DG. The epidemiology of catheter-related infection in the critically ill. In: O'Grady N, Pittet D (eds). *Catheter-related infections in the critically ill*. New York: Kluwer 2004: 1–23.
27. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005; 142(6): 451–466.
28. Stevens M, Bearman G, Edmond M. Development of an improved surveillance definition for central line associated bloodstream infection. In: SHEA 2009. San Diego: the Society for Healthcare Epidemiology of America, 19th Annual Scientific Meeting. March 19–22, 2009.
29. Rijnders BJ, Vandecasteele SJ, Van Wijngaerden E et al. Use of semiautomatic treatment advice to improve compliance with Infectious Diseases Society of America guidelines for treatment of intravascular catheter-related infection: a before-after study. *Clin Infect Dis* 2003; 37(7): 980–983.

Informace z České onkologické společnosti

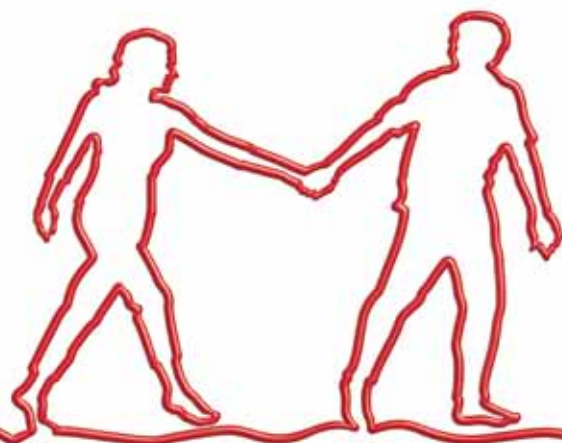
Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 18. 9. 2012 v Olomouci naleznete na www.links.cz.

Kontrola angiogeneze



Avastin v léčbě karcinomu vaječníků

Avastin v úvodní linii léčby významně prodlužuje přežití bez progresu pacientkám s pokročilým karcinomem vaječníků



První nová možnost léčby po více jak 15 letech

Primární léčba pokročilého karcinomu vaječníků

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

O ÚHRADĚ INDIKACE KARCINOM OVARIA DOSUD NEBYLO ROZHODNUTO.

PODMÍNKY ÚHRADY viz WWW.SUKL.CZ.



AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
– Základní informace o přípravku

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. Registrační čísla: EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Nemocní, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. Avastin přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Avastin v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován jako léčba první linie u nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. Avastin v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě pokročilého (stádia III B, III C a IV dle FIGO) epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léči-

vou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malá byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní thrombo-

embolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelisti. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nauzea a jinak nespecifikované bolesti, selhání vaječníků, ve většině případů reversibilní. Dávkování a způsob podání – Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena, nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: Viz platný Souhrn údajů o přípravku (viz www.sukl.cz). **Dostupná balení přípravku:** 1x100mg bevacizumabu ve 4ml; 1x 400mg bevacizumabu v 16ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 30. 8. 2012. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.sukl.cz.** Další informace získáte na adrese Roche s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, tel. 220 382 111.

Klinický registr TULUNG

Špelda S.¹, Skříčková J.², Bortlíček Z.³, Hejduk K.³, Pešek M.⁴, Zatloukal P.⁵, Kolek V.⁶, Salajka F.⁷, Koubková L.⁸, Tomášková M.², Grygárková Y.⁶, Havel L.⁵, Hrnčiarik M.⁷, Zemanová M.⁹, Sixtová D.¹⁰, Roubec J.¹¹, Čoupková H.¹, Košatová K.¹²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

² Klinika nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno

³ Institut biostatistiky a analýzy LF a PřF MU, Brno

⁴ Klinika nemocí plicních a TBC, FN Plzeň

⁵ Klinika pneumologie a TBC, FN Bulovka, Praha

⁶ Klinika plicních nemocí a TBC, FN a UP Olomouc

⁷ Plicní klinika, FN Hradec Králové

⁸ Plicní klinika FN Motol, Praha

⁹ Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

¹⁰ Plicní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice

¹¹ Klinika plicních nemocí a TBC FN Ostrava

¹² Nemocnice Na Homolce, Praha

Úvod

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) je v ČR převážně diagnostikován ve stavu pokročilého onemocnění. Přes 60 % pacientů obou pohlaví je diagnostikováno v pokročilých stádiích III nebo IV, v nichž již většinou není možný radikální operační výkon, a prognóza je tedy vysoce nepříznivá. V současné době jsou pro léčbu NSCLC k dispozici léky ze skupiny cytostatik i léky biologicky cílené léčby, jejichž účinnost dává předpoklad delšího přežití při splnění určitých kritérií. Současná diagnostika NSCLC se již nemůže opírat pouze o základní typizaci (NSCLC vs SCLC) bez bližší specifikace. Nutná je přesná morfologická klasifikace NSCLC a zařazení do jednotlivých podtypů (adenokarcinom, velkobuněčný karcinom, spinocelulární karcinom). Nezbytnou součástí je i genetické testování.

Klinický registr umožňuje prezentovat, jak jsou v České republice podávány preparáty, které mají stanovenou úhradu pro léčbu NSCLC v pneumoonkologických centrech. Jsou to bevacizumab, erlotinib, gefitinib, pemetrexed. Základní data nemocných léčených výše uvedenými preparáty jsou zadávána do registru TULUNG, což je společný projekt České pneumologické a ftizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu bio-

statistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně.

Pemetrexed (Alimta) patří mezi cytostatika. Jedná se o antifolát působící současně na více enzymatických cílů („multitargeted antifolate“), který inhibuje syntézu jak purinů, tak pyrimidinů. Pemetrexed demonstroval svoji účinnost v monoterapii pokročilého NSCLC, a to jak v léčbě první, tak druhé linie. Přípravek Alimta je od roku 2008 v České republice registrován a kategorizován pro podávání v centrech pro léčbu 2. linie NSCLC a v kombinaci s platinovým derivátem pro léčbu neresekabilního maligního pleurálního mezoteliomu bez předchozí chemoterapie. Od 1. 10. 2010 je v ČR tento přípravek v kombinaci s cisplatinou registrován a kategorizován i pro 1. linii léčby pokročilého bronchogenního adenokarcinomu a velkobuněčného karcinomu.

Erlotinib (Tarceva) je inhibitor tyrozinkinázy EGFR. Erlotinib byl v době, kdy neexistoval v České republice jiný inhibitor tyrozinkinázy receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), podáván s dobrým výsledkem i v 1. linii a data byla publikována. Úhradu má stanovenou pro léčbu NSCLC všech morfologických typů ve 2. linii a 3. linii.

Gefitinib (Iressa) je také inhibitorem tyrozinkinázy EGFR. V České republice je od února 2011 stanovena úhrada pro

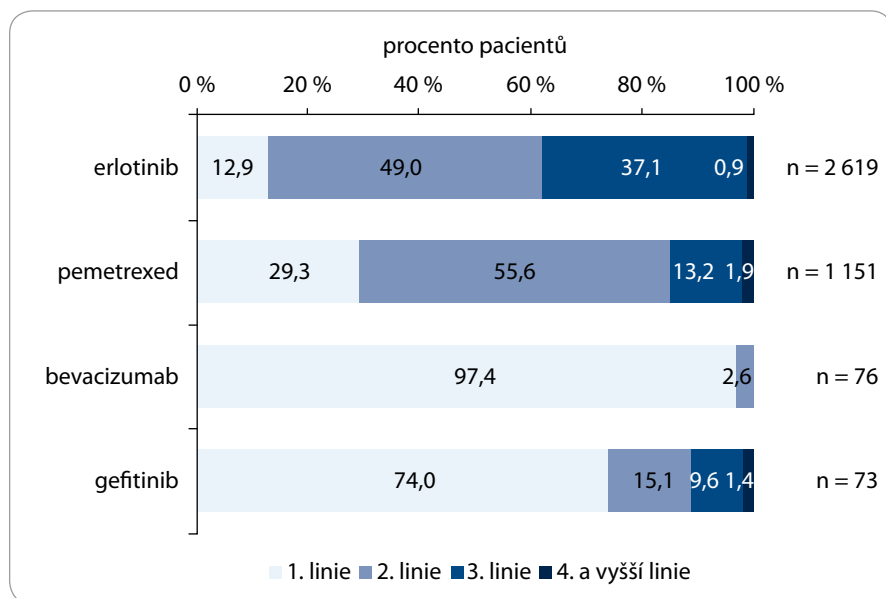


MUDr. Stanislav Špelda

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

léčbu v 1. linii. Před podáním je nutný průkaz přítomnosti mutace genu pro EGFR. Mutace se vyšetřuje z DNA získané z nádorové tkáně (buď z primárního nádoru nebo metastázy). Data z četných klinických studií zřetelně dokládají, že mutace EGFR se vyskytuje jen u menšiny nemalobuněčných karcinomů. Výskyt této mutace se liší mezi jednotlivými nádorovými subtypy (nejčastější je u adenokarcinomu).

Bevacizumab (Avastin) je preparát, který byl jako první v České republice registrován pro léčbu nemocných s NSCLC v 1. linii dle morfologické diagnózy. Jedná se o monoklonální protilátku, která blokuje receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR). V klinických studiích byla prokázána účinnost bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií u nemocných s pokročilým nedlaždicobuněčným NSCLC již v 1. linii v kombinaci s konvenční chemoterapií. V České republice



Graf 1. Použití jednotlivých preparátů v liniích léčby.

je tento preparát indikován pro léčbu NSCLC od 1. 3. 2010, a to pro nemocné s adenokarcinomem.

Soubor nemocných

V pneumoonkologických centrech bylo od roku 2005 do 17. 9. 2012 léčeno výše uvedenými preparáty a úplný záznam v registru TULUNG má 3 466 nemocných s NSCLC. Pro analýzu byli vybráni ti nemocní, kteří splňují následující podmínky: byli léčeni pemetrexedem, bevacizumabem, gefitinibem či erlotinibem, a mají korektně vyplněny tyto parametry: pohlaví, datum narození, anamnézu kouření, histologický a/nebo cytologický typ primárního nádoru, PS v době zahájení léčby, datum zahájení léčby.

Výsledky

Nejvíce úplných záznamů je v registru o nemocných s NSCLC léčených erlotinibem – 2 619. V léčbě 1. linie byl užít u 339 nemocných, v léčbě 2. linie u 1 284 nemocných, v léčbě 3. linie u 972 nemocných a u 24 pacientů ve 4. a vyšší linii. Druhým nejčastěji používaným preparátem je pemetrexed –

celkem 1 151 nemocných s úplným záznamem. Tento antimetabolit byl použit v 1. linii u 337 nemocných, ve 2. linii u 640, ve 3. linii u 152 a ve 4. linii u 22 nemocných. Celkem 74 pacientů má záznam o léčbě bevacizumabem v 1. linii. Gefitinibem bylo léčeno a úplný záznam v registru má celkem 73 pacientů, přičemž u 54 nemocných se jednalo o léčbu v 1. linii, u 11 pacientů ve 2. linii, u 7 nemocných ve 3. linii, ve 4. linii byl tento přípravek podán jedenkrát (graf 1).

Závěr

Výsledky analýzy z registru TULUNG se v řadě aspektů liší od údajů získaných v rámci randomizovaných kontrolovaných studií a jejich interpretace je podmíněna určitými limity. Nepochybně se zde, jako u všech dat získaných za podobných podmínek, uplatňuje tzv. „selection bias“, které však na druhou stranu věrně ilustruje používání nákladné léčby v podmínkách běžné praxe a výsledky generované prostřednictvím takového „selektivního“ přístupu. V některých parametrech je odlišnost od publikovaných výsledků

randomizovaných kontrolovaných klinických studií dána kromě odlišné populace i pravděpodobně méně striktní metodologií, týkající se například hodnocení dosažené léčebné odpovědi, potažmo délky přežití bez progresu. S opatrností musíme interpretovat četnost výskytu nežádoucích účinků při léčbě. Zatímco v klinických studiích jsou pacienti aktivně dotazováni na výskyt i relativně málo závažných nežádoucích příhod, v reálné klinické praxi se obvykle zaznamenávají pouze evidentně s léčbou související závažnější laboratorní toxicity, neočekávané nežádoucí účinky nebo takové příznaky, na které si pacient spontánně stěžuje. Z hlediska metodologie je relativně nejméně zranitelným parametrem celkové přežití, které je nicméně v každém případě ovlivněno složením sledované populace a dalšími případnými liniemi léčby. I přes výše uvedené nedostatky je jasně patrné, u jakých nemocných byl jaký preparát podáván a jak často, což lze velmi dobře využít při jednání v rámci odborných společností i v rámci jednání s plátcí péče.

Literatura

1. Ginsberg RJ. Lung Cancer. London: BC Decker Hamilton 2002.
2. Hirsch FR, Spreafico A, Novello S et al. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: a literature review. J Thorac Oncol 2008; 3(12): 1468–1481.
3. Sculier JP, Moro-Sibilot D. First-and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J 2009; 33(4): 915–930.
4. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P et al. Randomized, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1, 25(18S): Abstract LBA7514.
5. Scagliotti GV, Park K, Patil S et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: A risk-benefit analysis of a large phase III study. Eur J Cancer 2009; 45(13): 2298–2303.
6. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al. Phase III, randomised, open/label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer (IPASS). Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 8): LBA2.

Konečně přichází individualizovaná terapie metastatického melanomu



Zelboraf je od února 2012 registrován
pro léčbu našich nemocných.

Zelboraf 240 mg - Základní informace o přípravku.

Účinná látka: vemurafenibum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/12/751/001. **Indikace:** Vemurafenib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby vemurafenibem je nutné u pacientů potvrdit pozitivitu mutace V600 genu BRAF validovaným testem. Účinnost a bezpečnost vemurafenibu nebyla přesvědčivě stanovena u pacientů s nádory exprimujícími non-E mutace V600 genu BRAF. Vemurafenib se nemá používat u pacientů s maligním melanomem s divokým typem genu BRAF. U pacientů léčených vemurafenibem v klinických studiích byla hlášena mírná až těžká fotosenzitivita. Všichni pacienti mají být poučeni, aby se během užívání vemurafenibu nevystavovali slunci, a aby během užívání tohoto léčivého přípravku nosili venku ochranné oblečení a užívali opalovací krémy se širokým spektrem ochrany proti UVA/UVB a balzám na rty (SPF $\geq$ 30). Léčba vemurafenibem se nedoporučuje u pacientů s nekontrolovanými abnormalitami elektrolytové rovnováhy (včetně hořčiky), syndromem dlouhého QT intervalu ani u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval. Zahájení léčby vemurafenibem se nedoporučuje u pacientů s QTc intervalem $>$ 500 ms. **Klinicky významné interakce:** Před zahájením společného podávání s vemurafenibem má být na základě terapeutického rozpětí zvážena úprava dávky léčivých přípravků, které jsou predominantně metabolizovány CYP1A2 nebo CYP3A4. Pokud je vemurafenib používán souběžně s warfarinem, je třeba zvýšit opatrnost a zvážit doplňující pravidelné sledování INR. Farmakokinetika vemurafenibu může být ovlivněna léčivými, které inhibují nebo ovlivňují P-gp (např. verapamil, klaritromycin, cyklosporin, ritonavir, chinidin, dronedaron, amiodaron, itakonazol, ranolazin). Současné podání silných induktorů P-gp, glukuronidace, CYP3A4 (např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin nebo třezalka tečkovaná [hypericin]) má být pokud možno vyloučeno. Pro zachování účinnosti vemurafenibu má být zvážena alternativní léčba s nižším indukčním potenciálem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky ($>$ 30 %) hlášené v souvislosti s vemurafenibem zahrnují artralgie, únavu, vyrážku, fotosenzitivní reakci, nauzeu, alopecii a pruritus. Velmi často byl hlášen kožní spinocelulární karcinom, nejčastěji léčen lokální excizí. Vzácně byly v souvislosti s léčbou vemurafenibem hlášeny závažné reakce přecitlivělosti včetně anafylaxe, Stevens-Johnsonova syndromu, generalizované vyrážky, erytému nebo hypotenze, závažné dermatologické reakce, včetně toxické epidermální nekrolýzy a závažné oftalmologické reakce, včetně uveitidy, iritidy a uzávěru retinální žíly. Sledování se doporučuje zejména u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou renálních funkcí. **Těhotenství a kojení:** K dispozici nejsou žádné údaje týkající se použití vemurafenibu u těhotných žen. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu alespoň 6 měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vemurafenib může snížit účinnost hormonálních antikoncepčních přípravků. Vemurafenib se nemá podávat těhotným ženám, pokud možný prospěch z léčby pro matku nepřeváží možná rizika pro plod. Není známo, zda se vemurafenib vylučuje do mateřského mléka. Při rozhodování, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu vemurafenibem, je nutné vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch z léčby pro matku. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená dávka vemurafenibu je 960 mg (4 tablety po 240 mg) dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 1920 mg). První dávka se užívá ráno a druhá dávka přibližně o 12 hodin později večer. Každá dávka ráno/večer má být užitá vždy stejným způsobem, tedy buď s jídlem, nebo bez jídla. **Dostupná balení přípravku:** Velikost balení: 56 x 1 potahovaná tableta (7 blisterů po 8 x 1 tabletu). **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chránit před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 17.2.2012. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. O hrazení přípravku z prostředků veřejného pojištění ještě nebylo rozhodnuto.** Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Zelboraf nebo na adrese: Roche s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7; tel.: 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu.

Další pozitivní studie u karcinomu ovaria

Another Positive Study of Ovarian Carcinoma

Chovanec J.

Oddělení Gynekologické onkologie, MOÚ Brno

Karcinom ovaria zaujímá dlouhodobě první místo v mortalitě mezi gynekologickými nádory. V České republice bylo v roce 2009 nově diagnostikováno celkem 1 200 nových případů zhoubných nádorů ovaria, což odpovídá incidenci 22,5 onemocnění na 100 000 žen. Mortalita činila 13,9 na 100 000 žen, tj. 741 případů [1].

Až u dvou třetin pacientek je nemoc zachycena v pokročilém stadiu. Standardem primární léčby je chirurgický výkon s cílem úplného odstranění nádoru následovaný adjuvantní chemoterapií obsahující kombinaci paklitaxelu a karboplatiny.

Navzdory pokročilým chirurgickým technikám a primární chemoterapii dochází u většiny pacientek k relapsu onemocnění. Na tyto nemocné se zaměřily klinické studie, které hodnotily účinnost bevacizumabu. V prosinci roku 2011 byl bevacizumab registrován na základě výsledků studií GOG0218 [2] a ICON7 [3] pro léčbu pacientek v adjuvanci (front line). V roce 2011 byly na ASCO předneseny výsledky studie OCEANS, která se zaměřila na pacientky s nádorem senzitivním na platinu (bevacizumab v kombinaci s gemcitabinem a karboplatinou) [4]. Rovněž tuto léčbu doporučila komise CHMP dne 21. 9. 2012 Evropské komisi ke schválení. Konečné schválení by mělo být oznámeno do dvou měsíců.

Asi u čtvrtiny nemocných dochází k časnému relapsu do šesti měsíců od ukončení primární léčby, jedná se tedy o onemocnění rezistentní k platině. U těchto nemocných tedy nelze použít k další léčbě platinový derivát, standardem je monoterapie. Účinnost této léčby není příliš vysoká. V letošním roce

byly oznámeny výsledky studie AURELIA, do které byly zařazeny pacientky, u nichž byl zjištěn nádor rezistentní k platině. Smyslem studie bylo hodnocení přidání bevacizumabu ke standardní chemoterapii (paklitaxel, topotekan nebo pegylovaný liposomální doxorubicin dle volby řešitele) ve srovnání se samotnou chemoterapií. Primárním cílem této studie bylo prokázat prodloužení přežití bez progresu a její výsledky byly předneseny v červnu 2012 v Chicagu na ASCO Annual Meetingu [5].

Celkem 361 pacientka byla randomizována k léčbě samotnou chemoterapií nebo ke kombinaci chemoterapie + bevacizumab 15 mg/kg každé 3 týdny nebo 10 mg/kg každé 2 týdny (v závislosti na režimu chemoterapie, byly povoleny tyto režimy: paklitaxel 80 mg/m² dny 1, 8, 15 a 22 každé 4 týdny nebo topotekan 4 mg/m² dny 1, 8 a 15 každé 4 týdny nebo 1,25 mg/m² dny 1–5 každé 3 týdny nebo pegylovaný liposomální doxorubicin 40 mg/m² den 1 každé 4 týdny). Léčba pokračovala vždy až do progresu nebo nepřijatelné toxicity. Cíl této studie byl splněn, střední přežití bez progresu bylo prodlouženo o 3,3 měsíce (3,4 vs 6,7 měsíce, poměr rizik 0,48, $p < 0,001$). Významného prodloužení přežití bez progresu bylo dosaženo ve všech hodnocených podskupinách nemocných (např. dle zvolené chemoterapie, přítomnosti ascitu). Významně byla rovněž zvýšena četnost odpovědí dle RECIST u 287 hodnocených pacientek: 11,8 % vs 27,3 %, $p = 0,001$. Hodnocení celkového přežití bude provedeno v roce 2013.

Studie prokázala rovněž bezpečnost léčby bevacizumabem v kombi-



prim. MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.
Oddělení Gynekologické onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: josef.chovanec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 10. 2012

naci se zmíněnými režimy chemoterapie. Dle očekávání byly zaznamenány vyšší incidence hypertenze 3–4 (1,1 % vs 7,3 %) a proteinurie, tyto nežádoucí účinky jsou však zpravidla snadno zvladatelné. Léčba byla bezpečná. Incidence obávané perforace gastrointestinálního traktu byla nízká (1,7 %).

Bevacizumab se jeví jako nová možnost léčby pro nemocné s pokročilým nádorem jak v primární léčbě, tak u pacientek s rekurentním nádorem citlivým i rezistentním k platině.

Literatura

1. ÚZIS ČR. NOR ČR. Novotvary 2009 ČR. ÚZIS ČR, NOR ČR 2012. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2009>.
2. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2473–2483.
3. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484–2496.
4. Aghajanian C, Finkler NJ, Rutherford T et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). 2012 ASCO Annual Meeting Abstract No: LBA5007.
5. Pujade-Lauraine E. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). 2012 ASCO Annual Meeting Abstract No: LBA5002.

Instrukce pro autory – příprava příspěvku k publikování v časopisu Klinická onkologie

I. OBECNÉ INFORMACE

- Časopis Klinická onkologie **přijímá k publikaci originální práce, přehledové články, kazuistiky a ostatní rukopisy** (aktuality, informace, dopisy redakci, diskuze, sdělení, zprávy ze sjezdů, recenze knih a další oznámení).
- Články by měly být původní a obsahovat jinde nepublikované skutečnosti. Podmíněně lze publikovat poznatky, které byly publikovány v nerecenzované formě anebo formou abstrakt.
- Přijímány jsou články **v češtině, slovenštině a v angličtině**.
- Články a ostatní příspěvky zasílejte prostřednictvím on-line redakčního systému dostupného na adrese <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>. Obdržení článku je redakcí potvrzeno automatickou korespondencí, pakliže se tak do 2 pracovních dnů nestane, prosíme, kontaktujte redakci (klinickaonkologie@mou.cz) k ověření situace. V systému budete moci po přihlášení se svým uživatelským jménem a heslem sledovat, v jakém stadiu redakčního zpracování se Váš příspěvek nachází. Poté Vám také bude e-mailem sdělen výsledek recenzního řízení.
- Materiály **převzaté z jiných pramenů a publikací** mohou být publikovány jen s písemným souhlasem vlastníka autorských práv (nejčastěji nakladatelství, které publikaci vydalo).
- Články k publikaci jsou vybírány výkonnou redakční radou jednou měsíčně. Každý rukopis originální práce, přehledové práce a kazuistiky je hodnocen v recenzním řízení (*peer review*), přičemž se zachovává oboustranná anonymita. Pro přijetí manuskriptu k publikaci redakční rada vyžaduje pozitivní hodnocení dvou hodnotících expertů. Jsou-li posudky kontroverzní, je vyžádán další nezávislý posudek, nebo rozhoduje výkonná redakční rada.

- Autoři před konečným tiskem obdrží z nakladatelství Ambit Media, a.s., článek v pdf souboru ke **korektuře chyb** podle ČSN 88 0410. Je třeba bezpodmínečně dodržet termín vrácení autorské korektury určený odpovědným redaktorem pro každé číslo.
- Příprava rukopisu vychází z příslušných ČSN a musí splňovat pravidla pro publikování v biomedicínských časopisech stanovených organizací ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

II. PŘÍPRAVA PŘÍSPĚVKU

Články musí být vytvořeny v textových editorech programů **Microsoft Word** nebo **OpenOffice**, alternativně lze zvolit jiný editor a uložit soubor ve formátu RTF.

1. Název příspěvku / Title

Stručný a výstižný **název práce** v českém, nebo slovenském, jazyce a anglický překlad názvu. Pokud je primárním jazykem angličtina, připravte český, nebo slovenský překlad názvu práce. Podobně postupujte i v případě souhrnu.

2. Souhrn (abstrakt) / Summary

Souhrn je vyžadován pouze u původní práce, přehledu a kazuistiky, a to o rozsahu **200–300 slov**. Přípravě souhrnu věnujte **obzvlášť velkou pozornost**. Reprezentuje Váš příspěvek v databázi PubMed a často rozhoduje o tom, zda si čtenář přečte článek celý.

Souhrn musí být rozčleněn na tyto části:

- Východiska**,
- Materiál a metody** nebo *Soubor pacientů a metody*, u přehledových článků *Cíl*, u kazuistiky *Pozorování* nebo *Případ*,
- Výsledky** (pouze u původní práce),
- Závěr** (není nutné u přehledové práce).

Anglický souhrn (Summary) musí korespondovat s výše uvedeným vnitřním členěním, tj. musí být rozdělen na:

- Background**,
- Materials and Methods** nebo *Patients and Methods*, nebo *Purpose* (u přehledových článků), *Case* nebo *Observation* (u kazuistik),
- Results**,
- Conclusion** (není nutné u přehledové práce).

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

3. Klíčová slova / Key words

Minimálně musí být zadána **3 a maximálně 8** klíčových slov. Minimálně **3 klíčová slova**, která nejlépe vystihují problematiku a obsah Vaše příspěvku, je nutné vybrat z databáze klíčových slov Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, a jejich českého překladu MeSH-CZ, http://www.medvik.cz/medvik/search_titles.do?source=mesh. Doporučujeme Vám, abyste česká klíčová slova vybírali až poté, co budete mít určena **anglická klíčová slova (key words)**. Přestože je žádoucí, aby všechna klíčová slova pocházela z databáze MeSH, ne vždy to je možné. Proto dalších až 5 klíčových slov si můžete zvolit sami. Vždy však v databázi MeSH ověřte, že Vámi zvolené klíčové slovo, zejména to v angličtině, nemá v databázi MeSH jiný význam, než pro který jste si ho zvolili!

4. Podporující agentury a sponzoři / Contributors and Supporting Agencies

Uveďte případné poděkování grantovým agenturám, sponzorům, nadacím nebo soukromým společnostem, podporujících Vaši práci. Jako příklad uvádíme formulaci: „Práce byla

realizována za podpory Interní grantové agentury MZ ČR (IGA MZ ČR) pod grantovým číslem NS/10357-3.“ V angličtině: „This study was supported by the following research programme of the Internal Grant Agency, Ministry of Health of the Czech Republic: NS/10357-3.“

5. Vlastní text rukopisu / Manuscript

Uspořádaný a výstižný text rukopisu píšete ve dvojitém řádkování a všechny stránky číslyte. Doporučené písmo: Times New Roman, 12 bodů. Maximální rozsah pro kazuistiku je omezen na 5 stran (s možností 5 různých příloh nad rámec textu, např. obrázky, tabulky), ostatní rukopisy na 3 strany (s použitím pouze 1 fotografie či tabulky). Původní a přehledové práce nemají rozsah rukopisu omezen, rukopis původní práce musí být opět členěn na: a) *Východiska* nebo Úvod, b) *Materiál a metody* nebo Soubor pacientů a metody, c) *Výsledky*, d) *Diskuze*, e) *Závěr*. V části b) musí být zmíněn informovaný souhlas a/nebo schválení etickou komisí. V případě práce s laboratorními zvířaty musí být navíc uvedeno, že projekt splňoval normy pro práci s laboratorními zvířaty a byl schválen příslušnou komisí pro práci s laboratorními zvířaty. Rukopis přehledové práce a kazuistiky nemusí mít závazné vnitřní členění, doporučujeme ho však uvést Úvodem a dále rozčlenit do logických kapitol.

Text musí obsahovat odkazy na případné grafy, obrázky, fotografie či tabulky, a to v následující podobě: (graf 1), (obr. 1), (tab. 1). V textu rukopisu uvádějte citace jednotně, a to arabskými číslicemi v hranaté závorce [], seřazené v návazném pořadí. Nestandardní zkratky vysvětlíte již při prvním požití. Při psaní textu neukončujte každý jeho řádek enterem, nezaměňujte písmeno „O“ s číslicí „0“, stejně tak písmeno „I“ s číslicí „1“ apod.

6. Poděkování / Acknowledgements

Uvedte případné poděkování spolupracovníkům, kteří nejsou mezi spoluautory příspěvku.

7. Literatura / References

Citovány by měly být pouze práce v bezprostřední souvislosti s publikovanou prací. Úprava bibliografických referencí vychází z normy ISO 690 a přizpůsobuje se formátu citací v databázi MEDLINE/PubMed. Citace seřadíte ve vzestupném číselném pořadí, které se musí shodovat s pořadím citace v textu. V citaci uvádějte všechny autory při počtu do tří. Při větším počtu autorů vypište první tři a následně použijte zkratku: „et al.“. Na konci citace označte stránky. Práce v tisku a/ nebo odeslané k publikaci mohou být zahrnuty do seznamu citací.

Formát citací – příklady

Originální a přehledové práce:

1. Zitterbart K, Kadlecová J, Zavřelová I et al. Pilotní studie exprese izoforem proteinu p73 u meduloblastomu: možný podíl p53-homologního proteinu s potenciálním prognostickým významem v tumorigenезi embryonálních nádorů CNS. *Klin Onkol* 2006; 19(4): 228–233.
2. Nielsen T, Hsu F, 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.
3. Brdička R, Bruchová H. Vznika a rozmach čipových technologií. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl 2): 331–332.

Knihy a kapitoly z knih:

1. Adam Z, Tomáška M, Vorlíček J. Další primárně kožní lymfomy. In: Adam Z, Vorlíček J (eds). *Hematologie II*. 1. vyd. Praha: Grada 2001: 303–310.
2. Kozler P (ed.). *Intrakraniální nádory*. 1. vyd. Praha: Galén 2007.

Článek ve sborníku:

1. Baselga J, Rothenberg ML, Tabernero J. TGF-β1, pSMAD and TGFβ-related markers in Patients with advanced metastatic cancer. Abstract 3638. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2006; 47: 854.
2. Lukešová M, Vašíčková P, Macháček E et al. Charakterizace intragenových delecí BRCA1 genu detekovaných metodou MLPA u pacientek s dědičnou predispozicí ke vzniku nádoru prsu a ovaria. Abstrakt 191. In: Edukační sborník. XXX. Brněnské onkologické dny a XX. Konference pro sestry a laboranty. Brno, 11.–13. května 2006.

Článek v tisku:

1. Tian D, Araki H, Stahl E et al. Signature of balancing selection in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. In press 2002.

CD-ROM/DVD:

1. Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002.

Monografie na internetu:

1. Foley KM, Gelband H (eds). Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Internetové stránky:

1. Linkos.cz [internetová stránka]. Česká onkologická společnost ČLS JEP, Česká republika; c2000-06 [aktualizováno 16. prosince 2006; citováno 2. ledna 2007]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz>.
2. Svod.cz [internetová stránka]. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika; c2006, [aktualizováno 17. dubna 2007; citováno 17. dubna 2007]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>.
3. Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Podrobný výčet příkladů citací naleznete na internetových stránkách Národní lékařské knihovny USA (US National Library of Medicine). Z těchto stránek jsme rovněž čerpali některé z výše uvedených vzorů.

Redakce doporučuje, aby v citacích byly uvedeny české a slovenské práce zabývající se danou tematikou. Zároveň redakční rada žádá autory, aby citovali též články uveřejněné v časopise *Klinická onkologie*. Citovanost prací z *Klinické onkologie* je uznáním odborné úrovně tohoto časopisu. Podrobnou databázi článků našeho časopisu *Klinická onkologie* naleznete na internetových stránkách www.linkos.cz, v sekci **archiv**. K tomuto požadavku bude přihlíženo i při recenzích.

8. Obrázky, grafy, tabulky, schémata, fotografie

Obrazové přílohy mějte pro následující vkládání připraveny v samostatných souborech ve formátech tiff (tif), eps nebo jpg s minimální kompresí (nekládejte do Wordu či Power Pointu), číslyte v pořadí, v jakém jsou citovány v textu. Obrázky je třeba mít v potřebné tiskové kvalitě v min. rozlišení 300 dpi, a to v min. šířce 700 pixelů. Tabulky je třeba vytvořit pomocí MS Word/OpenOffice či MS Excel. Podobně grafy a schémata je třeba dodat v editovatelné podobě (MS Excel) včetně zdrojových dat. Grafické soubory vytvořené pomocí statistických programů (např. Statsoft STATISTICA a další) vkládejte v běžných vektoro-

vých formátech (např. emf, wmf, svg apod.), v žádném případě je nezasílejte ve formátu MS Word! Pokud velikost všech obrázků přesáhne 15 MB, je třeba redakci kontaktovat a domluvit se na vhodném způsobu předání materiálů. Názvy a popisy obrázků, grafů, tabulek, schémat a fotografií se

vkládají do patřičného pole v elektronickém redakčním systému. **Pokud je potřeba detailnějších popisů a vysvětlivek**, např. když byly k popisu částí obrázku použity symboly, šipky, číslice, písmena, atd., **pak musí být uvedeny za vlastní text rukopisu nebo v samostatném souboru.**

III. ZÁVĚREM

V případě jakýchkoli dotazů nebo nesrovnalostí nás prosím neváhejte kontaktovat na e-mailové adrese: gabriela.gubikova@ambitmedia.cz nebo klinickaonkologie@mou.cz, případně na telefonu +420 533 337 310. Těšíme se na spolupráci.

CHRÁNÍ A KONTROLUJE

Začněte od prvního cyklu profylaxe febrilní neutropenie*

- Podporováno mezinárodními guidelines¹
- Obsahuje ochranný kryt, který pomáhá ochránit zdravotnické pracovníky a pacienty před poraněním injekční jehlou²
- V průběhu klinického zkoušení nebyla zaznamenána přítomnost neutralizačních protilátek u žádného ze zkoumaných vzorků^{2,3}



Zkrácená informace o přípravku Zarzio 30 MU/0,5 ml a Zarzio 48 MU/0,5 ml

Název léčivého přípravku: Zarzio 30 MU/0,5 ml a Zarzio 48 MU/0,5 ml, injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** 1 ml roztoku obsahuje 60 resp. 96 milionů jednotek (MU) [odpovídá 600 resp. 960 mikrogramům (µg)] filgrastimu – rekombinantní methionylovaný humánní faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) produkovaný v *E. coli* rekombinantní DNA-technologií. 1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 resp. 48 milionů jednotek (MU) (odpovídá 300 resp. 480 µg) filgrastimu v 0,5 ml. **Indikace:** Zkrácení trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u pacientů léčených obvyklými cytotoxickými chemoterapeutiky pro malignitu (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní terapii následovanou transplantací kostní dřeně, u nichž se předpokládá riziko prodloužené těžké neutropenie. U dospělých a dětí léčených cytotoxickými chemoterapeutiky je bezpečnost a účinnost filgrastimu podobná. Mobilizace periferních progenitorových kmenových buněk (PBPC, peripheral blood progenitor cells). U dětí a dospělých s těžkou kongenitální, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií s absolutním počtem neutrofilů (ANC, absolute neutrophil count) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, a s těžkými anebo opakovanými infekcemi v anamnéze, je indikováno dlouhodobé podávání filgrastimu, aby se zvýšily počty neutrofilů a aby se snížila incidence a zkrátilo trvání příhod souvisejících s infekcí. Léčba persistující neutropenie (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacientů s pokročilou infekcí HIV, aby se snížilo riziko bakteriálních infekcí, pokud není vhodné zvolit jinou léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Terapie filgrastimem se provádí pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou faktorem stimulujícím kolonie granulocytů (G-CSF) a s hematologií, a které má potřebné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferézy je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto směru přijatelné zkušenosti a kde je možné přesně provádět monitorování hemopoetických progenitorových kmenových buněk. Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie: Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU/kg/denně (5 µg/kg/den). První dávka filgrastimu se nepodává dříve než 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozsahu. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávaná doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukčním a konsolidačním léčení akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použitého cytotoxického chemoterapeutika. U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií je v typickém případě vidět přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1–2 dny po zahájení terapie filgrastimem. Pro trvalou terapeutickou odpověď se však terapie filgrastimem nemá ukončit dříve, než byla překročena očekávaná doba nejhlubšího poklesu a než se počet neutrofilů opět vrátil do normálního rozmezí. Předčasné přerušení terapie filgrastimem, před dobou očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů, se nedoporučuje. Podrobnosti viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Filgrastim se nesmí použít ke zvýšení dávky cytotoxického chemoterapeutika nad stanovené dávkovací režimy, nesmí se podávat pacientům s těžkou kongenitální neutropenií (Kostmannův syndrom) s cytogenetickými abnormalitami. Za účelem lepší výsledovatelnosti faktorů stimulujících růst kolonií granulocytů (G-CSFs) je nutno do zdravotních záznamů pacienta zřetelně uvést obchodní název podávaného přípravku. **Interakce:** Nedoporučuje se použití filgrastimu v době od 24 hodin před chemoterapií do 24 hodin po ní. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a 5-fluorouracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena. **Nežádoucí účinky:** Bolesti kosterního svalstva, bolesti v kostech; zvýšení kyseliny močové a alkalické fosfatázy v krvi, laktátdehydrogenázy (LDH) a gama-glutamyltransferázy (GGT), snížení hladiny krevní glukózy; leukocytóza, trombocytopenie; bolesti hlavy; anémie, splenomegalie; epistaxe. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/08/495/001-016. **Datum registrace:** 6. 2. 2009. **Datum revize textu:** Listopad 2011. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Před předepsáním přípravku se prosím seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese firmy Sandoz s.r.o. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Reference: 1. Aapro MS, et al. Eur J Cancer. 2011; 47:8-32. 2. SPC přípravku Zarzio®. 3. Gascon P, et al Annals of Oncology. 2010; 21:1419-1429.

*Aapro MC, et al. Eur J Cancer, 2011;47:8-32



Instrukce pro autory – odeslání příspěvku k publikování v časopisu Klinická onkologie

Články a ostatní příspěvky zasílejte k publikování v časopisu Klinická onkologie prostřednictvím on-line redakčního systému dostupného na adrese <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>. Obdržení článku je redakcí potvrzeno automatickou korespondencí, pakliže se tak do 2 pracovních dnů nestane, prosíme, kontaktujte redakci (klinickaonkologie@mou.cz) k ověření situace. V systému budete moci po přihlášení se svým uživatelským jménem a heslem sledovat, v jakém stadiu redakčního zpracování se Váš příspěvek nachází. Poté Vám také bude e-mailem sdělen výsledek recenzního řízení.

Vložení příspěvku do redakčního systému je snadné a probíhá v 5 krocích, kterými Vás systém sám provede. Před vložení příspěvku mějte připraveny všechny požadované podklady podle pokynů pro autory a níže uvedených instrukcí. Pro vrácení se zpět v jednotlivých krocích nepoužívejte tlačítko Zpět v prohlížeči, ale klikněte na název předchozího kroku v seznamu 5 kroků pod nadpisem v aplikaci.

Před vložení příspěvku do redakčního systému rozdělte svůj příspěvek do dvou souborů: první, který bud obsahovat: název práce, autory, souhrn, klíčová slova, podporující agentury (viz body 1 až 5 v části „Příprava příspěvku“ v instrukcích pro autory); **druhý,** který bude obsahovat opět název a dále vlastní text příspěvku, poděkování a literaturu (viz body 6 až 7 v části „Příprava příspěvku“ v instrukcích pro autory)! Pojmenování obou souborů je na Vašem uvážení.

Postup vkládání příspěvku je následující:

Pokud jste v redakčním systému ještě nepracovali, a nemáte tedy svůj uživatelský účet, je třeba se nejprve zaregistrovat.

- Zadejte do internetového vyhledávače adresu <http://redakce.ambitmedia.cz/>

a najdete v nabídce našich časopisů titul Klinická onkologie.

- Klikněte na link **REGISTROVAT** a vyplňte registrační formulář. Po vyplnění formuláře je nutné kliknout na modré políčko **Registrovat** pod formulářem.
- Na Vámi uvedenou e-mailovou adresu Vám bude automaticky zasláno potvrzení registrace spolu s rekapitulací Vašeho uživatelského jména a hesla.
- Poté je možné se do systému přihlásit pomocí tohoto uživatelského jména a hesla.
- Pokud jste již zaregistrováni, můžete v nabídce časopisů pod titulem Klinická onkologie rozkliknout link **ZOBRAZIT ČASOPIS**, následně na pravé liště domovské strany časopisu naleznete políčka k zadání uživatelského jména a hesla.
- Po přihlášení se otevře stránka s názvem **Uživatel**, odkud je možné kliknout na link [Nový příspěvek].
 - Příspěvek je také možné vložit po kliknutí na link **Autor** po levé straně, který odkazuje na stránku určenou pro přehled aktivních příspěvků.
 - Níže na této straně je v části **Můj účet** možné upravit si svůj profil, změnit si své heslo nebo se odhlásit.

Vložení příspěvku se skládá z 5 kroků:

1. ZAHÁJENÍ, 2. NAHRÁT PŘÍSPĚVEK, 3. VLOŽIT INFORMACE O PŘÍSPĚVKU, 4. NAHRÁT PŘÍLOHY, 5. POTVRZENÍ.

Krok 1. Zahájení příspěvku

Zvolte hlavní jazyk příspěvku a potvrďte zaškrtnutím 5 prohlášení nezbytných pro přijetí článku do procesu. Klikněte na tlačítko **Uložit a pokračovat**.

Krok 2. Nahrání příspěvku

V tomto kroku nahrajte do systému soubor, který obsahuje pouze název a vlastní text Vašeho příspěvku, tj. který neobsahuje jména autora, spoluautorů a jejich pracovišť, souhrn (abstrakt) ani

klíčová slova. K vložení těchto údajů budete systémem vyzváni později. Jména autorů zde nesmí být uvedena proto, aby byla zajištěna anonymnost následného recenzního řízení. Doporučujeme také ve „Vlastnostech“ postupovaného dokumentu vymazat jméno tvůrce dokumentu. Přílohy k manuskriptu (např. obrazy, tabulky a další) bude možné do systému uložit v příštích krocích.

Na této stránce klikněte na **Procházet** (nebo **Vybrat soubor**), čímž otevřete okno sloužící pro nalezení souboru s příspěvkem na harddisku Vašeho počítače. Najděte soubor, který chcete odeslat a označte ho. V okně pro výběr souboru klikněte na **Otevřít**, tím dojde k umístění jména souboru na tuto stránku. Na této stránce klikněte na **Nahrát**, tím se soubor z Vašeho počítače nahraje do časopisu a bude přejmenován v souladu s pravidly časopisu. Jakmile byl příspěvek nahrán, klikněte na **Uložit a pokračovat** dole na této stránce.

Krok 3. Vložení informací o příspěvku

Vyplňte informace o autorovi. Po vyplnění prvního autora je možné přidat další autory kliknutím na tlačítko **Přidat spoluautora**. Určete, který z autorů bude tzv. hlavním kontaktem, tj. korespondenčním autorem.

Klikněte na **PRAVIDLA UPRAVUJÍCÍ STŘET ZÁJMŮ** a vyberte pravdivou variantu textu o **Vašem střetu zájmů** (1A nebo 1B – lze vybrat pouze jednu variantu) a variantu textu o Vašem podílu na publikaci (2A až 2I – lze vybrat i více variant) a vložte je do pole **Střet zájmů a podíl autora**. (Po kliknutí na odkaz „Pravidla upravující střet zájmů“ se Vám nabízené varianty textu otevrou v nové záložce Vašeho internetového prohlížeče. Text lze následně kopírovat tak, že si ho označíte do bloku myši a současným stisknutím kláves CTRL + C jej zkopírujete do paměti počítače. Po návratu

zpět do okna „Střet zájmů“ vložíte tento text zde, a to tak, že současně stisknete klávesy CTRL + V. Pole Střed zájmů pak například může vypadat takto:

1A) Prohlašuji, že v souvislosti s výše uvedeným příspěvkem, jehož jsem autorem/spoluautorem, nemám žádný střet zájmů.

2D) Přímá práce s pacienty / subjekty

2F) Statistická analýza dat

Až poté se do systému samostatně vkládají: **stručný a výstižný název práce, souhrn a klíčová slova.** Po změně jazyka formuláře na English je požadováno také

anglické znění názvu práce (Title), abstraktu a klíčových slov (Key words). Postup viz výše.

Krok 4. Nahrání příloh

V tomto kroku můžete stejným postupem jako při nahrávání textu článku vložit tabulky (ve formátech doc, xls), grafy (nejlépe xls nebo jiný editovatelný formát), obrázky (jpg ve vysokém rozlišení), schémata (v editovatelném formátu).

Krok 5. Potvrzení příspěvku

Klikněte na **Dokončit příspěvek**. Autor, kterého jste ve 3. kroku označili jako tzv.

hlavní kontakt, obdrží emailem oznámení o vložení příspěvku a bude moci po přihlášení na stránky časopisu sledovat postup příspěvku redakčním řízením.

V tomto kroku je také možné přidat komentář pro editora.

Závěrem

V případě jakýchkoli dotazů nebo nesrovnalostí nás prosím neváhejte kontaktovat na e-mailové adrese: gabriela.gubikova@ambitmedia.cz nebo klinickaonkologie@mou.cz, případně na telefonu +420 533 337 310. Těšíme se na spolupráci.

Stálice na onkologickém trhu



SPOLEHLIVÁ GENERIKA OD ORIGINÁLNÍ SPOLEČNOSTI

kompletní onkologická péče



Společnost Fresenius Kabi vlastní špičková výrobní zařízení a procesy, auditované a schvalované mezinárodními regulačními orgány jako je FDA (Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv), MHRA (Léková agentura Velké Británie), WHO (Světová zdravotnická organizace), TGA (Australský úřad pro terapeutické výrobky), EDQM (Evropský úřad pro kvalitu léčiv a zdravotní péče Rady Evropy) a EMA (Evropská léková agentura). Většina našich produktů je vyráběna z vlastních surovin, což nám umožňuje lepší řízení výroby a distribuce. Poskytujeme ucelená data o stabilitě směsných přípravků a data o kompatibilitě.



Onkologie v obrazech

Generalizovaný Kaposiho sarkom

Stručný popis případu: Muž, narozený 1942, přijat dne 17. 7. 2012 do Masarykova onkologického ústavu pro rychlou progresi generalizovaného Kaposiho sarkomu. **Z anamnestických údajů:** Bez výskytu malignit v rodině, pacient nekuřák, příležitostné požití alkoholu, profesí je řábník, více než 40 let v jednom svazku manželském, popírá rizikové chování. Léčí se pro hyperurikemii, chronickou žilní insuficienci, artritidu, ischemickou chorobu srdeční, dlouhodobě warfarinizován pro fibrilaci síní.

Dle výpisu z dokumentace byl pacient přibližně 1 rok sledován a ošetřován na sektorové chirurgii pro postupně se šířící morfy na kůži, zprvu jedné, později všech končetin. Biopsie zpočátku neprovedena. Během 3 měsíců výraznější progresse s další akce-

rací v posledních 2 týdnech. V červnu 2012 provedena excize z léze v oblasti pravého předloktí, histologicky potvrzen Kaposiho sarkom. Po přijetí pacient kompletně došetřen. Mimo kožní generalizaci onemocnění doprovázenou lymfédemem, s maximem postižení končetin a skrota (obvod skrota 20 cm, kůže zesílena na 2 cm v UZV obraze), bylo zjištěno i postižení sliznice duodena, generalizovaná lymfadenopatie, splenomegalie. Serologické vyšetření vyvrátilo HIV pozitivitu. **Diagnostický závěr:** Kaposiho sarkom, klasická forma, klinické stadium IV (v+), dle práce Brambillové. Dne 27. 7. 2012 byla zahájena protinádorová léčba v režimu Vinblastin/Bleomycin, v současnosti je již patrná regrese nádorových morf ve všech lokalitách a regrese lymfédému končetin a skrota. V plánu pří-



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

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.*

MUDr. Peter Grell*

MUDr. Radim Němeček*

MUDr. Milana Šachlová, Ph.D. et CSc.†

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.†

*onkolog, †radioterapeut,

‡gastroenterolog

Obdrženo/Submitted: 4. 10. 2012

padná aplikace radioterapie. Další informace, včetně diskuze k léčbě, budou předmětem pozdější kazuistiky.



a) před léčbou



b) před léčbou



c) před léčbou



d) po 6 týdnech od zahájení léčby

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:

AstraZeneca 

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. 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 Klasterský, Brusel

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 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.

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. 10. 2012.

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 naléhavou 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 insuficiencí, 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 eventuelního 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

od 7/2012
nově registrován
pro léčbu ER+HER2-
pokročilého
karcinomu prsu¹

AFINITOR®

(everolimus) tablety



AFINITOR® 5 mg tablety AFINITOR® 10 mg tablety

Složení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** *Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem aromatáz.* Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepříjemné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (< 18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥ 65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů 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 neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do zlepšení příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace 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 precitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k vyplachu 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 nálačno 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 effluxní pumpy P glykoproteinu (PgP). *Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti.* Pacienti se 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 PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** *Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci.* Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **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, dysgeusie, 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 erytrodysestezie (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:** 07/2012. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Výdeje 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 další indikace (léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů a léčba pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu) nebyla úhrada dosud stanovena.

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

AFI-014/10/2012

¹v kombinaci s exemestanem u postmenopauzálních pacientek bez viscerálního metastatického postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě NSA