

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Hodnocení jaterní funkce v onkologické praxi

EML4-ALK fúzní gen u pacientů s plicním karcinomem: biologie, diagnostika a cílená terapie

Výsledky léčby mozkových tumorů stereotaktickou radioterapií a radiochirurgií



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 **6**

NEZAPOMÍNEJTE . . .



**Na karcinom prostaty každý rok
umírá více než 250 000 mužů.¹**

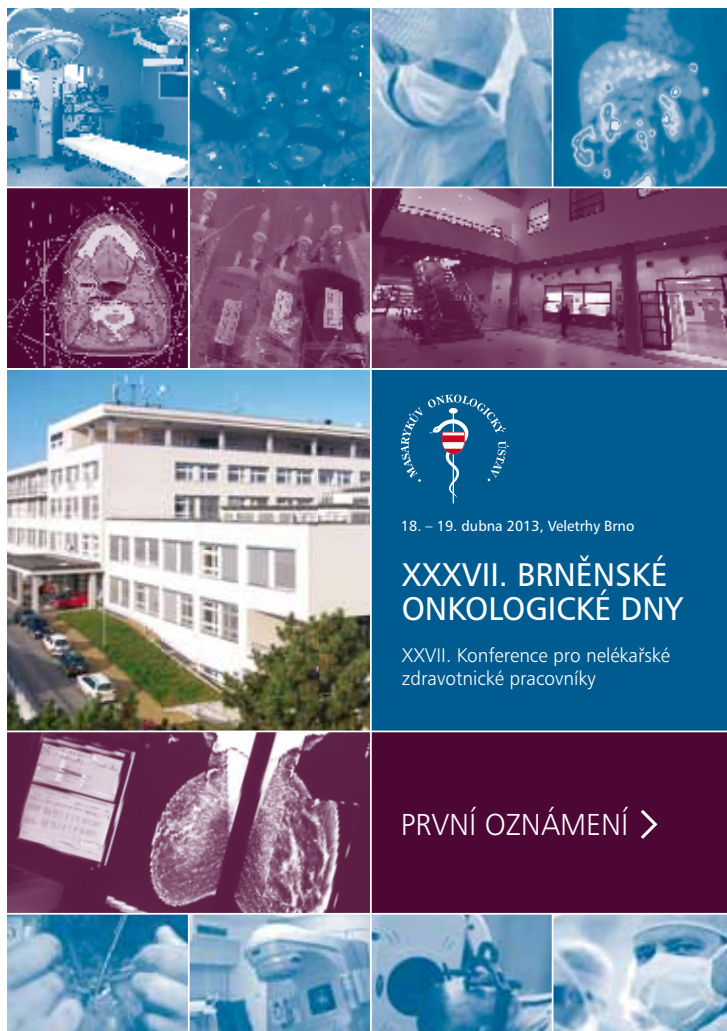
Proto věnujeme čas a úsilí boji proti této zákeřné nemoci.

Reference: 1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 19/08/2011.

Brněnské onkologické dny

a Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

se v roce 2013 těší na Vaši účast!



Vaše ústní sdělení mohou být prezentována v těchto sekcích:

XXXVII. Brněnské onkologické dny

- Diagnostika v onkologii
 - Onkochirurgie
 - Radioterapie
- Systémová protinádorová léčba (chemoterapie, cílená, biologická a hormonální terapie)
- Nežádoucí účinky onkologické léčby, rehabilitační péče a nutriční podpora v onkologii
- Klinická farmacie v onkologii
- Gynekologická onkologie
 - Pneumoonkologie
 - Uroonkologie
- Podpůrná a paliativní léčba v onkologii
- Zajímavé kazuistiky z onkologické praxe
- Epidemiologie nádorů, screening, klinické registry, zdravotnická informatika
 - Pokroky v biologii nádorů
- Pacientské organizace, spolupráce s veřejností

XXVII. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

- Nádory děložního čípku
- Nutriční podpora v onkologii
 - Toxicita cílené léčby
- Nová právní úprava ve zdravotnictví, zkušenosti rok poté
- Edukační programy a informační portály pro zaměstnance, pacienty a jejich blízké

V rámci konference se uskuteční následující edukační bloky:
Karcinom prsu – Nádory zažívacího traktu – Sarkomy –
Diagnostika a léčba lymfedému – Neoadjuvantní léčba
Poznamenejte si!

Nové datum a prostory	Registrace na internetu	Novinky v programu
18.–19. 4. 2013 Veletrhy Brno, a.s.	http://www.registracni-system.cz/	Více edukačních bloků. Workshopy. Udělení Ceny za nejzajímavější prezentovanou kazuistiku.

Registrace k pasivní účasti bude možná pouze elektronicky od 1. 1. 2013 do 5. 4. 2013.
Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků: 10. 2. 2013.

At' žena zůstane ženou



Zoladex[®]
goserelin

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ZOLADEX[®] depot 3,6 mg

Složení: goserelinu acetas v 1 depotní injekci (odpovídá 3,6 mg goserelinu). **Léková forma:** implantát. **Indikace:** (1) Karcinom prostaty: Zoladex depot 3,6 mg je indikován k léčbě karcinomu prostaty, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu. (2) Karcinom prsu: Zoladex depot 3,6 mg je indikován k léčbě karcinomu prsu u pre- a perimenopauzálních žen, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu. (3) Časný karcinom prsu: Zoladex depot 3,6 mg je indikován k adjuvantní léčbě karcinomu prsu u pre- a perimenopauzálních žen s časným karcinodem prsu, ve stadiu vhodném pro hormonální léčbu. (4) Endometrióza, (5) Děložní myomy, (6) Ztenčení děložní sliznice (endometria), (7) Asistovaná reprodukce: snížení funkce hypofýzy jako příprava na superovulaci. Doporučení: K použití pouze pod dohledem urologa, onkologa nebo gynekologa. **Dávkování:** Jedna podkožní injekce depotní dávky přípravku Zoladex depot 3,6 mg aplikovaná do přední stěny břišní každých 28 dnů. Pro dávkování v indikacích endometrióza, děložní myomy, ztenčení děložní sliznice a asistovaná reprodukce si přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Kontraindikace:** Nepodávat pacientům s pozitivní anamnézou přecitlivělosti na léčivou nebo pomocnou látku obsaženou v přípravku, nebo na ostatní LHRH analogy. Nepodávat dětem, v průběhu těhotenství a během kojení. **Zvláštní upozornění:*** Dlouhodobé podávání LHRH agonistů může snižovat minerální kostní densitu. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s dalšími rizikovými faktory pro osteoporózu. Léčba goserelinem by měla být zvažována individuálně a zahajována pouze tehdy, když prospěch z léčby převažuje nad riziky na základě velmi důkladného posouzení. U pacientů se zvýšeným rizikem obstrukce močového či komprese míchy je třeba podání přípravku pečlivě zvážit a pacienty během prvního měsíce léčby pravidelně sledovat. U mužů léčených LHRH agonisty bylo pozorováno snížení glukózové tolerance. Byly hlášeny změny nálady včetně deprese. Pacienti se známou depresí a pacienti s hypertenzí by měli být pečlivě monitorováni. Léčba goserelinem může vést k pozitivním výsledkům v antidopingových testech. V průběhu zahajovací fáze léčby goserelinem mohou některé ženy krváčet z pochvy. **Asistovaná reprodukce:** Postupovat s opatrností u pacientek s polycystickým ovariaálním syndromem. Ženy v plodném věku by měly v průběhu léčby goserelinem používat nehormonální kontracepční přípravky až do doby obnovení menstruace po ukončení léčby goserelinem. **Interakce:** nejsou známy. **Nežádoucí účinky:*** vzácné případy přecitlivělosti provázené určitými příznaky anafylaxe. Dále byly zaznamenány případy výskytu artralgií, nespecifické parestézie, vyrážky na kůži a změny krevního tlaku. **Ženy:** návaly horka a pocení, změny libida, bolesti hlavy, změny nálady včetně výskytu deprese, poševní suchost, změny krevního tlaku. Změny velikosti prsů. Přechodné zvýraznění příznaků a známek onemocnění u pacientek s karcinodem prsu. U pacientek s metastázami v kostech došlo vzácně po zahájení léčby k rozvoji hyperkalcémie. Hlášen výskyt ovariaálních cyst a ovariaálního hyperstimulačního syndromu. **Muži:** návaly horka, pocení, snížení potence, snížení glukózové tolerance, změny krevního tlaku. Zřídka zduření prsů a jejich citlivost. Dočasné zhoršení bolestí v kostech. Byly zaznamenány jednotlivé případy komprese míchy. Vzácně se může vyskytnout obstrukce močovýchodů. Použití LHRH agonistů může vést ke snížení minerální kostní density. **Uchovávání:** Při teplotě do 25 °C. **Držitel registrace:** AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie Registrační číslo: 56/276/92-C. **Datum poslední revize textu:** 21. 7. 2011. **Referenční číslo dokumentu:** 21072011API.

* Prosím, všimněte si změn v informacích o přípravku. Lék 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 ZOLADEX je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2011

AstraZeneca 

Klinická onkologie slaví 25. výročí

Čtvrt století Klinické onkologie je časem k hodnocení a zamyšlení. Při srovnání prvních amatérských čísel časopisu s dnešním vzhledem a obsahem si mohou jen povzdechnout. Je škoda, že většina těch, kteří byli u zrodu Klinické onkologie, již nejsou mezi námi, aby viděli ten obrovský skok a profesionální úroveň časopisu, ke které za těch 25 let došlo. Ovšem nemohu nevzpomenout na publikační snahy, které začaly ještě dříve, což historikům ústavu uniklo.

80. léta 20. století byla dobou rozmachu Onkologického ústavu, tehdy již VUKEO, pod vedením prof. Švejdy. Ústav se dostával na úroveň respektovaného evropského pracoviště a jednou z jeho významných úloh byla edukace. VUKEO se stalo metodickým onkologickým centrem a v roce 1979 byly napsány první souborné publikace o nádorech prsu, testikulárních nádorech a protinádorové chemoterapii. Již na konci 70. let se objevila myšlenka vydávat časopis srozumitelný klinickým i praktickým lékařům v terénu a přinášející nové, tehdy obtížně přístupné informace. Tak vznikl občasník Chemoterapia oncologica, psaný strojem a tištěný fotoprintem v Kyjově, ekonomicky podporovaný Lachemou. Byly zde uveřejňovány především edukační články s heslem „z praxe pro praxi“. Publikace byly rozdávány zdarma všem zájemcům a náklad časopisu pro velký zájem rychle stoupal. O příspěvky nebyla nouze, brzy se redaktorsky i příspěvky přidali slovenští autoři z Ústavu klinickej onkológie a Ústavu experimentálnej onkológie v Bratislavě a v roce 1981 kolegové z Budapešti pod vedením prof. Eckhardta. Brzy se ukázalo, že s tímto amatérským přístupem již nelze vystačit, a došlo k založení skutečného časopisu – Klinické onkologie. Byl dlouho jediným odborným tiskem, který v letech rozvoje klinické onkologie umožňoval rychlejší cirkulaci nových informací a odborné komunikace, když nepočítám bratislavskou Neoplasmu, zaměřenou především na experimentální onkologii. Na rozdíl od počátečních čísel, která přinášela informace o vývoji klinické onkologie, o nových protinádorových přípravcích a jejich možném využití v denní praxi, dnešní vysoká úroveň příspěvků a odborný profil Klinické onkologie, sledující vývoj a přínos nových léčebných postupů a zvýšené pochopení základních buněčných a molekulárních procesů v nádorech, činí z Klinické onkologie jednoznačně vlajkovou loď odborné informatiky.

Přeji jí mnoho dalších úspěšných čísel a dobrý impact factor, který si jistě zaslouží.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.



Obr. 1. Klinická onkologie 1988–2012.

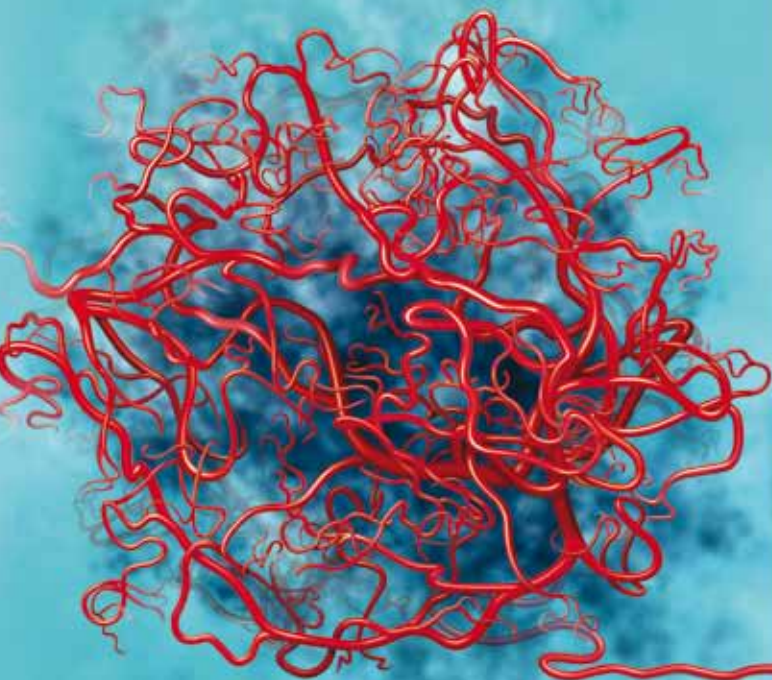
KLINICKÁ ONKOLOGIE

Děkujeme za projevitou
důvěru v uplynulém
roce a zároveň přejeme
všem našim čtenářům
do nastávajícího roku
2013 hodně zdraví, štěstí
a pracovních úspěchů.



PF 2013

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

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

Avastin v 1. linii léčby metastatického karcinomu prsu

Avastin je možné podávat v Komplexních onkologických centrech.

Jejich síť je popsána na www.onconet.cz



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

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie, Registrační čísla: EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rektu v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin 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. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem je indikován k léčbě dospělých pacientů s první rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo

primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu, kteří nebyli dosud léčeni bevacizumabem nebo jiným inhibítozem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látku produkovanou ovariálními buňkami čínských křeček nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. **Těhotenství. Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infúzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib 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 tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelistí. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jiné 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:** 1x100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 24. 10. 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.



EGFR M⁺

1. linie léčby pokročilého NSCLC u pacientů s EGFR M⁺

**IRESSA® v monoterapii prokázala významně vyšší účinnost*
oproti kombinované chemoterapii v 1. linii léčby
pokročilého NSCLC u pacientů s EGFR M⁺ 1-3**

EGFR M⁺ (pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor)
* v parametru progression free survival (PFS)


IRESSA®
gefitinib

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IRESSA®: **Léčivá látka:** gefitinibum. **Indikace:** IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi EGFR-TK. **Dávkování:** Jedna 250 mg tableta jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí a adolescentů hodnocena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení. **Interakce:** Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu, které může být klinicky relevantní. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu a tím snižovat účinnost přípravku IRESSA, proto by jejich podávání mělo být vyloučeno. U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení. **Zvláštní upozornění:** Pacienti se středně závažným až závažným poškozením jater v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Pacienti, u kterých je vzhledem k příznakům a projevům, např. akutní nebo zhoršující se zánět očí, slzení, citlivost na světlo, neostře vidění, bolest v očích a/nebo červené oči, podezření na zánět oční rohovky, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi. Byly hlášeny jednotlivé případy GIT perforace u pacientů s existujícími rizikovými faktory. IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (zahrnující vyrážku, akné, suchou kůži a svědění). Další hlášené nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, slabost, krvácení (např. krvácení z nosu a krev v moči), intersticiální plicní nemoc, změny jaterních parametrů (zvýšení ALT, AST a celkového bilirubinu), proteinurie a alopecie. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení. Kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel registrace:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/09/526/001, EU/1/09/526/002. **Datum revize textu:** 20. 4. 2012. **Referenční číslo dokumentu:** 20042012API. **Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte Souhrn údajů o přípravku.** Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu. Registrovaná ochranná známka IRESSA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2012

Reference:

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

AstraZeneca 

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Molekulární podstata Waldenströmovy makroglobulinemie** 416
Molecular Basis of Waldenström Macroglobulinemia
Ševčíková S., Novák L., Kubiczková L., Dementyeva E., Říhová L., Hájek R.
- Why Mitochondria are Excellent Targets for Cancer Therapy** 421
Prečo sú mitochondrie vhodné ciele pre liečbu rakoviny
Tatarkova Z., Kuka S., Petras M., Racay P., Lehotsky J., Dobrota D., Kaplan P.
- Hodnocení jaterní funkce v onkologické praxi** 427
Liver Function Assessment in Oncology Practice
Tomášek J., Prášek J., Kiss I., Husová L., Podhorec J.
- EML4-ALK* fúzní gen u pacientů s plicním karcinomem: biologie, diagnostika a cílená terapie** 434
EML4-ALK Fusion Gene in Patients with Lung Carcinoma: Biology, Diagnostics and Targeted Therapy
Vašíková A.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Porovnání nákladů u režimů XELOX a FOLFOX-4 v léčbě kolorektálního karcinomu** 440
Cost Analysis of XELOX and FOLFOX-4 Chemotherapy Regimens for Colorectal Carcinoma
Büchler T., Nohejlová Medková A., Kupec M., Blaha M., Pavlík T., Dušek L., Abrahámová J.
- Výsledky léčby mozkových tumorů stereotaktickou radioterapií a radiochirurgií** 445
Therapeutic Results of the Treatment Brain Tumors Using Radiosurgery and Stereotactic Radiotherapy
Doleželová H., Hynková L., Pospíšil P., Kazda T., Šlampa P., Čoupková I., Šíková I., Fardus P., Svoboda T., Garčic J., Vrzal M., Selingerová I., Horová I.
- Profile of Cancer Patients Treated at the Emergency Room of a Tertiary Cancer Care Centre in Southern Brazil** 452
Profil pacientů s nádory léčených na pohotovosti referenčního střediska nádorové péče v jižní Brazílii
Kraft Rovere R., Dagnoni C., Gomes Corrêa C. E., Dias de Oliveira E., Figueira F. C., Sapelli J.
- Proteiny rezistence a chemorezistence u pacientek s karcinomem ovaria** 457
Proteins of Resistance and Drug Resistance in Ovarian Carcinoma Patients
Sedláková I., Laco J., Tošner J., Caltová K., Červinka M., Řezáč A., Špaček J., Škapinec P.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Kazuistika: Podpurná léčba u pacientky s rozsáhlým tumorem ovaria** 464
A Case Report: Patient with Advanced Ovarial Tumour and Supporting Care
Brančíková D., Ostřížková L., Protivánková M., Bednařík O., Mechl Z.
- Incidentally Discovered White Subcapsular Liver Nodules during Laparoscopic Surgery: Biliary Hamartoma and Peribiliary Gland Hamartoma** 468
Bílé subkapsulární jaterní uzly objevené náhodně během laparoskopické operace: žlučové hamartomy a peribiliární žlázozy hamartom
Ioannidis O., Iordanidis F., Paraskevas G., Ntoumpara M., Tsigrikli L., Chatzopoulos S., Kotronis A., Papadimitriou N., Konstantara A., Makrantonakis A., Sakkas A., Kakoutis E.

Paraneoplastický neurologický syndrom u 64letého pacienta s malobuněčným karcinomem plic – kazuistika	471
Paraneoplastic Neurological Syndrome in 64-year-old Patient in Association with a Small Cell Lung Carcinoma Prouzová Z., Brychtová S.	
OSOBNÍ ZPRÁVY PERSONALIA	
Vzpomínka na MUDr. Vladimíra Spurného, CSc.	476
Čoupek P.	
Prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., již a teprve šedesátiletý	477
Žaloudík J.	
AKTUALITY Z REGISTRŮ REPORTS FROM CLINICAL REGISTRIES	
Klinický registr CORECT	480
CORECT Registry Němeček R., Tomášek J., Hejduk K., Bortlíček Z.	
AKTUALITY V ONKOLOGII ONCOLOGY HIGHLIGHTS	486



Tyverb[®] v kombinaci s kapecitabinem nebo letrozolem pro léčbu pacientek s metastatickým HER2 pozitivním karcinomem prsu¹



Citace: 1. Souhrn údajů o přípravku Tyverb[®], GlaxoSmithKline, červenec 2011

ZKRAČENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

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

omezené údaje o podávání přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Hlášený případ snížené ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je v rozmezí stanovených norm. hodnot a během léčby je třeba je kontrolovat. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s léčbou. Pozorováno prodloužení intervalu QTc. Doporučeno vyšetřit QT (EKG) před léčbou a dále sledovat. Doporučeno sledovat příznaky plicní toxicity: dušnost, kašel a horečku. Pulmonární toxicita může vést ke vzrůstu respiračního selhání. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s přípravkem Tyverb. Opatrnost je nezbytná u pacientů se středně až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Transaminázy, bilirubin a ALP mají být zhodnoceny před léčbou a dále se doporučuje kontrolovat je měsíčně nebo podle potřeby. Pacienti by měli být informováni o riziku hepatotoxicity. Hlášen byl průjem, včetně těžkého, následkem závažné dehydratace zaznamenané i u několika případů akutního renálního selhání. Doporučeno zaznamenat bránní symptomatologii před léčbou a poučit pacienty, že mají lékaře neprodleně informovat o střevních potížích. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout podávání přípravku Tyverb se silnými inhibitory a induktory CYP3A4. S opatrností podávat se středně silně působícími inhibitory CYP3A4. Tyverb je substrátem pro P-gp a BCRP. Grapefruitová šťáva a látky zvyšující pH žaludku se nemají podávat současně s přípravkem Tyverb. Inhibitory protonové pumpy mohou snižovat absorpci a rozpustnost lapatinibu. Současné podání s irinotekanem (ve FOLFIRI) mělo za následek zhruba 40 % nárůst AUC aktivního metabolitu irinotekanu. Při užívání přípravku Tyverb v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) je možná těžká neutropenie s průjemem. Současné podávání přípravku Tyverb s kapecitabinem, letrozolem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farma-kinetiku těchto látek (nebo metabolitů

kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Potenciální riziko pro člověka není známo. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Tyverb se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U kojících žen, které jsou léčeny přípravkem Tyverb, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestézie (PPE) a vyrážka, akneiformní dermatitida. Incidence PPE ve skupině užívající přípravek Tyverb s kapecitabinem podobná incidenci ve skupině se samotným kapecitabinem, dále dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, zarudnutí kůže, alopecie, pruritus, bolesti končetin, zad, nespavost, únava, astenie. **Časté:** snížení ejekční frakce levé srdeční komory (1 %), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita, změny nehtů, paronychia, zácpa. **Méně časté:** Intersticiální plicní nemoc, epistaxe, kašel, dyspnoe. **Vzácné:** Hypersenzitivní reakce, anafylaxe. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor tyrosinkinázových receptorů ErbB1 a ErbB2. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** V blistru nebo lahvičce po 70, 84 nebo 140 tabletách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. Č.:** EU/1/07/440/001-003. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 15. 7. 2011. **DOSTUPNOST:** Lék je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 1. 2012. **GlaxoSmithKline s.r.o.,** Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, tel: 222 001 111, fax: 222 001 444, e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.gsk.cz

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 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 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 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 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 s syndromem pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukémií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFRα. Dospělých pacientů s Kit (CD 117) pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními stromálními nádory žilavého 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 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 přerušování 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 vyskytl případ 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 neměly užívat kojící matky. *U dětí a jedinců v prepubertálním věku užívajících imatinib byly hlášeny případy retardace růstu, proto je doporučené 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, rozptíl břicha, gastro-ezofageální reflux, zácpa, suchý v ústech, gastritida, zvýšení jaterních enzymů, pruritus, otok obličejů, 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.

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

Molekulární podstata Waldenströmovy makroglobulinemie

Molecular Basis of Waldenström Macroglobulinemia

Ševčíková S., Novák L., Kubiczková L., Dementyeva E., Říhová L., Hájek R.

Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno

Souhrn

Waldenströmová makroglobulinemie je raritní lymfoproliferativní onemocnění ze skupiny lymfomů vyskytující se s četností asi tří případů na milion osob. Podíl na všech krevních nádorových onemocněních je 1 až 2 %. Toto onemocnění je charakterizováno infiltrací kostní dřeně klonálními B lymfocyty a přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM v séru. Waldenströmová makroglobulinemie stále zůstává nevyléčitelným onemocněním s mediánem přežití 5 let. Molekulární podstata onemocnění je neobjasněná, i když delece 6q, trizomie chromozomů 4 a 8, delece 13q a zvýšená exprese IL-6 se zdají být typické pro toto onemocnění. Nejvýznamnějšími změnami na úrovni mikroRNA se zdají být zvýšená exprese miR-155 a snížená exprese miR-9*. Souhrn současných znalostí o molekulární podstatě WM je předmětem této práce.

Klíčová slova

Waldenströmová makroglobulinemie – IL-6 – SDF-1 – B-LyS – PI3K/Akt – NF-κB – JAK/STAT

Summary

Waldenström macroglobulinemia is a rare lymphoproliferative disease that is currently classified into lymphomas with incidence of 3 cases per million. This disease comprises about 1–2% of hematological malignancies and is characterized by infiltration of malignant B cells into the bone marrow and presence of monoclonal immunoglobulin IgM in serum. WM is still an incurable disease with median survival of 5 years. Molecular basis of this disease remains unclear even though deletion of 6q, trisomy of chromosomes 4 and 8, deletion of 13q and increased expression of IL-6 seem to be typical for this disease. The most important changes of microRNA are increased expression of miR-155 and decreased expression of miR-9*. This work aims to describe current knowledge about the molecular basis of this disease.

Key words

Waldenström macroglobulinemia – interleukin-6 – SDF-1 protein – B-LyS – PI3K/Akt – NF-κB – JAK/STAT

Tato práce byla podpořena výzkumnými projekty: Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy MSM0021622434, Grantové agentury ČR GAP304/10/1395 a Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví NT11154, NT12130 a NT13190.

This study was supported by scientific program of the Czech Ministry of Education, Youth and Sports No. MSM0021622434, by grant of Czech Science Foundation No. GAP304/10/1395 and by grants of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT11154, NT12130 and NT13190.

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.



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

Obdrženo/Submitted: 29. 8. 2012
Přijato/Accepted: 7. 10. 2012

Úvod

V roce 1944 švédský profesor Jan Gosta Waldenström popsal případy dvou pacientů s krvácením z dutiny ústní a nosní, zvětšenými mízními uzlinami, sníženým počtem červených krvinek a krevních destiček, zvýšeným stupněm sedimentace červených krvinek, vysokou viskozitou séra a zvýšeným počtem lymfoidních buněk v kostní dřeni [1]. Dále si všiml, že pacienti nepocítují bolest v kostech a ani kardiograf neobsahuje žádný nálezy, který je charakteristický pro mnohočetný myelom. Vysokou viskozitu krve připsal abnormální hladině vysokomolekulárních sérových proteinů. Toto prvotní pozorování položilo základy výzkumu onemocnění, jež nese jeho jméno – Waldenströмова makroglobulinemie (WM).

WM je lymfoproliferativní onemocnění lymfoplazmatických buněk charakterizované zvýšenou expresí imunoglobulinu IgM [2]. Jedná se o raritní onemocnění, které svojí četností zaujímá 1–2 % krevních nádorových onemocnění. Tato nemoc se nejčastěji vyskytuje mezi 63. a 68. rokem života a její incidence s rostoucím věkem stoupá [3]. Zvyšující se podíl nových případů u starších osob lze interpretovat jako výsledek postupné poruchy imunitního systému.

Mezi klinické příznaky této nemoci patří chronická únava, krvácení z dutiny ústní a nosní, bolesti hlavy, kožní purpura a neuropatie. V současné době je WM stále nevyléčitelné onemocnění s mediánem přežití 5 let. Z tohoto důvodu se léčba zaměřuje hlavně na potlačení příznaků s minimálním poškozením vnitřních orgánů [2].

Doposud bylo vydáno mnoho publikací popisujících klinické výsledky léčby WM, stále přibývá aplikací molekulárně-biologických přístupů, které by mohly blíže objasnit biologickou podstatu a progresi nemoci, nicméně kompletní pochopení genetického základu a aktivity klíčových signálních drah u WM stále chybí. V tomto článku shrnujeme současné znalosti o molekulární podstatě onemocnění.

Genetické abnormality

Nízký proliferační index buněk WM byl historicky největším problémem při stu-

diu genetické podstaty onemocnění. První nahlédnutí do genomu WM umožnily přístupy klasické cytogenetiky, které však byly často neúspěšné z důvodu nízké rozlišovací schopnosti a požadavku na dělící se buňky [4,5]. Teprve nástup nových technik umožňujících analýzu buněk v interfázi (I-FISH) nebo celogenomový přístup jako GEP, a-CGH nebo sekvenování dovolily provádět pokusy bez nutnosti dělení buněk. Srovnávací celogenomové přístupy umožňují kompletní testování na úrovni DNA, RNA a mikroRNA (miRNA). Mezi nalezené abnormality u WM patří jak cytogenetické změny, tak změny postihující expresi kódujících genů nebo nekódujících RNA, jako jsou mikroRNA.

Cytogenetické aberace

Delece dlouhého raménka chromozomu 6 byla pomocí metody FISH v různých studiích pozorována jako nejčastější strukturální aberace u WM. Pacienti s bezpříznakovou formou makroglobulinemie mají delecí 6q rychleji přecházejí do symptomatické formy nemoci [6]. V další práci bylo zjištěno, že tato delece není přítomna u MGUS typu IgM, zatímco se vyskytovala u 55 % případů WM. Přítomnost delece 6q tedy může odlišit WM od IgM MGUS [7].

Trizomie dlouhých ramének chromozomu 4 a 8 se zdají být specifickými chromozomálními aberacemi WM. Byly identifikovány u 12 %, respektive 10 % pacientů s WM, zatímco u ostatních příbuzných lymfoproliferativních onemocnění tyto aberace pozorovány nebyly. Trizomie chromozomu 4 byla identifikována nezávisle na stavu 6q chromozomu. Bohužel zatím na 4q a 8q nebyly nalezeny žádné potenciálně důležité geny pro patofyziologii WM [8].

Mezi další nalezené abnormality patří delece 13q detekované u osob s pokročilou chorobou a výskyt trizomie chromozomu 5 v méně než 10 % případů [7]. Ostatní aberace typické pro příbuzná lymfoproliferativní onemocnění, jako např. ztráta RB1 nebo přesmyk lokusu pro těžký řetězec imunoglobulinu IgM, byly detekovány vzácně v 9–16 %, resp. 3–14 % [7,9].

Deregulace genů a proteinů u WM

Komplexní vyšetření základních molekulárních změn u WM bylo umožněno za-

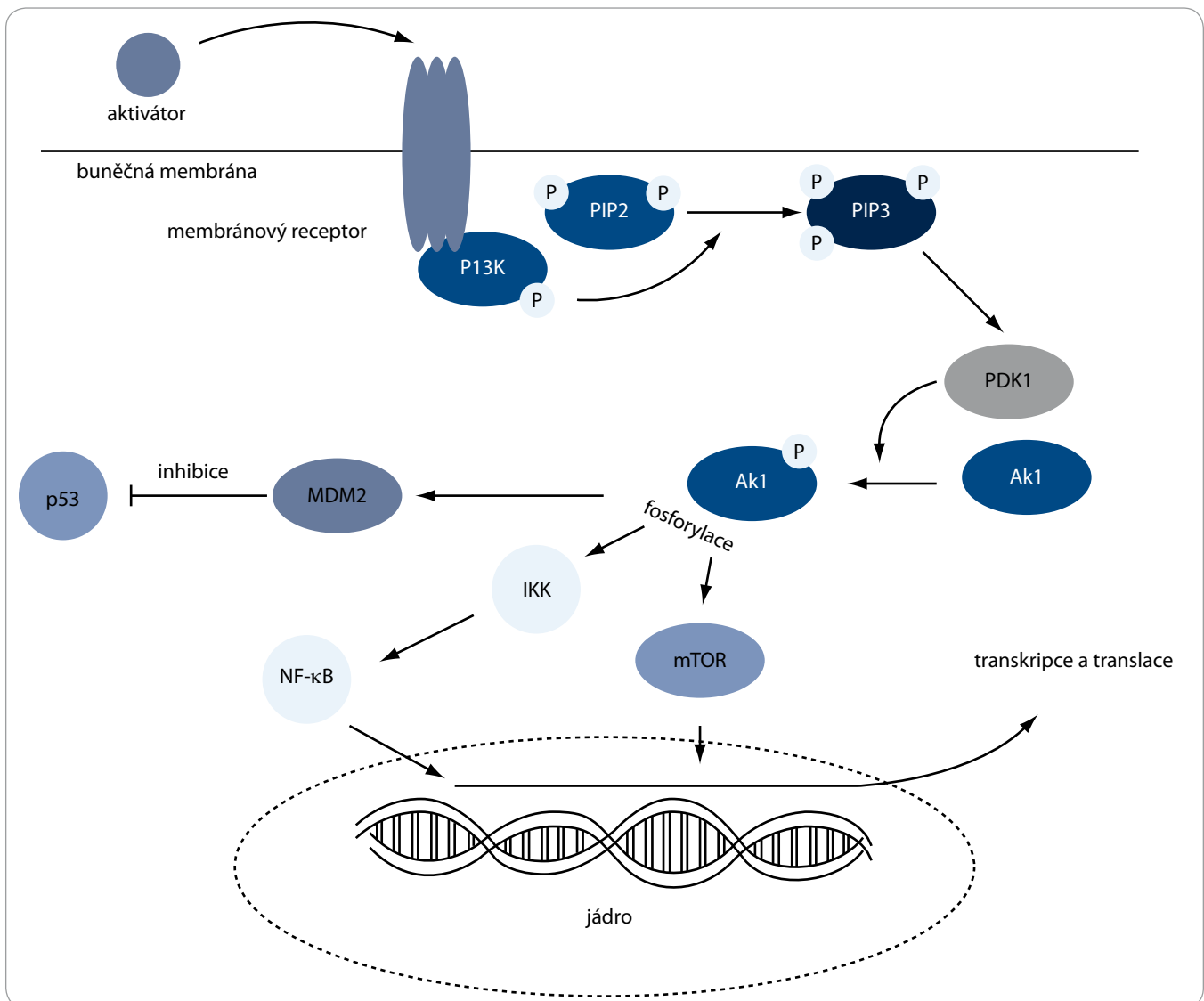
vedením analýzy genové exprese. Zatím bylo publikováno málo prací, které by se zabývaly změnami genové exprese, které by odlišily WM od ostatních onemocnění. V jedné z těchto prací bylo popsáno celkem 73 genů, jejichž exprese se lišila ve srovnání se zdravými kontrolami, ale i CLL a MM. Z těchto 73 genů mělo 48 genů zvýšenou a 25 sníženou expresi. Výrazně nejvyšší expresi měl gen pro cytokin IL-6 [10]. Klonální buňky B lymfocytů u pacientů s WM spontánně diferencují *in vitro* na plazmatické buňky právě pomocí IL-6. Tento objev vede k přesvědčení, že hladina IL-6 může být markerem odrážejícím postižení a odpověď na léčbu WM [11]. Nicméně vzhledem k posttranslačním úpravám neodpovídá profil genové exprese vždy změnám na úrovni hladin proteinů [12].

Nově bylo metodou celogenomového sekvenování vzorků 30 pacientů s WM zjištěno, že až 26 případů mělo mutaci v genu *MYD88*, která vede k změně leucinu za prolin v kodonu 265 (L265P). Mutace v *MYD88* genu by mohla být potenciálním markerem odlišujícím WM od jiných lymfoproliferativních onemocnění [13,14].

Pomocí proteomické analýzy bylo nalezeno celkem 185 polypeptidů, které mají zvýšenou (111/185) nebo sníženou (74/185) hladinu. Mezi těmito deregulovanými proteiny se nacházely polypeptidy zapojené do regulace buněčného cyklu (CDK2), histon deacetylázy (HDAC3) a modulátory apoptózy [15].

Z různých genů lokalizovaných na 6q21 je *BLIMP-1* považován za důležitý ve vývoji WM. Je to nádorový supresor, hlavní regulátor proliferace a diferenciace B lymfocytů. Usnadňuje přechod ze zralého B lymfocytu do buňky plazmatické. Částečná nebo úplná ztráta tohoto genu vede k predispozici k lymfoproliferativním onemocněním, jako například WM [16–18].

Mezi další geny umístěné na 6q patří *TNFAIP3*, který kóduje A20, což je protein se strukturou zinkového prstu, který působí jako negativní regulátor signální dráhy NF-κB [8]. Svojí činností negativně reguluje některé proteiny, jako např. TRAF6 nebo IKKγ, které aktivují IκB kinázu [19,20]. Bialelické delece nebo in-



Obr. 1. PI3K/Akt signální dráha. Aktivace této dráhy je zahájena na cytoplazmatické membráně, kde PI3K fosforyluje PIP2 na PIP3. Ten následně naváže kinázu Akt k membráně, kde dochází k její fosforylaci pomocí PDK1. Po těchto dvou fosforylacích Akt zaujme aktivní konformaci a pokračuje ve fosforylování proteinů, které jsou zapojené v různých buněčných procesech, jako jsou stimulace proliferace nebo inhibice apoptózy.

aktivující mutace tohoto negativního regulátoru mají za následek aktivaci NF-κB [8].

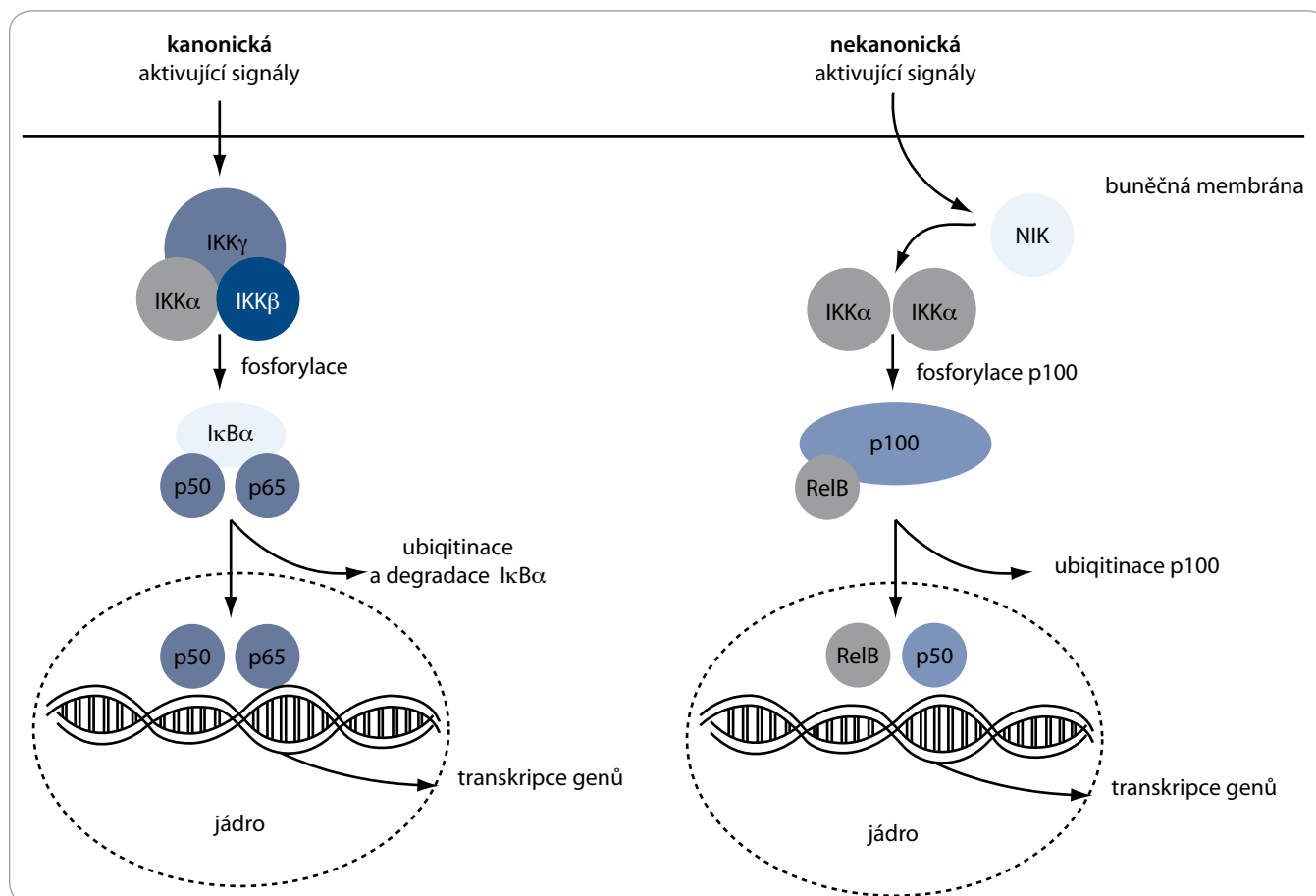
Dalším genem ovlivňujícím NF-κB signální dráhu je *TRAF3*. Ten kóduje ubiquitin ligázu, která hraje důležitou roli v negativní regulaci nekanonické dráhy NF-κB [21]. Ztráta *TRAF3* vede k akumulaci serin/treonin proteinkinázy NIK, což aktivuje nekanonickou dráhu NF-κB [22].

MikroRNA s pozměněnou expresí u WM

MikroRNA (miRNA) jsou krátké nekódující řetězce RNA dlouhé 21–25 nuk-

leotidů, které se podílejí jak na regulaci proliferace, diferenciace a apoptózy [23], tak na iniciaci a progresi nádorů [24]. U pacientů s WM byla zjištěna deregulovaná exprese některých miRNA, a to především zvýšená exprese miR-363*, miR-206, miR-494, miR-155, miR-184, miR-542-3p a snížená exprese miR-9* [25]. Významnou roli hraje miR-155. Její onkogenní funkce přispívá ke zvýšení exprese inhibitorů cyklin-dependentních kináz (p18, p19, p21, p27), snížení exprese cyklin-dependentních kináz CDK-2, CDK-4, CDK-6 a cyklinů D1, D2, D3 a E a nakonec zvýšení exprese

p53 a snížení exprese jeho negativního regulátoru Mdm2 [26]. Snížením hladiny miR-155 byla u WM redukována adheze, migrace i proliferace nádorových buněk. Dále bylo zjištěno, že zvýšená exprese miR-206 a snížená exprese miR-9* ovlivňují transkripci genů zodpovědných za modifikaci histonů. Obnovení hladiny miR-9* pomocí transfekce prekurzorů miRNA do buněk WM vedlo k indukci cytotoxicity u buněk WM. Tato zjištění by se dala v budoucnu potenciálně využít pro výrobu syntetických miRNA jako nové varianty léčby pacientů s WM [25,27].



Obr. 2. Kanonická a nekanonická signální dráha NF-κB. V regulaci NF-κB komplexů jsou zahrnuty dvě signální dráhy (kanonická a nekanonická), které jsou zodpovědné za aktivaci p50 a p52 z jejich inaktivních precursorů p105 a p100. Ústředním inhibitelem u obou drah je IKKα. Její fosforylace vede k degradaci inhibitoru a tím i aktivaci komplexů transkripčních faktorů, které mohou následně putovat do jádra a řídit transkripci některých genů.

Signální dráhy dysregulované u WM

Interakce buněk WM s kostní dřeninou vede k aktivaci signálních drah, jako jsou PI3K/Akt, NF-κB a JAK/STAT. Tyto dráhy jsou rozhodující pro buněčnou proliferaci, buněčný cyklus, rezistenci na léky, stejně tak jako pro šíření a migraci buněk [28–31].

PI3K/Akt signální dráha

U pacientů s WM byla pozorována zvýšená hladina proteinů PI3K/Akt signální dráhy (obr. 1) [15]. Mezi nejvýznamnější substráty serin/treonin kinázy Akt patří kináza mTOR. Jedním z mechanismů, kterým může Akt přispívat k rozvoji nádorových buněk, je vliv na progresi buněčného cyklu ve spojení s jeho možnou antiapoptotickou aktivitou [32]. Buněčnou progresi řídí zvýšením exprese mRNA, které kódují pozitivní regulátory

buněčného cyklu, jako jsou např. cyklin D1 a c-Myc, nebo naopak snížením exprese negativních regulátorů, jako jsou např. inhibitory cyklin-dependentních kináz [33].

Kináza Akt mimo jiné fosforyluje také Mdm2, což je hlavní inhibitor transkripčního faktoru p53 [34]. Protein p53 transkripčně aktivuje expresi p21, který inhibuje cyklin-dependentní kinázy [35]. To má za následek sníženou fosforylaci pRb (retinoblastoma protein), který inhibuje transkripční faktor E2F. Tím je znemožněna exprese genů, které jsou nutné pro vstup do S-fáze buněčného cyklu [36]. Kromě zastavení buněčného cyklu může p53 také indukovat tvorbu proteinů, které dokážou uvolnit apoptické signály z mitochondrií do cytoplazmy. Poté následuje kaskáda dějů vedoucích k buněčné smrti [37]. V tomto případě PI3K/Akt signální dráha inhibuje aktivitu p53

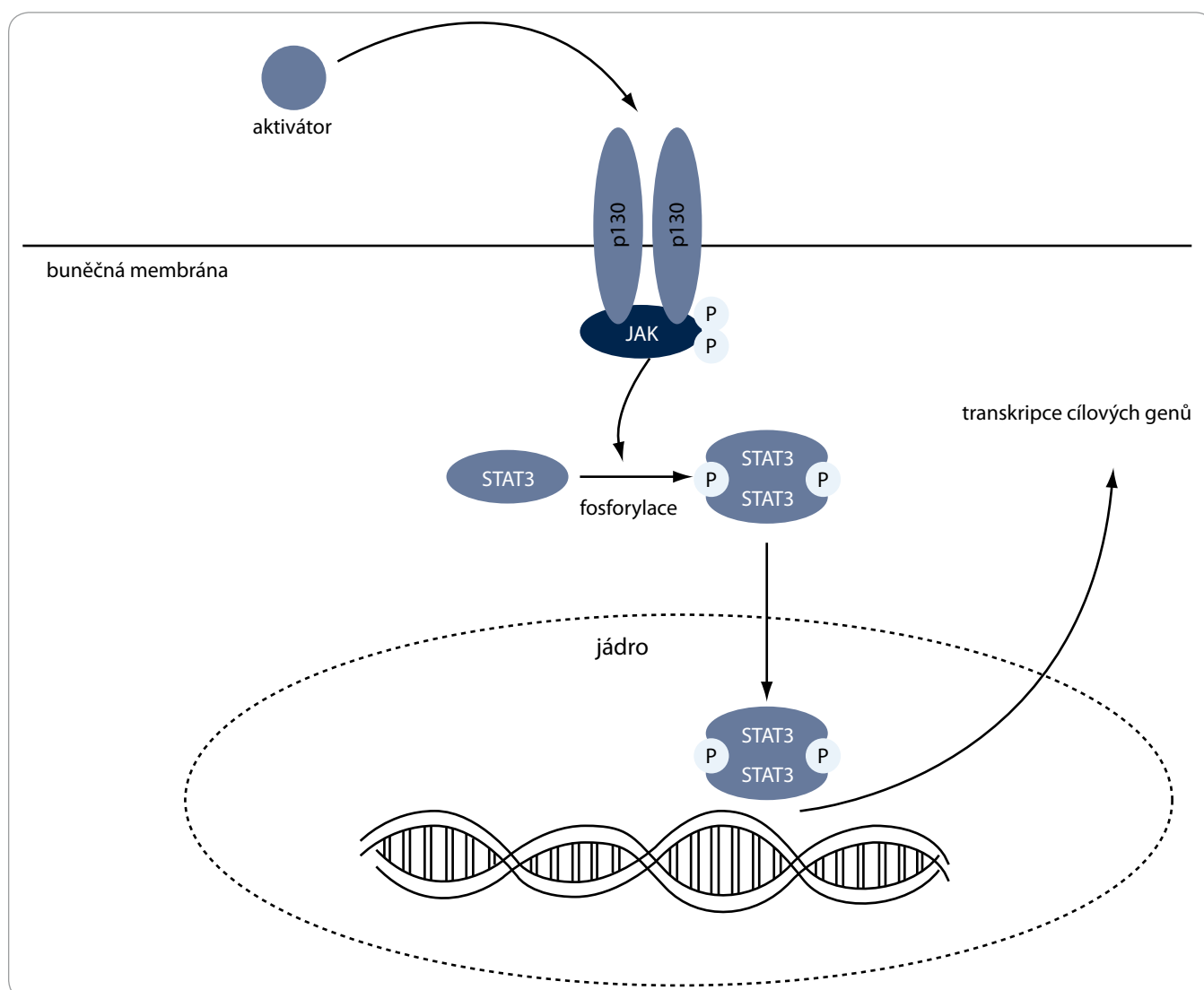
transkripčního faktoru, což má za následek umlčení apoptických signálů [38].

NF-κB signální dráha

Signální dráha NF-κB (obr. 2) zahrnuje skupinu transkripčních faktorů, které regulují transkripci stovek genů ovlivňujících záněty, vrozenou imunitu, růst buněk a apoptózu [39]. Přestože data o jeho působení u WM jsou omezená, existují důkazy, že NF-κB signální dráha je v buňkách WM aktivována [40,41].

Důležitým aktivátorem této dráhy je proteinkináza Akt, která nepřímo aktivuje NF-κB pomocí fosforylace IκB kinázy alfa (IKKα), čímž způsobí degradaci inhibitoru IκBα, který je ubiquitován a degradován protazomem [42,43].

Transkripčními faktory dráhy NF-κB jsou homo a heterodimery z rodiny Rel proteinů: NF-κB1 (p50), NF-κB2 (p52), RelA (p65), RelB a c-Rel. V regulaci NF-κB



Obr. 3. JAK/STAT signální dráha. Po navázání aktivátoru na buněčný receptor gp130 je aktivována JAK, která následně fosforyluje transkripční faktor STAT. Ten je translokován do jádra, kde zprostředkovává expresi genů, které inhibují apoptózu, podporují buněčný cyklus a zvyšují rezistenci na chemoterapeutické látky.

komplexů jsou zahrnuty dvě signální dráhy (kanonická a nekanonická), které jsou zodpovědné za aktivaci p50 a p52 z jejich inaktivních prekurzorů p105 a p100 [44,45]. Aktivace těchto drah má za následek translokaci p50/RelA a p52/RelB komplexů do jádra a následnou transkripční aktivaci cílových genů, které mimo jiné zvyšují přežití buňky, inhibují apoptózu a omezují činnost proteinů z proapoptické rodiny BCL-2 [46–48].

JAK/STAT signální dráha

Hatjiharissi et al (2007) ve své studii zjistili zvýšené množství proteinů JAK a STAT u WM ve srovnání se zdravými kontrolami [15]. Svojí aktivitou tato signální

dráha navozuje expresi genů podílejících se na potlačení apoptózy, progresi buněčného cyklu a rezistenci na chemoterapeutické látky [49,50]. Některé studie nasvědčují tomu, že stimulace této dráhy může taktéž hrát důležitou roli ve zvýšené produkci IgM u WM [51].

JAK/STAT signální dráha (obr. 3) může být aktivována cytokiny produkovanými jak samotnými nádorovými buňkami, tak i zdravými buňkami nádorového mikroprostředí [52]. Mechanismus aktivace této dráhy je asi nejlépe popsán pomocí cytokinu IL-6 [53]. Po navázání IL-6 na buněčný receptor gp130 je pomocí JAK fosforylace aktivován transkripční faktor STAT, který v jádře zprostředkovává ex-

presi mnoha genů. Trvale fosforylovaný STAT mimo jiné interaguje s cytosolovými proteiny, což aktivuje některé další signální dráhy, které jsou aktivní u krevních nádorových onemocnění, jako jsou např. PI3K/Akt či MAPK/ERK [54–56].

Pouze intenzivní výzkum v této oblasti může v budoucnosti potvrdit a upřesnit vliv JAK/STAT signální dráhy na patogenezi WM, a to zejména efekt jejich cytokinů na zvýšenou sekreci IgM [51].

Mikroprostředí kostní dřeně u WM

Adhezivní molekuly

Mezi hlavní skupiny adhezivních molekul jsou řazeny adheziny patřící do ro-

diny imunoglobulinů, integriny, kadherine a selektiny [57–59]. Ukázalo se, že integriny jako např. VLA-4 a LFA-1 mají u WM zvýšenou expresi. Adheze buněk WM k fibronektinu a dále k endoteliálním a stromálním buňkám je regulována právě integrinem VLA-4. Ten mimo jiné interaguje s CXCR4, což naznačuje spojitost mezi adhezí a migrací. Navázání protilátky na VLA-4 vedlo k inhibici adheze k fibronektinu, stromálním a endoteliálním buňkám *in vitro* [60]. Potenciální klinické využití interakcí CXCR4 a VLA-4 u WM ještě nebylo dostatečně prozkoumáno [61].

Cytokiny

U WM bylo popsáno celkem 13 chemokinových receptorů CXC a CC. Nejvyšší exprese byla stanovena u CXCR4, jehož inhibice vedla ke značnému snížení migrace a adheze buněk WM. Ligand tohoto receptoru SDF-1 (označovaný i jako CXCL12) má vyšší expresi jak v kostní dřeni, tak v periferní krvi pacientů WM ve srovnání se zdravými kontrolami. SDF-1 je primárně produkován stromálními buňkami. Interakce SDF-1 s CXCR4 na povrchu buněk WM vede k migraci a adhezi těchto buněk do mikroprostředí kostní dřene [60,62].

Makrofágový zánětlivý protein (MIP-1 α) je členem CC chemokinové rodiny. Je produkován všemi hematopoetickými a stromálními buňkami. MIP-1 α je jedním z nejsilnějších aktivátorů osteoklastů a podílí se na patogenezi mnohočetného myelomu (MM) [63]. Právě osteoklasty jsou zodpovědné za tvorbu lytických lézí u MM. Naopak u WM byly lytické léze pozorovány jen vzácně, i přesto, že je hladina MIP-1 α u nemocných zvýšená [64,65]. Ojedinele byly pozorovány mikroskopické léze, které byly způsobeny abnormální remodelací kosti v blízkosti nádorových buněk WM [66]. Bylo prokázáno, že u MM je navíc zvýšená produkce DKK-1, což je protein produkováný nádorovými plazmatickými buňkami, který potlačuje aktivitu osteoblastů [67]. Tato zjištění podporují představu, že nadměrná resorpce kosti je u WM přítomná ve stejném rozsahu jako u MM, ale díky normální tvorbě kostní tkáně nedochází k tvorbě lytických lézí [66].

Další oblast zájmu u WM zaujímá stimulator B lymfocytů (BLyS), také známý jako B buněčný aktivující faktor z rodiny TNF [68]. Tento cytokin je exprimován na povrchu monocytů a je rozhodující pro udržování normálního vývoje B lymfocytů a homeostázy [69,70]. El Sawy et al (2006) zjistili, že hladina BLyS v séru je značně vyšší u pacientů s WM než u zdravých kontrol. Ať už samotný, nebo v kombinaci s některými cytokiny, svojí aktivitou podporuje sekreci IgM u nádorových buněk WM. Jeho inhibice má terapeutický potenciál a další výzkumy mohou potvrdit její léčebnou účinnost u pacientů s WM [71].

Enzymy

Src tyrozin kináza se účastní různých buněčných pochodů, jako proliferace, adheze, migrace, invazivita a usídlení buněk. Src je aktivována receptory růstových faktorů, cytokinovými receptory a fokální adhezivní kinázou (FAK) [72]. Src interaguje se sítí intracelulárních drah, včetně PI3K/Akt a JAK/STAT signalizace [73]. Ngo et al (2009) dokázali, že Src tyrozin kináza má u WM zvýšenou expresi, stejně jako je tomu u velkého počtu lidských nádorů. Navíc tato studie naznačuje, že Src tyrozin kináza řídí adhezi a migraci buněk WM [60].

Abnormální exprese hyaluronan syntázy (HAS) je uváděna jako možný patogenetický faktor u WM [74]. Hyaluronan se podílí na migraci a metastazování nádorových buněk. U 3 HAS izoenzymů detekovaných u člověka Adamia et al (2003) zjistili, že nadprodukce HAS1 a HAS3 hyaluronanového matrixu okolo WM buněk zamezuje jejich eliminaci imunitním systémem, a tím podporuje šíření onemocnění. Další práce dokládá, že jednonukleotidový polymorfismus v genu *HAS1* zvyšuje riziko vývoje WM [75].

Původ a imunofenotyp nádorových buněk WM

Imunofenotypový profil v kombinaci s přítomností somatické hypermutace genu pro těžký řetězec imunoglobulinu IgM, ale bez intraklonální diverzity nejvíce napovídá tomu, že nádorové buňky WM pocházejí z buněk posledního stadia diferenciace zralého B lymfocytu do

plazmatické buňky [76]. K tomuto nároku se přiklání i Walsh et al (2005), kteří ve své práci popsali, že klonální populace nádorových buněk WM je odvozena z B lymfocytů, které jsou zachyceny v germinálním centru těsně po somatické hypermutaci, ale ještě před terminální diferenciací do plazmatické buňky [77]. Klonální populace, dle stanovení povrchové a cytoplazmatické exprese lehkých Ig řetězců, je tvořena nejčastěji směsí zralých B lymfocytů diferencujících do lymfoplazmocytoidních buněk a méně zralých plazmocytů, přičemž zastoupení jednotlivých subpopulací se mezi jednotlivými pacienty liší. Klonální B lymfocyty, které u WM převažují, jsou charakteristické expresí povrchového imunoglobulinu IgM a dále exprimují typické pan-B znaky: CD19, CD20, CD22 a CD79a, u kterých může docházet ke snížení intenzity exprese. Exprese znaku CD27 i ostatních dále zmínovaných markerů je v rámci jednotlivých pacientů heterogenní. Na rozdíl od jiných B lymfoproliferací WM B lymfocyty obvykle neexprimují CD5, CD10, CD11c a CD23 [78]. Dalšími často se vyskytujícími znaky jsou CD25, CD27, FMC7 a CD52, nicméně exprese znaků CD103 a CD138 je vzácná [79]. Pro lymfoplazmocytoidní buňky je charakteristická silná exprese CD38 a častá pozitivita na CD20, zatímco CD138 chybí. Plazmocytární komponenta exprimuje znak CD138 s nižší intenzitou než normální PC, ale zachovává si expresi CD19 i CD27 a chybí CD56. Přestože se tedy jedná o klonální buňky, jejich fenotypový profil je obdobný jako u normálních PC.

Izolace jednotlivých subpopulací pomocí fluorescencí aktivovaného buněčného třídění (FACS) a jejich další studium může napomoci výzkumu molekulární podstaty onemocnění.

Závěr

Dnes je Waldenströмова makroglobulinemie definována pomocí WHO klasifikace jako lymfoplazmocytární lymfom infiltrující kostní dřeň, který produkuje monoklonální gamaglobulin typu IgM. Ke vzniku nádorových buněk zřejmě dochází během diferenciace posledního stadia B lymfocytu na plazmatickou buňku. Napovídá tomu jak imunofeno-

typ, tak i přítomnost somatické hypermutace genu pro těžký řetězec, které chybí intraklonální diverzita. Výzkum molekulární podstaty onemocnění v posledním desetiletí pomohl objasnit některé změny nádorových buněk, přesto doposud nebyla nalezena změna, která by jednoznačně definovala tuto chorobu. Nejčastější chromozomovou aberrací je delece 6q. Právě v této oblasti leží nádorový supresor *BLIMP-1*, který hraje důležitou roli při přechodu zralého B lymfocytu do plazmatické buňky. Dalšími důležitými geny v patofyziologii WM jsou *TRAF3* a *TNFAIP3*. Delece těchto dvou genů způsobuje aktivaci NF- κ B signální dráhy, což má za následek inhibici apoptózy u nádorových buněk WM. Nejvýznamnějšími změnami na úrovni miRNA se zdají být zvýšená exprese miR-155 a snížená exprese miR-9*. V dnešní době je největší výzvou najít nové strategie pro léčbu WM a právě signální dráhy zahrnující *MYD88*, NF- κ B a Akt-mTOR se zdají být slibnou cestou pro nalezení nových terapeutických cílů. Faktem zůstává, že další *in vitro* a *in vivo* pokusy jsou nutné k plnému porozumění patogeneze tohoto značně heterogenního onemocnění.

Literatura

- Waldenström JG. Incipient myelomatosis or 'essential' hyperglobulinemia with fibrinogenopenia: a new syndrome? *Acta Med Scand* 1944; 117: 216–222.
- Adam Z, Smardová J, Ščudla V. Waldenströmova makroglobulinemie: klinické projevy a diferenciální diagnostika a prognóza nemoci. *Vnitř Lék* 2007; 53(12): 1325–1337.
- Groves FD, Travis LB, Devesa SS et al. Waldenström's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States, 1988–1994. *Cancer* 1998; 82(6): 1078–1081.
- Schop RF, Kuehl WM, Van Wier SA et al. Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002; 100(8): 2996–3001.
- Mansoor A, Medeiros LJ, Weber DM et al. Cytogenetic findings in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. Chromosomal abnormalities are associated with the polymorphous subtype and an aggressive clinical course. *Am J Clin Pathol* 2001; 116(4): 543–549.
- Dimopoulos M, Gika D, Zervas K et al. The international staging system for multiple myeloma is applicable in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1809–1813.
- Schop RF, Jalal SM, Van Wier SA et al. Deletions of 17p13.1 and 13q14 are uncommon in Waldenström macroglobulinemia clonal cells and mostly seen at the time of disease progression. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 132(1): 55–60.
- Braggio E, Keats JJ, Leleu X et al. High-resolution genomic analysis in Waldenström's macroglobulinemia identifies disease-specific and common abnormalities with marginal zone lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(1): 39–42.
- Chang H, Samiee S, Li D et al. Analysis of IgH translocations, chromosome 13q14 and 17p13.1(p53) deletions by fluorescence in situ hybridization in Waldenström's macroglobulinemia: a single center study of 22 cases. *Leukemia* 2004; 18(6): 1160–1162.
- Chng WJ, Schop RF, Price-Troska T et al. Gene-expression profiling of Waldenström macroglobulinemia reveals a phenotype more similar to chronic lymphocytic leukemia than multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(8): 2755–2763.
- Hatzimichael EC, Christou L, Bai M et al. Serum levels of IL-6 and its soluble receptor (sIL-6R) in Waldenström's macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 2001; 66(1): 1–6.
- Chen G, Gharib TG, Huang CC et al. Discordant protein and mRNA expression in lung adenocarcinomas. *Mol Cell Proteomics* 2002; 1(4): 304–313.
- Hunter Z, Xu L, Zhou Y et al. Whole-Genome Sequencing Results From 30 Patients with Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2011; 118: Abstract 434.
- Xu L, Sohani AR, Arcaini L et al. A Somatic Variant in MYD88 (L265P) Revealed by Whole Genome Sequencing Differentiates Lymphoplasmacytic Lymphoma From Marginal Zone Lymphomas. *Blood* 2011; 118: Abstract 261.
- Hatjiharissi E, Ngo H, Leontovich AA et al. Proteomic analysis of waldenström macroglobulinemia. *Cancer Res* 2007; 67(8): 3777–3784.
- Turner CA Jr, Mack DH, Davis MM. Blimp-1, a novel zinc finger-containing protein that can drive the maturation of B lymphocytes into immunoglobulin-secreting cells. *Cell* 1994; 77(2): 297–306.
- Schebesta M, Heavey B, Busslinger M. Transcriptional control of B-cell development. *Curr Opin Immunol* 2002; 14(2): 216–223.
- Calame KL. Plasma cells: finding new light at the end of B cell development. *Nat Immunol* 2001; 2(12): 1103–1108.
- Boone DL, Turer EE, Lee EG et al. The ubiquitin-modifying enzyme A20 is required for termination of Toll-like receptor responses. *Nat Immunol* 2004; 5(10): 1052–1060.
- Wang YY, Li L, Han KJ et al. A20 is a potent inhibitor of TLR3- and Sendai virus-induced activation of NF- κ B and ISRE and IFN- β promoter. *FEBS Lett* 2004; 576(1–2): 86–90.
- Hauer J, Püschner S, Ramakrishnan P et al. TNF receptor (TNFR)-associated factor (TRAF) 3 serves as an inhibitor of TRAF2/5-mediated activation of the noncanonical NF- κ B pathway by TRAF-binding TNFRs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(8): 2874–2879.
- He JQ, Zarnegar B, Oganessian G et al. Rescue of TRAF3-null mice by p100 NF- κ B deficiency. *J Exp Med* 2006; 203(11): 2413–2418.
- Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomir-microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(4): 259–269.
- Hunter MP, Ismail N, Zhang X et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One* 2008; 3(11): e3694.
- Roccaro AM, Sacco A, Chen C et al. MicroRNA expression in the biology, prognosis and therapy of Waldenström Macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113(18): 4391–4402.
- Tam W, Dahlberg JE. miR-155/BIC as an oncogenic microRNA. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45(2): 211–212.
- Roccaro AM, Sacco A, Jia X et al. microRNA-dependent modulation of histone acetylation in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2010; 116(9): 1506–1514.
- Damiano JS, Dalton WS. Integrin-mediated drug resistance in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2000; 38(1–2): 71–81.
- Pagnucco G, Cardinale G, Gervasi F. Targeting multiple myeloma cells and their bone marrow microenvironment. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1028: 390–399.
- Hideshima T, Chauhan D, Richardson P et al. NF- κ B as a therapeutic target in multiple myeloma. *J Biol Chem* 2002; 277(19): 16639–16647.
- Anderson KC. Novel biologically based therapies for myeloma. *Cancer J* 2001; 7 (Suppl 1): S19–S23.
- Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004; 18(16): 1926–1945.
- Gera JF, Mellinghoff IK, Shi Y et al. AKT activity determines sensitivity to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors by regulating cyclin D1 and c-myc expression. *J Biol Chem* 2004; 279(4): 2737–2746.
- Momand J, Zambetti GP, Olson DC et al. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell* 1992; 69(7): 1237–1245.
- El-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM et al. WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. *Cancer Res* 1994; 54(5): 1169–1174.
- Chellappan SP, Hiebert S, Mudryj M et al. The E2F transcription factor is a cellular target for the RB protein. *Cell* 1991; 65(6): 1053–1061.
- Villunger A, Michalak EM, Coultas L et al. p53- and drug-induced apoptotic responses mediated by BH3-only proteins puma and noxa. *Science* 2003; 302(5647): 1036–1038.
- Ogawara Y, Kishishita S, Obata T et al. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. *J Biol Chem* 2002; 277(24): 21843–21850.
- Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF- κ B. *Genes Dev* 2004; 18(18): 2195–2224.
- Leitch D, Barrans SL, Jack AS et al. Dysregulation of apoptosis in Waldenström's macroglobulinemia does not involve nuclear factor kappa B activation. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 161–164.
- Merzianu M, Jiang L, Lin P et al. Nuclear BCL-10 expression is common in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia and does not correlate with p65 NF- κ B activation. *Mod Pathol* 2006; 19(7): 891–898.
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V et al. Biologic sequelae of nuclear factor-kappaB blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002; 99(11): 4079–4086.
- Hideshima T, Nakamura N, Chauhan D et al. Biologic sequelae of Interleukin-6 induced PI3-K/Akt signaling in multiple myeloma. *Oncogene* 2001; 20(42): 5991–6000.
- Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF- κ B puzzle. *Cell* 2002; 109 (Suppl): S81–S96.
- Senfteleben U, Cao Y, Xiao G et al. Activation by IKK- α of a second, evolutionary conserved, NF- κ B signaling pathway. *Science* 2001; 293(5534): 1495–1499.
- Karin M, Cao Y, Greten FR et al. NF- κ B in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(4): 301–310.
- Bassères DS, Baldwin AS. Nuclear factor-kappaB and inhibitor of kappaB kinase pathways in oncogenic initiation and progression. *Oncogene* 2006; 25(51): 6817–6830.
- Courtis G, Gilmore TD. Mutations in the NF- κ B signaling pathway: implications for human disease. *Oncogene* 2006; 25(51): 6831–6843.
- Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM et al. Constitutive activation of Stat3 signaling confers resistance to apoptosis in human U266 myeloma cells. *Immunity* 1999; 10(1): 105–115.
- Epling-Burnette PK, Liu JH, Catlett-Falcone R et al. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression. *J Clin Invest* 2001; 107(3): 351–362.
- Hodge LS, Ansell SM. Jak/Stat pathway in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(1): 112–114.
- Yeh HH, Lai WW, Chen HH et al. Autocrine IL-6-induced Stat3 activation contributes to the pathogenesis of lung

- adenocarcinoma and malignant pleural effusion. *Oncogene* 2006; 25(31): 4300–4309.
53. Azevedo A, Cunha V, Teixeira AL et al. IL-6/IL-6R as a potential key signaling pathway in prostate cancer development. *World J Clin Oncol* 2011; 2(12): 384–396.
54. Harir N, Pecquet C, Kerenyi M et al. Constitutive activation of Stat5 promotes its cytoplasmic localization and association with PI3-kinase in myeloid leukemias. *Blood* 2007; 109(4): 1678–1686.
55. Kotecha N, Flores NJ, Irish JM et al. Single-cell profiling identifies aberrant STAT5 activation in myeloid malignancies with specific clinical and biologic correlates. *Cancer Cell* 2008; 14(4): 335–343.
56. Tawara K, Oxford JT, Jorczyk CL. Clinical significance of interleukin (IL)-6 in cancer metastasis to bone: potential of anti-IL-6 therapies. *Cancer Manag Res* 2011; 3: 177–189.
57. Poulain S, Ertault M, Leleu X et al. SDF1/CXCL12 (-801GA) polymorphism is a prognostic factor after treatment initiation in Waldenström macroglobulinemia. *Leuk Res* 2009; 33(9): 1204–1207.
58. Petit I, Goichberg P, Spiegel A et al. Atypical PKC-zeta regulates SDF-1-mediated migration and development of human CD34+ progenitor cells. *J Clin Invest* 2005; 115(1): 168–176.
59. Zhang XF, Wang JF, Matczak E et al. Janus kinase 2 is involved in stromal cell-derived factor-1 α -induced tyrosine phosphorylation of focal adhesion proteins and migration of hematopoietic progenitor cells. *Blood* 2001; 97(11): 3342–3348.
60. Ngo HT, Azab AK, Farag M et al. Src tyrosine kinase regulates adhesion and chemotaxis in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2009; 15(19): 6035–6041.
61. Ghobrial IM, Maiso P, Azab A et al. The bone marrow microenvironment in Waldenström macroglobulinemia. *Ther Adv Hematol* 2011; 2(4): 267–272.
62. Ngo HT, Leleu X, Lee J et al. SDF-1/CXCR4 and VLA-4 interaction regulates homing in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2008; 112(1): 150–158.
63. Oyajobi BO, Franchin G, Williams PJ et al. Dual effects of macrophage inflammatory protein-1 α on osteolysis and tumor burden in the murine 5TGM1 model of myeloma bone disease. *Blood* 2003; 102(1): 311–319.
64. Terpos E, Anagnostopoulos A, Kastritis E et al. Abnormal bone remodelling and increased levels of macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2006; 133(3): 301–304.
65. Rothschild BM, Ruhl F, Rothschild C. Skeletal clues apparently distinguishing Waldenström's macroglobulinemia from multiple myeloma and leukaemia. *Am J Hum Biol* 2002; 14(4): 532–537.
66. Marcelli C, Chappard D, Rossi JF et al. Histologic evidence of an abnormal bone remodeling in B-cell malignancies other than multiple myeloma. *Cancer* 1988; 62(6): 1163–1170.
67. Tian E, Zhan F, Walker R et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2483–2494.
68. Schneider P, MacKay F, Steiner V et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* 1999; 189(11): 1747–1756.
69. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104(4): 487–501.
70. Mackay F, Schneider P, Rennert P et al. BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 231–264.
71. ElSawa SF, Novak AJ, Grote DM et al. B-lymphocyte stimulator (BlyS) stimulates immunoglobulin production and malignant B-cell growth in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2006; 107(7): 2882–2888.
72. Ram PT, Iyengar R. G protein coupled receptor signaling through the Src and Stat3 pathway: role in proliferation and transformation. *Oncogene* 2001; 20(13): 1601–1606.
73. Parsons SJ, Parsons JT. Src family kinases, key regulators of signal transduction. *Oncogene* 2004; 23(48): 7906–7909.
74. Adamia S, Crainie M, Kriangkum J et al. Abnormal expression of hyaluronan synthases in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 165–168.
75. Adamia S, Treon SP, Reiman T et al. Potential impact of a single nucleotide polymorphism in the hyaluronan synthase 1 gene in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005; 5(4): 253–256.
76. Sahota SS, Forconi F, Ottensmeier CH et al. Origins of the malignant clone in typical Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 136–141.
77. Walsh SH, Laurell A, Sundström G et al. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia derives from an extensively hypermutated B cell that lacks ongoing somatic hypermutation. *Leuk Res* 2005; 29(7): 729–734.
78. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 110–115.
79. San Miguel JF, Vidrales MB, Ocio E et al. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30(2): 187–195.

Why Mitochondria are Excellent Targets for Cancer Therapy

Prečo sú mitochondrie vhodné ciele pre liečbu rakoviny

Tatarkova Z., Kuka S., Petras M., Racay P., Lehotsky J., Dobrota D., Kaplan P.

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

Summary

New insights into cancer cells – specific biological pathways are urgently needed to promote development of exactly targeted therapeutics. The role of oncoproteins and tumor suppressor proteins in proliferative signaling, cell cycle regulation and altered adhesion is well established. Chemicals, viruses and radiation are also generally accepted as agents that commonly induce mutations in genes encoding these cancer-inducing proteins, thereby giving rise to cancer. More recent evidence indicates the importance of two additional key factors imposed on proliferating cells – hypoxia and/or lack of glucose. These two additional triggers can initiate and promote the process of malignant transformation, when a low percentage of cells escape cellular senescence. Dysregulated cell proliferation leads to formation of cellular masses that extend beyond the resting vasculature, resulting in oxygen and nutrient deprivation. Resulting hypoxia triggers a number of critical adaptations that enable cancer cell survival. The process of apoptosis is suppressed and glucose metabolism is altered. Recent investigations suggest that oxygen depletion stimulates mitochondria to compensate increased reactive oxygen species (ROS). It activates signaling pathways, such as hypoxia-inducible factor 1, that promote cancer cell survival and tumor growth. During the last decade, mitochondria have become key organelles involved in chemotherapy-induced apoptosis. Therefore, the relationship between mitochondria, ROS signaling and activation of survival pathways under hypoxic conditions has been the subject of increased study. Insights into mechanisms involved in ROS signaling may offer novel ways to facilitate discovery of cancer-specific therapies.

Key words

mitochondria – cell death – energy metabolism – cell transformation

Súhrn

Nové trendy v liečbe rakoviny sa spájajú s rozvojom presne cielených terapeutík, s účinkom na rakovinové bunky a zameraním na špecifické biologické dráhy. Úloha onkoproteínov a tumor-supresorových proteínov v proliferatívnej signalizácii, regulácii bunkového cyklu a pozmenenej adhézie je už dobre preskúmaná. Chemické látky, vírusy a žiarenie sú tiež všeobecne prijímanými faktormi, ktoré vyvolávajú mutácie v génoch kódujúcich proteíny súvisiace s tvorbou rakoviny. Nedávne experimenty ukázali, že existujú dva nové kľúčové faktory pôsobiace na proliferujúce bunky – hypoxia a nedostatok glukózy. Tieto môžu iniciovať a podporovať proces malignej transformácie v malom množstve buniek, ktorým sa podarilo uniknúť bunkovému starnutiu. Neregulovaná bunková proliferácia vedie k tvorbe bunkovej masy presahujúcej svoje rezervy, čo znižuje množstvo kyslíka a živín. Vzniknutý stav hypoxie iniciuje ďalšie kľúčové úpravy, ktoré umožňujú prežitie nádorových buniek. Proces apoptózy je potlačený a metabolizmus glukózy pozmenený. Nedávne experimenty naznačili, že vyčerpanie zásob kyslíka stimuluje mitochondrie, aby spracovávali väčšie množstvá reaktívnych foriem kyslíka (ROS). Aktivujú sa tak signálne dráhy, ako je hypoxiu-indukujúci faktor 1, ktoré podporujú prežívanie nádorových buniek a rast nádorov. Mitochondrie sú čoraz častejšie považované za kľúčové orgány podieľajúce sa na chemoterapii, a preto je dôležité nájsť spôsob ako aktivovať apoptózu v mitochondriách za podmienok hypoxie, určiť vzťah medzi mitochondriami, ROS signalizáciou a procesmi aktivujúcimi prežívanie buniek. Každé nové zistenie môže otvoriť cestu pre pochopenie a odhalenie podstaty rakoviny a následné vytvorenie na mieru šitej terapie.

Kľúčové slová

mitochondria – bunková smrť – energetický metabolizmus – bunková transformácia

This study was supported by project „Center of Excellence for Research in Personalized Therapy (CEVPET)“, code: 2622012053, co-financed from EU sources and European Regional Development Fund, and by grant VEGA 1/0028/11 from the Ministry of Education and Science of the Slovak Republic.

Táto práca bola podporená projektom „Centrum excelentnosti pre výskum v personalizovanej terapii“ (CEVPET), ITMS: 2622012053, spolufinancovaným zo zdrojov EÚ a Európskeho fondu regionálneho rozvoja, a grantom VEGA 1/0028/11 Ministerstva školstva a vedy Slovenskej republiky.

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

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

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

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



Ing. Zuzana Tatarkova, PhD.

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

Submitted/Obdrženo: 2. 12. 2011

Accepted/Přijato: 31. 5. 2012

Introduction

Cells in the body that retain normal growth control will eventually undergo the process of cellular senescence leading to cellular turnover by their death and replacement. By contrast, cells undergoing the process of oncogenic transformation continue to survive as immortalized cells, leading to uncontrolled proliferation that is associated with tumor formation. More recently, a relationship between changes in mitochondrial function, associated ROS production and its involvement in the process of cellular senescence have become increasingly clear [1]. Interplay between mitochondrial ROS production and the role of oncoproteins and tumor suppressors in modulating mitochondrial function to promote malignant cell transformation and avoid senescence has also become apparent [2]. Numerous studies focused their attention to the physiological process of cell aging [3,4], which is accompanied by elevated ROS production. On the other side, ROS production is increased in malignant cells in part as result of oncogene signaling via the NADPH oxidase complex and by hypoxia-related mitochondrial ROS. Increased oxidant levels contribute to enhanced cell proliferation and apoptosis suppression. Two independent therapeutic strategies targeting these pathways are possible. One target of attack would be to increase ROS scavenging, thereby dampening hydrogen peroxide signaling and depressing tumor growth. An opposite approach would be to treat cells with agents that interfere with ROS scavenging, resulting in excess reactive products that would trigger apoptosis [5,6].

It has become evident that telomere and telomerase are main components of the stem cell ignition mechanism, providing a way to restrain cancer [7]. With aging, oxidative stress accelerates vascular endothelial cell telomere shortening [8]. This process is referred to as accelerated replicative senescence, when mild repeated oxidative stress induces telomeric DNA damage [9]. On the other hand, senescence can be telomere-independent, the so-called stress induced senescence, when it is triggered prematurely by sublethal oxidative stress indu-

cing non-telomeric DNA damages and growth arrest signals [10].

Tumor Cells and Glycolysis

Tumor cells and normal cells metabolize oxygen differentially. Because the activation of glycolysis in tumor cells is essential to prevent cell death induced by ATP depletion and H_2O_2 accumulation, the attenuation of glycolysis in tumor cells can induce their death. Normal cells would be less affected by this because they do not have increased glycolytic rates to ensure their survival [11,12]. Tumor cells exhibit profound genetic, biochemical and histological differences with respect to the original, nontransformed cellular types. In early studies on energy metabolism of tumor cells, it was proposed that enhanced glycolysis was induced by decreased oxidative phosphorylation. Since then, it has been indiscriminately applied to all types of tumor cells without an appropriate experimental evaluation and different findings [13]. The most notorious and well-known energy metabolism alteration in tumor cells is increased glycolytic capacity, even in the presence of high oxygen concentration [14]. It has been proposed that this increase in the glycolytic flux is a metabolic strategy of tumor cells to ensure survival and growth in environments with low oxygen concentrations [15]. The main mechanism responsible for the constant glycolytic flux is enhanced transcription of genes of several or all pathway enzymes and transporters, which is accompanied by an enhanced protein synthesis [16]. Experimental data have shown that in comparison to normal rat hepatocytes, all glycolytic enzymes are over-expressed by two- to four-fold while pyruvate kinase is over-expressed by ten-fold, hexokinase and phosphofructokinase type 1 are over-expressed up to 17- to 300-fold [17]. For human cervix HeLa cells, all enzymes are over-expressed by two- to seven-fold, with the exception of lactate dehydrogenase, which is expressed at a level sevenfold lower than in rat hepatocytes. However, for this last case, a more rigorous comparison should be made with normal uterine cervix epithelial cells [17]. One of the alternative

approaches, in addition to building up a complex set of DNA changes, evidence suggests that the development of any cancer requires an alteration in oxygen metabolism of tumor cells. Interestingly, this alteration in oxygen metabolism can make cancer cells vulnerable to therapeutic intervention. Their increased hydrogen peroxide level and higher dependence on glycolysis for their survival make tumor cells more susceptible than normal cells to treatment with prooxidant agents or glycolysis inhibitors [12]. Several mechanisms for the enhanced glycolysis in human and rodent fast-growing tumor cells have been advanced and documented [13]. It is:

- increase in the isoform expression of glycolytic enzymes and glucose transporters,
- decreased expression of mitochondrial oxidative enzymes and transporters,
- lowering in the amount of mitochondria per cell,
- inhibition of oxidative phosphorylation by glycolysis activation (Crabtree effect),
- increased amount in the natural inhibitor protein of the mitochondrial ATP synthase,
- higher sensitivity of mitochondrial DNA to oxidative stress.

Perhaps the prime driving mechanism for the enhanced glycolysis is activation, via the hypoxia inducible factor 1 (HIF-1), of the transcription and translation of glycolytic genes in tumor cells. HIF-1 is a transcription factor constituted by two subunits, HIF-1 α and HIF-1 β . Factor stability mostly depends on HIF-1 α . Under aerobic conditions, an active process of HIF-1 α degradation is promoted, whereas, in anaerobic conditions, this subunit becomes highly stable [18]. In addition to hypoxia, HIF-1 α may be induced under aerobic conditions by cytokines, growth factors, reactive oxygen species and nitric oxide; or by the energy metabolism intermediates: pyruvate, lactate and oxaloacetate [19]. HIF-1 α might be detected only in malignant tumors but not in normal, healthy tissues and benign tumors. The reason for this hypothesis is change on the level of the von Hippel-Lindau protein, a tumor suppress-

sor. Von Hippel-Lindau protein binds to HIF-1 α and induces its degradation, but in some aggressive tumors it is mutated, thus becoming ineffective in promoting HIF-1 α degradation [20,21]. Regardless of the oxygen level, metastatic tumor cell lines (breast MDA, DU145 prostate, renal RCC4) show high levels of HIF-1 α , over-expression of glycolytic enzymes and high glycolysis rate, whereas non-metastatic tumor cells (breast MCF-7, BX-PC3 prostate, A549 lung) increase HIF-1 α over-expression and glycolysis only under hypoxia [21]. Simon [22] has shown direct association between HIF-1 α and increasing generation of lactate from pyruvate due to pyruvate dehydrogenase complex inhibition (phosphorylation by pyruvate dehydrogenase kinase). Further association of HIF-1 α with expression of other mitochondrial proteins has not yet been found.

Tumor Cells Energy Metabolism – Glycolysis or Oxidative Phosphorylation

Pioneering studies with solid and ascites tumor cells led to a proposal of universal mechanism that all tumor cell types were energetically dependent, mainly or only, on glycolysis. In particular, glycolysis seems to be the main energy pathway in slow-growing solid tumors, such as mammary adenocarcinoma, human melanomas [23] and rat rhabdomyosarcomas [24], as oxidative phosphorylation is apparently limited by the low oxygen availability inside the tumor [25]. It should also be considered that, in addition to lower oxygen availability in solid tumors, especially in the initial and avascular developmental stages under which a poor vascularization occurs, glucose supply can be similarly affected, thus inducing a severe decrease in the generation of glycolytic ATP [26]. Some authors [26,27] have determined a normal oxygen concentration (8–57 μ M depends on tissue) in the center of glioma, carcinoma and in the hypoxic regions of human tumors. If the oxygen concentration surrounding mitochondria does not fall below 1 μ M, mitochondria will work normally. Therefore, tumor mitochondrial metabolism would not be affected

Tab. 1. Oxidative phosphorylation/Glycolysis – dependent energy metabolism in different tumor cell types (modified from [14]).

Tissue of origin	Tumor cell type
<i>Oxidative phosphorylation</i>	
liver	reuber H-35, Morris and AS-30D hepatomas
lung	lung carcinoma
mammary gland	breast cancer
skin	melanoma
uterine cervix	HeLa, ovarian and uterus carcinomas
<i>Glycolysis</i>	
brain	glioma C6, meningioma, medulloblastoma, oligodendroglioma
colon	CT-26, Novikoff and LoVo colon adenocarcinoma
<i>Glycolysis and oxidative phosphorylation</i>	
brain	glioblastoma multiforme, astrocytoma C6
liver	ehrlich, Walker-256, Duning-LC18 hepatomas, MCF-7 carcinoma
mammary gland	MCF 7

by hypoxia level found in tumors, unless there was prolonged exposure to weeks or months. Simultaneously, in a hypoxic microenvironment, the expression of mitochondrial enzymes alters somehow, perhaps through a p53-mediated mechanism [28]. It is assumed, but not experimentally determined, that oxidative phosphorylation in mitochondria is negligible under hypoxic conditions. Enhanced glycolysis of tumor cells is usually considered to be a sufficiently good reason for proposing that ATP supply only or mainly depends on glycolysis [19,28–30] but the quantitative contribution of each energy supply has rarely been determined. It also remains to be analyzed whether the accelerated glycolysis under hypoxia indeed serves only for ATP supply or its role is the supply of intermediates for biosynthesis of polysaccharides, precursors for lipids, amino and nucleic acids [25], which are required for active angiogenesis in solid tumors.

Initial studies proposed that a high glycolytic rate in tumor cells was the result of a damaged respiratory chain. It was shown later [30] that respiration of tumor mitochondria was as efficient as that of normal mitochondria and diminished oxidative phosphorylation observed in tumor cells was the result of a lower proportion of mitochondria (20–50%). However, significant respiratory deficiencies have been identified

in some respiratory chain components – cytochrome C oxidase, iron-sulphur center, cytochrome C reductase, but an increase in activity of cytochrome C reductase has also been determined in the same brain tumors [31,32]. In contrast, no differences in oxidative enzyme activities with normal cells have been detected for Morris and Novikoff hepatomas. It is important to emphasize that a decrease of one enzyme or transporter does not automatically lead to diminution in the pathway flux or metabolite concentration. Unfortunately, detection of protein levels by Western blot, or of gene expression by Northern blot, provides information with little functional meaning, unless these measurements are accompanied by determination of enzyme activity and pathway flux.

It is intriguing that despite accelerated glycolysis in many fast-growing tumor cells, the total contribution to the ATP supply only reaches 10% [33] (Tab. 1). In contrast to other fast growing tumor cell lines, glycolysis indeed covers 50–70% of the ATP demand. Some human and rodent gliomas exhibit high or moderate susceptibility to respiratory chain inhibitors, indicating the presence of fully functional mitochondria and dependency on oxidative phosphorylation [34]. On the contrary, many brain tumors in comparison with other tissues have lower succinyl-CoA acetoacetyl transferase activity than normal neurons

or glia, and are unable to metabolize ketone bodies. Then, as fatty acids do not pass the blood-brain barrier, brain tumors seem to be dependent on glucose and glycolysis for ATP supply [35]. Therefore, the generalized statement that glycolysis predominates over oxidative phosphorylation for ATP supply in tumor cells should be experimentally determined for each particular types of tumor cell. Thus, the main thermodynamic reason for increased glycolysis in tumor cells (associated with damaged or unaltered oxidative phosphorylation) might rather be energy deficiency induced by highly ATP-dependent processes, such as an accelerated cell proliferation or stimulated nucleic acid, protein and cholesterol synthesis.

Mitochondria as Excellent Targets for Cancer Therapy

On the one hand, mitochondria are important for normal functioning and cell survival, but on the other hand, they are key regulators of intrinsic apoptotic cascade. The major nuclear encoded oncogenic proteins (MYC, p53, STAT-3, RAS) act either alone or in an integrated fashion to modulate gene expression involved in mitochondrial function, regulate the expression of gene encoding mitochondrial proteins by directly altering mitochondrial function inside cancer cells to promote cancer development [2]. Recent research established that mitochondrial associated gene ex-

pression is significantly different in cancer cells in comparison to normal cells. Most of the common features of cancer cells [36–38], can be found (either in a direct or indirect fashion) in mitochondria. Since mitochondria occupy a strategic position between bioenergetic/biosynthetic metabolism and cell death regulation, they are emerging as privileged targets for the development of novel chemotherapeutic agents [39]. During the last decade, numerous approaches that selectively target cancer cells by virtue of their mitochondrial defects have been shown to exert antitumor effects [40]. These include:

- mitochondriotoxic agents that preferentially accumulate in cancer cells due to mitochondrial hyperpolarization (e.g., F16) [41],
- pharmacological modulators of the Bcl-2 protein family (e.g., ABT-737) [42],
- compounds that bind to putative permeability transition pore complex (PTPC) subunits (e.g., PK11195) [43],
- redox active agents that trigger cell death by provoking futile redox cycles in mitochondria (e.g., arsenic trioxide, phenethyl isothiocyanate) [44],
- retinoid-related molecules that induce mitochondrial permeability transition independently of retinoid receptors (e.g., CD437, ST1926) [45].

One of the most extensively studied redox active agents is dietary phenethyl isothiocyanate (PEITC). PEITC can

induce glutathione S-transferase and quinone reductase that inactivate carcinogens and promote their excretion. More recently, it has been found that PEITC could induce cell cycle arrest and apoptosis [46], and [47] have shown that PEITC treatment of the human MCF7 breast cancer cells produced significant alterations in some genes involved in tumor suppression and cellular apoptosis. Phenethyl isothiocyanate is also an effective inhibitor of HIF-1. The ability of PEITC to inhibit its activity was independent of the activity of the von Hippel-Landau protein and the proteasome, which are required for the normal turnover of HIF-1 α in normoxia. Decreased expression of HIF-1 α in PEITC treated human MCF7 breast cancer cells was not associated with HIF-1 α RNA levels suggesting that PEITC may inhibit HIF activity by decreasing translation of the HIF-1 α RNA. These results may contribute to the anti-angiogenic and anti-cancer effects of PEITC [48]. Currently, there is an ongoing phase II clinical trial for preventing lung cancer with phenethyl isothiocyanate in a group of heavy smokers [49].

Hypothetically, the most efficient mitochondrial therapies would be those that affect processes in mitochondria linked to several features of the neoplastic phenotype. As an example, compounds that disrupt the interaction between hexokinase and the voltage-dependent anion channel might display a consis-

Tab. 2. Examples of compounds targeting energy metabolism in fast-growing tumor cells.

Metabolic drug	Tumor cell type	Concentration	% of growth size reduction	Inhibition site
casiopaina II-gly	AS-30D hepatomas HeLa cells	10 μ M 1 μ M	> 95%	KGDH, SDH
clofazimine	bronchial carcinoma WIL	10 μ M	40–50%	Mitoch. uncoupler
F16	mammary tumor and human breast cancer	3 μ M	> 90%	H ⁺ -ATPase
rhodamine 123 gossypol	human MCF-7 breast and cervical KB-3-1 carcinoma	3.4–3.8 μ M 0.8–4.3 μ M	50–60%	OxPhos uncoupler GAPDH and LDH
rhodamine 123 2-deoxyglucose	human MCF-7 breast	1.3 μ M 300 μ M	100%	OxPhos uncoupler HK II and HPI
rhodamine 123 2-deoxyglucose	human osteosarcoma	5 μ M 500 μ M	65–80%	OxPhos uncoupler HK II and HPI

KGDH – α -ketoglutarate dehydrogenase, SDH – succinate dehydrogenase, OxPhos – oxidative phosphorylation, GAPDH – glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, LDH – lactate dehydrogenase, HK II – hexokinase, HPI – hexose-6-phosphate isomerase.

tent dual antitumor effect: uncoupling of aerobic glycolysis from residual ATP synthesis in mitochondria and sensitization to PTPC-dependent cell death [50].

The biochemical strategy – simultaneous blockage of both ATP generating pathways for suppressing the accelerated tumor proliferation was originally proposed by [51]. For example, blockage of glycolysis (NAD⁺ dependent enzymes) by the drug gossypol (AT-101) in diverse fast-growth tumor cells, together with oxidative phosphorylation inhibitor rhodamine 123 (Tab. 2), decreased tumor cell proliferation by 60% [52]. Gossypol alone simultaneously inhibits anti-apoptotic proteins of Bcl-2 family [Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W] and demonstrates clinical activity in a phase I trial against prostate cancer [53]. Treatment of several human and rodent tumors by rhodamine 123 and 2-deoxyglucose together induced almost full blockage of growth [54], but 2-deoxyglucose alone significantly increased the cytotoxicity of cisplatin in neck and head tumor cells [55]. There are ongoing phase I/II clinical trials in patients with advanced solid tumors or prostate cancer.

In the search for the drugs that are more specific for tumor cells, some authors have used the typical mitochondrial inhibitors, rotenone and oligomycin, for blocking tumor cell proliferation. Oligomycin at low doses (0.06–0.7 μ M) does not affect normal cells but it stops cell cycle progression from G1 to S phase in human leukemia cells (HL-60) [56]. At a higher concentration (3–6 μ M), oligomycin has arrested over 50% of HL-60 cells in the G2/M phase, but this concentration has an impact on normal cells. Rotenone, typical inhibitor of respiratory complex I, arrests the cell cycle in G2/M phase with strong inhibition (50–90%) of cell proliferation in human lymphoma WP and 134B osteosarcoma at concentration (0.1–1 μ M) [57]. This effect is related to a severe diminution of the proton gradient across the inner mitochondrial membrane, but also to an increase in the membrane fluidity and activation of apoptosis [58]. Still, there are a lot of drugs with side effects to normal cells. Therefore, therapies that are able to specifically target the respiratory chain to

further elevate ROS production in cancer cells should selectively precipitate these cells into apoptosis. An example of such agents targeting mitochondria as anticancer drugs (mitocans, like vitamin E succinate or vitamin K3) have been recently reviewed [59–61]. For example, [62] have shown specific mitochondrial inhibitors of succinate-quinone reductase/complex II, which regulate production of reactive oxygen species in mitochondria and protect normal cells from ischemic damage but induce specific cancer cell death.

Conclusion

Cancer kills more than six million people worldwide every year [63]. The small decrease in some types of cancer is not attributed only to better therapies but also to the implementation of prevention and early detection campaigns. Despite these campaigns, the low efficiency of chemotherapy in patients with advanced cancers is reflected in the low, five year survival rates observed in these patients [64]. A novel therapeutic approach has emerged during the last decade. This approach seeks to attack the tumor cells selectively and is based on understanding differences between tumor cells and nonmalignant cells, particularly the intracellular organelles, such as mitochondria.

Damage to the mitochondria is at the crossroad between normal metabolism and the regulation of cell death, which is a promising direction for the development of new therapies. Molecules that can reverse malignant cells from hyperglycolytic state and, simultaneously, increase their sensitivity to induction of apoptosis appear to be very effective anticancer agents. Recent analyses of human cancers have revealed, however, that the genetic defects of tumor cells are much more numerous and unstable than expected. It varies by type of cancer of the patient, which means that two people with the same type of cancer do not have the same changes in the level of genes. Despite the complexity of the cancer genome, much effort is devoted to characterize the genetic profile of tumors with the aim of rationalization and personalization of cancer therapy.

References

1. Passos JF, Simillion C, Hallinan J et al. Cellular senescence: unravelling complexity. *Age* 2009; 31(4): 353–363.
2. Ralph SJ, Rodríguez-Enríquez S, Neuzil J et al. The causes of cancer revisited: mitochondrial malignancy and ROS-induced oncogenic transformation – why mitochondria are targets for cancer therapy. *Mol Aspects Med* 2010; 31(2): 145–170.
3. Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y et al. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med* 2007; 43(4): 477–503.
4. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005; 120(4): 483–495.
5. Fleury C, Mignotte B, Vaysière JL. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling. *Biochimie* 2002; 84(2–3): 131–141.
6. Le Bras M, Clément MV, Pervaiz S et al. Reactive oxygen species and the mitochondrial signaling pathway of cell death. *Histol Histopathol* 2005; 20(1): 205–219.
7. Flores I, Blasco MA. The role of telomeres and telomerase in stem cell aging. *FEBS Lett* 2010; 584(17): 3826–3830.
8. Voghel G, Thorin-Trescases N, Mamarbachi AM et al. Endogenous oxidative stress prevents telomerase-dependent immortalization of human endothelial cells. *Mech Ageing Dev* 2010; 131(5): 354–363.
9. Houben JM, Moonen HJ, van Schooten FJ et al. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radic Biol Med* 2008; 44(3): 235–246.
10. Klimova TA, Bell EL, Shroff EH et al. Hyperoxia-induced premature senescence requires p53 and pRb, but not mitochondrial matrix ROS. *FASEB J* 2009; 23(3): 783–794.
11. Aykin-Burns N, Ahmad IM, Zhu Y et al. Increased levels of superoxide and hydrogen peroxide mediate the differential susceptibility of cancer cells vs. normal cells to glucose deprivation. *Biochem J* 2009; 418(1): 29–37.
12. López-Lázaro M. A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy. *Mol Med* 2010; 16(3–4): 144–153.
13. Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A et al. Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J* 2007; 274(6): 1393–1418.
14. Rodríguez-Enríquez S, Torres-Márquez ME, Moreno-Sánchez R. Substrate oxidation and ATP supply in A5-30D hepatoma cells. *Arch Biochem Biophys* 2000; 375(1): 21–30.
15. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer* 2004; 4(11): 891–899.
16. Dang CV, Lewis BC, Dolde C et al. Oncogenes in tumor metabolism, tumorigenesis and apoptosis. *J Bioenerg Biomembr* 1997; 29(4): 345–354.
17. Marín-Hernández A, Rodríguez-Enríquez S, Vital-González PA et al. Determining and understanding the control of glycolysis in fast-growth tumor cells. Flux control by an over-expressed but strongly product-inhibited hexokinase. *FEBS J* 2006; 273(9): 1975–1988.
18. Semenza GL. Evaluation of HIF-1 inhibitors as anticancer agents. *Drug Discov Today* 2007; 12(19–20): 853–859.
19. Thomas DD, Espey MG, Ridnour LA et al. Hypoxic inducible factor 1, extracellular signal-regulated kinase, and p53 are regulated by distinct threshold concentrations of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(24): 8894–8899.
20. Guppy M. The hypoxic core: a possible answer to the cancer paradox. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299(4): 676–680.
21. Robey IF, Lien AD, Welsh SJ et al. Hypoxia-inducible factor-1 α and the glycolytic phenotype in tumors. *Neoplasia* 2005; 7(4): 324–330.
22. Simon MC. Coming up for air: HIF-1 and mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab* 2006; 3(3): 150–151.
23. Eskey CJ, Koretsky AP, Domach MM et al. Role of oxygen versus glucose in energy metabolism in a mammary carcinoma perfused ex vivo: direct measurement by ³¹P NMR. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(7): 2646–2650.

24. Thews O, Kelleher DK, Lecher B et al. Blood flow, oxygenation, metabolic and energetic status in different clonal subpopulations of a rat rhabdomyosarcoma. *Int J Oncol* 1998; 13(2): 205–211.
25. Rofstad EK, Halsør EF. Vascular endothelial growth factor, interleukin 8, platelet-derived endothelial cell growth factor, and basic fibroblast growth factor promote angiogenesis and metastasis in human melanoma xenografts. *Cancer Res* 2000; 60(17): 4932–4938.
26. Schroeder T, Yuan H, Viglianti BL et al. Spatial heterogeneity and oxygen dependence of glucose consumption in R3230Ac and fibrosarcomas of the Fischer 344 rat. *Cancer Res* 2005; 65(12): 5163–5171.
27. Sutherland RM. Tumor hypoxia and gene expression – implications for malignant progression and therapy. *Acta Oncol* 1998; 37(6): 567–574.
28. Matoba S, Kang JG, Patino WD et al. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science* 2006; 312(5780): 1650–1653.
29. Stubbs M, Bashford CL, Griffith JR. Understanding the tumor metabolic phenotype in the genomic era. *Curr Mol Med* 2003; 3(1): 49–59.
30. Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog Exp Tumor Res* 1978; 22: 190–274.
31. LaNoue KF, Hemington JG, Ohnishi T et al. Defects in anion and electron transport in Morris hepatoma mitochondria. In: *Hormone and Cancer*. Mc Kerns KW (ed). New York: Academic Press 1974: 131–167.
32. Lichter T, Dohrmann GJ. Oxidative metabolism and glycolysis in benign brain tumors. *J Neurosurg* 1987; 67(3): 336–340.
33. Zhu XL, Guppy M. Cancer metabolism: facts, fantasy and fiction. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313(3): 459–465.
34. Griguer CE, Oliva CR, Gillespie GY. Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines. *J Neurooncol* 2005; 74(2): 123–133.
35. Seyfried TN, Mukherjee P. Targeting energy metabolism in brain cancer: review and hypothesis. *Nutr Metab* 2005; 2: 30.
36. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57–70.
37. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F et al. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(1): 59–73.
38. Morselli E, Galluzzi L, Kepp O et al. Nutlin kills cancer cells via mitochondrial p53. *Cell Cycle* 2009; 8(11): 1647–1648.
39. Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? *Trends Cell Biol* 2008; 18(4): 165–173.
40. Galluzzi L, Morselli E, Kepp O et al. Mitochondrial gateways to cancer. *Mol Aspects Med* 2010; 31(1): 1–20.
41. Fantin VR, Berardi MJ, Scorrano L et al. A novel mitochondriotoxic small molecule that selectively inhibits tumor cell growth. *Cancer Cell* 2002; 2(1): 29–42.
42. Mason AR, Drummond MF. Public funding of new cancer drugs: Is NICE getting nastier? *Eur J Cancer* 2008; 45(7): 1188–1192.
43. Decaudin D, Castedo M, Nemati F et al. Peripheral benzodiazepine receptor ligands reverse apoptosis resistance of cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2002; 62(5): 1388–1393.
44. Toogood PL. Mitochondrial drugs. *Curr Opin Chem Biol* 2008; 12(4): 457–463.
45. Garattini R, Gianni M, Terao M. Retinoid related molecules an emerging class of apoptotic agents with promising therapeutic potential in oncology: pharmacological activity and mechanisms of action. *Curr Pharm Des* 2004; 10(4): 433–448.
46. Kang L, Wang ZY. Breast cancer cell growth inhibition by phenethyl isothiocyanate is associated with down-regulation of oestrogen receptor- α 36. *J Cell Mol Med* 2010; 14(6B): 1485–1493.
47. Moon YJ, Brazeau DA, Morris ME. Dietary phenethyl isothiocyanate alters gene expression in human breast cancer cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 1–8.
48. Wang XH, Cavell BE, Syed Alwi SS et al. Inhibition of hypoxia inducible factor by phenethyl isothiocyanate. *Biochem Pharmacol* 2009; 78(3): 261–272.
49. Yuan JM. Masonic Cancer Center at University of Minnesota. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. Available from: <http://cancer.gov/clinicaltrials/UMN-2007NT127>.
50. Goldin J. Working the program. Moving through cancer: strength and fitness training improves outlook for cancer patients. *Rehab Manag* 2008; 134(2): 358–367.
51. Müller M, Siems W, Buttgeriet F et al. Quantification of ATP-producing and consuming processes of Ehrlich ascites tumour cells. *Eur J Biochem* 1986; 161(3): 701–705.
52. Jaroszewski JW, Kaplan O, Cohen JS. Action of gossypol and rhodamine 123 on wild-type and multidrug-resistant MCF-7 human breast cancer cells: 31P nuclear magnetic resonance and toxicity studies. *Cancer Res* 1990; 50(21): 6936–6943.
53. Liu G, Kelly WK, Wilding G et al. An open-label, multicenter, phase I/II study of single-agent AT 101 in men with castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(9): 3172–3176.
54. Liu H, Hu YP, Savaraj N et al. Hypersensitization of tumor cells to glycolytic inhibitors. *Biochemistry* 2001; 40(18): 5542–5547.
55. Simons AL, Ahmad IM, Mattson DM et al. 2-Deoxy-D-glucose combined with cisplatin enhances cytotoxicity via metabolic oxidative stress in human head and neck cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67(7): 3364–3370.
56. Sweet S, Singh G. Accumulation of human promyelocytic leukemic (HL-60) cells at two energetic cell cycle checkpoints. *Cancer Res* 1995; 55(22): 5164–5167.
57. Armstrong JS, Hornung B, Lecane P et al. Rotenone-induced G2/M cell cycle arrest and apoptosis in a human B lymphoma cell line PW. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289(5): 973–978.
58. Barrientos A, Moraes CT. Titrating the effects of complex I mitochondrial impairment in the cell physiology. *J Biol Chem* 1999; 274(23): 16188–16197.
59. Biasutto L, Dong LF, Zoratti M et al. Mitochondrially targeted anti-cancer agents. *Mitochondrion* 2010; 10(6): 670–681.
60. Rohlena J, Dong LF, Ralph SJ et al. Anticancer drugs targeting the mitochondrial electron transport chain. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(12): 2951–2974.
61. Dong LF, Jameson VJ, Tilly D et al. Mitochondrial targeting of vitamin E succinate enhances its pro-apoptotic and anti-cancer activity via mitochondrial complex II. *J Biol Chem* 2011; 286(5): 3717–3728.
62. Ralph SJ, Moreno-Sánchez R, Neuzil J et al. Inhibitors of succinate: quinone reductase/Complex II regulate production of mitochondrial reactive oxygen species and protect normal cells from ischemic damage but induce specific cancer cell death. *Pharm Res* 2011; 28(11): 2695–2730.
63. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74–108.
64. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225–249.

Hodnocení jaterní funkce v onkologické praxi

Liver Function Assessment in Oncology Practice

Tomášek J.¹, Prášek J.², Kiss I.¹, Husová L.³, Podhorec J.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika nukleární medicíny FN Brno

³ Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Snížená funkce jater může negativně ovlivnit celkový stav a prognózu každého jedince, je často limitujícím faktorem pro terapii nádorových onemocnění. Týká se to jak protinádorové farmakoterapie, tak chirurgie jaterních nádorů a použití intervenčních radiologických metod v terapii jaterních nádorů. V běžné praxi je funkce jater hodnocena základním klinickým vyšetřením pacienta a běžnými laboratorními testy, které zahrnují alaninaminotransferázu, aspartátaminotransferázu, bilirubin, alkalickou fosfatázu, gamaglutamyltransferázu, laktátdehydrogenázu, albumin, protrombinový čas, méně často prealbumin a cholinesterázu. Transaminázy alaninaminotransferáza a aspartátaminotransferáza vyjadřují míru poškození jaterních buněk, alkalická fosfatáza a gamaglutamyltransferáza jsou cholestatické markery. Vlastní syntetickou funkci jater vyjadřuje albumin, prealbumin, cholinesteráza a protrombinový čas. Bilirubin a žlučové kyseliny vypovídají o transportní a exkreční kapacitě jater. Základním skórovacím systémem pro hodnocení funkčního stavu jater u pacientů s jaterní cirhózou je Child-Pughova klasifikace. V chirurgii jater se často používá ke stanovení možného rozsahu resekce vyšetření jaterní funkce pomocí indocyaninové zeleně. Jaterní funkci dobře popisuje hepatální extrakční frakce vypočítaná při dynamické choleoscintigrafii. Další testy jaterní funkce v onkologické praxi větší využití nemají.

Klíčová slova

játra – funkční testy – lékové postižení jater – indocyaninová zelená – nukleární lékařství

Summary

The overall condition and prognosis of a patient can be affected by impaired liver function. It applies to anticancer pharmacotherapy, liver surgery and radiological interventions. The liver condition is usually assessed by common laboratory tests and clinical examination in daily practice. Liver tests consist of aminotransferases – alanine transaminase, aspartate transaminase, bilirubin, alkaline phosphatase, gamma glutamyl transpeptidase, lactate dehydrogenase, albumin and prothrombin time, less frequently prealbumin and cholinesterase. The alkaline phosphatase and aspartate transaminase are markers of a liver damage, the alkaline phosphatase and gamma glutamyl transpeptidase are most useful as markers for cholestatic liver injury. Albumin, prealbumin, cholinesterase and prothrombin time are the markers of synthetic liver function. Bilirubin and bile acids are related to the liver transport and excretory capacity. The Child-Pugh score is used to assess prognosis of chronic liver disease, mainly cirrhosis. The examination of liver function using indocyanine green helps to determinate the extent of possible liver resection. A mathematical analysis of dynamic choleoscintigraphy and a calculation of hepatic extraction fraction enables quantification of liver function. Other liver function tests are of little use in oncology.

Key words

liver function tests – drug induced liver injury – indocyanine green – nuclear medicine

Práce byla podpořena grantem GA ČR č. NT/11128-4/2010, „Endoluminální radiofrekvenční ablace tumorů postihujících žlučové cesty“.

This study was supported by Grant Agency of the Czech Republic No. NT/11128-4/2010, “Endoluminální radiofrekvenční ablace tumorů postihujících žlučové cesty”.

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

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

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

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



MUDr. Jiří Tomášek

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

Obdrženo/Submitted: 10. 6. 2012

Přijato/Accepted: 9. 7. 2012

Funkce jater

Hmotnost jater představuje u dospělého člověka přibližně 3 % hmotnosti těla, u dospělého muže to je mezi 1 500–1 800 g, u žen 1 200–1 500 g. Cévní zásobení jater je tvořeno portálním a arteriálním systémem. Portální systém tvoří vlastní funkční oběh jater. Portální žilou je přiváděna krev z oblasti střev, sleziny, žlučníku a pankreatu. V portální krvi jsou koncentrovány živiny vstřebané z trávicího traktu, ale i potenciálně škodlivé látky, jako jsou toxiny a xenobiotika, ke kterým patří také léčiva. Vzhledem k anatomické lokalizaci portální žíly v hloubce dutiny břišní je její diagnostika obtížná, komplikovaná je také lokální léčba. Portální žilou do jater přitéká 70–75 % krve, arteriální tepnou zbylých 25–30 %. Krev přitékající jaterní tepnou zajišťuje oxygenaci a vlastní nutrici jaterního parenchymu i stromatu jater. Odtok žilní krve z jater je společný pro arteriální i portální řečiště. Propojení těchto systémů se děje v jaterních lalůčkách, resp. v jaterních sinusoidách. V jaterních lalůčkách také začíná biliární systém. Játra jsou orgán s mimořádným metabolickým obratem. Játry proteče 28 % celkového průtoku krve a využijí 20 % celkové spotřeby kyslíku v organizmu.

Jaterní funkce jsou velmi komplexní, odehrává se v nich zásadní část energetického a intermediárního metabolismu organizmu. Probíhá v nich tvorba a vylučování žluči, která je důležitá jednak pro trávení tuků, jednak jsou žlučí vylučované látky, které nejsou z těla odstraňovány ledvinami. V játrech je metabolizována většina látek přicházejících portální krví z trávicího traktu, ale i látky přicházející arteriální krví z celého těla. Jsou to jednak látky vznikající v těle (hormony, bilirubin, žlučové kyseliny), jednak jsou to látky exogenní, cizorodé látky (např. toxiny, léčiva). Jaterní parenchym má zásadní význam v metabolismu sacharidů, podílí se na udržování přiměřené hladiny glukózy v krvi. Řídí metabolismus aminokyselin a udržuje jejich stálou hladinu v krvi. S tím pak souvisí syntéza plazmatických proteinů, které jsou většinou syntetizovány v játrech. Také metabolismus lipidů se odehrává velkou měrou v jaterním parenchymu, a tím je dán také vztah jater k přeměně lipo-

filních vitaminů. Důležitá je funkce při metabolismu mědi a železa. Významný je podíl jater na imunitních funkcích organizmu [1]. Buňky imunitního systému představují asi 10 % ze všech jaterních buněk. Jsou to mimo jiné Kupferovy a dendritické buňky, endotelové buňky jaterních sinusoid a krevní buňky imunitního systému, které do jater vstupují a zase vystupují (lymfocyty, granulocyty) [2].

Laboratorní diagnostika

Existuje několik set laboratorních testů zaměřených na diagnostiku hepatopatií. Kromě biochemických vyšetření to jsou testy sérologické, hematologické, imunologické a molekulárně genetické. Při hodnocení laboratorních parametrů musíme brát v úvahu, že játra mají velkou funkční rezervu a regenerační schopnost, poškození pouze části jaterního parenchymu se nemusí laboratorně nijak projevit. Velká část biochemických vyšetření je nespecifická a patologické hodnoty mohou mít příčinu také mimo jaterní oblast. Je nutné mít na zřeteli, že jednotlivé vyšetření přináší informaci o aktuálním stavu jater, který se podle dynamiky nemoci nebo i regenerace po inzultu může rychle zhoršovat, nebo měnit k lepšímu. K přesné diagnostice jaterního poškození je obvykle nutno kombinovat výsledky několika laboratorních parametrů, které hodnotí různé jaterní funkce, a většinou je nutné znát i dynamiku těchto hodnot v čase. Stručně zmíníme základní běžně používaná a dostupná laboratorní vyšetření.

Míru poškození hepatocytů vyjadřují hodnoty aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT). Enzym ALT je lokalizován v játrech a je specifický pro jaterní poškození, izoenzymy AST jsou přítomny také v jiných tkáních, jako je srdeční sval, kosterní svaly, mozek, ledviny, játra, slinivka břišní a erytrocyty. AST se vyskytuje v cytosolu a v mitochondriích, ALT pouze v cytosolu. Elevace AST je prognosticky závažnější, ukazuje na nekrozu hepatocytů. Aktivitu ALT i AST ovlivňuje řada faktorů a jejich hodnoty mohou kolísat až o 30 % u zdravých jedinců i při hepatopatii. K největšímu zvýšení obou transamináz dochází při akutních virových

hepatitidách, toxickém poškození jater, u akutní ischemie a při šokovém stavu s poruchou cirkulace. Hodnota elevace je závislá na rozsahu jaterního poškození, ale není prognostickým faktorem. Pokles hodnot obvykle signalizuje ústup hepatopatie, ale může také znamenat masivní nekrozu. K přechodnému vzestupu ALT a AST dochází po intervenčních zákrocích v játrech (např. chemoembolizace, radiofrekvenční ablace).

Ukazatelem cholestázy nebo poškození žlučových cest je alkalická fosfatáza (ALP), gamaglutamyltransferáza (GGT) a přímý bilirubin. Nejvyšší hodnoty ALP a také GGT vyvolávají cholestatická onemocnění, v onkologii daná obvykle obstrukcí žlučových cest při nádorové infiltraci. Kostní izoenzym je příčinou elevace ALP při většině kostních chorob včetně metastatické diseminace do skeletu. Stanovení izoenzymů se rutinně neprovádí, je vždy nutná korelace s klinickým stavem.

GGT se vyskytuje v různých tkáních s exkreční a absorpční funkcí, především v játrech, ledvinách, pankreatu, slezině, srdci a v mozku. Při jaterních onemocněních stoupá hodnota GGT v korelaci s ALP, GGT je však citlivější. Při cholestáze se pohybuje hodnota GGT průměrně kolem dvanáctinásobku normy, ALP dosahuje trojnásobku. Vzestup mikrosomálního izoenzymu je lehce vyvolán některými exogenními látkami. Jde především o alkohol, ale i řadu léčiv (např. cimetidin, estrogeny, fenobarbital, heparin, furosemid) [3]. Zvýšení GGT lze zaznamenat u kuřáků, při revmatoidní artritidě, diabetu mellitu, chronické nemoci bronchopulmonální nebo hypertyreóze. GGT je velmi často označována zkratkou GMT, to je ale oficiální zkratka jiného enzymu – glycin-sarkosin N-metyltransferázy.

Bilirubin vzniká dominantně degradací hemoglobinu. Jeho hladina v séru vyjadřuje schopnost hepatocytů vychytávat bilirubin z plazmy a po konjugaci s kyselinou glukuronovou jej vylučovat do žluče, jedná se tedy o transportní a exkreční kapacitu jater. Za normálních okolností se konjugovaný bilirubin vyskytuje v séru jen stopově. Ke zvýšení sérové hladiny dochází při jeho regurgitaci z hepatocytů zpět do plazmy, což provází intrahepatální i extrahepatální

cholestázu. Cholestáza provází pokročilá nádorová onemocnění často, intrahepatální cholestázu lze ale vyvolat i farmakologicky. K hyperbilirubinemii dochází až po překročení značné rezervní kapacity jater, zvýšená hladina bilirubinu je indikátorem snížené jaterní funkce. Se zvýšenou koncentrací nekonjugovaného bilirubinu se setkáváme při hemolýze nebo při vrozené poruše jeho konjugace.

Syntetickou kapacitu jater lze odhadnout podle hladiny některých proteinů, které se v játrech syntetizují. Kvantitativně nejvíce zastoupeným sérovým proteinem jaterní syntézy je albumin. Poločas albuminu je 19–21 dnů, a proto není vhodný ke sledování akutních stavů. Jaterní rezerva pro syntézu albuminu je vysoká. Kromě syntézy ovlivňuje hladinu albuminu stav nutriční, osmotický tlak, distribuční prostor a jeho katabolismus. Pokles albuminu provází dekompenzovanou jaterní cirhózu nebo rozsáhlé nádorové infiltrace jater, při ascitu albumin uniká do peritoneální dutiny. Pokles albuminu je negativním prognostickým parametrem při benigních hepatopatiích i při nádorovém onemocnění. Pro hodnocení proteosyntézy u akutních jaterních lézí je vhodný prealbumin, který má poločas 1,9 dne. Játra jsou místem syntézy mnoha koagulačních faktorů, jedním z nich je protrombin. Koagulační poruchy také odrážejí jaterní funkci. Běžně se používá stanovení protrombinového času, který zachycuje aktivitu zevní cesty koagulační kaskády. Obvykle je vyjadřován jako INR (international normalized ratio). Prodloužení protrombinového času při hepatopatii má prognostický význam, ale INR může být pochopitelně ovlivněn řadou jiných faktorů (např. deficit vitamínu K, anti-koagulační terapie nebo konsumpční koagulopatie).

Amoniak vzniká metabolismem dusíkatých látek, především aminokyselin. V játrech z něj vzniká urea. K vzestupu dochází u jaterní insuficience, ale zvýšené hodnoty mohou mít řadu nehepatálních příčin (např. krvácení do GIT, vysoce proteinová dieta, krevní transfuze, větší fyzická zátěž, kouření, tvorba amoniaku působením *H. pylori* v žaludku). Jednotlivé vyšetření je obtížně interpre-

tovatelné, větší váhu má série několika hodnot v několikadenních intervalech a kolerace je lepší při odběru arteriální než venózní krve.

Zvýšení biochemických testů jaterní funkce u onkologického pacienta nemusí být v souvislosti s nádorovým onemocněním, ani jeho léčbou. Vybrané obvyklé možné příčiny jsou shrnuty v tab. 5.

Klinická relevance laboratorních vyšetření ve vztahu k protinádorové léčbě

Podle kritérií toxicity NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) verze 4.0 je hodnocen nežádoucí účinek jako těžký (stupeň 3) v případě, že dochází k vzestupu ALT, AST, ALP na 5–20násobek horní hranice normy, bilirubinu na 3–10násobek [4]. Nad těmito hodnotami pak jde již o 4. stupeň, který je popisován jako život ohrožující. K vzestupu těchto laboratorních parametrů a jejich následnému poklesu ale může dojít i u asymptomatických pacientů. Typickým příkladem je vzestup enzymů jaterního souboru v hodinách následujících po chemoembolizaci nádorového ložiska v játrech. Zachycení vrcholů aktivity enzymů velmi závisí na čase, kdy je vyšetření po výkonu nebo aplikaci léčiva provedeno. Prognózovat poškození jater na základě těchto maximálních hodnot je velmi sporné a tyto hodnoty neodrážejí funkční stav a kapacitu jater. Vyšetření enzymů jaterního souboru před zahájením a mezi cykly chemoterapie je obvyklou praxí, na základě těchto vyšetření je odhadována metabolická kapacita jater a upravováno dávkování chemoterapie, případně je konstatována její kontraindikace. Toto vyšetření popisuje

Tab. 1. Child-Pughova klasifikace funkčního hodnocení jater u pacientů s cirhózou.

Klinické a laboratorní parametry	Bodová hodnota parametrů		
	1	2	3
bilirubin (μmol/l)	< 35	35–50	> 50
albumin g/l	> 35	28–35	< 28
ascites	0	reverzibilní	ireverzibilní
encefalopatie	0	mírná (1 a 2)	zřetelná (3 a 4)
INR	< 1,7	1,71–2,20	> 2,20

Zhodnocení: třída A: 5–6 bodů, třída B: 7–9 bodů, třída C: 10–15 bodů

jednak stav jater před zahájením léčby, jednak vývoj v jejím průběhu. Je nutné si ale uvědomit, že normální hodnoty jaterních enzymů nevylučují jaterní onemocnění. Např. nemocní s chronickou hepatitidou B, C nebo steatózou jater mohou mít normální hodnoty.

Skórovací systémy jaterní funkce

V praxi se běžně používá několik skórovacích systémů, které umožňují hodnotit jaterní funkci kombinací několika laboratorních a klinických parametrů. Child-Pughova klasifikace jaterní funkce (Child-Turcotte-Pugh skóre) dobře hodnotí stav jater u pacientů s jaterní cirhózou a zařazuje pacienty do funkční třídy A, B nebo C (tab. 1). Tento model (Child-Turcotte) byl původně vyvinut pro stanovení rizika pacientů léčených portosystémovou anastomózou [5] pro krvácení, později byla klasifikace modifikována, v Pughově modifikaci bylo vynecháno hodnocení nutriční a nahrazeno protrombinovým časem. K predikci přežití pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou se v transplantologii používá skórovací model MELD (model for end-stage liver disease), který vychází z hodnoty kreatininu a bilirubinu v séru a hodnoty INR [6]. Na rozdíl od Child-Pughovy klasifikace je v tomto modelu zahrnuta i funkce ledvin [7]. Model určuje pravděpodobnost 3měsíčního přežití pacientů čekajících na transplantaci jater a je používán např. organizacemi Eurotransplant a UNOS (United Network for Organ Sharing). Vzorec má různé modifikace, online výpočet lze najít na webových stránkách UNOS [8]:

MELD skóre = $0,957 \times \log_e(\text{kreatinin mg/dL}) + 0,378 \times \log_e(\text{bilirubin mg/dL}) + 1,120 \times \log_e(\text{INR}) + 0,6431$.

Tab. 2. Parametry vyšetření jaterní funkce pomocí ICG.

Parametr	Normální hodnoty
PDR: míra eliminace ICG z plazmy (plasma disappearance rate of ICG) (%/min)	18–25
R15: míra retence ICG po 15 min (%)	0–10

Pro pediatrické pacienty vznikl obdobný model PELD [9]. Kromě faktorů užívaných pro dospělé jsou do výpočtu PELD zahrnuty údaje o sérové koncentraci albuminu a o růstu.

Mezi další metody vyšetření jaterní funkce řadíme chromoexkreční zkoušky, clearance kofeinu, galaktózový eliminační test, dechové testy.

Chromoexkreční zkoušky

K chromoexkrečním zkouškám jaterní funkce se používají látky, které jsou po nitrožilním podání vychytávány játry a vylučovány do žluče. Koncentrace příslušné látky se stanoví v séru testované osoby obvykle kolorimetricky krátce po promísení a další nejméně jeden vzorek

krve se odebírá po určité době. Poměr obou koncentrací vyjadřuje tzv. retenci látky v určitém čase. K chromoexkrečním zkouškám se užíval bromsulfoftalein (BSP), v současné době nejčastěji indocyaninová zeleň (ICG).

Retence indocyaninové zeleně

Indocyaninová zeleň je barvivo rozpustné ve vodě, které se po intravenózním podání váže na albumin a beta-lipoproteiny a je selektivně vychytáváno játry a nezměněně vylučováno žlučí. Není žádná mimojaterní cesta metabolismu nebo vylučování ICG [10]. Eliminace ICG z krevního oběhu je závislá na perfuzi jater, vychytávání jaterním parenchymem a exkreci do žluče. Není ale ovlivněna enterohepatálním oběhem [11]. ICG je látka velmi dobře tolerovaná, netoxická, v literatuře je jen minimum zpráv o nežádoucích účincích; také paravenózní aplikace je dobře tolerována. Nejsou popsány žádné významné interakce s jinými léčivými přípravky nebo jiné interakce. ICG byla zavedena do praxe na začátku 60. let. Vlastní vyšetření probíhalo v minulosti obvykle podáním ICG ve formě bolusu a pak opakovanými odběry žilní krve z druhé paže. Koncentrace ICG v krvi

pak byla stanovována pomocí spektrální fotometrie [12,13]. Takto prováděné vyšetření bylo časově a organizačně náročné. Velkým krokem vpřed proto bylo zavedení neinvazivní transkutánní monitorace ICG v krvi. Tato technika je velmi blízká pulzní oxymetrii. Vyšetření lze opakovaně provádět jednoduše přímo u lůžka pacienta, výsledky jsou známy okamžitě. V několika studiích byla potvrzena rovnocennost invazivního a neinvazivního stanovení ICG v krvi [14,15]. Základní parametry, které lze při vyšetřování jaterní funkce pomocí ICG sledovat, jsou míra eliminace ICG z plazmy (Plasma Disappearance Rate, PDR) a míra retence ICG po 15 minutách (R15), viz tab. 2.

Vyšetření clearance ICG se používá jako parametr jaterní funkce u kriticky nemocných pacientů, kdy dobře koreluje s přežitím [16]. V chirurgii jater pomůže určení funkční rezervy jaterního parenchymu pomocí ICG ke stanovení bezpečného rozsahu resektčního výkonu tak, aby po resekcii byla funkce zbytkového parenchymu jater dostatečná. Existuje několik kritérií, podle kterých je volen maximální rozsah resekce. Leypold et al [17] se opírají pouze o hodnotu retence ICG (tab. 3), Miyagawův algoritmus je komplexnější, zahrnuje také stav ascitu a hladinu bilirubinu (tab. 4) [18]. V případě rozsáhlých resekcí jaterního parenchymu je důležitá znalost objemu zbytkového jaterního parenchymu po resekcii, toto objasní CT volumetrie jater [19]. Nejrizikovější jsou k velkým jaterním resekcím pacienti vysokého věku, se sníženou jaterní funkcí po dlouhé

Tab. 3. (upraveno podle Leypolda).

Vztah R15 (míra retence ICG po 15 minutách) a rozsahu jaterní resekce

< 6 %	bez omezení velikosti resekce
7–15 %	nejvíce bisegmentektomie
16–20 %	segmentektomie
21–30 %	povrchní jaterní excize

Tab. 4. Kritéria bezpečné jaterní resekce (upraveno podle Miyagawy et al 1995 a Kysely 2006).

Ascites				
nepřítomný nebo kompenzovaný			dekompenzovaný	
			kontraindikace jaterní resekce	
bilirubin v séru μmol/l				
normální	19,0–26,9	27,0–34,9	35,0 a více	
	limitovaná resekce	enukleace	kontraindikace resekce	
míra retence ICG po 15 min				
norma	10–19 %	20–29 %	30–39 %	< 40 %
hemihepatektomie, rozšířené hemihepatektomie	bisegmentektomie	segmentektomie	limitovaná resekce	enukleace

Tab. 5. Vybrané nenádorové příčiny zvýšení jaterních biochemických testů.

Zvýšená hodnota	Příčina
GGT	alkohol, steatóza jater, nemoci pankreatu, obezita, diabetes mellitus, infarkt myokardu, renální insuficience, chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc, léky: fenytoin, barbituráty, estrogeny, cimetidin, heparin
ALP	choleostáza, cirhóza, kostní choroby, některá revmatologická onemocnění, vaskulitidy, hyperparatyreóza, akromegalie
AST	svalové poškození, intenzivní cvičení, hemolýza, alkoholové poškození jater, obezita
AST a ALT	hepatitidy (virové, alkoholické, lékově indukované), intenzivní cvičení, myositida, akutní pravostranné srdeční selhání, akutní ischemie, cirkulační šokový stav, steatóza
bilirubin nekonjugovaný	hemolýza, Gilbertův syndrom, sepse, totální parenterální výživa, operační zátěž
bilirubin konjugovaný	biliární obstrukce
snížená hladina albuminu	snížená syntéza: malnutrice, malabsorpce, jaterní selhání, zánětlivé stavy zvýšené ztráty: nefrotický syndrom, enteropatie se ztrátou bílkovin, popáleniny, ascites
zvýšená hodnota INR	nedostatek vitamínu K, warfarinizace, koagulopatie, cirhóza

neoadjuvantní chemoterapii, a pokud dochází k cirhotické přestavbě jater [20].

Radionuklidová diagnostika funkčních poruch hepatobiliárního systému

Funkční schopnost jater a také kinetiku žlučových cest můžeme hodnotit pomocí dynamické choleoscintigrafie. Toto vyšetření má také morfologické aspekty. K vyšetření jsou používána radiofarmaka založená na bázi kyseliny iminodiotové (IDA), která jsou značena ^{99m}Tc. HIDA je firemní označení iminodiotové kyseliny. HIDA má rychlou hepatobiliární kinetiku. Po intravenózní aplikaci je HIDA vychytávána hepatocyty a vylučována do žlučových kanálků a žlučových cest, hromadí se pak ve žlučníku, odkud se evakuje po evakuačním podnětu. Evakuačním podnětem může být 50 g čokolády nebo i. v. podaný cholecystokinin. Průchod radiofarmaka játry a jeho pasáž žlučovými cestami až do duodena a tenkého střeva je při vyšetření sledován scintilační kamerou v krátkých intervalech. Rychlost transportu radiofarmaka játry může být ovlivněna hypoalbuminemií a hyperbilirubinemií, které vylučování zpomalují [21]. Rychlost vychytávání je závislá na množství hepatocytů v játrech a jejich funkčním stavu. Jaterní clearance ^{99m}Tc-HIDA je dána funkčním stavem hepatocytů a průchodností žlučových cest. Prodloužení clearance je tedy dáno nižší funkcí hepatocytů, zpomalením trans-

portu žlučovými cestami nebo kombinací obou faktorů [22]. Jaterní funkci nelze stanovit např. pouze na základě hodnocení maxima aktivity nad játry. Musíme brát v úvahu rychlost transportu radiofarmaka do jater nebo možnost zpomalení transportu ve žlučových cestách. Možným řešením je použití dekonvoluční analýzy [23,24]. Dekonvoluční analýza je matematická metoda, při které jsou složitější křivky rozloženy na křivky jednodušší. Schopnost jater metabolizovat HIDA lze využít ke kvantifikaci jaterní funkce výpočtem hepatální extrakční frakce (HEF). Do dekonvoluční analýzy je jako vstupní křivka zadáván průběh aktivity v čase nad srdcem, která je obrazem měnící se koncentrace radiofarmaka v krevním oběhu a má vliv na jeho vychytávání hepatocyty a následný metabolismus. Druhou zadávanou křivkou je křivka průběhu aktivity v čase nad jaterním parenchymem. Výsledná křivka po dekonvoluci je hypotetická křivka, která by vznikla záznamem nad játry, pokud bychom aplikovali jednotkový bolus radiofarmaka přímo do jaterní tepny. Při normální funkci jater je téměř 100 % HIDA při prvním průtoku játry vychytáno hepatocyty, metabolizováno a transportováno do žlučových cest. Při snížení jaterní funkce část radiofarmaka zůstává v krevním oběhu delší dobu. Hepatální extrakční frakce vyjadřuje, jak velká část HIDA je při jednom průchodu játry vychytána. Je udávána v procentech, normální hodnoty jsou

90–100 %, při těžkém snížení jaterní funkce jsou hodnoty kolem 10 % [22].

Ostatní zkoušky k vyšetření funkce jater uplatnění v onkologii nemají. Jde o jaterní funkční zátěžové testy, kdy jsou podána xenobiotika a je sledována jejich prostá jaterní exkrece nebo jednoduchá biotransformace probíhající v játrech [25]. Měří se pak clearance dané látky (galaktózový eliminační test, již zmíněná indocyaninová zeleň) nebo koncentrace metabolitu dané látky (aminopyrinový dechový test) [26].

V praxi se již nepoužívá galaktózový eliminační test. Galaktóza je zčásti metabolizována na CO₂, zčásti je vylučována močí. Při zhoršeném jaterním metabolismu galaktózy se zvyšovala její koncentrace v moči. Test clearance ¹³C značeného kofeinu využívá metabolismu kofeinu cytochromem P450. Metabolity je možno měřit ve vydechovaném vzduchu (¹³CO₂) nebo v periferní krvi (methyloxantiny) [27]. V minulosti se používaly dechové testy s aminopyrinem nebo antipyrinem, které byly značeny ¹⁴C. Tyto látky jsou metabolizovány v játrech až na CO₂, který je vydechován. Při testu je měřena aktivita ¹⁴CO₂ ve vydechovaném vzduchu [28]. Test byl nahrazen dechovými testy s ¹³C, což je neradioaktivní stabilní izotop uhlíku, který se vyskytuje v přírodě. Pro testování jaterní funkce se obvykle používá metacetin značený ¹³C. Metacetin je pomocí cytochromu P450 metabolizován na CO₂ a acetaminofen. Test s ¹³C značeným metacetinem měří

jaterní demetylaci a oxidaci. Při vyšetření vydechuje testovaná osoba v intervalech do speciálních sáčků, v kterých je pak stanovován poměr $^{13}\text{CO}_2$ a $^{12}\text{CO}_2$. Jde o neinvazivní test dobře korelující s Child-Pughovou klasifikací. Prognostický význam testu v onkologii ani význam pro jaterní resekce zatím přesně popsán nebyl [29].

Hepatotoxické působení léčiv

Hepatotoxické látky lze rozdělit na skutečné hepatotoxiny (pravé, přímé, obligátní) a potenciální hepatotoxiny (netypické, senzitivující, nepřímé). Pravé hepatotoxiny poškozují játra u každého jedince, pokud jsou podány v dostatečné dávce. Mají konstantní latentní období. Obvykle jde o látky chemického průmyslu, méně často jde o přírodní látky, vzácně o léky (např. paracetamol, merkaptopurin). Potenciální hepatotoxiny poškodí játra jen u některých jedinců, není jasná závislost na dávce.

U více než 1 000 léčivých přípravků je popsáno možné hepatotoxické působení, u většiny se riziko poškození pohybuje mezi 1/10 000–1/100 000. Vysoký stupeň hepatotoxicity brání zavedení přípravku do praxe. Hepatotoxické látky mohou způsobit řadu typů jaterních lézí. K nejčastějším patří hepatocelulární nekróza, cholestáza, toxická alergická reakce, venookluzivní poškození, steatóza, jaterní fibróza, cirhóza a také nádory jater. Mechanismus hepatotoxického účinku xenobiotik, a tedy i léků, může být různý. Molekulární léze může být vyvolána kovalentní vazbou toxické látky na proteiny, což může vyvolat nekrózu jaterních buněk, vazba na nukleové kyseliny může mít mutagenní účinek. Narušení transportních systémů v jaterní buňce může být důvodem cholestázy. Léky mohou vyvolat protilátkami zprostředkovanou hepatotoxicitu, indukovat apoptózu nebo poškodit mitochondriální funkce. Výsledné jaterní poškození je často kombinací několika účinků [30].

V průběhu onkologické léčby může dojít k lékovému poškození jater po podání antibiotik, analgetik, antiemetik, parenterální nutrice, ale i léčiv z jiných lékových skupin a především při vlastní

protinádorové medikaci. Musíme brát v úvahu, že řada pacientů užívá volně prodejná léčiva, doplňkové podpůrné preparáty a potravinové doplňky.

Vyšší riziko jaterního poškození je u dětí a starších pacientů, u žen, u pacientů ve špatném nutričním stavu, při změnách v průtoku krve játry (srdeční selhání, poruchy gastrointestinálního traktu), při renálním poškození, při endokrinopatiích (diabetes mellitus, hypertyreóza).

Hepatotoxické účinky vybraných protinádorových léků

Doxorubicin

Podávání doxorubicinu je ojedinelé spojeno s přechodnou elevací aminotransferáz [31].

Etoposid

V případě vysokodávkované chemoterapie v transplantačních režimech může vyvolat venookluzivní chorobu. Tento stav je život ohrožující. Při běžném dávkování je hepatotoxicita vzácná, bývá hepatocelulárního typu [32,33].

Cisplatina

Cisplatina může indukovat zvýšení transamináz, obvykle jen přechodně, vzácněji steatózu a cholestázu [34].

Dakarbazin

Podávání je vzácně komplikováno hypersenzitivní hepatitidou, dobře reagující na přerušení léčby a podání kortikoidů, kazuisticky může dojít k fulminantnímu jaternímu selhání [35].

Fluorouracil

Může vyvolávat steatózu, ale bez zvýšené morbidity nebo mortality [36,37].

Gemcitabin

Gemcitabin může zvyšovat hladinu aminotransferáz, obvykle přechodně [38].

Irinotekan

Po léčbě irinotekanem často (ve 25–50 %) vzniká steatóza a steatohepatitida, která může při následné resekci jaterních metastáz zvyšovat mortalitu. Po podávání irinotekanu dochází až u 25 % jedinců k většinou reverzibilní elevaci bilirubinu a aminotransferáz [39].

Kapcitabin

Až u čtvrtiny pacientů můžeme zachytit reverzibilní zvýšení bilirubinu, obvykle bez elevace obstrukčních enzymů [40,41].

Melfalan, busulfan

Při vysokodávkovém podávání riziko venookluzivní choroby [32,42].

Metotrexát

Při vyšším dávkování běžně dochází k přechodné elevaci ALT, AST. Dlouhodobé podávání (revmatologické indikace, imunosupresní léčba) a kumulativní dávka nad 2 g mohou být provázeny steatózou, atrofií jater, nekrózou, periportální fibrózou, cirhózou [43].

Oxaliplatina

Oxaliplatina může vyvolat vaskulární změny jaterního parenchymu na úrovni sinusoidů. Tento účinek je častý, je popisován ve 20–80 % případů po neoadjuvantní léčbě po resekci jaterních metastáz. Tímto se zvyšuje morbidita, ale ne mortalita [44,45].

Paklitaxel

Ve vyšším dávkování paklitaxel obvykle reverzibilně zvyšuje hladinu AST, ALT, ALP [46].

Topotekan

Topotekan může zvyšovat hladinu ALT a ALP při vyšším dávkování, stav je reverzibilní [47].

Interferon

Zvýšení hladin aminotransferáz se po vysazení obvykle vrací do normy [48].

Lanreotid, oktreotid

Při dlouhodobé léčbě je zvýšené riziko tvorby žlučových kamenů, často asymptomatické, vhodná laboratorní monitorace enzymů jaterního souboru [49].

Gefitinib

Mírné zvýšení aminotransferáz, klinicky málo významné [50].

Imatinib

Zvýšení hladiny bilirubinu a aminotransferáz, méně často až 4. stupně, vzácně jaterní nekróza, selhání [51,52].

Pazopanib

Zvýšení hladiny bilirubinu, aminotransferáz, zhoršení jaterní funkce. Během léčby je nutné laboratorně stav jater sledovat a případně přerušit nebo redukovat dávku [53,54].

Sorafenib

Vzácněji se může objevit vzestup bilirubinu a léky indukovaná hepatitida [55].

Sunitinib

Hepatotoxicita je vzácná, monitorace základních laboratorních parametrů jaterního souboru při léčbě je nutná.

Trastuzumab

Vzácněji bylo popsáno hepatocelulární poškození.

Závěr

Základní laboratorní vyšetření a klinické vyšetření nám ve většině případů dá dostatečnou informaci o funkčním stavu jater. Na našem pracovišti běžně používáme před rozsáhlejšími resekčními výkony na játrech vyšetření jaterní funkce pomocí ICG. Toto vyšetření provádíme také při plánování intervenční léčby nádorů jater, především v případě rozsáhlého poškození jater v terénu hepatopatie. Alternativně rutinně používáme stanovení HEF. Obě vyšetření spolu dobře korelují, výsledky našeho souboru s porovnáním obou metod budou publikovány v jiném sdělení.

Literatura

- Racanello V, Rehmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl 1): S54–S62.
- Červinková Z. Funkce jater. In: Ehrmann J, Hůlek P (eds). *Hepatologie*. Praha: Grada 2010: 25–36.
- Vítek L. Laboratorní vyšetřovací metody. In: Ehrmann J, Hůlek P (eds). *Hepatologie*. Praha: Grada 2010: 42–52.
- CTCAE verze 4.0. National Cancer Institute. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_4.0.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG (ed). *The liver and portal hypertension*. Philadelphia: Saunders 1964: 50–62.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33(2): 464–470.
- Carithers RL Jr. Liver transplantation. *American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transpl* 2000; 6(1): 122–135.
- United Network For Organ Sharing, Richmond, USA, MELD, PELD kalkulator. Available from: http://www.unos.org/docs/MELD_PELD_Calculator_Documentation.pdf.
- Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7(7): 567–580.
- Stremmel W, Wojdat R, Grotguth R et al. Liver function tests in a clinical comparison. *Z Gastroenterol* 1992; 30(11): 784–790.
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 2002; 122(5): 1715–1720.
- Tsubono T, Todo S, Jabbour N et al. Indocyanine green elimination test in orthotopic liver recipients. *Hepatology* 1996; 24(5): 1165–1171.
- Plevris JN, Jalan R, Bezi I et al. Indocyanine green clearance reflects reperfusion injury following liver transplantation and is an early predictor of graft function. *J Hepatol* 1999; 30(1): 142–148.
- Faybik P, Krenn CG, Baker A et al. Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. *Liver Transpl* 2004; 10(8): 1060–1064.
- Purcell R, Kruger P, Jones M. Indocyanine green elimination: a comparison of the LiMON and serial blood sampling methods. *ANZ J Surg* 2006; 76(1–2): 75–77.
- Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(2): 207–214.
- Leybold J, Kriz Z, Privara M et al. Vyšetření funkční zdatnosti jaterního parenchymu s pomocí indocyaninové zeleně před resekci jater. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102(2): 115–116.
- Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S et al. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169(6): 589–594.
- Lee SG, Hwang S. How I do it: assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12(1): 38–43.
- Lodge JP. Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12(1): 4–9.
- Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT. Quantitative assessment of hepatobiliary diseases with Tc99m-IDA scintigraphy. In: Freeman LM (ed). *Nuclear medicine annual*. New York: Raven Press 1988: 309–330.
- Prášek J. Atlas of dynamic cholescintigraphy. Praha: Lacomel 2004.
- Tagge EP, Campbell DA Jr, Reichle R et al. Quantitative scintigraphy with deconvolutional analysis for the dynamic measurement of hepatic function. *J Surg Res* 1987; 42(6): 605–612.
- Prasek J, Hep A, Dite P et al. The influence of dicetel on the mean transit time of 99mTc Trimethyl HIDA. *Hepatogastroenterology* 1994; 41(3): 302.
- Jalan R, Hayes PC. Review article: quantitative tests of liver function. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(3): 263–270.
- Reichen J. Assessment of hepatic function with xenobiotics. *Semin Liver Dis* 1995; 15(3): 189–201.
- Kysela P. Způsoby vyšetření funkčních rezerv jaterního parenchymu. In: Válek V, Kala Z, Kiss I (eds). *Maligní ložiskové procesy jater, diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod*. Praha: Grada 2006: 244–247.
- Urbain D, Muls V, Thys O et al. Aminopyrine breath test improves long-term prognostic evaluation in patients with alcoholic cirrhosis Child classes A and B. *J Hepatol* 1995; 22(2): 179–183.
- Horák J. Kvantifikace jaterních funkcí. In: Ehrmann J, Hůlek P (eds). *Hepatologie*. Praha: Grada 2010: 52–56.
- Červinková Z, Šoerl J. Toxické poškození jater. In: Ehrmann J, Hůlek P (eds). *Hepatologie*. Praha: Grada 2010: 365–371.
- Avilés A, Herrera J, Ramos E et al. Hepatic injury during doxorubicin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108(11): 912–919.
- Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2000; 64(5): 281–291.
- Tran A, Housset C, Boboc B et al. Etoposide (VP 16-213) induced hepatitis. Report of three cases following standard-dose treatments. *J Hepatol* 1991; 12(1): 36–39.
- Hill JM, Loeb E, MacLellan A et al. Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59(3): 647–659.
- Asbury RF, Rosenthal SN, Descalzi ME et al. Hepatic veno-occlusive disease due to DTIC. *Cancer* 1980; 45(10): 2670–2674.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11(12): 2386–2390.
- Peppercorn PD, Reznick RH, Wilson P et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77(11): 2008–2011.
- Saif MW, Shahrokni A, Cornfeld D. Gemcitabine-induced liver fibrosis in a patient with pancreatic cancer. *JOP* 2007; 8(4): 460–467.
- Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(6): 609–614.
- Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003; 14(12): 1735–1743.
- Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19(21): 4097–4106.
- Lazarus HM, Herzog RH, Graham-Pole J et al. Intensive melphalan chemotherapy and cryopreserved autologous bone marrow transplantation for the treatment of refractory cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1(6): 359–367.
- Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma C et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(5): 423–426.
- Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2065–2072.
- Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(6): 609–614.
- Huizing MT, Misser VH, Pieters RC et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest* 1995; 13(4): 381–404.
- Creemers GJ, Lund B, Verweij J. Topoisomerase I inhibitors: topotecan and irinotecan. *Cancer Treat Rev* 1994; 20(1): 73–96.
- Quesada JR, Talpaz M, Rios A et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4(2): 234–243.
- Scarpignato C, Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview. *Chemotherapy* 2001; 47 (Suppl 2): 1–29.
- Ho C, Davis J, Anderson F et al. Side effects related to cancer treatment: case 1. Hepatitis following treatment with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8531–8533.
- Ridrujo E, Cacchione R, Villamil AG et al. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2007; 13(48): 6608–6611.
- Schiff ER, Mindikoglu AL, Regev A et al. Imatinib mesylate (gleevec) hepatotoxicity. *Dig Dis Sci* 2007; 52(2): 598–601.
- Keisner SV, Shah SR. Pazopanib: the newest tyrosine kinase inhibitor for the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Drugs* 2011; 71(4): 443–454.
- Hutson TE, Davis ID, Machiels JP et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(3): 475–480.
- SPC Nexavar. Dostupné na: <http://www.ema.europa.eu/>.

EML4-ALK fúzní gen u pacientů s plicním karcinomem: biologie, diagnostika a cílená terapie

EML4-ALK Fusion Gene in Patients with Lung Carcinoma: Biology, Diagnostics and Targeted Therapy

Vašíková A.

Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Cílená terapie představuje v současné době jednu z možných léčebných strategií u plicních nádorů. Její vysoká účinnost spočívá ve specifické inhibici cílové struktury, která je abnormálně aktivovaná v nádorové buňce a hraje klíčovou roli v onkogenezi. *EML4-ALK* fúzní gen, který byl poprvé popsán před pěti lety u pacientů s adenokarcinomem plic, má prokazatelně onkogenní potenciál, a je proto vhodným kandidátem pro cílenou léčbu. Tato přestavba vzniká v důsledku paracentrické inverze na krátkém raménku chromozomu 2 a vyskytuje se u 3–5 % pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Dále bylo identifikováno několik dalších genů, které mohou do fúze s genem *ALK* vstupovat: *TGF*, *KIF5B* a *KLC1*. Cílená inhibice konstitutivně aktivované *ALK* kinázy zprostředkovaná crizotinibem přinesla u pacientů pozitivních na přestavbu *ALK* genu výraznou léčebnou odpověď (57 %) s minimální toxicitou. Nicméně nedávno byla popsána ztráta odpovědi na léčbu crizotinibem v důsledku vzniku rezistentních mutací (C1156Y a L1196M) v kinázové doméně fúzního proteinu. Tím se otevírá prostor pro nové, vysoce specifické inhibitory, které budou schopné překonat rezistenci mutovaného *EML4-ALK*. Při výběru vhodných pacientů pro cílenou terapii hraje nezastupitelnou roli molekulární diagnostika, která nabízí pro detekci přestaveb genu *ALK* několik různých metodik. S identifikací nových genetických změn asociovaných se vznikem nádoru a vývojem nových molekulárních inhibitorů se léčba onkologických pacientů stále více posouvá k individualizované terapii.

Klíčová slova

EML4-ALK fúzní protein – nemalobuněčný karcinom plic – molekulární diagnostika – molekulární cílená terapie – inhibitory proteinkináz – crizotinib

Summary

Targeted therapy currently represents one of possible treatment strategies for lung cancer. High efficacy is achieved by specific inhibition of the target which is abnormally activated in a tumor cell and plays a key role in oncogenesis. *EML4-ALK* fusion gene, first described five years ago in patients with lung adenocarcinoma, undoubtedly has oncogenic potential and represents a promising candidate for targeted therapy. *EML4-ALK* fusion occurs due to paracentric inversion in the short arm of chromosome 2 and is detected in 3–5% of patients with non-small cell lung cancer. Moreover, additional fusion partners of *ALK* gene have been identified: *TGF*, *KIF5B* and *KLC1*. Targeted inhibition of constitutively activated *ALK* kinase mediated by crizotinib in patients positive for *ALK* gene rearrangements resulted in remarkable treatment response (57%) with minimal toxicity. Nevertheless, loss of response during crizotinib treatment was reported recently due to development of two resistant mutations (C1156Y and L1196M) within the kinase domain of the fusion protein. Therefore, novel, highly specific inhibitors able to overcome resistance of mutated *EML4-ALK* are needed. Molecular diagnostics plays an essential role in selection of suitable patients for targeted therapy and offers various methods for detection of *ALK* gene rearrangements. Identification of tumor-associated genetic changes together with development of novel molecular inhibitors shifts the treatment of oncologic patients towards individualized therapy.

Key words

EML4-ALK fusion protein – non-small cell lung cancer – molecular diagnostics – molecular targeted therapy – protein kinase inhibitors – crizotinib

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

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

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

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



Mgr. Alžběta Vašíková, Ph.D.

Centrum molekulární biologie
a genové terapie

Interní hematologická a onkologická
klinika LF MU a FN Brno

Černopolská 9

625 00 Brno

e-mail: alzbeta.vasikova@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 4. 2012

Přijato/Accepted: 5. 6. 2012

Úvod

Přes intenzivní úsilí o zdokonalení léčby a včasnou diagnostiku zůstává karcinom plic v důsledku vysoké incidence spojené s výraznou úmrtností v popředí zájmu nejen onkologů, ale též molekulárních biologů a farmaceutických firem. Snahou nových terapeutických přístupů je prodloužit přežívání pacientů s karcinomem plic, zkvalitnit jejich život a minimalizovat vedlejší účinky léčby. Vedle standardních léčebných protokolů, které se opírají o chemoterapii, radioterapii a chirurgickou resekci, získává stále více prostoru i tzv. cílená (někdy též biologická) léčba. Jak již z názvu vyplývá, tato terapie je zaměřena na konkrétní cílovou strukturu (nukleová kyselina, protein), která hraje klíčovou roli v onkogenezi, růstu nádoru či jeho metastazování. Inhibicí takového cíle může být nádorová buňka vrácena zpět do fyziologického stavu, případně v ní mohou být aktivovány procesy vedoucí k vlastní destrukci, tzv. programované buněčné smrti (apoptóze). Obecně tedy dochází v nádorové buňce k zablokování abnormálně aktivovaných procesů, jako jsou růst a dělení buňky, motilita a vaskularizace, či naopak jsou uvolněny proteiny/geny klíčové pro kontrolu buněčného cyklu a spuštění apoptózy. Podání cílené terapie mimo jiné vyžaduje molekulární diagnostiku pacienta, kdy je nutné potvrdit přítomnost aktivované struktury, která má být inhibována. Molekulární genetik má tedy nezastupitelnou roli nejen při hledání kandidátních genů/proteinů účastníků se onkogeneze, ale také následně při diagnostice a výběru vhodných pacientů pro konkrétní terapii. Proto se v odborné literatuře stále více setkáváme s termínem terapie šitá na míru (tzv. tailored therapy) či individualizovaná léčba.

Cílená léčba je v současné době u plicních nádorů již rutinně používána, a to při inhibici intracelulární kinázové domény receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) pomocí tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) gefitinibu (Iressa, Astra Zeneca, Velká Británie) a erlotinibu (Tarceva, Roche, Švýcarsko) [1–3]. Gefitinib je schválen pro pacienty s pokročilým nemalobuněčným karcino-

mem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), u nichž byla prokázána aktivační mutace v genu *EGFR*, neboť vykazují výraznou léčebnou odpověď v porovnání s pacienty s nemutovanou formou [4–7]. Studie dále potvrdily delší přežívání bez progresu (progression-free survival, PFS) u pacientů s mutovaným *EGFR* léčených v první linii gefitinibem oproti skupině pacientů, kterým byla podána standardní chemoterapie [5,8]. Druhým z TKI působícím na EGFR je erlotinib, který je nyní indikován u pokročilého NSCLC bez ohledu na mutační status *EGFR*. Nicméně nedávné studie prokázaly, že léčba pomocí erlotinibu v první linii přinesla pacientům s mutovaným *EGFR* delší PFS a omezila výskyt toxic- kých účinků oproti standardní chemoterapii, a to jak u asijské [9], tak evropské populace [10]. Do budoucna lze tedy očekávat změnu v podávání erlotinibu, který tak bude určen pro léčbu pokročilého NSCLC v první linii u pacientů s mutovanou formou *EGFR*, podobně jako gefitinib. Vedle TKI zacílených na EGFR je u plicních nádorů dále schválen bevacizumab (Avastin, Roche, Švýcarsko), který tlumí abnormálně exprimovaný vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) [11]. Molekulární inhibitory mohou být podávány jak v monoterapii, tak i v kombinaci se standardní chemoterapií či radioterapií. Stále probíhají klinické studie, které u plicních karcinomů ověřují účinnost řady dalších preparátů z kategorie cílené terapie. Nově je také věnována pozornost vysoce efektivním inhibitorům, které působí na několik různých cílů současně (případně kombinací několika různých inhibitorů), čímž dochází k utlumení více procesů či signálních kaskád najednou.

Fúzní gen *EML4-ALK*

V roce 2007 byla japonskými autory poprvé popsána fúze genu *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) s genem *EML4* (echinoderm microtubule associated protein like 4) u pacientů s NSCLC [12]. *EML4* gen je lokalizován na krátkém raménku chromozomu 2 (2p21) a kóduje protein, který je směřován do cytoplazmy, kde hraje důležitou roli při správném uspořádání mikrotubulů. Nezastupitelná

úloha *EML4* proteinu při mitotickém dělení byla potvrzena *in vitro* experimenty, v nichž byl *EML4* gen vyřazen z funkce pomocí siRNA inhibice, což ve výsledku vedlo k celkovému poklesu počtu buněk a nižšímu proliferačnímu indexu [13]. *ALK* gen se nachází na 2p23 a kóduje transmembránový receptor s tyrozinkinázovou aktivitou, který patří do superrodiny receptorů pro inzulin. Za fyziologických podmínek je *ALK* exprimován v neuronech specifických oblastí mozku (thalamus, střední mozek, čichový bulbus). Funkce tohoto proteinu u člověka není dosud známa, avšak předpokládá se jeho účast při diferenciaci nervových buněk vzhledem k jeho vysoké expresi v časně embryogenezi v nervovém systému [14]. Dále bylo prokázáno, že aktivace *ALK* kinázy, ať už v důsledku navázání ligandu, nebo patologické fúze, vede ke snížení apoptózy. Fúze genu *ALK* byla poprvé popsána u anaplastického velkobuněčného lymfomu (anaplastic large-cell lymphoma – ALCL), kde byl jako fúzní partner detekován gen *NPM* (nukleofosmin) [15]. Přestavby *ALK* genu jsou dále uváděny v souvislosti s inflamatorním myofibroblastickým tumorem [16], difúzním velkobuněčným B lymfomem [17] a nověji také u některých epiteliálních nádorů, jako jsou karcinomy ledviny [18], prsu a tlustého střeva [19] či NSCLC [12]. Nedávno byly u neuroblastomu detekovány amplifikace genu *ALK* či missence mutace v kinázové doméně vedoucí ke zvýšení kinázové aktivity proteinu [20]. Výše uvedené příklady poukazují na důležitou roli mutovaného genu *ALK* v onkogenezi solidních nádorů.

Geny *EML4* a *ALK* jsou shodně lokalizovány na 2p, avšak leží v opačné orientaci a vzdálenost mezi nimi činí 12 megabází (Mb). Fúzní gen *EML4-ALK* je proto důsledkem malé paracentrické inverze inv(2)(p21p23). Ačkoli mohou vznikat různé varianty, vždy je součástí fúzního proteinu intracelulární kinázová doména proteinu *ALK* (tedy gen *ALK* je přítomen v rozsahu exonů 20–29). Naopak transmembránová a extracelulární doména pochází z genu *EML4*. Jeho amino-terminální zásaditá (basic) doména (izoelektrický bod při pH 10,2), obsažená ve všech fúzních variantách,

Tab. 1. Přehled jednotlivých variant fúzního genu *EML4-ALK* u pacientů s NSCLC. Názvosloví označuje písmenem E gen *EML4*, písmenem A gen *ALK*, jednotlivá čísla za těmito písmeny odpovídají příslušným exonům. Upraveno podle [21].

<i>EML4-ALK</i> varianty u NSCLC		Frekvence varianty
E13; A20	E13; A20 (varianta 1), E13; ins69 A20	33
E6; A20	E6a/b; A20 (varianta 3a/b)	29
E20; A20	E20; A20 (varianta 2), E20; ins18A20	9
E14; A20	E14; ins11del49A20 (varianta 4'), E14; del12A20 (varianta 7)	3
E18; A20	E18; A20 (varianta 5')	3
E15; A20	E15del19; del20A20 (varianta 4)	2
E2; A20	E2; A20 a E2; ins117A20 (varianta 5a/b)	2
E17; A20	E17; ins 68A20	1
dosud neznámé		19

poskytuje dle *in vitro* experimentů nově vzniklému proteinu dostatečný onkogenní potenciál [12]. Předpokládá se, že hraje důležitou roli při dimerizaci proteinu, a umožňuje tak autofosforylaci kinázových domén. *EML4* bývá přítomen v různé délce, přičemž dosud detekované zlomy nastávají za exony 2, 6, 13, 14, 15, 17, 18 a 20 [12,21–24]. Přehledný výčet jednotlivých variant *EML4-ALK* proteinu včetně jejich poměrového zastoupení u NSCLC uvádí tab. 1. Varianta E13;A20 (písmena symbolizují názvy fúzujících genů, čísla označují příslušné exony), známá též pod názvem varianta 1, patří spolu s variantou E6a/b;A20 (varianta 3a/b) mezi nejčastěji detekované (33 % a 29 %) [23]. Gen *EML4* není jediným fúzním partnerem *ALK*, který byl dosud u NSCLC popsán. V roce 2007 byla identifikována přestavba s genem *TGF* (transforming growth factor) [25], o dva roky později pak fúze s *KIF5B* (kinesin family member 5B) [26]. Nedávno byla u NSCLC objevena nová přestavba genu *ALK*, tentokrát s genem *KLC1* (kinesin light chain 1) [27]. Existence různých variant fúzního genu *EML4-ALK* i různých partnerských genů, které mohou do fúze vstupovat, klade vysoké požadavky na detekční techniky. Tato problematika bude dále v textu detailně řešena.

Přestavba genu je jedním z hlavních mechanismů, kterým buňka získá onkogenní charakter. Na základě *in vitro* a *in vivo* experimentů bylo opakovaně potvrzeno, že výše popsané genetické aberace na 2p, které postihují gen *ALK*, mají transformační potenciál [12,21,24].

Soda et al pokračovali dále v průkazu onkogenní transformace buněk vlivem *EML4-ALK* kinázy a připravili transgenní myši, které exprimují *EML4-ALK* fúzní gen přímo v epitelálních buňkách plic, nikoli však v ostatních tkáních. U všech testovaných jedinců byla krátce po narození během několika týdnů potvrzena přítomnost adenokarcinomu v plicích na obou stranách [28].

V rozporu s výše uvedenými experimenty je hypotéza publikovaná ve studii Perner et al, která nepokládá přestavbu genu *ALK* za počáteční událost vedoucí k nádorové transformaci buňky [29]. Tento názor je podpořen výsledky cytogenetických analýz, kdy u pozitivních vzorků nebyl fúzní gen *EML4-ALK* (případně amplifikace *ALK* či *EML4*) detekován vždy ve všech nádorových buňkách, ale byl přítomen u 50–100 % nádorových buněk. Druhým, více pravděpodobným vysvětlením může být vlastní heterogenita nádoru, a tedy současná přítomnost několika různých klonů.

Dále bylo testováno, zda je *EML4-ALK* fúzní gen specifický pouze pro NSCLC, či zda je přítomen také u jiných nádorových onemocnění (akutní myeloidní leukemie, kolorektální karcinom, gastrointestinální karcinom, karcinom prsu, malobuněčný karcinom plic, non-Hodgkinovy lymfomy aj.). Ačkoli několik nezávislých studií potvrdilo, že *EML4-ALK* je vysoce specifický pro NSCLC [12,21,30], nedávno publikované výsledky dokládají, že se tento fúzní gen vyskytuje u karcinomů ledvin [18], kolorekta i prsu [19].

Klinicko-patologické charakteristiky pacientů s fúzním genem *EML4-ALK*

Přítomnost fúzního genu *EML4-ALK* byla poprvé popsána u 6,7 % (5/75) pacientů s NSCLC z Japonska [12]. Obdobné frekvence bylo dosaženo i v dalších studiích, v nichž byl fúzní gen detekován u < 8 % pacientů s NSCLC [22,29,31–34]. Tato z molekulárně-genetického hlediska jasně vymezená skupina má i své klinické charakteristiky: adenokarcinom [21,22,31] a absence kouření, případně slabé kouření v minulosti (≤ 10 balíčků cigaret/rok a ukončené kouření před ≥ 1 rokem) [12,23]. Výše uvedená kritéria však charakterizují také pacienty, kteří ve svém genomu nesou aktivační mutace v genu *EGFR* a jsou vhodnými kandidáty pro terapii gefitinibem. Nicméně studie Shaw et al poukázala na zjevný věkový rozdíl mezi skupinou pacientů s přestavbou *ALK* a pacientů s aktivačními mutacemi v *EGFR* (věkový průměr 52 let vs 66 let) [35]. Dále bylo pozorováno, že přítomnost fúzního genu *EML4-ALK* se vylučuje s aktivačními mutacemi v genech *EGFR* a *KRAS*, čímž vzniká v rámci NSCLC nová, samostatná podskupina pacientů [12,31,33,35]. Nicméně byly popsány i výjimky, které jsou v rozporu s výše uvedenými klinickými charakteristikami: skvamózní abronchiol-alveolární karcinom [12,35], pacient silný kuřák ve věku 76 let [33] či současný výskyt fúzního genu s aktivační mutací v *KRAS* (G12C) [32] nebo v *EGFR* (2235-2249 del15 v exonu 19) [36]. Některé práce pak upozorňují i na další kritéria, jako jsou vyšší stádium onemocnění

a histologický nález solidního karcinomu s prstencitými buňkami (signet-ring cells) [33,35].

Diagnostické testy pro detekci přestavby genu *ALK*

Ačkoli jsou přestavby genu *ALK* známy již několik let, nebyla dosud stanovena žádná diagnostická metoda, která by sloužila jako zlatý standard. Přehled v současné době nejvíce používaných metodických postupů používaných u NSCLC nabízejí následující odstavce.

FISH

Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) využívá pro detekci inv(2)(p21p23) tzv. break-apart sondy. Ty jsou navrženy do 3' konce *ALK* a jeho centromerické oblasti a jsou značeny odlišnými fluorescenčními barvami (červenou a zelenou). V případě, že je ve vyšetřovaném materiálu gen *ALK* neporušen, je v mikroskopu patrný žlutý signál, neboť obě próby se nacházejí v těsné blízkosti a jejich fluorescence se překrývá. Pokud však nastal zlom v genu *ALK* a v důsledku inverze došlo k prostorovému rozdělení genu, tedy i míst pro hybridizaci sond, bude signál z každé próby detekován samostatně (zvláště červený a zelený) [33,35,37,38]. Další, méně používanou variantu FISH (tzv. fusion assay) představuje hybridizace fluorescenčně značených průb v podobě umělých bakteriálních chromozomů (bacterial artificial chromosomes – BAC), které obsahují DNA sekvence odpovídající genům *ALK* a *EML4* [22,24]. I v tomto případě jsou próby značeny fluorescenčními barvami s odlišným emisním spektrem: *ALK* (červená barva), *EML4* (zelená barva). Jsou-li barevné signály v mikroskopu separované, jedná se o nemutovaný vzorek, neboť za fyziologických podmínek leží mezi oběma geny 12Mb DNA. Pokud však dochází k jejich překryvu, je zřejmé, že nastala paracentrická inverze vedoucí ke vzniku *EML4-ALK*. Pozitivita *ALK+* na základě FISH je stanovena, pokud je ve vyšetřovaném vzorku detekováno >15 % pozitivních nádorových buněk ze všech hodnocených (zpravidla ze 100 buněk) [33,35,37,38]. Výsledky FISH analýz opakovaně potvrdily, že kromě přestavby genu *ALK* dochází také

k nárůstu počtu kopií genů *ALK* a *EML4* či k amplifikaci celé oblasti zahrnující 2p21 a 2p23 [29,37].

Výhodou FISH při použití break-apart průb je schopnost detekovat všechny možné přestavby genu *ALK*, tedy nejen ty, do nichž vstupuje jako partner *EML4*. Na druhou stranu však nedokáže rozlišit mezi jednotlivými variantami daného fúzního genu či určit konkrétního fúzního partnera. Dále FISH umožňuje pracovat s archivními vzorky ve formě parafinových bločků, v nichž je tkáň fixována formalinem (formaline fixed paraffin embedded – FFPE). Tento materiál není naopak příliš vhodný pro jiné metody, které jsou citlivé na kvalitu nukleových kyselin. V důsledku fixace formalinem jsou totiž vodíkové vazby v nukleových kyselinách narušeny, dochází k dezintegraci dvouvláknových struktur, čímž je celkově snížena jejich stabilita, a mohou vznikat kovalentní vazby mezi bázemi nukleových kyselin a formaldehydem. Za účelem standardizace protokolu je jistě výhodou i komerční dostupnost *ALK* break-apart průb v podobě diagnostických souprav (Vysis *ALK* Break Apart FISH ProbeKit, Abbott Molecular, USA). Úskalí FISH při detekci *EML4-ALK* fúze spočívá v jejím hodnocení, neboť inverze postihuje relativně krátký úsek DNA (12Mb) a separace fluorescenčních signálů sond nemusí být vždy zcela zřetelná. Vzorek může být pak chybně označen jako negativní, ačkoli jiné metody poskytnou jednoznačně pozitivní výsledek [33].

RT-PCR a jiné PCR techniky

Reverzní transkripce (RT) s následnou amplifikací pomocí polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction – PCR) představuje rychlou a velmi citlivou metodu pro detekci fúzních genů. Templátem pro RT je RNA, která je reverzní transkriptázou přepisována do komplementární DNA (cDNA), a ta posléze slouží jako vstupní materiál pro vlastní amplifikaci. cDNA oproti DNA neobsahuje introny, ale pouze kódující sekvence (exony), a tak celý fúzní gen dosahuje velikosti pouze několika set bází, a proto může být pomocí této metody testován. Jelikož se geny *EML4* a *ALK* nacházejí na 2p v opačné orientaci, je

zřejmé, že primery navržené pro RT-PCR neposkytnou žádný specifický produkt, bude-li templátem RNA bez fúzního genu. Jak bylo zmíněno výše, *EML4-ALK* existuje v několika různých variantách, proto musí PCR probíhat jako multiplex, tj. s několika sadami vhodných párů primerů, nebo v několika samostatných reakcích, tak aby byly všechny varianty potenciálně zachytitelné [21,22,34]. Maximální efektivnosti lze pak dosáhnout metodou skenování exonů (exon scanning), kdy pro prvních 22 exonů genu *EML4*, které mohou vstupovat do fúze, je navržen vždy jeden primer, přičemž druhý primer lokalizovaný v genu *ALK* je pro všechny reakce univerzální [39]. Pro vlastní detekci amplifikovaných fragmentů slouží gelová elektroforéza, ať už v podobě agarózových gelů, nebo s využitím přístroje Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies, USA). Je-li jeden z primerů značen fluorescenční barvou, lze produkty amplifikace separovat s vyšší přesností pomocí kapilární elektroforézy [39]. Na základě velikosti PCR produktů je dále možné rozlišit jednotlivé varianty fúzního genu, případně detekovat nové, dosud nepublikované varianty. Vzhledem k možnosti kontaminace je nutné pozitivní výsledek vždy potvrdit nezávislou metodou, např. přímým sekvenováním.

Nevýhodou RT-PCR je skutečnost, že vycházíme z předem navržených krátkých sekvencí DNA (oligonukleotidových primerů), které vymezují úsek RNA/cDNA pro vlastní analýzu fúzního genu. Další úskalí této metody představuje vlastní manipulace s RNA, která s sebou přináší vysoké nároky na kvalitu materiálu a jeho zpracování (RNA snáze podléhá degradaci v porovnání s DNA). Tento problém je obzvláště těžko řešitelný, neboť většina bioptických vzorků se uchovává ve formě FFPE. RNA extrahovaná z fixovaného materiálu je silně degradovaná v porovnání s RNA izolovanou z nativní tkáně (tyto materiály jsou v analýze proto více upřednostňovány). Oproti ostatním technikám dosahuje RT-PCR vysoké citlivosti, a proto je vhodná i v situacích, kdy je v materiálu nízké zastoupení nádorových buněk nebo klon nesoucí přestavbu genu *ALK* představuje v nádoru minoritní popu-

laci. V současné době lze diagnostikovat *EML4-ALK* fúzní varianty na bázi RT-PCR pomocí komerčního setu vyvinutého společností Response Genetics (USA).

Vedle běžné PCR, která navazuje na RT, je možné pro detekci genu *EML4-ALK* použít amplifikaci v reálném čase (tzv. real-time PCR) s využitím specifických fluorescenčních sond pro detekci. Technologii real-time PCR využívá např. AmoyDx *EML4-ALK* fusion gene detection kit (Amoy Diagnostics, Čína) či firmy Applied Biosystems Life Technologies (USA) a Lab21 (USA).

PCR techniky s následnou sekvenací mají svou nezastupitelnou roli při hledání konkrétních zlomových míst v intronech fúzovaných genů nebo při identifikaci nových fúzních variant. Dále je lze využít pro určení fúzních partnerů genu *ALK* v situacích, kdy FISH či imunohistochemie prokáží pozitivitu, avšak RT-PCR navržená pro *EML4-ALK* fúzi podá negativní výsledek. RT-PCR je pro tyto účely, kdy známe pro amplifikaci pouze část sekvence pocházející z genu *ALK*, modifikována a probíhá jako RACE-PCR (rapid amplification of cDNA ends) [18,27,36] nebo inverzní PCR [26].

IHC

Imunohistochemie (IHC) je rutinně používanou technikou v laboratořích ústavů patologie, a proto by mohla být vhodnou screeningovou metodou pro detekci *EML4-ALK* proteinu. Princip IHC spočívá v detekci cílového proteinu na FFPE řezech pomocí specifické protilátky. Základním předpokladem je fakt, že v buňkách karcinomu plic je detekovatelná exprese kinázy *ALK* pouze v případě, že dochází k přestavbě genu *ALK*. Ačkoli je na trhu k dispozici několik IHC testů pro stanovení *ALK+* u ALCL, jejich použití se ukázalo jako nevhodné pro vzorky NSCLC. Srovnávací analýza 10 *ALK+* vzorků identifikovaných na základě FISH poukázala na nedostatečnou citlivost (4/10 pozitivních) použité protilátky ALK1 (Dako, Glostrup, Dánsko). Ani modifikace protokolu ve smyslu amplifikace signálu, která přinesla jisté zlepšení, nebyla však dostačující (8/10 pozitivních) [33]. Další porovnání metodik FISH a IHC (opět s protilátkou ALK1) ukázalo obdobné výsledky: senzitivita 90 %

a specifita 97,8 % [38]. Důvodem tohoto neúspěchu je nižší hladina exprese proteinu *ALK* u plicních nádorů pozitivních na přestavbu genu *ALK* v porovnání s úrovní exprese *ALK* u ALCL [40]. Nicméně nedávno publikovaná studie, která používá novou monoklonální protilátku D5F3 (Cell Signaling Technology, Inc., USA) vážící se s vysokou specificitou na *ALK*, dokládá, že IHC může být u NSCLC vysoce citlivou metodou rutinně užívanou pro diagnostiku přestaveb genu *ALK* [40]. Ve sporných případech, kdy je barvení slabé či lokální, by jako konfirmační metoda mohla posloužit FISH či RT-PCR.

ALK cílená terapie

Řada experimentů prokázala, že kináza *EML4-ALK* působí u NSCLC onkogenně, a proto představuje vhodnou strukturu pro cílenou léčbu pomocí kinázových inhibitorů na bázi malých molekul. Účinnost *ALK* inhibitorů (WHI-P154, TAE684, PF-02341066) byla v první řadě ověřena pokusy *in vitro*, přičemž došlo k omezení růstu buněk exprimujících *EML4-ALK* a poklesu úrovně fosforylace kinázy *ALK* [12,22,41]. Navazující *in vivo* testy prokázaly jednoznačný léčebný efekt *ALK* inhibitorů, neboť u *EML4-ALK* transgenních myší došlo k omezení růstu nádoru, a dokonce i k jeho regresi [22,28,41].

Dosud postoupil do klinických studií jediný preparát, a tím je crizotinib (PF-02341066, Pfizer, USA). Jedná se o kompetitivní kinázový inhibitor, který se váže do ATP vazebného místa kinázy *ALK*. Tím je znemožněna vazba ATP, a proto nemůže dojít k autofosforylaci kinázových domén. Crizotinib byl původně představen jako inhibitor kinázy MET, teprve dodatečně byla zjištěna také jeho účinnost při tlumení kinázové aktivity *ALK*. První klinická studie u pacientů s NSCLC pozitivních na přestavbu genu *ALK* přinesla velmi povzbudivé výsledky: z 82 pacientů vykázalo 57 % částečnou nebo kompletní léčebnou odpověď a u dalších 33 % pacientů bylo onemocnění vyhodnoceno jako stabilní [42]. Crizotinib (při dávce 250 mg 2× denně) byl dobře tolerován s minimem vedlejších účinků, které, pokud se vyskytly, byly převážně gastrointestinální povahy.

V současné době probíhá randomizovaná klinická studie třetí fáze, v níž je porovnávána účinnost a bezpečnost léčby crizotinibem s konvenční chemoterapií (pemetrexed či docetaxel). Bezpečnost a protinádorová aktivita u pacientů s pokročilým NSCLC bude dále hodnocena v připravované klinické studii druhé fáze.

Ačkoli byla zaznamenána výrazná léčebná odpověď na podávání crizotinibu u *EML4-ALK* pozitivních pacientů, úspěšnost léčby nemusí mít trvalý charakter. Podobně jako při užití TKI cílených na EGFR [43], může se i v tomto případě vyvinout rezistence [44]. Po úspěšné pětiměsíční terapii crizotinibem byl u *EML4-ALK* pozitivního pacienta s plicním adenokarcinodem pozorován opětovný růst nádoru a zmnožení pleurálního výpotku. Molekulární analýza odhalila přítomnost dvou *de novo* mutací v genu *ALK*, které jsou příčinou vzniku substitucí C1156Y a L1196M lokalizovaných v kinázové doméně. *In vitro* experimenty jednoznačně prokázaly vliv obou mutací na pokles citlivosti vůči crizotinibu. Leucin v pozici 1196 utváří za fyziologických podmínek dno ATP vazebného místa, a proto záměna za metionin s objemným postranním řetězcem (při mutaci L1196M) může přímo bránit ve vazbě *ALK* inhibitoru. Substituce L1196M koresponduje pozičně se záměnou T790M v EGFR u pacientů s NSCLC způsobující obdobně rezistenci vůči erlotinibu či gefitinibu. Proto byly v preklinických studiích představeny nové preparáty cílené na *ALK* kinázu (NVP-TAE684, AP26113 [45] a CH5424802 [46]), které dokážou překonat rezistenci na podkladě mutace L1196M.

Závěr

EML4-ALK fúzní gen reprezentuje u NSCLC další z genetických markerů, a definuje tak konkrétní skupinu pacientů vhodných pro léčbu pomocí inhibitorů *ALK* kinázy. Jelikož jsou přestavby genu *ALK* u NSCLC relativně vzácné (cca 3–5 %), je možné pacienty selektovat na základě klinicko-patologických charakteristik (adenokarcinom, lehký kuřák či nekuřák), a obohatit tak vyšetřovaný vzorek pacientů před vlastním diagnostickým testem. Vzhledem k absenci mutací v genech *EGFR* a *KRAS* je dále možné

vyšetřovat fúze *ALK* genu pouze u pacientů s nemutovanou variantou genů *EGFR* a *KRAS*. Úspěšná identifikace onkogenních příčin plicního karcinomu spolu s vývojem cílených inhibitorů umožňuje individualizovaný přístup v léčbě spojený s výrazným zlepšením kvality života a delším přežíváním pacientů.

Poděkování

Ráda bych poděkovala paní Ing. Daně Dvořákové, CSc., za kritické přečtení textu a cenné připomínky.

Literatura

- Heneberg P. Přesně indikaci podávání inhibitorů kinázové aktivity EGFR. *Klin Onkol* 2010; 24(2): 87–93.
- Skříčková J, Babičková L, Tomášková M et al. Biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic. *Interní Med* 2011; 13(7,8): 292–295.
- Zatloukal P. Biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic. *Onkologie* 2009; 3(5): 292–296.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497–1500.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947–957.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29(21): 2866–2874.
- Zemanová M. Gefitinib v monoterapii u nemocných s pokročilým NSCLC nesoucím aktivující mutaci EGFR zlepšuje významně léčebné výsledky oproti standardní chemoterapii – aktualita z klinické praxe. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 365–366.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 121–128.
- Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12(8): 735–742.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239–246.
- Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2007; 12(6): 713–718.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153): 561–566.
- Pollmann M, Parwaresch R, Adam-Klages S et al. Human EML4, a novel member of the EMAP family, is essential for microtubule formation. *Exp Cell Res* 2006; 312(17): 3241–3251.
- Iwahara T, Fujimoto J, Wen D et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* 1997; 14(4): 439–449.
- Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994; 263(5151): 1281–1284.
- Griffin CA, Hawkins AL, Dvorak C et al. Recurrent involvement of 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumors. *Cancer Res* 1999; 59(12): 2776–2780.
- Arber DA, Sun LH, Weiss LM. Detection of the t(2;5)(p23;q35) chromosomal translocation in large B-cell lymphomas other than anaplastic large cell lymphoma. *Hum Pathol* 1996; 27(6): 590–594.
- Sugawara E, Togashi Y, Kuroda N et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase fusions in renal cancer: Large-scale immunohistochemical screening by the intercalated antibody-enhanced polymer method. *Cancer* 2012; 118(18): 4427–4436.
- Lin E, Li L, Guan Y et al. Exon array profiling detects EML4-ALK fusion in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers. *Mol Cancer Res* 2009; 7(9): 1466–1476.
- Chen Y, Takita J, Choi YL et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 2008; 455(7215): 971–974.
- Takeuchi K, Choi YL, Soda M et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20): 6618–6624.
- Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(13): 4275–4283.
- Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(10): 1773–1780.
- Choi YL, Takeuchi K, Soda M et al. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2008; 68(13): 4971–4976.
- Rikova K, Guo A, Zeng Q et al. Global survey of phosphorylation signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007; 131(6): 1190–1203.
- Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncogene identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(9): 3143–3149.
- Togashi Y, Soda M, Sakata S et al. KLC1-ALK: a novel fusion in lung cancer identified using a formalin-fixed paraffin-embedded tissue only. *PLoS One* 2012; 7(2): e31323.
- Soda M, Takada S, Takeuchi K et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(50): 19893–19897.
- Perner S, Wagner PL, Demicheli F et al. EML4-ALK fusion lung cancer: a rare acquired event. *Neoplasia* 2008; 10(3): 298–302.
- Fukuyoshi Y, Inoue H, Kita Y et al. EML4-ALK fusion transcript is not found in gastrointestinal and breast cancers. *Br J Cancer* 2008; 98(9): 1536–1539.
- Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 13–17.
- Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am J Pathol* 2009; 174(2): 661–670.
- Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009; 15(16): 5216–5223.
- Jin G, Jeon HS, Lee EB et al. EML4-ALK fusion gene in Korean non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci* 2012; 27(2): 228–230.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27(26): 4247–4253.
- Zhang X, Zhang S, Yang X et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer* 2010; 9: 188.
- Camidge DR, Kono SA, Flacco A et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res* 2010; 16(22): 5581–5590.
- Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ et al. Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH. *J Thorac Oncol* 2011; 6(3): 459–465.
- Sanders HR, Li HR, Bruey JM et al. Exon scanning by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for detection of known and novel EML4-ALK fusion variants in non-small cell lung cancer. *Cancer Genet* 2011; 204(1): 45–52.
- Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 2010; 16(5): 1561–1571.
- Li Y, Ye X, Liu J et al. Evaluation of EML4-ALK fusion proteins in non-small cell lung cancer using small molecule inhibitors. *Neoplasia* 2011; 13(1): 1–11.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(18): 1693–1703.
- Balak MN, Gong Y, Riely GJ et al. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006; 12(21): 6494–6501.
- Choi YL, Soda M, Yamashita Y et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med* 2010; 363(18): 1734–1739.
- Katayama R, Khan TM, Benes C et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(18): 7535–7540.
- Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell* 2011; 19(5): 679–690.

Porovnání nákladů u režimů XELOX a FOLFOX-4 v léčbě kolorektálního karcinomu

Cost Analysis of XELOX and FOLFOX-4 Chemotherapy Regimens for Colorectal Carcinoma

Büchler T.¹, Nohejlová Medková A.¹, Kupec M.¹, Blaha M.², Pavlík T.², Dušek L.², Abrahámová J.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

² Institut biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita, Brno

Souhrn

Úvod: Cílem naší práce bylo srovnání zdravotnických nákladů na terapii režimy XELOX a FOLFOX-4 u nemocných s kolorektálním karcinomem. Posuzovali jsme náklady vykazované zdravotní pojišťovně nemocnicí, v níž onkologická léčba probíhala. Jedná se o pilotní projekt s využitím nové databáze I-COP vyvinuté Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity. **Pacienti a metody:** Předpokládané náklady na oba režimy jsme nejdříve odhadli na základě zdravotnických výkonů a maximálních úhrad léků/materiálu. Pomocí databáze výkonů vykazovaných zdravotním pojišťovněm jsme poté provedli párové srovnání 26 pacientů léčených režimem FOLFOX-4 nebo XELOX pro kolorektální karcinom. Hodnotili jsme období prvních 3 měsíců terapie (tj. 6 cyklů FOLFOX-4 nebo 4 cyklů XELOX). Statistická významnost rozdílů byla hodnocena párovým Wilcoxonovým testem. **Výsledky:** Odhadnuté celkové náklady na tříměsíční léčbu byly pro režim FOLFOX-4 133 651 Kč (z toho 92 719 Kč náklady na léky) a pro režim XELOX 115 999 Kč (z toho 110 715 Kč náklady na léky). Skutečně vykázané náklady léčby FOLFOX-4 byly 160 158 Kč ve srovnání s 151 176 Kč pro režim XELOX ($p = 0,221$). U režimu XELOX byly signifikantně vyšší náklady na léky (131 705 Kč vs 114 531 Kč, $p = 0,023$) při významně nižších ostatních nákladech. **Závěr:** Režimy FOLFOX-4 a XELOX lze považovat za ekvivalentní, co se týče nákladů vykazovaných zdravotní pojišťovně nemocnicí, v níž onkologická terapie probíhá.

Klíčová slova

náklady a analýza nákladů – chemoterapie – kolorektální karcinom

Summary

Background: The aim of our study was to compare healthcare-related costs of treatment with XELOX and FOLFOX4 chemotherapeutic regimens in patients with colorectal cancer. We have evaluated costs claimed to the health insurance by the hospital administering these cancer therapies. This study is a pilot project utilising the new I-COP database developed by the Institute of Biostatistics and Analyses of the Masaryk University in Brno, Czech Republic. **Patients and Methods:** First, we estimated the costs based on current prices of procedures, medication, and materials from public sources. Using the I-COP database, we then carried out a matched-pair comparison of 26 patients treated with FOLFOX4 or XELOX for colorectal cancer. We evaluated a period of three months of therapy (i.e. 6 cycles of FOLFOX4 or 4 cycles of XELOX). Statistical analysis was done using the Wilcoxon matched pairs test. **Results:** The estimated cost for three months of therapy was 148,288 Czech crowns (CZK) for FOLFOX4 (including CZK 101,064 for chemotherapy drugs) and CZK 123,756 for XELOX. The overall costs claimed to the insurance companies were CZK 160,158 and CZK 151,176 for FOLFOX4 and XELOX, respectively ($p = 0.221$). The XELOX regimen had significantly higher costs for chemotherapy drugs (CZK 131,705 versus 114,531, $p = 0.023$) whereas other costs were lower than those for FOLFOX4. **Conclusions:** FOLFOX4 and XELOX regimens can be considered as equivalent in terms of costs claimed by the hospital administering cancer treatment.

Key words

costs – cost analysis – chemotherapy – colorectal cancer

Práce byla podpořena grantem Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost MZ ČR, EU a Evropského sociálního fondu v ČR: Edukační a informační platforma onkologických center pro podporu a modernizaci vzdělávání a lékařských a příbuzných medicínských oborech. CZ 2.07/2.4.00/31.0020.

This work was supported by grant from the Education for Competitiveness Operational Programme of the Czech Ministry of Health, European Union, and European Social Fund in the Czech Republic: Educational and information framework of cancer centres for support and modernisation of medical and related education. CZ 2.07/2.4.00/31.0020.

TB a ANM dostali honoráře za přednášky od společnosti Roche a Medonet. Ostatní autoři prohlašují, že nemají konflikt zájmů.

TB and ANM received lecture honoraria from Roche and Medonet. Other authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

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

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



MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika 1. LF UK
a Thomayerovy nemocnice
Videňská 800
140 59 Praha 4
e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 7. 2012
Přijato/Accepted: 22. 8. 2012

Úvod

Fluoropyrimidinová cytostatika jsou základem systémové terapie kolorektálního karcinomu. Využívají se jak v terapii adjuvantní a neoadjuvantní, tak v terapii metastatického onemocnění. Nejpoužívanějším fluoropyrimidinem je intravenózně podávaný 5-fluorouracil (5-FU). V posledním desetiletí je dostupný také perorální preparát kapecitabin, což je perorální prodrug 5-FU. Klíčovým enzymem v aktivaci kapecitabinu je enzym thymidin fosforyláza, která se nachází ve zvýšené aktivitě v nádorové tkáni. V několika randomizovaných studiích se prokázalo, že terapeutická účinnost kapecitabinu je minimálně ekvivalentní účinnosti 5-FU [1]. I když se profil toxicity těchto léků liší, závažné nežádoucí účinky jsou při správném postupu málo časté. Proto je při volbě intravenózního versus perorálního podávání fluoropyrimidinů nutné zvažovat další aspekty terapie, jako jsou preference nemocného a cena léčby.

Cílem naší práce je srovnání zdravotnických nákladů na terapii dvou často používaných režimů – XELOX a FOLFOX-4. V prvním z nich je partnerem oxaliplatinu kapecitabin, ve druhém pak 5-FU potencovaný leukovorinem. Kromě teoretického odhadu léčebných nákladů na základě výkonů, materiálu a léků vykazovaných pojišťovně nemocnicí, v níž onkologická terapie probíhá, jsme provedli párové srovnání skutečných nákladů na léčbu uvedenými režimy u nemocných léčených v adjuvanci nebo pro metastatický kolorektální karcinom. Jedná se o pilotní projekt s využitím nové databáze I-COP vyvinuté Insti-

tutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity ve spolupráci s vybranými českými onkologickými centry, včetně Thomayerovy nemocnice.

Pacienti a metody

Pacienti

Soubor tvořilo 13 pacientů s kolorektálním karcinomem léčených režimem XELOX a 13 pacientů léčených režimem FOLFOX-4. Všichni nemocní byli léčeni na Onkologickém oddělení Thomayerovy nemocnice v letech 2007–2010. Párování (matching) bylo provedeno na základě následujících parametrů: pohlaví, věk, stadium kolorektálního karcinomu, závažné komorbidit (kardiovaskulární, diabetes mellitus), podání cílené léčby, rok podání chemoterapie. Analyzovali jsme období prvních 3 měsíců léčby – tedy prvních 4 cyklů XELOX (podává se v intervalu 21 dní) nebo prvních 6 cyklů léčby FOLFOX-4 (interval 14 dní). Náklady na léčbu byly vypočítané na základě účtů vykázaných zdravotním pojišťovnám.

Léčebné režimy

Schéma použitých režimů FOLFOX-4 a XELOX je uvedeno v tab. 1.

Odhadnuté léčebné náklady

Při odhadu nákladů na terapii jsme vzali v úvahu následující náklady vykazované zdravotní pojišťovně: zavedení a údržba žilního portu, klinické a laboratorní vyšetření při chemoterapii, příprava chemoterapie, náklady na jednotlivé léky, aplikace chemoterapie. U režimu XELOX jsme v souladu se zvyklostmi naší kliniky počítali s kontrolním krevním obrazem

den 10 cyklu. Předpokládali jsme plně ambulantní podání obou režimů a ambulantní zavedení žilního portu.

Vzhledem k tomu, že některé náklady/výkony jsou vykazovány v korunách a jiné v bodech, pro odhad celkových nákladů jsme aproximovali cenu 1 bodu jako 1 Kč. Náklady na léky byly počítány podle maximální úhrady stanovené k 1. 5. 2012. Dávky léků byly vypočteny pro modelového pacienta s tělesným povrchem 1,9 m², bez zaokrouhlení na celá jednotková balení daného léku.

Náklady na léčbu z pohledu plátce péče

Pomocí databáze I-COP jsme získali údaje o nákladech vykázaných zdravotní pojišťovně nemocnicí, v níž byla léčba provedena. Sledovali jsme období tří měsíců, což odpovídá šesti cyklům chemoterapie FOLFOX-4 nebo čtyřem cyklům chemoterapie XELOX. Vzhledem k disproporčně vysoké ceně biologické léčby byly vykázané náklady za biologické léky od celkových nákladů na terapii odečteny. I zde jsme s přihlédnutím k údajům obsaženým ve zdrojové databázi aproximovali cenu 1 bodu jako 1 Kč. Pro analýzu reálně vykázaných nákladů na léčbu režimy FOLFOX-4 a XELOX jsme měli k dispozici údaje o celkem 40 300 položkách vykázaných pojišťovně.

Statistická analýza

Vzhledem k nenormálnímu rozdělení pozorovaných hodnot bylo testování rozdílů v trvání léčby a nákladech podle chemoterapeutického režimu provedeno pomocí Wilcoxonova párového testu. Jako hladina statistické významnosti byla použita standardní hladina $\alpha = 0,05$.

Výsledky

Celkové odhadnuté náklady byly nižší pro režim XELOX i při vyšších nákladech na léky. Hlavním důvodem vyšších celkových nákladů při léčbě režimem FOLFOX-4 byly náklady na zavedení a udržování žilního portu a náklady na přípravu a aplikaci chemoterapie (tab. 2).

Při analýze reálně vykázaných nákladů na léčbu režimy FOLFOX-4 a XELOX jsme v případech jedné dvojice nedodrželi pod-

Tab. 1. Léčebná schémata zkoumaných režimů chemoterapie.

FOLFOX-4

leukovorin 200 mg/m² i.v. dvouhodinová infuze před 5-FU, D1 a D2
5-fluorouracil 400 mg/m² i.v. bolus následován 600 mg/m² i.v. kontinuálně 22 hod, D1 a D2
oxaliplatina 85 mg/m² i.v. D1
interval 14 dní

XELOX

kapecitabin 1 000 mg/m² dvakrát denně D1–D14
oxaliplatina 130 mg/m² i.v. D1
interval 21 dní

mínku stejného pohlaví (šlo o jinak ko-relující dvojici mladých pacientů). Ani jeden ze sledovaných nemocných neměl významné interní komorbidity (tab. 3).

Všichni nemocní léčení kombinací FOLFOX-4 měli žilní port, z nemocných léčených chemoterapií XELOX měl žilní port jen jeden nemocný. U jednoho pa-cienta s režimem FOLFOX-4 byl port za-váděn během sledované chemoterapie dvakrát pro komplikaci.

Počet hospitalizací byl významně vyšší u režimu FOLFOX-4, přičemž do počtu hospitalizačních dnů nebyla započtena doba hospitalizace během zavádění portu (průměr celkové doby hospitali-zace 8,9 dne vs 0,8 dne během 3měsíční léčby, $p < 0,001$).

Délka trvání terapie oběma režimy by při přesném dodržení termínů chemote-rapie byla 84 dnů (12 týdnů). Jak je uve-deno v tabulce 4, délka léčby se u jed-notlivých režimů významně nelišila. Během sledovaného období prvních tří měsíců léčby nedošlo k významným změnám dávky podaných cytostatik u jednotlivých pacientů.

Z analýzy vyplývá, že celkové ná-kлады na léčbu režimem XELOX versus FOLFOX-4 nebyly významně odlišné (tab. 4). Náklady na cytostatika byly statisticky významně nižší u režimu FOLFOX-4, naopak ostatní náklady ve sledovaném období byly výrazně nižší u režimu XELOX. Pokud bychom neuva-žovali o nákladech na zavedení žilního

Tab. 2. Teoretický odhad nákladů za 3 měsíce léčby (tj. 6 cyklů FOLFOX-4 nebo 4 cykly XELOX). Náklady byly odhadnuty pro modelového pacienta s tělesným povrchem 1,9 m² podle maximálních úhrad léků platných k 1. 5. 2012.

Položka	FOLFOX-4	XELOX
venózní port (včetně implantace, explantace a proplachů)	18 902	0
příprava chemoterapie	3 834	820
chemoterapie – léky	92 719	110 715
aplikace chemoterapie (včetně klinického vyšetření a odběrů)	18 196	4 464
celkem	133 651	115 999

Tab. 3. Párové srovnání (matching) pacientů s kolorektálním karcinomem.

Pacientský pár	Věk	Pohlaví	Povrch těla	Stadium	Biologická terapie
1	70–80	M	1,85–2,0	IV	–
2	70–80	F	1,8	III	–
3	60–70	M	1,8–1,9	III	–
4	60–70	M	> 2,0	IV	bevacizumab
5	60–70	M	1,9–2,0	III	–
6	60–70	M	1,9–2,0	IV	–
7	60–70	M	> 2,0	IV	–
8	60–70	F	1,8–1,9	III	–
9	55–65	M	> 2,0	III	–
10	50–60	M	1,8–1,9	IV	bevacizumab
11	60–70	M	1,65–1,8	III	–
12	50–60	M	1,9–2,0	III	–
13	35–45	M/F	1,8–2,0	III	–

portu (což v klinické praxi nastává u ne-mocného, který již žilní port má), ná-kлады u obou režimů jsou ekvivalentní (viz poslední položka v tab. 4).

Diskuze

Vzhledem k pravděpodobné tera-peutické ekvivalenci režimů FOLFOX a XELOX se řada autorů věnuje srovnání

Tab. 4. Sumarizace trvání léčby a s ní souvisejících nákladů dle chemoterapeutického režimu (F: FOLFOX-4, X: XELOX).

Sledovaná veličina	Režim	N	Průměr	Standardní odchylka	Median	Min	Max	p	Levnější režim
délka trvání léčby [dny]	F	13	93,6	17,2	88	82	131	0,530	
	X	13	97,8	17,8	95	82	139		
náklady celkem [Kč]	F	13	160 158	16 489	157 801	140 478	183 010	0,221	–
	X	13	151 176	19 425	147 216	110 505	176 761		
chemoterapie – léky [Kč]	F	13	114 531	11 517	111 115	101 914	141 330	0,023*	F
	X	13	131 705	18 762	133 239	90 205	159 586		
bez chemoterapie [Kč]	F	13	45 627	9 938	42 651	32 315	66 487	0,001*	X
	X	13	19 471	5 238	18 030	12 455	31 398		
bez chemoterapie a nákladů souvisejících s žilním portem [Kč]	F	13	30 032	10 384	26 637	16 499	50 579	0,013*	X
	X	13	18 403	5 784	17 221	9 393	31 398		
bez nákladů souvisejících s žil-ním portem [Kč]	F	13	144 563	16 660	137 684	126 986	167 967	0,345	–
	X	13	150 108	18 301	147 216	110 505	176 761		

*Statisticky významný rozdíl na hladině významnosti 5 % (Wilcoxonův párový test).

nákladů na léčbu. Z našich autorů byla analýza odhadnutých nákladů na léčbu prezentována Finkem a spolupracovníky (2011) [2]. Jejich závěry se podstatně neliší od našich a vyplývá z nich mírná nákladová výhodnost režimu XELOX. Na rozdíl od této analýzy z plzeňského pracoviště jsme předpokládali plně ambulantní podávání obou režimů. Za zmínku stojí již dříve publikované a později aktualizované farmakoekonomické analýzy Doležala a spolupracovníků, které prokazují mírnou finanční výhodu léčby kapecitabinem ve srovnání s režimem 5-FU/leukovorin v adjuvantní terapii kolorektálního karcinomu. Na rozdíl od naší práce šlo jak o analýzu nákladů z perspektivy plátce, tak nepřímých sociálních nákladů [3,4]. U kapecitabinu jsou vyšší přímé zdravotnické náklady a naopak nižší nezdravotnické a nepřímé zdravotnické náklady. Do výpočtu nákladové utility v této situaci ovšem vstupuje významně do hry terapeutická superiorita kapecitabinu, prokázaná pro přežití bez relapsu ve studii X-ACT [5].

Srovnávací studie zaměřené na náklady léčby provedené v jiných zemích jsou pro nás vzhledem k různým systémům úhrady zdravotní péče méně relevantní. Rozdíl se nicméně týká zejména úhrady výkonů, přičemž přímé náklady na léky a zdravotnický materiál se v různých zemích zpravidla liší relativně málo. Některé analýzy počítají i se společenskými náklady (například cestovné), které jsme my do naší analýzy nebyly schopni zařadit pro nedostatek dat.

V italské studii autorů Aitini et al byla podkladem pro výpočet léčebných nákladů analýza zdravotnických záznamů. Autoři zkoumali náklady na léčbu spolu s náklady na léčbu komplikací a nežádoucích účinků a zjistili, že náklady na chemoterapii FOLFOX-4 jsou oproti léčbě XELOX vyšší kvůli nákladům na infuzi do centrálního řečiště [6].

Tse et al také vypočítali léčebné náklady podle zdravotnických záznamů, ale odhadli i neléčebné náklady, tj. cestovné a časovou ztrátu. Po jejich započtení se výhodnost režimu XELOX ještě o něco zvýraznila: ze 70 % nákladů na režim FOLFOX-4 na 65 % (údaje pro Hongkong) [7]. I studie řecká u ne-

mocných s adjuvantní léčbou počítala jednak s náklady plátce péče, jednak s náklady na cestovné a ztrátou pracovní schopnosti [8].

Velmi podobné výsledky přinesly i další analýzy nákladů z perspektivy plátců zdravotní péče. Ve francouzské studii autoři Perrocheau et al brali v úvahu náklady na léčbu podle systému DRG (diagnosis-related group) a stanovené úhrady léků u pacientů s metastatickým CRC [9]. Léčba režimem XELOX byla podle očekávání spojena s menším počtem dnů hospitalizace [9].

Autoři Cassidy et al provedli srovnání odhadovaných nákladů na léky podle veřejně dostupných údajů pro různé režimy kombinující oxaliplatinu s fluoropyrimidiny pro Velkou Británii, Německo a Belgie a opět dospěli k závěru, že XELOX je výhodnější než režimy s infuzním 5-FU [10].

Z našeho teoretického odhadu vykazovaných nákladů na léčbu vyplývá, že celkové náklady na léčbu jsou mírně vyšší pro režim FOLFOX-4 při ambulantním podávání obou režimů. Skutečně vykázané náklady na léčbu u srovnatelných pacientů se mezi oběma režimy statisticky významně nelišily, ale i zde byly numericky vyšší u režimu FOLFOX-4, ve shodě s teoretickým modelem. Odhadnuté náklady na terapii se lišily oproti skutečně vykázaným nákladům přibližně o 20 %, což lze přičíst rozdílům v tělesném povrchu oproti modelovému pacientovi, vykazování celých ampulí chemoterapie (při teoretickém odhadu jsme tento způsob nezvolili, protože výrazně deformoval náklady za oxaliplatinu, u níž je k dispozici jen balení po 50 mg a 100 mg), vlivu daně z přidané hodnoty a nákladům na léčbu interkurentních komplikací (kauzálně souvisejících i nesouvisejících s chemoterapií). Dalším důvodem může být zlevnění léků, zejména oxaliplatinu, tj. změna maximální úhrady u nemocných léčených před 2–5 lety ve srovnání s úhradou současnou.

U srovnání reálně vykazovaných nákladů měli z databáze I-COP k dispozici data nemocných léčených v období 2007 až 2010, zatímco při odhadu rozdílů jsme počítali s maximálními úhradami k 1.5.2012. Pro tuto metodiku jsme se rozhodli jednak s přihlédnutím k do-

stupnosti dat o vykazování péče, jednak proto, že v této práci nejde o aproximaci reálně vykázaných nákladů pomocí teoretického odhadu s využitím úhrad, ale o vzájemné srovnání dvou režimů z hlediska nákladů. U párového srovnání pacientů byl rok podání chemoterapie jedním z kritérií párování.

Náklady na cílenou léčbu (ve všech případech bevacizumab) jsme od celkových nákladů odečetli. Důvodem pro tento krok byla velmi vysoká cena cílené léčby, kde se i relativně malé rozdíly v podané dávce výrazně odrazily v celkových nákladech na terapii.

Nebyli jsme schopni srovnat, jak se použití jednotlivých režimů odrazilo v nákladech za pobyt v nemocnici (tj. nákladech hrazených paušálem nebo vykazovaných v rámci DRG plateb). Tyto náklady se ovšem budou mezi jednotlivými nemocnicemi lišit a v přepočtu na jednoho pacienta budou také kolísat v závislosti na aktuální obsazenosti lůžek oddělení. Do celkových nákladů nicméně byly započítány náklady za výkony vykazované během hospitalizace a analyzovali jsme i počet hospitalizačních dnů za sledované tříměsíční období (tento parametr svědčí výrazně pro režim XELOX, který je většinou plně ambulantní). Nebylo rovněž možné retrospektivně získat a hodnotit nezdravotnické náklady na uvedenou léčbu (například cestovné, pracovní neschopnost). Účinnost léčby, tj. celkové přežití nebo přežití bez progresu, nebylo možné v této analýze srovnat vzhledem k malému souboru nemocných.

Samozřejmě náklady zdaleka nejsou jediným ukazatelem, jímž se řídíme při volbě antineoplastické léčby. Režimy FOLFOX-4 a XELOX jsou většinou považovány za ekvivalentní na základě provedených srovnávacích studií u nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem [11]. Existují nicméně jisté speciální situace, zejména pokud se zvažují kombinace s cílenou léčbou. Vzhledem k možnému, ovšem prozatím ne zcela prokázanému antagonismu mezi kapecitabinem a anti-EGFR protilátkou cetuximabem se nedoporučuje kombinace XELOX s tímto cíleným lékem [12,13]. Různý profil nežádoucích účinků vyžaduje individualizaci výběru

optimální terapie podle předpokládaného rizika. Pro režim FOLFOX-4 je typické vyšší riziko neutropenie a febrilní neutropenie a komplikací souvisejících se žilním portem, včetně tromboembolických příhod. Typickou toxicitou režimu XELOX je průjem a palmoplantární erytrodysestezie (*hand-foot* syndrom). Periferní neuropatie je pak velice častým nežádoucím účinkem obou režimů a její výskyt koreluje s kumulativní dávkou oxaliplatinu [14].

Závěrem naší studie je, že zdravotnické náklady vykázané nemocnicí, v níž onkologická léčba probíhá, jsou statisticky nesignifikantně nižší při léčbě chemoterapií XELOX ve srovnání s režimem FOLFOX-4. Vzhledem k ekvivalentnímu účinku těchto režimů ve většině klinických situací je konkrétní léčebný postup volen podle individuálního posouzení rizika jednotlivých toxicit a preferencí nemocného.

Literatura

1. Silvestris N, Maiello E, De Vita F et al. Update on capecitabine alone and in combination regimens in colorectal cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (Suppl 3): S46–S55.
2. Fínek J, Dvořáková A, Holubec L jr. et al. Farmakoekonomika cytostatické a biologické léčby pokročilého kolorektálního karcinomu. XVIII. Jihočeské onkologické dny 2011. A14.
3. Jirásková L, Doležal T. Farmakoekonomická analýza capecitabinu v adjuvantní léčbě kolorektálního karcinomu – srovnání s režimem 5-FU/LV. *Farmakoekonomika* 2006; 2: 56–63.
4. Doležal T. Analýza nákladové efektivity capecitabinu v adjuvantní terapii karcinomu tlustého střeva v podmínkách České republiky. *Farmakoekonomika* 2011; 5 (1): 3–5.
5. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer (X-ACT Trial). *N Engl J Med* 2005; 352 (26): 2696–2704.
6. Aitini E, Rossi A, Morselli P et al. Economic comparison of capecitabine + oxaliplatin and 5-fluorouracil + oxaliplatin in the adjuvant treatment of colon cancer. *Cancer Manag Res* 2012; 4: 99–103.
7. Tse VC, Ng WT, Lee V et al. Cost-analysis of XELOX and FOLFOX-4 for treatment of colorectal cancer to assist decision-making on reimbursement. *BMC Cancer* 2011; 11: 288.
8. Maniadas N, Fragoulakis V, Pectasides D et al. XELOX versus FOLFOX6 as an adjuvant treatment in colorectal cancer: an economic analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3): 797–805.
9. Perrocheau G, Bennouna J, Ducreux M et al. Cost-minimisation analysis in first-line treatment of metastatic colorectal cancer in France: XELOX versus FOLFOX-6. *Oncology* 2010; 79 (3–4): 174–180.
10. Cassidy J, Schmoll HJ, Van Cutsem E. Re: Should capecitabine replace infusional fluorouracil and leucovorin when combined with oxaliplatin in metastatic colorectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2226–2227.
11. Douillard JY, Bennouna J, Senellart H. Is XELOX equivalent to FOLFOX or other continuous-infusion 5-fluorouracil chemotherapy in metastatic colorectal cancer? *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7(3): 206–211.
12. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U et al. Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104 – a randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 1050–1058.
13. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377 (9783): 2103–2114.
14. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2006–2012.

Výsledky léčby mozkových tumorů stereotaktickou radioterapií a radiochirurgií

Therapeutic Results of the Treatment Brain Tumors Using Radiosurgery and Stereotactic Radiotherapy

Doleželová H.¹, Hynková L.¹, Pospíšil P.¹, Kazda T.¹, Šlampa P.¹, Čoupková I.¹, Šiková I.², Fardus P.³, Svoboda T.⁴, Garčic J.⁵, Vrzal M.⁵, Selingerová I.⁶, Horová I.⁶

¹ Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

² Neurologická ambulance MOÚ Brno

³ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

⁵ Oddělení radiologické fyziky MOÚ Brno

⁶ Ústav matematiky a statistiky PŘF MU Brno

Souhrn

Východiska: V práci jsou zhodnoceny výsledky terapie pacientů léčených stereotaktickými ozařovacími metodami na našem pracovišti. **Materiál a metody:** Pacienti s primárními mozkovými nádory a s mozkovými metastázami podstoupili CT a MRI vyšetření a následně stereotaktickou léčbu na X noži. **Výsledky:** Celkem 101 pacientů s primárním mozkovým nádorem podstoupilo stereotaktickou léčbu. Jednalo se především o meningeomy, high-grade gliomy a low-grade gliomy. V 37 % případů se jednalo o reiradiaci. Stereotaktická radiochirurgie byla aplikována s mediánem dávky 18 Gy. Frakcionovaná stereotaktická radioterapie byla aplikována nejčastěji v dávce 5 × 5 Gy. Celková toxicita léčby byla nízká: akutní stupeň G1 v 8 %, pozdní toxicita v 1 % případů. V celém souboru dosáhlo parciální remise 10 pacientů (9,9 %). Jeden pacient měl kompletní remisi (0,99 %). Jednalo se o diagnózu adenomu hypofýzy. U 69 pacientů byla zaznamenána stabilizace onemocnění (68,3 %), u 12 pacientů byla progresse onemocnění (11,88 %). Celkově došlo k progresi u 38 pacientů s mediánem doby do progresse 6,48 měsíce. Medián sledování celého souboru byl 22,4 měsíce. Statisticky významný rozdíl v přežití byl zjištěn v porovnání různých diagnóz; u pacientů, kteří podstoupili předchozí radioterapii a pacientů bez předchozího ozaření. Další významný rozdíl v přežití byl zjištěn v porovnání pacientů léčených stereotaktickou radioterapií nebo stereotaktickou radiochirurgií a při velikosti nádorového objemu větší/menší 10 cm³. Ve skupině s mozkovými metastázami se jednalo o 56 pacientů. V 10 % případů předcházela radioterapii neurochirurgický výkon. Celkem 24 pacientů podstoupilo ozaření celé mozkovny v dávce 30 Gy. Medián dávky stereotaktické radiochirurgie byl 20 Gy; při aplikaci stereotaktické radioterapie se jednalo nejčastěji o dávku 5 × 5 Gy. Akutní toxicita stupně G1 se objevila u 2 pacientů (3,8 %), stupeň G2 u jednoho pacienta (1,9 %). Pozdní toxicita byla zjištěna u 2 pacientů, u jednoho G1 a u druhého G3. Kompletní remise bylo dosaženo u 4 pacientů (7,1 %), parciální remise byla u 27 pacientů (48,2 %), stabilizace onemocnění u 9 (16,1 %) a progresse byla zaznamenána u 5 pacientů (8,9 %). Medián sledování celého souboru byl 13,3 měsíce. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v přežití s ohledem na pohlaví, věk, KI, ozaření celé mozkovny či typ použité léčby. Pacienti, kteří podstoupili před ozařováním neurochirurgický zákrok, nevykazovali rozdíl v přežití oproti pacientům bez operace, ale jejich doba do progresse byla statisticky významně delší ($p = 0,016$). **Závěr:** Stereotaktické ozařovací metody jsou součástí moderní radioterapie. Jejich indikaci je nutné dobře zvažovat s ohledem na prospěch pacienta. K jejich použití je nutné kvalitní vybavení radioterapeutického pracoviště a vyškolený personál.

Klíčová slova

radiochirurgie – mozkové nádory – lokoregionální rekurence – stereotaktická radioterapie

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

The work was supported by the European Regional Development Fund and the State Budget of the Czech Republic (RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

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. Hana Doleželová, Ph.D.

Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: dolezelova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 10. 2012

Přijato/Accepted: 30. 10. 2012

Summary

Background: We reviewed the results of treatment of patients treated with stereotactic radiation methods in our department. **Material and methods:** Patients with primary brain tumor or brain metastases underwent CT and MR examination. Then they were treated on X knife in the Clinic of Radiation Oncology in Masaryk Memorial Cancer Institute Brno. **Results:** A total of 101 patients with primary brain tumors underwent stereotactic treatment. These were mainly meningiomas, high-grade gliomas and low-grade gliomas. In 37% of cases patients underwent reirradiation. Stereotactic radiosurgery was applied with a median dose of 18 Gy. Hypofractionated stereotactic radiotherapy was applied at a dose of mostly 5×5 Gy. Total toxicity of treatment was low: 8% acute G1, late toxicity in 1% of cases. In the whole group achieved partial remission 10 patients (9,9%). One patient had complete remission (0,99%). It was a diagnosis of pituitary adenoma. In 69 patients stable disease was observed (68,3%) and 12 patients had progression (11,88%). Median follow up the entire group was 22,4 months. A statistically significant difference in survival was found in the comparison of different diagnosis, patients who received prior radiotherapy and patients without previous irradiation. Another significant difference in survival was observed compared to patients treated with stereotactic treatment or stereotactic radiosurgery and the size of the tumor volume larger / smaller 10 cm^3 . In the group with brain metastases there were 56 patients. In 10% of cases preceded radiotherapy neurosurgical performance. Twenty four patients underwent cranial irradiation entire dose of 30 Gy. Median stereotactic radiosurgery dose was 20 Gy, the application of stereotactic treatment was mostly of 5×5 Gy. G1 acute toxicity occurred in 2 patients (3,8%), grade G2 in one patient (1,9%). Late toxicity was observed in 2 patients (one G1 and one G3). Complete remission was achieved in 4 patients (7,1%), partial remission in 27 patients (48,2%), stable disease in 9 (16,1%) and progression was observed in 5 patients (8,9%). Median follow-up the entire group was 13,3 months. There was no statistically significant difference in survival with respect to gender, age, KI, irradiation of the whole brain or type of treatment used. Patients who have undergone neurosurgery prior to irradiation had no difference in survival compared to patients without surgery, but the time to progression was significantly longer ($p = 0.016$). **Conclusion:** Stereotactic radiation methods are part of modern radiotherapy. Their indication is necessary to consider with regard to the benefit of the patient. Quality equipment radiotherapy department and trained personnel are the condition for their correct using.

Key words

radiosurgery – brain neoplasms – locoregional neoplasm recurrence – stereotactic radiotherapy

Úvod

Stereotaktické ozařovací metody nabízejí možnost aplikace vysoké dávky záření do malého objemu s velkým spádem dávky do okolí. Nejvíce se uplatňují při ozařování mozkových lézí. Na prvním místě léčby jde především o mozkové metastázy. Dále lze stereotakticky ozařit primární mozkové tumory, jako jsou gliomy, meningiomy, neurinomy akustiku či tumory hypofýzy, ale také arteriovenózní malformace. Radiochirurgie (SRS) připomíná chirurgický výkon jednorázovou aplikací. Při frakcionované stereotaktické radioterapii (SRT) je celková dávka rozdělena do několika frakcí zpravidla akcelerovaně, s vyšší jednotlivou dávkou. Oproti konformní radioterapii mají tyto metody výhodu nižšího rizika nežádoucích účinků [1–4].

Metodika a zpracování

Pacienti, kteří podstoupili stereotaktické ozaření, byli pro tuto léčbu doporučení multioborovou komisí pro mozkové nádory. Pacienti byli seznámeni s nežádoucími účinky léčby a podepsali informovaný souhlas. Podstoupili plánovací CT a MRI vyšetření. Plánování a zakreslení cílového objemu a kritických struktur

bylo provedeno v plánovací části Brain-Lab systému pro stereotaktické ozařování ve spolupráci diagnostika, neurochirurga a radioterapeuta. Pacienti byli ozařeni na lineárním urychlovači s mikrokolímátorem (X nůž) fotonovým svazkem energií 6 MV. Po léčbě byli sledováni na ambulanci Kliniky radiační onkologie, neurologické ambulance MOÚ a v pravidelných intervalech byli vyšetřováni magnetickou rezonancí.

Statistické zpracování bylo provedeno ve spolupráci s Ústavem matematiky a statistiky Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Byl použit program Matlab, Kaplan-Meierova funkce přežití a Coxův model [5].

Výsledky

Na Klinice radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu v Brně bylo od července 2004 do ledna 2012 ozařeno 101 pacientů s diagnózou primárního mozkového nádoru a 56 pacientů s mozkovými metastázami. Obě skupiny byly zpracovány samostatně.

Primární mozkové nádory

Medián věku pacientů s primárním mozkovým nádorem byl 56 let. Poměr zastoupení mužů a žen byl přibližně stejný, 53 žen a 48 mužů. Histologicky byl nejčastěji zastoupen meningiom (48,5 %), dále pak high-grade gliomy (26 %). Zastoupení jednotlivých diagnóz je uvedeno v tabulce 1.

Tab. 1. Zastoupení diagnóz primárních nádorů mozku.

high-grade gliomy	26	26,30 %
low-grade gliomy	10	10 %
meningiomy	48	48,50 %
nádory mostomozečkového koutu	8	8,10 %
kraniopharyngeom	2	2 %
nádory ORL	2	2 %
neuralgie n.V	1	1 %
adenom hypofýzy	1	1 %
nádory plexus choroideus	1	1 %

deno v tabulce (tab. 1). Většina nádorů (74 případů) byla uložena supratentoriálně (73,26 %). Infratentoriálně bylo uloženo 22 tumorů. Pět nádorů prorůstalo supra i infratentoriálně.

Medián sledování pacientů s primárním mozkovým nádorem byl 22,4 měsíce. Většina pacientů měla celkový stav KI větší 80 % (72,6 %). Stav KI nižší 80 % mělo 21 % pacientů.

Předchozí radioterapie na mozkovnu byla aplikována u 37 pacientů (37 %), takže se při použití stereotaktické radioterapie jednalo o reiradiaci. Průměrná dávka předchozí radioterapie byla 56 Gy. Nejčastěji byli předchozím ozařováním léčeni pacienti s high-grade gliomy – 23 pacientů (64 %), dále pak 8 pacientů s low-grade gliomy (22 %) a dva pacienti s meningeomy. Všichni uvedení pacienti podstoupili nejdříve zevní 3D konformní radioterapii na lineárním urychlovači.

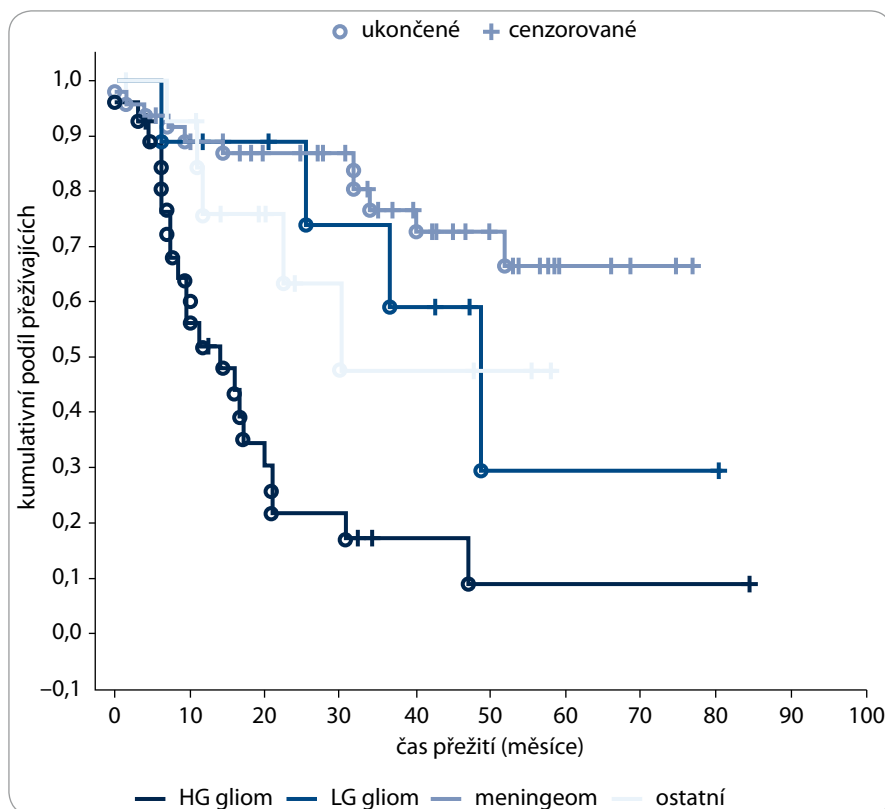
Medián nádorového objemu GTV při aplikaci stereotaktického ozařování byl 4,82 cm³. Nejmenší objem dosahoval 0,01 cm³ a největší objem GTV byl 86,43 cm³.

Dvacet čtyři pacientů, kteří podstoupili SRS, mělo medián dávky 18 Gy (12,5–40 Gy). Tito pacienti měli nejčastěji diagnózu meningeomu (66 %), u dvou pacientů se jednalo o high-grade gliom a low-grade gliom.

Sedmdesát šest pacientů bylo ozařeno technikou SRT s mediánem dávky 25 Gy (12–58 Gy). Jednalo se především o pacienty s meningeomem (43 %) a high-grade gliomem (31 %). Průměrný počet 5 frakcí byl s mediánem dávky 5 Gy. Plánovací referenční izodóza měla rozpětí od 70 do 100 % s mediánem 100 %. Nejčastěji byla použita kombinace 10 polí (6–23 polí) s jedním společným izocentrem.

Zjištěná toxicita léčby byla mírná, resp. minimální. Akutní toxicita G1 byla zaznamenána u 8 pacientů (8 %), pozdní jen u jednoho pacienta (1 %). Radionekróza při MRI vyšetření byla diagnostikována u 4 pacientů (3,9 %).

V celém souboru dosáhlo PR (parciální remise) 10 pacientů (9,9 %). Jeden pacient měl kompletní remisi (0,99 %). Jednalo se o diagnózu adenomu hypofýzy. U 69 pacientů byla zaznamenána stabilizace onemocnění (stable disease –



Graf 1. Kumulativní podíl přežívajících (Kaplan-Meier).

SD: 68,3 %), u dvanácti došlo k progresi onemocnění (11,88 %; PD). U 9 pacientů nebylo možné posoudit výsledek při první kontrole, většinou pro špatný stav pacienta.

Celkově došlo k progresi u 38 pacientů s mediánem doby do progresu 6,48 měsíce (1,4–71,63 měsíce). Progrese onemocnění byla nejčastěji dále léčena chemoterapií v monoterapii nebo jen symptomatickou léčbou. U tří pacientů byla provedena reiradiace a u 4 nemocných došlo k chirurgickému řešení recidivy.

Při poslední kontrole přežívalo 59 pacientů (58,4 %). Čtyřicet dva pacientů zemřelo s mediánem přežití 11,5 měsíce.

Byla provedena také analýza přežití pro celý soubor i pro jednotlivé diagnózy (graf 1), nejlepší výsledky byly zaznamenány u pacientů s meningeomem, nejhorší přežití vykazovali pacienti s diagnózou high-grade gliomu.

Dále byly testovány různé nulové hypotézy. Dle testovací analýzy není rozdíl v přežití mezi ženami a muži ani mezi pacienty staršími nebo mladšími 50 let.

Stejně tak není rozdíl v přežití podle lokalizace tumoru či podle celkového stavu (KI).

Statisticky významný rozdíl byl zjištěn v případě porovnání pacientů s plánovacím nádorovým objemem (GTV) menším/větším 10 cm³ ($p = 0,001$). Další statisticky významný rozdíl byl v případě srovnání léčby radiochirurgií a stereotaktickou radioterapií ($p = 0,009$); lepších výsledků bylo dosaženo u pacientů léčených stereotaktickou radioterapií (frakcionované ozařování). Pacienti, kteří podstoupili předchozí radioterapii, měli horší přežití než pacienti bez předchozího ozařování mozkovny ($p = 0,00047$). Funkce přežití také ukázala statisticky významný rozdíl při porovnávání jednotlivých diagnóz ($p = 0,00002$) – nejlepší pro meningeomy, nejhorší přežití pro pacienty s high-grade gliomy (graf 1).

Mozkové metastázy

U pacientů s mozkovými metastázemi byl medián věku 60 let. Častěji byly zastoupeny ženy (55 % případů), muži byli

Tab. 2. Zastoupení primárních diagnóz ve skupině mozkových metastáz.

gynekologické	5	9 %
ledviny	10	18 %
mamma	13	23 %
melanom	4	7 %
ORL	4	7 %
plicí	12	21,40 %
primum ignotum	2	3,50 %
rektum	4	7 %
testes	2	3,50 %

Tab. 3. Typy použité radioterapie v léčbě mozkových metastáz.

SRS	20	35,70 %
modif. SRS	1	1,80 %
SRT	21	37,50 %
RapidArc-boost	14	25 %

v 45 % případů. Zastoupení jednotlivých primárních diagnóz je v tabulce (tab. 2). Většina pacientů měla diagnostikovanou jednu metastázu. V 75 % případů byly metastázy uloženy supratentoriálně. V deseti případech byly diagnostikovány infratentoriálně a u čtyř pacientů byly metastázy nalezeny supra i infratentori-

álně. Většina pacientů měla klinický stav KI větší 80 %.

Medián objemu metastáz při plánování radioterapie byl 3,36 cm³ (0,01–22,93 cm³). V době diagnózy mozkových metastáz byly u 68 % pacientů zjištěny i jiné lokalizované metastázy. Osmnáct pacientů mělo pouze mozkové metastázy. U pacientů s metastázami ve více lokalizacích bylo v 21 případech toto onemocnění stabilizované, u 16 z nich byla zaznamenána progresse onemocnění.

U šesti pacientů (10 %) předcházela radioterapeutickou léčbu mozkových metastáz operace – neurochirurgická exstirpace metastázy. Dvacet čtyř pacientů před stereotaktickou léčbou bylo ozařeno na celý mozek s mediánem dávky 30 Gy.

Stereotaktická léčba byla zahájena s mediánem doby čekání 28 dní od stanovení diagnózy. Typy použité stereotaktické léčby jsou v tabulce (tab. 3). V případě jednoho pacienta byl výkon invazivní fixace pomocí stereotaktického rámu zatížen rizikem akutních komplikací při neurochirurgickém výkonu fixace. Tento pacient byl jednorázově stereotakticky ozařen s fixací ve stereotaktické masce. Tento výkon jsme označili jako modifikovaná radiochirurgie. Dávky radiochirurgie se pohybovaly od 10 do 28 Gy s mediánem dávky 20 Gy. Při aplikaci SRT byl me-

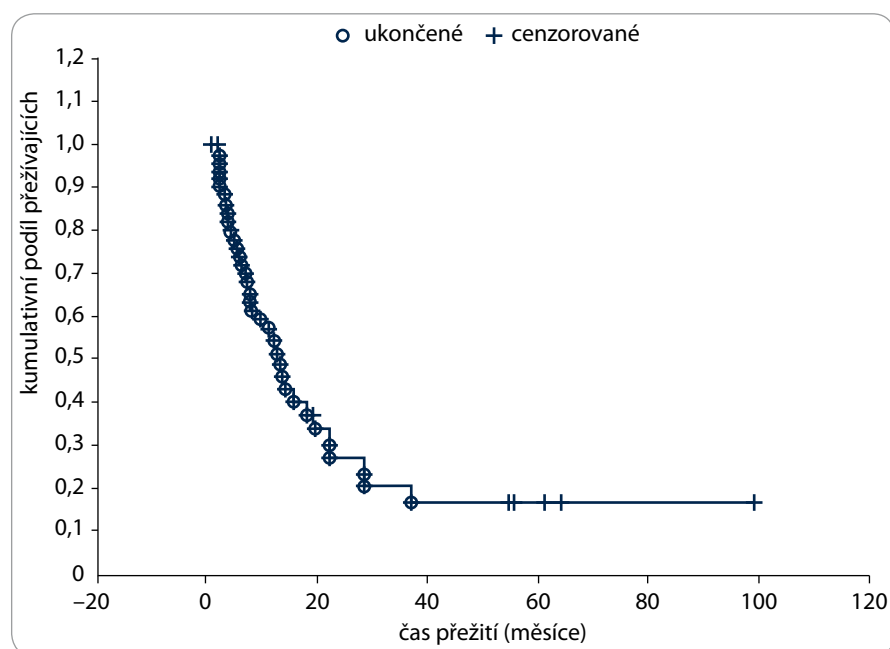
dián dávky 24,5 Gy s rozmezím od 15 do 51 Gy. Nejčastěji byla dávka plánována na 80% izodózu s mediánem počtu polí 10 (6–18 polí) a s jedním nebo dvěma izocentry.

Současně byla u 11,7 % pacientů aplikována systémová léčba. Toxicita léčby byla mírná. Akutní toxicita G1 se objevila u 2 pacientů (3,8 %), stupeň G2 u jednoho pacienta (1,9 %). Devadesát čtyři procent pacientů neudávalo žádnou akutní toxicitu. Pozdní toxicita byla zjištěna u 2 pacientů, a sice u jednoho G1 a u druhého G3.

Medián doby sledování pacientů s mozkovými metastázami byl 8,5 měsíce (1,2–99 měsíců). Kompletní remise (CR) bylo dosaženo u 4 pacientů (7,1 %), parciální remise (PR) byla u 27 pacientů (48,2 %), stabilizace onemocnění u 9 (16,1 %) a progresse byla zaznamenána u 5 pacientů (8,9 %). Výsledky léčby nebylo možné zjistit u 11 pacientů pro zhoršení stavu. Medián doby do další progresse byl 6 měsíců. V současné době žije 13 pacientů (23,6 %) se stabilizovaným onemocněním, 8 pacientů přežívá s progredujícím onemocněním (14,5 %) a 34 pacientů zemřelo (62 %). Žijící pacienti mají medián sledování 10 měsíců. Jednalo se o 9 mužů a 12 žen. U nemocných se jednalo o nález 1–4 metastáz. Klinický stav KI byl vyšší 70 %.

Medián přežití celého souboru byl 13,3 měsíce. Funkce přežití pro tento soubor pacientů je znázorněna na grafu (graf 2).

Také u tohoto souboru byly testovány různé hypotézy. Nebyl zjištěn rozdíl v přežití či PFS (doby přežití bez známek progresse) mezi pacienty mladšími či staršími 50 let, mezi muži a ženami, mezi pacienty se solitárními nebo mnohočetnými metastázami. Také nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v přežití mezi pacienty s pouze mozkovými metastázami a pacienty s aktivním celkovým onemocněním ani pacienty, kteří podstoupili ozaření celé mozkovny se stereotaktickým cíleným ozařením (boost), a pacienty léčenými samostatnou stereotaktickou léčbou. Pacienti, kteří podstoupili před ozařováním neurochirurgický zákrok, neměli rozdíl v přežití oproti pacientům bez operace, ale jejich PFS byla statisticky významně delší ($p = 0,016$).

**Graf 2. Funkce přežívání.**

Diskuze

Stereotaktické ozařovací metody mají své místo v léčbě mozkových lézí. V případě primárních mozkových nádorů se uplatňují především při léčbě recidivujících onemocnění, neúplné extirpaci tumoru či v lokalizaci nádorů v eloquentních oblastech. Nejčastější diagnózou pro jejich použití bývají meningeomy. Meningeomy tvoří 15–25 % intrakraniálních nádorů. Klinické příznaky závisí na jejich velikosti a lokalizaci. Existuje řada studií zabývajících se léčbou meningeomů metodami SRT nebo SRS pomocí X nože. Majboub et al sledovali 78 pacientů s meningeomy. Při aplikaci SRS byla povrchová dávka 12 Gy, maximální dávka 16 Gy a terapeutická izodóza 75 %. Ve studii dosáhli partiální remise u 26,9 %, stabilizace onemocnění nastala u 70,5 % a jen u dvou pacientů došlo k progresi. Pětileté a devítileté přežití bez známek progresu PFS (progression free survival) uvádí v 98 % a 96 % [6]. Polloch et al sledovali 251 pacientů, u kterých byla průměrná aplikovaná dávka $15,8 \pm 2$ Gy. Ke zmenšení tumoru došlo u 72,1 % pacientů, stabilizace onemocnění byla prokázána u 26,7 % a progresu onemocnění u 1,2 % pacientů. Ozáření indukované potíže byly u 3,2 % dočasného a u 9,2 % trvalého charakteru. Tříletá a desetiletá lokální kontrola byla 99,4 % [7].

Attia et al zkoumali u atypických meningeomů příčiny relapsu po ozáření. Sledovali 24 pacientů s atypickým meningeomem léčených na gamma noži s mediánem dávky 14 Gy. Roční, dvouletá a pětiletá lokální kontrola byla 75 %, 51 % a 44 %. Dávky vyšší než 14 Gy byly z hlediska lokální kontroly statisticky signifikantní [8].

Minniti et al vypracovali analýzu z více publikovaných studií. V souhrnu doporučují optimální použití stereotaktických léčebných metod v léčbě meningeomů. Radiochirurgie je doporučována pro tumory menší než 3 cm s minimální vzdáleností od optických drah 3 mm. Poté může radiochirurgie dosáhnout pětileté lokální kontroly u 85–97 % pacientů. Frakcionovaná stereotaktická radioterapie je pak určena pro větší nebo nepravidelné tumory či meningeomy v blízkosti kritických struktur. Pětiletá lokální kontrola pak dosahuje

85–100 % [9]. Metellus et al hledali rozdíl mezi SRT a SRS v léčbě meningeomů. Celkem 38 pacientů mělo SRT a 36 podstoupilo SRS. Přežití bez známek progresu (PFS) uvádějí 94,7 % a 94,4 %. Trvalé poškození kognitivních funkcí bylo zaznamenáno u 2,6 % pro SRT a 0 % pacientů pro SRS [10]. Torres et al sledovali 77 pacientů léčených metodou SRS a 51 pacientů léčených SRT s podobnými výsledky [11]. Další obdobnou studii vedli Lo et al se souborem 35 pacientů léčených SRS a s 18 pacienty léčenými SRT. V obou skupinách byla stejná tříletá lokální kontrola 94 % s morbiditou 2,6 % pro SRS a 0 % pro SRT. Dávky se pohybovaly od 12 do 18 Gy [12].

Také v našem souboru jsme stereotakticky ozářili 24 pacientů s meningeomy. Stabilizace onemocnění bylo dosaženo u 81 % pacientů, k partiální remisi (PR) došlo u 4 pacientů (8%) a u dvou pacientů byla zaznamenána progresu (4 %). Dvouleté přežití bylo 86,8 %, dvouleté přežití bez známek progresu (PFS) bylo 82 %. Toxicita léčby byla mírná, jak je uvedeno výše.

High-grade gliomy patří mezi nejvíce agresivní tumory. Jejich prognóza je i přes veškeré pokroky medicíny tristní. Radioterapie se uplatňuje v léčebné strategii především jako adjuvantní metoda; primární metodou léčby je chirurgický výkon. Při recidivě může být radioterapie jednou z možných alternativ salvage léčby. Vzhledem k již vysoké aplikované pooperační dávce jsou možnosti konformní radioterapie omezené. Zde může být prostor pro stereotaktické ozařovací metody. Výsledky však nejsou dobré [13]. Bismas et al v retrospektivní analýze sledovali použití radiochirurgie v léčbě glioblastomů. Nejistili rozdíl v přežití u pacientů, kteří podstoupili SRS jako boost při primární léčbě, a pacientů, u kterých byla radiochirurgie použita jako salvage léčba při recidivě onemocnění. Léčba byla dobře tolerována [14]. Kong et al sledovali 114 pacientů, kteří podstoupili SRS pro relaps glioblastomu. Medián doby přežití bez známek progresu (PFS) po této léčbě byl 8,6 měsíce pro gliomy GIII a 4,6 měsíce pro glioblastomy. Radioterapií indukovaná nekróza mozkové tkáně byla zjištěna u 24,4 % pacientů. Oproti historické kontrole zvyšovala sal-

vage SRS přežití u recidivujících glioblastomů, ale ne u gliomů grade III. Jako významný prognostický faktor přežití byl prokázán nízký histologický grade a nádorový objem menší než 10 mL [15].

Další možnou alternativou léčby je frakcionovaná stereotaktická radioterapie (SRT). Stereotaktická radioterapie může být aplikována jak na malé objemy (podobně jako SRS), tak i na větší objemy bez velkého nárůstu nežádoucích účinků. Publikované studie se liší počtem frakcí i celkovou dávkou aplikovanou pomocí SRT. Celková dávka se většinou pohybuje od 25 do 35 Gy s mediánem dávky na frakci 2–5 Gy. Fokas et al léčili 53 pacientů s recidivujícím glioblastomem. Medián celkové dávky byl 30 Gy s mediánem dávky na frakci 3 Gy. Po reiradiaci stereotaktickou radioterapií byl medián sledování 9 měsíců a jednoleté přežití bez známek progresu 22 %. Uváděné metody léčby byly dobře tolerovány [16]. Ernst-Stecken et al aplikovali 5×7 Gy s akceptovatelnou toxicitou a jednoletým přežitím bez progresu 53 % [17]. Podobně také Henke et al s mediánem celkové dávky 20 Gy dosáhli u 29 pacientů mediánu přežití 10,2 měsíce a celkového přežití 30,9 měsíce. Závažná toxicita také nebyla zaznamenána [18].

Také v našem souboru byla léčba dobře tolerována a míra vedlejších účinků odpovídá publikovaným výsledkům jiných pracovišť. Bohužel dosažené léčebné výsledky nedosahují úrovně citovaných zahraničních výsledků. Nicméně se ukazuje, že tato metoda salvage radioterapie může být použita u recidivujících high-grade gliomů u mladších pacientů v dobrém celkovém stavu.

V terapii mozkových metastáz má radioterapie své nezastupitelné místo. Mozkové metastázy se objevují u 20–40 % onkologických pacientů v celém průběhu jejich onemocnění. Léčba pouze kortikosteroidy má medián přežití 1 měsíc. Přidáním ozařování do léčebné strategie se medián přežití prodlužuje na 3 až 6 měsíců. Léčebným standardem je ozáření celé mozkovny dávkou 30 Gy. Ozáření celého mozku je však spojeno s vyšším rizikem nežádoucích účinků, především poruchou kognitivních funkcí. Stereotaktické metody

mohou zajistit aplikaci vysoké dávky do oblasti metastázy a šetření zdravých tkání. Chirurgickou resekci metastáz lze zvažovat u solitární metastázy či malého počtu ložisek u pacientů v dobrém klinickém stavu s kontrolovaným primárním onemocněním. Chirurgická resekce má být doplněna u radiosenzitivních tumorů ozáření celé mozkovny. Radiochirurgie je indikována u solitární metastázy jako alternativa chirurgického zákroku. Lze ji také zvažovat u 2–4 ložisek do velikosti maximálně 3 cm. U větších metastáz lze indikovat frakcionovanou stereotaktickou radioterapii. Kombinace ozáření celého mozku (WBRT) a neurochirurgické resekce výrazně zlepšuje přežití, snižuje riziko vzniku intrakraniálních rekurencí a vykazuje menší mortalitu na neurologickou symptomatiku [2]. Dle doporučení americké radioterapeutické společnosti (ASTRO) je pro pacienty s nově diagnostikovanými mozkovými metastázami doporučováno ozáření celého mozku (WBRT) nebo WBRT s radiochirurgickým cíleným ozářením (boost). Pro pacienty s více než třemi metastázami do 4 cm radiochirurgický boost po WBRT výrazně zlepšuje lokální kontrolu onemocnění [19]. Existuje také několik studií, kde byla SRS použita samostatně. Výsledky neovlivnily přežití oproti použití WBRT, ale bylo zaznamenáno zhoršení lokální kontroly onemocnění [20]. Přidání SRS boostu se neprojevilo na zhoršení míry toxicity. Velký soubor zkoumal Sanghavi et al. Porovnávali celkem 502 pacientů s mozkovými metastázami. Pacienti se SRS boostem měli prokazatelně vyšší přežití oproti pacientům se samostatnou WBRT [21].

V naší studii nebyl prokázán rozdíl v přežití u pacientů s WBRT a SRS boostem a pacienty léčenými samostatnou radiochirurgií.

Vzhledem k možným nežádoucím pozdním účinkům při ozáření celého mozku se objevují studie srovnávající WBRT se SRT boostem se samostatnou radiochirurgií. Randomizovaná studie Aoyama et al. rozdělila pacienty do dvou skupin: 67 pacientů se samostatnou SRS a 65 s kombinovanou léčbou. Šestnáct procent pacientů v rameni se samostatnou SRS muselo podstoupit salvage WBRT. V druhé skupině 15 % podstou-

pilo salvage SRS. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v mediánu přežití v lokální kontrole či incidenci smrti v obou skupinách. Ve skupině se samostatnou SRS bylo v prvním roce vyšší riziko lokálního a vzdáleného relapsu [22].

Podobně také Chang et al. léčili 58 pacientů s mozkovými metastázami. Celkové přežití bylo vyšší ve skupině se samostatnou SRS (15,2 vs 5,7 měsíce), ale jednoletá lokální a vzdálená kontrola byla v této skupině horší. Zhoršení kognitivních funkcí bylo více zastoupeno ve skupině s kombinovanou léčbou [23].

Šimonová et al. sledovali 400 pacientů se solitární mozkovou metastázou léčenou na gamma noži. Kompletní nebo částečná remise byla zjištěna u 74 % pacientů, progresu u 7 % pacientů. Medián PFS pro solitární metastázu byl 10 měsíců, pro vícečetné metastázy 7 měsíců. Akutní toxicita stupně 3 a 4 byla u 20 %, u 5 % pacientů byla zaznamenána pozdní toxicita [24].

V současnosti je SRS indikována jako boost po WBRT u pacientů s méně než pěti metastázami. Dále pak v monoterapii u pacientů s předpokládaným dlouhodobým přežitím, kdy je snaha vyhnout se vysokému riziku nežádoucích účinků po ozáření celého mozku, a dále jako salvage terapie po selhání ozáření celého mozku. Také může být samostatně indikována v léčbě radiorezistentních mozkových metastáz a jako adjuvantní léčba po resekci radiorezistentních metastáz [25,26].

V našem souboru byla také zaznamenána nízká toxicita léčby a podobné výsledky léčby jako v jiných studiích.

Závěr

Stereotaktické ozařovací metody jsou součástí moderní radioterapie. Jejich indikaci je nutné dobře zvažovat s ohledem na prospěch pacienta. K jejich použití je nutné kvalitní vybavení radioterapeutického pracoviště a vyškolený personál. Uvedená data z našeho pracoviště prokazují srovnatelné výsledky v porovnání s jinými specializovanými ozařovacími systémy pro radiochirurgii. Další prospektivní randomizované studie jsou potřebné k další přesnější indikaci těchto léčebných modalit.

Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network [online]. www.NCCN.org
2. Šlampa P a kol. Radiační onkologie v praxi. 3. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2011: 201–225.
3. Šimonová G, Novotný J jr. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie. S. 413–425 V: Šlampa P, Petera J: Radiační onkologie. Praha: Galén 2007: 413–426.
4. Liščák R a kol. Radiochirurgie gamanožem. Principy a neurochirurgické aplikace. Praha: Grada 2009: 77–92.
5. Collet D. Modelling survival data in medical research. Chapman and Hall/CRC 1999.
6. El Majdoub F, Elawady M, Bührle C et al. μ MLC-LINAC radiosurgery for intracranial meningiomas: of complex shape. Acta Neurochir (Wien) 2012; 154(4): 599–604.
7. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ et al. Single-fraction Radiosurgery for Presumed Intracranial Meningiomas: Efficacy and Complications from a 22-Year Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83(5): 1414–1418.
8. Attia A, Chan MD, Mott RT et al. Patterns of failure after treatment of atypical meningioma with gamma knife radiosurgery. J Neurooncol 2012; 108(1): 179–185.
9. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM et al. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. Radiat Oncol 2009; 4: 42.
10. Metellus P, Regis J, Muracciole X et al. Evaluation of fractionated radiotherapy and gamma knife radiosurgery in cavernous sinus meningiomas: treatment strategy. Neurosurgery 2005; 57(5): 873–886.
11. Torres RC, Frigetto L, De Salles AA et al. Radiosurgery and stereotactic radiotherapy for intracranial meningiomas. Neurosurg Focus 2003; 14(5): e5.
12. Lo SS, Cho KH, Hall WA et al. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for meningiomas. Can J Neurol Sci 2002; 29(3): 240–248.
13. Lakomý R, Fadrus P, Šlampa P et al. Výsledky multimodální léčby glioblastoma multiforme: Konsekutivní série 86 pacientů diagnostikovaných v letech 2003–2009. Klin Onkol 2011; 24(2): 112–120.
14. Biswas T, Okunieff P, Schell MC et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma. Retrospective analysis. Radiat Oncol 2009; 4: 11.
15. Kong DS, Lee JI, Park K. Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. Cancer 2008; 112(9): 2046–2051.
16. Fokas E, Wacker U, Gross MW et al. Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas: a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? Strahlenther Onkol 2009; 185(4): 235–240.
17. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht et al. Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma. J Neurooncol 2007; 81(3): 287–294.
18. Henke G, Paulsen F, Steinbach JP et al. Hypofractionated reirradiation for recurrent malignant glioma. Strahlenther Onkol 2009; 185(2): 113–119.
19. Mentha MP, Tsao MN, Whelan TJ et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(1): 37–46.
20. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. The Lancet Oncology 2009; 10(11): 1037–1044.

21. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2): 426–434.
22. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(21): 2483–2491.
23. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2009; 10(11): 1037–1044.
24. Simonova G, Liscak R. Radiosurgery of brain metastases using Leksell gamma knife – results of 400 treated patients. ECCO poster 2011. DOI:10.1016/S0959-8049(11)72291-2.
25. Chorváth M, Bolješiková E. Metastázy do centrálního nervového systému. In: Jurga L et al (ed). *Klinická a radiačná onkológia*. 1. vyd. Martin: Osveta 2010: 1309–1315.
26. Ellis TL, Neal MT, Chan MD et al. The role of Surgery, Radiotherapy and Whole Brain Radiation Therapy in the Management of Patients with Metastatic Brain Tumors. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 952345.

Profile of Cancer Patients Treated at the Emergency Room of a Tertiary Cancer Care Centre in Southern Brazil

Profil pacientů s nádory léčených na pohotovosti referenčního střediska nádorové péče v jižní Brazílii

Kraft Rovere R., Dagnoni C., Gomes Corrêa C. E., Dias de Oliveira E., Figueira F. C., Sapelli J.

Department of Oncology, Santo Antonio Hospital, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

Summary

The number of cancer care visits in the emergency department for evaluation and treatment has been steadily increasing. Cancer patients represent a challenge for the emergency team because they may have acute symptoms of still undiagnosed malignancy, vague symptoms related to the disease or complications of cancer treatment, all of which can be either mild or potentially life-threatening. The Santo Antonio Hospital is a public institution located in the city of Blumenau (SC, southern Brazil), which serves as a reference centre for cancer care patients for a population of over a million and a half. The objective of this research was to describe the epidemiological profile of the oncologic population who were treated at the emergency department of this hospital, during a period of over six months, starting on April 1st, 2011 to October 31st of the same year. There were 1,051 oncologic visits during this period, with the age ranging from 19 to 89 years. The greater demand for care was sought by patients with urological, breast, upper and lower gastrointestinal tract and lung cancer. The three major complaints of the consultations were pain, respiratory and gastrointestinal symptoms. The visits occurred mainly during daytime mostly on Mondays and Tuesdays. The improvement of primary care services and efficiency of oncology clinics in meeting the high demand for appointments is extremely important, in order to prevent unnecessary visits to the emergency department.

Key words

emergency service – statistics & numerical data – health services – neoplasms – complications – therapy – pain – patient admission

Souhrn

Počet návštěv onkologických pacientů na pohotovosti za účelem vyšetření a léčby se neustále zvyšuje. Pacienti s nádorovým onemocněním představují výzvu pro pohotovostní tým, protože mohou mít akutní příznaky ještě nediagnostikované malignity, neurčité příznaky související s onemocněním nebo s komplikacemi způsobené léčbou, z nichž některé mohou být mírné nebo potenciálně život ohrožující. Nemocnice San Antonio je veřejná instituce nacházející se ve městě Blumenau (SC, jižní Brazílie), která funguje jako referenční centrum pro pacienty s rakovinou a poskytuje péči pro více než milion a půl lidí. Cílem tohoto výzkumu je popsat epidemiologický profil onkologické populace, která navštívila pohotovost této nemocnice za dobu více než 6 měsíců, počínaje 1. dubnem 2011 a konče 31. říjnem 2011. Pohotovost navštívilo celkem 1 051 onkologických pacientů ve věku od 19 do 89 let. Nejčastěji vyhledávali péči pacienti s urologickými nádory, nádory prsu, horního a dolního gastrointestinálního traktu a nádory plic. Třemi nejčastějšími stížnostmi byly bolest, respirační symptomy a gastrointestinální symptomy. Návštěvy byly nejvíce zaznamenány během dne a hlavně v pondělí a úterý. Zlepšení primární péče a efektivita na onkologických klinikách je velice důležité zejména pro uspokojení vysoké poptávky po návštěvách, aby se tak zabránilo zbytečným návštěvám na oddělení pohotovosti.

Klíčová slova

záchranná služba – statistika a číselné údaje – zdravotnictví – nádory – komplikace – terapie – bolest – příjem pacientů

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

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

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

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



Rodrigo Kraft Rovere, MD

Department of Medical Oncology
Santo Antonio Hospital
Santa Catarina, Blumenau
Brazil

e-mail: rodrigorovere@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 14. 5. 2012

Accepted/Přijato: 31. 5. 2012

Introduction

The number of cancer patients presenting to the emergency department for evaluation and treatment has increased. There are several possible reasons for this fact. As the population grows old, the prevalence of cancer increase naturally [1]. In addition, the survival of cancer patients has dramatically increased since the early 1900 due to new treatment strategies [2–4]. Finally, recent treatments include more aggressive therapies, which correspond to more patients experiencing treatment-related side effects [5–7].

Cancer patients represent a challenge for the emergency team because they may have acute symptoms of undiagnosed malignancy, vague symptoms related to the disease or complications of cancer treatment. Although cancer is a chronic disease, acute problems such as pain, nausea, vomiting, fever, leukopenia and electrolyte disturbance may result in a visit to the emergency room [8]. Many oncologic emergencies related to the malignant process, such as spinal cord compression, gastrointestinal bleeding and airway obstruction, are usually managed at the emergency department [2].

The Santo Antonio Hospital is a public institution located in the city of Blumenau (State of Santa Catarina, Southern Brazil), which acts as a reference center for the National Brazilian Health System in the care of cancer patients to the region of Itajaí's Middle Valley. Thus, the objective of this research was to describe the epidemiological profile of the oncologic population who come to the emergency department of this hospital.

Patients and Methods

This research was conducted at St. Antonio Hospital, located in the city of Blumenau (SC), using information from the statistical service and electronic medical files.

To collect the data, a survey was performed electronically in all patients enrolled in the oncology outpatient setting of St. Antonio Hospital who sought the emergency room of the same hospital during the period spanning from the April 1st, 2011 to October 31st of the same year.

The studied population was composed of patients with a previous diagnosis of malignancy, seen in the emergency room of St. Antonio Hospital in the period described above.

Considering all the patients either in active treatment or follow up, we gathered more than 1,500 opened files (i.e. still alive during the timespan of our research).

Only adult patients were considered meaning we included only patients over 16 into this study. Patients without cancer diagnosis were excluded as well.

Only primary cancer was recorded, eventual metastases or secondary cancers were not reported.

The investigated study variables were sociodemographic, based on information reported in medical records: gender, age, reason for consultation, type of cancer, day of week, time, and if the visit resulted in hospital admission or discharge.

Gender was divided into male and female, and age was grouped into four different subtypes: 16–40, 41–60, 61–80 and above 80 years old.

The reasons for the visit were divided into large groups: pain, fever, external injury, constitutional symptoms, genitourinary, respiratory, neurological, gastrointestinal, cardiovascular, skin, allergic reaction, procedures and care and other (Tab. 1).

Tab. 1. Major complaints by categories.

Categories	Complaints
pain	cervical, thoracic, lumbar, dorsal, abdominal, epigastric, suprapubic, anal, groin, buttocks, hips, ears, head, limbs, breast, throat, diffuse, bone, joints, penis
fever	–
injury	trauma, fall, break, cut, re-cut, wounds, sprains, accidents by venomous animals
constitutional symptoms	asthenia, cachexia, weight loss, anorexia, appetite loss, malaise
genitourinary	dysuria, strangury, hematuria, fecaluria, vaginal bleeding, urinary frequency, anuria, urinary obstruction, renal failure, leukorrhea, vulvar discomfort
respiratory	dyspnea, cough, chest pain respiratory dependent, secretion pleural infection, hemoptysis, fistula pulmonary
neurological	paresthesia, paralysis, dizziness, seizures, syncope, confusion, depression, suicide attempts, decreased level of consciousness, stupor, alcohol withdrawal
gastrointestinal	vomiting, diarrhea, jaundice, nausea, hematemesis, ascites, constipation, dysphagia, hematochezia, rectal bleeding, melena, abdominal fistula
cardiovascular	hypertension, palpitations, cardiac arrest, acute myocardial infarction
skin	erysipelas, herpetiform lesions, erythema, papules, erythematous, eczema
allergic reaction	allergies, hives, itching, eye irritation
procedures and care	surgical procedure, remove urinary catheter, remove breast drain, remove points, healing, replace urinary catheter, X-ray, change tracheostomy tube, change colostomy bag, gastrostomy reevaluate, transfusion, chemotherapy, make gastrostomy, suture dehiscence, secretion/bleeding wound
other	anasarca, epistaxis, hyperglycaemia, gingival, cervical lymphadenopathy, bleeding, edema lower limb

The type of cancer was separated in categories: head and neck (mouth, pharynx and larynx), gynecological (endometrial, cervical and ovarian cancer), breast, lung, urological (prostate, kidney, testicular and bladder), lower gastrointestinal tract (colon, sigmoid colon, rectum, anal canal), upper gastrointestinal tract (esophagus, stomach, pancreas and liver), hematologic (leukemia and lymphoma), skin (melanoma and non-melanoma) and other (brain, sarcoma, unknown site and other).

The days of the week ranged from Monday to Sunday.

The time was divided into two major groups: daytime (07.00 to 18.59) or nighttime (19.00 to 06.59).

Visits were defined based on results – either hospital admission or discharge.

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee in Research of the Hospital Foundation in Blumenau.

This study ensures total privacy of data collected from medical records of patients.

Results

Between the period of April 1st, 2011 to October 31st, 2011, there were 2,036 visits to the emergency department of St. Antonio Hospital from patients linked to the oncology clinic. Of these, 1,051 were cancer patients and therefore included in the study. Of all patients included, 283 were female and 269 male. Thus, the average consultation was 1.9 per patient.

Ages ranged from 19 years to 89 years. Most women (48.76%) were between 41 to 60 years and most men (48.33%) were aged 61 to 80 years (Fig. 1).

The most frequent types of cancers of all visits in the emergency department, during the analysed period, were urological (148 visits – 14%), breast (146 visits – 13.9%) and upper gastrointestinal tract (145 visits – 13, 8%) (Fig. 2).

The majority of care occurred on Monday (173 visits – 16.5%) and Tuesday (168 attendances – 16%), both during the day. Sunday was the least busy day concerning the number of oncologic visits (110 visits – 10.5%) (Fig. 3).

Regarding major complaints, pain was naturally the symptom that led to more

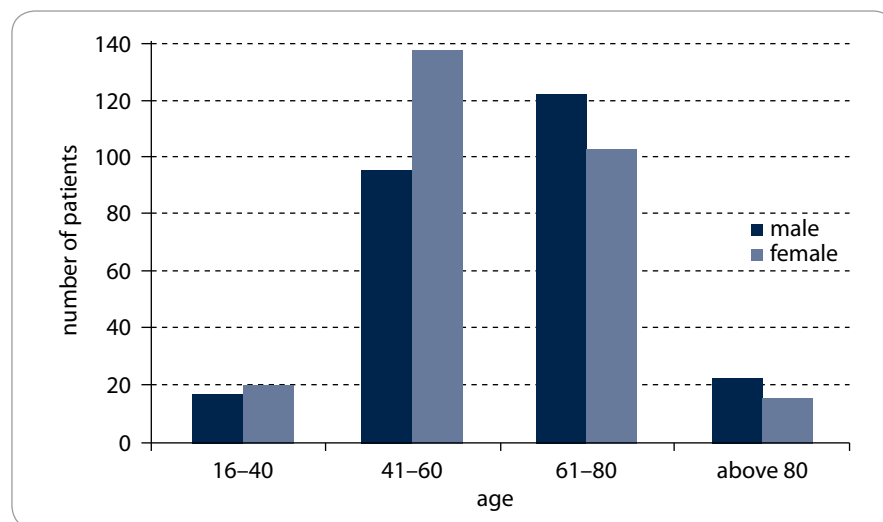


Fig. 1. Age group by gender.

visits to the emergency department, totaling 39.2%. In addition to pain symptoms, respiratory symptoms (13.42%), gastrointestinal (11.7%) and constitutional (9%) symptoms had significant rate (Fig. 4). When stratifying by tumor sites symptoms: pain was the most common complaint of head and neck, gynecological, breast, urologic, low and high gastrointestinal tract, hematological, skin and others cancers. On the other hand, respiratory symptoms only prevailed in lung cancers.

Only a third of the visits resulted in hospitalization (30.54%). Majority of visits (69.46%) ended with release of the patient.

Discussion

This study examined the oncologic population treated at the emergency room of St. Antonio Hospital in Blumenau, over a period of six months, running from April 1st, 2011 to October 31st, 2011. Exactly 1,051 oncologic visits were analysed in the emergency department during this period, with many patients seeking assistance more than once, resulting in an average of 1.9 visits per patient. A similar phenomenon was demonstrated in the study of Mayer et al [8], where the average was 1.4 visits per patient. Most care was given to women.

The age ranged from 19 to 89 years. The age group most prevalent among women was 41 to 60 years, whereas

among men it was higher, 61 to 80 years. In Yates and Barrett [3] study, as well as in Mayer et al [8], the average age was 65 years. In a publication of Swenson et al [2], this value was 68.9 years and in Porta et al [9] it was 67.7 years. These data reflect an aging population that can get more and better therapeutic possibilities, not only in cancer but also other

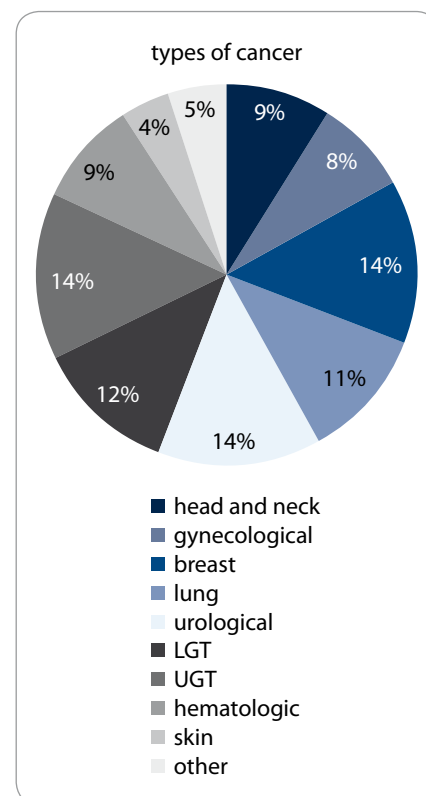


Fig. 2. Prevalence of cancers by category.

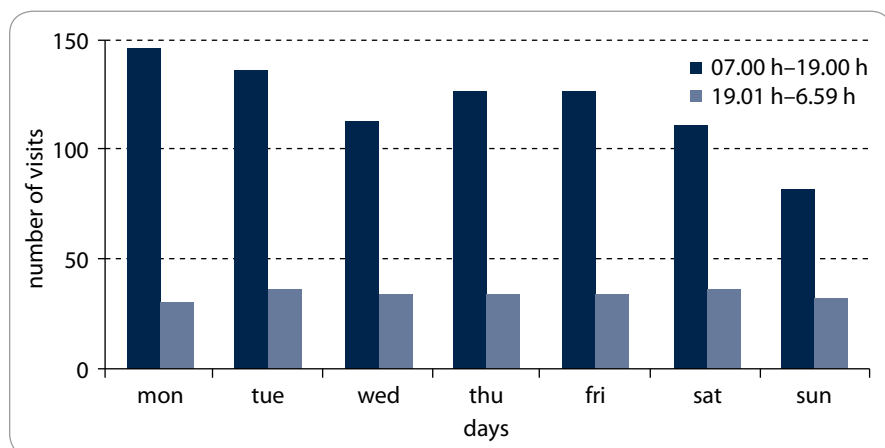


Fig. 3. Number of cancer visits in the emergency department by day of week and time.

comorbidities such as cardiovascular increasing overall survival [10].

Tumor categories were stratified according to the types of cancers that treated patients during the stated period presented. The greater demand for care

was noted (in decreasing order) for patients with urological, breast, upper and lower gastrointestinal tract and lung cancer, with nearly two thirds of patients. This profile was similar to that presented in the research of Mayer et al [8], where the most common diagnoses were lung, colorectal, breast and prostate cancer, as well as in Yates and Barrett [3] where prevailed lung, bowel, breast, prostate and esophagus cancer. Also, Yucel et al [11] reported the most common primary cancer sites were the thorax, the gastrointestinal system and the genitourinary system.

The three major complaints of the consultations were in descending order: pain, respiratory and gastrointestinal symptoms, matching the study by Mayer et al [8]. In Swenson et al [2] study, patients admitted to the emergency room had symptoms related to terminal illness or with their own chemotherapy, such as pain, gastrointestinal symptoms, asthenia and dyspnea.

The visits included in this study occurred mainly during the day and the majority on Monday and Tuesday. Likewise, the majority of patients admitted to the emergency department in the study of Yates and Barrett [3] and Mayer et al [8] were during the day.

We have a multidisciplinary team with regular lectures to patients given on a weekly basis, and leaflets explaining the possible undesirable side effects of chemo and radiotherapy, stating precisely when the patient needs to go to the hospital (for example excessive ble-

eding or febrile neutropenia), or when the patients may seek his primary or family doctor (for instance for mild pain or nausea). Nevertheless, little success has been achieved, as most of the cancer patients chose to go directly to the tertiary cancer centre.

It is believed that many patients sought emergency rather than clinics for easier and faster access or even for concern of not receiving proper care in primary care centres, where primary doctors often feel that meeting cancer patients is out of their scope, even when easy solving simple problems are the issue. We estimate that at least 90% of patients come without any previous referral, and the remainder 10% are sent by their primary physician.

Reviewing our database, we also sought to answer a question about the real need of an emergency visit of the patient. The question might be complex, as the issue is subjective, given different settings. As this is a retrospective study, the individuals classified as having acute symptoms of pain, for example, could have been either affected with mild or excruciating acute pain. Also, the reference primary doctor centre also differs; from nearby minor hospitals to much less structured health centres. Nevertheless, reanalysing the charts, we estimate that a minimum of 50% of patients' visits to the hospital were unnecessary and could have been solved by the primary doctor or planned consultation, reducing the burden of both the emergency and oncology teams.

We have also found another interesting piece of data – over 80% of patients seeking the emergency room were patients in active treatment (chemotherapy in about 80% of cases and the remainder in hormone or targeted therapy) and that almost 90% of these patients had advanced disease. This specific data reflects directly the fact that more and more cancer patients live longer, hence are in constant need of medical care.

More than two thirds of visits were completed with the discharge of the patient, unlike what was reported in Mayer et al [8]. This evidence strengthens our opinion that many emergency visits

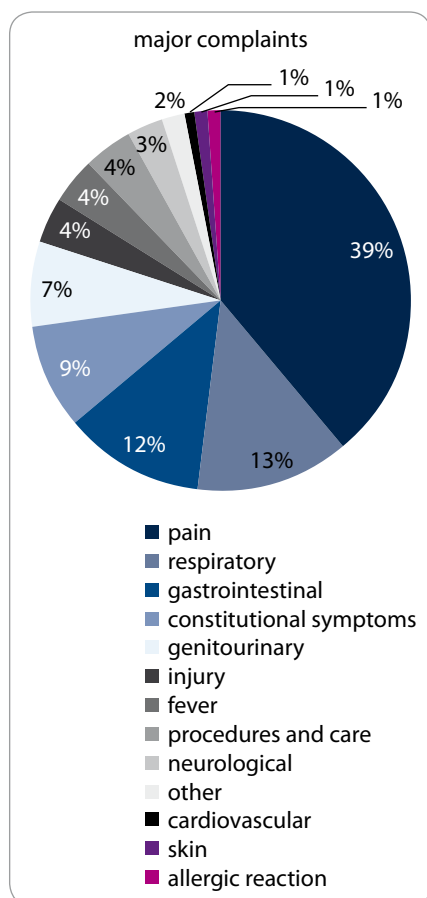


Fig. 4. Frequency of the major complaints that resulted in visits to the emergency department by patients with cancer.

could have been avoided if patients could solve their problems in routine oncology consultation or better care in the respective central health units for the designated areas of where the patient lives according to our national health system, in which people are allocated to a primary family doctor and his reference unit.

It is easily explainable given the fact that many of the visits to the emergency department were related to symptoms poorly managed in the primary care, such as pain, respiratory, gastrointestinal and constitutional symptoms, many of them are inherent in the natural disease history. Even other reasons – such as those cited in injury and procedures and care, for example – that made the patient seek emergency room, could be resolved in the outpatient clinic and thus reduce the burden of unnecessary consultations in the emergency room, improving their quality of assistance.

Limitations of this study are patients selection, many of whom may have obtained their first cancer diagnosis in the emergency department and therefore were not included in the study because they were not yet registered in the outpatient oncology setting. More-

over, given the retrospective nature of the survey, data may be missing or not properly filled in the electronic charts.

Due to the increasing prevalence and incidence of cancer in the general population as previously explained, it is crucial to understand the proper management of cancer patients by emergency physicians, especially in a reference hospital for these patients. It is extremely important, also, to improve primary care services and efficiency of oncology clinics in meeting the high demand for appointments, preventing unnecessary visits to the emergency department and burnout of medical teams.

Another point of interest is that, in many studies performed in different hospitals and countries, the results have not shown discrepant results, meaning that our survey comprising over a thousand consultations has produced significant data which may be extrapolated to other tertiary cancer centres, giving more weight to our work.

References

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90.
2. Swenson KK, Rose MA, Ritz L et al. Recognition and evaluation of oncology-related symptoms in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1995; 26(1): 12–17.

3. Yates M, Barrett A. Oncological emergency admissions to the Norfolk and Norwich University Hospital: an audit of current arrangements and patient satisfaction. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21(3): 226–233.
4. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(6): 835–848.
5. Christman K, Muss HB, Case LD et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience [see comment]. *JAMA* 1992; 268(1): 57–62.
6. Tomasello G, Chiesa MD, Buti S et al. Dose-dense chemotherapy in metastatic gastric cancer with a modified docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil regimen. *Tumori* 2010; 96(1): 48–53.
7. Dalla Chiesa M, Tomasello G, Buti S et al. Sequential chemotherapy with dose-dense docetaxel, cisplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (TCF-dd) followed by combination of oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan (COFFI) in metastatic gastric cancer: results of a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(1): 41–48.
8. Mayer DK, Travers D, Wyss A et al. Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *J Clin Oncol* 2011; 29(19): 2683–2688.
9. Porta M, Fernandez E, Belloc J et al. Emergency admission for cancer: a matter of survival? *Br J Cancer* 1998; 77(3): 477–484.
10. Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT et al. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study. *Circulation* 2008; 117(5): 598–604.
11. Yucel N, Sukru Erkal H, Sinem Akgun F et al. Characteristics of the admissions of cancer patients to emergency department. *J BUON* 2012; 17(1): 174–179.

Proteiny rezistence a chemorezistence u pacientek s karcinomem ovaria

Proteins of Resistance and Drug Resistance in Ovarian Carcinoma Patients

Sedláková I.¹, Laco J.², Tošner J.¹, Caltová K.³, Červinka M.³, Řezáč A.¹, Špaček J.¹, Škapinec P.¹

¹ Porodnická a gynekologická klinika LF UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Jindřich Tošner, CSc.

² Fingerlandův ústav patologie Fakultní nemocnice Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Aleš Ryška, PhD.

³ Ústav biologie a lékařské genetiky Lékařské fakulty Hradec Králové UK v Praze, přednosta prof. MUDr. RNDr. Miroslav Červinka, CSc.

Souhrn

Východiska: Cílem této práce je stanovení proteinů rezistence LRP (Lung Resistance Protein), Pgp (P-glykoprotein), MRP (Multidrug Resistance-Associated Protein), MRP3 a MRP5 a zjištění jejich závislosti na stadiu, stupni diferenciace a histologickém typu ovariálního karcinomu a zhodnocení vztahu proteinů rezistence s chemorezistencí/chemosenzitivitou *in vitro* stanovenou MTT testem. **Soubor pacientek a metodika:** Stanovení proteinů rezistence (LRP, Pgp, MRP, MRP3, MRP5) jsme provedli u 64 vzorků ovariálních karcinomů u pacientek operovaných na Porodnické a gynekologické klinice FN HK v letech 2006–2010. Proteiny rezistence jsme stanovili metodou dvoustupňové imunohistochemie. Chemorezistenci/chemosenzitivitu *in vitro* jsme zhodnotili MTT testem. **Výsledky:** Prokázali jsme vyšší hodnoty Pgp, MRP, MRP3 a MRP5 u pacientek s pokročilým karcinomem ovaria (st. III + IV) v porovnání s pacientkami s časným stadiem onemocnění (st. I + II). Nejvyšší hodnoty LRP, Pgp, MRP jsme zjistili u endometroidního ovariálního karcinomu. Vztah proteinů rezistence se stupněm diferenciace jsme neprokázali. Zaznamenali jsme vyšší hodnoty Pgp, MRP, MRP3 a MRP5 u pacientek s recidivou onemocnění. Prokázali jsme vyšší hodnoty Pgp a MRP u pacientek chemorezistentních *in vitro* dle MTT testu. **Závěr:** Ze stanovených proteinů rezistence se nejpřesvědčivěji u karcinomu ovaria jeví Pgp a MRP. Stanovení Pgp a MRP by mohlo přispět k predikci léčebné odpovědi na primární chemoterapii u pacientek s karcinomem ovaria.

Klíčová slova

karcinom ovaria – p170 – LRP – MRP – chemorezistence – MTT test

Summary

Background: To evaluate the correlation of resistance proteins LRP (Lung Resistance Protein), Pgp (P-glycoprotein), MRP (Multidrug Resistance-Associated Protein), MRP3 and MRP5 with stage, grade and histological type. To assess correlation of these resistance proteins with drug resistance/drug sensitivity *in vitro* by means of the MTT assay in ovarian cancer patients. To find the clinical outcome of these data. **Patients and Methods:** 64 women with epithelial ovarian cancer who underwent primary surgery in 2006–2010 had specimens stained with immunohistochemistry for LRP, MRP, MRP3, MRP5 and Pgp and MTT assay (MTT-(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide)). **Results:** Patients with late ovarian cancer had a higher Pgp, MRP, MRP3 and MRP5 level compared to ovarian cancer patients with early stage ovarian cancer. No correlation of resistance proteins with grading was found. Patients with high Pgp and MRP expression had significantly shorter progression-free survival. Patients with drug resistance *in vitro* by means of the MTT assay had higher Pgp and MRP expression. **Conclusion:** P-glycoprotein and MRP may be useful predictor for outcome of primary chemotherapy in patients with ovarian cancer.

Key words

ovarian cancer – p170-glycoprotein – Lrp-Lung resistance protein – MRP1 protein – Drug Resistance – MTT test

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NS 9737-3.

This study was supported by grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health NS 9737-3.

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

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

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

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



MUDr. Iva Sedláková, Ph.D.

Porodnická a gynekologická klinika
Fakultní nemocnice
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: sedlakiva@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 5. 2012

Přijato/Accepted: 30. 8. 2012

Východiska

Karcinom ovaria je nejčastější příčinou úmrtí na gynekologické malignity (47 % úmrtí). Je zastoupen 5 % mezi všemi nádory u žen. Přestože byla léčba zhoubných nádorů ovaria věnována velká pozornost, výsledky přežití pacientek se za posledních 20 let zlepšily minimálně, a to spíše v důsledku centralizace péče do center [1]. Hlavním klinickým problémem současné cytostatické léčby ovariálního karcinomu je léková rezistence na cytostatika (chemorezistence). Jejím následkem je selhání léčby [2]. Kompletní odpověď na primární chemoterapii je vysoká, mezi 50 a 70 %. Přesto 50–75 % pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem onemocnění relabuje a dochází k rozvoji lékové rezistence, a to zejména mnohočetné (MDR) [3].

Maligní buněčné populace mohou být vůči chemoterapii rezistentní již během primární léčby. V tomto případě jde o tzv. přirozenou (primární) rezistenci. Získaná (sekundární) rezistence vzniká až v průběhu cytostatické léčby, kdy se původně citlivé buňky stávají rezistentními a účinnost cytostatické léčby se snižuje. Pokud při ztrátě citlivosti k jednomu přípravku vzniká současně rezistence na jiné, většinou strukturnálně příbuzné cytostatikum, hovoříme o rezistenci zkřížené. Byly však popsány případy zkřížené rezistence mezi protinádorovými léčivy lišícími se jak strukturnálně, tak mechanismem účinku. Takové případy rezistence pak nazýváme mnohočetná léková rezistence (Multi-Drug Resistance, MDR). MDR vysvětluje případy necitlivosti některých nádorů k alternativním léčebným režimům obsahujícím nové druhy cytostatik nepoužitých v původní léčbě. Typická (klasická) MDR je zapříčiněna membránovým P-glykoproteinem (Pgp), který je produktem MDR1 genu. Jako atypická MDR jsou souhrnně označovány všechny mechanismy mnohočetné lékové rezistence, kterých se neúčastní Pgp [4].

Jedním ze základních mechanismů vzniku MDR je transportní funkce některých transmembránových proteinů ze skupiny tzv. ABC-transportérů (ATP binding cassette proteins). Jedním z nejvýznamnějších ABC-transportérů přispívajících k rozvoji MDR je P-glykoprotein (Pgp).

Jedná se o transmembránový glykoprotein o velikosti 170 kDa tvořený 1 280 aminokyselinami [5]. Tato ATP řízená effluxní pumpa využívá pro svou transportní funkci energii z hydrolýzy ATP [6]. MDR1 je běžně exprimován v játrech, ledvinách, střevech, mozku, děloze, varlatech a placentě [7]. Z toho vyplývá i jeho fyziologická funkce, kterou je především řízení absorpce, distribuce a exkrece celé řady xenobiotik včetně řady klinicky významných léčiv. Brání také průniku xenobiotik do mozku či reprodukčních orgánů [8]. Substráty Pgp je přitom řada protinádorových léčiv jako vinka-alkaloidy, antracykliny, taxany, kolchicin a actinomycin D [7]. Taxany jsou standardní součástí chemoterapie první linie pokročilého ovariálního karcinomu.

Cílem této práce je stanovení proteinů rezistence LRP (Lung Resistance Protein) (obr. 1), Pgp (P-glykoprotein) (obr. 2), MRP (Multidrug Resistance-Associated Protein) (obr. 3, 4), MRP3 a MRP5 a zjištění vztahu se stadiem, stupněm diferenciace a histologickým typem ovariálního karcinomu. Dále pak zhodnocení vztahu proteinů rezistence s chemorezistencí/chemosenzitivitou *in vitro* stanovenou MTT testem.

Soubor pacientek a metodika

Soubor pacientek

Stanovení proteinů rezistence (LRP, Pgp, MRP, MRP3, MRP5) jsme provedli u 64 vzorků ovariálních karcinomů u pacientek operovaných na Porodnické a gynekologické klinice FN HK v letech 2006–2010. Primární chemorezistenci/chemosenzitivitu *in vitro* pomocí MTT testu jsme zhodnotili u 54 žen z tohoto souboru. Odběry vzorků na stanovení MTT testu byly prováděny během primární operace pro karcinom ovaria u pacientek, které před danou operací neprodělaly chemoterapii ani žádnou jinou léčbu pro ovariální karcinom. Jednalo se o pacientky s nově zjištěným karcinomem ovaria – chemonaivní. Žádná z těchto pacientek nebyla v minulosti léčena pro jiný karcinom. Všechny pacientky měly před operací podepsaný informovaný souhlas s odběrem vzorků tkáně, schválený Etickou komisí FN HK. Průměrný věk testovaných pacientek byl 63 let. Všechny pacientky z tohoto

souboru dostaly dle současných doporučených standardů v rámci adjuvantní chemoterapie první linie kombinaci paklitaxel a karboplatina.

Jednalo se o 8 pacientek se stadiem I (12,5 %), 1 pacientku se stadiem II (1,6 %), 45 pacientek se stadiem III (70,3 %) a 10 pacientek se stadiem IV (15,6 %). Dobře diferencovaný ovariální karcinom v tomto souboru mělo 6 pacientek (9,8 %), 14 pacientek středně diferencovaný ovariální karcinom (23 %) a 41 pacientek špatně diferencovaný karcinom ovaria (67,2 %). U 3 pacientek nebyl stupeň diferenciace určen. Serózní ovariální karcinom mělo 45 žen (77,6 %), mucinózní ovariální karcinom 5 pacientek (8,6 %), endometroidní ovariální karcinom mělo 8 pacientek (13,8 %). Pacientky s jinými histologickými typy ovariálního karcinomu ani borderline tumory jsme do této práce nezahrnuli.

Stanovení proteinů rezistence LRP, Pgp, MRP, MRP3, MRP5

Proteiny rezistence LRP (Lung Resistance Protein), Pgp (P-glykoprotein), MRP (Multidrug Resistance-Associated Protein), MRP3 a MRP5 jsme stanovili standardním postupem dvoustupňovou imunohistochemií ve Fingerlandově ústavu patologie ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Materiál získaný při operaci byl po odběru rutinně fixován v 10% formalinu. Ve všech případech byl proveden standardizovaný odběr tkáně na histologické (a následně imunohistochemické) vyšetření. Byly odebrány vždy nejméně tři vzorky z nádoru (zpravidla 1 bloček na 1 cm nádoru) se zaměřením na pouzdro, případně periferii tumoru. Tkáňové bločky byly dále zpracovány standardní histologickou technikou a zalaty do parafinu. Z každého bločku byly krájeny řezy o tloušťce 2–3 µm. Tyto řezy byly použity jednak k rutinnímu barvení hematoxylinem-eozinem, jednak k imunohistochemickému vyšetření. Stanoven byl histologický typ nádoru a stupeň jeho diferenciace.

Parafinové bločky byly imunohistochemicky vyšetřeny za použití těchto primárních protilátek: Pgp (klon C494, Lab-Vision, Fremont, USA, ředění 1 : 50), LRP (klon 9D6, LabVision, ředění 1 : 20), MRP (klon 33A6, Novocastra, Newcastle upon

Tyne, United Kingdom, ředění 1 : 100), MRP3 (klon DTX 1, Novocastra, ředění 1 : 100) a MRP5 (klon 69, Novocastra, ředění 1 : 50). Antigeny Pgp, LRP, MRP a MRP5 byly demaskovány inkubací v citrátovém pufru (pH 6) při teplotě 95 °C po dobu 30 min (Pgp a LRP), resp. 60 min (MRP a MRP5). Protein MRP3 byl demaskován v pufru S 3308 (DakoCytomation, Glostrup, Dánsko), pH 6, při teplotě 95 °C po dobu 60 min. K imunohistochemickému vyšetření byla použita nepřímá imunohistochemická metoda s použitím avidin-biotinového vizualizačního systému EnVision+ (DakoCytomation).

Ve světelném mikroskopu pak byla kvantitativně hodnocena pozitivita reakce, tj. procento pozitivních (hnědě zbarvených) nádorových buněk: Pgp – membránová, popř. i cytoplazmatická pozitivita, LRP – cytoplazmatická pozitivita, MRP – membránová, případně i cytoplazmatická pozitivita, MRP3 – membránová, případně i cytoplazmatická pozitivita, MRP5 – membránová a cytoplazmatická pozitivita.

Stanovení chemorezistence/ chemosenzitivity in vitro MTT testem

Vzorky ovariálních karcinomů odebrané peroperačně na Porodnické a gynekologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové byly zpracovány v Ústavu lékařské biologie a genetiky Lékařské fakulty Hradec Králové. Suspenze nádorových buněk byla získána z dodaných vzorků použitím enzymatického trávení a gradientovou centrifugací na hustotním gradientu Ficoll-Metatrizoát. Na začátku studie byl ověřován způsob enzymatického rozvolňování a optimální složení kultivačního média. Buňky byly dvakrát promyty v RPMI 1 640 [(2 mM glutamin, bikarbonát sodný, penicilin (100 U/ml) a streptomycin (100 mg/ml)]. Po druhém promytí byla buněčná paleta suspendována v kultivačním médiu [RPMI 1 640 s 2mM glutaminem bikarbonátem sodným, penicilinem (100 U/ml) a streptomycinem (100 mg/ml), 15% fetálního sérum, 5 mg/ml inzulinu a 5 mg/ml transferinu] v konečné koncentraci 1–2 miliony buněk na mililitr. Na začátku studie byla také ověřována heterogenita buněčné populace. Buňky byly na-

Tab. 1. Hodnoty EC 50 pro jednotlivá cytostatika.

Hodnocení (EC 50 v µg/ml)	Rezistence	Hraniční vnímavost	Vnímovost
cisplatina	100–18,75	18,75–6,25	EC50 < 6,25
taxol	50–9,38	9,38–3,13	EC50 < 3,13
karboplatina	100–18,75	18,75–6,25	EC50 < 6,25
topotekan	50–9,38	9,38–3,13	EC50 < 3,13
gemcitabin	300–56,25	56,25–18,75	EC50 < 18,75
etoposid	50–9,38	9,38–3,13	EC50 < 3,13

sazeny 6 hod v kultivační lahvi. Po 6 hod bylo médium odsáto, neadherované buňky byly shromážděny centrifugací při 500 ot./min a využity pro paralelní stanovení. Při hodnocení senzitivity bylo použito tří denního MTT (WST-1) testu. Buněčná suspenze byla pipetována do 96jamkových destiček v koncentraci 6 000–10 000 buněk na jamku a ponechána přes noc v inkubátoru. Druhý den bylo k buňkám přidáno médium s naředěným cytostatikem. Rezistence/senzitivita byla testována u cisplatiny (Ebewe Pharma, Rakousko), paklitaxelu (Pliva-Lachema, Česká republika), karboplatiny (Ebewe Pharma, Rakousko), topotekanu (GlaxoSmithKline, Velká Británie), gemcitabinu (Eli Lilly, Česká republika) a etoposidu (Teva Pharm, Česká republika). Aby bylo možné stanovit inhibiční koncentraci IC50, byly nádorové buňky vystaveny působení každého cytostatika v šesti různých koncentracích po dobu tří dnů při 37 °C, 5 % CO₂ a pokusy byly nejméně dvakrát opakovány. Kontrolní nádorové buňky byly kultivovány bez použití cytostatik. Na závěr kultivace

bylo ke každé jamce přidáno 100 mikrolitrů WST-1 rozpuštěného v kultivačním médiu a bylo inkubováno další dvě hodiny. V případě živých buněk je tetrazoliová sůl redukována mitochondriálními dehydrogenázami na formazan. Tato kolorimetrická reakce byla sledována fotometrickým měřením při 450 nm s referenční vlnovou délkou 690 nm. Přežívání nádorových buněk (Tumor Cell Survival – TCS) jsme vypočítali pomocí následujícího vzorce:

$$TCS = \frac{\text{absorbance v jamkách s cytostatikou}}{\text{absorbance v kontrolních jamkách}} \times 100$$

TCS50 (EC50) hodnota je koncentrace daného cytostatika, která je letální pro 50 % nádorových buněk a byla vypočítána ze získaných křivek dávkové závislosti (tab. 1).

Statistické zpracování

Pro základní charakteristiku souboru jsme použili deskriptivní metody statistiky. Pro vztahy kvalitativních parametrů se testovala hypotéza nezávislosti v kontingenční tabulce vůči alternativě zá-

Tab. 2. Hodnoty proteinů rezistence LRP, Pgp, MRP1, MRP3, MRP5 v závislosti na stadiu onemocnění (I + II) a (III + IV).

	p	I + II		III + IV	
		průměr	min–max	průměr	min–max
LRP	0,6	75,7 %	30–100	65,6 %	0–100
Pgp	0,18	56,4 %	10–100	69,6 %	0–100
MRP1	0,37	65,0 %	0–100	78,3 %	0–100
MRP3	1,0	4,2 %	0–30	7,5 %	0–100
MRP5	0,99	0,7 %	0–10	5,3 %	0–100

LRP – Lung Resistance Protein, Pgp – P-glykoprotein, MRP – Multidrug Resistance-Associated Protein 1, MRP3 – Multidrug Related Protein 3, MRP 5 – Multidrug Related Protein 5, p – hladina významnosti.

Tab. 3. Hodnoty proteinů rezistence LRP, Pgp, MRP1, MRP3, MRP5 v závislosti na histologickém typu ovariálního karcinomu.

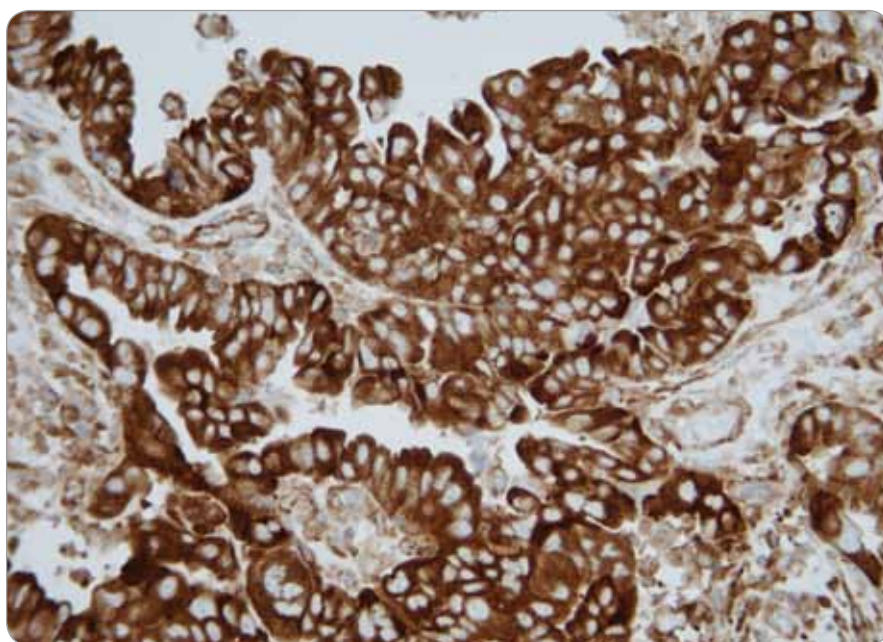
Proteiny rezistence	p	Serózní OCa n = 47		Mucinózní OCa n = 4		Endometroidní OCa n = 10	
		průměr	min-max	průměr	min-max	průměr	min-max
LRP	0,74	67,7 %	0–100	75,0 %	0–100	66,0 %	0–100
Pgp	0,15	71,7 %	0–100	90,0 %	60–100	50,0 %	0–100
MRP1	0,28	80,9 %	0–100	87,5 %	50–100	64,0 %	0–100
MRP3	0,001	1,49 %	0–40	32,5 %	0–100	13,0 %	0–100
MRP5	0,65	4,7 %	0–100	2,5 %	0–10	6,0 %	0–60

LRP – Lung Resistance Protein, Pgp – P-glykoprotein, MRP1 – Multidrug Related Protein 1, MRP3 – Multidrug Related Protein 3, MRP 5 – Multidrug Related Protein 5, p – hladina významnosti.

Tab. 4. Hodnoty proteinů rezistence LRP, Pgp, MRP1, MRP3, MRP5 v závislosti na výskytu recidivy onemocnění.

Proteiny rezistence	p	Recidiva			
		ano (n = 27)		ne (n = 17)	
		průměr	min-max	průměr	min-max
LRP	0,58	64,4 %	0–100	75,2 %	20–100
Pgp	0,25	70,4 %	0–100	57,6 %	0–100
MRP1	0,004	86,3 %	0–100	54,7 %	0–100
MRP3	0,75	10,0 %	0–100	9,4 %	0–100
MRP5	1,0	4,4 %	0–100	6,3 %	0–100

LRP – Lung Resistance Protein, Pgp – P-glykoprotein, MRP1 – Multidrug Related Protein 1, MRP3 – Multidrug Related Protein 3, MRP 5 – Multidrug Related Protein 5, p – hladina významnosti.


Obr. 1. Obráz difúzní cytoplazmatické pozitivitu LRP.

vislosti. Byl použit Fischerův přesný test nezávislosti.

Výsledky

Při sledování vztahu proteinů rezistence se stadiem onemocnění jsme zaznamenali u všech proteinů rezistence mimo LRP nárůst průměrných hodnot směrem od časných stadií k pokročilým. Pacientky s pokročilým ovariálním karcinodem (III + IV) měly vyšší hodnoty Pgp, MRP, MRP3, MRP5 než pacientky s časným onemocněním (I + II), viz tab. 2. V případě hodnocení vztahu proteinů rezistence vůči histologickému typu ovariálního karcinomu nejvyšší hodnoty všech proteinů rezistence mimo MRP5 vykazoval mucinózní ovariální karcinom, i když zde je nutné zohlednit nízký počet patientek. Nejnížší hodnoty LRP, Pgp, MRP jsme zaznamenali u endometroidního karcinomu ovaria (tab. 3). Při hodnocení klinické odpovědi, tedy výskytu recidivy a délky PFS (Progression Free Survival), jsme počítali pouze s patientkami s dostatečným follow-up (min. 12 měsíců od ukončení primární léčby). Získané výsledky opět směřují k potvrzení vztahu chemorezistence *in vitro* s klinickým průběhem onemocnění. Zaznamenali jsme vyšší hodnoty všech proteinů rezistence (mimo LRP) u patientek s prokázanou recidivou v porovnání s patientkami bez recidivy ovariálního karcinomu (tab. 4).

Dále jsme hodnotili vztah chemorezistence/chemosenzitivity *in vitro* stanovené MTT testem k proteinům rezistence LRP, Pgp, MRP, MRP3, MRP5 stanoveným imunohistochemicky. Zjistili jsme jednoznačný nárůst průměrných hodnot Pgp a MRP směrem od chemosenzitivity k chemorezistenci *in vitro* stanovené MTT testem. Chemorezistence/chemosenzitivita stanovená *in vitro* MTT testem dle našich výsledků tedy koreluje s hodnotami proteinů rezistence Pgp a MRP. Pacientky chemorezistentní *in vitro* dle MTT testu měly vyšší hodnoty proteinů rezistence Pgp a MRP, přičemž významnější vztah byl patrný u Pgp. Vyšší hodnoty tohoto proteinu rezistence jsme zjistili u patientek dle MTT testu rezistentních *in vitro*, a to v případě všech testovaných cytostatik (tab. 5). Pro další proteiny rezistence LRP a MRP jsme pro-

Tab. 5. Vztah proteinů rezistence LRP, Pgp, MRP1, MRP3, MRP5 s primární chemorezistencí/chemosenzitivitou *in vitro* stanovenou MTT testem na jednotlivá cytostatika.

%	Cisplatina			Karboplatina			Paklitaxel			Topotekan			Gemcitabin		
	rez.	hran.	senz.	rez.	hran.	senz.	rez.	hran.	senz.	rez.	hran.	senz.	rez.	hran.	senz.
n	5	13	36	28	13	12	19	25	10	7	4	38	43	–	5
p		0,32			0,33			0,07			0,21			0,60	
LRP	86,0	73,8	63,6	70,4	74,6	55,8	57,3	78,0	64,0	55,7	82,5	72,1	69,1	–	64,0
p		0,02			0,47			0,63			0,77			0,17	
PgP	100	80,7	60,5	75,4	70,8	53,3	69,5	72,0	61,0	74,3	75,0	69,5	71,8	–	42,0
p		0,40			0,44			0,84			0,79			0,59	
MRP1	86,0	74,6	68,6	70,7	80,0	66,6	65,8	72,4	81	62,8	75,0	70,7	73,7	–	54,0
p		0,46			0,21			0,27			0,42			0,21	
MRP3	0	16,9	12,2	5,35	23,8	16,6	1,6	20,4	12,0	2,9	0	14,2	10,4	–	20,0
p		0,72			0,72			0,19			0,19			0,58	
MRP5	0	4,6	5,3	2,9	5,4	8,3	0	0	2,0	17,1	0	3,42	5,8	–	0

LRP – Lung Resistance Protein, Pgp – P-glykoprotein, MRP1 – Multidrug Related Protein 1, MRP3 – Multidrug Related Protein 3, MRP 5 – Multidrug Related Protein 5, p – hladina významnosti, rez. – rezistence, hran. – hraniční senzitivita, senz. – senzitivita.

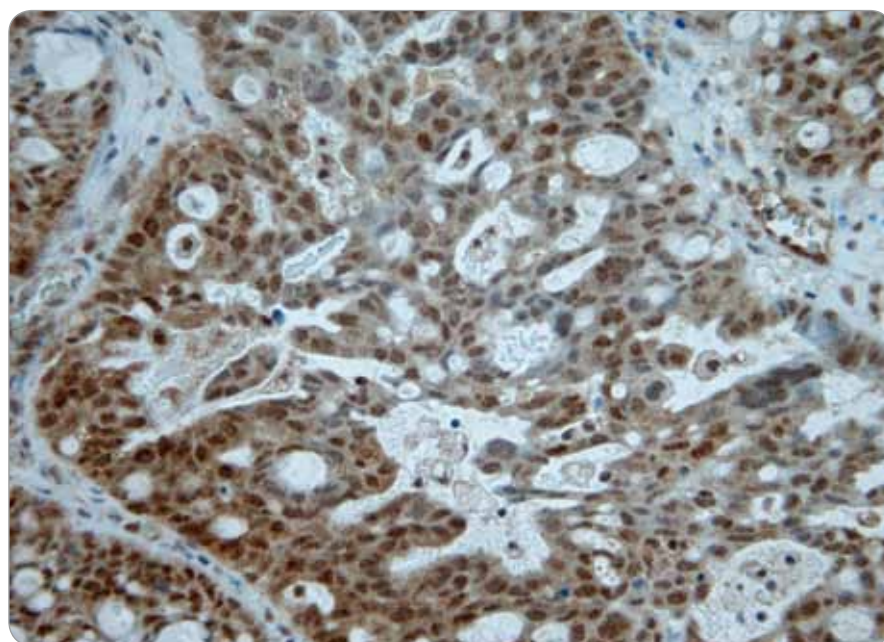
kázali vztah s chemorezistencí/chemosenzitivitou stanovenou *in vitro* MTT testem u karboplatiny a cisplatiny. MRP3 a MRP5 s chemorezistencí *in vitro* stanovenou MTT testem dle našich výsledků nekoreluje. Ani ve vztahu k ostatním sledovaným parametrům jsme význam MRP3 a MRP5 u patientek s karcinomem ovaria nenalezli. I zde jsme prokázali největší význam Pgp a MRP u patientek s karcinomem ovaria.

Diskuze

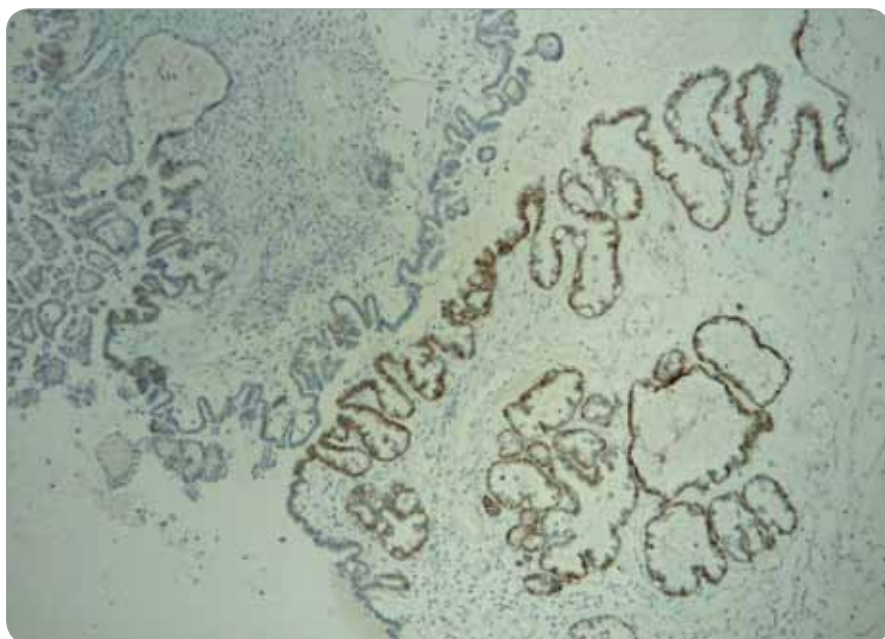
Z literárních údajů se zatím jako nejperspektivnější z proteinů rezistence u ovariálního karcinomu jeví P-glykoprotein. Jsou publikovány studie ukazující jasnou souvislost mezi expresí Pgp a klinicko-patologickými údaji patientek s karcinomem prsu [9,10]. Naproti tomu existují studie, jež vliv exprese Pgp na rozvoj a průběh terapie karcinomu prsu neprokázaly [11]. Patientky s karcinomem prsu s vysokou expresí MDR1 léčené antracykliny nebo taxany přežívaly kratší dobu než patientky léčené jinými režimy [5]. P-glykoprotein významně ovlivňuje rezistenci určitých maligních nádorů. Význam proteinů rezistence u ovariálního karcinomu je zatím kontroverzní a výsledky nejsou jednoznačné. Izquierdo et al sledovali expresi LRP, MRP a Pgp u ovariálních karcinomů a pouze LRP prokázali jako independentní prognostický faktor odpoví

vědi na chemoterapii a přežití [12]. Goff et al naopak nezaznamenali rozdíl hodnot LRP a MRP u patientek chemosenzitivních a chemorezistentních [13]. Další studie u ovariálního karcinomu taktéž neprokázala význam exprese LRP ve vztahu k léčebné odpovědi u patientek s karcinomem ovaria [14]. Materna et al prokázali prognostický význam Pgp a MRP2 u patientek s karcinomem ovaria [15]. Pro posouzení významu míry exprese Pgp pro predikci úspěšnosti chemoterapie je rozhodujícím faktorem

výběr cytostatika. V případě použití cytostatik, která jsou substráty Pgp, např. taxany, existuje předpoklad, že terapie může vést ke vzniku mnohočetné lékové rezistence. Díky případně zvýšené expresi Pgp mohou být taková léčiva za účasti transportní funkce Pgp předčasně vylučována z nádorových buněk, což může způsobit pokles účinku léčby [5]. To potvrzuje i naše práce: zjistili jsme vyšší hodnoty Pgp a MRP u patientek s chemorezistencí *in vitro* stanovenou MTT testem. U těchto patientek jsme zá-



Obr. 2. Obráz difúzní pozitivita Pgp.



Obr. 3. Obrázek fokální cytoplasmatické pozitivitu MRP3.

roven zaznamenali častější výskyt recidivy ve sledovaném období. Vztah chemorezistence *in vitro* stanovené MTT testem s horší odpovědí na primární léčbu jsme prokázali již dříve [16]. Vyšší hodnoty P-glykoproteinu jsme prokázali u pacientek chemorezistentních *in vitro* v porovnání s pacientkami chemosenzitivními *in vitro* dle MTT testu, a to pro všechna testovaná cytostatika včetně

platinových preparátů. V současnosti se uvádí souvislost hodnot Pgp především s chemorezistencí na taxany [17,18]. To může být dáno skutečností, že většina prací věnovaných proteinům rezistence u ovariálního karcinomu je prováděna na buněčných liniích [18–20]. V naší práci jsme hodnotili proteiny rezistence z jednotlivých vzorků ovariálních karcinomů a stanovení chemorezistence/

/chemosenzitivity MTT testem jsme zahajovali do dvou hodin od vlastního odběru vzorků.

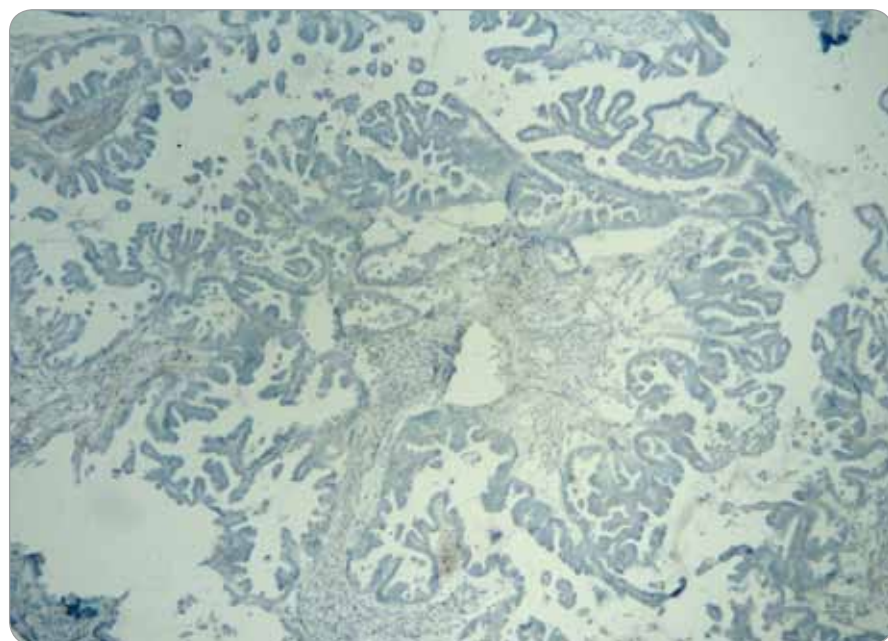
Kavallaris et al prokázali kratší bezpříznakové období i celkovou dobu přežití u pacientek s vyššími hodnotami Pgp [21]. Stejně výsledky prokázali i Baekelandt et al [22]. Raspolini et al zaznamenali korelaci Pgp s odpovědí na chemoterapii [23]. Z velké variability zveřejněných výsledků vyplývá potřeba individuálního stanovení míry exprese Pgp a jejího vlivu na úspěšnost terapie karcinomu ovaria u konkrétních pacientek a nutnost dalších studií zejména s využitím tkáně jednotlivých ovariálních karcinomů. Teprve potom se můžeme přiblížit ke skutečnému poznání vlivu proteinů rezistence na klinický průběh onemocnění a jeho využití v klinické praxi.

Závěr

Zjistili jsme vztah proteinů rezistence s histologickým typem a stadiem ovariálního karcinomu. Nalezli jsme změny hodnot P-glykoproteinu a MRP v závislosti na klinickém průběhu onemocnění. Zaznamenali jsme vztah P-glykoproteinu a MRP s chemorezistencí/chemosenzitivitou *in vitro* stanovenou MTT testem. Prokázali jsme vyšší hodnoty P-glykoproteinu u pacientek rezistentních *in vitro* dle MTT testu, a to pro všechna testovaná cytostatika. Vyšší hodnoty MRP a LRP jsme zjistili pro platinové preparáty u pacientek rezistentních *in vitro* dle MTT testu. Dle našich výsledků by stanovení Pgp a MRP mohlo přispět k predikci léčebné odpovědi na primární chemoterapii u pacientek s karcinodem ovaria.

Literatura

1. Cibula D, Petruželka L et al. Onkogynekologie. Praha: Grada Publishing 2009.
2. Fruehauf PJ, Alberts DS. In vitro drug resistance versus chemosensitivity: two sides of different coins. J Clin Oncol 2005; 23(15): 3641–3643.
3. Ozols RF, Schwartz PE, Eifel PJ. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 2001: 597–632.
4. Nosková V, Hajdúch M, Mihál V et al. Mechanismy mnohočetné lékové rezistence a jejich význam pro klinickou praxi I. typická MDR. Klin Onkol 2000; 13(2): 4–9.
5. Václavíková R, Hubáčková M, Kubala E et al. Expres genu mnohočetné lékové rezistence 1 (MDR1) a její vý-



Obr. 4. Obrázek negativitu MRP5.

znam v rozvoji a terapii karcinomu prsu. *Klin Onkol* 2007; 20(3): 253–259.

6. Zhang JT. The multi-structural feature of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein: implications for its mechanism of action (hypothesis). *Mol Membr Biol* 2001; 18(2): 145–152.
7. Kuwano M, Uchiyumi T, Hayakawa H et al. The basic and clinical implications of ABC transporters, Y-box-binding protein-1 (YB-1) and angiogenesis-related factors in human malignancies. *Cancer Sci* 2003; 94(1): 9–14.
8. Schinkel AH. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 36(2–3): 179–194.
9. Larkin A, O'Driscoll L, Kennedy S et al. Investigation of MRP-1 protein and MDR-1 P-glycoprotein expression in invasive breast cancer: a prognostic study. *Int J Cancer* 2004; 112(2): 286–294.
10. Schneider J, Gonzales-Roces S, Pollán M et al. Expression of LRP and MDR1 in locally advanced breast cancer predicts axillary node invasion at the time of rescue mastectomy after induction chemotherapy. *Breast Cancer Res* 2001; 3(3): 183–191.
11. Seymour L, Bezvoda WR, Dansey RD. P-glycoprotein immunostaining correlates with ER and with high Ki67 expression but fails to predict anthracycline resistance in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36(1): 61–69.
12. Izquierdo MA, van der Zee AG, Vermorken JB et al. Drug resistance-associated marker Lrp for prediction of response to chemotherapy and prognoses in advanced ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(16): 1230–1237.
13. Goff BA, Paley PJ, Greer BE et al. Evaluation of chemoresistance markers in woman with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 81(1): 18–24.
14. Arts HJ, Katsaros D, de Vries EG et al. Drug resistance-associated markers P-glycoprotein, multidrug resistance-associated protein 1, multidrug resistance-associated protein 2, and lung resistance protein as prognostic factors in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5(10): 2798–2805.
15. Materna V, Pleger J, Hoffman U et al. RNA expression of MDR1/P-glycoprotein, DNA-topoisomerase I, and MRP2 in ovarian carcinoma patients: correlation with chemotherapeutic response. *Gynecol Oncol* 2004; 94(1): 152–160.
16. Sedláková I, Tošner J, Řezáč A et al. Rezistence/sensitivita in vitro u pacientek s karcinomem ovaria. *Česk Gynekol* 2011; 76(3): 184–189.
17. Xing H, Wang S, Weng D et al. Knock-down of P-glycoprotein reverses taxol resistance in ovarian cancer multicellular spheroids. *Oncol Rep* 200; 17(1): 117–122.
18. Kamazawa S, Kigawa J, Kanamori Y et al. Multidrug resistance gene-1 is a useful predictor of Paclitaxel-based chemotherapy for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 86(2): 171–176.
19. Scheffer GL, Kool M, Heijn M et al. Specific detection of multidrug resistance proteins MRP, MRP2, MRP3, MRP5, and MDR3 P-glycoprotein with a panel of monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2000; 60(18): 5269–5277.
20. Odening KE, Rutz R, Laufs S et al. Enhanced complement resistance in drug-selected P-glycoprotein expressing multi-drug-resistant ovarian carcinoma cells. *Clin Exp Immunol* 2008; 155(2): 239–248.
21. Kavallaris M, Leary JA, Barrett JA et al. MDR1 and multidrug resistance-associated protein (MRP) gene expression in epithelial ovarian tumors. *Cancer Lett* 1996; 102(1–2): 7–16.
22. Baekelandt MM, Holm R, Nesland JM et al. P-glycoprotein expression is a marker for chemotherapy resistance and prognosis in advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 2000; 20(2B): 1061–1067.
23. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A et al. Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in advanced ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(5): 815–823.

Kazuistika: Podpůrná léčba u pacientky s rozsáhlým tumorem ovaria

A Case Report: Patient with Advanced Ovarial Tumour and Supporting Care

Brančíková D., Ostřížková L., Protivánková M., Bednařík O., Mechl Z.

Interní, hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Souhrn

Východiska: I když je v případě paliativní léčby především záměrem zlepšení kvality života pacienta a prodloužení délky života je záměrem až druhotným, často neúčinnější režim je zatížen značnou toxicitou. **Kazuistika:** Uvádíme případ pacientky s chemosenzitivním tumorem, u níž bylo použito podpůrné léčby růstovými faktory při paliativní chemoterapii II. linie po kompletní remisi primárně metastatického onemocnění. 44letá pacientka s rozsáhlým anaplastickým tumorem dutiny břišní s orrigem pravděpodobně ovariálním byla léčena 15 cykly režimu CBDCA/Paclitaxel s navozením klinicky kompletní remise onemocnění. Tohoto efektu protinádorové léčby by nebylo možné dosáhnout, pokud by nebyla účinně kompenzována její toxicita. Pomocí podpůrné léčby přípravkem ESP se nám podařilo zvládnout anemický syndrom vzniklý již po první aplikaci chemoterapie. Podobně pomocí G-CSF bylo možné předejít rozvoji febrilní neutropenie. **Závěr:** Celkově dosažený interval přežití byl 61 měsíců. Z důvodu hematologické toxicity nebyla nutná hospitalizace ani podání transfuze.

Klíčová slova

podpůrná léčba – chemoterapie – erytropoetin – anemický syndrom

Summary

Background: The primary aim of palliative treatment is to improve the quality of life, followed by prolongation of overall survival. The effective regimens are usually complicated by increased side effects, particularly hematologic. Under these conditions, useful treatment is difficult and less effective. **Case:** We present the case of a patient with cancer of the abdominal and pelvic cavity (the origin was likely an ovary). The patient was treated with intensive chemotherapy (15 cycles of carboplatin and paclitaxel) and supportive care (30 doses of epoetin alpha and 2 doses of 48MIU G-CSF for neutropenia G4). **Conclusion:** A good quality of life and long-term persistent complete remission (6 months) was achieved, no transfusion, no hospitalization. Overall survival was 61 months.

Key words

supportive care – chemotherapy – erythropoietin – anaemia

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.



MUDr. Dagmar Brančíková

Interní, hematologická
a onkologická klinika

FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: dagmar.branckova@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 9. 2012

Přijato/Accepted: 20. 11. 2012

Úvod

Příčin anémie u onkologicky nemocných může být mnoho: krvácení, hemolýza, deficit vitamínu B12, folátu nebo železa, špatný nutriční stav pacienta nebo renální insuficience. U pacientů léčených chemoterapií je však nejčastější příčinou anémie právě toxický efekt systémové protinádorové léčby [1]. Vždy je nutno individuálně zvážit přínosy a rizika jak protinádorové, tak i podpůrné léčby u konkrétního pacienta. Vzhledem k pokrokům v paliativní léčbě a prodloužení přežití u většiny onemocnění můžeme počítat s délkou protinádorové léčby 1–2 roky, v případě přenosu infekce při případném krevním převodu riskujeme kromě zvýšení nákladů na léčbu i zkrácení celkové doby přežití (tab. 1) [2,3].

Léčba anémie se odvíjí od etiologie. Při rychlém vzniku, např. v důsledku krvácení nebo při těžké nehemolytické anémii, připadá v úvahu většinou jen krevní převod. U ostatních typů je na zvážení jako alternativa i léčba pomocí proteinů stimulujících erytropoézu (ESP)

v kombinaci s železem. Indikace k této léčbě udává tab. 2. V České republice je v současné době k dispozici několik preparátů ESP, přičemž data srovnávající jednotlivé preparáty neprokázala v souhrnu jednoznačnou přednost kteréhokoli z přípravků v otázce účinnosti a bezpečnosti [1].

Kazuistika

Popisujeme protinádorovou léčbu, její toxicitu a způsoby, kterými byla řešena, v případě 44leté pacientky, která byla od roku 2009 léčena pro recidivu tumoru malé pánve s metastatickým postižením omenta, sleziny a s ascitem. Z historie onemocnění: v únoru 2006 byl u pacientky diagnostikován rozsáhlý tumor dutiny břišní doprovázený ascitem. V rámci probatorní laparotomie byla provedena excize z omenta a histologicky byla potvrzena metastáza níže diferencovaného karcinomu, bez možnosti přesného určení origa, nejspíše však ovariálního původu. Cytoredukční operaci pacientka odmítla, byla proto indikována k paliativní chemoterapii první linie a od dubna do prosince 2006 bylo u ní aplikováno celkem 8 cyklů kombinované chemoterapie (paclitaxel + karboplatina). Po uvedení terapie nastala klinická kompletní remise nemoci, což bylo potvrzeno PET/CT vyšetřením. Pacientka nicméně snášela léčbu subjektivně velmi špatně, v jejím průběhu byla jednou nutná i hospitalizace pro febrilní neutropenii. Pa-

cientka byla poté pravidelně sledována v naší onkologické ambulanci. Na jaře 2009 byl u ní zjištěn ascites a uzliny v oblasti malé pánve, proto bylo provedeno PET/CT vyšetření, které prokázalo relaps onemocnění s maximem postižení v dutině břišní a dále uzliny v oblasti retroperitonea a obou třísel. Pacientka byla přítom v celkově výborném stavu, dle ECOG 0, anamnesticky zcela bez potíží a přidružených onemocnění, nekuřačka, pravidelně docházela do zaměstnání na plný úvazek. U pacientky byla indikována další linie paliativní chemoterapie. S ohledem na dobu, po kterou byla pacientka bez známky choroby (38 měsíců), se dala předpokládat senzitivita onemocnění k platinovým derivátům, u pacientky nebyly žádné projevy neurotoxicity předchozí léčby, a proto byla do II. linie zvolena chemoterapie založená na již aplikovaném režimu (paclitaxel + karboplatina).

Před zahájením chemoterapie byl proveden kompletní hematologický a biochemický rozbor krve, z něhož vybíráme hodnoty hematologických parametrů: leukocyty $5,7 \times 10^9/l$, erytrocyty $3,24 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 110 g/l, hematokrit 0,33, trombocyty $323 \times 10^9/l$. Bohužel, již za dva týdny po zahájení chemoterapie došlo u pacientky k poklesu hematologických parametrů: leukocyty $5,3 \times 10^9/l$, hemoglobin 87 g/l, hematokrit 0,287, erytrocyty $2,77 \times 10^{12}/l$. Klinicky byly přítomny známky anemického syndromu, zejména duš-

Tab. 1. Stupně anémie dle WHO.

Stupeň anémie	Hemoglobin (Hb)
1. mírná	95–109 g/l
2. střední	80–94 g/l
3. těžká	65–79 g/l
4. život ohrožující	< 65 g/l

Tab. 2. Doporučení ČOS pro rok 2012 pro léčbu ESP [1,2].

ESP by měly být zvažovány pouze u pacientů s nemyeloidními malignitami léčených chemoterapií s nekurativním („paliativním“) záměrem.

ESP by neměly být podávány pacientům léčeným radioterapií.

ESP by měly být podávány nemocným s cílem snížit počet krevních převodů a zlepšit kvalitu života.

Racionální je ESP podávat onkologickým pacientům s Hb < 90–100 g/dl, a nebo anémií symptomatickou.

Cílová hladina HB by neměla přesáhnout 120 g/l.

Léčba by měla probíhat za p.o. nebo i.v. suplementace FE s kontrolou saturace transferinu (ferritin může být ovlivněn základní chorobou).

V průběhu léčby by měl lékař pamatovat na riziko tromboembolické nemoci (klinický a laboratorní obraz hluboké žilní trombózy).

Pokud je léčba ESP zahájena, měla by být podávána nejnižší účinná dávka, jež zabrání nutnosti podávání krevních převodů.

Léčba by měla být ukončena u pacientů bez jednoznačné léčebné odpovědi po 6 týdnech.

Léčebná odpověď by měla být v závislosti na zvoleném přípravku kontrolována nejpozději po 4 (u ESP aplikovaných 1krát týdně) až 6 (u ESP aplikovaných 1krát za 3 týdny) týdnech léčby.

nost (NYHA II–III), únava a spavost, příznaky larvované deprese, otoky nohou. V rámci diferenciální diagnostiky byl vyloučen rozvoj anémie na podkladě krácení nebo nedostatku vitamínu B12 či folátu. Cílem pacientky bylo pokračovat v chemoterapii a přitom docházet do zaměstnání, byla proto seznámena s možnostmi podpůrné léčby, transfuze však odmítala. Za těchto okolností byla proto zahájena podpůrná léčba anémie aplikací ESP (erytropoezu stimulující proteiny).

Podpůrná léčba

U pacientky bylo indikováno podání epoetinu alfa: Binocrit®, v dávce 40 000 j.s.c. jednou týdně spolu s perorální feroterapií (Sorbifer Durules, jednou denně 1 tableta). Během léčby epoetinem docházelo k postupné úpravě hodnot červené krevní řady, léčba probíhala souběžně s chemoterapií, celkem bylo aplikováno 15 cyklů. V průběhu chemoterapie se dvakrát vyskytla neutropenie G4 dle CTCAE [2], v rámci profylaxe febrilní neutropenie byl pacientce aplikován faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF), a to v dávce 48 MIU subkutánně, jednou za 24

hod, po 3 po sobě jdoucí dny. Z 15 cyklů chemoterapie byla téměř polovina aplikována v plné dávce, od 7. cyklu byla nutná globální redukce dávky o 20 % a od 13. cyklu o 50 %. Důvodem však byl rozvoj polyneuropatie, nikoli hematologická toxicita. Podrobně je průběh léčby zachycen v tab. 3.

Výsledky

Bezprostředně po zahájení podpůrné léčby anémie pomocí ESP došlo k zabránění dalšího prudkého prohloubení anémie a následně k ústupu anemického syndromu. Po dosažení cílové hladiny hemoglobinu 110 g/l byla terapie ESP ukončena. Po celou dobu podpůrné léčby ESP nedošlo k výskytu hypertenze či jiných nežádoucích účinků, které mohou být s použitím těchto látek asocioávány. U pacientky se pomocí režimových opatření a aplikací G-CSF podařilo zabránit i vzniku febrilní neutropenie. Po prvních čtyřech sériích chemoterapie došlo k parciální regresi tumoru, při kontrolním PET/CT vyšetření po 15. sérii byla prokázána kompletní regrese onemocnění a systémová onkologická léčba byla ukončena. Pacientka byla opět sledována. Správně volenou

podpůrnou léčbou bylo tedy dosaženo účinného podání chemoterapie, léčba přitom mohla být vedena ambulantně, nebyla nutná hospitalizace ani transfuze a nedošlo k žádným závažným orgánovým nežádoucím účinkům vyjma rozvoje kombinované (senzorické i motorické) polyneuropatie na horních i dolních končetinách. Vznik polyneuropatie je uváděn jako běžný nežádoucí účinek podaných cytostatik, k zabránění progresu neurologického deficitu do závažnějšího stupně (3/4 dle CTCAE) bylo nutné postupně redukovat jejich dávky. Za šest měsíců od ukončení výše popsané léčby byl, bohužel, potvrzen druhý relaps onemocnění. Následovala III. linie paliativní chemoterapie v režimu s gemcitabinem, podáno bylo celkem 20 aplikací, od 4. série bylo dosaženo stabilizace onemocnění, léčba byla ukončena pro progresi nemoci. Pacientka zemřela v důsledku onemocnění v březnu 2011. Celkově dosažený interval přežití (OS) byl 61 měsíců.

Diskuze

I když se jednalo o paliativní léčbu, šlo o chemosenzitivní tumor a léčba byla prováděna za účelem dosažení parciální

Tab. 3. Přehled léčby pacientky.

	Cyklus 1	Cyklus 2	Cyklus 3	Cyklus 5	Cyklus 7	Cyklus 9	Cyklus 11	Cyklus 13	Cyklus 15
leukocyty/ neutrofilů $\times 10^9/l$	5,7	5,3	3,9	2,3/0,8	3,7	4,5	3,9	3,2/1,2	2,7/1,5
PACLI TAXEL 175 mg/m ² / CBDCA Auc 5	100 %	100 %	100 %	100 %	80 %	80 %	80 %	50 %	50 %
Hb g/l	110	87	84	88	91	94	92	110	120
Ery $\times 10^{12}/l$	3,24	2,77	2,75	2,90	3,01	3,21	3,30	3,43	3,52
trombocyty	323	330	174	110	103	147	157	132	98
krevní tlak v mm Hg (systola/diastola)	122/78	110/70	132/76	110/65	123/67	131/78	132/87	126/78	123/97
epoetin – apliko- vané jednotky sc	0	3 $\times$ 40 tis.	3 $\times$ 40 tis.	6 $\times$ 40 tis.	6 $\times$ 30 tis.	6 $\times$ 30 tis.	6 $\times$ 40 tis.	0	0
G-CSF, aplikované jednotky s.c.	0			3 $\times$ 48 MIU sc				3 $\times$ 48 MIU	
neuropatie senzorická (stu- peň dle CTCAE)	0	0	1	2	2	2	2	2	2
neuropatie moto- rická (stupeň dle CTCAE)	0	0	0	0	1	1	2	2	2

nebo kompletní remise. Limitní pro dávku podaných cytostatik byla toxicita orgánová, která je léčebně daleko hůře ovlivnitelná než hematologická, kterou dobře zvládla plná podpůrná terapie. I když nebyl popsán jednoznačný profit z podpůrné léčby preparáty erythropoetinu, v tomto případě bychom do držení intervalu a poměrně vysokých dávek cytostatik mohli dát do korelace s efektem podpůrné léčby [3,4].

Závěr

Podání podpůrných faktorů při systémové paliativní léčbě umožnilo prodloužení přežití pacientky při dobré kvalitě

života. U pacientky nebyla nutná hospitalizace pro nežádoucí účinky, epizoda febrilní neutropenie se nevyskytla, nedošlo ani k tromboembolickým komplikacím nebo ke vzniku hypertenze. Pomocí podpůrné léčby bylo možné u pacientky udržet normální aktivní denní režim včetně docházení do zaměstnání. V případě kazuistiky této pacienty lze tvrdit, že profil přínosu a rizik léčby ESP je rozhodně v prospěch přínosu a byla podána správná léčba správné pacientce.

Literatura

1. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit: Modrá kniha České onkologické společnosti. In Linkos.cz

[online]. Česká onkologická společnost ČLS JEP. 15. vyd., platnost od 1. 8. 2012. Brno: Masarykův onkologický ústav 2012: 173–180. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/8.pdf>.

2. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer 2007; 43(2): 258–270. Epub 2006 Dec 19.

3. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN et al. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. Br J Cancer 2012; 106(7): 1249–1258. doi: 10.1038/bjc.2012.42. Epub 2012 Mar 6.

4. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol 2007; 25(21): 3158–3167.

Incidentally Discovered White Subcapsular Liver Nodules during Laparoscopic Surgery: Biliary Hamartoma and Peribiliary Gland Hamartoma

Bílé subkapsulární jaterní uzly objevené náhodně během laparoskopické operace: žlučové hamartomy a peribiliární žlázo-
vý hamartom

Ioannidis O.¹, Iordanidis F.², Paraskevas G.³, Ntoupmpara M.⁴, Tsigkriki L.⁴, Chatzopoulos S.¹, Kotronis A.¹, Papadimitriou N.¹, Konstantara A.¹, Makrantonakis A.¹, Sakkas A.⁴, Kakoutis E.¹

¹ First Surgical Department, General Regional Hospital 'George Papanikolaou', Thessaloniki, Greece

² Department of Pathology, General Regional Hospital 'George Papanikolaou', Thessaloniki, Greece

³ Department of Anatomy, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

⁴ Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Summary

During routine laparoscopic surgery, the surgeon may encounter the presence of small white subcapsular liver nodules, either solitary or multiple. The lesions may mimic liver metastasis and in many cases are not demonstrated in the preoperative ultrasound or computed tomography. The aim of this article is to familiarize the laparoscopic surgeon with the incidental discovery of these nodules which represent the two types of intrahepatic benign bile duct proliferations and include biliary hamartomas, which are usually multiple benign malformations of the intrahepatic bile ducts, and peribiliary gland hamartoma, which is usually solitary and consists of a benign epithelial tumor of the liver derived from bile duct cells.

Key words

bile ducts – liver – surgery – adenoma – von Meyenburg complexes – hamartomas

Souhrn

Během rutinní laparoskopické operace se může chirurg setkat s přítomností malých bílých subkapsulárních jaterních uzlů, ať už solitárních nebo mnohočetných. Tyto léze mohou napodobovat jaterních metastázy a v mnoha případech nejsou prokázány předoperačním ultrazvukem nebo počítačovou tomografií. Cílem tohoto článku je seznámit laparoskopického chirurga s náhodným objevem těchto uzlíků, které představují dva typy intrahepatálních benigních malformací žlučových cest a zahrnují žlučové hamartomy, které jsou obvykle mnohočetné nezho-
ubné malformace intrahepatických žlučovodů, a peribiliární žlázo-
vý hamartom, který je obvykle solitární a skládá se z benigního epiteliálního nádoru v játrech odvozeného od buněk žlučových cest.

Klíčová slova

žlučové cesty – játra – chirurgie – adenomy – von Meyenburg útvary – hamartomy

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.



Orestis Ioannidis, M.D.

Alexandrou Mihailidi 13

546 40 Thessaloniki

Greece

e-mail: telonakos@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 5. 5. 2012

Accepted/Přijato: 15. 11. 2012

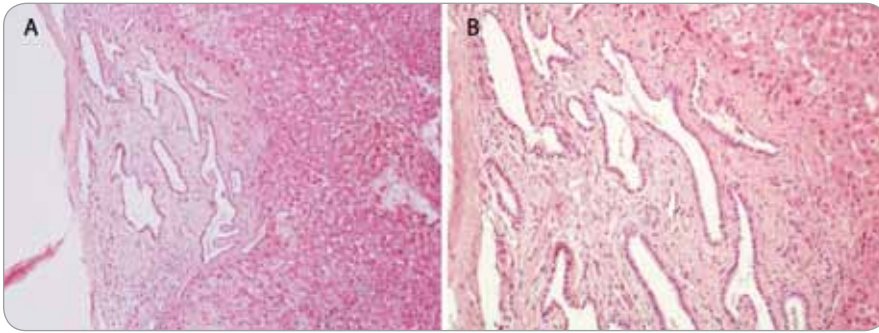


Fig. 1. The hepatic nodule appear as a focal disorderly collection of bile ducts and ductules surrounded by abundant fibrous stroma (Hematoxylin and Eosin A: $\times 100$, B: $\times 200$).

Introduction

Biliary hamartomas (BH) are rare benign malformations of the intrahepatic bile ducts which are usually multiple (also called von Meyenburg complexes) [1,2] while peribiliary gland hamartoma (PGH) is a rare benign epithelial tumor of the liver derived from bile duct cells, which is usually solitary [3]. Both lesions are usually found incidentally during surgery or at autopsy and represent the two types of intrahepatic benign bile duct proliferations [1,3,4]. We report two cases of white subcapsular liver nodules found incidentally during laparoscopic cholecystectomy which proved to be a biliary hamartoma and a peribiliary gland hamartoma.

Case Report 1

During routine laparoscopic cholecystectomy in a 38 year old male, multiple subcapsular nodules were noticed on the liver surface, which preoperative ultrasound and computed tomography failed to depict. A biopsy specimen was obtained. Histopathological exami-

nation showed small, irregular dilated ducts that are embedded in a fibrous stroma and confirmed the diagnosis of biliary hamartoma (Fig. 1A, B).

Case Report 2

During routine laparoscopic cholecystectomy in a 62-year old female, a nodule of the left lobe was noticed on the liver surface, which preoperative ultrasound failed to depict. A biopsy specimen was received. Histopathological examination showed numerous, tortuous bile ducts in a fibrous stroma with moderate chronic inflammation and established the diagnosis of peribiliary gland hamartoma (Fig. 2A–C).

Discussion

Biliary hamartomas (BH) are also known as von Meyenburg complexes, bile duct hamartomas, hepatic hamartoma, microhamartoma, cholangioadenoma, minute bile duct adenomas, multiple adenomas, adenomata, fibroadenomata and intracapsular aberrant bile ducts [5]. BH are benign biliary malformations,

usually discovered during autopsy or incidentally during surgery, with an incidence between 0.6 and 5.6% [6]. BH may be located intraparenchymally or subcapsularly and are usually multiple well circumscribed small (usually less than 1 cm) focal lesions scattered throughout both liver lobes, while solitary lesions can also occur [1,5].

The pathogenesis of BH remains speculative but they are generally considered to be developmental disorders rather than true neoplasms and represent ductal plate malformation of the small interlobular ducts [1,5,6]. BH are related to other congenital disorders, including Caroli's disease, polycystic liver disease, congenital hepatic fibrosis, mesenchymal hamartomas, bile duct atresia and autosomal recessive polycystic kidney disease [5,6]. Failure of embryonic bile ducts involution is one of the most common theories while a disruptive or ischemic factor during bile duct lamina remodeling has also been proposed [1,6]. BH are divided into three classes depending on the degree of bile ducts cystic dilatation within the lesions: 1) predominantly solid, 2) intermediate lesion with both solid and cystic foci and 3) predominantly cystic [1]. BH do not seem to predispose to malignant transformation, although in a few cases there was a co-existing cholangiocarcinoma [6,7]. Also, another classification divides BH in two types: 1) BH connected to the draining bile ducts, and 2) BH without any connection to the bile ducts [8].

Macroscopically, BH are small white to green round to irregular nodules, usually well-defined but without true capsule [1,5]. Microscopical examina-

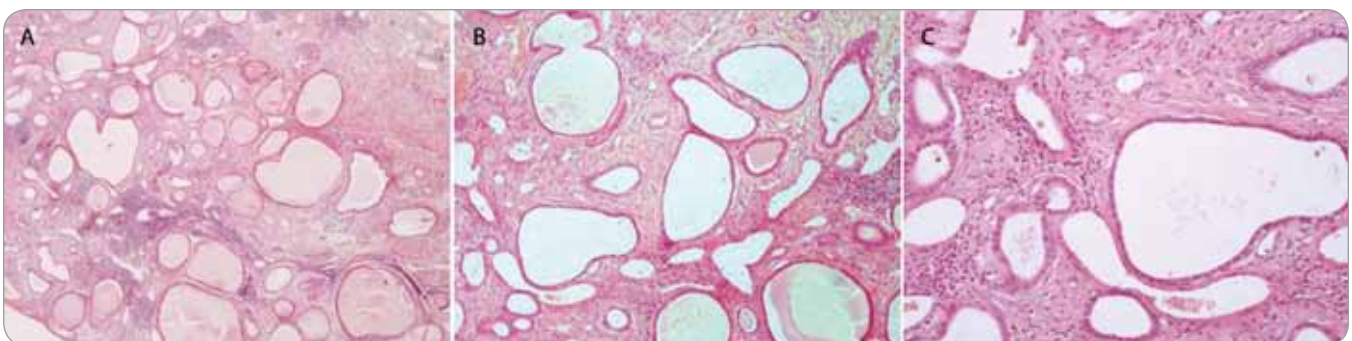


Fig. 2. A subcapsularly lesion of liver consist of dilated bile ducts with in fibrous stroma (Hematoxylin and Eosin A: $\times 40$, B: $\times 100$, C: $\times 200$).

tion reveals proliferation of small irregular, disorganized or dilated, bile ducts lined by normal cuboidal to low columnar epithelium, without cellular atypia, embedded in abundant fibrocollagenous stroma containing proteinaceous fluid and sometimes inspissated bile [1,2,5,6,9]. BH in most cases do not communicate with the biliary system but communication with the normal terminal bile ducts in the adjacent portal tract can also be noted [1,5,6].

In a minority of cases, BH can be seen by imaging techniques [7]. Ultrasound of BH demonstrates small discrete hypoechoic, hyperechoic and mixed echoic nodules [1,6]. Computed tomography shows multiple irregular hypodense cystoid lesions without enhancement uniformly distributed in the liver [1,6]. Magnetic resonance imaging reveals hypointense lesions on T1-weighted images and strongly hyperintense lesions on T2-weighted images [1,2,6].

BH are almost always asymptomatic; only a few cases have been reported to cause jaundice, fever, epigastric pain and cholangitis [10]. In asymptomatic patients, no treatment or follow-up is necessary [10].

Differential diagnosis of BH includes PGH liver metastases, hepatic cysts, microabscesses, dilated bile ducts and primary sclerosing cholangitis [1,2,8].

PGH is also known as intrahepatic bile duct adenoma, cholangioma, benign cholangioma, cholangioadenoma and simply bile duct adenoma [2,11,12]. PGH is a rare benign epithelial hepatic tumor originating from bile duct cells usually discovered incidentally at autopsy or laparotomy with an incidence 1.3% [3, 11]. PGH is most commonly located on the liver surface or subcapsularly and is a well circumscribed small lesion (usually less than 1 cm) usually solitary, but may also present as multiple nodules throughout the liver [3,11,13].

The pathogenesis of PGH is still unclear but it is considered a reactive

process to a focal bile ductular injury caused by trauma or inflammation rather than a true neoplasm based on immunohistochemical studies [3,11,12]. In PGH because of absence of appropriate mesenchymal epithelial signaling, the acini and tubules fail to organize into a mature gland draining into a bile duct [3,13]. PGH has benign behavior and show limited growth potential but cases of suspected malignant transformation have been reported [3,11,12].

Macroscopically, PGH is small, white to gray or tan, firm, flat or slightly elevated, well defined but without true capsule [3,11]. Microscopic examination demonstrates confluent proliferation of disorganized mature ductules and peribiliary gland acini lined by low columnar or cuboidal cells containing light colored transparent cytoplasm, without cellular atypia and with low mitotic activity, in a connective tissue stroma showing varying degrees of chronic inflammation and collagenization [3,11]. PGH does not usually invade the portal tract but in some cases portal vein and arterioles are lost [11].

PGH may not be seen by imaging techniques and is difficult to detect due to small size and peripheral location [3,11]. Ultrasound shows an echogenic nodule with or without a hyperechoic rim. Computed tomography demonstrates hyperdense areas within the lesion and magnetic resonance imaging usually reveals hypointensity in T1-weighted images and hyperintensity in T2-weighted images but hyperintensity both on T1 and T2 as well as hyperintensity both on T1 and T2 has been reported [3,11,12]. Also, in contrast, enhanced CT and MRI PGH show delayed or prolonged enhancement [11,12].

PGH is asymptomatic and no symptoms or signs are attributed to the lesion [11]. It can occur at any age but the mean age of presentation is 55 years and presents no sex predilection or maybe a slightly male predominance [3,11].

Differential diagnosis of PGH includes BH, mesenchymal hamartoma, metastatic liver tumor, inflammatory pseudotumor, cholangiocarcinoma, hepatic abscess, hepatic granuloma, epithelioid hamangioendothelioma and tuberculosis [3,11,12]. PGH is distinguished from BH microscopically by the lack of intraluminal bile and the compact nature of its proliferation without cystic changes [3,12]. Macroscopically, diagnosis of both lesions is difficult. An intraoperative biopsy should be performed in all cases of incidental finding during an abdominal operation, which would give the definite diagnosis.

References

- Cheung YC, Tan CF, Wan YL et al. MRI of multiple biliary hamartomas. *Br J Radiol* 1997; 70(833): 527–529.
- Tohmé-Noun C, Cazals D, Noun R et al. Multiple biliary hamartomas: magnetic resonance features with histopathologic correlation. *Eur Radiol* 2008; 18(3): 493–499.
- Kim YS, Rha SE, Oh SN et al. Imaging findings of intrahepatic bile duct adenoma (peribiliary gland hamartoma): a case report and literature review. *Korean J Radiol* 2010; 11(5): 560–565.
- Albores-Saavedra J, Hoang MP, Murakata LA et al. Atypical bile duct adenoma, clear cell type: a previously undescribed tumor of the liver. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(7): 956–960.
- Semelka RC, Hussain SM, Marcos HB et al. Biliary hamartomas: solitary and multiple lesions shown on current MR techniques including gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10(2): 196–201.
- Liu CH, Yen RF, Liu KL et al. Biliary hamartomas with delayed 99mTc-diisopropyl iminodiacetic acid clearance. *J Gastroenterol* 2005; 40(5): 540–544.
- Panaro F, Gauff G, Dong G et al. Images of interest. Hepatobiliary and pancreatic: multiple biliary hamartomas (von Meyenburg complex). *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(4): 463.
- Wohlgemuth WA, Böttger J, Bohndorf K. MRI, CT, US and ERCP in the evaluation of bile duct hamartomas (von Meyenburg complex): a case report. *Eur Radiol* 1998; 8(9): 1623–1626.
- Zheng RQ, Zhang B, Kudo M et al. Imaging findings of biliary hamartomas. *World J Gastroenterol* 2005; 11(40): 6354–6359.
- Quentin M, Scherer A. The „von Meyenburg complex“. *Hepatology* 2010; 52(3): 1167–1168.
- Tajima T, Honda H, Kuroiwa T et al. Radiologic features of intrahepatic bile duct adenoma: a look at the surface of the liver. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(5): 690–695.
- Maeda E, Uozumi K, Kato N et al. Magnetic resonance findings of bile duct adenoma with calcification. *Radiat Med* 2006; 24(6): 459–462.
- Bhathal PS, Hughes NR, Goodman ZD. The so-called bile duct adenoma is a peribiliary gland hamartoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(7): 858–864.

Paraneoplastický neurologický syndrom u 64letého pacienta s malobuněčným karcinomem plic – kazuistika

Paraneoplastic Neurological Syndrome in 64-year-old Patient in Association with a Small Cell Lung Carcinoma

Prouzová Z., Brychtová S.

Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Paraneoplastické neurologické syndromy jsou poměrně raritní poruchy s dominujícími neurologickými či psychiatrickými symptomy, jejichž podstatou bývá autoimunitní zkřížená reakce vedoucí k poškození struktur nervového systému. **Případ:** V naší práci prezentujeme případ 64letého muže, který byl hospitalizován na psychiatrické klinice pro půl roku trvající depresivní syndrom s progresí do delirantního stavu s diagnózou difúzní encefalopatie. Teprve následná vyšetření prokázala generalizovaný malobuněčný karcinom plic. Paraneoplastický syndrom s projevy encefalitidy a ložisky demyelinizace byl diagnostikován až po provedení patologicko-anatomické pitvy. **Závěr:** Paraneoplastické neurologické syndromy mohou být prvními projevy maligního onemocnění, přičemž mohou předcházet onkologické diagnóze i s větším časovým předstihem.

Klíčová slova

paraneoplastický syndrom – antigeny-Hu – malobuněčný karcinom plic – reakce zkřížené – paraneoplastická ancefalomyelitida

Summary

Background: Paraneoplastic neurological syndromes are rare conditions manifest as psychiatric/neurological symptoms. They are caused by autoimmune cross-reaction leading to destruction of the central nervous system. **Case:** We present the case of a 64-year-old patient hospitalized for 6 months at the Department of Psychiatry for persisting depression. During that time he progressed to delirium. A diagnosis of diffuse encephalopathy was made, but further examination revealed a small cell lung cancer with generalisation. A paraneoplastic syndrome was finally diagnosed after autopsic and histologic examination. **Conclusion:** Paraneoplastic neurological syndromes can be early signs of malignancy and may considerably precede oncologic diagnosis.

Key words

paraneoplastic syndromes – Hu antigens – small cell lung carcinoma – cross reactions – paraneoplastic encephalomyelitis

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. Zuzana Prouzová

Ústav klinické a molekulární
patologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3
775 15 Olomouc
e-mail: zuzana.prouzova@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 6. 2012

Přijato/Accepted: 3. 8. 2012

Úvod

Paraneoplastické neurologické syndromy (PNS) jsou poměrně vzácné poruchy nervové soustavy vyskytující se pouze asi u 0,01 % nádorových onemocnění, a klinicky jsou tak často opomíjené. I když tyto syndromy mohou provázet více typů maligních nádorů, jako jsou karcinomy prsu, ovaria a žaludku, jejich typický výskyt bývá spojován s malobuněčným karcinodem plic. Literární údaje se v záchytu četnosti paraneoplastických syndromů značně liší, nejčastěji se hovoří o polovině pacientů s malobuněčným karcinodem plic [1], ale některé práce uvádějí až 92 % pacientů. K nejčastěji zařazeným jednotkám PNS patří paraneoplastická encefalomyelitida a paraneoplastická senzorická neuropatie, dále pak paraneoplastická limbická encefalitida, Lambert-Eatonův myastenický syndrom, cerebelární degenerace, retinopatie a autonomní neuropatie. PNS nejsou vyvolány přímým působením samotných nádorových buněk a/nebo účinkem léčby, ale vznikají na podkladě zkřížené autoimunitní reakce, která následně vede k poškození struktury nervového systému. Klinické projevy jsou různé, nejčastěji jde o váhový úbytek při normálním příjmu potravy, impotenci, senzorické a motorické změny, poruchy paměti a změny chování jako

deprese, demence, zmatenost, záchvatovitě stavy, halucinace apod. Vznik symptomů je většinou náhlý, s rychlou progresí, postupně během týdnů až měsíců se projevy stabilizují. Symptomy paraneoplastických syndromů se u velké části pacientů dostaví i s větším časovým předstihem před průkazem maligního onemocnění. Vzhledem k rozmanitosti příznaků je definitivní diagnóza často potvrzena až autopsky.

Klinické údaje

V naší kazuistice prezentujeme případ 64letého muže, kuřáka, který byl přijat na psychiatrickou kliniku Vojenské nemocnice Olomouc pro přibližně 6 měsíců trvající depresivní syndrom. Během hospitalizace se objevily náhlé změny psychiky, epizody delirantních stavů s kvalitativní poruchou vědomí a progresí nechutenství. Pacient byl následně přeložen na interní oddělení k došetření somatického podkladu potíží, kde při přijetí progredoval těžký psychomotorický neklid s nutností mechanického omezení a farmakologického tlumení, postupně s přechodem do letargie. Vyšetření CT mozku popisovalo pouze postischemické hypodenzity periventrikulárně, avšak elektroencefalografické vyšetření (EEG) bylo hrubě abnormální, s diagnostickým závěrem svědčícím pro

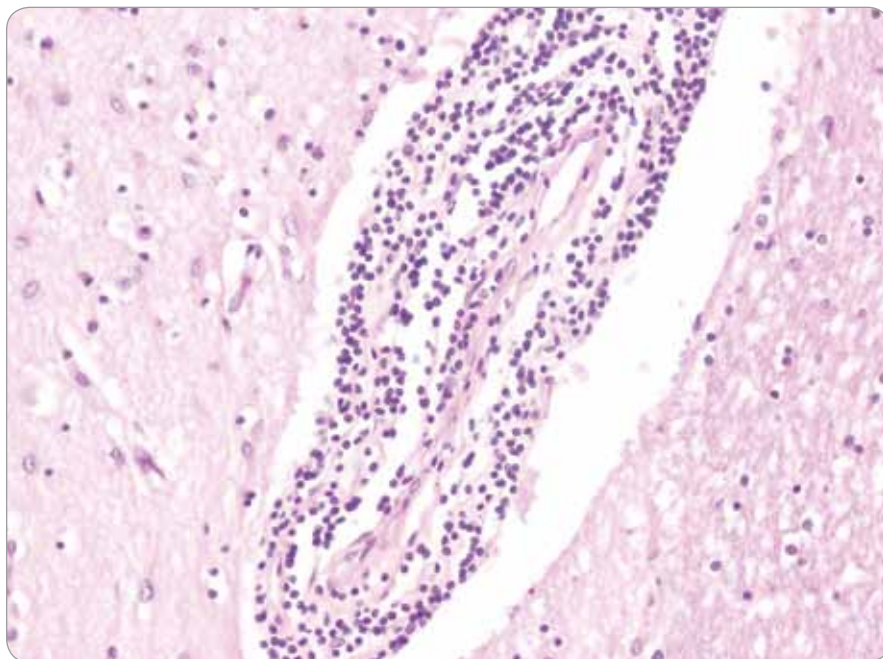
difúzní encefalopatii, neurologická infekce byla klinicky vyloučena. Během hospitalizace byl zjištěn generalizovaný maligní proces s ložisky v plicích, obou nadledvinách a lymfatických uzlinách (subtracheální, mediastinální, jaterní hilové, paraaortální). Provedené biotické vyšetření prokázalo malobuněčný karcinom plic. Vzhledem k celkovému stavu byla zvolena pouze symptomatická léčba, pacient zemřel 2 týdny po stanovení diagnózy.

Materiál a metody

Bylo provedeno standardní autopsické vyšetření, získaný histologický materiál byl 24 hod fixován v 10% formalínu a zpracován obvyklým postupem se zlitím do parafínu a obarvením řezů hematoxylinem-eozinem. Z mozku bylo odebráno celkem 15 vzorků: 5 z frontálního laloku vpravo, po 2 z temporoparietální oblasti, okcipitálního laloku a hemisfér mozečku, 3 z bazálních ganglií, 1 z parietálního laloku vlevo. Dva vzorky (z frontálního laloku vpravo a bazálních ganglií) byly vyšetřeny použitím speciálních metod: Kongo červeně k vyloučení amyloidózy, Van Gieson elastica pro ozřejmení cévní stěny, metylenová modř na zobrazení množství a distribuce myelinu. Dále bylo u těchto vzorků použito imunohistochemické vyšetření s použitím protilátek CD3, CD4, CD8, CD20 pro bližší diagnostiku lymfocytů, protilátka granzyme B, TIA a CD57 ke stanovení molekul s cytotoxickým a cytolytickým potenciálem a protilátka MBP ke stanovení množství myelinu.

Výsledky

Pitvou a histologickým vyšetřením byl u výrazně kachektického pacienta zjištěn v levé plicí malobuněčný karcinom s primárním ložiskem velikosti 15 × 10 mm, rozsáhle generalizovaný do druhostranné plicce, nadledvin a lymfatických uzlin (subtracheálních, paratracheálních, mediastinálních, jaterních hilových, paraaortálních), které tvořily pakety. Rozsah onemocnění byl stanoven dle TNM na základě UICC (2009) na pT2, N3, M1b. Mozek byl makroskopicky bez patologických změn, vážil 1 350 g, na řezu byl přiměřené konzistence. Mozkové konusy přítomny nebyly. Ostatní



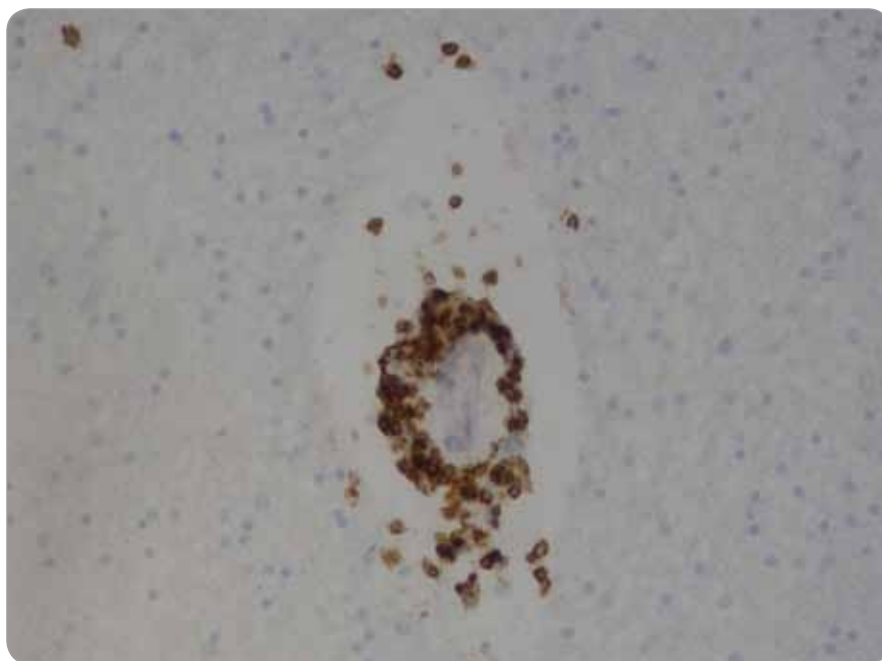
Obr. 1. Základní barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200×.

orgány vykazovaly pouze obvyklé změny spojené s věkem. Jako bezprostřední příčina úmrtí byla stanovena generalizace nádoru.

Histologicky tkáň mozku vykazovala ve všech 15 vzorcích fokální pericelulární a perivaskulární projasnění, ložiskově až vzhledu spongiformního edému. Dále byla fokálně patrná glióza bílé hmoty. Ve vzorcích z pravého frontálního laloku a bazálních ganglií byly přítomny perivaskulární shluky lymfocytů (obr. 1), které v imunohistochemickém vyšetření vykazovaly převážně CD3 pozitivitu T lymfocytů (obr. 2), s minimálním množstvím CD20 pozitivních B lymfocytů. Jednotlivé T lymfocytární subtypy, CD8 a CD4 pozitivní buňky byly zastoupeny v poměru 2–3/1. CD8 pozitivní lymfocyty byly zároveň přítomny disperzně v mozkové tkáni (obr. 3). Pozitivita cytotoxických, resp. cytolytických molekul (TIA, granzyme B, CD57), byla fokální. Speciální barvení vzorků dále prokázalo rozsáhlejší, místy splývající okrsky demyelinizace bílé hmoty potvrzené rovněž v imunohistochemii (MBP), viz obr. 4. Nebyla prokázána depozita amyloidu, senilní plaky či klubka (tangles). Cévy vykazovaly mírné aterosklerotické změny. Nález byl uzavřen jako paraneoplastická encefalitida a ložisková demyelinizace.

Diskuze

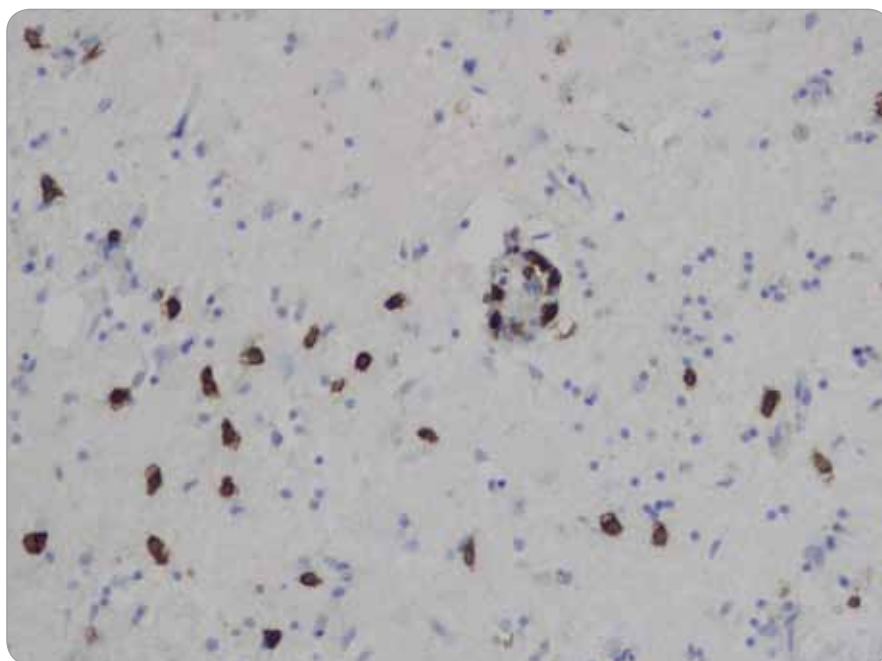
První odborné práce popisující neurologické, resp. psychiatrické změny v souvislosti s maligním nádorem, pocházejí z roku 1948 [2]. O 17 let později již bylo paraneoplastickým syndromům dokonce věnováno celé číslo časopisu Brain, kde Henson poprvé použil termín „s karcinomem asociovaná encefalomyelitida“ a u pacientů s nádorovým onemocněním popsal dysfunkci různých částí nervového systému s autapticky prokázanou zánětlivou infiltrací mozkové tkáně (především v perivaskulárních oblastech) [3]. Výrazný pokrok ve výzkumu PNS s řadou nových poznatků přinesl až rozvoj molekulárně biologických technik; za nejdůležitější se pokládá objev antineuronálních autoprotilátek. Tyto protilátky se vyskytují u pacientů v přímé souvislosti s některými typy tumorů, nejčastěji s malobuněčným kar-



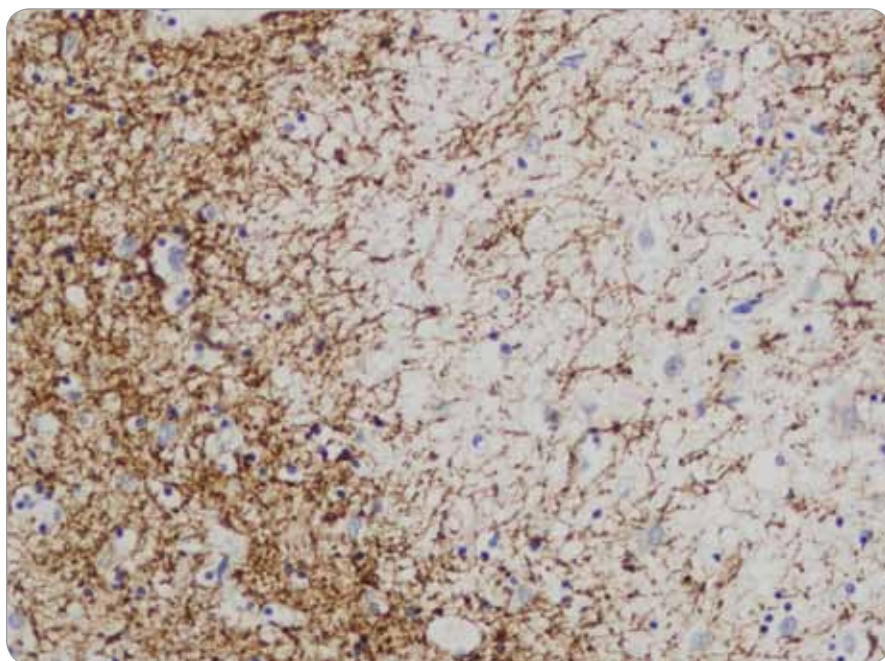
Obr. 2. CD3, zvětšení 200x.

cinomem plic, dále s karcinomy ovaria, prsu, thymomy a některými lymfomy. Na základě objevu autoprotilátek byla formulována hypotéza o autoimunitní podstatě PNS. Předpokládá se, že některé antigeny produkované ve zvýšené míře nádorovými buňkami mají blízkou strukturní příbuznost s fyziologickými antigeny buněk normálních tkání, včetně CNS. Dochází tak k tvorbě autoprotilá-

tek, které se někdy označují také jako onkoneurální autoprotilátky. Tyto se podle lokalizace cílového antigenu dělí do dvou základních skupin [4]. Do I. skupiny patří protilátky reagující s antigeny uloženými intracelulárně, sem patří v literatuře nejvíce diskutované protilátky anti-Hu (ANNA1) asociované s malobuněčným karcinomem plic (SCLC), kterým se budeme věnovat níže. Ve II. sku-



Obr. 3. CD8, zvětšení 200x.



Obr. 4. MBP, zvětšení 400x.

pině najdeme protilátky namířené proti povrchovým antigenům neuronů. Obě skupiny jsou dále rozděleny na podskupiny podle jejich diagnostické hodnoty a souvislosti s CNS syndromy.

Přesná role anti-Hu autoprotiilátek ve vzniku PNS není dodnes objasněna, stejně tak jako nejsou vysvětleny probíhající imunitní reakce. Je známo, že tyto protilátky samy o sobě primárně patogenní nejsou a nevedou k přímému poškození neuronů. Předpokládá se, že pravděpodobně představují humorální komponentu komplexní imunitní odpovědi zprostředkovanou CD8 pozitivními lymfocyty. Zkoumá se i vliv exprese MHC molekul I. třídy nádorovými buňkami; je prokázáno, že u karcinomů s paraneoplastickými syndromy bývá exprese těchto molekul častější než u karcinomů bez PNS. MHC molekuly I. třídy se podílejí na prezentaci nádorových antigenů cytotoxickým T lymfocytům, je tedy pravděpodobné, že právě současná exprese těchto molekul spolu s Hu antigeny vyvolává cytotoxickou reakci zprostředkovanou T lymfocyty. Přítomnost těchto specifických lymfocytů byla prokázána v séru, likvoru i postižených oblastech CNS, stejně tak i přítomnost anti-Hu protilátek. Jelikož titr anti-Hu autoprotiilátek v mozkomíšním moku bývá výrazně vyšší než v séru,

předpokládá se, a některé studie to dokazují, že k jejich syntéze dochází přímo intratékálně [5]. Přítomnost anti-Hu protilátek se pohybuje okolo 85 % PNS, protilátky však byly v 16–25 % detekovány i bez paraneoplastické symptomatiky [6]. Zajímavou otázkou je význam tvorby onkoneurálních protilátek a jejich interakce s antigeny exprimovanými tumorem. Některými klinickými i experimentálními studiemi bylo prokázáno, že imunitní odpověď namířená proti nádorovým antigenům zpomaluje růst nádoru a pacienti s vyššími titry anti-Hu protilátek mají limitovanější stadium nemoci a prokazatelně delší přežití, přičemž není zcela jasné, jak velkou roli zde hraje časnější stanovení diagnózy. Pro histologický obraz mozkové tkáně bývá charakteristická zejména vaskulitida malých cév nebo encefalomyelitida, změny však mohou být co do rozsahu často velice diskrétní; dále je popisovaná destrukce neuronů a pozitivita specifických protilátek v postižených oblastech. Podobně jako v našem případě bývají často přítomna i ložiska demyelinizace bílé hmoty. Podstatě procesu demyelinizace v asociaci s PNS se však žádná studie blíže nevěnuje. Můžeme pouze spekulovat, že se jedná o podobné procesy jako u jiných demyelinizačních onemocnění, jejichž

spouštěcí faktory i přes intenzivní výzkum v této oblasti zůstávají nepoznány. Nejčastější teorie se přiklání buď k přítomnosti dosud neznámého infekčního agens, nebo ke zkřížené imunitní reakci mezi „tělu vlastními“ a „cizími“ antigeny zvané „molekulární mimikry“. Neznámý spouštěcí faktor vede k indukci řetězce vrozených i získaných imunitních mechanismů, které mají za následek aktivaci makrofágů, CD8 pozitivních lymfocytů a imunoglobulinů, jejichž výsledkem je poškození a degradace myelinu, případně i oligodendrocytů.

Co se týká diferenciální diagnostiky, pro správnou diagnózu je nutné korelovat histologický nálezn s klinickými projevy onemocnění a neuropsychiatrickým vyšetřením. Obdobný histologický obraz může být pozorován při encefalitidě jiné etiologie (zejména virové subakutní infekce), dále při demyelinizačních onemocněních (časná fáze roztroušené sklerózy) či onemocněních spadajících pod ADEM (akutní diseminovaná encefalomyelitida), kam patří postinfekční encefalomyelitida, postvakcinační encefalomyelitida a jiné.

Závěr

Prezentovaný případ je ukázkovým příkladem paraneoplastických neurologických projevů, kdy psychiatrické syndromy s výrazným časovým odstupem předcházely diagnóze základního onemocnění a vedly k hospitalizaci k vyloučení zejména Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby a Alzheimerovy demence. Definitivní diagnóza PNS byla stanovena až post mortem.

Literatura

1. Posner JB. Paraneoplastic syndromes: a brief review. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 835: 83–90.
2. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1948; 11(2): 73–87.
3. Henson RA, Hoffman HL, Ulrich H. Encephalomyelitis with carcinoma. *Brain* 1965; 88(3): 449–464.
4. Graus F, Saiz A, Dalmau JO. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257(4): 509–517.
5. Dalmau J, Graus F, Cheung NK et al. Major histocompatibility proteins, anti-Hu antibodies, and paraneoplastic encephalomyelitis in neuroblastoma and small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75(1): 99–109.
6. Kazarian M, Laird-Offringa IA. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy. *Mol Cancer* 2011; 10: 33.

7. Antoine J, Mosnier J, Honnorat J et al. Paraneoplastic demyelinating neuropathy, subacute sensory neuropathy, and anti-Hu antibodies: clinicopathological study of an autopsy case. *Muscle Nerve* 1998; 21(7): 850–857.
8. Bernal F, Graus F, Pifarré A et al. Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol* 2002; 103(5): 509–515.
9. Croxford AL, Kurschus FC, Waisman A. Mouse models for multiple sclerosis: histological facts and future implications. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812(2): 177–183.
10. Dalmau J, Posner JB. Paraneoplastic syndromes. *Arch Neurol* 1999; 56(4): 405–408.
11. Eggers C, Hagel C, Pfeiffer G. Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy with peripheral nerve demyelination and microvasculitis. *J Neurol Sci* 1998; 155(2): 178–181.
12. Fahim A, Butt M, McGivern DV. A case of limbic encephalitis presenting as a paraneoplastic manifestation of limited stage small cell lung cancer: a case report. *J Med Case Rep* 2010; 4: 408.
13. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124(Pt 6): 1138–1148.
14. Hiasa Y, Kunishige M, Mitsui T et al. Complicated paraneoplastic neurological syndromes: a report of two patients with small cell or non-small cell lung cancer. *Clin Neurol Neurosurg* 2003; 106(1): 47–49.
15. Jaster JH. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurological disorders and small-cell lung cancer. *Neurology* 2004; 63(7): 1339.
16. Kodousek R, Tichý T. Pathology of paraneoplastic syndromes. *Cesk Patol* 2000; 36(3): 116–122.
17. Lassmann H, van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS Lett* 2011; 585(23): 3715–3723.
18. Love S, Louis DN, Ellison DW. *Greenfield's Neuropathology*. 8th ed. London: Edward Arnold 2008: 1525–1543.
19. McGuigan C, Bigham S, Johnston D et al. Encephalopathy in a patient with previous malignancy but normal brain imaging. *Neurology* 2005; 65(1): 165.
20. Oh SJ, Gürtekin Y, Dropcho EJ et al. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(1): 28–34.
21. Posner JB. Immunology of paraneoplastic syndromes: overview. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 178–186.
22. Roberts WK, Deluca IJ, Thomas A et al. Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome Harbor HuD-specific type 2 CD8+ T cells. *J Clin Invest* 2009; 119(7): 2042–2051.
23. Schneider R, Mohebiany AN, Ifergan I et al. B cell-derived IL-15 enhances CD8 T cell cytotoxicity and is increased in multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2011; 187(8): 4119–4128.
24. Tanaka K, Tanaka M, Inuzuka T et al. Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuronopathy with anti-Hu antibody. *J Neurol Sci* 1999; 163(2): 156–162.
25. Tofaris GK, Farmer SF. Focal Paraneoplastic Syndrome associated with small cell carcinoma of the lung. *J Neurol* 2008; 255(1): 123–124.
26. White D, Beringer T. Paraneoplastic limbic encephalitis in an elderly patient with small cell lung carcinoma. *Ulster Med J* 2010; 79(1): 22–24.
27. Wootla B, Denic A, Keegan B et al. Evidence for the role of B Cells and immunoglobulins in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurol Res Int* 2011; 2011: 780712.

Vzpomínka na MUDr. Vladimíra Spurného, CSc.

Čoupek P.

Masarykův onkologický ústav Brno

V neděli 14. října 2012 zemřel náš kolega MUDr. Vladimír Spurný, CSc., bývalý dlouholetý primář Oddělení klinické a radiační onkologie Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. K našemu velkému zármutku zemřel náhle na komplikaci onemocnění, které jej trápilo mnoho let. Jeho životní úděl se naplnil, jeho životní cesta se navzdory úsilí lékařské vědy uzavřela v 66 letech a nám se změnila ve vzpomínku. Všichni se cítíme zaskočení a překvapení, když vidíme, jak rychle může z plného aktivního nasazení skončit život blízkého člověka.

MUDr. Vladimír Spurný, CSc., se narodil 26. dubna 1946. Po absolvování gymnázia v Brně studoval v letech 1963–1969 na Fakultě všeobecného lékařství UJEP v Brně. Po promoci v roce 1969 nastoupil jako lékař na radioterapeutické oddělení Onkologického ústavu v Brně, kde pracoval až do roku 1986. Během této doby úspěšně složil atestace I. a II. stupně z radioterapie a obhájil i kandidátskou dizertační práci, ve které se zabýval praktickým využitím elektronových svazků urychlovače v léčbě zhoubných nádorů. Velmi významná je jeho role ve vědecko-výzkumné činnosti. Byl řešitelem a spoluřešitelem mnoha výzkumných projektů a výzkumných záměrů ministerstva zdravotnictví, publikoval více než

40 prací v domácích i zahraničních časopisech a odborných knihách. Mnoho let pracoval ve vědecké radě Výzkumného ústavu Klinické a experimentální onkologie, v roce 1986 vykonával funkci vědeckého tajemníka. Na radioterapeutickém oddělení Onkologického ústavu pracoval jako vedoucí lékař zevní radioterapie, zabýval se především problematikou nádorů prsu, plic a nádorů hlavy a krku.

V letech 1987–1994 působil jako vedoucí lékař polikliniky MÚNZ Brno-město a ředitel zdravotní oblasti MÚNZ Brno. V této době složil i atestační zkoušku z oboru sociálního lékařství a organizace zdravotnictví (roku 1989). V roce 1994 a 1995 působil jako vedoucí lékař oddělení radiační onkologie Fakultní nemocnice Brno, Obilní trh.

Od roku 1995 do 31. 12. 2006 pracoval ve funkci primáře Oddělení klinické a radiační onkologie FN u sv. Anny v Brně. Primář Vladimír Spurný byl nejen skvělým onkologem a radioterapeutem, ale také organizátorem zdravotní péče v oboru radiační onkologie. Byl výborným pedagogem, věnoval se výuce mediků na lékařské fakultě i výuce lékařů a radiologických asistentů v postgraduálním studiu. Vybudoval a organizoval moderně vybavené oddělení radiační onkologie ve FN u sv. Anny v Brně. Jeho kartotéka za-



hrnovala stovky spokojených pacientů, byl pro ně zdrojem důvěry a jistoty. Svým projevem byl nepřehlédnutelný, rozhodoval se uvážlivě, jednal s jistotou, jasně a srozumitelně. Sám až příliš brzy poznal medicínu v roli pacienta. Své zdravotní těžkosti nesl trpělivě, skromně a statečně. Zkušenost s vlastní nemocí mu zvyšovala míru empatie vůči pacientům a blízkým. Byl vyhledávaným a oblíbeným lékařem, o pacienty neměl nouzi.

Čest jeho památce!

MUDr. Petr Čoupek
Masarykův onkologický ústav Brno

Prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., již a teprve šedesátiletý

Žaloudík J.

Začátkem prosince 2012, na samém konci velkého cyklu mayského kalendáře, stačil ještě oslavit šedesátiny profesor Rostislav Vyzula, internista, onkolog, učitel, examinátor, první přednosta Kliniky komplexní onkologické péče LF MU a zatím poslední legitimní ředitel Masarykova onkologického ústavu v Brně.

Protože z vlastní zkušenosti vím, že starší člověk už mnohé zapomíná, dovolím si oslavenci i nám ostatním, jistě upřímně blahopřejícím, připomenout několik skutečností ze slavené první poloviny jubilantova života.

Jako rodem i životem Moravan absolvoval profesor Vyzula v roce 1979 moravskou lékařskou fakultu v Brně. Může se pyšnit následnou bohatou interní praxí a dvěma atestacemi z vnitřního lékařství. Zralý internista doktor Vyzula našel zalíbení v onkologii a medikamentózní léčbě nádorů. Nepochybně proto, že je to problematika složitá a stále složitější, která lidstvo provází a provázet bude. Pracoval do úmoru jako sekundář a poté jako zástupce primáře na I. interním oddělení onkologického ústavu v Brně na Žlutém kopci a prodělal s ním jeho přerod z Výzkumného ústavu klinické a experimentální onkologie v Masarykův onkologický ústav, jakož i mnohé další přerody uvnitř i v okolí, k nimž nemalou měrou aktivně přispěl.

Než se však přiměl odpovědně vést jiné, vyjel na několik let vzdělávat se, otkrávat se a zlepšovat se do Spojených států amerických. Pracoval několik let experimentálně i klinicky v Albany ve státě New York a do vlasti přivezl moderní pohled na onkologickou praxi, nové zkušenosti z chemoterapie i chronobiologie onkologické léčby, téma u nás zcela nové. Vybaven je nejen atestací z klinické onkologie v tuzemsku, ale i americkou nostrifikací. Po návratu se

stal vedoucím Onkologického oddělení ve Fakultní nemocnici v Brně, významným spolutvůrcem konceptu Univerzitního onkologického centra a zakladatelem nadace Moravské onkologické iniciativy MONKIN. V roce 2000 se vrátil do Masarykova onkologického ústavu již jako náměstek ředitele pro rozvoj, vědu a výuku a na podzim roku 2001 se pak stal jeho ředitelem. Tuto funkci zastával na základě dvou řádných výběrových řízení až do června 2008, kdy byl ministrem bez udání důvodu odvolán a nahrazen dosud jen pověřeným ředitelem bez konkurzu.

Za Vyzulova vedení se Masarykův onkologický ústav významně modernizoval nejen v řadě technologií, ale zejména organizačně, v informatice, podpoře výzkumu, a zejména zlepšování zdravotnických činností i prostředí ve prospěch onkologicky nemocných. V ústavu byla nově ustavena univerzitní Klinika komplexní onkologické péče, následně pak i Klinika radiační onkologie a nedotažen zůstává i projekt Kliniky operačních onkologických oborů, kterou ředitel Vyzula plně podporoval, aby vzdělávací základna pro klinickou onkologii byla v ústavu kompletní. Vzniklo nové PET centrum, tkáňová banka nádorů, projekt nových operačních sálů, k ústavu byla připojena historická Bakešova nemocnice ležící v sousedství a byl připraven projekt na její rekonstrukci. Velký důraz se začal klást na sekundární onkologickou prevenci a prosadil se projekt komplexních preventivních onkologických prohlídek, nabízených přímo onkologickým ústavem. Vznikla detašovaná ambulantní pracoviště konziliární onkologie v terénu s přímou vazbou na ústav. Docent a poté profesor onkologie Rostislav Vyzula je také tvůrcem a editorem Modré



Obr. 1. Prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

knihy onkologů, která každoročně podává přehled doporučených režimů protinádorové chemoterapie. Byly zavedeny nové informační služby ústavu pro pacienty, včetně služeb telefonických a internetových. Ústav byl opakovaně úspěšně akreditován našimi i zahraničními agenturami, umisťoval se každoročně na předních místech v publikačních a novinářských žebříčcích.

Sedm let Vyzulova ředitelování patřilo bez nadsázky k nejlepším a nejproduktivnějším obdobím jak pro pacienty, tak i pro zaměstnance a všestranný rozvoj oboru onkologie. Po stranicky-administrativní násilné interrupci řídící práce profesora Vyzuly již pozapomenutým exministrem Julínkem jubilant nezahořkl, ale o to více se věnoval onkologii, pacientům, výuce mediků a výchově mladých lékařů na své klinice i v celostátním rozměru jako člen výboru České onkologické společnosti a examinátor onkologických atestací.

Profesor Vyzula byl vždy příkladem člověka rozvážného, ve svém nitru pozi-

tivně laděného a veselého. Proto ani nezazlívá lidem, když jenom tak jsou, drží a nic dále neposouvají. Poznává, že mají své limity a nevědí, kam a co posouvat. Chápe jejich osudovou úzkost a ví, že jednou se po nich bude muset potřebné stejně ještě dokončit. Každopádně „děkujeme, pane profesore“ by patrně připsaly i zástupy pacientů profesora Vyžuly, kdyby věděly, že slavíme.

Milý Rostě, za Tvé spolužáky, přátele i dlouholeté spolupracovníky Ti přeji pevné zdraví, ať už při čekání, odpočinku nebo v akci. Když jsme se kdysi byli na pár let odborně vyvenčit v USA a projeli i Divoký západ, abychom byli připravenější na mnohem divočejší východ, povídali jsme si na dlouhých cestách zejména o onkologii. Teď s údivem vzpomínám, že na tehdejších předsta-

vách a ideálech nemáme ani nyní moc co měnit. Mnohé se už i podařilo, leccos se ještě podaří. Úplně hotovo nebude nikdy.

S motivačním heslem všech zápasících s rakovinou uvnitř i kolem „za onkologii svobodnější, moudřejší a prospěšnější“

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

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 eventálního rizika. V tomto případě je nutné striktně dodržovat doporučené dávkování a délku terapie. **Kojení:** Paracetamol Kabi je možné podávat u kojících matek. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Paracetamol Kabi nemá žádný vliv na snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluhu strojů. **Nežádoucí účinky:** Vzácné: hypotenze, nevolnost, zvýšení transamináz. Velmi vzácné: trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, hypersenzitivita (od kožní vyrážky až k anafylaktickému šoku), bronchospasmus. Ostatní – viz SPC. **Předávkování:** Existuje riziko poškození jater (včetně fulminantní hepatitidy, selhání jater, cholestatické hepatitidy, cytolytické hepatitidy), zejména u starších subjektů, u malých dětí, u pacientů s poškozením jater, u chronického alkoholismu, u chronické malnutrice a u pacientů užívajících indukující jaterní enzymy. 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

Klinický registr CORECT

Němeček R.¹, Tomášek J.¹, Hejduk K.², Bortlíček Z.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

² Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, Brno

Klinický registr CORECT vznikl v polovině roku 2011 sloučením do té doby úspěšných registrů Avastin a Erbitux a rozšířením o sledování preparátu Vectibix. Technickým převodem dříve získaných dat odpadla nutnost zadávat data o léčbě jednoho pacienta do různých registrů, čímž došlo k získání ucelených a přehledných informací o celkové léčbě daného pacienta a možnostech sledování sekvence léčby. Registr CORECT, obdobně jako jeho předchůdci byl založen za účelem monitorace efektivity a spotřeby cílené léčby metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC). Intenzivní spolupráci všech komplexních onkologických center se podařilo vytvořit rozsáhlou a podrobnou retrospektivní populační analýzu výsledků léčby mCRC, která v současné době obsahuje data více než 5 000 pacientů léčených Avastinem, Erbituxem, Vectibixem, případně jejich sekvencí. Jedná se o data z běžné klinické praxe, ve které jsou na rozdíl od randomizovaných studií léčeni i pacienti polymorbidní, v horším celkovém stavu. Kromě dat o počtech léčených pacientů jsou nejcennějšími výstupy z registru především údaje o jejich celkovém přežití a době do progresu onemocnění. Validita těchto dat je ze strany brněnského Institutu biostatistiky a analýz (IBA), který registr ve spolupráci s klinickými onkology vytvořil a spravuje, pravidelně ověřována.

Bevacizumab (AVASTIN)

Klinický registr Avastin byl založen 1. 1. 2005. Po více než šesti letech samostatné existence (k datu 1. 7. 2011) byla získaná data převedena pod klinický registr CORECT.

Do 8. 10. 2012 bylo do registru zařazeno celkem 4 510 pacientů s mCRC z 22 onkologických center v České republice, z toho 4 487 pacientů s dosta-

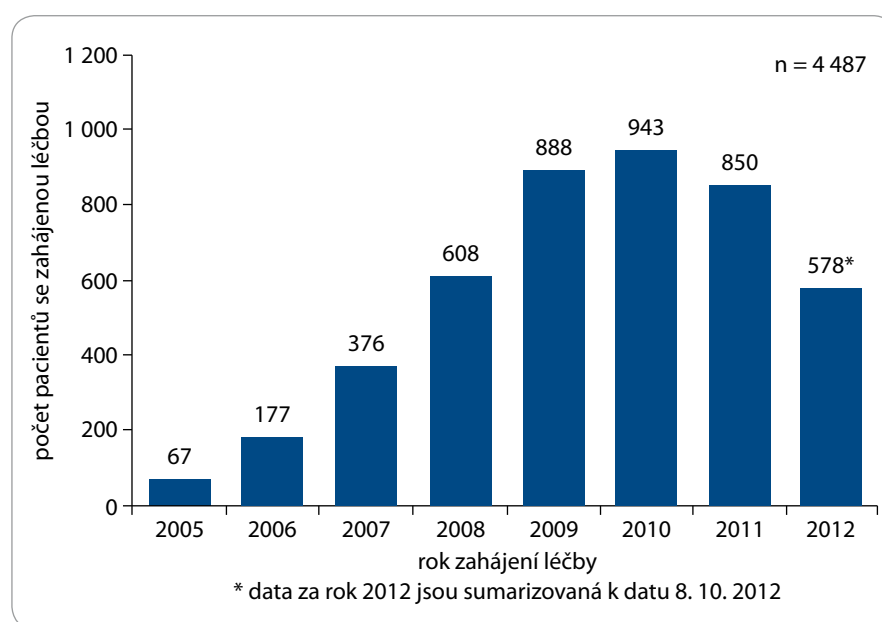
tečně vyplněným záznamem. Počty pacientů zařazených v jednotlivých letech od založení registru ukazuje obr. 1. Byli léčeni pacienti ve věku od 20 do 88 let s mediánem věku 62 let. Téměř dvě třetiny z nich (62,9 %) tvořili muži, ženy se na celkovém počtu pacientů podílely 37,1 %. Stran lokalizace primárního nádoru převažovaly nádory kolon (60,4 %) nad nádory rekta (39,6 %), při hodnocení metastáz dominovaly metastázy jaterní (66,1 %) nad metastázami plicními (26,8 %), metastázami v lymfatických uzlinách retroperitonea (22,3 %) a metastázami peritoneálními (19,4 %). Naprostá většina pacientů (88,9 %) byla léčena kombinací s bevacizumabem v rámci 1. linie paliativní chemoterapie, 8,6 % pak v rámci 2. linie systémové léčby a 2,5 % pacientů v rámci dalších linií. Mezi používanými chemoterapeutickými režimy převažovaly režimy FOLFOX (42,2 %) a XELOX (30,0 %), následovány režimy FOLFIRI (10,5 %),



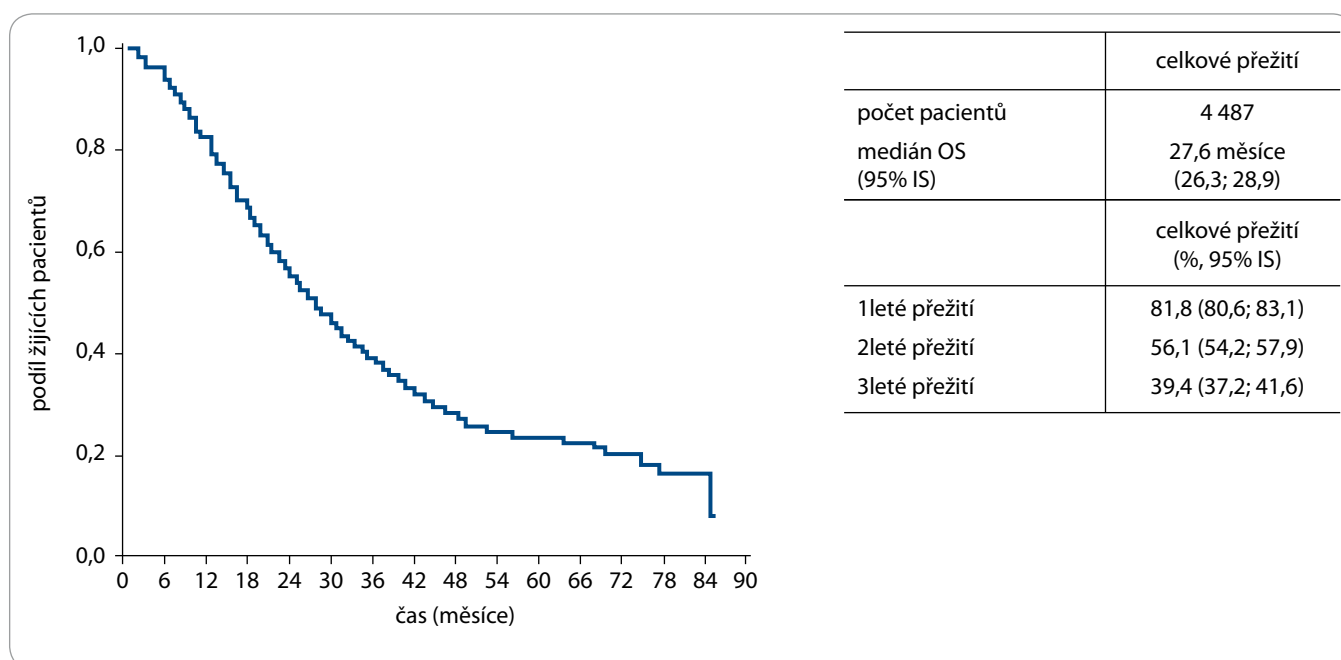
MUDr. Radim Němeček

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

XELIRI (5,0 %), Xeloda (4,4 %) a FU/FA de Gramont (2,8 %). Pouze 1,4 % pacientů bylo léčeno primárně bevacizumabem v monoterapii. K datu aktualizace (8. 10. 2012) mělo 78 % (3 502) hodnotitelných pacientů léčbu bevacizumabem již ukončenou, medián délky léčby byl u těchto pacientů stanoven na 6,4 měsíce. V souboru hodnotitelných pacientů bylo dosaženo 12,5 % kompletních remisí (CR), 28,6 % parciálních remisí (PR) a 37,4 % stabilizací onemocnění (SD), což představuje četnost léčebných odpovědí (RR) 41,1 % a klinický benefit



Obr. 1. Počet pacientů léčených Avastinem dle roku zahájení léčby.

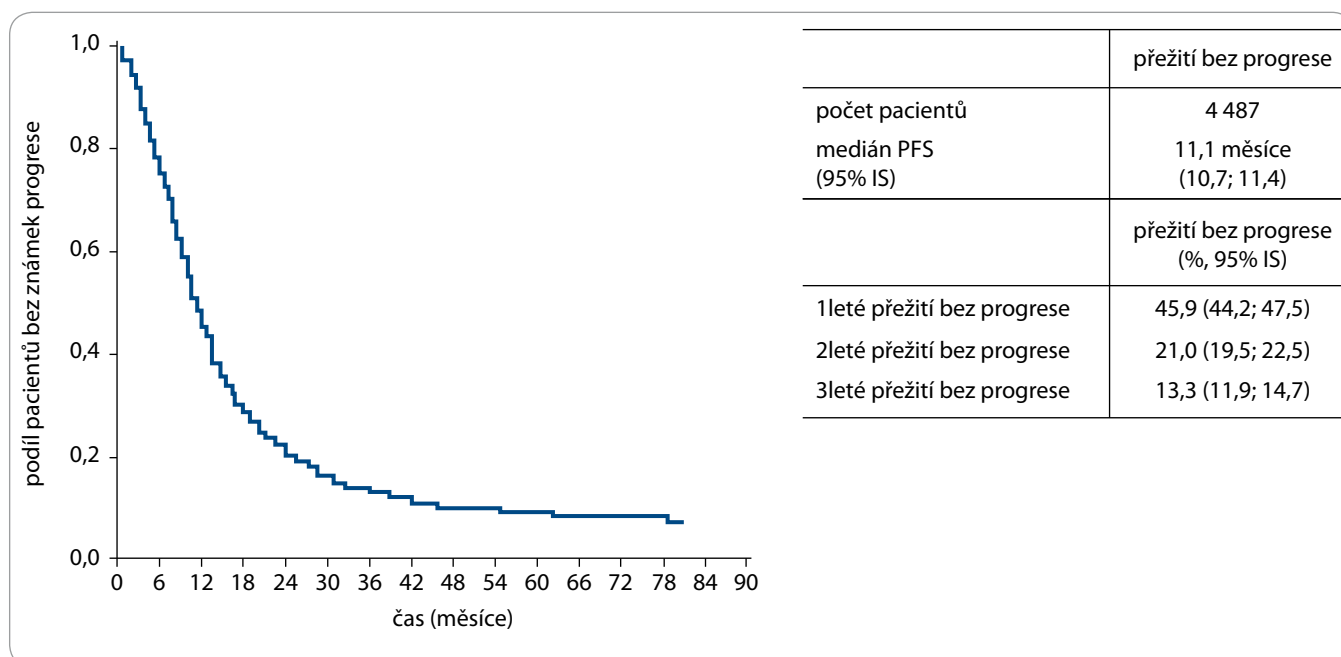


Obr. 2. Celkové přežití od data zahájení léčby Avastinem.

u 78,5 % léčených pacientů, tedy hodnoty srovnatelné s daty z randomizovaných klinických studií [1,2]. Je vhodné upozornit, že v registru CORECT jsou zaznamenávány výsledky komplexní léčby pacienta, tedy že kompletní remise mohlo být dosaženo také resekci metastáz po předchozí cytostatické léčbě s bevacizumabem. Nejdůležitějšími výstupy z registru jsou však data týkající

se celkového přežití pacientů (OS) a přežití bez známek progresu onemocnění (PFS): medián celkového přežití byl u 4 487 hodnocených pacientů stanoven na 27,6 měsíce (obr. 2), medián PFS pak na 11,1 měsíce (obr. 3). Tyto hodnoty výrazně převyšují publikovaná prospektivní data (Hurwitz et al – medián OS 20,3 měsíce [1], Saltz et al – medián OS 21,3 měsíce [2]), při porovnání s výsledky

retrospektivních populačních analýz a observačních studií však podobné mediány nejsou výjimkou (Kopetz et al – medián OS 29,3 měsíce [3], Renouf et al – medián OS 26 měsíců u pacientů mladších 70 let [4], observační studie BRiTE – medián OS 28 měsíců u pacientů pod 65 let věku [5]). Dle očekávání bylo lepšího přežití i času do progresu dosaženo při podání bevacizumabu v rámci



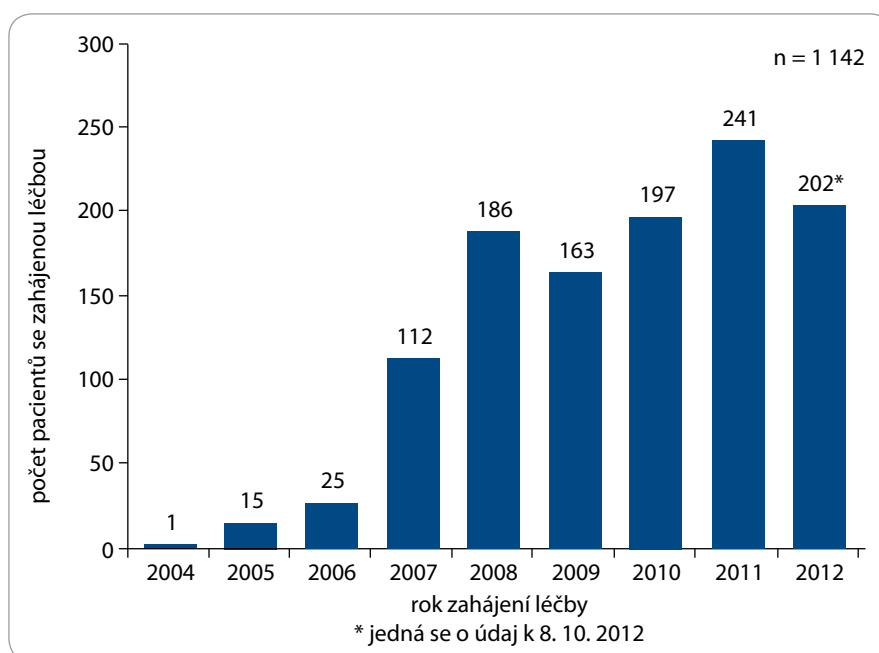
Obr. 3. Přežití bez známek progresu od data zahájení léčby Avastinem.

léčby 1. linie mCRC oproti použití v dalších terapeutických liniích. Uváděná toxicita léčby se nelišila od standardně publikovaných dat (akcelerace hypertenze, zvýšené riziko arteriálních tromboembolických příhod, proteinurie, krvácení, vliv na hojení ran a další).

Cetuximab (ERBITUX)

Klinický registr Erbitux byl založen 1. 1. 2009. K datu 8. 10. 2012 byla do registru vložena data od 1 160 pacientů, plně hodnotitelných bylo 1 142 z nich. Počty pacientů zařazených v jednotlivých letech jsou znázorněny na obr. 4. Byli léčeni pacienti ve věku od 20 do 84 let s mediánem věku 62 let, dvě třetiny z nich (65,9 %) tvořili muži, jednu třetinu (34,1 %) ženy.

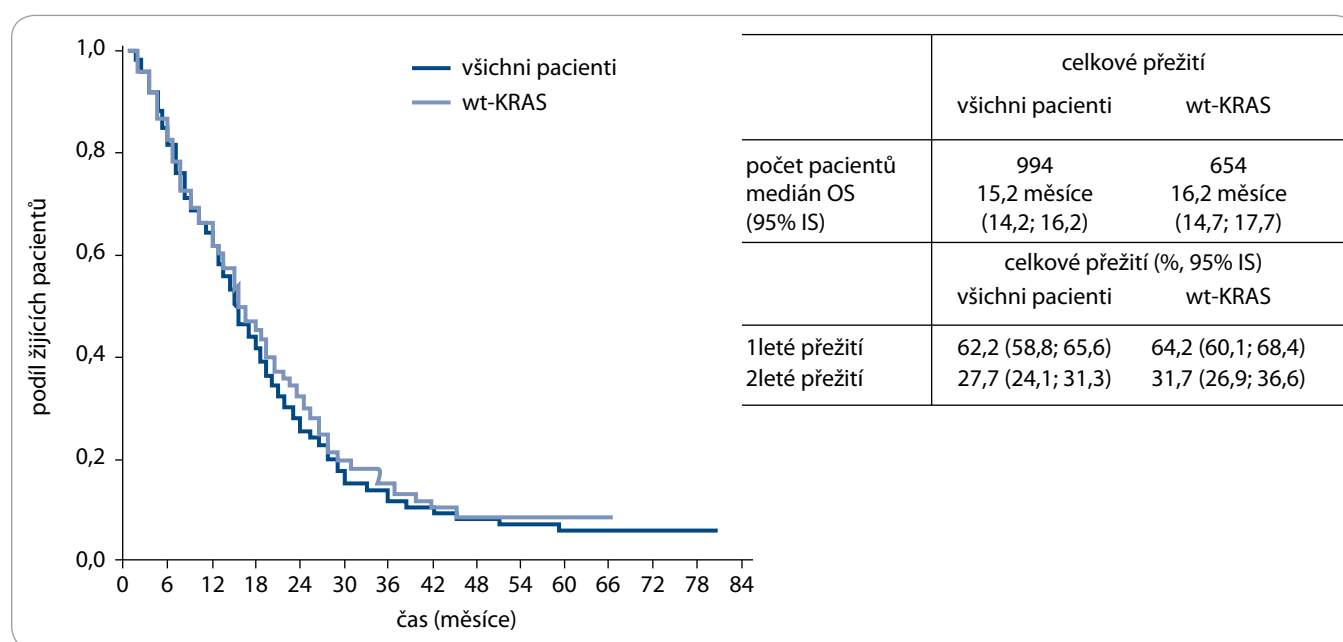
Podobně jako u pacientů léčených bevacizumabem dominovaly nádory kolon (62,4 %) nad nádory rekta (37,6 %) a metastázy jaterní (71,6 %) nad metastázami plicními (36,9 %), metastázami v lymfatických uzlinách retroperitonea (32,5 %) a metastázami peritoneálními (19,5 %). Protože cetuximab byl u nás v rámci 1. linie léčby mCRC pojišťovnou schválen až od poloviny roku 2011, byla většina pacientů zařazených do registru léčena cetuximabem v rámci druhé (41,2 %) a třetí (37,5 %) linie léčby mCRC. V první linii bylo léčeno pouze 13,0 % zařazených pa-



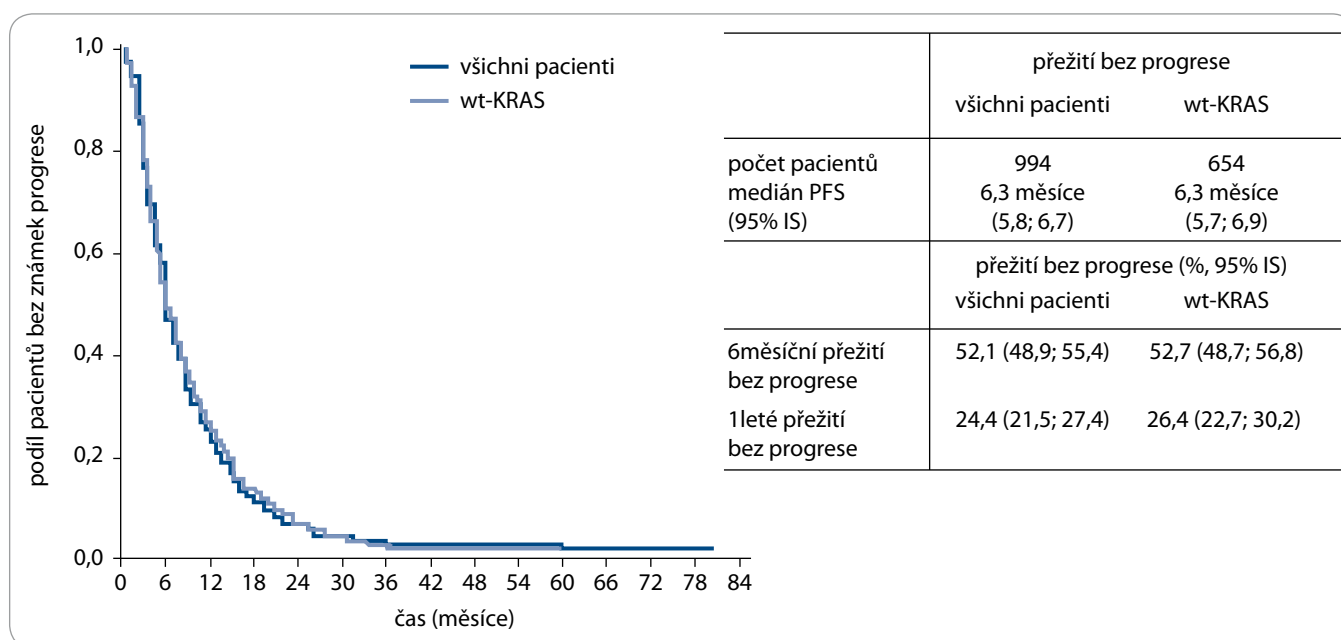
Obr. 4. Počet pacientů léčených Erbituxem dle roku zahájení léčby.

cientů. 50,4 % hodnotitelných pacientů dostávalo v kombinaci s cetuximabem irinotekan, 26,0 % pacientů režim FOLFIRI, 6,8 % režim FOLFOX a 2,6 % režim XELIRI. Jen 7,9 % pacientů bylo léčeno již primárně cetuximabem v monoterapii. K datu poslední aktualizace záznamů mělo 935 pacientů sledovanou léčbu již ukončenou, medián délky léčby cetuximabem byl u těchto pacientů 4,3 měsíce.

Kombinovanou léčbou bylo dosaženo efektu CR u 5,3 %, PR u 19,5 % pacientů a stabilizace onemocnění u 34,8 % pacientů, což představuje RR 24,8 % a klinický benefit u 59,6 % léčených pacientů, tedy opět hodnoty srovnatelné s daty z klinických studií u předléčených pacientů s mCRC (kteří v registru naprosto převažují) [7]. Nutno zdůraznit, že se jedná o data od pacientů nestratifikova-



Obr. 5. Celkové přežití od data zahájení léčby Erbituxem – pacienti léčení v rámci druhé a vyšší linie léčby.



Obr. 6. Přežití bez známek progresce od data zahájení léčby Erbituxem – pacienti léčení v rámci druhé a vyšší linie léčby.

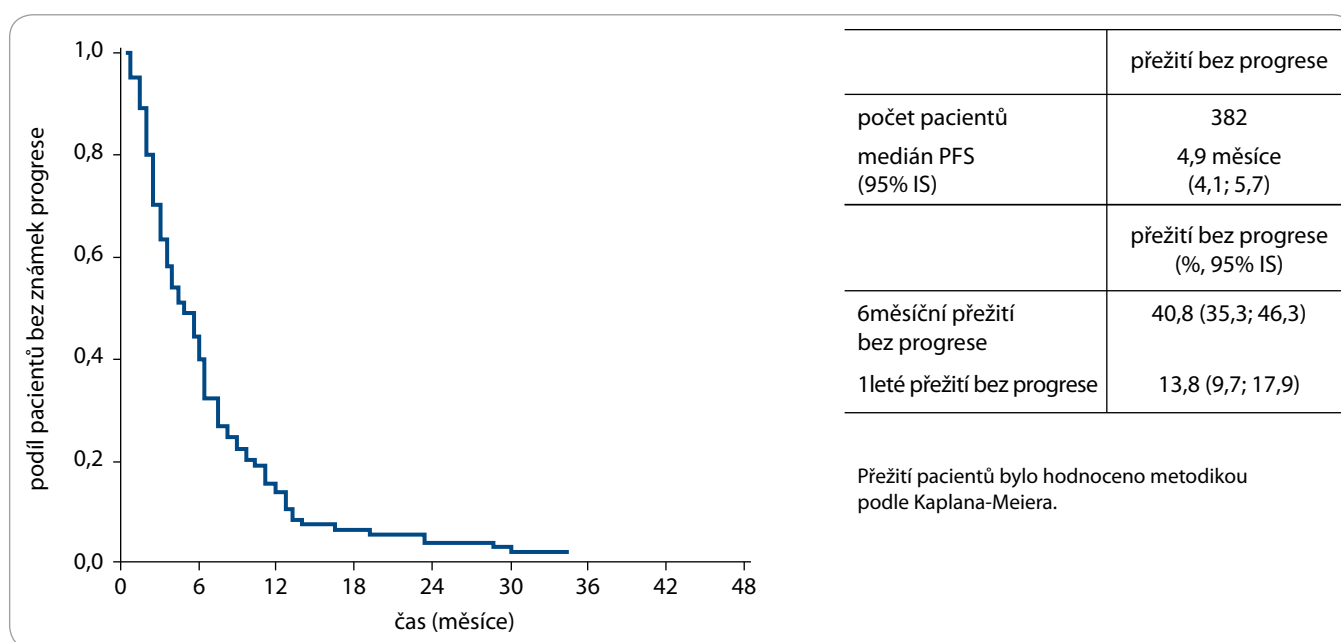
ných – tedy s mutací v genu KRAS i bez této mutace (označovaných jako wt-KRAS), neboť mutace KRAS se v ČR vyšetřuje rutinně až od roku 2009. V rámci parametrů OS a PFS však již byl status onkogenu KRAS zohledněn – medián OS u neselektované populace byl 15,7 měsíce vs 17,1 měsíce u 782 pacientů s wt-KRAS, medián PFS byl 6,4 měsíce (versus 6,6 měsíce u pacientů s wt-KRAS). Po

odečtení 148 pacientů léčených v rámci první linie a analýze pouze pacientů předléčených ($n = 994$) byl medián OS stanoven na 15,2 měsíce (resp. 16,2 měsíce u 654 pacientů s wt-KRAS, obr. 5) a medián PFS na 6,3 měsíce u obou skupin (obráz. 6). Tyto výsledky opět výrazně převyšují publikovaná prospektivní data u chemorefrakterních pacientů s mCRC (Cunningham et al – medián OS 8,6 mě-

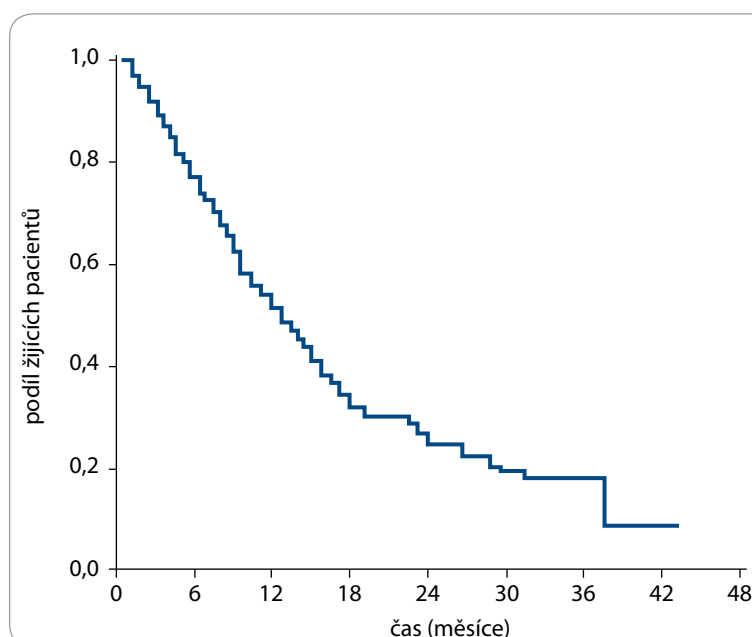
síce, medián PFS 4,1 měsíce) [6]. Uváděná toxicita léčby se nelišila od standardně publikovaných dat (akneiformní exantém, průjem, hypersenzitivní infuzní reakce a další).

Panitumumab (VECTIBIX)

Přípravek panitumumab (Vectibix) původně neměl vlastní klinický registr vedený IBA a data pacientů léčených tímto



Obr. 7. Přežití bez známek progresce od data zahájení léčby Vectibixem.



	celkové přežití
počet pacientů	382
medián OS (95% IS)	12,5 měsíce (10,4; 14,6)
	celkové přežití (%, 95% IS)
6měsíční přežití	76,5 (71,8; 81,2)
1leté přežití	51,9 (45,6; 58,2)

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera.

Téměř 55 % pacientů stále žije, nebo bylo ztraceno ze sledování. Tedy tito pacienti jsou při vyhodnocování celkového přežití cenzurováni k datu poslední informace o pacientovi. V důsledku vysokého podílu cenzurovaných pacientů mohou být výsledné hodnoty přežití nadhodnoceny.

Obr. 8. Celkové přežití od data zahájení léčby Vectibixem.

preparátem jsou zaznamenávána až v rámci společného registru CORECT – tedy od 1. 7. 2011. Pokud byl však pacient léčen v první linii bevacizumabem a až následně v některé z dalších léčebných linií panitumumabem, byla jeho data k dispozici již v registru Avastin a do registru CORECT byla převedena při jeho vzniku v polovině roku 2011.

K datu 8. 10. 2012 bylo možno hodnotit účinnost panitumumabu celkem u 390 pacientů s mCRC, z toho mělo 382 pacientů dostatečně vyplněný záznam. Byli léčeni pacienti ve věku od 31 do 86 let s mediánem věku 63 let. 61,8 % z nich tvořili muži, 38,5 % ženy. Jako obvykle dominovaly nádory kolon (55,2 %) nad nádory rekta (44,8 %) a jaterní metastázy (69,1 % pacientů) nad metastázami plicními (39,3%), retroperitoneálními (34,3 %) a peritoneálními (16,8 %). Nemutovaný gen *KRAS* byl potvrzen u 94,3 % zařazených pacientů. Panitumumab byl podáván výhradně v monoterapii, a to u 28,8 % pacientů v rámci druhé linie, u 57,1 % pacientů v rámci třetí linie a u 9,4 % pacientů v rámci čtvrté linie léčby mCRC. K datu aktualizace mělo 78,8 % pacientů léčbu panitumumabem již ukončenou – v naprosté většině (81,1 %) pro progresi onemocnění. Medián délky léčby panitumumabem byl stanoven na 3,4 měsíce.

Stran hodnocení nejlepší léčebné odpovědi v souboru 301 hodnotitelných pacientů s ukončenou léčbou bylo dosaženo 1,0 % kompletních remisí, 13,3 % parciálních remisí a 35,5 % stabilizací onemocnění, což představuje RR 14,3 % a klinický benefit u 49,8 % léčených pacientů – opět hodnoty srovnatelné s daty z publikovaných klinických studií u předlčených pacientů [7]. Medián přežití bez známek progresu onemocnění byl stanoven na 4,9 měsíce (obr. 7), medián celkového přežití dokonce na 12,5 měsíce – tento výsledek však může být v důsledku zatím nedostatečného follow-up nadhodnocen (obr. 8). Toxicita léčby byla přijatelná – kromě očekávaného akneiformního exantému byla zaznamenána především toxicita gastrointestinální a hypomagnezémie. Vzhledem k potvrzení úhrady panitumumabu pro kombinaci s chemoterapií v časných liniích léčby mCRC lze očekávat širší použití tohoto preparátu v běžné onkologické praxi.

Závěr

Registr CORECT, který vznikl integrací dat z registrů Avastin a Erbitux (a nově monitoruje i data o pacientech léčených přípravkem Vectibix), se stal důležitým nástrojem České onkologické společnosti při plánování nákladů na

protinádorovou terapii. Kromě údajů o efektivitě léčby (RR, PFS, OS) umožňuje zmapovat použití cílené biologické léčby v jednotlivých oblastech ČR a posoudit vliv rizikových faktorů na přežívání pacientů. Sjedením registrů došlo k získání ucelených a přehledných informací o celkové léčbě daného pacienta, o možnostech sekvence cílených preparátů a odpovědi pacienta na podanou léčbu.

Děkujeme za spolupráci všem zapojeným onkologickým centrům:

Fakultní nemocnice Brno (*Bednařík O.*)
Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně (*Katolická J.*)
Masarykův onkologický ústav (*Vyzula R.*)
Nemocnice České Budějovice, a.s. (*Janovský V.*)
Fakultní nemocnice Hradec Králové (*Petera J.*)
Nemocnice Chomutov (*Chodacká M.*)
Nemocnice Jihlava (*Slaviček L., Benešová V.*)
Krajská nemocnice Liberec (*Bartoš J.*)
Nemocnice s poliklinikou v Novém Jičíně (*Soumarová R., Gruna J.*)
Fakultní nemocnice Olomouc (*Melichar B.*)
Fakultní nemocnice Ostrava (*Feltl D.*)
Pardubická krajská nemocnice (*Vaňásek J., Kolářová I.*)

Fakultní nemocnice Plzeň (*Fínek J.*)
Nemocnice Na Bulovce (*Stáhalová V.*)
Nemocnice Na Homolce (*Šafanda M.*)
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
(*Petruželka L.*)
Fakultní nemocnice v Motole (*Prausová J.*)
Thomayerova nemocnice
(*Abrahámová J.*)
Masarykova nemocnice v Ústí nad
Labem (*Lysý M.*)
Krajská nemocnice T. Bati (*Kohoutek M.,
Jakšičová A.*)

Literatura

1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342.
2. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013–2019.
3. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3677–3683.
4. Renouf DJ, Lim HJ, Speers C et al. Survival for metastatic colorectal cancer in the bevacizumab era: a population-based analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10(2): 97–101.
5. Kozloff M, Yood MU, Berlin J et al. Investigators of the BRiTE study. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14(9): 862–870.
6. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 337–345.
7. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1658–1664.

Aktualita v onkologii

Možnosti překonání rezistence k hormonální léčbě u pacientek s hormonálně dependentním metastatickým karcinomem prsu

Tesařová P.

Onkologická klinika VFN v Praze a 1. LF UK, Praha

Nejčastějším důvodem ztráty účinku hormonální terapie u hormonálně dependentního karcinomu prsu je rezistence k hormonální léčbě, primární nebo získaná. Ta znemožňuje použití dosavadní hormonální léčby. Překonání této rezistence je možné změnou hormonální léčby s jiným mechanismem účinku, nebo kombinací hormonální terapie s mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitorem, který může obnovit citlivost nádoru k hormonální terapii, jak to prokázaly výsledky studie fáze III Bolero-2 (obr. 1) [1].

Stav hormonálních receptorů je prognostickým ukazatelem, ale i prediktivním faktorem odpovědi na hormonální léčbu. Všichni nemocní s hormonálně dependentním karcinomem prsu mohou z hormonální léčby profitovat.

Inhibitory aromatázy (AI) snižují hladiny cirkulujících estrogenů bloádou činnosti enzymu aromatázy, která konvertuje androgeny na estrogény. Ve srovnání s tamoxifenem jsou v první linii metastatického karcinomu prsu účinnější. V metaanalýze randomizovaných studií porovnávajících AI s tamoxifenem v první linii metastatického karcinomu prsu bylo prokázáno statisticky lepší celkové přežití (RR 0,89, 95% CI 0,80–0,99), především v rámci léčby třetí generací inhibitorů. Také ale v druhé a dalších liniích ve srovnání s progestiny prokázaly AI třetí generace lepší celkové přežití (RR 0,86, 95% CI 0,79–0,94) [2]. Jiné metaanalýzy ale přínos pro celkové přežití nepotvrdily.

Není zcela jasno ani v případě zkřížené rezistence mezi nesteroidními a steroidními AI. Praxe vypadá tak, že se většinou v první linii indikují nesteroidní inhibitory aromatázy (anastrozol a letrozol) a teprve po jejich selhání inhibitor steroidní – exemestan. Exemestan se odlišuje od nesteroidních inhibitorů ireverzibilní bloádou aromatázy.

Téměř 50 % nemocných s hormonálními receptory je primárně rezistentních k hormonální léčbě, v průběhu terapie pokročilého karcinomu prsu se téměř všechny nemocné dopracují k rezistenci získané. Mechanismem této rezistence je pravděpodobně aberantní metabolická signalizace přes fosfatidylinositol 3-kinázu (PI3K)–Akt cestou mTOR aktivace. Přibývá informací o úzké interakci mezi ER signální cestou a mTOR aktivací. Substrát mTOR komplexu 1 (mTORC1), nazývaný S6 kináza1 fosforyluje a tím aktivuje funkční doménu 1 ER, která je zodpovědná za aktivaci receptoru nezávislou na ligandě.

Everolimus je inhibitor mTOR (mammalian target of rapamycin), který je v současné době používán v léčbě pokročilého karcinomu ledviny a neresekovatelných nebo metastatických neuroendokrinních nádorů pankreatu. Everolimus je esterový analog rapamycinu a je podobně jako rapamycin, inhibitorem proteinkinázy mTOR, multifunkční kinázy zprostředkující signální transdukcii, jež se podílí na přenosu proliferčních stimulů a urychlení buněčného přechodu z fáze G1 do fáze S. V buňce se váže na imunoglobulin Fk



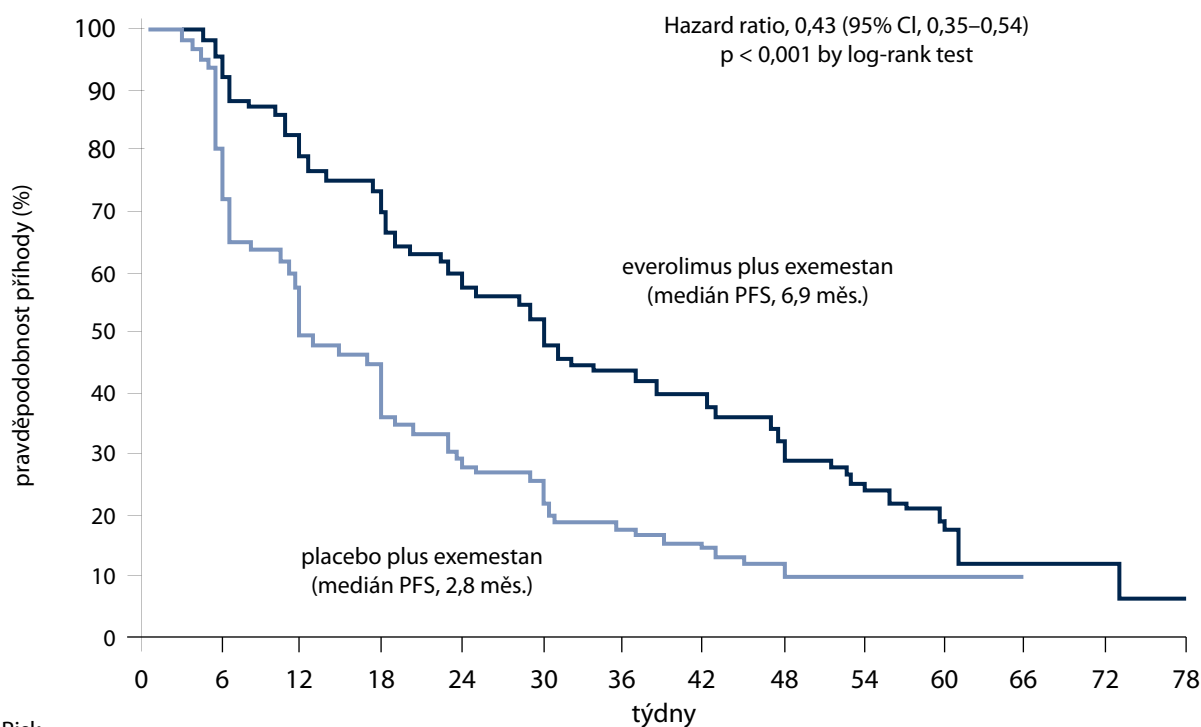
doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika VFN v Praze
a 1. LF UK
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: petra.tesarova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 11. 2012

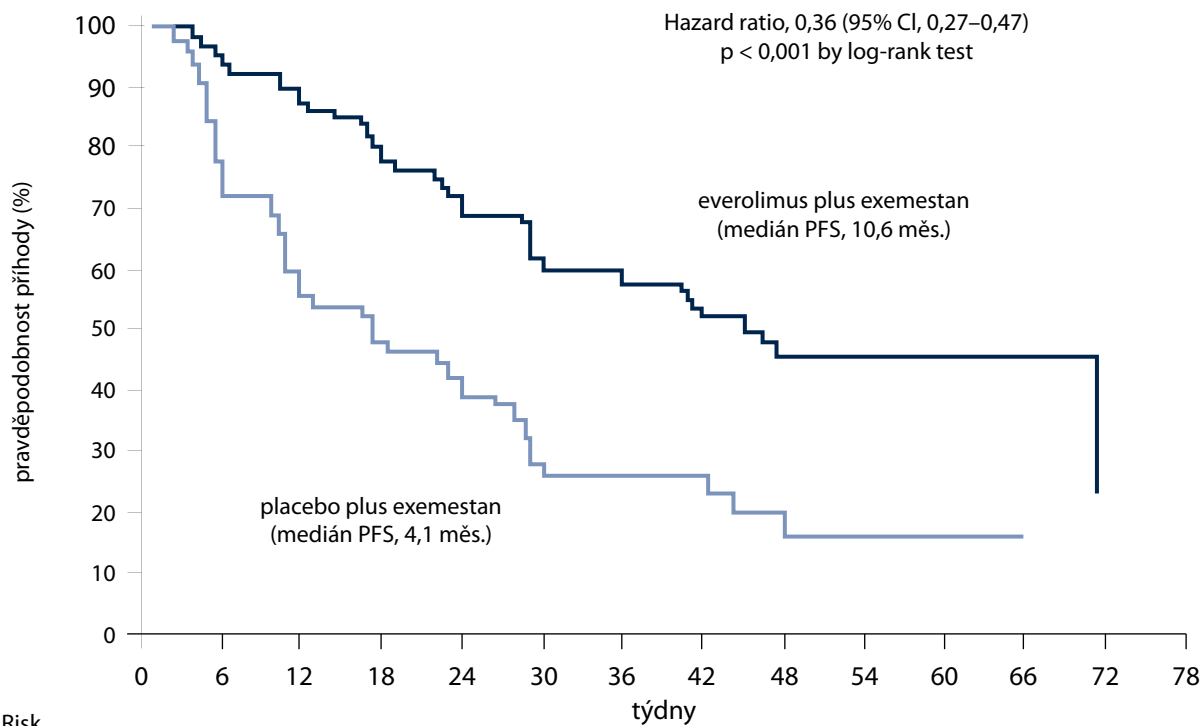
válcí protein 12 (FKBP-12), a tak vzniká imunosupresivní komplex, který inhibuje aktivaci mTOR a klíčovou regulační kinázu. Dochází k inhibici T lymfocytů a proliferace způsobené stimulací cytokiny (IL-2, IL-4, and IL-15), dochází také ke snížení produkce protilátek. V preklinických modelech prokázal everolimus v kombinaci s inhibitorem aromatázy synergickou inhibici proliferace a indukci apoptózy.

Studie BOLERO-2

V randomizované studii fáze 2 byl porovnáván neoadjuvantně podaný everolimus s letrozolem proti letrozolu samotnému u pacientů s nově diagnostikovaným ER pozitivním karcinomem prsu, odpověď na kombinaci byla vyšší než na letrozol samotný. Studie fáze III The Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2 (BOLERO-2) měla posoudit účinnost a bezpečnost kombinace everolimu a exemestanu u pacientů s ER pozitivním karcinomem prsu, který nebyl již citlivý k léčbě nesteroidními inhibitory aromatázy. Everolimus a exemestan versus pla-

A Lokální hodnocení

No. at Risk														
everolimus	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
placebo	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

B Centrální hodnocení

No. at Risk														
everolimus	485	385	281	201	132	102	67	43	28	18	9	3	2	0
placebo	239	168	94	55	33	20	11	11	6	3	3	1	0	0

PFS (progression free survival) – doba přežití do progresu

Obr. 1. Studie Bolero-2, lokální a centrální hodnocení PFS.

cebo a exemestan v poměru 2 : 1 byly podávány 724 pacientkám s hormonálně dependentním pokročilým karcinomem prsu, které progredovaly nebo recidivovaly při léčbě nesteroidními inhibitory aromatázy v adjuvanci či pro pokročilý karcinom prsu. Populace byla stratifikovaná podle přítomnosti nebo nepřítomnosti viscerálních metastáz a podle senzitivity na předchozí hormonální léčbu.

Primárním cílem studie byla doba do progresu (progression free survival – PFS). Sekundárním cílem bylo celkové přežití (overall survival – OS), procento odpovědi a bezpečnost.

Studie byla dobře vyvážená. Medián věku byl 62 let, u 56 % pacientek byly diagnostikovány viscerální metastázy a 84 % mělo hormonálně dependentní karcinom. Předchozí léčba obsahovala letrozol nebo anastrozol (100 %), tamoxifen (48 %), fulvestrant (16 %) a chemoterapii (68 % – v léčbě časného i metastatického karcinomu prsu, 25 % pouze v léčbě metastatického karcinomu prsu). Nejčastější toxicitou stupně 3 a 4 byla stomatitida (8 % v kombinovaném rameni vs 1 % v rameni s exemestanem a placebem), anémie (6 % vs 1 %), dušnost (4 % vs 1 %), hyperglykemie (4 % vs 1 %), únava (4 % vs 1 %) a pneumonitida (3 % vs 0 %). V rámci finální analýzy byl medián PFS hodnocen lokálními investigátory jako 7,8 měsíce ve skupině léčené everolimem a exemestanem a 3,2 měsíce ve skupině léčené exemestanem a placebem, HR = 0,45 (95% CI: 0,38–0,54) $p < 0,0001$. Kombinovaná léčba tedy snižovala riziko progresu o 55 %. Podle centrálního hodnocení byl v uvedených dvou skupinách pacientek medián PFS 11 měsíců a 4,1 měsíců (HR = 0,38 (95% CI: 0,31–0,48), $p < 0,0001$ (viz. obr. 1) [1].

Studie Bolero-2 tedy potvrdila, že everolimus v kombinaci se steroidním inhibitory aromatázy zlepšuje dobu do progresu u pacientek s lokálně pokroči-

lým nebo metastatickým karcinomem prsu, u kterých došlo k relapsu nebo progresi onemocnění po předchozí léčbě nesteroidními inhibitory aromatázy letrozolem a anastrozolem. Tyto závěry dokazují, že everolimus bude pravděpodobně nová a zajímavá terapeutická možnost pro pacienty s metastatickým karcinomem prsu.

Kazuistika

Pacientka E.D. narozená v roce 1937 se na naší klinice léčila od roku 1993 pro lobulární ER pozitivní karcinom prsu T1cN1M0. Absolvovala ablaci prsu s exenterací axily, 6krát adjuvantní chemoterapii CMF (cyklofosfamid, fluorouracil a metotrexát) a 5letou léčbu tamoxifenem. V roce 2004 absolvovala scintigrafii skeletu na základě bolestí v bederní krajině, která prokázala mnohočetné metastázy ve skeletu. V dubnu 2004 zahájila léčbu letrozolem a perorálním bisfosfonátem. V únoru 2006 se ale bolesti znovu vrátily, došlo k elevaci markerů a progresi kostního nálezu. Nemocná až do června 2006 úspěšně reagovala na léčbu faslodexem, pak se ale na ultrazvuku objevilo metastatické postižení jater, pro které zahájila od července 2006 léčbu capecitabinem spolu s intravenózním zolendronátem, ale už v květnu 2008 musela být terapie z důvodů progresu v játrech změněna na perorální navelbin a v dubnu 2010 pacilitaxel týdně. Nemocná byla léčena ambulantně, byla celkově ve velmi dobrém stavu, bez větších bolestí, s dobrou výkonností, přesto se ale už v listopadu 2010 objevila nová ložiska v játrech a nemocnou jsme zařadili do studie s eribulin mesylátem. V průběhu terapie došlo k parciální remisi v játrech, ale v září 2011 musela studii pro progresi opustit. U těžce předléčené nemocné, která ale byla v dobrém celkovém stavu, jsme měli možnost vy-

zkoušet kombinovanou terapii exemestan s everolimem. Léčbu pacientka velmi dobře tolerovala, došlo k promptnímu snížení markerů, úplnému ústupu ascitu a stabilizaci nálezu v játrech. Léčba byla v březnu 2012 komplikovaná aftosní stomatitidou stupně 3 s erozivní gastropatií, slizničním krvácením do zažívacího traktu a anémií, vyžadující krevní převody. Stav se ale zcela upravit, opět jsme se vrátili k zavedené kombinační léčbě s redukcí dávky everolimu na 5 mg denně. Léčba probíhá dosud ambulantně, došlo k dlouhodobé stabilizaci stavu, nemocná má minimální obtíže v podobě bolestí ve skeletu po námaze. Pacientka má velmi pomalu progredující, hormonálně dependentní metastatický karcinom prsu, s kterým žije v dobré kvalitě života 8 let. Everolimus spolu s exemestanem užívá 12 měsíců s uspokojivým efektem ve skeletu i v játrech a k terapii dochází nadále jen ambulantně.

Rezistence k cílené léčbě bude pravděpodobně ještě dlouho problémem, který bude trápit onkology i jejich pacienty. Nicméně teprve pochopení pravděpodobných mechanismů jejího vzniku, nám snad do budoucna pomůže zvolit takovou terapii, která prodlouží účinek cílené léčby generalizovaných pacientek s karcinomem prsu co nejdéle. Kombinovaná léčba exemestan s everolimem splňuje zcela naše požadavky na ideální paliativní léčbu, je totiž dostatečně účinná i u předléčených nemocných a přitom jim nijak zásadně nezhoršuje kvalitu života.

Literatura

1. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 520–529.
2. Gennari A, Conte P, Rosso R et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005; 104(8): 1742–1750.

XGEVA®: PRVNÍ A JEDINÝ INHIBITOR RANK LIGANDU^{1,2}
URČENÝ K PREVENCI KOSTNÍCH KOMPLIKACÍ³

NOVINKA

ÚČINNĚJŠÍ PREVENCE.^{1,3} CÍLENÝ ZÁSAH.¹

**XGEVA® je indikovaná
k prevenci kostních
příhod (SRE) u dospělých
s metastázami solidních
nádorů do kostí¹**

**XGEVA® je podávána
subkutánně jednou
za 4 týdny¹**

XGEVA®
(denosumab)
CÍLENÁ. ÚČINNÁ. OVĚŘENÁ.

Odkazy:

1. XGEVA® (denosumab), Souhrn údajů o přípravku.
2. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
3. Lipton A, et al. Eur J Cancer 2012;48:3082-3092.

Zkrácená informace o přípravku XGEVA®

Název léčivého přípravku: XGEVA 120 mg injekční roztok. **Účinná látka a léčivá forma:** Denosumabum 120 mg v 1,7 ml (70 mg/ml) injekčního roztoku. Denosumab je lidská monoklonální protilátka IgG2, která se vyrábí r-DNA technologií. **Terapeutické indikace:** Prevence kostních příhod (patologické fraktury, míšní komprese, stavy vyžadující radiační léčbu kostí či kostní operaci) u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku XGEVA je 120 mg podávána jednou za 4 týdny ve formě jednorázové subkutánní injekce do stehna, břicha nebo horní části paže. Injekční lahvičku nechte před podáním ohřát na pokojovou teplotu a roztok aplikujte pomalu. Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcémii, by měli užívat alespoň 500 mg kalcia a 400 IU vitaminu D. **Pediatrická populace:** Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat dětským pacientům (do 18 let věku). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku. Těžká, neléčená hypokalcémie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcémii, by měli užívat kalcium a vitamin D. **Hypokalcémie:** Před zahájením léčby přípravkem XGEVA je třeba upravit preexistující hypokalcémii. Hypokalcémie jsou více ohroženi pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo pacienti dialyzovaní. **Osteonekróza čelisti:** Výskyt osteonekrózy čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ) byl hlášen v rámci klinického hodnocení u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti. U těchto pacientů se obvykle

vyktoval některý z rizikových faktorů ONJ: invazivní stomatologický zákrok, špatná hygiena dutiny ústní nebo jiné preexistující onemocnění chrupu, pokročilá maligní onemocnění, infekce nebo konkomitanti protinádorová léčba. Před léčbou přípravkem XGEVA by ti rizikovi pacienti měli podstoupit preventivní zubní prohlídku a stomatologické ošetření. Po dobu léčby by ti pacienti, pokud to bude možné, neměli podstupovat invazivní stomatologické zákroky. **Kožní infekce vyžadující hospitalizaci (zejména flegmóna-celulitida):** V klinických hodnoceních byly hlášeny kožní infekce (zejména flegmóna-celulitida) vyžadující hospitalizaci. Pacienti by měli být poučeni, aby neodkladně vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví známky či příznaky flegmóny-celulitidy. **Jiné:** Pacienti léčení přípravkem XGEVA by neměli být současně léčení jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab (k léčbě osteoporózy). Pacienti léčení přípravkem XGEVA by neměli být současně léčení bisfosfonáty. Upozornění na pomocné látky: Pacientům se vzácnou hereditární intolerancí fruktózy by neměl být přípravek XGEVA podáván. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Žádné studie interakcí nebyly provedeny. V klinických hodnoceních byl přípravek XGEVA podáván konkomitálně s chemoterapií a/nebo hormonální léčbou nebo po předchozím nitrožilním podání bisfosfonátů. Nebyly zjištěny žádné klinicky signifikantní změny sérové koncentrace nebo farmakodynamiky denosumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** XGEVA se nedoporučuje podávat v těhotenství a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepční prostředky. Není známo, zda se denosumab vylučuje

do lidského mateřského mléka. Je třeba se rozhodnout, zda ustoupit od kojení nebo zda nepodávat přípravek XGEVA, přičemž je nutno brát v úvahu přínos kojení pro novorozence/kojence a přínos léčby přípravkem XGEVA pro pacientku. **Nežádoucí účinky (NÚ):** Bezpečnost přípravku XGEVA byla hodnocena v rámci klinických hodnocení u 5 931 pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti. Velmi častými NÚ byly: Dušnost a průjem; časté NÚ představovaly hypokalcémie, hypofosfatémie, extrakce zubu, hyperhidróza a osteonekróza čelisti. Hypokalcémie třetího a čtvrtého stupně byla zjištěna u 2,5 %, resp. 0,6 % pacientů léčených přípravkem XGEVA. Po uvedení přípravku na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcémie (včetně fatálních případů). Osteonekróza čelisti (ONJ) byla ve 3 kontrolovaných klinických hodnoceních fáze III potvrzena u 1,8 % pacientů léčených přípravkem XGEVA. Většina (81 %) pacientů měla v anamnéze extrakci zubu, špatnou hygienu dutiny ústní, a/nebo používání zubních náhrad a byla navíc aktuálně nebo předtím léčena chemoterapií. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při 2–8 °C (v chladničce). Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/703/001-003. **Datum revize textu:** 23. srpen 2012. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Jednání o úhradu přípravku z prostředků zdravotního pojištění probíhá.

Pomozte zastavit dříve, než začne

s EMENDEM jako součástí
kombinované antiemetické terapie

Všechny významné onkologické organizace a společnosti
doporučují použití přípravku **EMEND** v profylaxi CINV

DOPORUČENÍ		ČOS ¹	ASCO ²	NCCN ³	ONS ⁴	MASCC ⁵	ESMO ⁶
CHEMOTERAPIE	Vysoce emetogenní	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Středně emetogenní s AC	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Ostatní středně emetogenní	✓		✓	✓		

CINV – chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení

ČOS = Česká onkologická společnost
ASCO = Americká společnost klinické onkologie
NCCN = Národní sdružení pro vzdělávání v onkologii

ONS = Společnost onkologických sester
MASCC = Mezinárodní asociace pro podpůrnou léčbu u nádorů
ESMO = Evropská společnost klinické onkologie

REFERENCE

1. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění, 12. vyd. Česká onkologická společnost ČLS JEP Brno 2011. 2. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. J Clin Oncol. 2006;24(18): 2932–2947. 3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—V.3.2008: Antiemesis. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis. pdf. Published February 5, 2008. Accessed October 13, 2008. 4. Oncology Nursing Society. Putting Evidence Into Practice (PEP) Card. What interventions are effective in preventing and treating chemotherapy-induced nausea and vomiting? ons.org/outcomes/pepcard/pdf/nausea-pepcard4-06.pdf. Accessed October 13, 2008. 5. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol. 2006;17:20–28. 6. Herrstedt J, Roila F. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. Ann Oncol. 2008;19(suppl 2):ii110–ii112.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

EMEND 125 mg tvrdé tobolky, EMEND 80 mg tvrdé tobolky. Účinná látka: Aprepitantum. **Terapeutické indikace:** Prevence akutní a pozdní nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na bázi cisplatin. Prevence nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. EMEND 125 mg/80 mg se podává jako součást kombinací terapie. **Dávkování a způsob podání:** EMEND se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃. Doporučená dávka přípravku EMEND je 125 mg perorálně (p.o.) jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg p.o. jednou denně 2. a 3. den. **Způsob podání:** Tvrdou tobolku je nutno polknout vcelku. Přípravek EMEND lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Současné podávání s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater existuje pouze omezené množství dat a žádné údaje nejsou k dispozici pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater. U těchto nemocných je nutno přípravek EMEND používat s opatrností. EMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují cestou CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin. Inhibice CYP3A4 přípravkem EMEND může vést k zvýšení plazmatických koncentrací souběžně podávaných přípravků, které jsou primárně metabolizovány přes CYP3A4. A naopak, pokud bude EMEND použit spolu s jiným CYP3A4 inhibitorem, plazmatická koncentrace aprepitantu může být zvýšena. **Interakce:** Současné podávání přípravku EMEND s warfarinem vede ke zkrácení protrombinového času, uváděného jako mezinárodní normalizovaný poměr (INR). U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu INR pozorně sledovat během léčby přípravkem EMEND a po dobu 2 týdnů po každé 3denní léčbě přípravkem EMEND dle indikace. Účinnost hormonálních kontraceptiv se může během podávání přípravku EMEND a po dobu 28 dní po ukončení jeho podávání snížit. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po ukončení terapie přípravkem EMEND je třeba používat alternativních nebo pomocných metod antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky uváděnými ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: skytavka (4,6 %, oproti 2,9 %), asténie/únava (2,9 %, oproti 1,6 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,5 %), zácpa (2,2 %, oproti 2,0 %), bolesti hlavy (2,2 %, oproti 1,8 %) a anorexie (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem uváděným ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (1,4 %, oproti 0,9 %). **Léková forma:** tvrdé tobolky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Druh obalu a velikost balení:** Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné síly. Hliníkový blistr obsahující jednu 125mg tobolku a dvě 80mg tobolky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/262/006. **Datum poslední revize textu:** 12/08/2010.

Dříve než přípravek předepíšete, seznáňte se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Tento přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

® Registrovaná ochranná známka Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2588/33a, 160 00 Prague 6, Czech Republic, Tel: 221 771 250, www.merck.com

Aktualita v onkologii

Aprepitant a pruritus – komentář k článku

Maňásek V.

Oddělení radioterapie a onkologie, Nemocnice Nový Jičín a.s.

Aprepitant se v praxi osvědčil jako bezpečná a cenově přijatelná možnost antiemetické prevence. Je indikován v prevenci akutní a pozdní nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce emetogenní chemoterapií na bazi cisplatiny a se středně emetogenní chemoterapií. V onkologii má tedy své místo v kombinované antiemetické profylaxi především u nemocných s nádory zažívacího traktu, generalizovanou rakovinou hlavy a krku, u plicních a hematologických malignit, karcinomu prsu a dalších.

Aprepitant působí jako antagonist první skupiny NK-receptorů (NK1-receptory). Tyto receptory jsou hojně exprimovány v mozgovém kmeni v oblastech, které regulují reflex pro zvracení, zejména v area postrema na spodině IV. komory mozkové a v nucleus tractus solitarius v prodloužené míše. Area postrema postrádá specifickou hematoencefalickou bariéru, a proto detekuje emetogenní humorální podněty nejen z mozkomíšního moku, ale i z krve (chemorecepční spouštěcí zóna). NK1-receptory se nacházejí hojně i v kůži. Jsou přítomny také periferně na vagových zakončeních v oblasti dolního jícnového svěrače [1]. Přednostním agonistou NK1-receptorů je substance P. Ve srovnání s antagonisty 5HT3-receptorů (setrony) pokrývá blokáda NK1-receptorů širší spektrum podnětů pro zvracení, včetně zvracení po radioterapii, morfinu nebo při kinetóze [2]. Zatímco serotoninový mechanismus se uplatňuje především prvních 8–12 hodinách po podání cisplatiny (časné akutní zvracení), je zvracení za touto časovou hranicí zprostředkováno již především substancí P, která může být konečným neurotransmiterem emetogenní cesty. Substance P má prav-

děpodobně větší vliv při vzniku zvracení než při vzniku nevolnosti, která je zprostředkována především centrálně a zahrnuje mozkovou kůru [3]. Substance P má však v organismu vedle zprostředkování emeze četné další funkce, takže její blokáda může mít také účinky anxiolytické nebo antidepressivní a v experimentu in vitro může dokonce tlumit nádorový růst [4]. Substance P je rovněž jedním z hlavních mediátorů pruritu [5].

V říjnovém čísle The Lancet Oncology byly publikovány výsledky italské pilotní studie, při níž byl zkoumán efekt aprepitantu ke zvládnutí těžkého pruritu coby nežádoucího účinku cílené protinádorové terapie. Pruritus je jedním ze známých nežádoucích účinků při léčbě anti-EGFR protilátkami a tyrosin-kinázovými inhibitory [6]. Autoři zahrnuli 45 ambulantně léčených pacientů s metastatickým maligním onemocněním, kterým byla podávána cílená terapie a byl dokumentován rozvoj pruritu. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin – skupinu s pruritem refrakterním na běžně podávaná léčiva a soubor pacientů, u kterých se dosud pruritus nevykytl. Bylo podáno 125 mg aprepitantu 1. den, 80 mg 3. a 5. den. V refrakterní skupině byla podmínka zahájení podávání aprepitantu ne dříve než 1 týden po standardní terapii pruritu běžnými postupy, ve druhé skupině bylo podávání zahájeno při první epizodě pruritu. Intenzita svědění byla hodnocena na vizuální analogové stupnici (VAS).

Průměrná hodnota VAS v refrakterní skupině byla 8,0 v úvodu, po týdenní terapii aprepitantem došlo k poklesu na 1,0. Ve druhé skupině byly výsledky ještě slibnější (pokles z 8,0 na 0,0). Výsledky byly statisticky signifikantní ($p < 0,0001$). U 91 % pacientů byla po-



MUDr. Viktor Maňásek

Oddělení radioterapie a onkologie
Nemocnice Nový Jičín a.s.
Purkyňova 2138/16
741 01 Nový Jičín
e-mail: viktor.manasek@
onkologickecentrum.cz

zitivní odpověď na léčbu aprepitantem (hodnoceno jako alespoň 50% pokles intenzity svědění). Pruritus se objevil opětovně pouze u 13 % pacientů. Nebyl zaznamenán žádný nežádoucí vedlejší efekt aprepitantu.

Po navázání substance P na NK-1 receptor na mastocytu dochází k degranulaci a uvolnění pruritus-indukujících látek (TNF-alfa, histamin, leukotrien B4 a prostaglandin D2). Naváže-li se substance P na NK-1 receptor na keratinocytech, je stimulována produkce interleukin-1-alpha a -beta, interleukin-8 a další proinflammatorní cytokiny, jak vyplývá z prací dr. Ständera.

Mezi malignity doprovázené často pruritem patří hematoonkologická onemocnění (Hodgkinův lymfom, polycytemia vera, Waldenströмова makroglobulinemie), zhoubná onemocnění mozku, prostaty, rekta a vulvy. Svědění je rovněž symptomem, objevujícím se jako důsledek radioterapie a chemoterapie, doprovází kachexii a v neposlední řadě je doprovodným příznakem paraneoplastických syndromů (dermatomyositida, erythrodermie, generalizované granuloma annulare, akrokeratosis paraneoplastica aj. [7]).

Některé předchozí práce se zabývaly antipruriginozním efektem aprepitantu, protože tento symptom výrazně

negativně ovlivňuje kvalitu života pacientů, přičemž možnosti specifické terapie jsou nedostatečné. Duval a Dubertret poprvé popsali efekt aprepitantu na intenzitu pruritu u 3 pacientů se Sezaryho syndromem. Podobné výsledky byly zaznamenány následně u nemocných s kožním T-lymfomem. Objevují se další jednotlivé práce dokladující dobrý efekt aprepitantu v léčbě svědění u konkrétních nemocí, např. právě u Sezaryho syndromu [8]. V průběhu podávání protinádorové terapie pro generalizované solidní nádory byl zaznamenán významný antipruriginozní efekt v případě, že byl v rámci antiemetické profylaxe použit aprepitant [9].

Rovněž u řady neonkologických onemocnění je pruritus dominantním subjektivním symptomem (renální a jaterní selhávání, kožní choroby atd.)

a klasická léčba antihistaminiky může mít omezenou účinnost. I v případě refrakterního pruritu u chronických onemocnění měl aprepitant signifikantní efekt, což dokládá práce německých dermatologů, kde byl užit aprepitant v dávce 80 mg denně po dobu jednoho týdne [5]. Vyvstala také hypotéza, zda by nešlo využít lokálního podání aprepitantu, některé studie jsou již prováděny [10].

Uveřejněná práce rozšiřuje léčebné možnosti na poli podpůrné léčby v onkologii. Jelikož patří cílená terapie mezi recentní léčebné modality, zažíváme novou zkušenost s řešením dosud neobvyklých nežádoucích účinků. Data jsou velice slibná a podněcují úvahu o navržení studií fáze II a III, které by dále potvrdily účinnost aprepitantu v této netradiční indikaci, která je v současnosti „off-label“.

Literatura

1. Tomiška M. Aprepitant. *Remedia* 2009; 19: 3–8.
2. Bleiberg H. A new class of antiemetics: the NK-1 receptor antagonists. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(4): 284–288.
3. Prommer E. Aprepitant (EMEND): The role of substance P in nausea and vomiting. *J Pain Palliat Care Pharm* 2005; 19(3): 31–39.
4. Muñoz M, Rosso M. The NK-1 receptor antagonist aprepitant as a broad spectrum antitumor drug. *Invest New Drug* 2010; 28(2): 187–193.
5. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I et al. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoSOne* 2010; 5(6): e10968.
6. Santini D, Vincenzi B, Guida FM et al. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 1020–1024.
7. Jancin B. Off-Label Use of Aprepitant Quells Refractory Pruritus. *Skin & Allergy News Digital Network*. Dostupné z WWW: http://www.skinandallergynews.com/index.php?id=159&tx_ttnews%5Btt_news%5D=100301&cHash=7eb02bfb47.
8. Fernandes IC, Torres T, Selores M et al. Effectiveness of Aprepitant in Patients with Refractory Pruritus Secondary to Sézary Syndrome. *J Clin Exp Dermatol Res* 2012; 3(2): 1000149.
9. Vincenzi B, Fratto ME, Santini D et al. Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer* 2010; 18(9): 1229–1230.
10. Wallengren J. Topical Aprepitant in Clinical and Experimental Pruritus. *Arch Dermatol* 2012; 148(8): 957–959.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných dne 23. 10. 2012 ve FN Motol a dne 20. 11. 2012 v Hradci Králové naleznete na www.linkos.cz

NECHME ENERGII PROUDIT



BINOCRIT[®]
epoetin alfa

Stimuluje tvorbu erytrocytů



ZKUŠENOSTI:

více než 135 000 patientských roků¹



BEZPEČNOST A ÚČINNOST:

více než 4 000 pacientů ve studiích¹



KVALITA:

nejvyšší možná čistota dosažitelná
současnou technologií^{2,3}

Zkrácená informace o přípravku Binocrit[®]

Název přípravku: Binocrit 1 000 IU/0,5 ml, Binocrit 2 000 IU/1 ml, Binocrit 3 000 IU/0,3 ml, Binocrit 4 000 IU/0,4 ml, Binocrit 5 000 IU/0,5 ml, Binocrit 30 000 IU/0,75 ml, Binocrit 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. **Složení:** 1 předplněná inj. stříkačka obsahuje 1 000 IU (8,4 µg)/ 2 000 IU (16,8 µg)/ 3 000 IU (25,2 µg)/ 4 000 IU (33,6 µg)/ 5 000 IU (42,0 µg)/ 10 000 IU (84,0 µg)/ 30 000 IU (252 µg) nebo 40 000 IU (336 µg) epoetinu alfa připraveného v buněčné linii CHO technologií rekombinantní DNA. **Indikace:** Léčba anémie spojené s chronickým renálním selháním u pediatrických i dospělých hemodialyzovaných pacientů a dospělých pacientů dialyzovaných peritoneálně. Léčba těžké anémie ledvinového původu doprovázené klinickými příznaky u dospělých pacientů s renální insuficiencí, kteří dosud dialyzováni nejsou. Léčba anémie a snížení počtu transfúzí u dospělých pacientů absolujících chemoterapii pro onemocnění solidními tumory, maligním lymfomem nebo mnohočetným myelomem. Zvýšení přínosu u pacientů, kteří si připravují vlastní (autologní) dávky krve. Použití se musí zvážit s ohledem na hlášené riziko tromboembolických příhod. Omezení expozice alogenním krevním transfúzí u dospělých pacientů, kteří netrpí deficitem železa a jsou již zařazení do programu velké naplánované ortopedické operace. **Dávkování:** Léčba symptomatické anémie u dospělých a pediatrických pacientů s chronickým renálním selháním: Intravenózní podání. Požadovaná cílová koncentrace hemoglobinu leží mezi 10 a 12 g/dl u dospělých a v rozsahu 9,5 až 11 g/dl u dětských pacientů. Je třeba před zahájením terapie vyloučit jiné možné příčiny anémie. Dospělí hemodialyzovaní pacienti: Korekční fáze: 50 IU/kg 3x týdně i.v. Udržovací fáze: 75 - 300 IU/kg týdně i.v. Pediatrickí pacienti na hemodialýze: Korekční fáze: 50 IU/kg 3x týdně i.v. Udržovací fáze: Děti s hmotností pod 30 kg většinou vyžadují vyšší udržovací dávky než děti s hmotností nad 30 kg a než dospělí. Dospělí pacienti dialyzovaní peritoneálně: Korekční fáze: Počáteční dávka je 50 IU/kg 2x týdně i.v. Udržovací fáze: 25 až 50 IU/kg 2x týdně, rozdělena do 2 stejných injekčních dávek. Dospělí pacienti s renální insuficiencí, ale dosud bez dialýzy: Korekční fáze: Počáteční dávka je 50 IU/kg 3x týdně i.v., v případě potřeby se dávka zvyšuje po 25 IU/kg (3x týdně). Udržovací fáze: 17 až 33 IU/kg 3x týdně i.v. Max. dávka nemá přesáhnout 200 IU/kg 3x týdně. Léčba pacientů s anémií vyvolanou chemoterapií: Subkutánní podání. Cílový rozsah hemoglobinu by měl být mezi 10 g/dl a 12 g/dl. Hladina Hb by neměla být trvale vyšší než 12 g/dl. Dospělí chirurgičtí pacienti, kteří si připravují vlastní (autologní) dávky krve: Intravenózní podání. Středně anemizovaní pacienti (hematokrit 33–39 %) vyžadující předzásobení krví ve výši > 4 jednotky by měli být léčeni přípravkem o velikosti dávky 600 IU/kg tělesné hmotnosti 2x týdně po dobu 3 týdnů před operací. Terapie dospělých pacientů před velkou naplánovanou ortopedickou operací: Subkutánní podání. Doporučená dávka je 600 IU/kg 1x týdně po tři týdny (21., 14. a 7. den) před výkonem, a v den výkonu (0. den). Další informace a způsob podání: viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Čistá aplazie červené krevní řady (PRCA). Nekontrolovaná hypertenze. Pacienti, u kterých nelze zajistit antitrombotickou profylaxi. U indikace „zvýšení přínosu u pacientů, kteří si připravují vlastní dávky krve“ je použití kontraindikováno u pacientů s infarktem myokardu nebo mrtvicí v měsíci předcházejícím léčbě, nestabilní anginou pectoris, zvýšeným rizikem hluboké žilní trombózy. U pacientů před velkou naplánovanou ortopedickou operací, kteří neměli možnost připravit si vlastní (autologní) dávky krve, pokud pacient trpí závažným onemocněním větvitých a periferních tepen, karotid či mozkových cév, včetně nedávno prodělaného infarktu myokardu anebo mozkové cévní příhody. **Zvláštní upozornění:** Je třeba pečlivě monitorovat krevní tlak a podle potřeby jej regulovat. Pokud krevní tlak nelze udržet pod kontrolou, je třeba léčbu přerušit. Opatrnosti je třeba při podávání epoetinu alfa při epilepsii a při chronickém selhání jater. U pacientů s karcinomem a chronickým renálním selháním je třeba hladiny hemoglobinu systematicky sledovat. Je třeba pečlivě monitorovat hladiny hemoglobinu vzhledem k potenciálně zvýšenému riziku tromboembolických příhod a fatálních případů, když jsou pacienti léčeni s hladinou hemoglobinu nad cílovou hladinou stanovenou pro indikaci použití. Doporučuje se pravidelně monitorovat počty trombocytů během prvních 8 týdnů terapie. Před nasazením epoetinu alfa je třeba uvážit a případně léčit všechny ostatní příčiny anémie. K zajištění optimální odezvy na epoetin alfa by měly být zajištěny přiměřené zásoby železa. Velmi vzácně byla pozorována protilátkami zprostředkovaná PRCA po několika měsících až letech subkutánního podávání erythropoetinu. Paradoxní pokles hemoglobinu a rozvoj závažné anémie související s nízkým počtem retikulocytů musí být výzvou k ukončení léčby epoetinem a k provedení testu na anti erythropoetinové protilátky. U pacientů s renální anémií musí tento léčivý přípravek podávat i.v. U hemodialyzovaných pacientů se objevila trombóza arteriovenózní spojky, zejména u pacientů s tendencí k hypotenzii nebo s komplikacemi na arteriovenózních shuntech. U pacientů je doporučena časná revize shuntu a prevence trombózy například podáváním kyseliny acetylsalicylové. Zvýšené hodnoty hematokritu v průběhu terapie epoetinem alfa často přinutí zvýšit dávky heparinu během hemodialýzy. Jestliže heparinová dávka není optimální, dialyzační systém se může ucpat. Je třeba pečlivě zvážit rizika a přínosy zejména u pacientů s nádorovým onemocněním a zvýšeným rizikem cévní trombózy. U pacientů před velkou naplánovanou ortopedickou operací je třeba zvláštní pozornost. Trombotické příhody mohou u této populace znamenat riziko. Je třeba zajistit přiměřenou antitrombotickou profylaxi je třeba zvláštní opatrnosti u pacientů s predispozicí k rozvoji hluboké žilní trombózy. Epoetin alfa by měl být podáván s opatrností pacientům s porfyrií. **Interakce:** Cyklosporin váže na červené krvinky, existuje možnost vzájemné interakce. Při současné léčbě je třeba monitorovat hladinu cyklosporinu v krvi a upravit dávky tohoto cytostatika, jakmile se hodnoty hematokritu zvýší. **Těhotenství a kojení:** U těhotných nebo kojících se použití epoetinu alfa nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky zahrnující žilní a arteriální trombózy, embolie, mozkové příhody a přechodné ischemické ataky. Zvýšení krevního tlaku či zhoršení stávající hypertenze. Bolesti hlavy, nevolnost, artralgie, pyrexie, příznaky podobné chřipce. Zvláštní pozornost je třeba věnovat náhlým bodavým migrenózním bolestem hlavy jako možnému varovnému signálu, že léčba epoetinem alfa může být spojena se zvýšeným rizikem pooperačních trombotických a cévních příhod. **Uchovávaní:** Uchovávejte a převážejte chladeno (2–8°C). **Druh obalu a obsah balení:** 0,3 ml, 0,4 ml, 0,5 ml, 0,75 ml nebo 1 ml v předplněné injekční stříkačce s bezp. krytem jehly nebo bez něho. Chraňte před mrazem. Předplněné stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu (krabici), aby přípravek byl chráněn před světlem. Pro účely ambulantního použití, vyjmutou z chladničky a uchovávat do 25°C po jednorázové období až 3 dní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační čísla:** EU/1/07/410/002, EU/1/07/410/004, EU/1/07/410/006, EU/1/07/410/008, EU/1/07/410/010, EU/1/07/410/015, EU/1/07/410/025, EU/1/07/410/049, EU/1/07/410/051. **Datum registrace:** 28. 8. 2008. **Datum revize textu:** Cerven 2012.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Před předepsáním přípravku se prosím seznáme 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.

1. Data on file Sandoz, 2. EPAR, 3. SPC přípravku Binocrit[®]

Sandoz, s.r.o., Nagano III, U Nákladového nádraží 10, 130 00 Praha 3, Česká republika

telefon: +420 221 421 611, fax: +420 221 421 629, e-mail: office.cz@sandoz.com, web: www.sandoz.cz



SANDOZ
Biopharmaceuticals

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

doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Pužanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha

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

Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2012

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

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

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

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

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. 12. 2012.

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.



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, anémie, 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.

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 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