

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných
radioterapeutických technik

Analysis of Disease-free Survival and Overall Survival in Patients with Luminal A Breast
Cancer Stratified According to TNM

Analýza nákladů na radioterapii v lůžkové péči – hledání vhodných prediktorů pro potřeby
nového prospektivního úhradového modelu





Votrient[®]

pazopanib

**Pokročilý renální karcinom v 1. linii
nebo ve 2. linii po cytokinech¹**



**Vybrané subtypy pokročilého sarkomu
měkkých tkání po chemoterapii¹**

Upozornění: Před předepsáním přípravku si prosím pečlivě přečtěte výčet kontraindikací a nežádoucích účinků v platném souhrnu údajů o přípravku (SPC)

ZKŘÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Votrient 200 nebo 400 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Pazopanibum 200 mg. **INDIKACE:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokyiny pro pokročilé onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pazopanibu u obou indikací je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je doporučeno podávat léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle transamináz a hladin sérového bilirubinu dávku sníženou na 200 mg viz SPC. **Přísnější kritérium se vztahuje na pacienty, u kterých dochází k současnému zvýšení transamináz a bilirubinu během léčby, viz SPC (vyjma Gilbertova sy).** Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinu) zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolované bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. **Jaterní testy je třeba provést před zahájením léčby, ve 3., 5., 7. a 9. týdnu léčby, dále ve 3. a ve 4. měsíci a s doporučením pokračovat v jejich pravidelném monitorování i po 4. měsíci.** **INTERAKCE:** Vzhledem k riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorů protonové pumpy (esomeprazol) viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejzávažnějšími závažnými nežádoucími účinky byly tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie a infarkt

myokardu, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace, píštěl, prodloužení QT intervalu, plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení, tromboembolická nemoc a pneumothorax. **Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí souvisejícímu s léčbou pazopanibem zahrnovaly krvácení, trombotické příhody a střevní perforaci.** Jiné nežádoucí účinky - abnormální jaterní funkce, ischemická cévní mozková příhoda, závažná infekce mohly mít souvislost s úmrtím. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly: průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, nově mikroangiopatická angiotenie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor protein kinázy, ATC kód: L01XE11, inhibitor na receptorech VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR- α a - β , SCF. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se neupravují. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/10/628/001-004. **REGISTRACE:** 14. 6. 2010. **REVIZE TEXTU:** 18. 12. 2013. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a pro renální karcinom je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pro sarkom není úhrada stanovena (přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese www.sukl.cz). Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. Poslední aktualizace potvrzené. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com.

SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 2. 2014.

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

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Votrient (pazopanib), GlaxoSmithKline, 2013.



členská
společnost



Asociace inovativního
farmaceutického průmyslu

Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radioterapeutických technik

Radioterapie vždy patřila a stále patří mezi hlavní léčebné modalitty v moderní onkologické péči. Jejím hlavním cílem je zlepšení výsledků terapie. Stejně jako všechny ostatní účinné metody však má své nežádoucí účinky.

Problematika pozdních a velmi pozdních následků radioterapie se stává stále více aktuální se zlepšováním přežití onkologicky nemocných a se zlepšováním technik radioterapie.

Pokud pozdní a velmi pozdní následky radioterapie vzniknou, dají se jen velmi těžko ovlivnit či zmírnit. Spíše je nutné jim předcházet a myslet na ně v dlouhodobém léčebném sledování. Problematika je o to složitější, že i relativně nízké dávky záření mohou vést k vážným pozdním následkům. U některých onemocnění ovšem není známo, zda existuje přímo úměrný vztah mezi výškou aplikované dávky a následkem. Naopak u jiných typů pozdních následků víme, že jejich vznik je bezprahový, čili i velmi nízké dávky záření mohou tyto komplikace způsobit. K rozvoji pozdních následků také přispívá kombinace s cyto-

statickou léčbou. Velkým problémem studií prokazujících efekt dávky na vznik pozdních následků často bývá rozdílnost použitých radioterapeutických technik a jejich rychlý rozvoj. Techniky použité před více než 10 lety jsou dnes již nahrazeny jinými, přesnějšími, více šetřícími okolní tkáň a orgány.

Možnosti radioterapie lineárními urychlovači s fotonovými svazky záření se zásadně zlepšily v posledním desetiletí a stále se vyvíjejí. Před několika málo lety byla konformní radioterapie, při které se plánuje léčba zářením s pomocí CT, úplnou špičkou. V současné době se u některých diagnóz stává standardem 4D radioterapie zohledňující pohyby nádoru a okolních struktur během radioterapie. Samozřejmostí se stala technika intenzitně modulované radioterapie (IMRT) a volumetrické techniky. Své místo a indikace mají i techniky stereotaktické radioterapie (SBRT). Pro plánování radioterapie se běžně využívá magnetické rezonance či PET vyšetření. Ke kontrole správného nastavení a polohy cílového objemu během ozáření

se používá obrazem řízená radioterapie (IGRT). Mění se i definice cílových objemů. Vše je soustředěno na velmi přesné homogenní nebo cíleně nehomogenní ozáření i geometricky složitých objemů a tím na minimalizaci nežádoucích účinků léčby zářením.

Vzhledem k tomu, jaký pokrok znamenala fotonová terapie v posledních letech a jak se zdokonalují lineární urychlovače, se lze domnívat, že tento druh záření má stále co nabízet.

Současný a budoucí výskyt pozdních následků radioterapie se může lišit od míry výskytu v uplynulých desetiletích právě díky změnám technik záření a režimů chemoterapie. Předchozí výsledky studií s dlouhodobým sledováním mohou mít tedy omezený význam pro pacienty prodávající léčbu nyní. Na velmi pozdní následky onkologické léčby je však nutné myslet nejen v onkologických ambulancích.

*doc. MUDr. Renata Soumarová, Ph.D., MBA
Oddělení radioterapie a onkologie
KOC Nový Jičín*

U pacientek s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu

AFINITOR[®] (everolimus) tablety

... více než zdvojnásobuje přežití bez progresse onemocnění¹

Indikován v kombinaci s exemestanem u postmenopauzálních pacientek s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě NSAI¹



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 s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučena dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučena dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika. * Kontraindikace: hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U 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 ústupu klinických 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 hlášené příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, *deriváty jodu a mateřidousky*. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní 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, *imatinib*, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, *drmedaron*, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** *Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. * Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anemie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgeuzie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, zvracení, vyrážka, svědění, únava, periferní otoky, astenie, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin. * 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:** 21.11.2013. **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, a indikace léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro indikaci léčba pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu nebyla úhrada dosud stanovena.

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

¹ Afinitor, souhrn údajů o přípravku, 11/2013

CZ1403191385/03/2014

Obsah | Contents

Editorial	155
PŘEHLEDY REVIEWS	
Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radioterapeutických technik Very Late Effects of Radiotherapy – Limiting Factor of Current Radiotherapy Techniques Kubeš J., Vítek P., Dědečková K., Ondrová B.	161
Neoadjuvantní chemoradioterapie karcinomu rekta v kombinaci s inhibitory receptoru pro růstový epidermální faktor The Combination of Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Rectal Adenocarcinoma Richter I., Dvořák J., Bartoš J.	166
Prehľad vplyvu polymorfizmov receptora vitamínu D na vznik a progresiu malígneho melanómu Effect of Vitamin D Receptor Polymorphisms on the Development and Progression of Malignant Melanoma Špaková I., Bílečková-Rabajdová M., Zabavníková M., Urban P., Mareková M.	173
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Analysis of Disease-free Survival and Overall Survival in Patients with Luminal A Breast Cancer Stratified According to TNM Analýza celkového přežití a celkového bezpříznakového přežití u pacientek s lumenálním karcinomem A v závislosti na TNM stadiu Borges G. S., Colchon P. H., Staak M. C. Jr., Girardi F., Rosar K. Ch., Zamboni F. M., Grazziotin L. F. S., Rebello J. R., Ribeiro M. A., Felipe G. C., Rovere R. K.	178
Molekulárně cytogenetická analýza chromozomových aberací v buňkách nízkostupňových gliomů a její přínos pro klasifikaci nádoru Molecular Cytogenetic Analysis of Chromosomal Aberrations in Cells of Low Grade Gliomas and Its Contribution for Tumour Classification Lhotská H., Zemanová Z., Kramář F., Lizcová L., Svobodová K., Ransdorfová Š., Bystřická D., Krejčík Z., Hrabal P., Dohnalová A., Kaiser M., Michalová K.	183
Analýza nákladů na radioterapii v lůžkové péči – hledání vhodných prediktorů pro potřeby nového prospektivního úhradového modelu Cost Analysis of Radiotherapy Provided in Inpatient Setting – Testing Potential Predictors for a New Prospective Payment System Šedo J., Blaha M., Pavlík T., Klika P., Dušek L., Büchler T., Abrahámová J., Šrámek V., Šlampa P., Komínek L., Pospíšil P., Sláma O., Vyzula R.	192
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Invertovaný papilóm a jeho zriedkavé formy Inverted Papiloma and Its Rare Forms Bugová G., Jeseňák M., Wallenfels P., Ondrušová B., Hajtman A.	203
Kazuistika pacienta se značně pokročilým a diseminovaným karcinomem žaludku léčeným preparátem S-1 Case Report of a Patient with Advanced and Disseminated Gastric Carcinoma Treated by S-1 Katolická J., Rotnáglová S., Vaníček J.	207

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATIONS

Nádorová onemocnění ve starším věku

Cancer in Elderly
Peters J., Dušek L.

210

Bevacizumab as Second-line Treatment of Glioblastoma – Worth the Effort?

Role bevacizumabu ve druhé linii léčby glioblastomu – zmařené naděje?
Rovere R. K.

219

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech

Makroglosie jako příznak onemocnění kostní dřeně
Eid M., Szturz P., Čermáková Z., Adam Z., Mayer J.

221

Bezplatná distribuce časopisu členům České onkologické společnosti České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně je uskutečněna za podpory společnosti



FASLODEXTM v dávce **500mg**
fulvestrant

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



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU FASLODEX^{*} 250 mg/5 ml

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna předem naplněná injekční stříkačka obsahuje 250 mg fulvestrantum (fulvestrant) v 5 ml injekčního roztoku. **Terapeutické indikace:** Faslodex je indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním, lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu při relapsu onemocnění v průběhu nebo po adjuvantní antiestrogenové terapii nebo progresi onemocnění při léčbě antiestrogeny. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 500 mg jednou měsíčně s dodatečnou dávkou 500 mg po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky; Faslodex má být podáván jako dvě 5 ml injekce a aplikován pomalu nitrovalově po jedné injekci do každé hýždě (1–2 minuty/injekce). **Kontraindikace:** Faslodex je kontraindikován u pacientek se známou přecitlivělostí na účinnou látku nebo pomocné látky přípravku, v těhotenství, při kojení a při závažném poškození jater. Faslodex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících. **Zvláštní upozornění:** u pacientek s mírným až středním poškozením jater, u pacientek se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientek s krvácející diatézou, trombocytopenií či léčených antikoagulancii je třeba užívat Faslodex opatrně. **Interakce:** pacientkám, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP3A4, není nutné upravovat dávku. **Těhotenství a kojení:** Faslodex je kontraindikován v těhotenství a v době kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě vpichu, slabost, nucení na zvracení a zvýšené jaterní enzymy (ALT, AST, ALP). Dále byly hlášeny infekce močových cest, reakce z přecitlivělosti, anorexie, bolesti hlavy, žilní tromboembolismus, návaly horka, zvracení, průjem, zvýšená hladina bilirubinu, vyrážka a bolest v zádech. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při 2–8 °C (v chladničce). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/269/001. **Datum revize textu SPC:** 18. 12. 2013. **Referenční číslo dokumentu:** 18122013API

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek 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 nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registrovaná ochranná známka FASLODEX je majetkem AstraZeneca plc.

© AstraZeneca 2014

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

AstraZeneca 

Cílený výběr pacientů přináší významné prodloužení přežití²



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

ERBITUX pro všechny linie léčby pacientů s wt RAS mCRC^{*1}:

- v 1. linii v kombinaci s oběma standardními režimy FOLFIRI a FOLFOX¹

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok

Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS 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 relabujícího 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 nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí**

účinky: Velmi časté ($\geq 1/10$): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, 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. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 - 8°C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 03/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

^{*}) mCRC = metastazující kolorektální karcinom, wt RAS = KRAS a NRAS exony 2, 3 a 4 divoká forma (wild-type, wt)

Reference: 1. SPC Erbitux. 2. Heinemann V, et al. Oral presentation at the European Cancer Congress 2013, September 28. Abstract No: LBA17

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

Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radioterapeutických technik

Very Late Effects of Radiotherapy – Limiting Factor of Current Radiotherapy Techniques

Kubeš J.^{1,2}, Vítek P.^{1,2}, Dědečková K.¹, Ondrová B.¹

¹ Proton Therapy Center Czech s.r.o., Praha

² 1. LF UK v Praze

Souhrn

Východiska: Velmi pozdní následky radioterapie vznikají s odstupem desítek let po ozáření. Jejich vznik je indukován nízkými dávkami ionizujícího záření (již od 4 Gy/ozářovací série) a jejich klinické projevy je obtížné odlišit od onemocnění vzniklých u jedinců, kteří léčeni zářením nebyli. Dlouhý časový odstup od ozáření komplikuje určení kauzální souvislosti mezi ozářováním a nežádoucím účinkem. Tyto nežádoucí účinky často nejen snižují kvalitu života nemocných, ale vedou i k předčasně morbiditě i mortalitě a představují značné náklady pro zdravotnické a sociální systémy. **Cíl:** Článek shrnuje poznatky o nejčastějších velmi pozdních následcích radioterapie, mezi které patří zejména kardiotoxicita, CNS toxicita, pneumotoxicita, renální toxicita a sekundární malignity. Diagnózami, u kterých je tato problematika nejvíce akcentována, jsou nádory v dětském věku, maligní lymfomy, nádory varlat, nádory CNS. Obecně platí, že riziko vzniku velmi pozdních následků radioterapie (RT) musí být zvažováno u všech nemocných, kteří jsou ozářováni v relativně nízkém věku a mají vysokou šanci na dlouhodobé přežívání. Riziko velmi pozdních následků RT je také jedním ze zásadních faktorů pro limitované užívání RT v léčbě nezhoubných lézí, kdy je předpokládána dlouhá doba života pacienta, ať se jedná např. o benigní nádory (glomus tumory, neurofibromy, desmoid, hemangiomy), nebo o jiné nezhoubné léze (arterio-venózní malformace). Jedinou v současnosti známou prevencí těchto velmi pozdních nežádoucích účinků je minimalizace dávek na kritické struktury na co možná nejnížší dosažitelnou míru.

Klíčová slova

radioterapie – nežádoucí účinky – kardiotoxicita – neurotoxicita

Summary

Background: Very late effects of radiotherapy occur within decades after the initial exposure. Their development is induced by low doses of ionizing radiation (from 4 Gy per radiation series) and their clinical manifestations are difficult to distinguish from other independent diseases diagnosed in individuals not formerly treated with radiation. A long time period from the exposure confounds any causal relationships between radiation and adverse events. Still, these side effects not only reduce the patients' quality of life but also lead to an early morbidity and mortality, hence generating significant costs in health-care and social systems. **Purpose:** This article summarizes findings about the most common very late consequences of radiotherapy, which include cardiotoxicity, CNS toxicity, pneumotoxicity, renal toxicity and secondary malignancies. This issue is crucial in the group of children cancer patients, malignant lymphomas, testicular tumors and CNS tumors. Generally, the risk of very late effects of radiotherapy (RT) should be considered in all patients irradiated at a relatively early age with a high chance of long-term survival. The risk of very late effects of RT is also one of the key limiting factors in the use of RT in the treatment of patients with benign lesions with long-term survival expectation, e.g. in patients with glomus tumors, neurofibromas, desmoid tumors or hemangiomas or other benign lesions (arterio-venous malformations). Currently, the only known prevention of these very late adverse effects is to minimize the dose to critical structures to the lowest achievable level.

Key words

radiotherapy – adverse effect – heart disease – brain injury

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. Jiří Kubeš, Ph.D.

Proton Therapy Center Czech s. r. o.
Budínova 2437/1a
180 00 Praha 8
e-mail: jiri.kubes@ptc.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 2. 2014

Přijato/Accepted: 5. 3. 2014

Úvod

Léčba ionizujícím zářením je prakticky vždy spojena s nežádoucími účinky, které přicházejí časně (akutní následky – během léčby a do tří měsíců po jejím ukončení), s výraznějším odstupem (pozdní – v horizontu měsíců až let) a za velmi dlouhou dobu (velmi pozdní následky – v horizontu desítek let). Akutní následky jsou známy velmi dobře, umíme je předvídat i léčit a v současnosti nepředstavují v radiační onkologii zásadní problém. Pozdní následky jsou těž poměrně silně ukotveny v povědomí aplikujících odborníků, umíme odhadovat jejich pravděpodobnosti, ale obvykle nejsme schopni je po jejich vzniku léčit. Limitujeme pouze pravděpodobnost jejich vzniku, obvykle v kontextu relativně krátké doby po ukončení terapie (pět let). Velmi pozdní následky jsou brány mnohem méně v úvahu, zejména proto, že časový odstup desítek let mezi příčinou a následkem je mimo časový horizont osobní zkušenosti aplikujícího lékaře. Přitom se u řady nemocných jedná o život ohrožující stavy, které zkracují přežití onkologicky nemocných a představují značné náklady pro zdravotnické systémy. V dřívějších dobách nebyla tato problematika příliš aktuální, protože dlouhodobě přežívajících po onkologické léčbě bylo poměrně malé procento. S dosaženým pokrokem v onkologické léčbě celkově je tento problém čím dál významnější.

Pro analýzu velmi pozdních následků radioterapie je třeba se zaměřit na nemocné, u kterých byla radioterapie aplikována v relativně mladém věku a pro onemocnění, která mají relativně dobrou prognózu. Doba sledování nemocných musí být dostatečně dlouhá, tj. více než 10 let. Sledovanými velmi pozdními nežádoucími účinky jsou sekundární malignity a orgánové dysfunkce, zejména poruchy kognitivních funkcí, dysfunkce štítné žlázy, kardiomyopatie a ischemická choroba srdeční (ICHS), plicní fibróza a nefropatie. Diagnózy, na které je třeba se zaměřit, jsou pediatrické malignity obecně, maligní lymfomy, nádory varlat (zejména seminomy), nádory prsu u mladších žen a mozkové nádory.

Kardiotoxicita

Onemocnění srdce indukované ozařováním (radiation induced heart disease – RIHD) je jedním z nejzávažnějších a nejlépe doložených velmi pozdních následků radioterapie. V kombinaci s moderními léčivými, jako jsou antracykliny či některé biologické přípravky, může v budoucnu vést k významným problémům u vyléčených onkologických nemocných. RIHD se manifestuje jako akcelerovaná ateroskleróza srdečních tepen, perikardiální a myokardiální fibróza, poruchy vedení rytmu a postižení srdečních chlopní. Postižení má progresivní charakter a je prokázána závislost na dávce a objemu. Patofyziologie RIHD je zatím nejasná a hlavní role se přičítá dysfunkci endotelu s následným profibrotickým a prozánětlivým stavem [1], který po akutní fázi predisponuje cévy k ateroskleróze a stenózám. Patologie kardiovaskulárního postižení je prokazatelná až za mnoho let po radioterapii. Většina problémů je způsobena progresí koronární aterosklerózy, a to i za absence jiných rizikových faktorů. Patologickým nálezem je hyperplazie intimy a depozita kolagenu v cévní stěně. Jev není omezen pouze na koronární tepny. Tyto nálezy jsou patrné např. v karotidách po proběhlé radioterapii [2]. Depozita kolagenu jsou pozorována též v srdečních chlopních a jsou důvodem těžkých chlopenních vad [3].

Dlouhodobé sledování lidí ozařených při výbuchu atomové bomby v Japonsku ukázalo, že i aplikace nízkých dávek záření zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění [4]. Extenzivní epidemiologické studie prokázaly, že i dávky nižší než 5 Gy vedou k výraznému nárůstu morbidit a mortality na kardiovaskulární onemocnění [5].

RIHD u karcinomu prsu

Hodnocení vychází ze srovnání kardiální morbidit a mortality u žen s pravostranným a levostranným onemocněním. Dřívější práce hodnotící výsledky historických radioterapeutických technik [6] popisují 62% zvýšení kardiální mortality u žen s levostrannou radioterapií stěny hrudní či prsu. Se zlepšováním radioterapeutických technik se rozdíl vymazal – analýza publikovaná Sharonem

et al zaznamenala rozdílnou mortalitu pouze u žen léčených do roku 1970. Zajímavé je, že se mortalita začala lišit až po osmém roce sledování [7]. Na jedné straně je zřejmé, že ozaření srdce je toxické a přispívá ke kardiální morbiditě i mortalitě. Na druhé straně – moderní radioterapeutické techniky tento rozdíl eliminují. Nicméně v neselektované skupině žen se tyto rozdíly mohou stírat – bylo by nutné zjistit výsledky pro ženy léčené ve věku pod 40 let a s po léčebným sledováním 15–20 let. Kromě toho do hry vstupují v moderní době další kardiotoxické faktory, jako jsou antracykliny a biologická terapie. Snaha o redukci dávky na srdce u mladých žen při ozařování levé stěny hrudní/prsu je častá a využívá se např. technika ozařování při zadržném dechu či protonová radioterapie.

RIHD a maligní lymfomy

Kardiotoxicita nízkých dávek záření v horizontu desítek let je dobře dokumentována v literatuře. Jedná se zejména o chlopenní vady, kardiomyopatie, poruchy převodního systému a perikardiální abnormality. Jak prokázali Schellong et al [8] na souboru 1 132 nemocných léčených v dětství radioterapií pro Hodgkinův lymfom, byla pro dávku 36 Gy na mediastinum kumulativní incidence RIHD 21 %, s jasnou závislostí na aplikované dávce záření. Asymptomatická regurgitace aortální chlopně byla pozorována echokardiograficky u pacientů léčených v minulosti pro Hodgkinův lymfom radioterapií mediastina u 60 % nemocných a středně těžká až těžká vada byla prokázána u 15 % nemocných [9]. Zvýšené riziko kardiovaskulárních potíží bylo prokázáno i u dospělých nemocných. Hull et al prokázali na souboru 415 nemocných léčených pro Hodgkinův lymfom při mediánu sledování 11,2 roku 8,42násobně vyšší riziko vzniku chlopenních vad [10]. Toto riziko korelovalo pouze s použitím radioterapeutické techniky dodávající vyšší dávku na srdce.

Kardiotoxicita i nízkých dávek ionizujícího záření je nesporná. V současnosti neexistuje žádná jiná možnost, jak zabránit jejímu vzniku, kromě redukce dávky na srdce v průběhu radioterapie na nej-

nižší možnou míru, zejména u mladých nemocných s vysokou šancí na vyléčení.

Stenózy velkých cév

Stejně jako u srdečních cév je ateroskleróza indukována i v karotidách. Lam et al [11] srovnávali incidenci stenóz karotid u pacientů po radioterapii nazofaryngeálního karcinomu se srovnatelnou skupinou pacientů s nazofaryngeálním karcinomem před terapií. Zatímco před léčbou byla stenóza detekována u 21 % pacientů, po léčbě to bylo u 79 % pacientů. Stenózy velkých cév však vznikají i po nízkých dávkách radioterapie [12].

Redukce dávek na velké cévy je v současnosti při zachování cílových objemů zřejmě mimo možnosti jakékoliv radiotherapeutické techniky. Je však nutné s tímto nežádoucím účinkem počítat v poléčebném sledování a seznámit s tímto rizikem jak nemocného, tak lékáře jiných odborností.

CNS Toxicita

Vyšší pravděpodobnost cévních mozkových příhod po radioterapii CNS

V souladu s výše uvedeným poškozením cév po radioterapii bylo prokázáno 8násobné zvýšení rizika iktu u dětí, které prodělaly ozařování CNS. Medián doby výskytu iktu byl 4,6 roku při mediánu doby sledování 6,3 roku [13]. Riziko je lineárně závislé na dávce a po ozaření je kumulativní riziko 2 % a 4 % po 5, resp. 10 letech [14].

Neurokognitivní deficit

Strukturami nejvíce odpovědnými za zhoršování neurokognitivních funkcí jsou hippocampus a periventrikulární zóna. Neuronální buňky v těchto oblastech jsou schopny sebeobnovy a vznikají z nich neurony, astrocyty a oligodendrocyty [15]. Ozaření hippocampu vede ke ztrátě neuronálních kmenových buněk, které je závislé na aplikované dávce [16]. Experimentální práce na myších modelech prokázaly, že neuronální kmenové buňky jsou extrémně citlivé na velmi nízké dávky záření (menší než 2 Gy celkové dávky) [17]. S tím jsou v souladu klinická pozorování ukazující, že k poškození neurokognitivních funkcí stačí překvapivě nízké dávky záření. Gondi et al [18] prokázali, že dávka vyšší než

7,3 Gy na 40 % obou hippocampů je spojena s významným narušením kognitivních funkcí u pacientů léčených frakcionovanou radioterapií pro nízké maligní gliomy. U dětí léčených radioterapií je pokles intelektu nejmarkantnější a nejlépe zdokumentovaný [19]. Redmond et al [20] publikovali prospektivní studii hodnotící vztah mezi dávkou radiace na oblasti mozku s výskytem neuronálních progenitorových buněk a výsledky neuropsychologického testování. Autoři prokázali statisticky významné zhoršení ve všech neuropsychologických testech s výjimkou slovní výkonnosti. Motorické schopnosti se zhoršovaly se stoupající dávkou na hippocampus, verbální schopnosti s rostoucí dávkou na mozeček a vizuální percepce se stoupající dávkou na temporální lalok.

Zhoršení neurokognitivních funkcí se netýká pouze nemocných s mozkovými nádory. Hsiao et al analyzovali zhoršení neurokognitivních funkcí u nemocných léčených pro nazofaryngeální karcinom technikou IMRT (intensity modulated radiation therapy). Významné zhoršení bylo pozorováno u 75 % nemocných, se závislostí na dávce aplikované na temporální lalok [21].

Stejně jako u kardiotoxicity platí, že neexistuje terapie těchto nežádoucích účinků. Jedinou možností je maximální redukce dávek na kritické struktury u všech diagnóz, kde předpokládáme dlouhodobé přežití. V současné době se o technikách chránících hippocampus uvažuje i u paliativní terapie [22,23] – existuje tedy široká shoda, že pokud je to bezpečně možné, mají být tyto struktury chráněny co možná nejvíce. Problémem je to, že se nejedná o jedinou citlivou strukturu v dané lokalitě a dávkové limity jsou velmi nízké a obtížně dosažitelné. Maximální šetření může být dosaženo technikami protonové radioterapie – ta se jeví jako nejvhodnější u dětí nebo mladých nemocných s dobrou prognózou, neboť obvykle redukuje dávku na kontralaterální či vzdálenější struktury na nulu. V ostatních případech je na místě – při přijatelné prognóze nemocných – některá z moderních technik fotonové léčby, jako je radioterapie na stereotaktických přístrojích nebo rotační IMRT.

Plicní toxicita

O velmi pozdní toxicitě radioterapie na plicní tkáni je toho známo velmi málo. U dětí je radioterapie na oblast plic spojena s plicní fibrózou (RR 4,3, $p = 0,001$), nutností oxygenoterapie (RR 1,8, $p < 0,001$), recidivujícími pneumoniemi (RR 2,2, $p = 0,001$) a chronickým kašlem (RR 2,0, $p < 0,001$) [24].

U pacientů s Hodgkinovým lymfomem byla popsána incidence pozdní plicní toxicity 8 % [25]. Výkonnost pacientů léčených chemoterapií a radioterapií je pět let od terapie statisticky významně nižší, patrně v důsledku kombinace kardiální toxicity a ventilační poruchy [26].

Renální toxicita

Velmi pozdní renální toxicita je popsána v několika situacích. Fossa et al popsali subklinické zhoršení renálních funkcí po léčbě germinálních nádorů. Toto zhoršení souviselo s dávkami nižšími než 20 Gy aplikovanými i na relativně malou část ledvin [27]. Chronická renální dysfunkce je popsána též u pacientů po TBI. Je poměrně jasně dokladována závislost na BED (16 Gy₂ při α/β 2,5, tj. dávka přibližně 10 Gy/5 frakcí) [28]. Rovněž epidemiologické studie populace přeživší výbuch atomové bomby prokázaly jasnou asociaci velmi nízkých dávek a chronického renálního selhávání [29]. Zde se znovu ukazuje, že i poměrně nízké dávky ionizujícího záření vedou v horizontu desítek let k orgánové dysfunkci [30]. Zajištění co nejnižších dávek je tedy vysoce žádoucí.

Sekundární malignity

Sekundární malignity jsou nejobávanejším a nejznámějším velmi pozdním následkem radioterapie. Švédská studie [31] prokázala výskyt sekundárních malignit u 6,7 % nemocných s testikulárními nádory. Výskyt byl vyšší u pacientů se seminomy a jednalo se zejména o druhotné nádory gastrointestinálního traktu a močového měchýře. Předpokládá se, že hlavní příčinou je terapie samotná, i když může existovat primárně zvýšené riziko. Jiná recentní práce hodnotila výskyt sekundárních malignit u dětí či mladistvých léčených radioterapií. U rozsáhlého souboru 7 257 jedinců a mediánu doby sledování 7,58 roku byl

výskyt sekundárních malignit u 0,5 % nemocných [32]. Hodnocení 1 524 nemocných s Hodgkinovým lymfomem ukázalo 20letou kumulativní pravděpodobnost sekundární malignity 14,9 %. Statisticky významný byl nárůst karcinomu prsu ve skupině léčené radioterapií. Nárůst jiných solidních nádorů, jako jsou jiné lymfomy nebo karcinom plic, byl prokázán jak u nemocných léčených radioterapií, tak samotnou chemoterapií [33].

Je pravděpodobné, že ne všechny sekundární zhoubné nádory jsou indukované léčbou – část může odrážet vrozenou či získanou vyšší citlivost ke vzniku malignity. Část však je nepochybně indukována radioterapií. Vzhledem ke stochastickému charakteru účinků ionizujícího záření při indukci nádorů je opět nejrozumnější cestou minimalizace dávek záření nejen na kritické orgány, ale též integrálních dávek. Zde vyvstává otázka dlouhodobých efektů moderních technik fotonové terapie, které redukuje dávky na kritické orgány za cenu významného zvýšení integrální zátěže nízkými dávkami. U protonové radioterapie, která se nabízí jako možné východisko díky redukci integrální dávky, existovaly obavy z možného negativního vlivu sekundárních neutronů. Výskyt sekundárních malignit po fotonové nebo protonové radioterapii hodnotili Chung et al [34]. U 1 116 nemocných byla při mediánu doby sledování zjištěna sekundární malignita u 5,2 % nemocných léčených protony a 7,5 % nemocných léčených fotony. Jak autoři uzavírají, není výskyt indukovaných nádorů po protonové radioterapii horší než po fotonové léčbě. Kromě toho technologie skenování tužkovým svazkem redukuje množství sekundárních neutronů na hladiny řádově nižší než pro IMRT techniky využívající vyšších energií.

Závěr

Velmi pozdní následky radioterapie jsou dobře zdokumentované na úrovni retrospektivních hodnocení a je nutné je brát v úvahu při stanovení léčebné strategie, zejména u nemocných s předpokládanou dobou dožití v řádu desítek let. Z časových důvodů nelze předpokládat jinou hladinu důkazů o jejich existenci, např. formou randomizované stu-

die. Velmi významná je skutečnost, že výskyt těchto nežádoucích účinků nedosahuje platů – s časem stále lineárně roste [35]. Velmi pozdní následky RT jsou indukované již velmi nízkými dávkami, jejich vznik v současnosti zřejmě nelze ovlivnit, představují značné náklady pro zdravotní systémy a významně ovlivňují kvalitu života nemocných. Sekundární malignity jsou nejobávanějším nežádoucím účinkem, kvalitu života a přežití však mohou více omezovat ostatní nežádoucí efekty. Maximální redukce dávek v souladu s principem ALARA (as low as reasonable achievable) je nutná. Z výše uvedených dat se zdá, že techniky moderní fotonové radioterapie nemohou z fyzikální podstaty řešit uvedené velmi pozdní nežádoucí efekty (dávky indukující poškození jsou příliš nízké a zvýšení integrální dávky je z dlouhodobého hlediska nežádoucí). Moderní konvenční fotonová terapie neumožňuje další významnější snižování dávek na rizikové orgány. Naopak při užití některých moderních technik fotonové RT z více polí (např. technika IMRT, včetně pohybové IMRT) může docházet k navýšení objemu tkáně ozářené dávkou sice relativně nízkou a nevýznamnou z hlediska vývoje akutní toxicity, ale nezanedbatelnou z hlediska rizika rozvoje pozdní toxicity. Současná konvenční fotonová RT již narazila na svůj fyzikální limit a nedá se předpokládat, že další technologický vývoj zásadně pomůže v dalším snižování dávek na rizikové orgány.

U dětí a mladých nemocných se tedy nabízí protonová radioterapie jako léčba volby, neboť jako jediná splňuje podmínku úplné eliminace dávek na vybrané kritické orgány. Vyšší vstupní náklady na protonovou léčbu se tak vracejí v úspore na léčbě nežádoucích účinků a výsledkem je reálné šetření nákladů, jak již bylo prokázáno u dětských nádorových onemocnění [36].

Literatura

1. Wang J, Boerma M, Fu Q et al. Significance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early and delayed radiation enteropathy. *World J Gastroenterol* 2007; 13(22): 3047–3055.
2. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996; 27(8): 766–773.
3. Keefe DL. Cardiovascular emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27(3): 244–255.

4. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950–2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 2012; 177(3): 229–243.
5. Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat Res* 2008; 169: 99–109.
6. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12(3): 447–453.
7. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(6): 419–424.
8. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(6): 1145–1152. doi: 10.1002/pbc.22664.
9. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(4): 743–749.
10. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290(21): 2831–2837.
11. Lam WW, Leung SF, So NM et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer* 2001; 92(9): 2357–2363.
12. Patel DA, Kochanski J, Suen AW et al. Clinical manifestations of non coronary atherosclerotic vascular disease after moderate dose irradiation. *Cancer* 2006; 106(3): 718–725.
13. Campen CJ, Kravick SM, Kasner SE et al. Cranial irradiation increases risk of stroke in pediatric brain tumor survivors. *Stroke* 2012; 43(11): 3035–3040. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.661561.
14. Mueller S, Sear K, Hills NK et al. Risk of first and recurrent stroke in childhood cancer survivors treated with cranial and cervical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(4): 643–648. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.03.004.
15. Gage FH, Kempermann G, Palmer TD et al. Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. *J Neurobiol* 1998; 36(2): 249–266.
16. Bellinzona M, Gobbel GT, Shinohara C et al. Apoptosis is induced in the subependyma of young adult rats by ionizing irradiation. *Neurosci Lett* 1996; 208(3): 163–166.
17. Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR et al. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res* 2003; 63(14): 4021–4027.
18. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP et al. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(2): 348–354. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.031.
19. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A et al. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004; 5(7): 399–408.
20. Redmond KJ, Mahone EM, Terezakis S et al. Association between radiation dose to neuronal progenitor cell niches and temporal lobes and performance on neuropsychological testing in children: a prospective study. *Neuro Oncol* 2013; 15(3): 360–369. doi: 10.1093/neuonc/nos303.
21. Hsiao KY, Yeh SA, Chang CC et al. Cognitive function before and after intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective

- study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(3): 722–726. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.080.
22. Awad R, Fogarty G, Hong A et al. Hippocampal avoidance with volumetric modulated arc therapy in melanoma brain metastases – the first Australian experience. *Radiat Oncol* 2013; 8: 62.
 23. Kazda T, Pospíšil P, Doleželová H et al. Whole brain radiotherapy: consequences for personalized medicine. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 18(3): 133–138.
 24. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 2010; 174(6): 840–850. doi: 10.1667/RR1903.1.
 25. Brusamolino E, Baio A, Orlandi E et al. Long-term events in adult patients with clinical stage IA–IIA non-bulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin Cancer Res* 2006; 12(21): 6487–6493.
 26. Busia A, Laffranchi A, Viviani S et al. Cardiopulmonary toxicity of different chemoradiotherapy combined regimens for Hodgkin's disease. *Anticancer Res* 2010; 30(10): 4381–4387.
 27. Fossa SD, Aass N, Winderen M et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 222–228.
 28. Kal HB, VAN Kempen-Hartevelde ML. Induction of severe cataract and late renal dysfunction following total body irradiation: dose-effect relationships. *Anticancer Res* 2009; 29(8): 3305–3309.
 29. Adams MJ, Grant EJ, Kodama K et al. Radiation dose associated with renal failure mortality: a potential pathway to partially explain increased cardiovascular disease mortality observed after whole-body irradiation. *Radiat Res* 2012; 177(2): 220–228.
 30. Valentová M, Mladosičová B. Coronary heart disease and hypertension as late effects of testicular cancer treatment – a minireview. *Klin Onkol* 2011; 24(1): 18–22.
 31. Hemminki K, Liu H, Sundquist J. Second cancers after testicular cancer diagnosed after 1980 in Sweden. *Ann Oncol* 2010; 21(7): 1546–1551. doi: 10.1093/annonc/mdp562.
 32. Harbron RW, Feltbower RG, Glaser A et al. Secondary malignant neoplasms following radiotherapy for primary cancer in children and young adults. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 31(3): 259–267. doi: 10.3109/08880018.2013.838723.
 33. Cellai E, Magrini SM, Masala G et al. The risk of second malignant tumors and its consequences for the overall survival of Hodgkin's disease patients and for the choice of their treatment at presentation: analysis of a series of 1524 cases consecutively treated at the Florence University Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(5): 1327–1337.
 34. Chung CS, Yock TI, Nelson K et al. Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(1): 46–52. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.030.
 35. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1572–1582.
 36. Mailhot Vega RB, Kim J, Bussi re M et al. Cost effectiveness of proton therapy compared with photon therapy in the management of pediatric medulloblastoma. *Cancer* 2013; 119(24): 4299–4307. doi: 10.1002/cncr.28322.

Neoadjuvantní chemoradioterapie karcinomu rekta v kombinaci s inhibitory receptoru pro růstový epidermální faktor

The Combination of Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Rectal Adenocarcinoma

Richter I.¹, Dvořák J.², Bartoš J.¹

¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Karcinom rekta se liší od karcinomu tlustého střeva vyšší četností lokálních recidiv. Výskyt lokálních recidiv lze snížit radioterapií. Předoperační chemoradioterapie prokázala lepší léčebné výsledky a nižší toxicitu než léčba pooperační. Jako potenciace se používá 5-fluorouracil nebo capecitabin. Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) hraje důležitou úlohu pro zachování normální funkce při reparaci zdravých epidermálních tkání. Klinické studie s neoadjuvantní chemoradioterapií prokázaly u pacientů s adenokarcinomy se zvýšenou expresí EGFR nižší výskyt patologické kompletní remise a kratší přežití pacientů. S rozvojem molekulární biologie proběhlo několik klinických studií, které hodnotily kombinaci neoadjuvantní chemoradioterapie a anti-EGFR cílené léčby, s cílem zlepšit léčebné výsledky. Zatím tento postup nepatří k léčebným standardům.

Klíčová slova

adenokarcinom rekta – chemoradioterapie – monoklonální protilátky – receptor pro epidermální růstový faktor

Summary

Rectal adenocarcinoma, in contrast to colorectal carcinoma, is typical of its high local recurrence rate. Radiotherapy is proved to reduce the incidence of recurrences. Neoadjuvant chemoradiotherapy demonstrated better treatment results than adjuvant chemoradiotherapy. Standard cytotoxic agents involved in combination therapy are 5-fluorouracil or capecitabin. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is supposed to play an important role in cell-cycle regulation, proliferation, differentiation, and surviving of normal epithelial tissues. EGFR overexpression in patients with rectal adenocarcinoma is associated with radioresistance of malignant tissues, lower rates of pathological complete response after neoadjuvant chemoradiation and generally poor survival. There are many clinical studies describing combination of neoadjuvant chemoradiotherapy with EGFR inhibitors, however, this regimen has not gained an acceptance as a standard of treatment.

Key words

rectal cancer – chemoradiotherapy – monoclonal antibodies – epidermal growth factor receptor

Práce byla podpořena Vědeckou radou Krajské nemocnice Liberec, a. s.

This work was supported by the Scientific Council of the Regional Hospital Liberec, plc.

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. Igor Richter
Onkologické oddělení
Krajská nemocnice Liberec, a. s.
Husova 10
460 63 Liberec
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 1. 2014
Přijato/Accepted: 6. 5. 2014

Neoadjuvantní léčba karcinomu rekta

Karcinom rekta je v literatuře řazen po stránce epidemiologické, etiologické a histologické do skupiny kolorektálního karcinomu. Léčebný postup karcinomu rekta ale není totožný s léčebným postupem karcinomu tlustého střeva. Zhoubné nádory konečníku mají častější výskyt lokálních recidiv a vzdálených metastáz, s vyšší frekvencí postižení plic. Tato skutečnost souvisí s anatomickým uložením konečníku v pánevní oblasti a jeho těsným vztahem k pánevním strukturám [1]. Lokální recidivy karcinomu rekta se u I. klinického stadia vyskytují v 5–10 %, u II. stadia ve 25–30 % a u III. stadia ve více než 50 % [2]. Riziko lokální recidivy lze zmenšit radioterapií. Rozsáhlá metaanalýza 22 klinických studií od roku 1987 hodnotila postavení jak předoperační radioterapie (6 350 pacientů), tak i pooperační radioterapii (2 157 pacientů) v porovnání se samostatným chirurgickým výkonem. Zařazení předoperační i pooperační radioterapie prokázalo významný pokles výskytu lokální recidivy v pěti i v deseti letech ve srovnání se samotnou chirurgickou léčbou. Předoperační radioterapie statisticky významně snižuje riziko lokální recidivy u pacientů, u kterých byla aplikována biologicky účinná dávka ≥ 30 Gy. Nebyly zaznamenány rozdíly v celkovém přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených radioterapií ve srovnání se samostatným chirurgickým výkonem [3]. Zevní radioterapie je indikována pro zhoubné nádory rekta s proximální hranicí ve vzdálenosti lokalizované kolonoskopicky cca 20–25 cm od anu. Jedná se o lokalizaci karcinomů, které jsou lokalizovány v mezorektu a jejichž regionální lymfatika jsou v oblasti pánve, a je tedy možné ozářit je v jednom cílovém objemu [4]. V současné době má v léčbě karcinomu konečníku největší uplatnění předoperační neboli neoadjuvantní chemoradioterapie. Hlavním smyslem neoadjuvantní chemoradioterapie je umožnit dosažení negativního cirkumferenčního laterálního okraje (circumferential resection margin – CRM) při následně totální mezorektální excizi (total mesorectal excision – TME). Předoperační radioterapie je indikována u nemocných

s tumorem T3–4, při postižení lymfatických uzlin, u nízké sedících tumorů, u hraničně resekabilních nebo neresekabilních nádorů s cílem dosažení operability [4]. Nejčastěji se indikuje normofrakcionační režim ($5 \times 1,8$ – $2,0$ Gy/týden). V případě stenózujících tumorů s rizikem střevní neprůchodnosti je indikováno provedení odlehčující stomie. Zkrácené režimy radioterapie 5×5 Gy/týden do celkové dávky 25 Gy s časnou operací lze zvážit u pacientů ve vyšším věku, při krvácejícím tumoru. Nelze očekávat downstaging, proto není režim vhodný pro hraničně operabilní tumor. Lze předpokládat lepší compliance pacientů. Předoperační ozáření v porovnání s pooperační léčbou má některé výhody. Předoperační léčba může být spojena s redukcí nádorového objemu s následným ulehčením resekčního výkonu. Teoreticky se zvyšuje pravděpodobnost dosažení sfinkter šetřícího výkonu. Dvě metaanalýzy ale nepotvrdily tuto skutečnost ve smyslu zachování svěrače [5,6]. Z radiobiologického hlediska je neoperovaná tkáň tumoru lépe prokrvená a oksyložená, s následně zvýšenou senzitivitou k radioterapii [7]. Při předoperační radioterapii je také menší riziko přesunu kliček tenkého střeva do ozářovacího objemu a je lepší compliance pacientů. Nevýhodou předoperační radioterapie je neznalost patologického rozsahu onemocnění, která může vést k nadbytečné indikaci radioterapie u časnějších stadií. Teoretický předpoklad ukazující výhody předoperačního ozáření ve srovnání s pooperačním ozářením dokumentuje největší klinická studie III. fáze (CAO/ARO/AIO-94) s 11letým sledováním pacientů. Klinická studie hodnotila 822 pacientů s klinickým stadiem II a III. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k předoperační chemoradioterapii nebo k chemoradioterapii. V rámci předoperační chemoradioterapie byla aplikována dávka 50,4 Gy v 28 frakcích, 5krát týdně. Pooperační chemoradioterapie byla aplikována ve stejném léčebném režimu, navíc byl ale použit boost 5,4 Gy ve třech frakcích na oblast lůžka nádoru. Léčba byla potencována v obou ramenech podáním 5-fluoracilu (5-FU). Nemocní léčení předoperační chemoradioterapií měli významně nižší výskyt lo-

kálních recidivy (6 % vs 13 %, $p = 0,006$). Celkové přežití, jako primární cíl studie, bylo podobné v obou ramenech. Akutní toxicita stupně 3 a 4 byla významně vyšší u nemocných léčených pooperační chemoradioterapií (40 % vs 27 %, $p = 0,001$), podobně i chronická toxicita byla vyšší u pacientů s pooperační léčbou (24 % vs 14 %, $p = 0,01$). Gastrointestinální toxicita byla hlavním typem akutní toxicity v průběhu chemoradioterapie [8]. Zlepšení v lokální kontrole onemocnění přetrvávalo i po 11 letech sledování. Desetiletá kumulativní incidence lokální recidivy byla významně nižší u pacientů léčených předoperační chemoradioterapií (7,1 % vs 10,1 %, $p = 0,048$). Desetileté celkové přežití bylo beze změn v obou skupinách, podobně i přežití bez známek nemoci nebo četnost výskytu vzdálených metastáz [9].

Potenciace radioterapie chemoterapií

V současné době je radioterapie potencována současným podáním 5-FU nebo kapecitabinu. Proběhlo několik klinických studií, které hodnotily samostatnou radioterapii s konkomitantní chemoradioterapií. Klinická studie EORTC 22921 hodnotila 1 011 pacientů s resekabilním karcinomem rekta rozsahu T3 nebo T4 ve čtyřech léčebných ramenech:

- a) samostatná předoperační radioterapie,
- b) předoperační radioterapie a adjuvantní chemoterapie,
- c) samostatná předoperační chemoradioterapie,
- d) předoperační chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie.

Předoperační chemoradioterapie prokázala ve srovnání s předoperační radioterapií významně nižší výskyt lokálních recidiv a vyšší procento léčebné odpovědi [10]. Studie prokázala statisticky nevýznamný 4% rozdíl v OS ve prospěch ramen s adjuvantní chemoterapií při mediánu sledování 5,4 roku ($p = 0,12$). Novější data prokázala významný rozdíl v OS po přidání adjuvantní chemoterapie jenom u stadia pT0–2. Adjuvantní chemoterapie neměla vliv na výskyt lokálních recidiv [11]. Další klinická studie FFCD 9203 hodnotila 762 pacientů

s karcinomem rekta rozsahu T3 nebo T4. Nemocní byli léčeni předoperační radioterapií 45 Gy v 25 frakcích nebo předoperační chemoradioterapií ve stejné dávce s potenciací 5-FU. Chemoradioterapie prokázala významně nižší výskyt lokálních recidiv (8,1 % vs 16,5 %), významně vyšší počet kompletních patologických remisí (11,4 % vs 3,6 %). OS nebylo ovlivněno. Toxicita stupně 3 a 4 byla významně vyšší u nemocných léčených chemoradioterapií (14,6 % vs 2,7 %) [12]. V roce 2009 byla publikována metaanalýza hodnotící předoperační radioterapii s chemoradioterapií. Předoperační chemoradioterapie statisticky významně snížila incidenci lokálních recidiv a počet kompletních patologických remisí. Současně bylo vyšší procento toxicity při léčbě chemoradioterapií. OS nebylo ovlivněno [13]. Kapecitabin byl také hodnocen v klinických studiích. Potenciace neoadjuvantní radioterapie neprokázala horší léčebné výsledky než potenciace 5-FU [14,15]. Oxaliplatin byla podobně hodnocena v několika studiích [15–18]. Pouze jediná klinická studie – CAO/ARO/AIO-04 – prokázala významně vyšší procento patologické kompletní remise po přidání oxaliplatinu k radioterapii potencionované 5-FU (17 % vs 13 %, $p = 0,038$). Rozdíly v počtu kompletních odpovědí mohly být také způsobené různými schématy podání 5-FU mezi oběma léčebnými rameny [18]. Potenciace irinotekanem neprokázala lepší léčebné výsledky než potenciace 5-FU [19]. S rozvojem cílené léčby v terapii metastatického kolorektálního karcinomu se nabízí otázka, zda nevyužít její možnosti i v neoadjuvantní léčbě lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. Nejvíce studovanými jsou inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR).

Receptor pro epidermální růstový faktor a jeho význam u karcinomu kolorekta

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR, HER1, erbB-1) je 170 kD vážící transmembránový glykoprotein [20]. Je složen z 1 186 aminokyselin. Jeho produkce je kódovaná genem *EGFR1*, který je uložen na krátkém raménku 7. chromozomu (7p12). EGFR patří do rodiny

erb-B tyrosinkinázových receptorů, kam dále řadíme také HER2 (erbB-2), HER3 (erbB-3) a HER4 (erbB-4). EGFR má extracelulární doménu sloužící pro vazbu ligandu, transmembránovou lipofilní doménu a intracytoplazmatickou doménu, která vykazuje tyrosinkinázovou aktivitu [21]. Mezi ligandy EGFR patří epidermální růstový faktor (EGF), amfiredulin, epiregulin, neuregulin, transformující růstový faktor alfa (TGF α), betacellulin, heparin-binding EGF (HB-EGF) [22]. Po navázání ligandů dochází k homodimerizaci dvou extracelulárních domén EGFR nebo heterodimerizaci EGFR domény s jiným z členů erbB rodiny. Po internalizaci dimérů dochází k autofosforylaci intracelulární tyrosinkinázové domény. Ta aktivuje cytoplazmatické transdukční proteinové kaskády, které indukují buněčnou proliferaci, akceleraci buněčné repopulace, inhibici apoptózy [23]. Mezi nejdůležitější signální dráhy patří Ras/Raf/MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT nebo PLC/PKC. EGFR hraje důležitou roli při zachování normální funkce a reparace zdravých epidermálních tkání. Mezi nejvýznamnější mechanismus zvýšení aktivity EGFR u nádorových buněk patří zvýšená exprese (overexprese) receptoru EGFR na povrchu nádorových buněk. Další možností je nadměrná aktivace přirozeným ligandem při jeho zvýšené produkci, přítomnost aktivační mutace EGFR, ztráta negativních intracelulárních regulačních mechanismů nebo genová amplifikace *EGFR1*. Zvýšená aktivita EGFR je popsána u mnoha zhoubných nádorů. Aktivace EGFR na povrchu nádorových buněk vede k progresi buněčného cyklu, buněčné repopulaci, zvýšení abiogeneze a inhibici apoptózy. Je také asociovaná s agresivnějším chováním nádorových buněk a horší odpovědí na radioterapii nebo chemoterapii [24,25]. Zvýšená exprese EGFR také zvyšuje motilitu nádorových buněk [26]. U kolorektálního karcinomu je zvýšená exprese EGFR popsána v 60–80 % a je spojena s horší prognózou onemocnění [27–29]. U adenokarcinomu rekta byla zvýšená exprese EGFR spojena s horší prognózou nezávislou na stavu lymfatických uzlin [30,31]. EGFR má také důležitou funkci při reparaci buněčného poškození indukova-

ného ozáření [32,33]. Radiobiologické studie potvrzují EGFR kritickou úlohu cytoprotektivních a pro-proliferativních reakcí nádorových buněk na ozáření. Přesný mechanismus není zcela znám. Bylo zjištěno, že po aplikaci dávek v rozmezí 1–5 Gy dochází k okamžité aktivaci EGFR u populace nádorových buněk. Při opakované aplikaci dávkou 2 Gy dochází k overexpresi EGFR, která má za následek dávkově závislé zvýšení proliferativní odpovědi nádoru [34]. Na podkladě daných skutečností lze předpokládat, že indukované zvýšení exprese EGFR po radioterapii souvisí s akcelerovanou repopulací nádorových buněk [35,36]. Zvýšení nádorové repopulace v průběhu radioterapie vede k obnově klonogenních nádorových buněk, čímž působí kontraproduktivně vůči samotné léčbě zářením [37–39]. Klinické studie prokázaly u pacientů se zvýšenou expresí EGFR léčených neoadjuvantní chemoradioterapií pro adenokarcinom rekta nižší výskyt patologické kompletní remise a kratší přežití bez známek recidivy [40–43]. Podobně i riziko lokální recidivy je vyšší u pacientů s vysokou expresí EGFR [44]. Hradecká retrospektivní studie hodnotila dynamiku změny exprese EGFR u 53 pacientů léčených neoadjuvantní chemoradioterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta. Radioterapie byla potencionována 5-FU. Exprese EGFR byla hodnocena jednak v endobiopsii před léčbou, jednak v resekátu po neoadjuvantní chemoradioterapii. Pacienti, u kterých došlo v průběhu chemoradioterapie ke zvýšení exprese EGFR, měli statisticky významně kratší dobu přežití bez známek onemocnění ($p = 0,003$) a celkovou dobu přežití ($p = 0,005$) než pacienti, u kterých nedošlo k žádné změně exprese nebo u nichž se exprese EGFR snížila. Jednalo se přibližně o 25 % pacientů, u kterých došlo ke zvýšení exprese EGFR během chemoradioterapie [45].

Možnosti inhibice receptoru pro epidermální růstový faktor

Na podkladě výše zmíněných skutečností je vhodné nalézt možnost inhibice funkce EGFR v průběhu onkologické léčby. EGFR se stal oblíbeným terčem různých inhibitorů. První skupinu před-

stavuje možnost inhibice EGFR pomocí syntetických inhibitorů cytoplazmatické tyrosinkinázové aktivity EGFR označených jako tyrosinkinázové inhibitory (TKI). Jedná se o malé molekuly schopné prostupu cytoplazmatickou membránou. Největšího uplatnění dosáhly dva perorální TKI – gefitinib (Iressa®) a erlotinib (Tarceva®). V současné době mají význam hlavně v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu [46]. V léčbě metastatického kolorektálního karcinomu se neuplatňují. Proběhla preklinická studie, která prokázala aditivní efekt při kombinaci gefitinibu s radioterapií a chemoterapií [47]. Jiná klinická studie hodnotila 41 pacientů s adenokarcinomem rekta T3–4 nebo N+. Pacienti byli léčeni radioterapií potencovanou podáním kombinace 5-FU a gefitinibu. Byl pozorován 30% výskyt patologické kompletní remise. Gastrointestinální toxicita III. stupně byla popsána v 26 %. U 61 % pacientů byla redukována dávka gefitinibu [48]. Mnohem většího významu v léčbě kolorektálního karcinomu dosáhly monoklonální protilátky namířené proti extracelulární receptorové doméně EGFR. Největšího uplatnění dosáhly cetuximab a panitumumab. Cetuximab (Erbix®) je chimerická monoklonální protilátka proti EGFR. V pilotní studii přidání cetuximabu k irinotekanu prokázalo efektivitu ve srovnání s cetuximabem samotným v léčbě vyšších linií metastatického kolorektálního karcinomu [49]. S rozvojem molekulární biologie bylo zjištěno, že zásadním prediktivním faktorem pro použití anti-EGFR léčby u metastatického kolorektálního karcinomu je stav onkogenu *K-RAS* [50]. *K-RAS* patří do rodiny genů *RAS*, kam dále řadíme i *N-RAS* a *H-RAS*. Onkogeny *RAS* kódují regulační proteiny, které významně ovlivňují signální dráhu spouštěnou aktivací EGFR. *H-RAS* nemá u kolorektálního karcinomu význam. Onkogeny *RAS* se vyskytují v nádorech buď v normální nemutované formě (tzv. wild type), nebo v přítomnosti aktivační mutace. Tady je regulační protein *RAS* trvale aktivován bez ohledu na inhibici EGFR. Mutace genu *K-RAS* se vyskytují ve 30–50 % kolorektálních karcinomů. Cetuximab je ideální podávat v kombinaci s cytostatickými režimy založenými na irinote-

kanu, kde u pacientů s nemutovaným *K-RAS* došlo při kombinaci cetuximabu a režimu FOLFIRI k významnému prodloužení přežití bez známek progresu (progression free survival – PFS) i celkového přežití (OS) [51]. Méně vhodné jsou kombinace cetuximabu s režimy založenými na oxaliplatině [52–54]. Panitumumab (Vectibix®) je rekombinantní, plně humánní protilátka proti EGFR. V pilotní studii prokázal v porovnání s placebem účinnost u předléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem [55]. Panitumumab byl v první linii metastatického kolorektálního karcinomu testován v kombinaci s režimem FOLFOX. K signifikantnímu prodloužení OS došlo u pacientů s nemutovanou formou genu *K-RAS*. Největšího úspěchu ale dosáhla skupina pacientů s nemutovaným *RAS*, kde byl rozdíl téměř šest měsíců v OS ve srovnání se samotnou chemoterapií [56]. Mutace *N-RAS* se vyskytuje asi v 5 %. Stav genu *RAS* má hlavně prediktivní význam pro léčbu monoklonálními protilátkami proti EGFR v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Prognostický význam mutace genu *K-RAS* není jednoznačný [57,58].

Neoadjuvantní chemoradioterapie v kombinaci monoklonálními anti-EGFR protilátkami

Monoklonální protilátky proti EGFR cetuximab a panitumumab prokázaly účinnost v léčbě metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku, jak bylo uvedeno výše. V současné době probíhají klinické studie převážně II. fáze, které hodnotí kombinaci cetuximabu nebo panitumumabu s neoadjuvantní chemoradioterapií lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. Více dat je v hodnocení cetuximabu. Jako cytostatikum se v klinických studiích používal 5-FU, kapecitabin, oxaliplatin nebo irinotekan. Dávka radioterapie byla v rozmezí 45–50,4 Gy. Hlavním cílem bylo hodnocení patologické kompletní remise jako prediktoru delšího přežití bez známek recidivy a celkového přežití [59–62]. V rámci hodnocení 11 klinických studií bylo celkové procento patologické kompletní remise překvapivě nízké, jenom 10,7 % (0–25 %). Pro porovnání: procento

patologické kompletní remise u samostatné chemoradioterapie v metaanalýze klinických studií II. a III. fáze u 3 157 pacientů bylo 13,5 % [63]. Většího procenta patologické kompletní remise dosáhla kombinace cetuximabu a irinotekanu, podobně jako v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. Výskyt toxicity stupně III a IV byl ve výše zmíněných 11 studiích popsán maximálně ve 30 % případů. Nejčastější byl výskyt průjmu, méně často se vyskytovala leukopenie a anémie, elevace jaterních testů. Akneiformní exantém jako typicky nežádoucí účinek cetuximabu se vyskytoval v některých studiích až v 87 % případů. Většinou se jednalo o stupeň I nebo II. Po aplikaci cetuximabu byla popsána i hypersenzitivní reakce stupně I nebo II v 5–10 % případů. Autoři výše uvedených studií většinou hodnotili léčbu jako dobře zvladatelnou. Přehled klinických studií je uveden v tab. 1. Panitumumab byl v neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta hodnocen v klinické studii II. fáze. Celkem bylo hodnoceno 60 pacientů. Procento pCR bylo 21 % [75]. K dalšímu zhodnocení panitumumabu v neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta jsou nicméně nutné další klinické studie. Podobně jako v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu i v neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta byl hodnocen prediktivní význam mutace genu *K-RAS*. Již výše zmíněná klinická studie s panitumumabem neprokázala korelaci mezi klinickou odpovědí a stavem mutace *K-RAS* [75]. Podobných výsledků dosáhly i další klinické studie II. fáze s cetuximabem [70,76]. Jiná klinická práce prokázala vyšší výskyt patologické kompletní remise u pacientů s nemutovanou formou *K-RAS* ve srovnání s mutovanou formou (37 % vs 11 %). Hodnoceno bylo 39 pacientů. U 9 pacientů byla mutace *K-RAS* prokázána a u 30 pacientů mutace prokázána nebyla [77]. Význam mutace genu *K-RAS* není zatím v neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta zcela jasný. K definitivnímu zhodnocení významu mutace *K-RAS*, případně *RAS*, a odpovědi na neoadjuvantní léčbu bude potřeba zhodnocení většího souboru pacientů, hlavně v klinických studiích III. fáze. Zajímavou skutečností je také nižší výskyt mutované formy *K-RAS* (12–30 %) v pra-

Tab. 1. Cetuximab v neoadjuvantní léčbě karcinomu rekta v kombinaci s chemoterapií a radioterapií.

Studie	n	Cetuximab	Kapcitabin	5-FU	Oxaliplatin	Irinotekan	pCR (%)
Chung et al [64]	20	+	–	+	–	–	12
Machiels et al [65]	40	+	+	–	–	–	5
Rödel et al [66]	48	+	+	–	+	–	8
Hofheinz et al [67]	20	+	+	–	–	+	25
Horisberger et al [68]	50	+	+	–	–	+	8
Bertolini et al [69]	40	+	–	+	–	–	7,5
Hong et al [70]	10	+	+	–	–	+	20
Cabebe et al [71]	23	+	+	–	prvních 10 pacientů	–	17
Eisterer et al [72]	28	+	+	–	–	–	0
Velenik et al [73]	37	+	+	–	–	–	8,1
Kim et al [74]	40	+	+	–	–	+	23

cích zkoumajících význam anti-EGFR léčby u lokálně pokročilého karcinomu rekta ve srovnání s četností v klinických studiích metastatického kolorektálního karcinomu [78,79].

Závěr

V současné době je léčebným standardem léčby lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta předoperační radioterapie potencovaná 5-FU nebo kapcitabinem, s následným chirurgickým výkonem. Hlavním smyslem neoadjuvantní chemoradioterapie je umožnit dosažení negativního cirkumferenčního laterálního okraje při následně totální mezorektální excizi. Dalším cílem neoadjuvantní léčby je dosažení patologické kompletní remise jako prediktoru přežití bez známk recidivy a OS. S rozvojem molekulární biologie proběhlo mnoho klinických studií převážně II. fáze, které hodnotily kombinaci neoadjuvantní chemoradioterapie s cílenou léčbou. Nejvíce studií proběhlo s monoklonálními protilátkami proti receptoru pro epidermální růstový faktor, hlavně s cetuximabem. Celkové procento patologických kompletních odpovědí bylo nízké. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně III nebo IV neoadjuvantní chemoradioterapie v kombinaci s cetuximabem byl průjem. Akneiformní exantém nebo hypersenzitivní reakce po aplikaci cetuximabu

byl ve většině případů stupně I nebo II. Podobně není zatím zcela znám ani význam mutace genu *K-RAS* v neoadjuvantní léčbě adenokarcinomu rekta. K definitivnímu zhodnocení významu mutace *K-RAS*, případně *RAS*, a odpovědi na neoadjuvantní léčbu bude potřeba zhodnocení většího souboru pacientů. Zavedení anti-EGFR léčby do neoadjuvantní léčby karcinomu rekta vyvolává otázku ohledně dalšího adjuvantního podávání anti-EGFR terapie po operačním výkonu. Proběhla klinická studie III. fáze, která u 2 686 pacientů hodnotila přínos podání cetuximabu k režimu FOLFOX v adjuvantní léčbě zhoubného nádoru tlustého střeva. Jako primární cíl bylo zvoleno přežití bez známk recidivy. Při mediánu sledování 28 měsíců nebyly prokázány lepší výsledky kombinace FOLFOX + cetuximab ve srovnání se samotným režimem FOLFOX [80]. K identifikaci pacientů vhodných k potenciaci cetuximabem by mohlo pomoci studium dynamiky EGFR během předoperační chemoradioterapie. Prospektivní studie by v budoucnu mohly využít nejen imunohistochemii *ex vivo*, ale i imunohistochemii *in vivo* s využitím PET EGFR, která by mohla hodnotit dynamiku exprese EGFR nejen před radiochemoterapií a po ní, ale i v průběhu radiochemoterapie s časným zařazením antiEGFR terapie do léčebného algoritmu [81].

Literatura

1. Doleželová-Horová H, Ondrová B, Šlampa P et al. Karcinom konečníku. In: Šlampa P, Petera J et al (eds). Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén 2007: 153–162.
2. Kocáková I, Soumarová R. Chemoradioterapie karcinomu konečníku. In: Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I et al. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén 2005: 62–72.
3. Gray R, Hills R, Stowe R et al. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systemic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001; 358(9290): 1291–1304.
4. Šlampa P, Lovas P, Lovasová Z et al. Karcinomy konečníku. In: Šlampa P et al (eds). Radiační onkologie v praxi. 3. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2011: 70–78.
5. Bujko K, Kepka L, Michalski W et al. Does rectal cancer shrinkage by preoperative radiochemotherapy increase the likelihood of anterior resection? A systemic review of randomised trials. Radiother Oncol 2006; 80(1): 4–12.
6. Wong RK, Tandan V, De Silva S et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD002102.
7. Horsman MR, Wouters BG, Joiner MC et al (eds). The oxygen effect and fractionated radiotherapy. In: Joiner M, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. 4th ed. London: Edward Arnold 2009: 207–216.
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351(17): 1731–1740.
9. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol 2012; 30(16): 1926–1933. doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
10. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results EORTC 22921. J Clin Oncol 2005; 23(24): 5620–5627.
11. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the EORTC. J Clin Oncol 2007; 25(28): 4379–4386.
12. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and

leucovorine in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4620–4625.

13. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006041. doi: 10.1002/14651858.CD006041.pub2.

14. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(6): 579–588. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.

15. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04 (abstrakt). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 15): 3503.

16. Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(20): 2773–2780. doi: 10.1200/JCO.2010.34.4911.

17. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405 – prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1638–1644. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8376.

18. Rodel C, Liersch T, Becker H et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012.

19. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncol Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006; 20(4): 650–655.

20. Sirák I, Hartlová J, Petera J et al. Receptor pro epidermální růstový faktor a jeho úloha v radioterapii. *Klin Onkol* 2008; 21(6): 338–347.

21. Willett CG, Duda DG, Czito BG et al. Targeted therapy in rectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21(9): 1055–1065.

22. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanism and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 4): S3–S8.

23. Überall I, Kolár Z, Trojanec R et al. The status and role of ErbB receptors in human cancer. *Exp Mol Pathol* 2008; 84(2): 79–89. doi: 10.1016/j.yexmp.2007.12.002.

24. Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L et al. Inverse relationship between epidermal growth factor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5(10): 2884–2890.

25. Liang K, Ang KK, Milas L et al. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Biol Phys* 2003; 57(1): 246–254.

26. Verbeek BS, Andriaansen-Slot SS, Vroom TM et al. Overexpression of EGFR and c-erbB2 causes enhanced cell migration in human breast cancer cells and NIH3T3 fibroblasts. *FEBS Lett* 1998; 425(1): 145–150.

27. Steele RJ, Kelly P, Ellul B et al. Epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer. *Br J Surg* 1990; 77(12): 1352–1354.

28. Mayer A, Takimoto M, Fritz E et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and MDR gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71(8): 2454–2460.

29. Khorana AA, Ryan CK, Cox et al. Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with stage II and stage III colon carcinoma: a role for the host response in prognosis. *Cancer* 2003; 97(4): 960–968.

30. Kopp R, Rothbauer E, Ruge M et al. Clinical implications of the EGF receptor ligand system for tumour progression and survival in gastrointestinal carcinomas:

evidence for new therapeutic options. *Recent Results Cancer Res* 2003; 162: 115–132.

31. Giralt J, de las Heras M, Cerezo L et al. The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 74(2): 101–108.

32. Bandyopadhyay D, Mandal M, Adam L et al. Physical interaction between epidermal growth factor receptor and DNA-dependent protein kinase in mammalian cells. *J Biol Chem* 1998; 273(3): 1568–1573.

33. Meyn RE, Munshi A, Haymach JV et al. Receptor signalling as a regulatory mechanism of DNA repair. *Radiother Oncol* 2009; 92(3): 316–322. doi: 10.1016/j.radonc.2009.06.031.

34. Lammering G, Valerie K, Lin PS et al. Radiosensitization of malignant glioma cells through overexpression of dominant negative epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7(3): 682–690.

35. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27(2): 131–146.

36. Baumann M, Petersen C, Eichler W et al. Mechanism of repopulation in experimental squamous cell carcinoma. In: Kogelnik HD, Lukas P, Sedlmayer F (eds). *Progress in radiation-oncology*, vol. 7. Bologna: Monduzzi 2002: 417–422.

37. Begg AC. Prediction of repopulation rates and radio-sensitivity in human tumours. *Int J Radiat Biol* 1994; 65(1): 103–108.

38. Fowler JF. Rapid repopulation in radiotherapy: a debate on mechanism. The phantom of tumor treatment – continually rapid proliferation in masked. *Radiother Oncol* 1991; 22(3): 156–158.

39. Schmitt-Ullrich RK, Contessa JN, Dent P et al. Molecular mechanism of radiation-induced accelerated repopulation. *Radiat Oncol Invest* 1999; 7(6): 321–330.

40. Li S, Kim JS, Kim JM et al. Epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3): 1019–1028.

41. Kim JS, Kim JM, Li S et al. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumour downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2006; 66(1): 195–200.

42. Bertolini F, Bengala C, Losi L et al. Prognostic and predictive value of baseline and post-treatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1455–1468.

43. Zlobec I, Vuong T, Compton CC et al. Combined analysis of VEGF and EGFR predicts complete tumour response in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Br J Cancer* 2008; 98(2): 450–456. doi: 10.1038/sj.bjc.6604172.

44. Azria D, Bibeau F, Barbier N et al. Prognostic impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on loco-regional recurrence after preoperative radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 62.

45. Dvořák J, Sitorová V, Ryšá A et al. The prognostic significance of changes of tumour epidermal growth factor receptor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. *Strahlenther Onkol* 2012; 10: 145–147.

46. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–132.

47. Williams KJ, Telfer BA, Stratford IJ et al. ZD1839 (Iressa), a specific oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor potentiates radiotherapy in a human colorectal cancer xenograft model. *Br J Cancer* 2002; 86(7): 1157–1161.

48. Valentini V, De Paoli A, Gambacorta MA et al. Infusional 5-fluorouracil and ZD 1839 (gefitinib-Iressa) in combination with preoperative radiotherapy in patients

with locally advanced rectal cancer: a phase I and II trial (1839IL/0092). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3): 644–649. doi: 10.1016/j.jrobp.2008.01.046.

49. 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.

50. Finocchiaro G, Capuzzo F, Janne PA et al. EGFR HER2, and K-ras as predictive factors for cetuximab sensitivity in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 168.

51. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorine as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: update analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2011–2019. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5091.

52. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 663–671. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8397.

53. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. 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: 2013–2014.

54. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorine and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1755–1762. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0915.

55. 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.

56. Oliner KS, Douillard JY, Siena S et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutation in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): abstr. 3511.

57. Ince WL, Jubb AM, Holden SN et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97(13): 981–989.

58. Richman SD, Seymour MT, Cahmbers P et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5931–5937. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4295.

59. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T et al. Prognostic significance of tumour regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 8688–8696.

60. Janjan NA, Crane C, Feig BW et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24(2): 107–112.

61. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R et al. Prognostic implications of response to preoperative infusion chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51(2): 153–160.

62. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11(9): 835–844. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.

63. Hartley A, Ho KF, McConkey C et al. Pathological complete response following preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *Br J Radiol* 2005; 78(934): 934–938.

64. Chung KY, Minsky B, Schrag D et al. Phase I trial of preoperative cetuximab with concurrent continuous in-

- fusion 5-fluorouracil and pelvic radiation in patients with local-regionally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18): 161.
65. Machiels JP, Sempoux C, Scalliet P et al. Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(4): 738–744.
66. Rödel C, Arnold D, Hipp M et al. Phase I–II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 1081–1086.
67. Hofheinz RD, Horisberger K, Woernle C et al. Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(5): 1384–1390.
68. Horisberger K, Treschl A, Mai S et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(5): 1487–1493. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.014.
69. Bertolini F, Chiara S, Bengala C et al. Neoadjuvant treatment with single-agent cetuximab followed by 5-FU, cetuximab and pelvic radiotherapy: a phase II study in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2): 466–472. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.065.
70. Hong YS, Kim DY, Lee KS et al. Phase II study of preoperative chemoradiation (CRT) with cetuximab, irinotecan and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): abstr. 4045.
71. Cabebe EC, Kuo T, Koong M et al. Phase I trial of preoperative cetuximab in combination with oxaliplatin, capecitabine, and radiation therapy for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): 15019.
72. Eisterer WM, De Vries A, Oefner D et al. Neoadjuvant chemoradiation therapy with capecitabine plus cetuximab and external beam radiotherapy in locally advanced rectal cancer (LARC) ABCSG trial R03. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 4109.
73. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I et al. Neoadjuvant cetuximab, capecitabine, and radiotherapy (RT) in locally advanced resectable rectal cancer: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): e15029.
74. Kim SY, Hong YS, Kim DY et al. Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): 677–683. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.035.
75. Pinto C, Di Fabio F, Maiello E et al. Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 Study). *Ann Oncol* 2011; 22(11): 2424–2430. doi: 10.1093/annonc/mdq782.
76. Debucquoy A, Haustermans K, Daemen A et al. Molecular response to cetuximab and efficacy of preoperative cetuximab-based chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(14): 2751–2757. doi: 10.1200/JCO.2008.18.5033.
77. Bengala C, Bettelli S, Bertolini F et al. Epidermal growth factor receptor gene copy number, K-ras status and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20(3): 469–474. doi: 10.1093/annonc/mdn647.
78. Luna-Pérez P, Segura J, Alvarado I et al. Specific c-K-ras gene mutations as a tumor-response marker in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(10): 727–731.
79. Hirvikoski P, Auvinen A, Cummings B et al. K-ras and p53 mutations and overexpressions as prognostic factors in fiale rectal carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19(1B): 685–691.
80. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorine with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomised trial. *JAMA* 2012; 307(13): 1383–1393. doi: 10.1001/jama.2012.385.
81. Mishani E, Abourbeh G. Cancer molecular imaging: radionuclide-based biomarkers of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Curr Top Med Chem* 2007; 7(18): 1755–1772.

Prehľad vplyvu polymorfizmov receptora vitamínu D na vznik a progresiu malígneho melanómu

Effect of Vitamin D Receptor Polymorphisms on the Development and Progression of Malignant Melanoma

Špaková I.¹, Bilecová-Rabajdová M.¹, Zabavníková M.², Urban P.¹, Mareková M.¹

¹ Ústav lekárskej a klinickej biochémie LF UPJŠ a LABMED, a. s., Košice

² Klinika plastickej, rekonštrukčnej a estetickej chirurgie LF UPJŠ a UN LP Košice

Súhrn

Východiská: Malígný melanóm patrí k najzhubnejším nádorovým ochoreniam zo všetkých nádorov kože mužov aj žien. Pravdepodobnosť vzniku malígneho melanómu závisí od vplyvu vonkajších faktorov a vzájomnej deregulácie interakcií genotypu a fenotypu. V súčasnosti sa čoraz väčšia pozornosť venuje štúdiu interakcií aktívnej formy vitamínu D₃ s receptorom, ako aj inhibičnému účinku polymorfizmov receptora vitamínu D₃ na viaceré signálne dráhy zapojené do proliferčných a metastatických procesov. **Ciele:** Táto prehľadová práca sa zameriava na popísanie vzťahu medzi faktormi, ktoré pôsobia na vznik malígneho melanómu ovplyvnením Hedgehog signálnej dráhy (HH). Sumarizuje súčasné poznatky zaoberajúce sa malígnym melanómom v spojení s úlohou aktívnej formy vitamínu D₃ pri väzbe na receptor vitamínu D₃ (VDR) a vplyvu polymorfizmov VDR na inhibíciu HH. Pochopenie daných mechanizmov a kritické zhodnotenie poznatkov sú dôležité pre aplikáciu primárnej, ako aj sekundárnej prevencie, respektíve pri použití chemopreventívnych látok vhodných pre predchádzanie vzniku malígneho melanómu.

Kľúčové slová

vitamín D₃ – Hedgehog signalizácia – melanóm – calcitriol – rakovina kože

Summary

Background: Malignant melanoma is one of the most aggressive cutaneous tumors in men and women. The risk of developing a malignant melanoma depends on several external factors along with deregulation of mutual interaction of genotype and phenotype. Nowadays, growing attention is focused on the study of the interactions of the active form of vitamin D₃ with its receptor and inhibitory effect of vitamin D₃ receptor polymorphisms on multiple signaling pathways involved in proliferative and metastatic processes. **Objectives:** This review article addresses the relationship between factors involved in the development of malignant melanoma through Hedgehog signaling pathway (HH). It summarizes current knowledge of malignant melanoma in regard to the role of the active form of vitamin D₃ binding to vitamin D₃ receptor (VDR), as well as it describes the influence of polymorphisms of VDR on the inhibition of HH. Understanding of these mechanisms and critical assessment of available data is beneficial to both primary and secondary prevention of malignant melanoma particularly by means of chemo-preventive substances.

Key words

vitamin D₃ – Hedgehog signalisation – melanoma – calcitriol – skin cancer

Táto práca bola podporená grantom DIAG-ONKO ITMS: 26220220153.

This work was supported by the grant DIAG-ONKO ITMS: 26220220153.

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. Peter Urban, Ph.D.

Ústav lekárskej a klinickej biochémie
LF UPJŠ a LABMED, a. s.

Trieda SNP 1

040 01 Košice

e-mail: peter.urban@upjs.sk

Obdrženo/Submitted: 21. 12. 2013

Přijato/Accepted: 25. 2. 2014

Úvod

Malígne tumory sú v súčasnosti jednou z hlavných príčin úmrtnosti vo svete, pričom onkologické ochorenia kože patria k najbežnejším typom rakoviny v ľudskej populácii [1]. Karcinómy kože môžeme rozdeliť na niekoľko typov podľa pôvodu nádoru, a to na bazocelulárny karcinóm (basal cell carcinoma – BCC), malígny melanóm (malignant melanoma – MM) a spinalióm. Malígny melanóm patrí k najzhubnejším nádorovým ochoreniam zo všetkých nádorov kože mužov aj žien a je zastúpený v 2 % zo všetkých kožných nádorov s potvrdenou 75–90% mortalitou [2,3]. Malígny melanóm sa najčastejšie vyskytuje na koži (až 95 % zo všetkých prípadov), ale môže byť klinicky manifestovaný v oku pacienta a v minoritných prípadoch môže byť lokalizovaný na vnútorných slizniciach (napr. sliznica rekta, ústna, vaginálna sliznica) [4–6].

Pravdepodobnosť vzniku MM závisí na vplyve vonkajších faktorov a vzájomnej deregulácii interakcií genotypu a fenotypu. Hlavným environmentálnym faktorom vzniku MM je expozícia ultrafialovému žiareniu (UV). Rozoznávame niekoľko typov UV v závislosti od vlnovej dĺžky. Žiarenie UVA, s vlnovou dĺžkou 315–400 nm, preniká do hlbokých vrstiev kože, poškodzuje DNA a urýchľuje jej starnutie. Najviac interaguje s melanocytmí, indukuje tvorbu melanínu, stimuluje fotosenzibilné a fototoxické reakcie. Množstvo žiarenia UVA je v priebehu dňa konštantné. Žiarenie UVB s vlnovou dĺžkou 280–315 nm, tvorí cca 10 % z celkového slnečného UV žiarenia. Je absorbované pokožkou a pô-

sobí priamo na DNA, no vo väčšej miere škodí nepriamo, oxidačným stresom cez kyslíkové radikály [5]. Celkový účinok absorbovaného UVA a UVB je kumulatívny [5]. Kombinácia genetickej predispozície, kožného fenotypu a následnej expozície kože tak prirodzenému, ako aj umelému UV žiareniu, je hlavnou príčinou vzniku melanómu [6].

Slnečné žiarenie UVB nielen stimuluje karcinogenézu cez mutagenézu a imunosupresiu, ale tiež zvyšuje hladinu kožného vitamínu D_3 , ktorý následne blokuje Hedgehog signálnu dráhu (HH) a pravdepodobne inhibuje proliferáciu rakovinových buniek melanocytov. Tento mechanizmus by mohol viesť aspoň k čiastočnému objasneniu priameho vzťahu medzi vystavením sa slnečnému žiareniu a rizikom vzniku MM.

Genetické faktory podmieniajú pozitívnu rodinnú anamnézu, fototyp, hustotu a atypickosť kože, a patria k veľmi významným rizikovým faktorom vývoja melanómu. Konkrétnym genetickým abnormalitám (mutácie DNA opravných génov, polymorfizmy receptora vitamínu D) sa v súčasnosti venuje veľká pozornosť pri skúmaní príčinných súvislostí vzniku MM.

Dôležitú úlohu, pri odhaľovaní malígneho melanómu, dynamiky ochorenia, kontroly účinnosti liečby, respektíve perzistencie či recidívy, zohráva v klinickej praxi predovšetkým včasná diagnostika. Skvalitnenie diagnostiky je nevyhnutné pri pochopení súvislostí medzi faktormi, ktoré pôsobia na vznik MM ovplyvnením Hedgehog signálnej dráhy, a preto sa za-

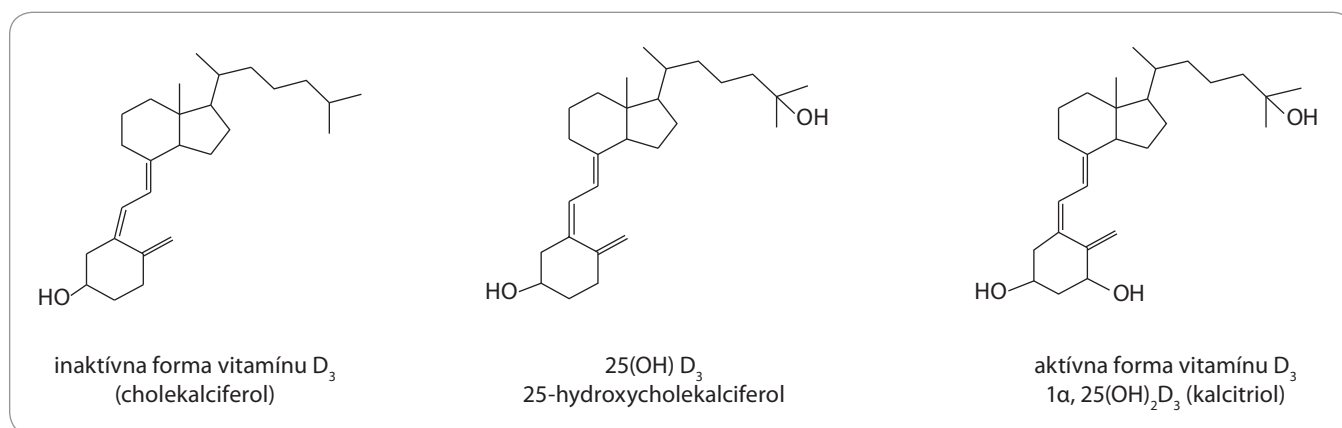
meriavame na prehľad súčasných poznatkov zaoberajúcich sa MM v spojení s úlohou aktívnej formy vitamínu D_3 pri väzbe na receptor vitamínu D_3 (VDR) a vplyvu polymorfizmov VDR na inhibíciu HH. Pochopenie a kritické zhodnotenie poznatkov sú dôležité pre aplikáciu tak primárnej, ako aj sekundárnej prevencie, respektíve pri použití chemopreventčných látok (napr. vitamín D, C, E, betakarotén) vhodných pre predchádzanie vzniku MM.

Vitamín D_3 a väzba na VDR

Vitamín D, tzv. slnečný vitamín, je dobre známy svojou rozpustnosťou v tukoch. Má pleiotropický efekt na metabolizmus vápnika, fosforu, reguluje bunkový cyklus a apoptózu, stimuluje diferenciáciu rakovinových buniek v tumorových tkanivách, stimuluje angiogenézu, imunomoduláciu, má chemopreventívny účinok a podieľa sa na antibakteriálnej aktivite [7]. V posledných rokoch sa zdôrazňuje jeho vplyv na imunitný systém. Je preukázané, že zvyšuje aktivitu natural killer (NK) buniek, fagocytárnu schopnosť makrofágov a znižuje riziko vzniku viróz. Tieto vlastnosti vitamínu D sú ovplyvňované fotosenzibilitou kože, hladinou $1\alpha,25(OH)_2D_3$ v sére, ako aj funkciou signifikantných polymorfizmov na VDR géne [8].

Aktívna forma vitamínu D ($1\alpha,25(OH)_2D_3$, kalcitriol) sa viaže na VDR, ktorý je lokalizovaný v jadre buniek (obr. 1).

Okrem kostí bol tento receptor potvrdený vo väčšine orgánov (napr. koža, mozog, srdce, obličky, prištítna telieska, tenké a hrubé črevo, NK bunky), čo pou-



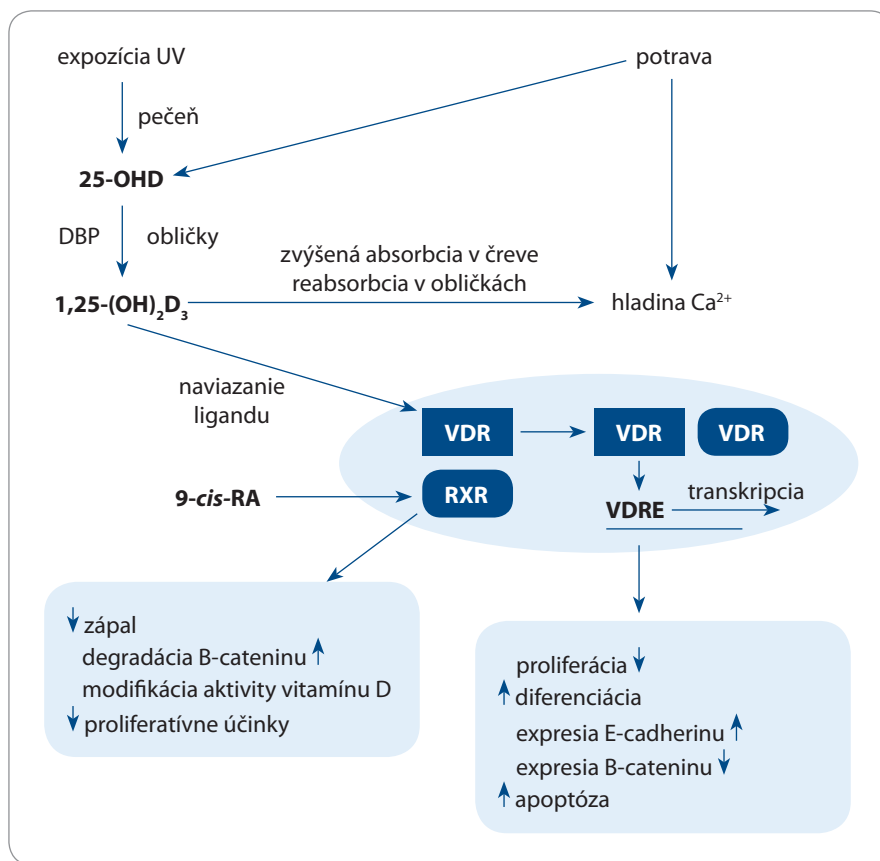
Obr. 1. Porovnanie štruktúry neaktívnej (cholecalciferol) a aktívnej formy vitamínu D_3 (kalcitriol).

kazuje na široké spektrum využitia s cieľom na ovplyvnenia veľkého množstva analytov tak za fyziologických, ako aj patologických stavov organizmu.

Naviazanie vitamínu D_3 na VDR vyúsťuje do transkripcie génov, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu v inhibícii mitogénom aktivovanej proteín kinázy (MAPK) signalizácie. Aktivácia MAPK signalizácie indukuje disociáciu extracelulárnym signálom indukovaných kináz 1 a 2 (extracellular-signal-regulated kinases – ERK1/2) z kinázového komplexu, ktorý následne reguluje expresiu viacerých génov zapojených do bunkovej proliferácie, diferenciácie a prežívania, a to buď priamo, fosforyláciou nukleárných transkripcčných faktorov napr. ELK-1, MYC [9], alebo nepriamo ovplyvnením intracelulárných signálnych molekúl napr. p90-RSK [10]. MAPK tiež ovplyvňuje posttranslačnú fosforyláciu apoptotických regulačných molekúl, napr. BAD, BIM, MCL-1 a BCL-2 [11].

Bolo identifikované množstvo VDR polymorfných úsekov v DNA, ktoré sa priamo alebo nepriamo podieľajú na imunodeficientných ochoreniach úzko súvisiacich s hladinou vitamínu D. Vzájomný vzťah VDR polymorfizmov s rakovinou kože je popísaný v súvislosti nielen s iniciáciou karcinogenézy, ale aj ovplyvnením invazivity melanómovej malignity, a tým celej prognózy ochorenia.

Gén pre VDR pozostáva z vyše 1 000 polymérnych častí lokalizovaných na chromozóme 12q12-14 [12]. VDR gén zahŕňa dva regióny promótorov, osem proteín kódujúcich exónov (2–9) a šesť nepreložených exónov (1a–1f) [12]. Takto rozsiahly promótorový región má schopnosť generovať mnohopočetné tkanivovo-špecifické transkripty, pričom niektoré z nich majú vplyv aj na vznik melanómov. Najviac preštudované fragmenty polymorfizmov o rozdielnych dĺžkach sú rs10735810 (T > A nukleotidová zámena v *FokI* reštrikčnom mieste), rs1544410 (G > A v *BsmI*) a rs731236 (T > C v *TaqI*). Napríklad výskyt alely rs10735810 A (*FokI* alela) a rs1544410 A alely (*BsmI* alela) zvyšuje riziko vzniku malígneho melanómu, zatiaľ čo alela rs731236 C (*TaqI* alela) bola identifikovaná ako predispozícia zníženého



Obr. 2. Vplyv VDR receptora na orgánové systémy.

výskytu MM. Alela A rs4516035 (A > G výmena v *EcoRV* reštrikčnom mieste) je prezentovaná ako alela zvýšeného melanómového rizika. Na druhej strane, nebolo pozorované žiadne prepojenie medzi dĺžkou reštrikčného fragmentu polymorfizmu rs7975232 (G > T záměna v *Apal* reštrikčnom mieste), podobne ako rs11568820 (G > A výmena v *Cdx2* väzbovom mieste) a rizikom vzniku MM [7].

Prepojená nerovnováha medzi niektorými z VDR polymorfizmov a zvýšeným rizikom vzniku melanómov bola popísaná pre polymorfizmy vitamínu D – *TaqI*, *FokI* a *BsmI*. Reštrikčná oblasť *TaqI* je silne prepojená s nerovnováhou poly(A) polymorfizmu [7]. Halsall et al [13] identifikovali kombinovaný efekt melanómového rizika A alely v *EcoRV* (A-1012G) polymorfizme s alelou vo *FokI* polymorfizme. Podobne progresia melanómu by mohla byť klasifikovaná detekciou v signalizácii vitamínu D, založenej na znížení expresie VDR [14]. Analýza expresie VDR a polymorfizmov, môže poskytnúť veľmi

potrebné informácie ešte pred terapeutickou intervenciou melanómov vitamínom D a jeho analógmi, čím by prispela aj k predikcii a následnému zlepšeniu prognózy ochorenia.

Vzájomná asociácia polymorfizmov receptora aktívnej formy vitamínu D_3 (VDR) so vznikom, respektíve stimuláciou vzniku melanómov, nie je v dnešnej dobe popísaná. Veľmi málo opublikovaných vedeckých prác popisuje, že samotný receptor vitamínu D_3 bez $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ligandu môže mať rovnaký stimulačný účinok na karcinogénezu. VDR bez $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ligandu pôsobí cez WNT signalizáciu (wingless-type signaling pathway), ktorá má dôležitú funkciu v HH signalizačnej dráhe melanocytov [15]. Opačnú úlohu zastáva ligandom $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aktivovaný vysokoexprimovaný VDR, na ktorý sa v rakovinových bunkách viaže kalcitriol (aktívny vitamín D_3) a tým aktivuje anti-tumorovú signalizačnú dráhu s dokázanými anti-proliferatívnymi účinkami na rakovinové bunky [16,17].

Molekulový mechanizmus aktivácie VDR

Hormonálne aktívna forma vitamínu D₃ je pomocou vitamínu D viažuceho proteínu (DBP) transportovaná do cieľových tkanív s príslušným receptorom. VDR je hlavná štrukturálna doména nukleárneho receptora s vysoko zachovaným DNA väzbovým regiónom a ligand-väzbovou doménou. Vzniknutá väzba indukuje heterodimerizáciu VDR a retinoidného X receptora (RXR), čím vplyva na spustenie kaskády, ktorá vedie k zmenám v expresii génov pozostávajúcich z vitamínu D citlivých elementov v ich promótoch (VDREs).

VDR patrí do superrodiny transaktivačných transkripčných regulačných faktorov, ktoré zahŕňajú steroidné a tyroidné hormonálne receptory. Aktívna forma vitamínu D po väzbe na VDR aktivuje cieľovú génovú expresiu počas transkripcie [18,19]. VDR po aktivácii vytvára viaceré formy homodimérov alebo heterodimérov s jedným z troch retinoidných X receptorov (RXR) – RXRα, RXRβ, RXRγ. Súčasne vzniká VDR homodimérna alebo VDR-RXR heterodimérna väzba (obr. 2) na špecifické zosilňovače expresie, nazývané vitamín-D-citlivé elementy (vitamin D response elements – VDREs).

Ligandom indukovaná transaktivácia pomocou VDR je nevyhnutná pre formovanie iniciačného transkripčného komplexu s RNAPolymerázou II [20]. Kalcitriol tak priamo alebo nepriamo reguluje vyše 200 génov bunkovo- a tkanivovo-špecifickým spôsobom. V súčasnosti sa čoraz väčšia pozornosť venuje štúdiu interakcii aktívnej formy vitamínu D₃ s VDR a ich inhibičný vplyv na Hedgehog signálnu dráhu.

Vplyv kalcitriolu na Hedgehog signálnu dráhu

Táto signálna dráha sa podieľa na vzniku a manifestácii niekoľkých typov ľudských tumorov, vrátane karcinómu bazálnych buniek a MM. Z počiatku bola identifikovaná ako základná iniciačná dráha vo vývoji buniek, ale v poslednej dobe je viac vnímaná ako potenciálne zaujímavý stimulátor karcinogenézy. K narušeniu HH signalizácie dochádza v dôsledku mutácií génov kódujúcich

komponenty signalizačnej dráhy, alebo zvýšenou produkciou ligandov v tumoroch, ale aj v bunkách väzivového tkaniva [21–23].

Bijlsma et al [24] popisujú novú biologickú funkciu kalcitriolu v potláčaní HH signalizácie v *in vitro* modelovom systéme. Kalcitriol blokuje proliferáciu a HH signalizáciu cez inkorporáciu do mRNA expresiou génu *GLI1*. Efekt vitamínu D₃ na *GLI1* expresiu a na bunkovú proliferáciu je porovnateľný s efektom cyklopamínu, ktorý je známym inhibítorom HH dráhy. Tento účinok je špecifický pre aktívnu formu vitamínu D₃, pretože jeho prekursor, cholekalciferol a jeho produkt 25-hydroxycholecalciferol sú podstatne menej efektívne v inhibícii produkcie mRNA pre *GLI1* a tým znižovaní bunkovej proliferácie. V súčasnosti sú terapeutické aplikácie vitamínu D na MM závislé na expresii *GLI1* a *Ki67*.

Najviac študovaným mechanizmom efektov vitamínu D₃ je 1α,25(OH)₂D₃ (kalcitriolom)-indukovaná transkripčná aktivácia VDR, následkom ktorej dochádza k zmenám v bunkovom správaní, ktoré je založené na stimulácii diferenciácie a redukcii proliferácie kožných keratocytov [25,26]. Bijlsma et al [24] dokázali špecifický spôsob viazania sa kalcitriolu do oblasti SMO (smoothened homolog) v dôsledku čoho nastáva inhibícia expresie *GLI1* [27]. Bijlsma et al [24] taktiež identifikovali anti-HH efekt kalcitriolu, ktorý je nezávislý na VDR a navrhli nehydroxylovaný vitamín D₃ ako možné terapeutikum na inhibíciu karcinogenézy.

Záver

Farmakologické využitie kalcitriolu môže nájsť využitie ako blokátor proliferácie rakovinových buniek *in vitro* a proliferácie tumorov *in vivo*. U kalcitriolu a jeho analógov bol popísaný prevenčný a inhibičný účinok na onkologické ochorenia. Aktívna forma vitamínu D₃ je jedným z najužitočnejších nástrojov, ktoré máme k dispozícii pre zlepšenie celkového zdravotného stavu, keďže ovplyvňuje vitalitu organizmu v mnohých smeroch. Je nutné mať na zreteli, že príliš vysoká hladina kalcitriolu môže mať aj negatívne účinky so sprievodnou patológiou vzhľadom na vzniknutú hy-

perkalciémiu a hyperkalciúriu, ktoré tak ohroviujú farmakologické využitie kalcitriolu ako terapeutického prostriedku v limitnej forme.

Literatúra

1. Grimaldi AM, Cassidy PB, Leachmann S et al. Novel approaches in melanoma prevention and therapy. *Cancer Treat Res* 2014; 159: 443–455. doi: 10.1007/978-3-642-38007-5_25.
2. Kappelmann M, Bosserhoff A, Kuphal S. AP-1/c-Jun transcription factors: regulation and function in malignant melanoma. *Eur J Cell Biol* 2014; 93(1–2): 76–81. doi: 10.1016/j.jecb.2013.10.003.
3. Bosserhoff A (ed.). *Melanoma development molecular biology, genetics and clinical application*. Springer 2011: 376.
4. Havránková M. Záhyt dermatologických malignít v ambulancií praktického lekára. *Via pract* 2007; 4(5): 244–246.
5. Krajsová I. Melanom. In: Krajsová I (ed.). *Melanom*. Maxdorf 2006.
6. Polsky D, Cordon-Cardo C, Houghton A. 19. Molecular biology of melanoma in the molecular basis of cancer. 2nd ed. Mendelson J et al. Elsevier Inc 2001.
7. Szyska P, Zmijewski MA, Slominski AT. New vitamin D analogs as potential therapeutics in melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2012; 12(12): 585–599. doi: 10.1586/era.12.40.
8. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P et al. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45(4): 634–641. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.003.
9. Madhunapantula SV, Robertson GP. Is B-Raf a good therapeutic target for melanoma and other malignancies? *Cancer Res* 2008; 68(1): 5–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2038.
10. Gollob JA, Wilhelm S, Carter C et al. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol* 2006; 33(4): 392–406.
11. Russo AE, Torrisi E, Bevelacqua Y et al. Melanoma: molecular pathogenesis and emerging target therapies (review). *Int J Oncol* 2009; 34(6): 1481–1489.
12. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M et al. Cloning the expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(10): 3294–3298.
13. Halsall JA, Osborne JE, Potter L et al. A novel polymorphism in the 1A promoter region of the vitamin D receptor is associated with altered susceptibility and prognosis in malignant melanoma. *Br J Cancer* 2004; 91(4): 765–770.
14. Essa S, Denzer N, Mählknecht U et al. VDR microRNA expression and epigenetic silencing of vitamin D signaling in melanoma cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1–2): 110–113. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.003.
15. Palmer HG, Anjos-Afonso F, Carmeliet G et al. The vitamin D receptor is a wnt effector that controls hair follicle differentiation and specifies tumor type in adult epidermis. *PLoS One* 2008; 3(1): 1483. doi: 10.1371/journal.pone.0001483.
16. Ishibashi M, Arai M, Tanaka S et al. Antiproliferative and apoptosis-inducing effects of lipophilic vitamins on human melanoma A375 cells *in vitro*. *Biol Pharm Bull* 2012; 35(1): 10–17.
17. Essa S, Reichrath S, Mählknecht U et al. Signature of VDR miRNAs and epigenetic modulation of vitamin D signaling in melanoma cell lines. *Anticancer Res* 2012; 32(1): 383–389.
18. Haussler MR, Whitfield GK, Haussle CA et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998; 13(3): 325–349.

19. Darwish H, DeLuca HF. Vitamin D-regulated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1993; 3(2): 89–116.
20. Freedman LP. Increasing the complexity of coactivation in nuclear receptor signalin. *Cell* 1999; 97(1): 5–8.
21. Nolan-Stevaux O, Lau J, Morgan L et al. GLI1 is regulated through Smoothened independent mechanisms in neoplastic pancreatic ducts and mediates PDAC cell survival and transformation. *Genes Dev* 2009; 23(1): 24–36. doi: 10.1101/gad.1753809.
22. Wang Y, McMahon AP, Allen BL. Shifting paradigms in Hedgehog signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(2): 159–165.
23. So PL, Fujimoto MA, Epstein EH Jr. Pharmacologic retinoid signaling and physiologic retinoic acid receptor signaling inhibit basal cell carcinoma tumorigenesis. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(5): 1275–1284. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-2043.
24. Bijlsma MF, Spek CA, Zivkovic D et al. Repression of smoothened by patched-dependent (pro-)vitamin D3 secretion. *Plos Biol* 2006; 4(8): e232.
25. Bikle DD. Vitamin D receptor, UVR, and skin cancer: a potential protective mechanism. *J Invest Dermatol* 2008; 128(10): 2357–2361. doi: 10.1038/jid.2008.249.
26. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(21): 2287–2288.
27. Tang JY, Xiao TZ, Oda Y et al. Vitamin D3 inhibits hedgehog signaling and proliferation in basal cell carcinomas. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(5): 744–751. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0285.

Analysis of Disease-free Survival and Overall Survival in Patients with Luminal A Breast Cancer Stratified According to TNM

Analýza celkového přežití a celkového bezpříznakového přežití u pacientek s lumenálním karcinomem A v závislosti na TNM stadiu

Borges G. S.¹, Colchon P. H.², Staak M. C. Jr.², Girardi F.², Rosar K. Ch.², Zamboni F. M.³, Grazziotin L. F. S.², Rebello J. R.³, Ribeiro M. A.¹, Felipe G. C.¹, Rovere R. K.⁴

¹ Oncologia, Clínica de Neoplasias Litoral, Itajaí, Santa Catarina, Brazil

² Primary Doctor, Itajaí, Santa Catarina, Brazil

³ Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, Santa Catarina, Brazil

⁴ Oncology Unit, Santo Antonio Hospital, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

Summary

Background and Aim: The TNM classification of malignant tumours is the most commonly used system to assess the stage as well as the prognosis of cancer. However, one of the biggest challenges in treatment of breast cancer is the understanding of tumour heterogeneity typical of these carcinomas. The aim of this study was to analyse the disease-free survival and overall survival in patients with luminal A subtype of breast cancer, stratified by TNM staging system. **Methods and Study Design:** A total of 363 medical records from January 2001 to May 2006 were evaluated for data collection. There were 136 patients with luminal A breast cancer, selected for the cohort. The main objective was the analysis of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in patients with luminal A breast cancer, stratified according to the TNM classification. **Results:** The group of 136 patients with immunohistochemically defined luminal A subtype represented 53% of the 253 patients with breast cancer. There was no significant difference in the number and type of patients as for TNM stage and histological grading among patients treated with chemotherapy and HT in comparison to patients treated with HT alone. **Conclusion:** Our analysis did not prove any significant difference in survival of patients treated with chemotherapy followed by hormone therapy in comparison to patients treated with HT alone. We suggest that the IHC luminal A subtype of breast cancer generally warrants a good prognosis independently on other prognostic factors such as TNM stage. We conclude that patients might not benefit of adding a chemotherapy to hormonal therapy in adjuvant settings.

Key words

breast cancer – mastology – chemotherapy – hormonal therapy

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.



Rodrigo Kraft Rovere, MD
Oncology Unit
Santo Antonio Hospital
Rua Itajaí 545
Blumenau, Santa Catarina
CEP 89050100 Brazil
e-mail: rodrigorovere@yahoo.com

Submitted/Obdrženo: 24. 11. 2013

Accepted/Přijato: 17. 12. 2013

Souhrn

Východiska a cíl: TNM klasifikace patří mezi nejužívanější systémy k posouzení stadia a prognózy maligních onemocnění. Základní problematikou pak v terapii karcinomu prsu zůstává otázka heterogenity těchto nádorů. Cílem této práce je posouzení celkového a bezpříznakového přežití u pacientek s lumenálním karcinomem A s ohledem na jednotlivá stadia onemocnění dle TNM klasifikace. **Metody a design studie:** Bylo zhodnoceno celkem 363 zdravotnických záznamů z období od ledna 2001 do května 2006. Pro další analýzu bylo vybráno celkem 136 pacientek s lumenálním karcinomem A. Primárním cílem studie bylo posouzení celkového a bezpříznakového přežití u vybraných pacientek se subanalýzou ukazatelů dle jednotlivých TNM stadií. **Výsledky:** Z celkového počtu 253 subjektů tvořilo podskupinu s lumenálním karcinomem A celkem 53 % pacientek. Ve skupině pacientek léčených chemoterapií a hormonální léčbou ve srovnání s pacientkami léčenými pouze hormonoterapií nebyl prokázán signifikantní rozdíl v jejich počtu a skladbě dle TNM stadia a stupně diferenciace. **Závěr:** Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v celkovém a bezpříznakovém přežití u pacientek s karcinomem prsu léčených hormonoterapií a chemoterapií ve srovnání se skupinou pacientek léčených pouze hormonoterapií. Lze konstatovat, že diagnóza lumenálního karcinomu A zaručuje dobrou prognózu nezávisle na stadiu nemoci a dalších prognostických faktorech. Na základě uvedených výsledků se domníváme, že přínos použití chemoterapie v kombinaci s hormonoterapií v adjuvantní léčbě pacientek s karcinomem prsu zůstává sporný.

Klíčová slova

karcinom prsu – mastologie – chemoterapie – hormonoterapie

Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer in a worldwide scope with over a million of new cases diagnosed annually [1]. In Brazil, mortality rates from the disease remain high, perhaps due to an advanced stage at the diagnosis [2]. The estimated incidence rate is 52 cases per 100,000 inhabitants in the country annually [3]. The incidence of breast cancer, correspondingly to other epithelial tumours, increases dramatically with age, doubling the number about every 10 years of age after the menopause [4]. TNM staging of malignant tumours is the most common system used to evaluate the prognosis of cancer. However, one of the biggest challenges in the study and treatment of breast cancer is the mapping of tumour heterogeneity typical of these carcinomas [5]. The morphological classification (pathology) itself is insufficient in the evaluation of breast carcinomas, since there are other variables such as histological type, grade, tumour size, lymph node status, oestrogen receptor (ER), progesterone (PR) and HER2 that influence the prognosis and sensitivity to systemic therapy [6].

By means of immunohistochemistry, breast cancer could be classified into four major subtypes – hormone receptor-positive luminal A and luminal B subtype, human epidermal growth factor receptor-type 2 (HER2) positive and triple negative (basal like) subtype [7]. The identification of markers that provide

predictive information on tumour behaviour is especially important in breast cancer, primarily due to variability of clinical course of the disease. Treatment strategies are dependent on the molecular profile of each tumour, while the risk of recurrence and the potential benefit from endocrine therapy and chemotherapy is under discussion [8].

The aim of this study was to analyse the disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in patients with luminal A breast cancer stratified according to the TNM classification.

Materials and methods

The study population comprises women diagnosed with breast cancer who underwent follow-up at three medical centres – Mastology Sector from the Family and Community Health Unit at the University of Vale do Itajaí (UNIVALI); High Complexity Oncology Assistance Unit (Unacon), Hospital Marieta Konder Bornhausen, and Litoral Clinic of Neoplasms, all located in the city of Itajaí, SC, Brazil. A total of 363 medical records from January 2001 to May 2006 were evaluated for data collection.

Inclusion criteria were female sex, breast cancer diagnosis (either unilateral or bilateral), clinical stage record and histopathological verification from a surgical specimen from January 2001 to May 2006. The specimens were examined for immunohistochemical (IHC) markers: oestrogen and progesterone receptor expression, HER2 status and Ki-67.

The tumor was considered oestrogen and progesterone receptor positive if immunostaining was observed in more than 1% of nuclei; a cut-off for Ki-67 of 14% was chosen; HER2 overexpression required 3+ IHC test result, or 2+ IHC result confirmed by CISH or FISH test.

The patients with primary metastatic disease were excluded from the analysis of DFS. Patients with incomplete data concerning the variables mentioned above were excluded from the analysis.

Among the 363 records, 310 cases were subjected to pathological verification from 2001 to 2006. Fifty seven patients were excluded due to lacking follow-up. Out of the remaining 253 records, there were 136 cancer patients with immunohistochemically defined luminal A subtype selected for the study population.

The main objective was the analysis of DFS and OS in patients with luminal A breast cancer, stratified according to the TNM classification.

Further subanalyses involved comparison of DFS and OS with respect to treatment modality (chemotherapy + hormone therapy, hormone therapy alone or chemotherapy alone), chemotherapy agent, radiotherapy application, histological grade, and lymph node involvement.

The data were processed and analysed using descriptive statistical methods. Tests of sample variation distribution and chi-square test were applied for the

analysis of sample homogeneity and causal factor verification, given a value for statistical significance ($p < 0.05$) with a confidence interval of 95%. Subgroups comprising less than five subjects were not statistically analysed due to their small size.

The study was approved by the Committee of Ethics in Research of UNIVALI on 25th June 2010.

Results

Samples from 363 patients examined by immunohistochemical assays involved 53% (136 cases) of the luminal A, 18% (48 cases) of luminal B, 20% (52 cases) of triple negative (basal like) tumors and 6% (17 cases) of HER2 overexpression.

The results of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) analysis in patients with luminal A breast cancer are shown in tab. 1. One-year DFS rate achieved 94.5%, two-year DFS 88.97%, and three-year DFS 86.03%. One-year OS was 98.53%, two-year survival accounted for 94.85%, and three-year OS rate was 93.38%. A hundred and twenty patients have completed the study period. The DFS and OS values at a time period of 12 and 24 months did not show statistically significant differences, ($p = 0.09$ and $p = 0.075$ respectively), however, they reached a statistical significance at the three-year time interval.

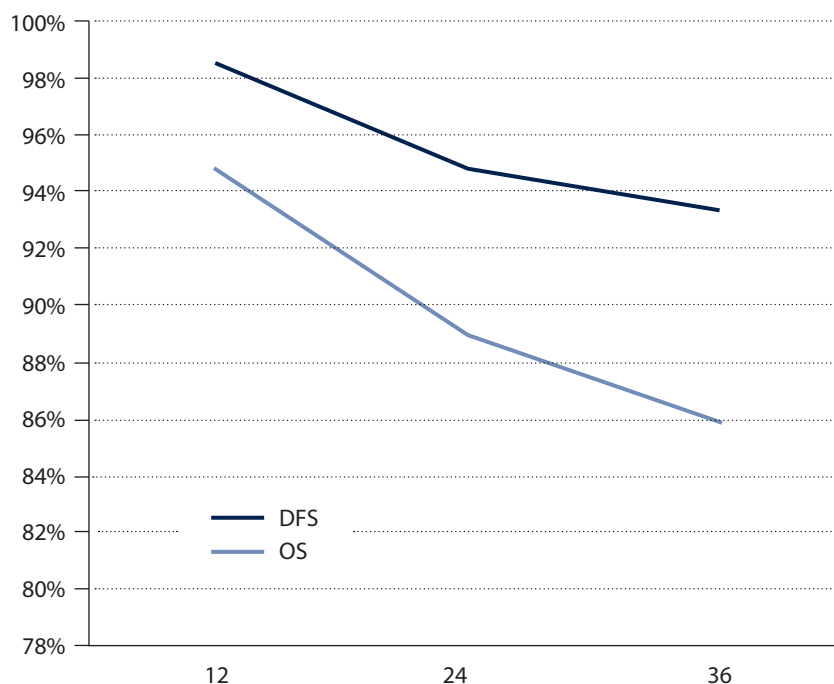
Graph 1 shows the OS and DFS in patients with luminal A breast cancer as mentioned above.

Table 2 shows the DFS and the OS allocated by clinical stage of the disease. The most frequent stages observed were stage IIA and IIB, comprising 34 cases each. Stage I involved 21 cases, stage IIIB (18 cases), stage IIIA (10 cases), stage 0 (8 cases) and stage IV (1 case). By chi-square test of adhesion the sample was proved heterogenous at $p = 0.001$ and the stage IIA and IIB involvement was significantly higher.

Eight patients presented with a stage 0 disease with three-year DFS and OS reaching only 87.5%. Compared with stage I (21 cases), the DFS ($p = 0.90$) and OS ($p = 0.46$) showed a nonsignificant increased. Comparing stage I and IIA groups (34 cases), there was no statistical difference reached in terms of DFS ($p = 0.96$) and

Tab. 1. General DFS and OS in luminal A patients (%).

	12 months	24 months	36 months
DFS Luminal A	94.85%	88.97%	86.03%
OS Luminal A	98.53%	94.85%	93.38%



Graph 1. Overall survival and disease-free survival 12, 24 and 36 months in luminal A patients (%).

OS ($p = 0.85$). Similarly, we found no differences between stage IIA and IIB (34 cases) as for the DFS and OS values at $p = 1$. Comparing the stage IIB and IIIA (10 cases) we found $p = 0.70$ and $p = 0.43$ for SLD for SG and IIIA and IIIB (18 cases) with $p = 0.92$ and $p = 0.27$ for SLD to SG, i.e., there were no statistically significant difference between these stages.

Patients with luminal A breast cancer (136) received either chemotherapy prior to endocrine therapy or hormone therapy alone.

We evaluated the OS and DFS stratified by TNM staging with the treatment modality as an independent variable (chemotherapy, hormone therapy or none) as shown in the tab. 3.

Most frequently applied chemotherapy regimens were CMF (cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil) in 37 cases and FAC (adriamycin + cyclophosphamide with or without fluorouracil-5) in 30 cases. Other chemotherapies included ACT (cyclophosphamide + doxorubicin + paclitaxel) and FEC (5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide) with an unspecified regimen in one case. There was no significant difference in OS and DFS associated with any type of chemotherapy.

Radiotherapy was performed in 71 patients (52.2%), however, it did not yield any significant change in DFS and OS rate.

This study encompasses 65 (47%) grade II tumours 23 cases (16%) of grade III tumours, 6 cases (4%) classified as grade I tumours and 42 specimens unavailable for histological analysis. Chi-square test of adhesion revealed that the sample was not uniform and

Tab. 2. Survival and disease-free survival at 12, 24 and 36 months according to the TNM clinical stage (% and absolute numbers).

TNM Stage		12 months	24 months	36 months	Total of patients
stage 0	DFS	87.50 (7)	87.50 (7)	87.50 (7)	100 (8)
	OS	87.50 (7)	87.50 (7)	87.50 (7)	
stage I	DFS	95.24 (20)	90.48 (19)	85.71 (18)	100 (21)
	OS	100.0 (21)	95.24 (20)	95.24 (20)	
stage IIA	DFS	97.06 (33)	88.24 (30)	85.29 (29)	100 (34)
	OS	100.0 (34)	97.06 (33)	94.12 (32)	
stage IIB	DFS	94.12 (32)	88.24 (30)	85.29 (29)	100 (34)
	OS	97.06 (33)	97.06 (33)	94.12 (32)	
stage IIIA	DFS	100.0 (10)	100.0 (10)	90.0 (9)	100 (10)
	OS	100.0 (10)	100.0 (10)	100.0 (10)	
stage IIIB	DFS	94.44 (17)	88.89 (16)	88.89 (16)	100 (18)
	OS	100.0 (18)	88.89 (16)	88.89 (16)	
stage IIIC*	DFS	–	–	–	
	OS	–	–	–	
stage IV	DFS**	–	–	–	1
	OS	0 (1)	–	–	

*in the sample there were no patients in stage IIIC
stage IV **excluded from the DFS analysis

Tab. 3. Absolute number of patients with DFS and OS who underwent treatment according to TNM staging at the end of 36 months follow-up.

TNM		0	I	II	III	IV	Excluded	Total
CT + HT	DFS	1 (2)	10 (11)	38 (41)	12 (12)	–	3	70
	OS	1 (2)	10 (11)	41 (41)	12 (12)	0		(51.47%)
HT	DFS	5 (5)	7 (8)	18 (21)	10 (11)	–	4	49
	OS	5 (5)	8 (8)	19 (21)	11 (11)	–		(36.03%)
CT	DFS	–	–	0 (1)	0 (1)	–		2
	OS	–	–	1 (1)	0 (1)	–		(1.47%)
no treatment	DFS	1 (1)	1 (2)	2 (5)	3 (4)	–	3	15
	OS	1 (1)	2 (2)	3 (5)	3 (4)	–		(11%)
total		8	21	68	28	1	10	136 (100%)

grade II tumours were significantly more frequent. The analysis of DFS and OS rates with regard to histological grades at each stage showed no statistical difference in the values.

Discussion

The TNM staging system alone did not proved to be sufficient for evaluation

of breast cancer. The discovery of the “diseases within the disease” model of breast cancer behaviour in the past years, shifted the focus of treatment to novel standards based on specific tumour characteristics beyond the staging system.

Our goal was to emphasize that, the treatment strategy of a luminal A breast

cancer, with a relatively good prognosis, should not be based solely on TNM stage of the disease.

Our analysis of OS and DFS rate of luminal A cancer yielded results consistent with other similar studies [9,10].

The use of HT and chemotherapy plays a crucial role in the treatment of breast cancer. The analysis of patients receiving chemotherapy and/or HT revealed that chemotherapy did not result in substantial improvement of DFS and OS. The histological grade of tumour specimen is another common prognostic parameter reflecting the malignant potential of tumour and its capacity to metastasise [8]. The majority of patients were diagnosed with grade II tumours, in accordance with other studies [10]. This work did not demonstrate statistically significant difference in DFS and OS in this group of patients, suggesting that the histological grade does not interfere with SG and SLD of patients with luminal breast cancer A.

The extent of surgical procedure including axillary dissection is regarded an important prognostic factor and

provides a clue to further treatment plan [11]. The distribution of patients with axillary lymph nodes involved was similar to data from other available studies [9]. As a matter of fact, patients without metastatic axillary lymph node involvement have a better prognosis with regard to both OS and DFS. Nevertheless, our study did not demonstrate a significant difference in DFS and OS between these two groups of patients, perhaps due to the selection of patients limited to luminal A breast cancer, with inherently low likelihood of axillary lymph node involvement.

Conclusion

This study demonstrates trends that might appear relevant in handling a patient with luminal A breast cancer, although the sample size is not sufficient to extrapolate the results to the general population.

We conclude that DFS and OS rates of luminal A breast cancer are mutually corresponding, at least in the early years of the disease. The number of patients diagnosed at advanced stages is alarm-

ingly high in our geographical settings. The histological grade did not prove to affect the survival rates of the study population.

Furthermore, our analysis showed that patients did not benefit of adding chemotherapy to hormonal therapy in adjuvant settings, and there was neither an agent-specific difference observed. The radiotherapy employment in the management of the disease had no impact on recurrence rate, the OS or DFS, however, the results could be biased by an insufficient sample size. In the study population with luminal A breast cancer the lymph node status did not affect the DFS and OS. Thus, we suggest that the IHC luminal A subtype of breast cancer generally warrants a good prognosis possibly masking other prognostic factors such as TNM stage and other parameters that normally underline differences in survival rates throughout all IHC subtypes.

Hence, we emphasize a need for further studies with on larger study population with a longer follow-up period in order to prove our results.

References

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90.
2. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol* 2001; 19 (Suppl 18): S118–S124.
3. De Castro Mattos JS, Mauad EC et al. The impact of breast cancer screening among younger women in the barretos region, Brazil. *Anticancer Res* 2013; 33(6): 2651–2655.
4. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321(7261): 624–628.
5. Viale G. The current state of breast cancer classification. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 10): x207–x210.
6. Aebi S, Davidson T, Gruber G et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi12–vi24.
7. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490(7418): 61–70.
8. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(8): 790–800.
9. Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006; 295(21): 2492–2502.
10. Zaha DC, Lazar E, Lazureanu C. Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2010; 51(1): 85–89.
11. Koca E, Kuzan TY, Dizdar O et al. Outcomes of locally advanced breast cancer patients with ≥ 10 positive axillary lymph nodes. *Med Oncol* 2013; 30(3): 615.

Molekulárně cytogenetická analýza chromozomových aberací v buňkách nízkostupňových gliomů a její přínos pro klasifikaci nádoru

Molecular Cytogenetic Analysis of Chromosomal Aberrations in Cells of Low Grade Gliomas and Its Contribution for Tumour Classification

Lhotská H.¹, Zemanová Z.¹, Kramář F.², Lizcová L.¹, Svobodová K.¹, Ransdorfová Š.³, Bystřická D.¹, Krejčík Z.³, Hrabal P.², Dohnalová A.⁴, Kaiser M.⁵, Michalová K.¹

¹ Centrum nádorové cytogenetiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze

² Oddělení neurochirurgie, 1. LF UK a ÚVN Praha

³ Oddělení cytogenetiky, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁴ Fyziologický ústav, 1. LF UK v Praze

⁵ Neurochirurgie, Krajská nemocnice Liberec

Souhrn

Východiska: Nízkostupňové gliomy představují heterogenní skupinu primárních mozkových nádorů. Jejich současná diagnostika je založena hlavně na histologické klasifikaci. S rozvojem molekulární cytogenetiky však bylo objeveno několik markerů umožňujících lépe definovat daný gliomový subtyp. Cílem studie bylo sledovat získané chromozomové aberace v buňkách nízkostupňových gliomů molekulárně cytogenetickými metodami a hledat nové genomové změny, které by mohly souviset s progresí nádoru. **Soubor pacientů a metody:** Technikami interfázni fluorescenční *in situ* hybridizace (I-FISH) a single nucleotide polymorphism (SNP) array jsme vyšetřili vzorky od 41 pacientů s histologicky potvrzenými nízkostupňovými gliomy (19 žen a 22 mužů, medián věku 42 let). **Výsledky:** Kromě nejčastější známé aberace, tj. kombinované delecí krátkých ramen chromozomu 1 a dlouhých ramen chromozomu 19 (u 81,25 % pacientů), jsme u pacientů s oligodendrogliomy detekovali další rekurentní aberace – delecí krátkých a/nebo dlouhých ramen chromozomu 4 (25 % nemocných), delecí krátkých ramen chromozomu 9 (18,75 % pacientů), delecí dlouhých ramen chromozomu 13 a monozomii chromozomu 18 (18,75 % pacientů). U pacientů s astrocytomy jsme často pozorovali delecí krátkých ramen chromozomu 1 (24 % nemocných), amplifikaci dlouhých ramen chromozomu 7 (16 % nemocných), delecí dlouhých ramen chromozomu 13 (20 % nemocných), segmentální uniparentální disomii (UPD) na krátkých ramenech chromozomu 17 (60 % pacientů) a delecí dlouhých ramen chromozomu 19 (28 % nemocných). U jednoho pacienta jsme pozorovali tzv. chromothripsis chromozomu 10. **Závěr:** V pilotní studii jsme kombinací metod I-FISH a SNP array detekovali nejen známé chromozomové změny, které jsou typické pro jednotlivé subtypy nádorů, ale také nové nebo méně časté rekurentní aberace. Jejich úlohu v progresi nádorových buněk, stejně jako jejich význam z hlediska klasifikace nízkostupňových gliomů však bude nezbytné ověřit v dalších studiích na větších souborech nemocných.

Klíčová slova

oligodendrogliom – astrocytom – SNP array – interfázni FISH – gliom

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR č. NT/13212-4, PRVOUK-P27/LF1/1 a RVO-VFN64165.

This work was supported by grants of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT/13212-4, PRVOUK-P27/LF1/1 a RVO-VFN64165.

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. Halka Lhotská

Centrum nádorové cytogenetiky
Ústav lékařské biochemie
a laboratorní diagnostiky
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: halka.buryova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 11. 2013

Přijato/Accepted: 29. 1. 2014

Summary

Background: Low-grade gliomas represent a heterogeneous group of primary brain malignancies. The current diagnostics of these tumors rely strongly on histological classification. With the development of molecular cytogenetic methods several genetic markers were described, contributing to a better distinction of glial subtypes. The aim of this study was to assess the frequency of acquired chromosomal aberrations in low-grade gliomas and to search for new genomic changes associated with higher risk of tumor progression. **Patients and Methods:** We analysed biopsy specimens from 41 patients with histological diagnosis of low-grade glioma using interphase fluorescence *in situ* hybridization (I-FISH) and single nucleotide polymorphism (SNP) array techniques (19 females and 22 males, medium age 42 years). **Results:** Besides notorious and most frequent finding of combined deletion of 1p/19q (81.25% patients) several other recurrent aberrations were described in patients with oligodendrogliomas: deletions of p and q arms of chromosome 4 (25% patients), deletions of the short arms of chromosome 9 (18.75% patients), deletions of the long arms of chromosome 13 and monosomy of chromosome 18 (18.75% patients). In biopsy specimens from patients with astrocytomas, we often observed deletion of 1p (24% patients), amplification of the long arms of chromosome 7 (16% patients), deletion of the long arm of chromosome 13 (20% patients), segmental uniparental disomy (UPD) of the short arms of chromosome 17 (60% patients) and deletion of the long arms of chromosome 19 (28% patients). In one patient we detected a shattered chromosome 10 resulting from chromothripsis. **Conclusion:** Using a combination of I-FISH and SNP array, we detected not only known chromosomal changes but also new or less frequent recurrent aberrations. Their role in cancer-cell progression and their impact on low-grade gliomas classification remains to be elucidated in a larger cohort of patients.

Key words

oligodendroglioma – astrocytoma – SNP array – interphase FISH – glioma

Východiska

Mezi nejčastější primární nádory centrální nervové soustavy (CNS) patří mozkové gliomy. Jedná se o heterogenní skupinu maligních nádorů skládající se z různých histologických subtypů. V současné době jsou gliomy děleny na základě klasifikace Světové zdravotnické organizace (World Health Organization – WHO) z roku 2007 [1]. Nejčastější jsou astrocytomy, oligodendrogliomy a smíšené oligoastrocytomy. Jednotlivé subtypy lze pak rozdělit do čtyř stupňů podle stupně malignity, a to na tzv. nízkostupňové gliomy (grade I a II, low-grade) a gliomy vyšších stupňů (grade III a IV, high-grade). Histologický subtyp a stupeň gliomu jsou spojeny s maligním potenciálem, odpovídá na léčbu a přežití pacienta [2].

Astrocytomy jsou v rámci primárních mozkových nádorů nejčastěji se vyskytujícím typem gliomu s roční incidencí 4,8 případu na 100 000 obyvatel. Pravděpodobnost 5letého přežití nemocných s tímto subtypem mozkového nádoru činí pouze 15 %. Incidence nízkostupňových astrocytomů je 1,2 případu/100 000 obyvatel, zde přežije prvních pět let od diagnózy až 43 % pacientů [3]. V případě nízkostupňových oligodendrogliomů je roční výskyt 0,3 případu a tito pacienti mají 65% pravděpodobnost 5letého přežití [3].

Léčba mozkových gliomů je problematická, protože jejich difúzní charak-

ter neumožňuje úplnou chirurgickou resekci. Výjimku z tohoto pravidla tvoří pilocytický astrocytom (pilocytic astrocytoma, WHO grade I) vyskytující se převážně u pediatrických pacientů. Radikální resekce znamená v tomto případě vyléčení nemocného. Z důvodu neúplné, z biologického hlediska nemožné resekce pak dochází u ostatních gliomů k relapsu onemocnění a v případě gliomů nižších stupňů (grade II) také k malignímu zvratu [4]. Určitou představu o charakteru nádoru dává vyšetření magnetickou rezonancí s kontrastní látkou a magnetická rezonanční spektroskopie, které umožňují s vysokou senzitivitou určit, zda se jedná o nízkostupňový či vysokostupňový gliom [5]. Nicméně současná klasifikace gliomů je stále založena na histopatologických rysech nádoru, jimiž je např. jaderný pleomorfismus, zvýšená buněčnost a mitotická aktivita, proliferace endoteliálních buněk a nekróza. Takovéto rozlišení jednotlivých subtypů je však často subjektivní, a to i za použití specifických imunohistochemických markerů. Z tohoto důvodu byly gliomy podrobeny molekulárně genetické a cytogenetické analýze, která umožnila definovat v genomu několik oblastí asociovaných s určitým subtypem gliálního nádoru. Velmi významným nálezem u difúzních astrocytomů je např. specifická mutace *IDH1* R132H, resp. *IDH2* R172M. V sou-

časné době je tato mutace považována za první krok v tumorigenezi většiny difúzních astrocytomů (diffuse astrocytoma) [6]. K nejčastěji popisovaným aberacím patří amplifikace dlouhých ramen chromozomu 7 vyskytující se u 55 % difúzních astrocytomů (WHO grade II) [7,8], dále amplifikace krátkých ramen chromozomu 7, spojená s amplifikací genu *EGFR*, která je charakteristickým nálezem u gliomů vyšších stupňů (anaplastický astrocytom, WHO grade III a glioblastom, WHO grade IV). Kombinovaná delecí v oblasti 1p a 19q je pak spojena s oligodendrogliálním subtypem nádorů a bývá nalézána až v 90 % nízkostupňových oligodendrogliomů (WHO grade II) a v 70 % anaplastických oligodendrogliomů (WHO grade III) [1,9,10]. Tato aberace je obvykle důsledkem nebalancované translokace mezi chromozomy 1 a 19, při které vzniká derivovaný chromozom der(1;19) (q10;p10) [11,12]. Podle některých autorů znamená přítomnost kombinované delecí 1p/19q pro pacienta dobrou prognózu zejména díky pomalejšímu růstu nádoru a lepší odpovědi na radio- a chemoterapii [13–15]. Další často se vyskytující aberací jsou mutace nebo delecí genu *TP53* (lokalizovaného v oblasti 17p13.1) a s tím související segmentální uniparentální dizomie (uniparental disomy – UPD) na krátkých ramenech chromozomu 17 [2]. Pro gliomy vyšších

Tab. 1. Přehled DNA sond používaných u jednotlivých subtypů k záchytu nejčastějších chromozomových aberací.

Druh vyšetřované tkáně	Chromozomová aberace	DNA sonda	Značení
oligodendrogliomy	delece genu <i>CDKN2A</i> (p16)	LSI p16 (9p21)/CEP 9	SO/SG
	delece oblasti 19q13.3	LSI 19q13/LSI 19p13	
	delece oblasti 1p36	LSI 1p36/LSI 1q25	
astrocytomy	delece genu <i>RB1</i>	LSI <i>RB1</i> (13q14)/LSI 13qter	
	delece genu <i>TP53</i>	LSI <i>TP53</i> (17p13.1)/CEP 17	
	delece genu <i>CDKN2A</i> (p16)	LSI p16 (9p21)/CEP 9	

stupňů je typická přítomnost monozomie chromozomu 10, delece *RB1* genu (v oblasti 13q14), delece genu *PTEN* (v oblasti 10q23.3), delece genu *CDKN2A* (p16, v oblasti 9p21) atd. [16–20].

Navzdory velkému množství studií, které se zabývají specifickými markery a chromozomovými aberacemi typickými pro toto nádorové onemocnění, charakteristické změny umožňující definovat jednotlivé subtypy nízkostupňových gliomů již při úvodní diagnóze doposud zůstávají nepopsané. V naší pilotní studii jsme provedli detailní analýzu buněk mozkových nádorů získaných od 41 pacientů s histologicky potvrzenými nízkostupňovými gliomy metodami molekulární cytogenetiky, které umožňují nejen cílenou detekci známých chromozomových aberací, ale i celogenomovou analýzu nádorových buněk. Naším hlavním cílem bylo získat co nejširší přehled o získaných chromozomových změnách vyskytujících se u nízkostupňových astrocytomů a oligodendrogliomů a případně hledat nové aberace, které by mohly být spojeny se zvýšeným rizikem transformace do nádorů vyšších stupňů.

Soubor pacientů a metody

Vyšetřili jsme vzorky nádorové tkáně získané od 41 nemocných s histologicky prokázanými nízkostupňovými gliomy (WHO grade II), kteří byli v letech 2005–2013 operováni na Neurochirurgické klinice 1. LF UK a ÚVN v Praze a na Neurochirurgickém oddělení KN v Liberci. Všem pacientům byl předložen formulář pro informovaný souhlas a do projektu byli zařazeni jen ti nemocní, kteří s navrženým léčebným postupem a odběrem vzorků pro výzkumné účely souhlasili.

Odběr a zpracování vzorků

Nádorová tkáň byla odebírána během neurochirurgických operací, a její odběr tak pro pacienta nepředstavoval nadbytečnou zátěž. Čerstvě odebraná tkáň byla přenesena do odběrového média (PBS, heparin), ve kterém byla homogenizována a rozdělena na dvě části. První část byla zpracována standardním cytogenetickým postupem (hypotonie, fixace) a z těchto fixovaných buněčných suspenzí byly připraveny mikroskopické preparáty pro I-FISH. Druhá část homogenizátu byla centrifugována (15 000 rpm, 4 °C) a z buněčné pelety byla prostřednictvím QIAamp DNA Blood Mini kitu (Qiagen Inc., Germantown, MD) izolována genomická DNA (gDNA). Hodnota koncentrace a čistoty gDNA byla určena pomocí NanoQuant Infinite M200 spektrofotometru. Nespolečitelné fixované buněčné suspenze i izolovaná gDNA byly zamrazeny a archivovány pro případné další analýzy.

Interfázni fluorescenční *in situ* hybridizace (I-FISH)

K detekci nejčastěji se vyskytujících chromozomových aberací jsme použili metodu dvoubarevné I-FISH s panelem přímo značených lokus specifických (LSI) a/nebo centromerických (CEP) sond Vysis (Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA). Sonda pro sledovanou oblast byla vždy použita v kombinaci s odlišně značenou kontrolní sondou. Hybridizace byla provedena dle návodu doporučeného výrobcem. Přehled DNA sond použitých u jednotlivých nádorových subtypů je uveden v tab. 1. Buňky byly vizualizovány pomocí DAPI (4,6-diamid-2-fenylindol). U každého vzorku bylo dvěma nezá-

vislými pozorovateli zhodnoceno celkem 200 interfázniích jader (na preparát a hybridizační směs). Obraz z fluorescenčního mikroskopu AXIO Imager Z1 (Zeiss) byl zpracován specializovaným softwarem pro I-FISH (*ISIS*, MetaSystem™). Hodnota „cut-off“ byla stanovena na 5 % pro delece či monozomie a na 2,5 % pro amplifikace či nadpočetné chromozomy [16].

Single nucleotide polymorphism (SNP) array

K průkazu změn v genomu nádorových buněk jsme využili SNP array Human CytoSNP-12 BeadChip (Illumina, San Diego, CA). Na čip bylo hybridizováno 200 ng gDNA dle návodu popsaného výrobcem. Výsledný produkt byl naskenován pomocí BeadStation 500 stanice (Illumina) a výsledky byly analyzovány prostřednictvím programu Illumina KaryoStudio (verze 1.4.3.0). Tento program používá k detekci nebalancovaných změn cnv Partition algoritmus (verze 3.0.7.0.), který je založený na poměru očekávané intenzity sond oproti naměřené intenzitě (Log R ratio) a dále pak na předpokládané frekvenci B alely (B allele frequency).

Statistika

Použitím Mantel-Cox testu jsme statisticky porovnali celkové přežití (overall survival – OS) mezi různými skupinami pacientů. Celkové přežití bylo měřeno od data diagnózy do úmrtí či poslední kontroly pacienta.

Výsledky

Klinická data

Vyšetřili jsme 41 nemocných s histologicky prokázanými nízkostupňovými

Tab. 2. Výsledky molekulárně cytogenetických analýz 16 nemocných s oligodendrogliomy.

V tabulce je uveden procentuální rozsah buněčného klonu s příslušnou aberací. U dvou nemocných s oligodendrogliomy (TKO16 a TKO17) nebyla analýza metodou I-FISH provedena z důvodu nedostatku materiálu a byla proto provedena pouze SNP array analýza.

	I-FISH			rozsah nebalancovaných aberací detekovaných metodou SNP array
	delece 1p36	delece 19q13.3	monozomie 9/ delece CDKN2A	
TKO1	93,5 %	88 %	monozomie 24 %	del(1)(p11.2p36.33), -6, -9, -17, -18, del(19)(q12q13.43)
TKO2	74,5 %	81,5 %	monozomie 23,5 %	del(1)(p11.2p36.33), -4, del(7)(p21.1p21.3), -9, -13, del(19)(q12q13.43)
TKO3	53,5 %	49 %	×	del(1)(p11.2p36.33), -4, del(6)(q14.1), +8, +11, del(17)(q21.1q21.31), -18, del(19)(q12q13.43)
TKO4	32 %	36 %	0 %	del(1)(p11.1p36.33), del(14)(q24.1q32.33), del(19)(q12q13.43), del(22)(q13.31q13.33)
TKO5	35,5 %	54 %	0 %	del(1)(p11.2p36.33), -4, -13, del(19)(q12q13.43)
TKO6	62 %	72,5 %	0 %	del(1)(p11.2p36.33), add(12)(p11.21), -15, del(19)(q12q13.43)
TKO7	0 %	0 %	0 %	nebalancované aberace neprokázány
TKO8	3,5 %	2,5 %	0 %	del(1)(p11.2p36.33), del(19)(q12q13.43)
TKO9	75,5 %	82,5 %	0 %	del(1)(p11.2p36.33), del(19)(q12q13.43)
TKO10	11,5 %	10 %	0 %	del(1)(p11.2p36.33), del(19)(q12q13.43)
TKO11	20 %	25 %	delece 19 %	del(1)(p11.2p36.33), -4, -9, +11, -18, del(19)(q12q13.43)
TKO12	0 %	0 %	0 %	del(1)(p11.2p36.33), -9, del(19)(q12q13.43)
TKO13	13 %	19 %	0 %	del(1)(p11.2p36.33), del(4)(q12q35.2), del(9)(p11.2p36.33), del(13)(q21.33q22.3)(q31.1q32.2), del(19)(q12q13.43)
TKO14	0 %	0 %	0 %	nebalancované aberace neprokázány
TKO15	×	×	×	del(1)(p11.2p36.33), del(14)(q23.2q24.3), del(19)(q11q13.43)
TKO16	×	×	×	nebalancované aberace neprokázány

× – vyšetření nebylo provedeno

gliomy, z toho bylo 16 pacientů s oligodendrogliomem a 25 nemocných s difuzním astrocytomem. Celkem se jednalo o 19 žen a 22 mužů. Pacienti s difuzními astrocytomy byli zařazeni do skupiny nízkostupňových astrocytárních gliomů (low-grade astrocytoma – LGA). Nemocní s oligodendrogliálním typem nádorů pak tvořili druhou analyzovanou skupinu (low-grade oligodendroglioma – LGO). Medián věku pacientů s LGA byl v době diagnózy 34 let a u nemocných s LGO 50 let. Medián doby sledování byl v celém souboru 74 měsíců (rozmezí 3–160 měsíců). Průměrné OS bylo pro nemocné s astrocytomy 76 měsíců (rozmezí 8–154 měsíců) a pro nemocné s oligodendrogliomy 86 měsíců (rozmezí 13–167 měsíců). V průběhu stu-

die došlo k progresi nebo recidivě nádoru u 19 pacientů (z toho bylo 10 pacientů s astrocytomy a 9 pacientů s oligodendrogliomy). Patnáct nemocných v průběhu studie zemřelo (10 s astrocytomy, 5 s oligodendrogliomy).

Výsledky I-FISH a SNP array analýz

Celkem u 37 nemocných korespondovaly výsledky I-FISH a SNP array analýz s histologickým a klinickým nálezem a potvrdily tak původní diagnózu. U čtyř nemocných s histologicky definovaným LGA (TKA4, TKA11, TKA13, TKA19) byla detekována kombinovaná delece 1p/19q, která se typicky vyskytuje hlavně u oligodendrogliomů (tab. 2). Výsledek I-FISH a SNP array analýz se shodoval v 96,7 % případu. U čtyř pacientů byla z důvodu ne-

dostatečného množství materiálu provedena buď jenom I-FISH (TKA22, TKA24), nebo jen SNP (TKO16, TKO17) array analýza (tab. 2, 3). Ve většině vzorků byly detekovány tři až čtyři chromozomy s aberacemi (rozmezí 2–9), přičemž u LGA jsme průměrně našli 4,2 aberace na vzorek a u LGO 3,3 aberace na vzorek. Jednalo se o delece, amplifikace či uniparentální disomie (UPD). U šesti pacientů (tři s LGA, tři s LGO) nebyla detekována žádná chromozomová aberace. V obou vyšetřovaných souborech převažoval výskyt delecí/monozomií nad amplifikacemi/trizomiemi (graf 1, 2).

Oligodendrogliomy

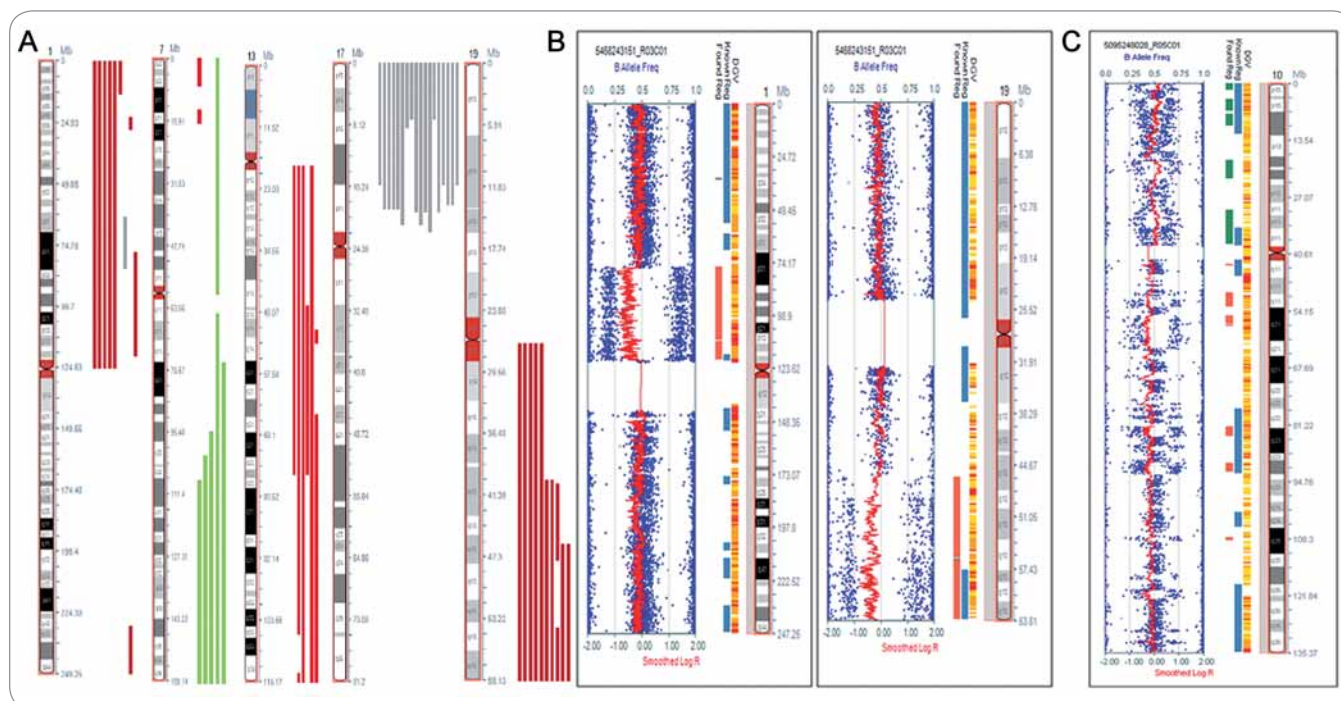
Nejčastějším nálezem u nemocných s oligodendrogliálním typem nádoru

Tab. 3. Výsledky molekulárně cytogenetických analýz 25 nemocných s astrocytomy.

V tabulce je uveden procentuální rozsah buněčného klonu s příslušnou aberací. U dvou nemocných (TKA22, TKA24) nebylo možné provést izolaci gDNA pro SNP array analýzu z důvodu malého množství materiálu a byla proto provedena pouze I-FISH s kompletním panelem DNA sond.

	I-FISH			SNP array
	delece <i>RB1</i>	delece <i>TP53</i>	monozomie 9/ delece <i>CDKN2A</i>	
TKA1	0 %	0 %	0 %	del(1)(p36.22p36.33), del(11)(p15.4p15.5), add(12)(p11.2p13.33), UPD(12)(q12q13.13), del(13)(q11q22.3), UPD(17)(p11.2p13.3), add(20)(p11.1p13)
TKA2	0 %	0 %	0 %	del(3)(p26.3p26.3), del(5)(q31.3q35.3), del(6)(q16.3q27), del(7)(p21.1p22.3), add(7)(q31.1q36.3), del(10)(q22.1q26.3)
TKA3	8 %	0 %	0 %	add(4)(q13.1), del(4)(q13.1q35.2), add(5)(p13.2p15.2), del(5)(p15.2p15.33), add(8)(q24.12q24.3), del(11)(p15.2p15.5)del(13)(q11q33.3)(q34q34), UPD(17)(p11.2p13.3), del(21)(q11.2q21.3), del(22)(q12.3q13.33)
TKA4	0 %	0 %	0 %	del(1)(p12p31.1), add(7)(q22.1q13.43), UPD(17)(p11.2p12), del(19)(q13.2q13.43), UPD(20)(q11.22q11.23)
TKA5	0 %	0 %	0 %	UPD(2)(q36.3q37.1), del(3)(q28q29), add(8)(p23.2p23.3), add(8)(q23.3q23.3), del(9)(p21.2p21.3)(p22.1p24.3), del(10)(q25.2q26.3), add(11)(q24.2q25), del(15)(q11.1q15.1)(q15.3q21.3), UPD(17)(p11.2p13.3)
TKA6	20 %	0 %	0 %	del(2)(p11.2p16.2), del(6)(p22.2p25.3), UPD(17)(p11.2p13.3), -22
TKA7	8 %	6,5 %	0 %	del(4)(q33q35.2), add(7)(q22.1q32.1)(q33.2q36.3), del(9)(p23p24.3), 10 cth, del(11)(p15.2p15.5), UPD(12), UPD(17)(p11.2p13.3), del(18)(p11.21p11.32), del(19)(q13.2q13.32)(q13.42q13.43)
TKA8	0 %	0 %	0 %	nebalancované aberace neprokázány
TKA9	0 %	9,5 %	0 %	del(4)(q13.2q35.2), del(5)(p14.3p15.33), del(11)(p11.12p15.5), del(12)(p11.23p12.1), add(12)(p13.2p13.3), -13, add(16)(q22.1q24.3), UPD(17)(p13.1p13.3), del(17)(q21.31q21.32)(q23.3q24.2)(24.2q24.3), -20
TKA10	5 %	0 %	0 %	UPD1(p31.1p31.3), add(10)(p11.22p15.1), del(14)(q23.1q31.3), add(14)(q32.33), UPD(17)(p13.1p13.3), del(19)(q13.32q13.43)
TKA11	0 %	0 %	0 %	del(1)(p11.2p36.33), UPD(17)(p11.2p13.3), del(19)(q12q13.43)
TKA12	0 %	0 %	0 %	UPD(8)(q23.3q23.3), UPD(17)(p11.2p13.3)
TKA13	0 %	0 %	0 %	del(1)(p11.2p36.33), del(19)(q12q13.43)
TKA14	0 %	0 %	0 %	del(2)(q34q37.3), del(4)(q25q35.2), del(5)(p14.3p15.33)(q12.1q35.3), del(6)(q16.3q27), del(10)(q21.3q26.3), del(19)(p13.11q13.43)
TKA15	0 %	0 %	0 %	del(1)(p36.11p36.11), del(1)(q42.13q44), UPD(4)(q28.1q28.2), del(5)(q21.1q35.3), add(12)(p11.22p12.3)(p13.2p13.3), del(14)(q31.1q31.2)(q31.3q31.3), UPD(17)(p11.1p13.3)
TKA16	0 %	0 %	7,5 %	del(6)(q13q21)(q22.2q24.2)(q25.3q27), +7, del(9)(p21.3p22.1), -10, del(14)(q11.2q21.1), del(18)(q12.3q23), -22
TKA17	0 %	0 %	0 %	del(3)(p11.1p26.3)(q28q29), del(7)(p11.2p11.2)(p14.1p22.3), del(12)(q12q22)(q23.1q23.2), del(19)(q13.2q13.43)
TKA18	0 %	0 %	0 %	UPD(2)(p24.1p25.3), add(2)(q11.2q13), del(5)(q14.3q35.3), add(10)(p14p15.3), del(13)(q14.12q22.2), UPD(14)(q11.1q23.3), UPD(17)(p11.2p13.3)
TKA19	0 %	0 %	0 %	del(1)(p11.2p36.33), del(19)(q12q13.43)
TKA20	0 %	0 %	0 %	UPD(7)(q31.2q31.31), del(11)(p15.4p15.5), del(12)(q12q24.31)(q24.31q24.3), UPD(21)(q21.3q22.11)
TKA21	×	0 %	×	UPD(17)(p11.1p13.3), del(22)(q11.21q13.33)
TKA22	0 %	0 %	0 %	z nedostatku materiálu neděláno
TKA23	0 %	0 %	0 %	UPD(17)(p11.2p13.3), del(21)(q21.1q22.11)(q21.1q22.11)(q22.13q22.2), del(22)(q11.1q11.22)
TKA24	0 %	0 %	0 %	z nedostatku materiálu neděláno
TKA25	0 %	0 %	0 %	del(11)(p11.1p15.5), UPD(17)(p12p13.3)

× – vyšetření nebylo provedeno



Obr. 1. Chromozomové aberace detekované metodou SNP array.

A. Rekurentní aberace na chromozomech 1, 7, 13, 17 a 19 nalezené u pacientů s astrocytomy. Červeně je znázorněn rozsah delecí, zeleně amplifikací a šedě UPD. B. Kombinovaná delecí 1p/19q s atypickými zlomovými místy detekovaná u nemocného s astrocytome. Rozsah delecí je vyznačen červeně. Obrázek byl exportovaný z programu KaryoStudia (Illumina). C. Fragmentovaný chromozom 10 s četnými zisky a ztrátami genetického materiálu, pravděpodobně výsledek chromothripsis, detekovaný u nemocného s difúzním astrocytome. Obrázek byl exportovaný z programu KaryoStudia (Illumina).

byla kombinovaná delecí celých ramen 1p/19q, která se vyskytovala u 81,25 % analyzovaných vzorků. Ve většině případů byl však tento nález provázen přítomností dalších aberací, z nichž se rekurentně vyskytovaly delecí na chromozomu 4 (p i q ramena) u 25 % pacientů, delecí 9p u 18,75 % nemocných, delecí 13q a monozomie chromozomu 18 rovněž u 18,75 % pacientů. Čtyři z devíti pacientů s kombinovanou delecí 1p/19q a další aberací detekovanou v době diagnózy během studie zemřeli. U dalšího pacienta z této skupiny došlo k progresi. U tří nemocných s delecí 1p/19q nebyly nalezeny žádné další chromozomové změny. V celém souboru pak nebyly pozorovány žádné aberace v chromozomových oblastech 1q, 3q, 19p a na chromozomech 2, 5, 16, 20 a 21. Výsledky LGO vzorků byly shrnuty v grafu 1 a tab. 3.

Astrocytomy

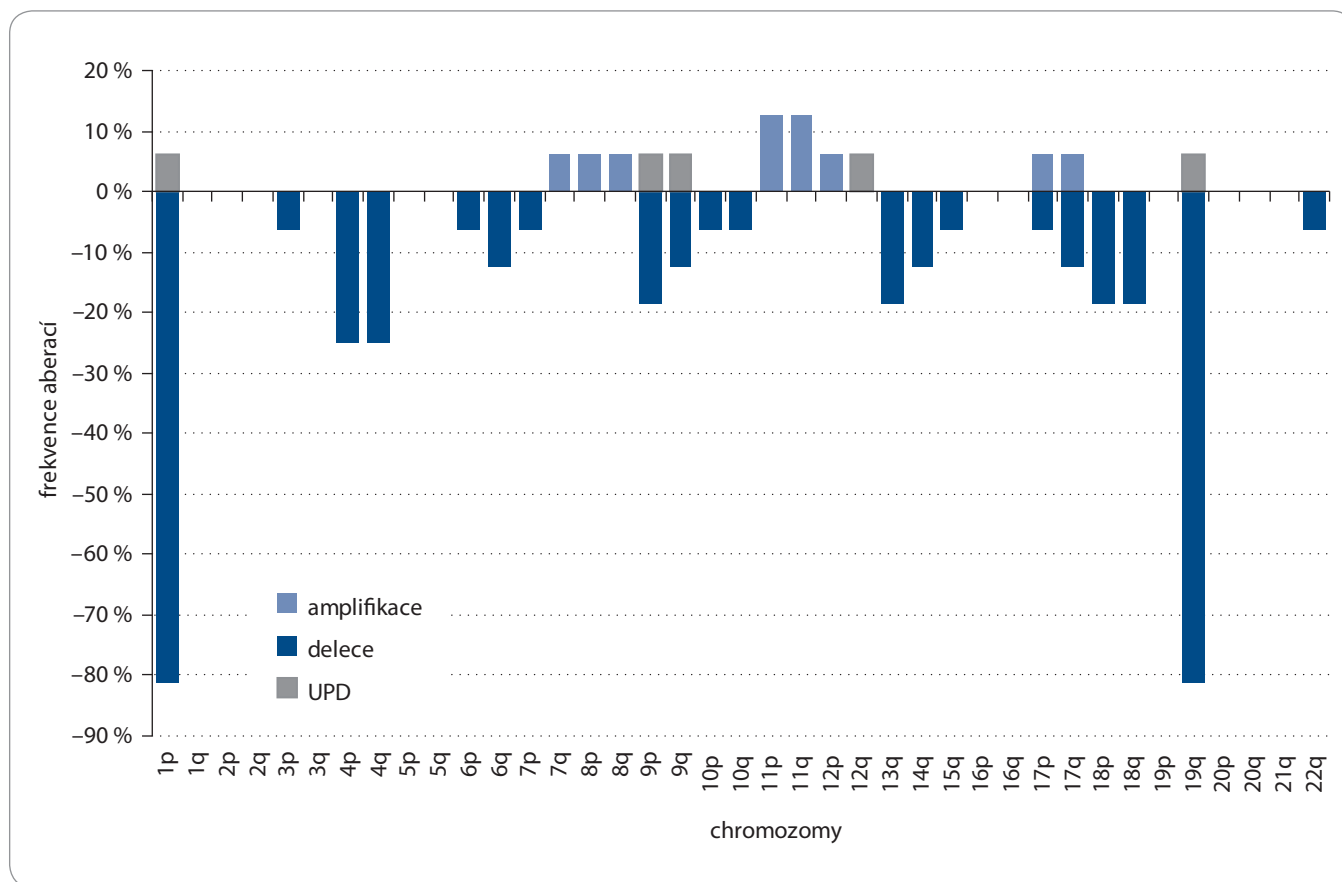
Nálezy ve vzorcích astrocytálních nádorů byly více heterogenní, než tomu

bylo u oligodendrogliomů. Mezi často se opakující aberace patřily delecí zasahující krátká ramena chromozomu 1 nalezené ve 24 % vzorků, amplifikace dlouhých ramen chromozomu 7 (oblast q31.1–qter) přítomná v 16 % vzorků, delecí na chromozomu 13 (oblast q21.3–q22.3) detekovaná u 20 % případů a delecí dlouhých ramen chromozomu 19 prokázána ve 28 % (obr. 1A, graf 1, tab. 2). Vůbec nejčastějším nálezem v této skupině byla segmentovaná UPD na krátkých ramenech chromozomu 17 (oblast p13.1–p13.3), kterou jsme detekovali v 60 % případů. U těchto nemocných jsme pozorovali trend k horšímu OS než u ostatních nemocných, i když pravděpodobně vzhledem k nízkému počtu vyšetřených pacientů nebyl zatím rozdíl statisticky významný ($p = 0,844$). Sedm ze 14 nemocných s detekovanou UPD na chromozomu 17 během studie zemřelo. Ve čtyřech případech LGA byla nalezena kombinovaná delecí 1p/19q. V jednom ze vzorků (TKA4) jsme pozorovali atypickou kombinovanou delecí, která ne-

zasahovala celá ramena chromozomu 1 a 19, ale jen části chromozomu 1 (oblast p12–p31.1) a chromozomu 19 (oblast q13.2–q13.43), a tedy vznikla jiným mechanismem, než je nebalancovaná aberace der(1;19)(q10;p10) (obr. 1B). V dalším vzorku (TKA7) jsme pozorovali fragmentovaný chromozom 10 s velkým počtem delecí a amplifikací (obr. 1C). V této skupině postihovaly nebalancované změny všechny chromozomy, žádné aberace nebyly detekovány pouze na krátkých ramenech chromozomu 4 (4p) a na krátkých ramenech chromozomu 16 (16p) (graf 2).

Diskuze

Nízkostupňové gliomy patří k nejčastějším typům mozkových nádorů. Jejich difúzní charakter a komplikovaná histologická klasifikace je řadí mezi obtížně diagnostikovatelné typy malignit. Z terapeutického hlediska je pro pacienta zásadní již při úvodní diagnóze jednoznačně určit, zda se jedná o oligodendrogliom, astrocytom či oligoastrocy-



Graf 1. Frekvence aberací detekovaných metodou SNP array u pacientů s oligodendrogliomy.

Krátká ramena chromozomu značena p, dlouhá ramena q. Ve spodní části grafu jsou tmavě modře znázorněny delece, v horní části grafu jsou světle modře znázorněny amplifikace a šedě UPD.

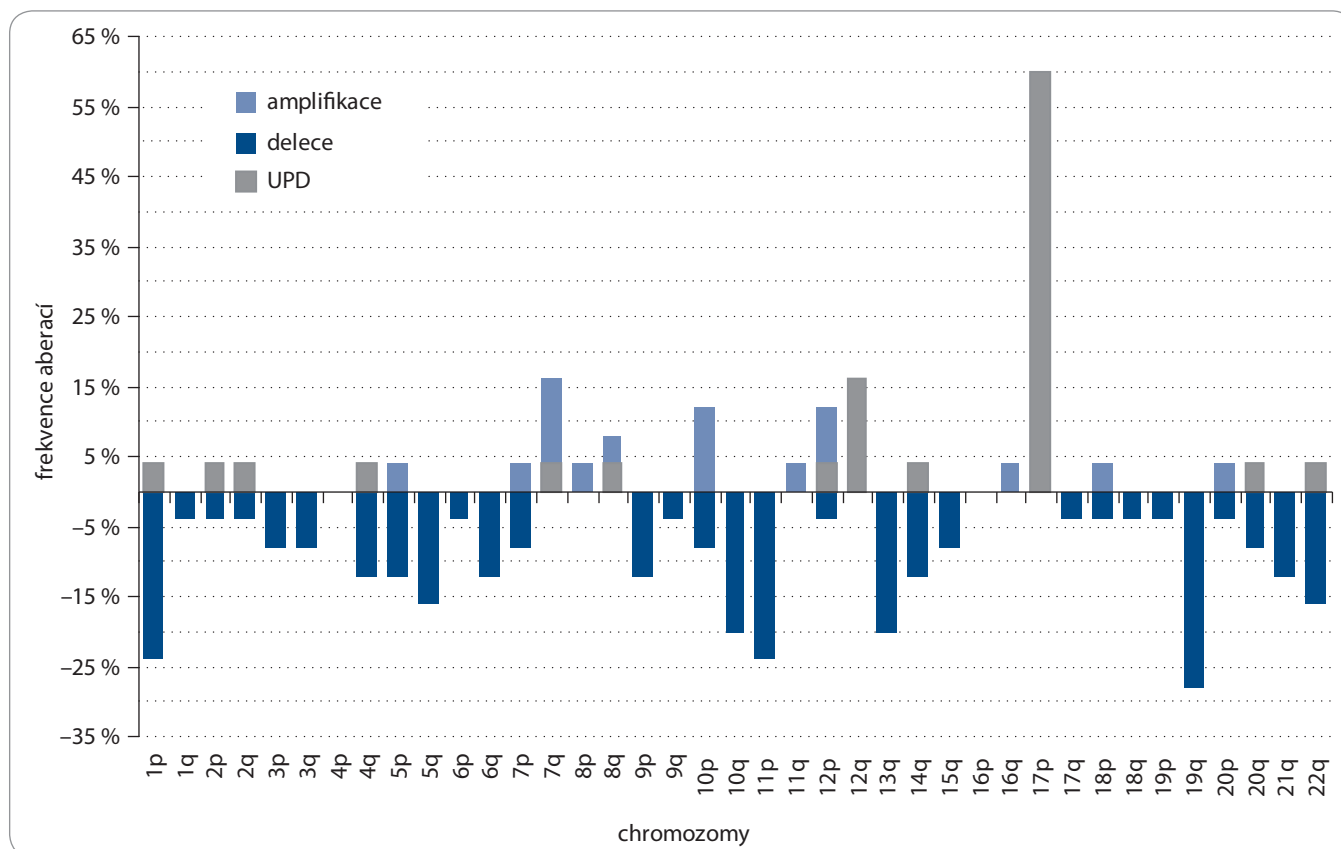
tom. Histologická klasifikace však může být vzhledem k vysoké heterogenitě těchto nádorů nejednoznačná. Z tohoto důvodu jsou cytogenetické a molekulární metody dalším vhodným nezávislým diagnostickým přístupem. Jejich výsledky nejen doplňují histologické nálezy, ale v některých případech mohou i přispět k upřesnění původní diagnózy [21,22].

V naší studii výsledky molekulární cytogenetické analýzy potvrdily histologický nálezu u 92,6 % nemocných. U čtyř pacientů s histologicky diagnostikovaným astrocytomech jsme prokázali přítomnost kombinované delece 1p/19q, tj. aberace typické pro oligodendrogliomy, a upřesnili tak původní diagnózu na smíšený oligoastrocytom. Celkem u 10 nemocných s LGO jsme kromě specifické delece 1p/19q detekovali i další genomové změny, které by mohly mít vliv na prognózu onemocnění. U čtyř těchto nemocných již došlo k progresi

nádoru nebo k exitu. Nepříznivý vliv dalších chromozomových aberací v buňkách s delecí 1p/19q na průběh onemocnění jsme rovněž pozorovali v naší dřívější studii u nemocných s anaplastickými oligodendrogliomy a oligoastrocytomy (WHO grade III) [16]. V obou vyšetřovaných skupinách jsme detekovali aberace charakteristické pro daný subtyp nízkostupňového difuzního nádoru v četnostech shodujících se s výskytem popsaným v literatuře [7,8,23,24]. Jednotlivé soubory se však mezi sebou lišily v zahrnutí konkrétních chromozomů v chromozomových aberacích. U oligodendrogliomů nebyly detekovány žádné aberace u chromozomů 2, 5, 16, 20 a 21 a v oblastech 1p, 3q a 19p, zatímco u astrocytomů byly takovéto chromozomové oblasti jen dvě – 4p a 16p. Z toho je možné usuzovat, že v případě nemocných s difuzními astrocytomy může docházet k nahodilému vzniku aberací u různých chromozomů, a bude

tedy složitější definovat nějaký společný molekulárně cytogenetický ukazatel. Nelze vyloučit, že roli v této nahodilosti změn má právě specifická mutace *IDH1* a *IDH2*.

Podle dosud publikovaných nálezů i podle našich vlastních pozorování je společným rysem astrocytomů absence chromozomových aberací v oblasti 4p [7,8,23,24]. Naopak u oligodendrogliomů, jak popsali Idbaih et al a Rossi et al, dochází k rekurentní ztrátě krátkých ramen chromozomu 4 [25,26]. V našem souboru LGO jsme našli celkem čtyři nemocné s delecí 4p (25 %) (graf 2, tab. 3). Tato oblast zahrnuje geny regulující buněčný cyklus (např. *CTBP1*), tumor supresory (*SLIT2*, *FGFR3*, *APBB2*), geny regulující buněčnou diferenciaci (např. *PHOX2B*) a geny regulující apoptózu (např. *UCHL1*). Ztráta exprese těchto genů vlivem delece v oblasti 4p by mohla vést ke zvýšené proliferaci nádorové buňky či tumorigenezi



Graf 2. Frekvence aberací detekovaných metodou SNP array u pacientů s astrocytomy.

Krátká ramena chromozomu značena p, dlouhá ramena q. Ve spodní části grafu jsou tmavě modře znázorněny delece, v horní části grafu jsou světle modře znázorněny amplifikace a šedě UPD.

obecně a tím přispět ke vzniku rezistence k léčbě. Skutečný prognostický význam této delece však bude nutné ověřit v dalších studiích na dostatečně velkých souborech pacientů.

Za jeden z možných mechanismů zodpovědných za iniciaci a progresi nádoru je v současné době považována segmentální uniparentální disomie [27]. UPD může způsobit duplikaci heterozygotní somatické či vrozené mutace vedoucí k inaktivaci tumor supresorového genu, nebo naopak ke zvýšené proliferaci díky přítomnosti dvou kopií mutovaného onkogenu. Jedním z takových genů je i *TP53* lokalizovaný v oblasti 17p13.1. Molekulární abnormality zahrnující dráhu genu *TP53* jsou obvykle jednou z raných událostí v patogenezi difuzních astrocytomů [1]. Populační studie dokázaly, že u difuzních astrocytomů je incidence vzniku mutace *TP53* přibližně 53 %, u oligoastrocytomů 44 % a u oligodendrogliomů 13 % [28].

V našem souboru LGA jsme v 60 % případů detekovali segmentální UPD na krátkých ramenech chromozomu 17. Vzhledem k tomu, že se v této oblasti vyskytuje *TP53*, je možné, že pozorovaná segmentální UPD je asociovaná s mutací v tomto genu. V další studii proto budeme pokračovat v analýze mutačního stavu *TP53* u těchto nemocných. Přestože se zatím jedná pouze o malou skupinu a výsledky nejsou statisticky významné, statistická analýza celkového přežití ukázala trend v horším přežívání u pacientů s potvrzenou UPD 17p ve srovnání s nemocnými bez této aberace. Aby bylo možné tento trend statisticky potvrdit, bude jistě nezbytné vyšetřit větší soubory pacientů s LGA a případně doplnit i mutační analýzu *TP53* genu.

Dalším nedávno popsáním mechanismem zodpovědným za vznik chromozomových aberací je jev označovaný jako „chromothripsis“. Tento jev je charakteristický tím, že v jediný kritický moment

dochází k rozpadu jednoho či více chromozomů v nádorové buňce na desítky až stovky malých částí. Některé z těchto částí jsou pak v průběhu dalšího buněčného dělení ztraceny nebo naopak amplifikovány, zatímco zbylé jsou reparačními mechanismy opět náhodně spojeny dohromady, čímž vznikají vysoce přestavěné chromozomy. Chromothripsis byla poprvé popsána u pacientky s chronickou lymfocytární leukémií (chronic lymphocytic leukemia – CLL) a podle dosud publikovaných literárních údajů je přítomna zhruba u 2–3 % všech typů maligních onemocnění [29,30]. Zdá se však, že její skutečná incidence bude ve skutečnosti mnohem vyšší, než se původně předpokládalo, a to zejména u agresivnějších typů nádorů. Klinický význam chromothripsis u různých typů nádorových onemocnění zatím není zcela jasný vzhledem k heterogenitě a dosud relativně malému počtu publikovaných případů [31]. V našem souboru jsme takto

rozpadlý chromozom 10, pravděpodobně v důsledku chromothripsis, pozorovali u jednoho pacienta s difúzním astrocytomem. Klinický stav tohoto pacienta je v současné době dobrý a budeme jej dále sledovat.

Závěr

Molekulárně cytogenetickými metodami jsme u 16 pacientů s LGO a 25 pacientů s LGA potvrdili přítomnost známých chromozomových aberací charakteristických pro dané subtypy nízkostupňových gliomů. Kromě toho jsme u 10 nemocných s LGO detekovali další rekurentní změny, nejčastěji delece 4p, 9p či 13q. Jaký je přesný význam těchto genomových změn a zda může přítomnost dalších aberací v nádorových buňkách s prognosticky významnou delecí 1p/19q ovlivnit prognózu nemocných, je stále předmětem diskuze. V naší studii jsme u pacientů s těmito nálezy pozorovali zvýšené riziko progresu nádoru, i když rozdíl zatím nebyl statisticky významný. U čtyř nemocných s difúzními astrocytomy jsme díky molekulárně cytogenetickým metodám mohli odlišit nádor s oligodendrogliální buněčnou složkou od čistě astrocytálního typu gliomu a upřesnit tak původní diagnózu. Kromě toho jsme u nemocných s LGA detekovali řadu dalších zajímavých chromozomových aberací, jako byla např. chromothripsis chromozomu 10 nebo kombinovaná delece 1p/19q s atypickými zlomovými místy. Významným nálezem byla zejména segmentální UPD 17p přítomná u více než poloviny pacientů s LGA, u kterých jsme rovněž pozorovali trend k horšímu OS. Ačkoliv mnoho otázek týkajících se klasifikace a progresu nízkostupňových gliomů zůstává stále nezodpovězeno, kombinací nových přístupů vzniká další užitečný analytický nástroj umožňující upřesnit diagnózu a v některých případech i prognózu onemocnění. Naše pilotní výsledky tak mohou sloužit jako

východisko pro další molekulárně cytogenetické studie na větších souborech nemocných.

Literatura

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 2007; 114(2): 97–109.
2. Huttner A. Overview of primary brain tumors: pathologic classification, epidemiology, molecular biology, and prognostic markers. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012; 26(4): 715–732. doi: 10.1016/j.hoc.2012.05.004.
3. Crocetti E, Trama A, Stiller C et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer* 2012; 48(10): 1532–1542. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.013.
4. Godard S, Getz G, Delorenzi M et al. Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes. *Cancer Res* 2003; 63(20): 6613–6625.
5. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J et al. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(2): 146–153. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.11.002.
6. Labussière M, Idbaih A, Wang XW et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology* 2010; 74(23): 1886–1890. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e1cf3a.
7. Idbaih A, Marie Y, Lucchesi C et al. BAC array CGH distinguishes mutually exclusive alterations that define clinicogenetic subtypes of gliomas. *Int J Cancer* 2008; 122(8): 1778–1786.
8. Roerig P, Nessling M, Radlwimmer B et al. Molecular classification of human gliomas using matrix-based comparative genomic hybridization. *Int J Cancer* 2005; 117(1): 95–103.
9. Jeuken JW, von Deimling A, Wesseling P. Molecular pathogenesis of oligodendroglial tumors. *J Neurooncol* 2004; 70(2): 161–181.
10. Cairncross G, Jenkins R. Gliomas with 1p/19q codeletion: a.k.a. oligodendroglioma. *Cancer J* 2008; 14(6): 352–357. doi: 10.1097/PP0.0b013e31818d8178.
11. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 66(20): 9852–9861.
12. Griffin CA, Burger P, Morsberger L et al. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65(10): 988–994.
13. Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup radiation therapy oncology group trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2707–2714.
14. Cairncross G, Wang MH, Shaw E et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31(3): 337–343. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2674.
15. Jurga LM, Malý M. Úskalia kombinovanej rádioterapie a bioterapie maligných gliómov. *Klin Onkol* 2006; 19(6): 317–320.
16. Zemanová Z, Kramar F, Babicka L et al. Molecular cytogenetic stratification of recurrent oligodendrogliomas:

utility of interphase fluorescence *in situ* hybridization (I-FISH). *Folia Biol* 2006; 52(3): 71–78.

17. Wiltshire RN, Rasheed BK, Friedman HS et al. Comparative genetic patterns of glioblastoma multiforme: potential diagnostic tool for tumor classification. *Neuro Oncol* 2000; 2(3): 164–173.
18. Holland H, Ahnert P, Koschny R et al. Detection of novel genomic aberrations in anaplastic astrocytomas by GTG-banding, SKY, locus-specific FISH, and high density SNP-array. *Pathol Res Pract* 2012; 208(6): 325–330. doi: 10.1016/j.prp.2012.03.010.
19. Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet* 2012; 205(12): 613–621. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.10.009.
20. Vránová V, Necesalová E, Kuglik P et al. Screening of genomic imbalances in glioblastoma multiforme using high-resolution comparative genomic hybridization. *Oncol Rep* 2007; 17(2): 457–464.
21. Cowell JK, Lo KC, Luce J et al. Interpreting aCGH-defined karyotypic changes in gliomas using copy number status, loss of heterozygosity and allelic ratios. *Exp Mol Pathol* 2010; 88(1): 82–89. doi: 10.1016/j.yexmp.2009.09.014.
22. Belaud-Rotureau MA, Meunier N, Eimer S et al. Automated assessment of 1p36–19q13 status in gliomas by interphase FISH assay on touch imprints of frozen tumours. *Acta Neuropathol* 2006; 111(3): 255–263.
23. Wiltshire RN, Herndon JE, Lloyd A et al. Comparative genomic hybridization analysis of astrocytomas – prognostic and diagnostic implications. *J Mol Diagn* 2004; 6(3): 166–179.
24. Li YB, Wang DP, Wang L et al. Distinct genomic aberrations between low-grade and high-grade gliomas of Chinese patients. *PLoS One* 2013; 8(2): e57168. doi: 10.1371/journal.pone.0057168.
25. Idbaih A, Crinière E, Ligon KL et al. Array-based genomics in glioma research. *Brain Pathol* 2010; 20(1): 28–38. doi: 10.1111/j.1750-3639.2009.00274.x.
26. Rossi MR, Gaile D, Laduca J et al. Identification of consistent novel submegabase deletions in low-grade oligodendrogliomas using array-based comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 44(1): 85–96.
27. Tuna M, Knuutila S, Mills GB. Uniparental disomy in cancer. *Trends Mol Med* 2009; 15(3): 120–128. doi: 10.1016/j.molmed.2009.01.005.
28. Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 2004; 108(1): 49–56.
29. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011; 144(1): 27–40. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.055.
30. Maher CA, Wilson RK. Chromothripsis and human disease: piecing together the shattering process. *Cell* 2012; 148(1–2): 29–32. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.006.
31. Gaiser T, Gaiser MR, Hirsch D et al. Chromothripsis and focal copy number alterations determine poor outcome in malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 2013; 133: S56–S56. doi:10.1038/jid.2013.96.

Analýza nákladů na radioterapii v lůžkové péči – hledání vhodných prediktorů pro potřeby nového prospektivního úhradového modelu

Cost Analysis of Radiotherapy Provided in Inpatient Setting – Testing Potential Predictors for a New Prospective Payment System

Šedo J.¹, Blaha M.², Pavlík T.², Klika P.², Dušek L.², Büchler T.³, Abrahámová J.³, Šrámek V.⁴, Šlampa P.⁵, Komínek L.⁵, Pospíšil P.⁵, Sláma O.¹, Vyzula R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

² Institut biostatistiky a analýz, LF a PŘF MU, Brno

³ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

⁴ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁵ Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Analyzovali jsme dostupná data o vykázané péči za účelem návrhu nového modelu úhrady radioterapie postaveného na prospektivním principu. Cílem bylo otestovat vysvětlující faktory (prediktory), které by dokázaly nejlépe roztrždit hospitalizační případy do nákladově homogenních skupin. Testovány byly čtyři potenciální prediktory – počet frakcí radioterapie, skupina techniky radioterapie, diagnostické skupiny a stadium onemocnění. Cílem naopak nebyl samotný návrh úhradového modelu jako takového. **Metody:** Analyzováno bylo celkem 7 440 hospitalizačních případů onkologicky nemocných pacientů z let 2007–2011 ve třech vybraných zdravotnických zařízeních. Zdrojem dat byla především databáze I-COP vyvinutá Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity ve spolupráci s komplexními onkologickými centry ČR, která na úrovni jednotlivých zdravotnických zařízení propojuje data z Národního onkologického registru s daty o vykázané péči zdravotnických zařízení zdravotním pojišťovnám. **Výsledky:** Při srovnání čtyř potenciálních prediktorů jsme vyhodnotili jako nejsilnější z nich počet aplikovaných frakcí radioterapie a použitou techniku radioterapie. Stadium onemocnění neprokázalo v tomto srovnání dostatečnou rozlišovací schopnost. Mezi diagnostickými skupinami byly identifikovány významné rozdíly v průměrných nákladech, ty však souvisely převážně s rozdílným spektrem použitých technik radioterapie a rozdílným počtem frakcí v jednotlivých skupinách. Uvnitř diagnostických skupin tak byly z hlediska vykázaných nákladů příliš velké rozdíly, které nejsou v případném úhradovém modelu žádoucí. **Závěr:** Pro potřeby prospektivního úhradového systému pro oblast radioterapie může být využita kombinace dvou prediktorů – počet aplikovaných frakcí radioterapie a technika radioterapie. Pro návrh úhradového modelu by byly vhodné další analýzy testující prediktivní schopnost záměru aplikované radioterapie. V současnosti však v ČR neexistují potřebné datové zdroje pro takovéto analýzy.

Klíčová slova

zdravotní péče – radioterapie – radiační onkologie – prospektivní platební systém – úhrady péče – systém „skupin vztažených k diagnóze“

Práce byla podpořena prostředky institucionální podpory MZ ČR poskytnuté Masarykovu onkologickému ústavu a z projektu „Edukační a informační platforma onkologických center pro podporu a modernizaci vzdělávání v lékařských a příbuzných medicínských oborech“ ESF. CZ.1.07/2.4.00/31.0020.

This study was supported by Institutional Resources for Supporting the Research Organization provided by the Ministry of Health of the Czech Republic to Masaryk Memorial Cancer Institute and from European Social Fund, project „Educational and informative platform for comprehensive cancer centers for support and modernization of education in medical and allied domains“ CZ.1.07/2.4.00/31.0020.

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. Jiří Šedo

Klinika komplexní onkologické péče
LF MU a Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jiri.sedo@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 12. 2013

Přijato/Accepted: 5. 1. 2014

Summary

Background: As a part of the development of a new prospective payment model for radiotherapy we analyzed data on costs of care provided by three comprehensive cancer centers in the Czech Republic. Our aim was to find a combination of variables (predictors) which could be used to sort hospitalization cases into groups according to their costs, with each group having the same reimbursement rate. We tested four variables as possible predictors – number of fractions, stage of disease, radiotherapy technique and diagnostic group. **Methods:** We analyzed 7,440 hospitalization cases treated in three comprehensive cancer centers from 2007 to 2011. We acquired data from the I-COP database developed by Institute of Biostatistics and Analyses of Masaryk University in cooperation with oncology centers that contains records from the National Oncological Registry along with data supplied by healthcare providers to insurance companies for the purpose of retrospective reimbursement. **Results:** When comparing the four variables mentioned above we found that number of fractions and radiotherapy technique were much stronger predictors than the other two variables. Stage of disease did not prove to be a relevant indicator of cost distinction. There were significant differences in costs among diagnostic groups but these were mostly driven by the technique of radiotherapy and the number of fractions. Within the diagnostic groups, the distribution of costs was too heterogeneous for the purpose of the new payment model. **Conclusion:** The combination of number of fractions and radiotherapy technique appears to be the most appropriate cost predictors to be involved in the prospective payment model proposal. Further analysis is planned to test the predictive value of intention of radiotherapy in order to determine differences in costs between palliative and curative treatment.

Key words

health care costs – radiotherapy – radiation oncology – prospective payment system – reimbursement mechanisms – diagnosis-related groups

Východiska

Všechny země vyspělého světa se potýkají s eskalací výdajů na zdravotnictví. Proto roste potřeba vyvíjet a uplatňovat nové propracované úhradové systémy, které mají pomoci k efektivnějšímu nakládání s prostředky ve zdravotnických zařízeních. Setkáváme se se zaváděním systémů postavených na principu prospektivní úhrady, které využívají jako základní platformu klasifikační systém „skupin vztahených k diagnóze“ (diagnosis related groups – DRG) [1]. Základní vlastností systémů prospektivní úhrady [2–4] je to, že jednotlivé případy jsou popsány souborem charakteristik (prediktorů), při jejichž znalosti je možné případy rozřadit do skupin podle předpokládané nákladovosti, a tedy i výše úhrady.

Také v ČR je od roku 2007 pro výpočet úhrady za akutní hospitalizační péči využíván klasifikační systém DRG. V české implementaci systému IR-DRG (international-refined DRG) jsou všechny hospitalizační případy radioterapie řazeny do jediné báze a tato báze obsahuje pouze tři skupiny, jejichž relativní váha je odstupňována podle závažnosti kódovaných komplikací či komorbidit. Ve stejné skupině se stejnou úhradou se tak sešly případy hospitalizace nákladově dramaticky odlišné. Hospitalizační případ pacienta přicházejícího k analgetické radioterapii aplikované v jediné frakci se ocitl na úrovni úhrady případu pacienta ozařovaného šest týdnů pro karcinom

prostaty nákladnou technikou IMRT (intensity modulated radiation therapy).

Zahraniční srovnání je v oblasti DRG velmi komplikované vzhledem k vysoké heterogenitě národních implementací systému DRG [5–6]. V jiných zemích se sice zpravidla setkáváme s jedinou DRG bází pro radioterapii, ovšem zdravotnická zařízení mají dále nad rámec úhrady přes DRG sjednaný systém příplatků a náhrad za samotné výkony radioterapie či alespoň za některé modernější techniky. Způsob řešení se sice liší téměř stát od státu [7], ale výše popsané české řešení zřejmě nikde nenalezneme.

Za tímto účelem byl realizován komplexní projekt s pracovním názvem ONCO-DRG-RT, jehož cílem bylo na akademické půdě s využitím nejnovější infrastruktury pro sběr vykazovaných dat poskytované péče a aplikací statistických metod zpracovat dostupná data za účelem přípravy podkladů pro návrh nového modelu úhrady radioterapie postaveného na prospektivním principu, tedy s využitím prediktorů. Cílem práce však nebyl samotný návrh úhradového modelu jako takového.

Projekt spočíval v realizaci retrospektivní analýzy s komplexním zadáním:

1. U vybraného souboru hospitalizačních případů radioterapie shromáždit data o vykázané péči zdravotním pojišťovnám.
2. Vytvořit sestavu identifikovatelných prediktorů výše vykázaných nákladů (PVN).

3. Pomocí analýzy tohoto souboru najít, otestovat a vybrat ty nejvhodnější PVN, které mají nejlepší schopnost vysvětlit pozorované rozdíly v celkových nákladech na hospitalizaci.

Součástí zadání bylo to, že PVP musí být v praxi naprosto jednoznačné, zároveň snadno zadavatelné ze strany poskytovatelů péče a kontrolovatelné ze strany plátců péče (zdravotních pojišťoven) a musí respektovat obecné principy systému DRG [8].

Soubor a metody

Datový soubor

Analyzováno bylo celkem 7 440 případů hospitalizace z let 2007–2011 ve třech vybraných zdravotnických zařízeních (podle počtu zařazených případů: Masarykův onkologický ústav, Brno; Fakultní nemocnice Olomouc; Thomayerova nemocnice, Praha). Jedná se o všechny případy hospitalizace v uvedeném období, u kterých byly vykazány výkony radioterapie.

Zdrojem dat byla databáze I-COP [9,10] vyvinutá Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity ve spolupráci s komplexními onkologickými centry ČR, která obsahuje všechna data o vykázané péči zdravotnických zařízení zdravotním pojišťovnám.

Analýza byla zároveň pilotní studií, která měla ověřit funkčnost této databáze a schopnost tyto výstupy analyzovat. Výstupy z této databáze byly již vy-

užity ve studii Büchlера et al [11], kteří srovnávali chemoterapeutické režimy FOLFOX a XELOX z pohledu výše vykázaných nákladů.

Ze strany zadavatele analýzy byly vybrány celkem čtyři potenciální PVN splňující zadávací kritéria. Jsou to:

1. počet frakcí radioterapie (definovaných jako počet dní, ve kterých je radioterapie aplikována),
2. skupina techniky radioterapie,
3. skupina onkologické diagnózy,
4. stádium onemocnění.

1. Počet frakcí radioterapie

V případě frakcí radioterapie jsme pacienty rozdělili do šesti skupin podle počtu frakcí (1–5, 6–10, ..., 26+), což orientačně odpovídá počtu týdnů aplikované radioterapie, která nejčastěji probíhá denně od pondělí do pátku.

Stejně tak je zařazení tohoto parametru nezbytné vzhledem k tomu, že radioterapie často probíhá z části ambulantně, a proto je nutné zohlednit, jaká část léčby proběhla za hospitalizace.

Tento parametr je z úhradového pohledu do jisté míry prospektivní vzhledem k tomu, že počet frakcí radioterapie je zpravidla znám již při zahájení hospitalizace a mění se obvykle pouze v případě komplikací (předčasné ukončení).

2. Skupina techniky radioterapie

Hospitalizační případy byly rozděleny za účelem přehlednější deskripce do skupin podle použité techniky radioterapie (tab. 1).

V případě kombinace technik byli pacienti následně zařazeni do skupiny nejvyšší, přičemž platilo následující pravidlo: TA < TB < TD < TC < TE (skupina TE je tedy považována za nejvyšší). Pro případy kombinující výkony ze skupiny TD a TB byla vytvořena zvláštní skupina TD + TB – toto pravidlo má nejvyšší prioritu.

3. Skupina onkologické diagnózy

Pacienti byli stejně tak arbitrárně rozřazeni podle kódů hlavní onkologické diagnózy (dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize) do celkem 21 podskupin tvořících klinicky homogenní celky.

U každé takové skupiny případů byly uvedeny parametry, jako je počet pří-

padů ve skupině, průměrná délka hospitalizace, průměrné náklady, průměrný počet frakcí, polí apod.

4. Studium onemocnění

Pro přiřazení stadia onemocnění k případům bylo nutno přistoupit k následujícím opatřením – v Národním onkologickém registru (NOR) je zaznamenán pouze údaj o stadiu onemocnění v době diagnózy a následně již není aktualizován. Proto byly do analýzy zařazeny pouze ty případy, u nichž doba mezi zápisem do NOR a zahájením léčby byla kratší než 180 dní. Tím jsme eliminovali část případů, které sice byly diagnostikovány v nižším stadiu, ale léčeny až ve stadiu pokročilejším.

Další opatření

Ve výpočtech byla kalkulována aproximovaná sazba 1 Kč/bod.

Celotělová radioterapie vykazovaná zvláštním kódem byla pro malý počet případů a nekonzistenci dat z analýzy vyřazena.

Z analýzy byly vyloučeny případy, kdy byl věk pacienta nižší nebo roven 18 letům vzhledem ke specifikám těchto nádorových onemocnění oproti dospělé populaci.

Hodnoceny byly pouze náklady na léčbu poskytnutou během hospitalizace – nebyly zahrnuty náklady na tu část radioterapie, která byla prováděna ambulantně.

Z celkových nákladů na hospitalizaci byly navíc odečteny náklady na cílenou terapii, protože tato je z úhrady přes DRG za normálních okolností vyřazena.

V rámci přípravné fáze analýzy byly vyřazeny také ty případy, u kterých bylo jednoznačné podezření na vnitřní nekonzistenci dat. Jednalo se o větší počet (74) případů z oblasti hemat-onkologie ze skupiny, kde byly vykázané extrémní neradioterapeutické náklady, přičemž složka nákladů na radioterapii byla v tomto případě zcela zanedbatelná – zde radioterapie byla poskytována jako velmi krátká epizoda jinak velmi komplikované a nákladné komplexní péče. Dále byly vyřazeny ty případy, kde došlo k vnitřní nekonzistenci dat relevantních k dané analýze. Proto se celkový počet analyzovaných případů v jednotlivých analýzách liší.

Tab. 1. Rozdělení do skupin podle metody radioterapie.

TA	radioterapie CS, Co, RTG
TB	radioterapie lineárním urychlovačem
TC	radioterapie technikou IMRT (intensity modulated radiation therapy)
TD	brachyterapie
TE	stereotaktická radioterapie

Statistické metody

Pro hodnocení vlivu sledovaných proměnných na celkové náklady hospitalizace byl použit lineární regresní model. Vzhledem k charakteru pozorovaných hodnot celkových nákladů jsme modelovali jejich dekadický logaritmus. V rámci analýzy jsme vypracovali jeden model zahrnující všechny uvažované diagnózy a dále samostatné modely pro vybrané diagnózy – zhoubné nádory ORL oblasti (C00–C14), zhoubný novotvar (ZN) kolorekta (C18–C21), ZN plic (C33, C34), ZN prsu (C50) a ZN hrdla děložního (C53). Výsledkem modelů jsou průměrné náklady referenční skupiny (ty se vztahují ke skupině subjektů s referenčními hodnotami sledovaných proměnných) a koeficienty pro jednotlivé kategorie sledovaných proměnných, které odrážejí relativní nárůst celkových nákladů svázaných s danou kategorií vzhledem ke kategorii referenční. Referenční kategorie sledované proměnné je definována tak, že jí příslušný koeficient je roven 1 (např. v případě stadia onemocnění je referenční kategorií stádium I). Výsledné odhady koeficientů jsou doplněny 95% CI a p-hodnotou. Jako hranice statistické významnosti jsme použili hladinu 0,05. Všechny modely byly adjustovány na vliv zdravotnického zařízení. Pro analýzu jsme použili statistický software R.

Výsledky

Data lze hodnotit na mnoha úrovních a z mnoha pohledů, jejich prezentace v tištěné podobě je však velmi limitovaná, proto přikládáme pouze nejvíce vypovídající tabulky a grafy.

Tab. 2. Přehled základních skupin – rozložení nákladů.

Technika radioterapie	Počet případů	Délka hospitalizace průměr	Počet frakcí RT průměr	Počet polí RT průměr	Náklady na RT průměr	Celkové náklady mimo RT		Celkové náklady	
						průměr	medián	průměr	medián
TA	830	17	7	13	4 110	38 309	25 792	42 419	29 698
TB	4 838	26	15	50	33 565	44 225	36 805	77 790	67 128
TB + TD	744	29	19	75	67 734	45 593	44 372	113 328	122 169
TC	468	32	19	155	135 181	53 757	42 268	188 938	167 949
TD	469	9	3	4	16 286	19 243	10 960	35 528	20 205
TE	91	10	6	54	77 553	27 066	24 542	104 619	87 971
celkový součet	7 440	24	14	52	39 537	42 517	35 359	82 054	64 102

Celkem bylo v databázi ICOP nalezeno 7 525 případů hospitalizace splňujících základní kritéria. Po odstranění nekonzistentních hospitalizací zbylo 7 440 případů hospitalizace, které bylo možno analyzovat. Do analýz zahrnujících stadium onemocnění bylo možno zahrnout přes 3 000 případů (splňujících podmínku 180 dnů od zadání dat do NOR do zahájení terapie).

Základní přehled o rozložení nákladů mezi jednotlivými skupinami uvádí tab. 2.

Kromě popisných charakteristik daných skupin považujeme za klíčový parametr především medián celkových vykázaných nákladů, který se mezi skupinami zcela zásadně liší. Potvrzuje se tím předpoklad, že nejvyšší náklady jsou ve skupině TC (IMRT), kde je medián nákladů více než 5násobně vyšší než ve skupině TA, což je dáno především větším počtem frakcí oproti skupině TA a větším počtem vykázaných polí než u TB. Zároveň je však zřejmé, že rozdíly jsou převážně způsobené vykázanými výkony radioterapie, zatímco souhrn ostatních nákladů mimo radioterapii se mezi skupinami liší zcela minimálně a závisí především na délce hospitalizace (a tedy i počtu frakcí).

Celkové vykázané náklady v jednotlivých skupinách podle techniky radioterapie ukazují grafy v obr. 1. Zde je zřejmé, že ve skupinách TB, TC a TB + TD je jednoznačná závislost celkových nákladů na počtu aplikovaných frakcí radioterapie. Důležité však je, že tomu tak

není u skupiny TA, kde se náklady s počtem frakcí zvyšují pouze minimálně.

U skupin TD a TE nelze vazbu na počet frakcí hodnotit, protože jejich frakcionace je postavena zcela odlišně od klasických technik teleterapie. V případě brachyterapie (TD) se jedná o 1–2 frakce aplikované během hospitalizace, u techniky skupiny TE (stereotaxe) se jedná o aplikaci zpravidla v 1, 3, 5 nebo maximálně 8 frakcích, a většina případů tak spadá do skupiny 1–5 frakcí.

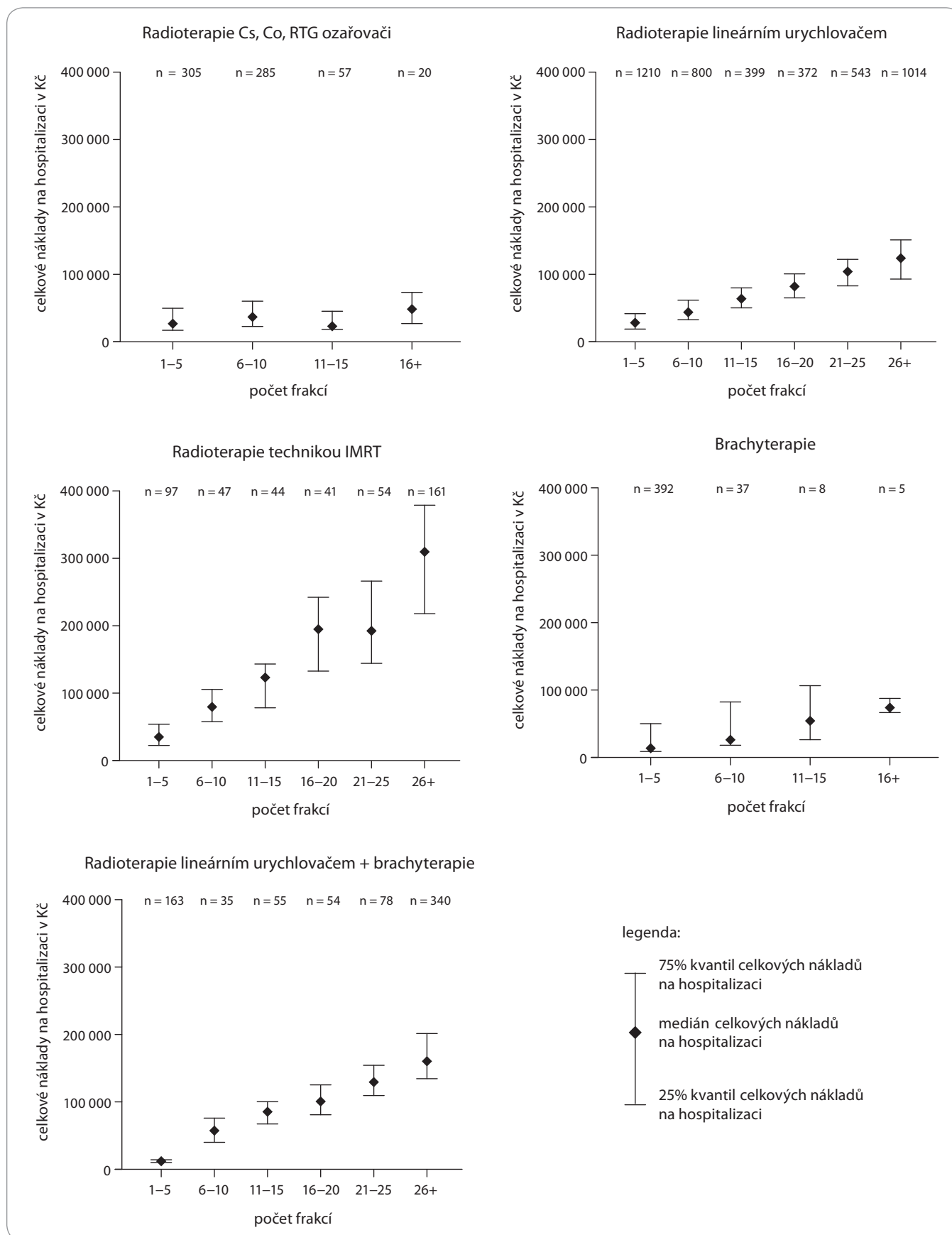
Klíčovým hodnocením analýzy je hodnocení vlivu stadia onemocnění na medián celkových nákladů, které vidíme v obr. 2 a 3. Ani u jedné z nejčastějších diagnóz nelze říci, že by stadium onemocnění zásadně predikovalo vykázané náklady. Ve srovnání s počtem frakcí radioterapie je vliv stadia řádově menší.

Na grafech v obr. 3 je tato vazba na počet frakcí radioterapie znázorněna a navíc je patrné, že tato vazba zde existuje napříč všemi stadii bez jediné výjimky.

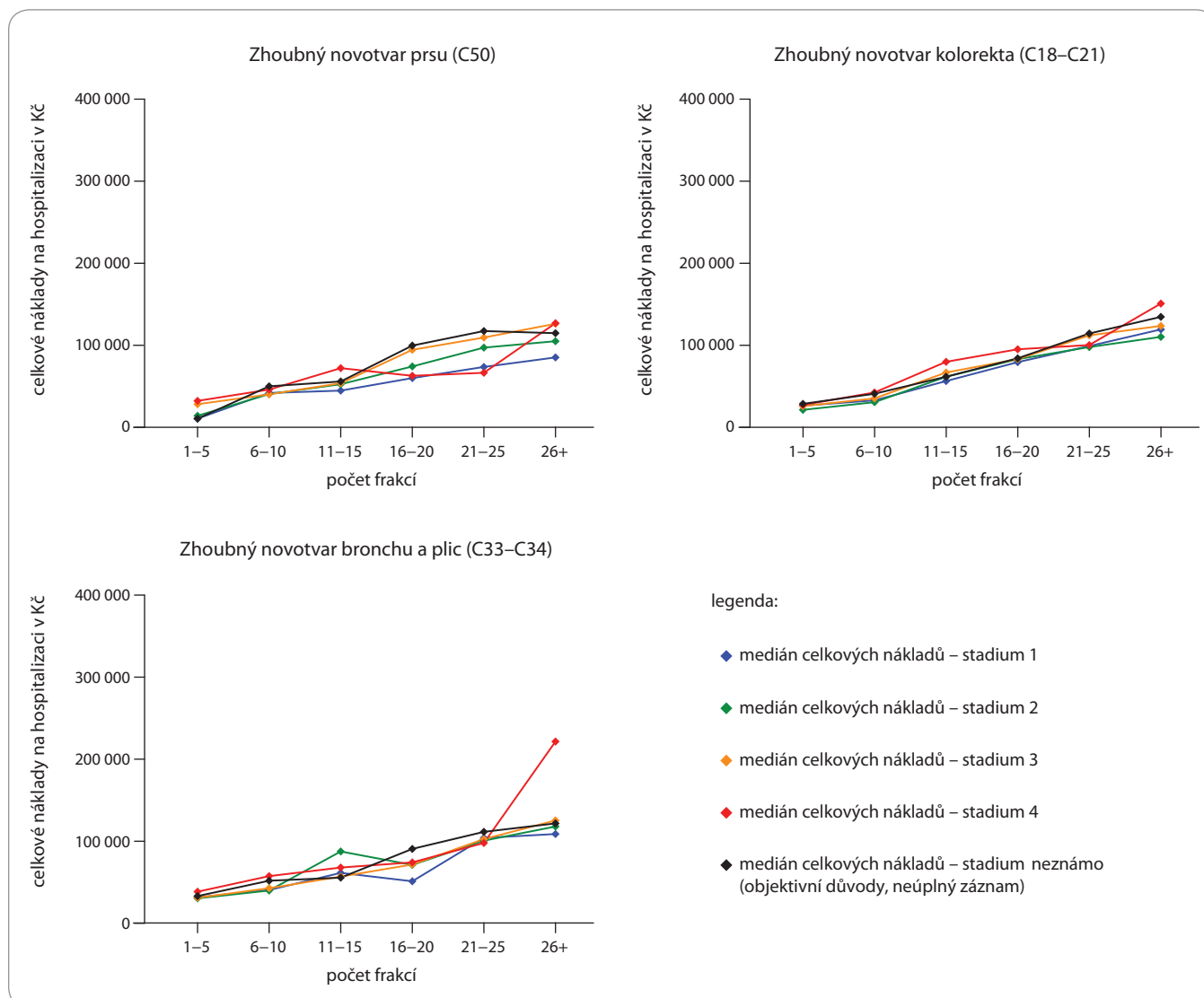
Mezi diagnostickými skupinami byla podle očekávání taktéž sledována heterogenita nákladů (obr. 4, v grafu nejsou pro přehlednost uvedeny ty diagnostické skupiny, které zahrnovaly méně než 75 hospitalizačních případů). V dílčí analýze jsme taktéž dospěli k závěru, že ani použití stadia jako dalšího třídícího kritéria uvnitř diagnostické skupiny predikci nákladů nezlepšuje – vykázané celkové náklady byly v dané skupině překvapivě velmi podobné pro všechna stadia.

Srovnání vlivu jednotlivých proměnných na predikci vykázaných nákladů je znázorněno v tab. 3.

V tomto souhrnném modelu pro všechny diagnózy byly vypočteny průměrné celkové náklady referenční skupiny (žena, věk do 70 let, stadium I, radioterapie Cs, Co, RTG ozařovači, počet frakcí 1–5) rovny 19 787 Kč. Jako proměnné statisticky významně zvyšující celkové náklady na hospitalizaci jsme identifikovali stadium onemocnění, pohlaví, techniku radioterapie a zejména počet frakcí. Jednotlivé charakteristiky se však vlivem na celkové náklady výrazně liší. Zatímco v globálním modelu diagnóza ve stadiu II zvyšuje celkové náklady o 11 %, ve stadiu III o 41 % a ve stadiu IV dokonce o 65 %, mezi technikami se výrazně odlišují techniky IMRT a brachyterapie, kde odhad přes všechny diagnózy v prvním případě indikuje zvýšení nákladů o 65 % a v druhém případě naopak snížení nákladů o 29 %. Nutno podotknout, že tyto odhady se vztahují k referenčnímu počtu frakcí, tedy k počtu 1–5. Počet frakcí je totiž vzhledem k nákladům naprosto klíčový, navýšení počtu frakcí o pět zvyšuje celkové náklady o 36 %. Při hodnocení výsledků je také potřeba zdůraznit, že náklady byly hodnoceny pouze za tu část péče, která probíhala za hospitalizace. Pokud tedy ozařování malignity u konkrétního případu probíhalo částečně i v ambulantním režimu, tak tyto náklady v analýze zahrnuté nejsou, což je dalším důvodem, proč je počet aplikovaných frakcí pro případný model důležitý.



Obr. 1. Celkové vykázané náklady v jednotlivých skupinách podle techniky radioterapie.



Obr. 2. Hodnocení vlivu stadia onemocnění na medián celkových nákladů u vybraných diagnostických skupin.

Vzhledem k omezení některých technik radioterapie pouze na vybrané diagnózy nebyly v případě modelů pro jednotlivé diagnózy vždy použity všechny kategorie sledovaných proměnných. V modelování nákladů souvisejících s nádory ORL tak byly např. uvažovány pouze ozařovací techniky lineárním urychlovačem a technikou IMRT.

Zhodnocení výsledků

Při srovnání čtyř potenciálních prediktorů (PVN) jsme vyhodnotili jako nejsilnější počet aplikovaných frakcí RT a použitou techniku radioterapie.

Se zvyšujícím se počtem frakcí se totiž prodlužuje délka hospitalizace a tím rostou jak náklady na radioterapii, tak

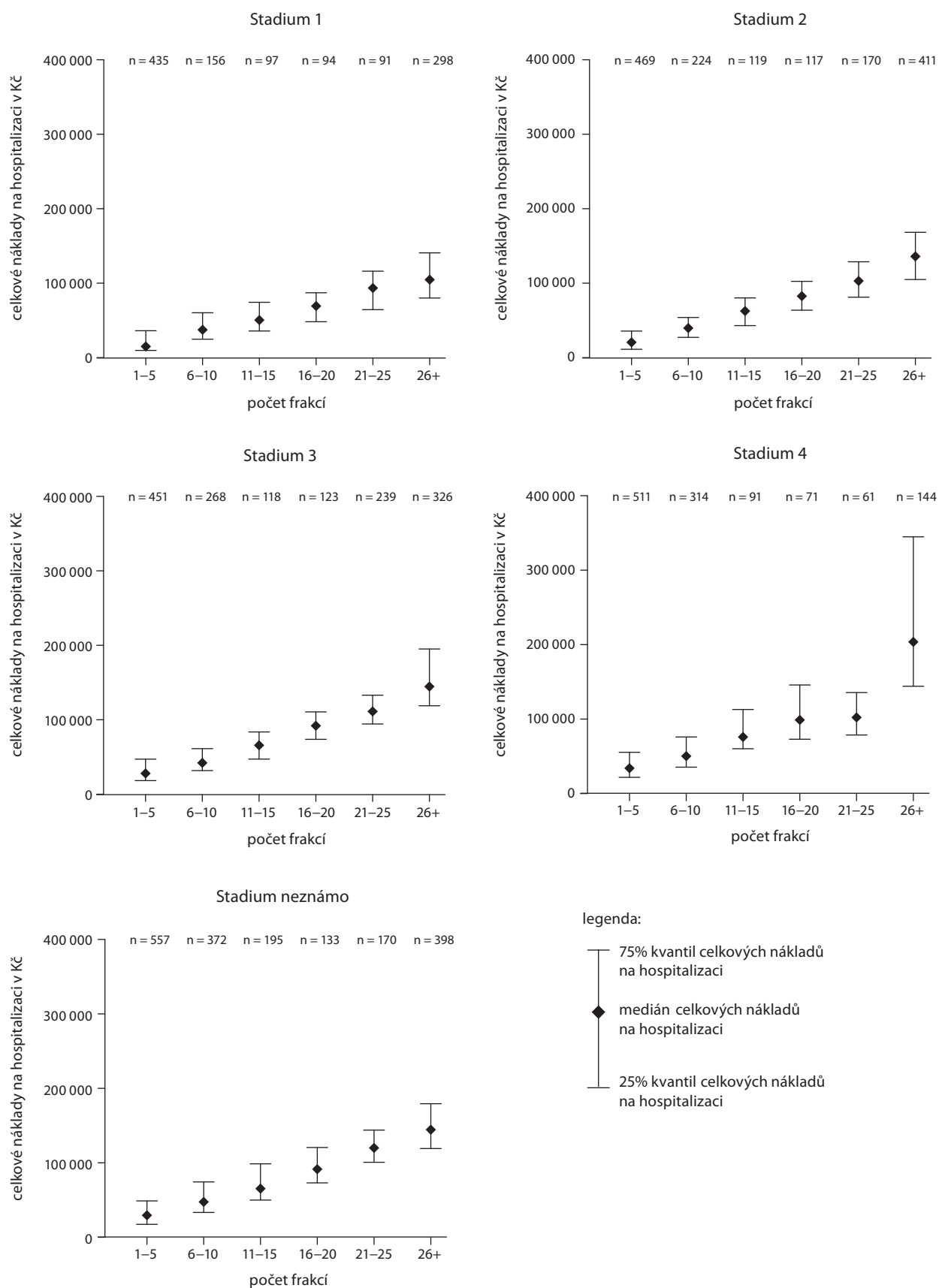
i náklady ostatní (ty nazýváme neradioterapeutické). Ve výsledném regresním modelu jsme prokázali, že navýšení počtu frakcí o pět zvyšuje celkové náklady o 36 %, přičemž skupin je šest a rozdíly mezi skupinou 1–5 a 26+ jsou tedy více než 4násobné.

Stejně tak je však silným prediktorem i technika použité radioterapie. Jak je zřejmé z tab. 2, rozdíly nákladů ve skupině TA (RTG, Co, Cs) a TC (IMRT) jsou více než 5násobné.

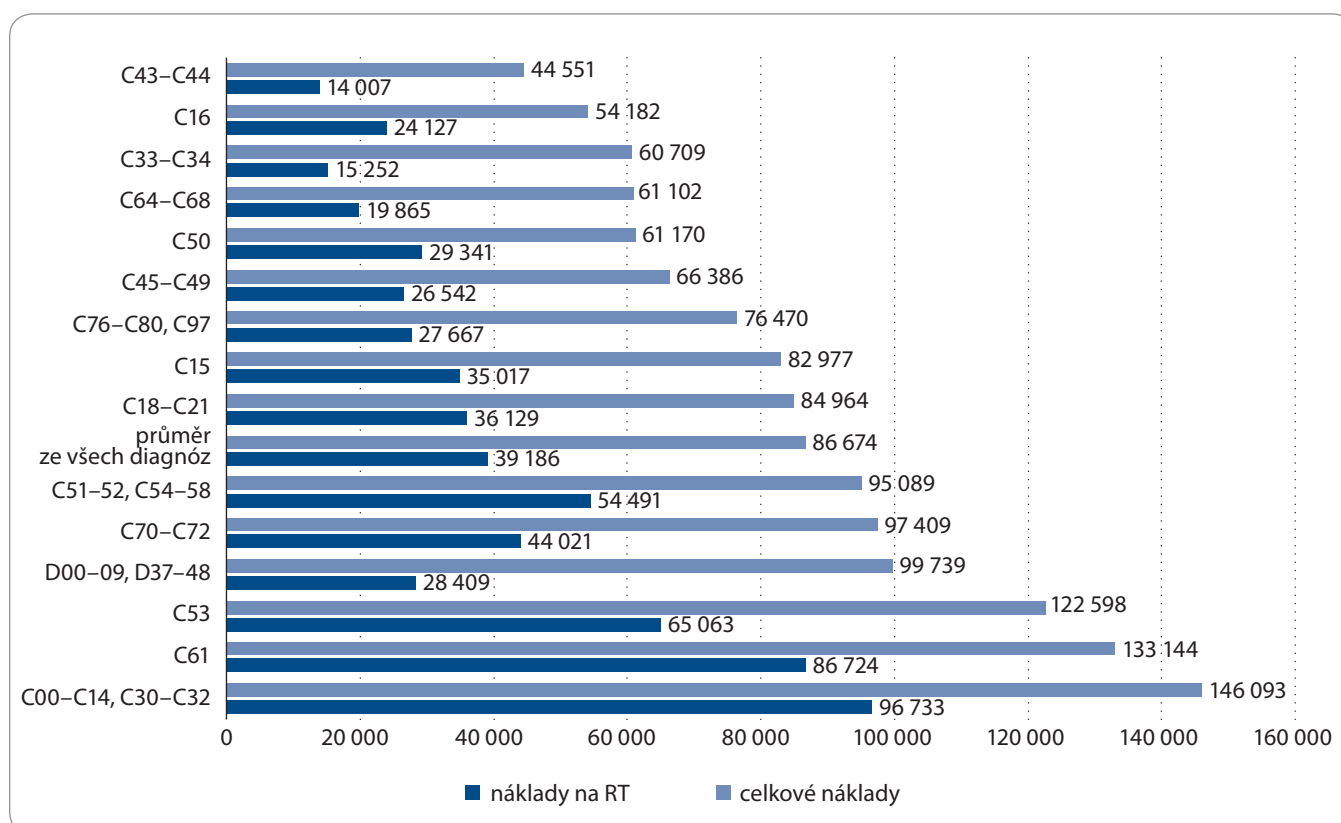
Srovnání toho, která z obou proměnných je silnější, je zřejmě bezpředmětné, protože proměnné na sobě nejsou nezávislé. Naopak, technika užití radioterapie je poměrně úzce svázána s počtem aplikovaných frakcí. Ve skupině TA je

např. průměr počtu frakcí sedm, oproti tomu ve skupině TC je počet frakcí více než 2násobný (19). V klinické praxi se ve skupině TA jedná především o krátkou radioterapii s paliativním či vyloučením pouze analgetickým záměrem, kdy je snahou pacienta nezatěžovat dlouhou hospitalizací, v několika málo frakcích ho ozářit a propustit do domácího léčení. Ve skupině TC se naopak téměř výlučně jedná o adjuvantní či kurativní radioterapii, která pacientovi poskytuje šanci na podstatně delší očekávanou délku následného života, a proto je akceptovatelná zásadně delší, preciznější terapie, která je však tedy přirozeně nákladnější.

Jiná situace nastává u dalších dvou zkoumaných prediktorů. Co se týče sta-



Obr. 3. Počet frakcí a celkové náklady.



Obr. 4. Průměrné náklady na léčbu podle diagnóz v KČ (nejsou uvedeny skupiny, kódy diagnóz viz Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize).

dia, hodnocení jeho prediktivní schopnosti je složitější. Z regresního modelu (tab. 3) je zřejmé, že náklady se s pokročilejším stadiem zvyšují, pokud srovnáváme data napříč všemi diagnózami, ale tento vzestup není nikterak zásadní. Situaci ilustrují grafy na obr. 2, ze kterých je zřejmé, že počet frakcí je daleko důležitějším faktorem než stadium onemocnění. Při zkoumání vlivu stadia onemocnění uvnitř jednotlivých skupin není vliv stadia příliš konzistentní s výjimkou stadia IV, které se jeví oproti ostatním stadiím jako nejnákladnější, a to zvláště pokud se zabýváme náklady neradio-terapeutickými. To lze vysvětlit tím, že v pokročilejších stadiích jsou používány techniky jednodušší, s převažujícím paliativním záměrem, ale zároveň jsou pacienti s pokročilejším onemocněním v obecně horším zdravotním stavu a je nutno řešit různé komplikace v průběhu léčby, které navyšují ony neradio-terapeutické náklady.

Rozdíly ve vykázaných nákladech jsou i mezi jednotlivými diagnostickými skupinami a nejsou nikterak zanedbatelné.

Zde byly ovšem mimořádně zajímavé subanalýzy, které nám objasnily, čím jsou tyto rozdíly způsobeny. Při srovnání dat jsme došli k jednoznačnému závěru v tom smyslu, že rozdíly mezi diagnostickými skupinami jsou ve skutečnosti určovány technikou aplikované radioterapie. Pokud si vezmeme např. tři diagnostické skupiny, kde byly náklady nejnižší, zjistíme, že se jedná o skupiny, u nichž jsou využívány pouze techniky ze skupiny TA, naproti tomu u tří skupin s nejvyššími náklady je nejvyšší procentuální zastoupení technik ze skupiny TC (IMRT), tedy té přirozeně nejnákladnější, u skupiny C53 (ZN hrdla děložního) bylo zase vysoké procentuální zastoupení skupiny TB + TD, která je po skupině TC druhá nejnákladnější.

V případě zjednodušeného pohledu na věc by se mohlo zdát, že využití třídění podle diagnostických skupin je velmi výhodné a systému DRG zcela vlastní, proto by mělo být upřednostněno. V neprospěch tohoto třídění však hraje fakt, že uvnitř těchto diagnostických skupin jsou zcela zásadní rozdíly ve vyká-

zaných nákladech v závislosti na použité technice radioterapie a samozřejmě i podle počtu frakcí. Pro odstranění této nehomogenity by pak bylo nutné zahrnutí i těchto dvou uvedených parametrů, což by přehlednosti systému zajisté neprospělo.

Z analýzy také vyplynulo důležité zjištění spočívající v tom, že mezi skupinami nebyly větší rozdíly co do výše neradio-terapeutických nákladů. Nabízí se tedy řešení, zda by v uvažovaném úhradovém systému nebylo vhodné oddělit úhradu radioterapie od úhrady ostatních nákladů. Radioterapeutické výkony by pak byly hrazeny výkonově, zatímco zbylé náklady by mohly být hrazeny v rámci systému DRG v několika málo skupinách podle počtu aplikovaných frakcí nebo délky hospitalizace – tyto parametry mají v této souvislosti nejlepší predikční schopnost.

Diskuze

Předložená analýza je ojedinělá v tom, že využívá nově dostupné datové zdroje a na základě reálných dat o vykázané

Tab. 3. Výsledky modelů hodnotících vliv sledovaných proměnných na celkové náklady na hospitalizaci – celkem a pro vybrané diagnózy (koeficienty odrážejí relativní nárůst celkových nákladů příslušný dané kategorii vzhledem k referenční kategorii dané charakteristiky)^a.

	Všechny diagnózy			Nádory ORL (C00–C14)		
	koeficient	95% CI	p	koeficient	95% CI	p
průměrné náklady referenční skupiny (Kč) ^a	19 787	18 337–21 352	< 0,01	18 352	15 040–22 393	< 0,01
stadium 1	1,00	–	–	1,00	–	–
stadium 2	1,11	1,05–1,17	< 0,01	0,92	0,73–1,16	0,50
stadium 3	1,41	1,34–1,49	< 0,01	1,21	1,00–1,47	0,05
stadium 4	1,65	1,56–1,75	< 0,01	1,18	0,99–1,40	0,07
stadium neznámo	1,42	1,34–1,50	< 0,01	1,09	0,91–1,32	0,35
pohlaví – muž ^b	1,07	1,03–1,11	< 0,01	1,03	0,94–1,14	0,51
věk nad 70 let ^c	0,99	0,95–1,03	0,64	0,92	0,82–1,03	0,16
radioterapie Cs, Co, RTG ozařovači	1,00	–	–	e	e	e
radioterapie lineárním urychlovačem	0,92	0,87–0,98	< 0,01	1,00	–	–
radioterapie technikou IMRT	1,65	1,51–1,80	< 0,01	1,88	1,72–2,05	< 0,01
brachyterapie	0,71	0,66–0,78	< 0,01	e	e	e
lineární urychlovač + brachyterapie	1,00	0,93–1,08	0,99	e	e	e
počet frakcí ^d	1,36	1,35–1,37	< 0,01	1,45	1,42–1,48	< 0,01

	ZN kolorekta (C18–C21)			ZN plic (C33,C34)		
	koeficient	95% CI	p	koeficient	95% CI	p
průměrné náklady referenční skupiny (Kč) ^a	19 756	16 674–23 406	< 0,01	21 384	16 997–26 903	< 0,01
stadium 1	1,00	–	–	1,00	–	–
stadium 2	1,00	0,90–1,12	0,94	1,03	0,79–1,34	0,80
stadium 3	1,05	0,95–1,16	0,37	1,13	0,94–1,34	0,19
stadium 4	1,19	1,04–1,35	0,01	1,37	1,15–1,63	< 0,01
stadium neznámo	1,12	1,00–1,25	0,06	1,29	1,07–1,56	0,01
pohlaví – muž ^b	0,96	0,90–1,02	0,17	0,92	0,85–1,00	0,06
věk nad 70 let ^c	0,97	0,90–1,04	0,35	0,95	0,88–1,04	0,29
radioterapie Cs, Co, RTG ozařovači	1,00	–	–	1,00	–	–
radioterapie lineárním urychlovačem	1,23	1,07–1,41	< 0,01	1,05	0,95–1,17	0,36
počet frakcí ^d	1,35	1,33–1,37	< 0,01	1,33	1,29–1,37	< 0,01

^a Referenční skupina: žena, věk do 70 let, stadium 1, radioterapie Cs, Co, RTG ozařovači, počet frakcí 1–5.

^b Koeficient pro pohlaví vyjadřuje nárůst celkových nákladů u mužů ve srovnání s ženami.

^c Koeficient pro věk vyjadřuje nárůst celkových nákladů vzhledem k věkové kategorii do 70 let.

^d Koeficient pro počet frakcí vyjadřuje nárůst celkových nákladů při zvýšení počtu frakcí o 5 (referenční kategorií je počet frakcí 1–5).

^e Tato kategorie nebyla v daném modelu uvažována.

péči je na akademické půdě zpracovává s cílem dodat podklady pro přípravu úhradového modelu uplatnitelného

pro konkrétní segment zdravotní péče. Samotná příprava úhradového modelu však již nespadá do kompetence akade-

mických pracovníků – jedná se o správní, místy až politickou záležitost, proto se již řídí jinými pravidly než akademické po-

Tab. 3 – pokračování. Výsledky modelů hodnotících vliv sledovaných proměnných na celkové náklady na hospitalizaci – celkem a pro vybrané diagnózy (koeficienty odrážejí relativní nárůst celkových nákladů příslušný dané kategorii vzhledem k referenční kategorii dané charakteristiky)^a.

	ZN prsu (C50)			ZN čípku děložního (C53)		
	koeficient	95% CI	p	koeficient	95% CI	p
průměrné náklady referenční skupiny (Kč) ^a	20 752	18 469–23 318	< 0,01	28 315	24 572–32 628	< 0,01
stadium 1	1,00	–	–	1,00	–	–
stadium 2	1,08	1,01–1,14	0,02	0,96	0,84–1,09	0,50
stadium 3	1,30	1,21–1,40	< 0,01	1,09	0,97–1,23	0,15
stadium 4	1,43	1,29–1,59	< 0,01	1,16	0,98–1,38	0,08
stadium neznámo	1,24	1,14–1,35	< 0,01	1,05	0,92–1,20	0,48
věk nad 70 let ^c	1,02	0,96–1,08	0,54	0,98	0,89–1,09	0,73
radioterapie Cs, Co, RTG ozařovači	1,00	–	–	e	e	e
radioterapie lineárním urychlovačem	1,09	0,98–1,21	0,11	1,00	–	–
brachyterapie	0,60	0,54–0,68	< 0,01	1,69	1,45–1,95	< 0,01
lineární urychlovač + Brachyterapie	0,72	0,64–0,82	< 0,01	1,22	1,10–1,35	< 0,01
počet frakcí ^d	1,29	1,27–1,31	< 0,01	1,35	1,31–1,38	< 0,01

stupy a analýza ji po předání podkladů dále neřeší a ani nemůže řešit.

Analýza splnila svůj účel pilotního projektu, který otestoval funkčnost databáze I-COP, a to rovnou ve třech zdravotnických zařízeních. Z databáze NOR čerpala klíčová data o stadiu onemocnění a reálné onkologické diagnóze, protože ta není vzhledem k aktuálním pravidlům vykazování DRG dostupná v běžných účtech o vykazované péči.

Přesto jsme si však vědomi řady omezení této analýzy. Musíme mj. zmínit důležité omezení spočívající v tom, že na vstupu analýzy nejsou data o reálných nákladech, ale jedná se o náklady vykázané zařízeními zdravotním pojišťovnám. Uvedené závěry tedy v podstatě kopírují současný úhradový systém, který je postaven především na vykazování výkonů a položek ZUM + ZULP, a je tedy logické, že s rostoucím počtem vykázaných radioterapeutických výkonů rostou i náklady. Za předpokladu správné kalkulace bodových hodnot těchto výkonů jde však o postup, který odpovídá reálným nákladům – např. s rostoucím počtem frakcí rostou reálné náklady prakticky lineárně a jakýkoliv model hodnotící reálné ná-

klady by musel s takovouto aproximací počítat.

Při využití reálných nákladových dat zdravotnických zařízení by se naopak predikční schopnost takové studie vůči ostatním zdravotnickým zařízením snížila. V českém prostředí se zatím stále nedaří zavést mezi zařízeními jednotnou strukturu dat o vykazované péči tak, aby bylo možné jejich srovnání. Ukazuje se to např. při výpočtu relativních vah pro potřeby DRG, kdy v nákladových datech referenčních nemocnic přetrvává řada nesrovnalostí. Dokud nebudou existovat jednotná pravidla pro tvorbu struktury nákladových středisek, může být hodnocení reálných nákladů velmi zavádějící. Přesto by bylo vhodné v následujících studiích převzít metodiku Národního referenčního centra a provést kalkulace nákladů na základě nákladových tarifů přepočítávaných podle odborností k jednotlivým vykazovaným výkonům.

Prospektivní úhradový model by měl být pokud možno postavený optimálně na klinických charakteristikách případu a nikoliv na charakteristikách odvislých od jeho nákladnosti. Jak jsme však uvedli výše, samotná diagnostická skupina nemá dostatečnou prediktivní schop-

nost, a proto by ji bylo nutné zkombinovat s dalšími nejméně dvěma prediktory. Jedním z velmi dobrých klinických prediktorů by mohl být záměr aplikované radioterapie. Z dostupných datových zdrojů však nebylo možné získat informace o tom, zda byla radioterapie aplikována se záměrem paliativním, kurativním, adjuvantním či neoadjuvantním. Lze se však domnívat, že v případě kombinace prediktorů diagnostická skupina a záměr radioterapie by bylo možné dosáhnout velmi homogenních skupin z hlediska vykázaných nákladů, přičemž by tyto klinické parametry byly pro potřeby prediktivního modelu podstatně výhodnější než dva výše uvedené.

Analýza kombinuje data od tří průměrně rozdílných poskytovatelů zdravotní péče s rozdílným přístrojovým vybavením. V době sběru dat jsme však byli limitováni tím, že systém I-COP nebyl plně implementován v dalších zařízeních, a proto bychom v budoucích analýzách chtěli seskupit data od většího počtu poskytovatelů.

Závěr

Pro potřeby prospektivního úhradového systému v oblasti radioterapie se jeví

jako nejvhodnější kombinace dvou prediktorů – počtu aplikovaných frakcí radioterapie a techniky radioterapie. Další dva testované prediktory – diagnostická skupina a stádium onemocnění – nemají v tomto srovnání dostatečnou prediktivní schopnost.

Na základě zjištění, že mezi skupinami nebyly větší rozdíly co do výše ostatních nákladů nezahrnujících radioterapii jako takovou, se tedy nabízí úvaha, zda by v uvažovaném úhradovém systému nebylo vhodné oddělit úhradu radioterapie od úhrady ostatních nákladů. Radioterapeutické výkony by pak byly hrazeny výkonovým principem, zatímco zbylé náklady by mohly být hrazeny v rámci systému DRG v několika málo skupinách, kde by stačil pouze jeden parametr – počet aplikovaných frakcí RT nebo délka hospitalizace.

Byly by vhodné další analýzy testující prediktivní schopnost záměru aplikované radioterapie, a to zřejmě v kombinaci s diagnostickou skupinou, to by však vyžadovalo zapojení dalších datových zdrojů, které zatím nejsou dostupné. Stejně tak by analýzy v budoucnu měly kromě dat o vykázané péči zahrnovat i odhady reálně vynaložených nákladů. Takovéto komplexní analýzy však nejsou zřejmě realizovatelné bez jasného zadání a objednávky ze strany správce zdravotnického systému.

Literatura

1. Šedo J. DRG v praxi 2013: Seznámení s českou implementací úhradového systému DRG. Praha: Galén 2013.
2. Jegers M, Kesteloot K, De Graeve D et al. A typology for provider payment systems in health care. *Health Policy* 2002; 60(3): 255–273.
3. Ellis RP, McGuire TG. Insurance principles and the design of prospective payment systems. *J Health Econ* 1988; 7(3): 215–237.
4. Ellis RP, McGuire TG. Optimal payment systems for health services. *J Health Econ* 1990; 9(4): 375–396.
5. Schreyögg J, Stargardt T, Tiemann O et al. Methods to determine reimbursement rates for diagnosis related groups (DRG): a comparison of nine European countries. *Health Care Manag Sci* 2006; 9(3): 215–223.
6. Hope – European Hospital and Healthcare Federation [homepage on the Internet]. HOPE report on DRGs as a financing tool, 2006. Available from: http://www.hope.be/05eventsandpublications/docpublications/77_drg_report/77_drg_report_2006.pdf.
7. Lievens Y, Van den Bogaert W, Rijnders A et al. Palliative radiotherapy practice within Western European countries: impact of the radiotherapy financing system? *Radiother Oncol* 2000; 56(3): 289–295.
8. Kožený P, Němec J, Kárníková J et al (eds). Klasifikační systém DRG. 1. vyd. Praha: Grada 2010.
9. I-COP EDU [homepage on the Internet]. Edukační a informační platforma onkologických center pro podporu a modernizaci vzdělávání v lékařských a příbuzných medicínských oborech [cited 2013 December 7]. Available from: <http://www.icop.cz/>.
10. Blaha M, Janča D, Klika P et al. Project I-COP – architecture of software tool for decision support in oncology. In: *Data and Knowledge for Medical Decision Support*. Amsterdam: IOS Press 2013: 186: 130–134.
11. Büchler T, Nohejlová Medková A, Kupec M et al. Porovnání nákladů u režimů XELOX a FOLFOX-4 v léčbě kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2012; 25(6): 440–444.

Invertovaný papilóm a jeho zriedkavé formy

Inverted Papiloma and Its Rare Forms

Bugová G.¹, Jeseňák M.², Wallenfels P.³, Ondrušová B.¹, Hajtman A.¹

¹ Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin

² Klinika detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzitná nemocnica Martin

³ ORL oddelenie, NsP Prievidza so sídlom v Bojniciach

Súhrn

Autori opisujú problematiku najčastejšieho benígneho nádoru nosovej dutiny a prínosových dutín – invertovaného papilómu. Rozoberajú jeho diagnostiku a liečbu. Na vybraných kazuistických prípadoch s raritnou malígnou transformáciou zdôrazňujú problematiku dispenzarizácie týchto pacientov v kontexte manažmentu tohto nádorového ochorenia.

Kľúčové slová

invertovaný papilóm – nádory hlavy a krku – nádorová transformácia buniek

Summary

Authors address the issue of a frequent benign tumour of the nasal cavity and paranasal sinuses – inverted papilloma. They analyse the available diagnostic methods and treatment options. On the background of selected case reports of a rare malignant transformation they emphasize the need for longterm dispensarization as a part of management plan for patients with this oncological disease.

Key words

inverted papilloma – head and neck neoplasms – neoplastic cell transformation

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

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

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

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



doc. MUDr. Miloš Jeseňák, Ph.D., MBA
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
Kollárova 2
036 59 Martin
e-mail: jesenak@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 20. 8. 2013

Přijato/Accepted: 23. 2. 2014

Úvod

Papilóm nosovej dutiny je benígny epitelálny tumor, patrí medzi najčastejšie nezhubné nádory tejto oblasti. Vyskytuje sa vo veku 50–70 rokov, častejšie u mužov 3 : 1. Sinonázálne papilómy sú delené na tri histologické typy: exofytické (evertované, fungiformné), cylindrické a invertované (Schneiderianov). Evertovaný papilóm sa vyskytuje najčastejšie v prednej časti nosového septa, invertovaný a cylindrický papilóm vyrastá hlavne zo stredného priechodu. Invertovaný papilóm je najčastejší, tvorí približne 70 % všetkých papilómov. Vyskytuje sa u 4–5 pacientov na 1 mil. obyvateľov. Invertovaný znamená, že je obrátený rast epitelu do strómy pri intaktnej bazálnej membráne, ktorá oddelí epitelálnu zložku tumoru od podslizničného spojivového tkaniva. Taktiež môže malignizovať, najčastejšie je pozorovaný spinocelulárny karcinóm. Asi u 11 % invertovaných papilómov dochádza k malígnej transformácii. Často sa vyskytuje jednostranne [1,2].

Etiológia ochorenia nie je známa, avšak asi u 86 % týchto nádorov bol zistený ľudský papilomavírus (HPV), hlavne podtyp 6, 11 a 16. DNA vírusu bola detekovaná nielen v tkanive papilómu, ale tiež v bunkách sliznice nosa, ktoré priľhávajú k tumoru. Preto k zníženiu rekurencií prispieva vhodná chirurgická radikálna – resekcia dostatočne ďaleko v zdravej sliznici [1–3].

Diagnostika

Dominantnými klinickými príznakmi invertovaného papilómu sú nosová obštrukcia, sekrécia, epistaxa, epifora. Vyskytuje sa jednostranne. Nádor sa vyskytuje najčastejšie na laterálnej stene nosovej dutiny v oblasti ostiomeatálnej jednotky, vzácné môže prerásť do nosohltanu, orbity, prednej jamy lebky [3,4]. Postihuje u:

- 48 % etmoidálnej dutiny,
- 28 % maxilárnu dutinu,
- 7,5 % sfenoidálnu dutinu,
- 2,5 % frontálnu dutinu,
- 2,5 % septum [5].

Makroskopicky tumor imponuje ako nosový polyp. Ak je maskovaný so

súčasne sa vyskytujúcou nosovou polypózou, môže byť jeho diagnostika sťažená. K určeniu rozsahu choroby je dôležité endoskopické vyšetrenie, CT event. MRI. Prioritne je indikované CT vyšetrenie. Na kosti prilahlej k invertovanému papilómu sú často pozorované ložiská hyperostózy, kalcifikácie. Pri podozrení na propagáciu do mäkkých tkanív tváre, orbity alebo prednej jamy lebečnej, použijeme na spresnenie diagnostiky MRI [1,3,6,7]. Choroba sa klasifikuje rôznymi spôsobmi. Najčastejšia je klasifikácia podľa Krouseho [8]:

- 1. typ – nádor postihuje nosovú dutinu,
- 2. typ – nádor postihuje ostiomeatálny komplex, etmoidálne dutiny, mediálnu stenu čelustnej dutiny s/alebo bez postihnutia nosovej dutiny,
- 3. typ – nádor postihuje ktorúkoľvek stenu čelustnej dutiny okrem mediálnej, frontálny recessus, klinovú dutinu s/alebo bez kritérií T2,
- 4. typ – nádor sa šíri mimo nosovú dutinu a prínosové dutiny, všetky nádory spojené s malignitou.

Podľa Kamelovej klasifikácie prvú skupinu tvoria tumory vyrastajúce z nosového septa a laterálnej steny nosovej dutiny. Druhú skupinu tvoria tumory vyrastajúce z čelustnej dutiny [9]. Najnovšia klasifikácia podľa Dragonettiho-Minniho, delí tumory podľa primárnej lokalizácie detailnejšie [10]:

- I. izolovaný tumor postihujúci jednostranne nosovú dutinu vyrastajúci z nosového septa, predných etmoidov, zadných etmoidov, strednej lastúry, frontálneho recessu, sfenoidálneho recessu,
- II. primárna lokalizácia je sfenoidálna dutina,
- III. všetky predchádzajúce lokalizácie s postihnutím mediálnej steny čelustnej dutiny,
- IVa. tumor šíriaci sa do čelustnej dutiny bez postihnutia prednej steny,
- IVb. tumor šíriaci sa do prednej alebo dolnej steny čelustnej dutiny,
- V. tumor šíriaci sa do mediálnej polovice frontálneho sínusu, nie ďalej než za polovicu hornej steny orbity,
- VI. tumor šíriaci sa do laterálnej polovice frontálneho sínusu, alebo šírenie mimo nosovú dutinu s infiltráciou

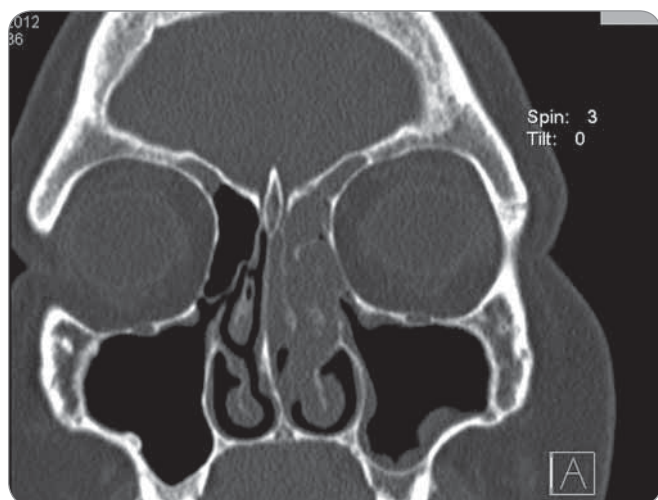
ciou mäkkých tkanív mimo periorbitu, s alebo bez infiltrácie dury, s alebo bez infiltrácie okolitých štruktúr (napr. intrakraniálnu).

Terapia

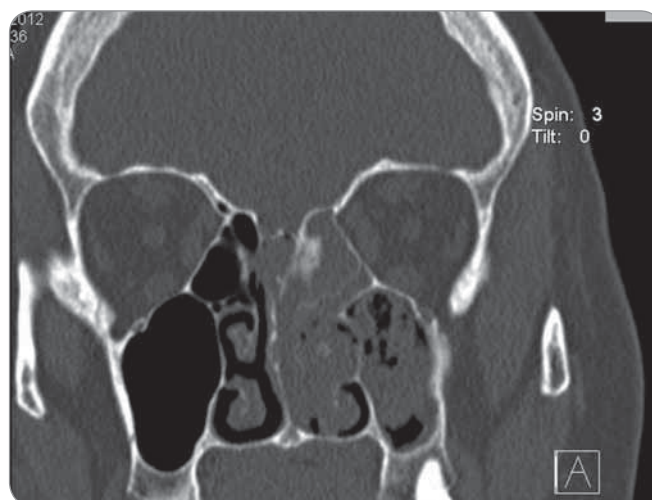
Evertovaný papilóm odstraňujeme excíziou. Invertovaný a cylindrický papilóm musíme odstrániť úplne, pretože má vysokú tendenciu k recidivám, čo je dôsledkom nedostatočného radikálneho chirurgického výkonu. Radikálne odstránenie znamená odstrániť celý tumor aj so sliznicou v okolí miesta jeho vzniku. Tumor môže byť odstránený vcelku. U rozsiahlejších nádorov nie je niekedy tento postup možný, preto sa najskôr urobí debulking, aby sa zlepšila orientácia chirurga v operačnom poli. Rádioterapia a chemoterapia nie sú účinné [8,11]. Liečba ožarovaním môže byť indikovaná u chorých so zvýšeným rizikom rekurencie po chirurgickej liečbe, po subtotálnych resekciách a inoperabilných nádoroch [2]. Chirurgické postupy delíme na endoskopické a vonkajšie. Pri endoskopických operáciách je výhodou prehľadnejšie operačné pole, detailnejší pohľad na sliznicu, odpadá jazva na tvári. Vonkajšie operačné postupy sú výrazne na ústupe, avšak majú svoje opodstatnenie. Ich výhodou je široké operačné pole, dobrá prehľadnosť, možnosť rozšíriť výkon aj do mäkkých tkanív mimo prínosové dutiny. Nevýhodou je väčšia morbidita a dlhšie hojenie rany, horší kozmetický výsledok. Dôležitou súčasťou liečby je aj pooperačná starostlivosť. Je potrebné sledovať možnú lokálnu agresivitu ochorenia a vysoké riziko vzniku rekurencie, pozorované asi u 39 % pacientov [12]. Preto je dôležitá dlhodobá dispenzarizácia a pravidelné endoskopické kontrolné vyšetrenia. Prvý rok po operácii je vhodné kontrolovať pacientov v mesačných alebo trojmesačných intervaloch. Neskôr intervaly kontrol predĺžiť. Pacientov je potrebné sledovať najmenej 3–5 rokov.

Kazuistiky vybraných prípadov

V období 2004–2012 boli na Klinike ORL a ChHaK JLF UK a UNM v Martine hospitalizovaní dvaja pacienti s malígnou transformáciou Schneideriánskeho papilómu.



Obr. 1. CT vyšetrenie prinosových dutín – koronárne rezy.



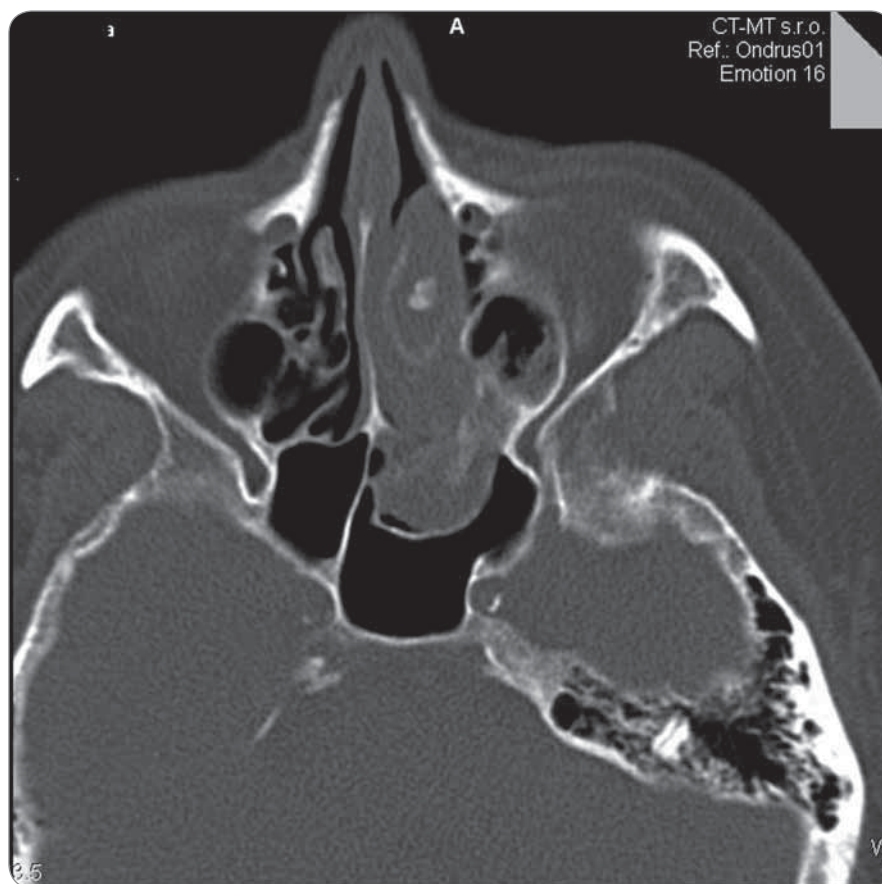
Obr. 2. CT vyšetrenie prinosových dutín – koronárne rezy.

Pacient A

Päťdesiatdvaročná žena asi s 1,5-ročnou anamnézou sťaženého dýchania cez nos viac vľavo. Pri ambulantnom vyšetrení (27. 4. 2011) konštatovaná deformita nosového septa doprava, vľavo polypy III. stupňa, odporúčaná chirurgická liečba a nazálny kortikoid. V ďalšom ambulantnom zázname (20. 2. 2012) stojí, že sa chorá sťažovala, že dýcha cez nos len vpravo, užívala dvoje ATB. Rinoendoskopickým vyšetrením vľavo zistené, že spoločný nosový priechod je obturovaný ružovou masou, priechodné len dno nosovej dutiny, tumorózna masa vyrastá spod strednej lastúry. Pre podozrenie na tumor prinosových dutín indikované CT vyšetrenie (21. 2. 2012). Zistená veľká tumorózna masa zaberajúca prevažnú časť ľavej nosovej dutiny a epifaryngu, takmer všetky celuly etmoidov vľavo a propagujúca sa do klinovej dutiny vľavo (obr. 1–3). Excíziou z nádoru potvrdené fragmenty papilárneho skvamózneho karcinómu. Následne endoskopicky exstirpovaný tumor z čuchového labyrintu, ktorý zasahoval do prednej polovice klinovej dutiny, čelustná dutina bola intaktná. Histopatologickým vyšetrením potvrdený Schneideriánsky papilóm, ojedinele transformovaný do *in situ* spinocelulárneho karcinómu. Konzultovaný onkológ ďalšiu liečbu neindikuje, pacientka je dispenzarizovaná, bez recidív.

Pacient B

Sedemdesiatsedemročný pacient opakovane hospitalizovaný, anamnes-



Obr 3. CT vyšetrenie prinosových dutín – axiálny rez.

ticky opakované exstirpácie papilómov z nosovej dutiny vpravo v rokoch 1995, 1996 externým prístupom, v rokoch 2003, 2004 vykonávaná endoskopická exstirpácia papilómu nosovej dutiny a etmoidov vpravo. Pri ďalšej recidíve v 2007 exstirpovaný tumor z dol-

nej nosovej mušle a zo septa, pričom histopatologicky sa papilóm nepotvrdil. V roku 2008 ambulantne exstirpovaný exofyt na nosovom septe, histopatologicky zistený invertovaný Schneideriánsky papilóm aj s transformáciou do *in situ* spinocelulárneho karcinómu.

Následne vykonaná široká resekcia sliznice septa aj s perichondriom v oblasti nálezu na priehradke nosa, histologickým vyšetrením konštatované, že okraje resekatu sú bez papilómu a bez malignity. Pre diagnózu mikroinvasívneho spinocelulárneho karcinómu a následné negatívne excízie v zmysle malignity, onkológ ďalšiu liečbu neindikoval. Od roku 2008 sledovaný, recidívu choroby nemá.

Diskusia

Invertované papilómy sú nezhubné nádory nosovej dutiny a prinosových dutín, ktoré môžu malignizovať. Ich liečba je primárne chirurgická. Podľa histopatologického typu môže byť indikovaná i rádioterapia. Operačné postupy sú endoskopické alebo vonkajšie. V posledných rokoch je pozorovaný nárast endoskopických operácií, ktoré majú nižšiu morbiditu, lepší kozmetický efekt, aj kratšiu dobu hospitalizácie. Invertovaný papilóm je nutné liečiť dostatočne radikálne, nádor je potrebné odstrániť aj s mukoperiostom v oblasti úponu tumoru, aj v oblastiach, ktoré sú endoskopicky ťažšie dostupné [3,13]. Z externých operačných postupov je najčastejšie vykonávaná mediálna maxilektómia cez laterálnu rinotómiu alebo midfacial degloving. Dôležitým faktorom pre voľbu chirurgického výkonu je osobná skúsenosť operátora a technické vybavenie pracoviska. U invertovaného papilómu je vysoká tendencia k vzniku recidív, preto sú dôležité kontrolné endoskopické vyšetrenia. U pacientov s diagnostikovanou recidívou je vyššie riziko opakovaných recidív [3,11]. Väčšinou sú recidívy pozorované v prvých deviatich mesiacoch, ale sú opisované recidívy aj po niekoľkých rokoch, preto dĺžka dispenzarizácie je diskutovaná a odporúčané je dlhodobé sledovanie. U pacientov po endoskopických výkonoch sú rekurencie u 12–22 %, chorí operovaní externým prístupom, majú riziko rekurencie 20–39 % [12]. Väčší počet recidív u operovaných externým prístupom je preto, že vonkajší prístup operácie sa používa u pacientov s pokročilou chorobou alebo jej recidívou.

vaného papilómu je vysoká tendencia k vzniku recidív, preto sú dôležité kontrolné endoskopické vyšetrenia. U pacientov s diagnostikovanou recidívou je vyššie riziko opakovaných recidív [3,11]. Väčšinou sú recidívy pozorované v prvých deviatich mesiacoch, ale sú opisované recidívy aj po niekoľkých rokoch, preto dĺžka dispenzarizácie je diskutovaná a odporúčané je dlhodobé sledovanie. U pacientov po endoskopických výkonoch sú rekurencie u 12–22 %, chorí operovaní externým prístupom, majú riziko rekurencie 20–39 % [12]. Väčší počet recidív u operovaných externým prístupom je preto, že vonkajší prístup operácie sa používa u pacientov s pokročilou chorobou alebo jej recidívou.

Záver

Medzi najčastejšie benígne epitelové nádory nosovej dutiny a prinosových dutín patrí invertovaný papilóm. Vyskytuje sa väčšinou jednostranne. Diagnostikujeme ho endoskopickým vyšetrením a CT. Liečenie je chirurgické, preferované sú endoskopické postupy. Odstránenie nádoru musí byť dostatočne radikálne, zachovanie šetriacich princípov FESS je druhoradé. Dôležitou súčasťou starostlivosti o pacienta sú kvalifikované endoskopické kontroly, aby sa ihneď zistili prípadné recidívy, ktoré vznikajú najčastejšie v prvých deviatich mesiacoch po operácii, ale významné je,

že sa môžu vyskytnúť aj niekoľko rokov po liečbe.

Literatúra

1. Sičák M et al (eds). Rinológia – choroby nosa a prinosových dutín. 1. vyd. Martin: Kozák Press 2006: 134.
2. Stojan P, Jereb S, Borsos I et al. Radiotherapy for inverted papilloma: a case report and review of the literature. *Radiol Oncol* 2013; 47(1): 71–76. doi: 10.2478/v10019-012-0045-8.
3. Lund V, Stammberger H, Nicolai P et al. European position paper on endoscopic management of tumors of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010; 22: 1–143.
4. Barnes L. Diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. In: Barnes L (ed.). *Surgical pathology of the head and neck*. New York: Informa Healthcare 2009; 343–422.
5. Lawson W, Patel ZM. The evolution of management for inverted papilloma: an analysis of 200 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140(3): 330–335. doi: 10.1016/j.otohns.2008.11.010.
6. Bhalla RK, Wright ED. Predicting the site of attachment of sinonasal inverted papilloma. *Rhinology* 2009; 47(4): 345–348. doi: 10.4193/Rhin08.229.
7. Lawson W, Patel ZM. The evolution of management for inverted papilloma: an analysis of 200 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140(3): 330–335. doi: 10.1016/j.otohns.2008.11.010.
8. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope* 2000; 110(6): 965–968.
9. Kamel R, Khaled A, Kandil T. Inverted papilloma: new classification and guidelines for endoscopic surgery. *American J Rhinol* 2005; 19(4): 358–364.
10. Dragonetti A, Gera R, Sciuto A et al. Sinonasal inverted papilloma: 84 patients treated by endoscopy and proposal for a new classification. *Rhinology* 2011; 49(2): 207–213. doi: 10.4193/Rhino09.053.
11. Balatková Z, Vokurka J, Plzák J et al. Liečba invertovaného papilómu. *Endoskopie* 2012; 21(1): 35–37.
12. Sautter NB, Cannady SB, Citardi MJ et al. Comparison of open versus endoscopic resection of inverted papilloma. *Am J Rhinol* 2007; 21(3): 320–323.
13. Kraft M, Simmen D, Kaufmann T et al. Long-term results of endonasal sinus surgery in sinonasal papillomas. *Laryngoscope* 2003; 113(9): 1541–1547.

Kazuistika pacienta se značně pokročilým a diseminovaným karcinomem žaludku léčeným preparátem S-1

Case Report of a Patient with Advanced and Disseminated Gastric Carcinoma Treated by S-1

Katolická J.¹, Rotnáglová S.¹, Vaníček J.²

¹ Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny v Brně

² Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Prognóza pacientů s metastatickým karcinomem žaludku je velmi nepříznivá a řádově se pohybuje v měsících života. S-1 je perorální fluoropyrimidinový protinádorový přípravek. Jde o fixní kombinaci tří účinných látek – tegafuru, gimeracilu a oteracilu draselného.

Popis případu: Prezentujeme případ 71letého muže léčeného pro lokálně značně pokročilý a současně metastatický karcinom žaludku v první linii pomocí kombinovaného režimu S-1 a cisplatin. Léčebná odpověď dosáhla parciální remise a trvala šest měsíců. Vlastní léčba byla velmi dobře tolerována, bez toxicity stupně 3 a 4 (grade 3 a 4). Po progresi tak pacient mohl podstoupit další linii protinádorové léčby. **Závěr:** Zkušenosti s přípravkem S-1 jsou v populaci českých pacientů dosud velmi limitované. Naše kazuistika poukazuje na dobrou léčebnou odpověď a minimální toxicitu zvolené léčby a je tak v souladu s výsledky studie FLAGS.

Klíčová slova

kazuistika – metastatický karcinom žaludku – chemoterapie – S-1 – cisplatin

Summary

Background: Prognosis of patients with metastatic gastric cancer is abysmal, usually just a few months. S-1 is a peroral fluoropyrimidine antitumor drug. It is a fixed combination of three effective drugs – tegafur, gimeracil and oteracil potassium. **Case:** This is a case report of a 71-year-old man treated for local advanced and metastatic gastric carcinoma treated with combination of S-1 and cisplatin as a first line of therapy. Treatment response reached partial remission and lasted for six months. Treatment was very well tolerated, with no grade 3 and 4 toxicity. After progression, the patient was treated with further lines of therapy. **Conclusion:** In the Czech Republic, experience with S-1 drug is very limited. Our case report showed a good treatment response and minimal toxicity of this treatment, in concordance with results of the study FLAGS.

Key words

case report – metastatic gastric cancer – chemotherapy – S-1 – cisplatin

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. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení

FN u sv. Anny

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: jana.katolicka@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 2. 2014

Přijato/Accepted: 5. 5. 2014

Úvod

S-1 (Teysono®) je perorální fluoropyrimidinový protinádorový přípravek. Jde o fixní kombinaci tří účinných látek – tegafuru (proléčivo), který je po absorpci konvertován na protinádorovou látku 5-fluorouracil (5-FU), gimeracilu, inhibitoru dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD), určeného k prevenci degradace 5-FU v těle, a oteracilu draselného, inhibitoru orotátfosforibosyltransferázy (OPRT), který snižuje účinnost 5-FU v normální gastrointestinální sliznici [1].

Karcinom žaludku je u více než 50 % nemocných diagnostikován ve stadiu metastatického onemocnění. Příčinou pozdní diagnostiky jsou často nespecifické příznaky onemocnění. Radikální chirurgická léčba je jedinou kurativní metodou pro časně onemocnění. Podle lokalizace, rozsahu a histologie nádoru je volena parciální nebo totální gastrektomie s lymfadenektomií. V léčbě lokálně pokročilých nádorů žaludku byl prokázán přínos perioperační chemoterapie, kdy jejím podáním bylo dosaženo regrese nádoru bez zvýšení pooperačních komplikací. Perioperační chemoterapií bylo dosaženo signifikantně delšího přežití. Prognóza pacientů s metastatickým karcinodem žaludku se řádově pohybuje v měsících života [2].

Benefit paliativní protinádorové léčby proti symptomatice léčbě byl prokázán několika randomizovanými studiemi. Paliativní chemoterapie prodlužuje medián celkového přežití (overall survival – OS) na 7–10 měsíců. Přínosná je jen pro pacienty v dobrém výkonnostním stavu. K nejvíce používaným režimům patří kombinace cisplatinu a 5-FU. Fluoropyrimidiny v injekční nebo tabletové formě jsou nejčastěji předepisovanými cytostatiky pro léčbu metastatického karcinomu žaludku [3]. Režimy s oxaliplatinou a kapecitabinem mají jednodušší aplikaci a jsou velmi vhodné pro ambulantní podání. Požíváním tripeltů, zejména přidáním taxanu nebo antracyklinu k cisplatině a 5-FU dochází k navýšení nežádoucích účinků. Docetaxel v kombinaci s cisplatinou a 5-FU mírně zvyšuje OS (9,2 vs 8,6 měsíce; $p = 0,020$), ale za cenu významného vzestupu toxicity léčby [4].

Data z multicentrické mezinárodní, mimo Asii probíhající, randomizované kontrolované nezaslepené klinické studie fáze III FLAGS (Fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study), podporují použití přípravku S-1 v kombinaci s cisplatinou k léčbě pacientů s pokročilým karcinodem žaludku. V této studii bylo 521 pacientů randomizováno k léčbě přípravkem S-1 25 mg/m² perorálně 2krát denně po dobu 21 dnů následované 7denním obdobím bez léčby a cisplatinou 75 mg/m² jako intravenózní infuze 1krát za 4 týdny a 508 pacientů bylo randomizováno k léčbě 5-FU 1 000 mg/m²/24 hodin jako kontinuální intravenózní infuze ve dnech 1–5 opakovaných každé 4 týdny a cisplatinou 100 mg/m² jako intravenózní infuze v den 1 opakovaná každé 4 týdny. Primárním cílem studie FLAGS bylo hodnocení OS. S-1 v kombinaci s cisplatinou neprokázalo inferioritu proti 5-FU v kombinaci s cisplatinou. Léčba S-1 a cisplatinou měla také signifikantně lepší bezpečnostní profil. V následné subanalýze tato kombinace statisticky signifikantně prodloužila OS u nemocných s difúzním typem karcinomu [1].

Popis případu

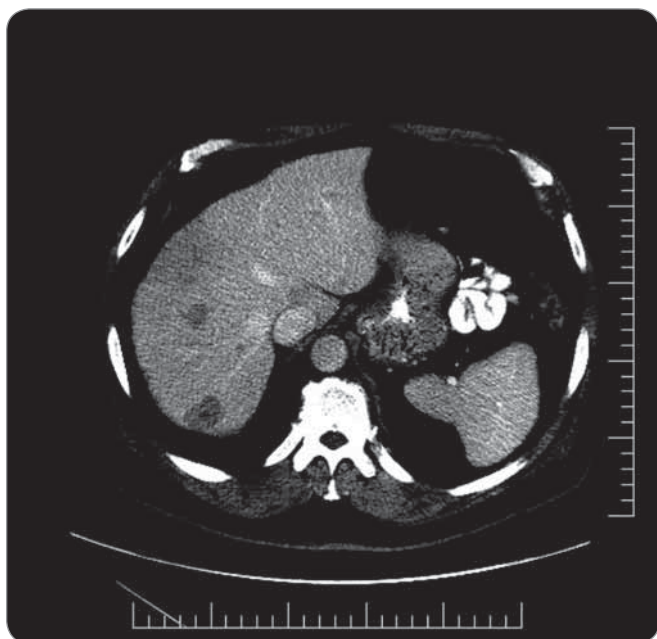
Představujeme kazuistiku 71letého muže, který byl vyšetřován pro bolest v epigastriu. Váhový úbytek negoval, měl dobrou chuť k jídlu. Matka nemocného zemřela v 86 letech stářím, otec na infarkt myokardu v 72 letech. Pacient je léčen asi dva roky pro hyperurikemii. Z operačních výkonů byla před 20 lety provedena operace menisku vpravo. Je nekuřák. Občas pije pivo, tvrdý alkohol a víno nepožívá. Alergie neguje. Na ambulanci gastroenterologie v místě bydliště byla v březnu 2013 provedena gastrofibroskopie, která makroskopicky verifikuje rozsáhlou kontaktně krvácející naválitou sliznici v oblasti fundu a malé kurvatury. Následné histologické vyšetření potvrzuje středně až nízké diferencovaný adenokarcinom žaludku. Vyšetření na HER2 pozitivitu provedeno nebylo. Sérové hladiny nádorových markerů zvýšené nebyly. CT vyšetření břicha a malé pánve popisuje nepravidelně zesílenou stěnu žaludku v oblasti fundu

a malé kurvatury, stěna je širší až 22 mm, v oblasti malé kurvatury je stěna výrazně dekonturovaná, nepravidelně promínuje do okolí mediálně a kaudálně. V okolí zvětšené lymfatické uzliny velikosti 15 mm, v játrech jsou vícečetná metastatická ložiska (obr. 1).

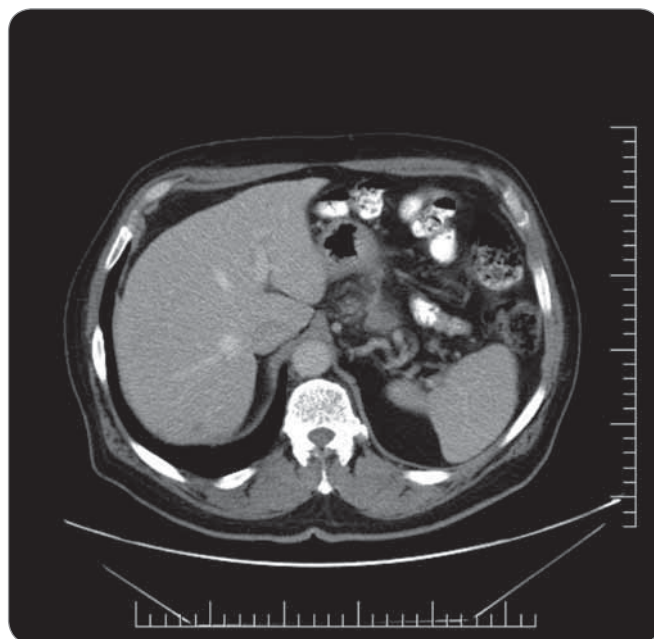
Velmi zajímavý byl výsledek laboratorních vyšetření, kde i přes rozsáhlý lokálně pokročilý nález v oblasti žaludku nebyl zaznamenán pokles hemoglobinu. Biochemický rozbor zaznamenal pouze minimální elevaci GMT, jinak byly všechny sledované parametry v normě. U pacienta s performans statusem (PS) 0, bez limitujících interkurencí, jsme zahájili léčbu první linie pro metastatický karcinom žaludku v kombinaci S-1 25 mg/m² perorálně 2krát denně po dobu 21 dnů následovanou 7denním obdobím bez léčby a cisplatinou 75 mg/m² jako intravenózní infuze jednou za 4 týdny. Po třech cyklech bylo provedeno kontrolní CT vyšetření břicha a malé pánve, kde byla popisovaná regrese nepravidelně zesílené stěny žaludku v oblasti fundu a malé kurvatury z 22 mm na 16 mm, dále zmenšení zvětšených lymfatických uzlin z velikosti 15 mm na 8 mm, v játrech došlo jak ke zmenšení velikosti, tak počtu metastatických ložisek (obr. 2).

Efekt léčby po třech cyklech jsme zhodnotili jako parciální remisi, pacient absolvoval celkem šest cyklů kombinované terapie. Následné CT vyšetření břicha a malé pánve neprokázalo progresi onemocnění. Celková odpověď na léčbu trvala šest měsíců, co přibližně odpovídá výsledkům studie FLAGS, poté došlo k progresi metastatického postižení jater. V současné době je nemocný léčen druhou linií chemoterapie pro metastatický karcinom žaludku.

Léčba nebyla provázena žádnými závažnými nežádoucími účinky. I přes poměrně rozsáhlou lokální nádorovou infiltraci v oblasti žaludku nebyla během celé doby terapie pozorována nevolnost vyšší než stupeň 1. Po čtvrté sérii byl zaznamenán pokles hemoglobinu stupně 1. Za celou dobu terapie jsme nezaznamenali toxicitu stupně 3 a 4. Po čtvrtém cyklu chemoterapie byl pacient na klinice infekčních nemocí přeléčen antibiotikem azitromycin pro sé-



Obr. 1. CT břicha a malé pánve, ložiska jaterní před zahájením léčby.



Obr. 2. CT vyšetření břicha a malé pánve, ložiska jaterní po třech cyklech léčby.

rologicky pozitivní IgM protlátky proti borelióze po předchozím přísátí klíštěte.

Diskuze

Kombinací S-1/cisplatina jsme léčili 71letého nemocného bez závažných přidružených chorob, ve velmi dobrém klinickém stavu. Terapie probíhala bez výraznější toxicity. Porovnáme-li naši malou klinickou zkušenost s výsledky bezpečnosti u 71 pacientů ve věku ≥ 70 let a u 450 pacientů < 70 let léčených přípravkem S-1 v kombinaci s cisplatinou ve studii FLAGS, které ukazují, že incidence všech nežádoucích reakcí stupně tři nebo vyšších (62 % vs 52 %), všech závažných nežádoucích reakcí (30 % vs 19 %) a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí přípravku a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí u přípravku S-1 i cisplatina (21 % vs 12 %) se zdály být vyšší u pacientů ve věku ≥ 70 let, tak toxicita u námi léčeného pacienta byla pouze v rozmezí stupně jedna. Analýza populační farmakokinetiky v rámci studie FLAGS ukázala, že sice expozice 5-FU měla tendenci se

zvyšovat s věkem, ale rozsah byl v rámci individuální variability [5]. Naše malá klinická zkušenost tuto individuální variabilitu potvrdila.

Jaký je pohled na použití S-1 v českých a mezinárodních doporučeních? NCCN (National Comprehensive Cancer Network), doporučení verze 2.2013, zmiňuje výsledky studie FLAGS. Poukazuje ale na potřebu dalších studií pro potvrzení aktivity S-1 u západní a americké populace [6]. Modrá kniha, která zahrnuje doporučení pro racionální onkologickou léčbu lege artis v České republice, informuje o S-1 do první linie léčby metastatického karcinomu žaludku [7]. V doporučeních ESMO (European Society for Medical Oncology), publikovaných v časopise *Annals of Oncology* [8] pro léčbu karcinomu žaludku, informace o S-1 uvedeny nejsou.

Závěr

Léčba metastatického karcinomu žaludku je léčbou s paliativním záměrem, se snahou o prodloužení přežití za dobré kvality života. S-1 podávané v tabletové formě umožňuje pacientovi absolvo-

vat terapii v domácím prostředí. Má přijatelnou toxicitu, což významně působí na zlepšení kvality života nemocných s předpokládanou několikaměsíční délkou přežití.

Literatura

1. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(9): 1547–1553. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4706.
2. Tomášek J. Karcinom žaludku. *Acta Medicinæ* 2012; 1(2): 49–51.
3. Price TJ, Shapiro JD, Segelov E et al. Management of advanced gastric cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6(2): 199–208. doi: 10.1586/egh.11.103.
4. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandín S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(31): 4991–4997.
5. Taiho. Comparison of results in subpopulations. Marketing Authorisation Application: S-1.2009.
6. Nccn.org [homepage on the Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Washington: c2014. Available from: www.nccn.org.
7. Vyzula R et al (eds). *Modrá kniha České onkologické společnosti*, 18. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2014. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.
8. Waddell T, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(6): 57–63.

Nádorová onemocnění ve starším věku

Cancer in Elderly

Petera J.¹, Dušek L.²

¹ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

² Institut biostatistiky a analýz, LF a PŘF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Stárnutí populace a zvyšující se incidence zhoubných nádorů ve vyšších věkových kategoriích se stává aktuálním problémem onkologie v rozvinutých zemích. **Cíl:** Cílem sdělení je podat přehled o současném přístupu k onkologickým pacientům vyšších věkových kategorií a o možnostech jeho zlepšení. Starší onkologičtí pacienti jsou obecně podléčeni v porovnání s léčebnými standardy. Starší populace je heterogenní ve smyslu funkčního stavu, tělesného a psychického postižení, komorbidit, fyzických rezerv, socioekonomických podmínek a geriatrických symptomů. Neexistují standardní léčebná doporučení pro starší populaci v důsledku jejího nedostatečného zastoupení v klinických studiích. Vodítkem pro léčebná rozhodnutí a stanovení komplexního plánu péče mají být geriatrická hodnocení, která umožňují rozdělit pacienty na schopné podstoupit standardní léčbu, vyžadující adaptovanou léčbu nebo indikované k paliativnímu přístupu. Chybí však studie potvrzující přínos tohoto postupu v porovnání s rutinní onkologickou praxí. **Závěr:** Je urgentně zapotřebí klinických studií zaměřených na onkologické pacienty vyšších věkových kategorií.

Klíčová slova

stáří – nádory – léčba – geriatrické hodnocení

Summary

Background: Population ageing in developed countries associated with increasing cancer incidence in higher age categories becomes a serious challenge in oncology nowadays. **Aim:** To review the present policy of management of senior cancer patients and to outline strategies of its improvement. Elderly patients are generally undertreated if we address current treatment standards. The elderly population is heterogeneous in terms of functional status, physical and psychological impairment, comorbidities, functional reserve, socioeconomic background and geriatric symptoms. There is a lack of consensus on guidelines for elderly population due to underrepresentation of older patients in clinical trials. Geriatric assessments could be a useful tool for medical decision making and adjusting treatment plan for a certain group of patients – those suitable for standard treatment, vulnerable group – advisable to treatment reduction, and frail patients – indicated for palliative approach. However, studies confirming effectiveness of this age-specific approach in comparison with routine clinical practice remain to be conducted. **Conclusion:** Clinical studies focused on senior cancer patients are urgently needed.

Key words

elderly – cancer – treatment – geriatric assessment

Tato práce byla podpořena programem PRVOUK P37/06.

This study was supported by the program PRVOUK P37/06.

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.



prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: petera@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 12. 2013
Přijato/Accepted: 29. 1. 2014

Východiska

Populace v rozvinutých zemích se dožívá vyššího věku a podíl vyšších věkových kategorií v populační struktuře narůstá. Nádorová onemocnění u seniorů mají svá specifika a jejich narůstající incidence ve stárnoucí populaci se stává v onkologii aktuální výzvou.

Cíl

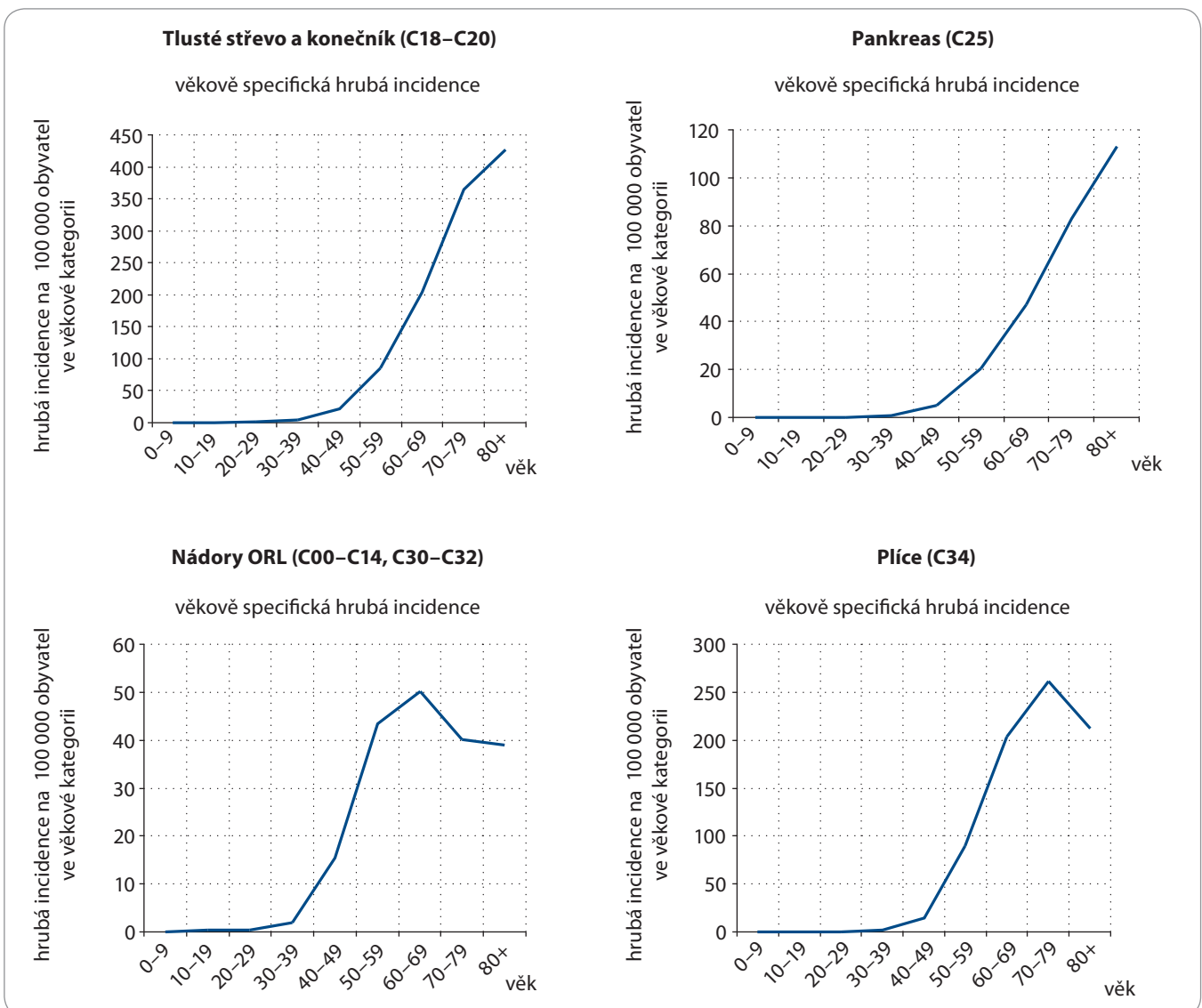
Cílem sdělení je podat přehled o současném postoji k onkologickým pacientům vyšších věkových kategorií a o možnostech, jak systematicky přistupovat k jejich léčbě.

V České republice tvořili obyvatelé ve věku nad 70 let 7 % populace v roce 1970,

10 % v roce 2009 a očekává se, že v roce 2030 to bude 25 % [1]. Toto zastoupení je srovnatelné s jinými evropskými zeměmi a s USA. V USA se předpokládá, že v roce 2030 budou senioři tvořit 20 % populace [2]. S věkem se dramaticky zvyšuje incidence zhoubných nádorů. Zvyšující se riziko nádorů ve stárnoucí populaci je převážně důsledkem dvou procesů – narůstajícího poškození DNA a progresivního snižování obranných schopností stárnoucího organismu. Poškození DNA je důsledkem kumulativní expozice kancerogenům a kumulativního efektu endogenních procesů, které vedou k tvorbě reaktivních kyslíkových radikálů poškozujících buněčnou strukturu. Buňky s poškozenou DNA za-

nikají procesem senescence nebo apoptózy, nicméně poškození kritických genů může způsobit maligní zvrát. Aktivace onkogenů stimuluje nádorový růst, naproti tomu deaktivace tumor supresorových genů umožňuje nekontrolované buněčné dělení. Vyšší věk je spojen s poklesem kapacity mechanismů zodpovědných za reparaci poškození DNA a imunitní odpovědi na přítomnost nádorových buněk. Poškození mitochondriální DNA má za následek sníženou schopnost apoptózy, což umožňuje persistenci buněk s poškozenou DNA a maligním potenciálem.

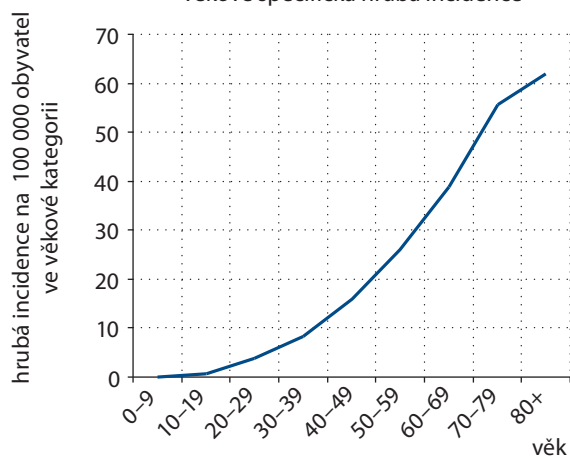
Stárnutí populace vede nevyhnutelně k vzrůstajícímu počtu osob postižených zhoubným nádorem. Grafy na obr. 1 pre-



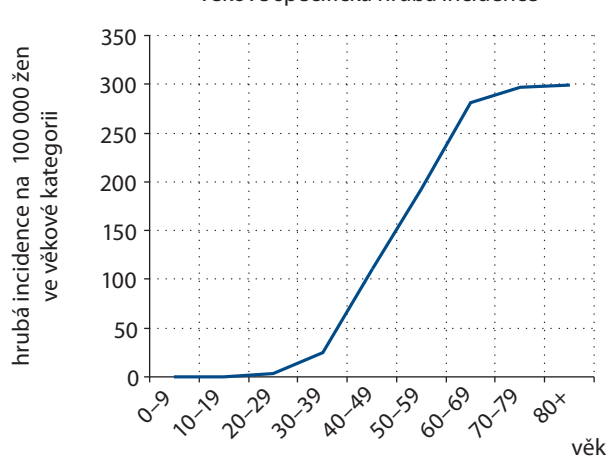
Obr. 1. Věkově specifická incidence, 10leté věkové kategorie, období 2004–2008.

Melanom kůže (C43)

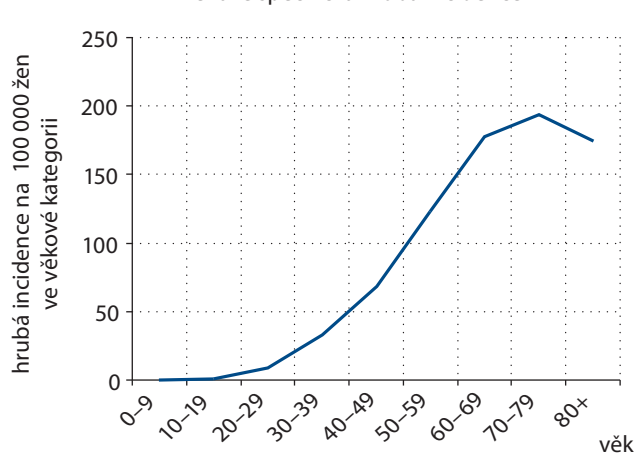
věkově specifická hrubá incidence

**Ženský prs (C50)**

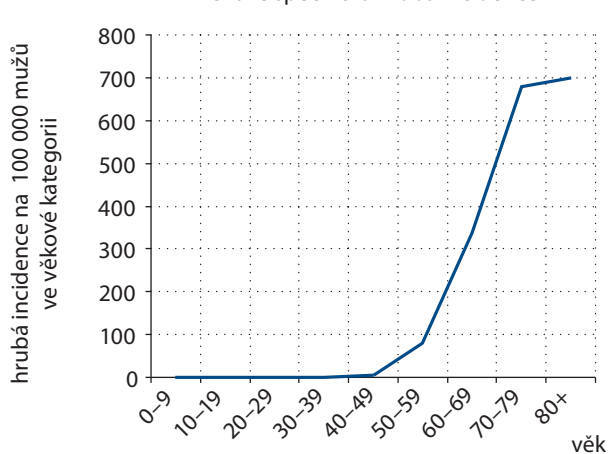
věkově specifická hrubá incidence

**Gynekologické nádory (C53–C56)**

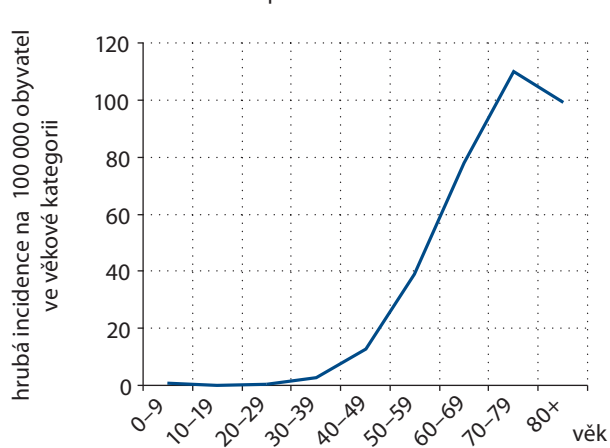
věkově specifická hrubá incidence

**Prostata (C61)**

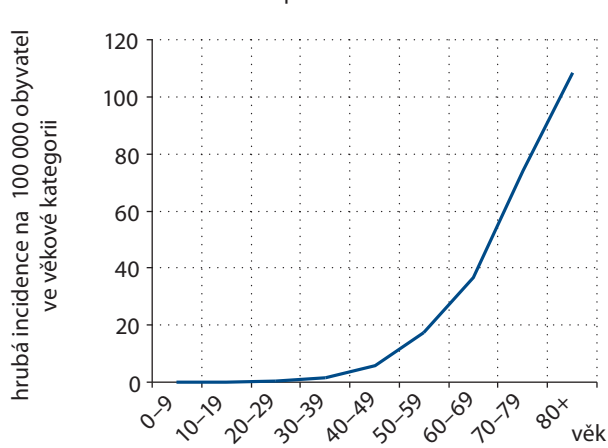
věkově specifická hrubá incidence

**Ledviny (C64)**

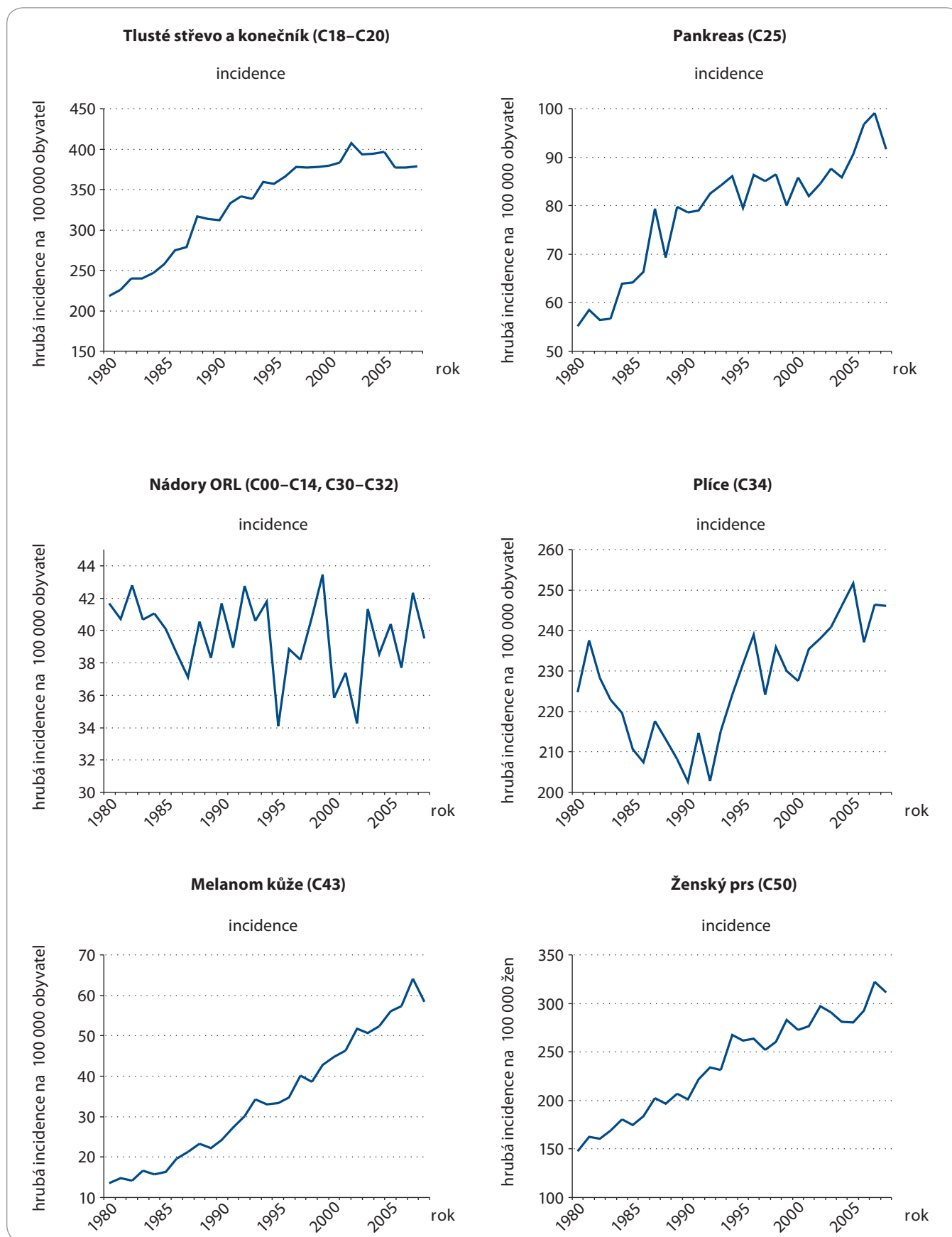
věkově specifická hrubá incidence

**Žaludek (C16)**

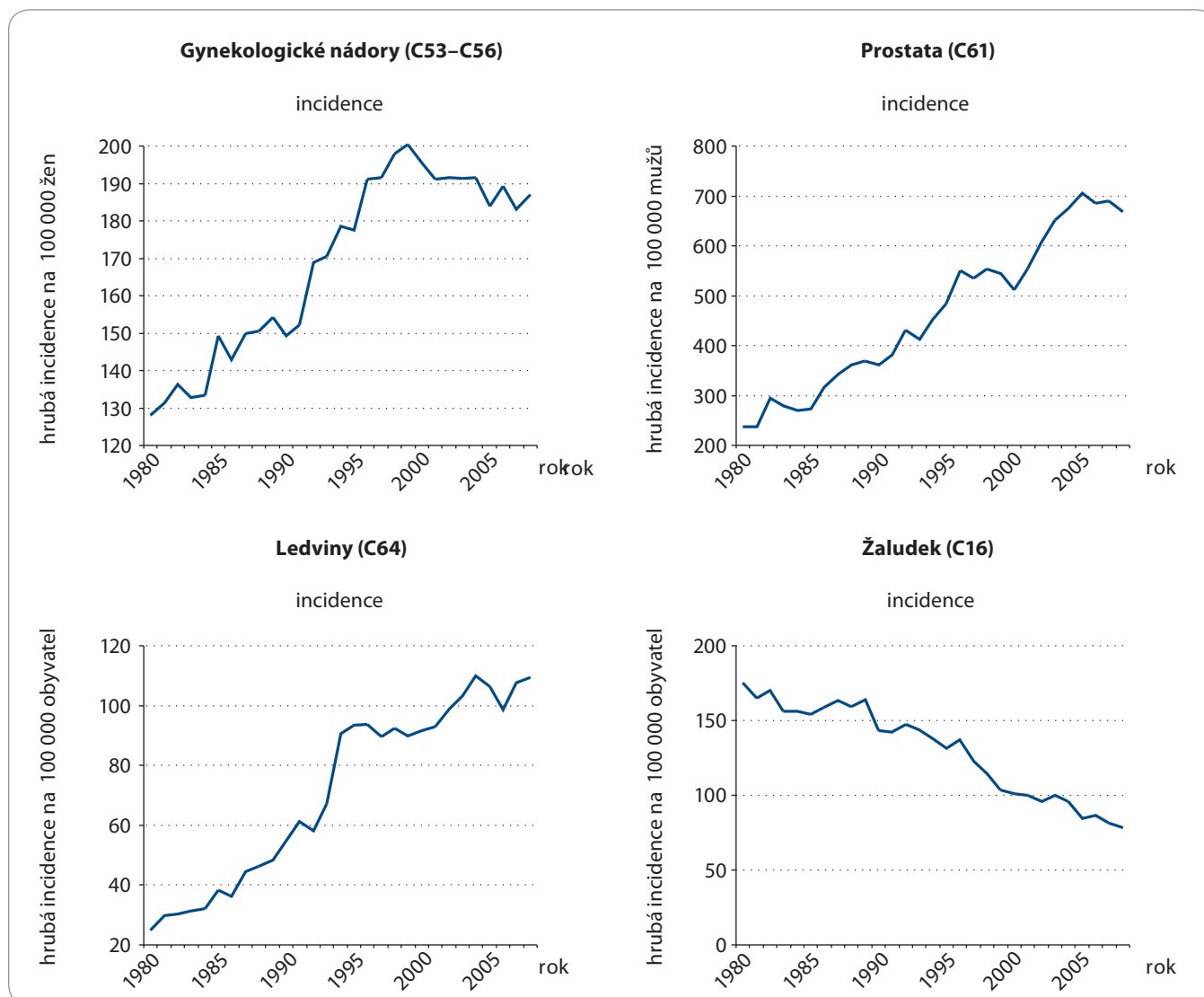
věkově specifická hrubá incidence



Obr. 1 – pokračování. Věkově specifická incidence, 10leté věkové kategorie, období 2004–2008.



Obr. 2. Hrubá incidence nejčastějších nádorů u osob nad 70 let v České republice.



Obr. 2 – pokračování. Hrubá incidence nejčastějších nádorů u osob nad 70 let v České republice.

zentují výskyt nejčastějších nádorů v závislosti na věku v České republice v období mezi lety 2004–2008. Riziko těchto onemocnění je nejvyšší u osob starších 65 let. Grafy na obr. 2 ukazují hrubou incidenci nádorů u osob nad 70 let v České republice v uplynulých dekáдах. V České republice se 33–60 % nových nádorů diagnostikuje u pacientů ve věku nad 70 let a tato populace se ještě vyšší měrou podílí na mortalitě na nádorová onemocnění [3]. V USA se 50 % nádorových onemocnění vyskytuje u lidí nad 65 let věku a předpověď pro rok 2030 je 70 %. Mortalita u starší populace je vyšší a je zodpovědná za 70 % úmrtí na nádory ročně. Nejčastější nádory u seniorů jsou karcinom plic, tlus-

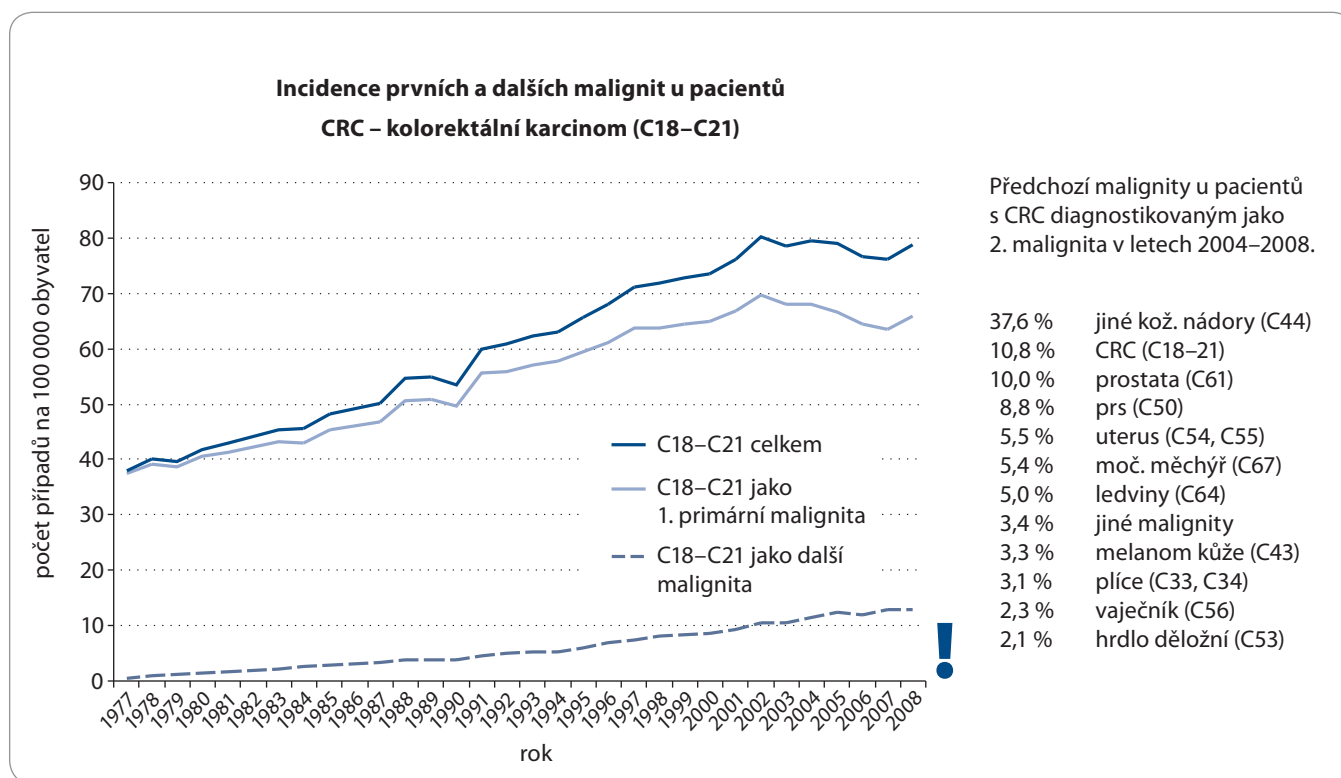
tého střeva a rekta, prostaty, prsu, močového měchýře a pankreatu.

S pokroky v léčbě a delším přežitím pacientů roste rovněž počet sekundárních a terciárních malignit (obr. 3). Stadia nádorových onemocnění u pacientů starších 70 let jsou prezentována na obr. 4. Diagnózy jsou řazeny podle podílu stadia I a II.

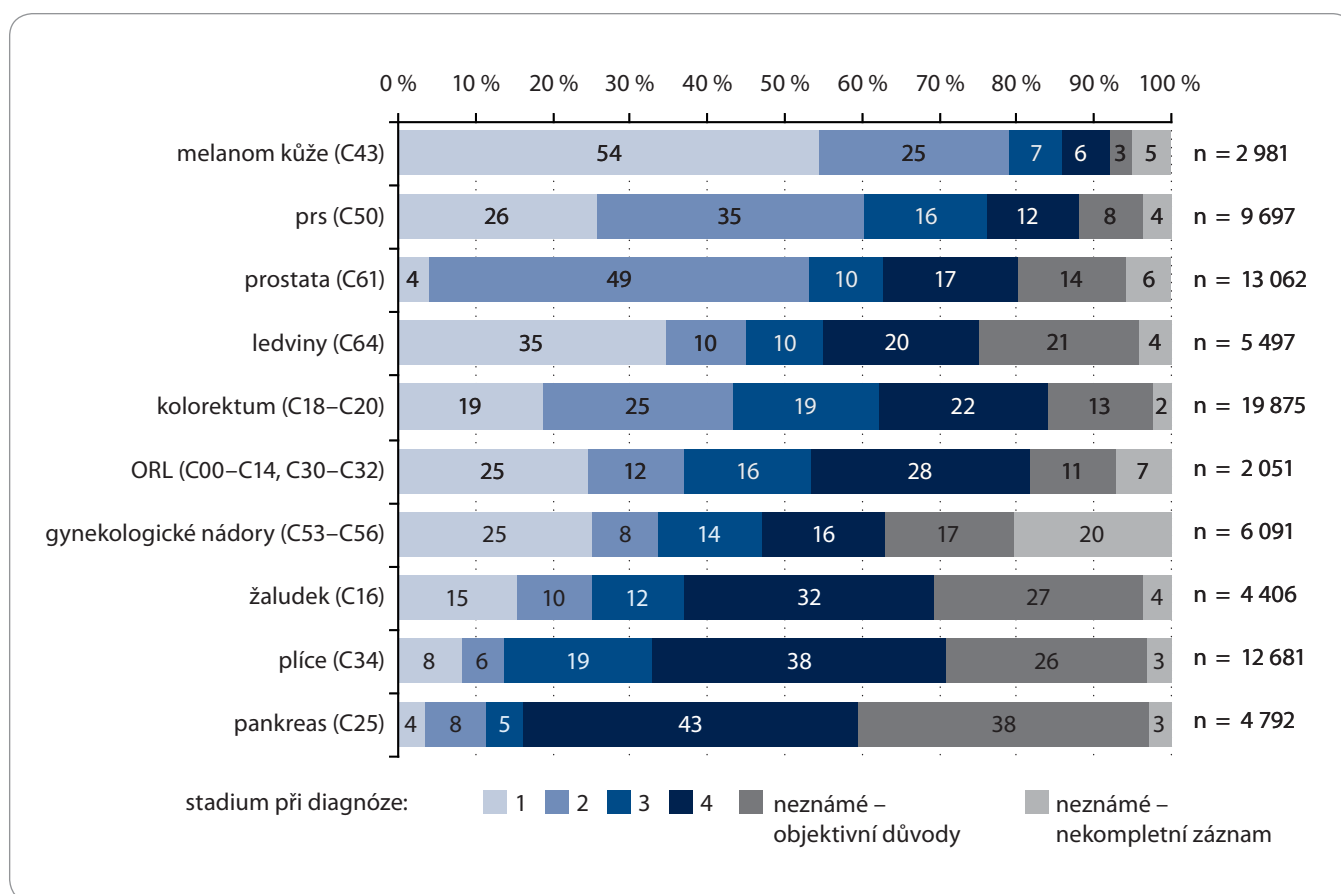
Jak prokazuje řada studií, signifikantní část starších pacientů nepodstoupí kurativní léčbu nebo jejich léčba je méně agresivní než u mladších pacientů. V americké studii založené na databázi Medicare 50 % starších pacientů s karcinomem prostaty s vysokým rizikem neabsolvovalo kurativní terapii v souladu s publikovanými doporuče-

ními [4]. V jiné studii opírající se o SEER Medicare databázi byla specifická mortalita u mužů s karcinomem prostaty T1–2 a Gleason skóre 8–10 léčených bez prostatektomie nebo radioterapie 26 % [5]. Část starších mužů bez kurativní léčby umírá na lokalizovaný karcinom prostaty s vysokým rizikem předčasně, ačkoliv radikální radioterapie včetně brachyterapie jsou u nich proveditelné s výsledky srovnatelnými s mladšími věkovými kategoriemi [6].

Americká studie opírající se o údaje z National Cancer Database prokázala, že 23–50 % pacientů nad 65 let s invazivním karcinomem močového měchýře nebylo vůbec léčeno. U starších pacientů dramaticky klesá počet cystektomií, aniž



Obr. 3. Výskyt kolorektálního karcinomu jako duplicitního primárního nádoru.



Obr. 4. Stadia nádorových onemocnění u pacientů starších 70 let v České republice v letech 2004–2008.

by odpovídajícím způsobem narůstalo použití radioterapie + chemoterapie [7]. U karcinomu prsu u stadia I a II s věkem narůstá užití parciální mastektomie bez adjuvantní radioterapie a snižuje se využití adjuvantní chemoterapie. Starší pacientky mají vyšší pravděpodobnost úmrtí na karcinom prsu v porovnání s mladšími přes shodné stadium a charakteristiky nádoru, patrně v důsledku méně agresivní léčby. Starší ženy v porovnání s mladšími mívají méně extenzivní operační léčbu (bez axilární disekce či sentinelové biopsie) a menší šanci na léčbu radioterapií či chemoterapií [8]. U pacientů se III. stadiem nádorů tlustého střeva a II. nebo III. stadiem nádorů rekta užití adjuvantní chemoterapie klesá dramaticky s věkem. Řada populačních studií prokázala, že u starších pacientů s karcinomem rekta klesá využití radioterapie [9]. U nádorů ORL oblasti jsou starší pacienti s větší pravděpodobností indikováni k nižším dávkám a kratším režimům radioterapie [10]. Starší pacientky s karcinomem endometria mají nižší šanci podstoupit pooperační radioterapii [11].

Lékaři mají často tendenci indikovat u starších pacientů méně intenzivní léčbu v porovnání se standardními léčebnými postupy. Důvodem je především obava z vyšší toxicity léčby. Pokles fyziologických funkcí spjatý s věkem (zejména kardiovaskulární funkce, ledvinné a jaterní funkce, hematopoetická rezerva) a časté komorbidit u starších pacientů mohou snižovat toleranci k chirurgické léčbě, radioterapii i systémové léčbě. Senioři jsou často postiženi kardiovaskulárními chorobami (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, redukce ejekční frakce levé komory), onemocněními plic (poruchy ventilace a perfuze, chronické obstruktivní a restriktivní změny), nefrologickými a urologickými komplikacemi, nutričními problémy. Ve studii opírající se o databázi 9 000 pacientek s karcinomem prsu z Holandského onkologického registru byla prevalence komorbidit u pacientek starších 80 let 56 % v porovnání s 9 % u pacientek mladších 50 let [12]. V americké populační studii počet komorbidit vzrůstal s věkem – pro onkologické pacienty ve věku 55–64 let

byl počet komorbidit 2,9 na jednoho pacienta, ve věku 65–74 let 3,6 a nad 75 let 4,2 [13].

Proces stárnutí je individuální. Řada osob si i ve stáří zachová robustní fyzickou i mentální kondici. Na druhé straně jsou lidé křehcí (frail), poznamenání celkovou slabostí a snížením funkčních rezerv. Fyziologický věk nekoresponduje s věkem kalendářním. Existuje množství důkazů, že kalendářní věk není rozhodujícím parametrem při rozhodování o léčbě a že standardní kurativní léčba může být úspěšně realizována u starších pacientů v dobrém celkovém stavu bez vážných komorbidit. Rovněž kontrola onemocnění a efekt na přežití jsou stejné jako u mladších pacientů. Nicméně starší populace je velmi nehomogenní ve smyslu komorbidit, tělesného a psychického postižení, fyzických rezerv a dalších geriatrických položek. Standardní léčebné postupy aplikovatelné pro heterogenní populaci seniorů neexistují. Hlavním důvodem je skutečnost, že starší věkové kategorie jsou nedostatečně zastoupeny ve většině klinických studií. Pouze 22 % pacientů nad 65 let participuje ve všech klinických onkologických studiích a u pacientů nad 70 let toto procento klesá na 8 %. Od roku 2001 do roku 2010 FDA schválilo 24 nových onkologických léků a pouze 33 % pacientů v registračních studiích bylo ve věku nad 65 let. V téže době tato věková kategorie představovala 59 % všech onkologických pacientů léčených v rutinní praxi [14]. Vzhledem ke specifitě heterogenní skupiny starších pacientů není možné automaticky implementovat výsledky získané u mladších pacientů.

Pro nedostatečné zastoupení starších věkových kategorií v klinických studiích je několik důvodů. Donedávna vstupní kritéria většiny onkologických klinických studií povolovala nejvyšší věk 65–70 let. V roce 1989 FDA doporučila nevyklučovat starší pacienty z klinických studií, protože věk sám o sobě nelze považovat za hodnotící kritérium pro účast na nich. Řada studií vylučuje pacienty s poruchou renálních či jaterních funkcí nebo srdeční slabostí, což jsou problémy typické pro vyšší věk. Dalším důvodem vylučování pacientů z klinických studií jsou komorbidit. Avšak informací o tom, jak

různá vedlejší onemocnění ovlivňují toleranci léčby, je málo. Řada onemocnění, která negativně ovlivňují funkční stav starého pacienta, nemusí mít negativní vliv na snášenlivost a efekt různých metod onkologické léčby. Polypragmatie bývá další překážkou účasti seniorů v klinických studiích.

Ochota starších pacientů participovat v klinických studiích je dalším důležitým tématem. V přehledu publikovaném Baschem et al [15] přes 40 % starších pacientů nepocituje žádné překážky bránící účasti ve studiích. Hlavním důvodem váhání s účastí bývají problémy logistické – čas a asistence jiné osoby, nutnost podstoupit léčbu v akademickém centru vzdáleném od místa bydliště, přerušení léčby u primárního onkologa.

Řada dalších faktorů souvisí s postojem ošetřujícího lékaře – obavy z excesivní toxicity, komorbidit, vyšší nároky na podpůrnou péči, problémy s dopravou pacienta, očekávaná horší spolupráce, delší čas strávený vysvětlováním studie staršímu pacientovi, mínění, že vzhledem k omezené očekávané době života není účast seniora v klinické studii smysluplná [16].

Je evidentní, že je zcela zásadní umožnit starším pacientům účast v probíhajících studiích, s detailním a reprodukovatelným hodnocením jejich zdravotního stavu, a ještě větší význam má plánování nových studií zaměřených speciálně na seniory.

Při absenci klinických studií zaměřených na starší populaci s nádorovým onemocněním musí být rozhodování o léčbě seniorů individuální, dle zdravotního stavu každého jednotlivého pacienta, typu a rozsahu nádoru, přítomnosti a závažnosti dalších onemocnění, očekávané době života, funkčního stavu a pacientových preferencí. Toto rozhodování se obvykle opírá o zkušenost příslušného onkologa a je subjektivní. Byla vyvinuta řada nástrojů umožňujících parametrické hodnocení zdravotního stavu starších pacientů, které mohou být při rozhodovacích procesech užitečné.

Podle National Institute on Aging a National Institute of Health, USA, lze starší pacienty klasifikovat do tří kategorií: mladší senioři (65–75 let), senioři (76–85 let) a nejstarší senioři (starší než 85 let).

Tab. 1. Schéma Komplexního geriatrického hodnocení (CGA).

Vyšetření	Položky	Poznámka
zhodnocení funkčního stavu	aktivity každodenního života (activities of daily living – ADL) instrumentální aktivity každodenního života (instrumental activities of daily living – IADL) celkový stav (PS) pády vyhodnocení rychlosti chůze	u pacientů s anamnézou pádu v poslední 6 měsících nebo pacientů s obavou z pádu se doporučuje: zhodnocení chůze pomocí TUG testu (time up and go) vyšetření hladin vitamin D vyšetření gerontologem nebo praktikem
komorbidita	index hodnocení komorbidit dospělých – 27 (ACE-27) Charlsonův index komorbidit (CCI) stupnice hodnocení kumulativní morbidit (CIRS) QARTS dotazník vícerozměrového funkčního hodnocení	testy k hodnocení počtu a závažnosti komorbidit
polypragmazie	Beersův seznam index správné medikace (MAI) STOP/START	testy umožňují hodnocení potenciální lékové toxicity a správnosti lékové preskripce
nutriční stav	test pro screening malnutrice (MST) screening nutričního rizika (NRS) mininutriční hodnocení (MNA) krátká verze MNA (MNA-SF)	malnutrice negativně ovlivňuje výsledky onkologické léčby vyskytuje se u poloviny starších pacientů [18,19]
psychologické a kognitivní postižení	mini mental state examination test (MMSE) stupnice hospitalizační anxiety a deprese (HADS) stupnice geriatrické deprese (GSD)	psychické a kognitivní postižení bývá podhodnoceno 20 % pacientů nad 65 let trpí depresí [20]
socioekonomické šetření		životní podmínky pacienta, dostupnost a adekvátnost pečovatelské péče, finanční zabezpečení, emoční podpora
geriatrické syndromy	demence, delirium, deprese, anxiety, osteoporóza, pády, únava	

ADL zahrnuje: schopnost se najíst, oblékání, kontinence, péče o vzhled, mobilita, hygiena

IADL zahrnuje: užívání dopravních prostředků, peněz, léků, nakupování, příprava pokrmů, praní, péče o domácnost, používání telefonu

Nicméně pro medicínské rozhodování je fyziologický věk mnohem důležitější než věk kalendářní. Pro určení fyziologického věku má zásadní význam komplexní geriatrické hodnocení (comprehensive geriatric assessment – CGA). CGA začalo být integrováno v onkologii od poloviny 90. let. CGA je multidisciplinární proces umožňující identifikaci medicínské, sociální a funkční způsobilosti starších dospělých. Tato speciální diagnostická procedura umožňuje detekci a analýzu omezení a problémů pacienta, které zůstávají opominuty při standardním fyzikálním vyšetření a které mohou ovlivnit výsledky onkologické léčby. Nadto umožňuje zhodnocení potřeb pacienta a stanovení komplexního plánu péče [17].

CGA je založeno na zhodnocení funkčního stavu pacienta, komorbidit, polypragmazie, nutričního stavu, kognitivních funkcí, psychologického stavu, socioekonomických aspektů a geriatrických syndromů (tab. 1).

CGA umožňuje lékařům stanovit koordinovaný plán onkologické léčby a nasměrovat intervence podle individuálních potřeb pacienta. CGA je však náročné, a proto je nezbytné vytvořit krátké a jednoduché screeningové testy, které umožní identifikaci těch pacientů, u nichž je zapotřebí kompletní CGA před zahájením léčby. Rychlý screening může být proveden u všech nových pacientů, následně asi polovina z nich bude potřebovat plné CGA. Krátkých screeningových testů bylo vyvinuto několik [21]:

- Abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) obsahuje 15 položek: tři dotazy na aktivity každodenního života (ADL), čtyři dotazy na instrumentální aktivity každodenního života (IADL), čtyři otázky z minimental state (MMS) a čtyři otázky z hodnocení geriatrické deprese (GDS).
- G8 zahrnuje osm položek s hodnocením 0–18 bodů;
- SAOP2 Screening tool se skládá z hodnocení funkčního stavu, deprese, kognitivního screeningu a otázek na kvalitu života spojenou se zdravotním stavem, samohodnocením zdraví, pádů, nutrice, spánku, medikace, sociálních otázek (financování léků, dostupnost pečovatelské služby);
- Triase risk screening tool;
- Vulnerable elders survey 13 (VES 13);

- Groeninger frailty index;
- The oncogeriatric screening tool – tento desetipoložkový test rozděluje pacienty na pět kategorií rizika. Klasifikuje pacienty od plně schopných, přes vulnerabilní, po pacienty v křehké kondici (frail).

Koncept „křehkosti“ (frailty)

CGA umožňuje rozdělení pacientů do tří skupin – plně schopní (fit), středně schopní (intermediate) a křehcí (frail) [22]. Křehkost byla obecně definována American Medical Association jako stav přítomný u pacientů s problémy, které zvyšují riziko jejich mortality a hospitalizace. Zhoršení výživy, mobility, síly, energie a fyzické aktivity tvoří pět atributů křehkosti dle Frieda et al [23]. V současné době se k tomu počítá ještě nálada a paměť. Plně schopní geriatřičtí pacienti jsou vhodnými kandidáty pro stejné onkologické postupy jako mladší pacienti a mají srovnatelné výsledky v přežití. Křehcí pacienti benefitují hlavně z paliativního přístupu. U pacientů ze střední skupiny je nutné postupovat individuálně.

Nicméně stále není jasné, jakým způsobem údaje z CGA použít v klinické praxi. V roce 2012 byl publikován systematický přehled užití geriatrického hodnocení v onkologii [24]. Autoři identifikovali 83 článků prezentujících 73 studií, u nichž bylo geriatrické vyšetření použito jako součást onkologické léčby. Geriatrické vyšetření se ukázalo jako proveditelné s časovou náročností 10–45 minut. Některé položky geriatrického vyšetření korelovaly s výsledkem onkologické léčby, včetně toxicity léčby a mortality. Nejdůležitější faktory asociované s těmito výsledky byly poruchy v aktivitách každodenního života, komorbidit a špatné mentální zdraví. Jako nejčastěji užívané klasifikační schéma se ukázala Balducciho klasifikace fit-vulnerable-frail. U fit pacientů je indikována standardní onkologická léčba, u vulnerabilních adaptovaná a u frail pacientů nejlepší podpůrná léčba nebo léčba paliativní. V řadě studií však u většiny pacientů nemělo geriatrické vyšetření vliv na terapeutické rozhodnutí. Neexistuje randomizovaná studie zaměřená na

efektivitu geriatrického hodnocení a rozlišení fit-vulnerable-frail pacientů s adaptací léčby, která by prokázala zlepšení výsledků onkologické léčby u starších pacientů v porovnání se standardní klinickou praxí. Chybí také jasné doporučení, jak implementovat geriatrická vyšetření a jaký typ vyšetření by měl být v rutinní klinické praxi používán.

Další cestou k posouzení biologického věku pacientů je hledání biomarkerů stárnutí. Výzkum se soustředí na několik skupin molekul – proinflatorní markery, produkty glykace, určování délky telomer u monocytů z periferní krve a proteiny z rodiny sirtuinů, které hrají roli v regulaci procesu stárnutí [25].

Závěr

Zvyšující se incidence nádorových onemocnění u pacientů starších věkových kategorií v souvislosti se stárnutím populace staví onkologii před aktuální problém. Populace seniorů je heterogenní, s plynulou škálou od pacientů plně schopných až po pacienty oslabené. Starší pacienti podstupují obecně méně intenzivní léčbu v porovnání s léčebnými standardy. V důsledku nízkého zastoupení vyšších věkových kategorií v klinických studiích chybí léčebná doporučení pro starší onkologicky nemocné. Geriatrická hodnocení mohou pomoci v rozhodování o léčbě a podpůrné péči, ale jasná vodítka ohledně jejich užití k dispozici nejsou a porovnání jejich přínosu s rutinní onkologickou péčí teprve čeká na důkazy z randomizovaných studií. Je urgentně zapotřebí klinických studií zaměřených speciálně na pacienty ve vyšších věkových kategoriích.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Novotary 2009. Praha: ÚZIS ČR 2012.
2. Edwards BK, Howe HL, Ries LA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on US cancer burden. *Cancer* 2002; 94(10): 2766–2792.
3. Petera J, Dušek L. Cancer in the elderly. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012; 18(1): 1–5. doi: 10.1016/j.rpor.2012.11.001.
4. Chen RC, Bainbridge K, Carpenter WE et al. Racial differences in receipt of guideline-recommended treatment in men with low-, intermediate-, and high-risk prostate cancer (CaP). A population based study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl): 15.
5. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative

- management. *JAMA* 2009; 302(11): 1202–1209. doi: 10.1001/jama.2009.1348.
6. Soumarová R, Homola L, Perková H. Long term results of HDR brachytherapy in men older than 75 with localized carcinoma of the prostate. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012; 18(1): 11–15. doi: 10.1016/j.rpor.2012.08.005.
 7. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the national cancer database 2003 to 2007. *J Urol* 2011; 185(1): 72–78. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.015.
 8. Tesarova P. Breast cancer in the elderly – should it be treated differently? *Rep Pract Oncol and Radiother* 2012; 18(1): 26–33.
 9. Wo JY, Hong TS, Lisa AK. Impact of age and comorbidities on the treatment of gastrointestinal malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(4): 311–320. doi: 10.1016/j.semradi.2012.05.008.
 10. Gugić J, Strojanić P. Squamous cell carcinoma of the head and neck in the elderly. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012; 18(1): 16–25.
 11. Truong PT, Kader HA, Lacy B et al. The effects of age and comorbidity on treatment and outcomes in women with endometrial cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(2): 157–164.
 12. Louwman WJ, Janssen-Heijnen ML, Housterman S et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer* 2005; 41(5): 779–785.
 13. Hewitt M, Rolland JH, Yancik R. Cancer survivors in the United States: age, health, and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58(1): 82–91.
 14. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2036–2038. doi: 10.1200/JCO.2012.41.6727.
 15. Basche M, Baron AE, Eckhardt SG et al. Barriers to enrolment of elderly adults in early phase cancer clinical trials. *J Oncol Pract* 2008; 4(4): 162–168. doi: 10.1200/JOP.0842001.
 16. Kaźmierska J. Do we protect or discriminate? Representation of senior adults in clinical trials. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 18(1): 6–10. doi: 10.1016/j.rpor.2012.08.006.
 17. Kaźmierska J. Assessment of health status in elderly patients with cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012; 18(1): 44–48. doi: 10.1016/j.rpor.2012.07.007.
 18. Zadák Z, Ticha A, Hyšpler R. Disease specific substrates in cancer cachexia – reality and anticipation. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012; 18(1): 34–43.
 19. Cacicado J, Caquero F, Martinez-Indart L et al. Detection of risk factors that influence weight loss in patients undergoing radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012; 17(5): 269–275.
 20. Cieślak K. Professional psychological support and psychotherapy methods for oncology patients. Basic concepts and issues. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 18(3): 121–126.
 21. Extermann M. Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(4): 272–276. doi: 10.1016/j.semradi.2012.05.003.
 22. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in older persons: a practical approach. *Oncologist* 2000; 5(3): 224–237.
 23. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2001; 56(3): M146–M156.
 24. Hemaker ME, Vos AG, Smorenburg CH et al. The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer. *Oncologist* 2012; 17(11): 1349–1449. doi: 10.1634/theoncologist.2012–0186.
 25. Mishra MV, Showalter TN, Dicker AP. Biomarkers of aging and radiation therapy tailored at the elderly: future of the field. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(4): 334–338. doi: 10.1016/j.semradi.2012.05.010.

Bevacizumab as Second-line Treatment of Glioblastoma – Worth the Effort?

Role bevacizumabu ve druhé linii léčby glioblastomu – zmařené naděje?

Rovere R. K.

Oncology Unit, Santo Antonio Hospital, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

Summary

Objective: To evaluate the role of bevacizumab and irinotecan as second-line treatment of glioblastoma in patients with progression after radiotherapy and temozolomide. **Methods:** A retrospective analysis of 16 subjects was performed with overall survival and toxicity evaluation as the primary endpoint. **Results:** The analysis revealed serious toxicity of this highly expensive regimen without proving an improvement in overall survival of patients in comparison to a control group. **Conclusion:** Unless there are robust data from phase III clinical trials, including quality of life assessments or evaluation of predictive biomarkers to guide therapy, bevacizumab and irinotecan regimen should be spared for cautiously selected patients, especially in countries with limited budget for oncological treatment.

Key words

glioblastoma multiforme – treatment – targeted agents – bevacizumab – overall survival

Souhrn

Cíl: Posouzení role bevacizumabu a irinotekanu v druhé linii léčby glioblastomu u pacientů s progresí nemoci po radioterapii a temozolomidu. **Metody:** Retrospektivní analýzou bylo hodnoceno celkové přežití a toxicita léčby u 16 pacientů. **Výsledky:** Byla zaznamenána vysoká toxicita této ekonomicky náročné léčby, bez průkazu prodloužení celkového přežití. **Závěr:** Bez přesvědčivých dat z klinických studií třetí fáze, včetně posouzení kvality života a případných prediktivních markerů, by kombinovaná léčba bevacizumabem a irinotekanem měla být v krajínách s omezeným léčebným rozpočtem používána s opatrností a pouze u vybraných pacientů.

Klíčová slova

multifonní glioblastom – léčba – cílená léčba – bevacizumab – celkové přežití

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.



Rodrigo Kraft Rovere, MD

Oncology Unit

Santo Antonio Hospital

Rua Itajaí 545

Blumenau, Santa Catarina

CEP 89050100 Brazil

e-mail: rodrigovere@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 6. 4. 2014

Accepted/Přijato: 12. 4. 2014

Glioblastoma multiforme is one of the most aggressive human cancers, associated with significant neurological morbidity and very poor survival rates [1].

It was almost a decade ago when temozolomide combined with radiotherapy, became established as a standard of care for patients who underwent a surgery for glioblastoma [2], yielding a two-month increase in overall survival compared to radiotherapy alone.

Latest phase II studies with bevacizumab as a single agent or in combination therapy with cytotoxic agents such as irinotecan in patients with grade 3 and grade 4 malignant gliomas [3,4] demonstrated a significant clinical response, leading to its subsequent approval by the FDA [5].

A total of 16 patients from our oncologic unit, with a histologically documented grade 4 glioblastoma multiforme were evaluated. All of them received temozolomide as first-line treatment in combination with radiotherapy, and subsequently experienced disease progression to an unresectable stage, considered either as radiological progression or clinical status deterioration. The median age was 62 (ranging from 43 to 78 years of age) and these patients were eligible for further therapy with irinotecan and bevacizumab. The me-

dian number of administered treatment cycles was 7 (ranging from 2 to 12) and the median overall survival of patients receiving a second-line treatment was 5.2 months (from 0.8 to 9 months), without any significant difference in comparison to patients receiving best supportive care [6]. The toxicity of this treatment in this particular subset of generally very ill patients is also a matter of concern. Among the main adverse events we noted three intracranial haemorrhages, four cases of newly diagnosed severe hypertension and two bowel perforations. The overall cost of managing adverse effects of the treatment were relatively high, not to mention the drug's high price.

Other trials involving other VEGF inhibitors have also failed to prove its benefits in this type of tumour [7], some of them suggesting lomustine as a control arm in future post temozolomide progression trials [7].

We are aware of the fact that the study population of our retrospective analysis is too small to draw conclusions concerning the adoption of a certain regimen as a standard of treatment, yet, it provides a reference that should not be neglected.

We strongly believe that, at least while there are no robust phase III trials with

quality of life assessments, since we unfortunately do not have any predictive biomarker to guide therapy, the bevacizumab + irinotecan scheme should be very carefully used, if ever, in well selected patients, especially in limited cancer budget countries.

Reference

1. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 459–466. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987–996.
3. Kreisl TN, Kim L, Moore K et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 740–745. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3055.
4. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4733–4740.
5. Cohen MH, Shen YL, Keegan P et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist* 2009; 14(11): 1131–1138. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0121.
6. Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The polymer-brain tumor treatment group. *Lancet* 1995; 345(8956): 1008–1012.
7. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(26): 3212–3218. doi: 10.1200/JCO.2012.47.2464.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 15. 4. 2014 v Brně a 20. 5. (videokonferenčně) naleznete na www.linkos.cz.

Onkologie v obrazech

Makroglosie jako příznak onemocnění kostní dřeně

Eid M.¹, Szturz P.¹, Čermáková Z.^{2,3}, Adam Z.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení klinické biochemie, FN Brno

³ Katedra laboratorních metod, LF MU, Brno

První obtíže se u naší pacientky narozené v roce 1930 objevily v červnu 2013, kdy začala pociťovat únavu, námahovou dušnost, závratě, hubnutí a celkovou slabost. Později pozorovala téměř úplné vymizení chuti a obtíže při příjmu potravy způsobené zvětšováním jazyka (obr. 1). V té době si také nahmatala zduřené, na pohmat tuhé submandibulární žlázy, a to oboustranně. Současný rozvoj ascitického břicha a otoků v oblasti hýždí a bérků obou dolních končetin společně s dalšími výše jmenovanými příznaky přinutily ženu navštívit praktického lékaře. Následně byla pacientka k došetření příčiny nejasného stavu hospitalizována a nakonec odeslána do naší myelomové ambulance. Trepanobiopsie potvrdila přítomnost více než 10 % klonálních plazmocytů a společně na základě dalších vyšetření včetně biopsie rekta a elektroforézy séra a moči (obr. 2) byla dia-



Obr. 1. Makroglosie jako projev systémové AL-amyloidózy.

Po stranách jazyka jsou patrné otisky zubů. Vymizení chuti a obtížný příjem potravy jsou v současné době nejvýraznějšími problémy pacientky.

gnostikována amyloidóza z lehkých řetězců (immunoglobulin light chain amyloidosis, akronym AL) s histologicky verifikovaným postižením gastrointestinálního traktu. Pacientka za hospitalizace zahájila 1. cyklus chemoterapie v režimu CVD senior (cyklofosamid 600 mg intravenózně den 1 a 15; bortezomib/VelcadeTM/1,3 mg/m² intravenózně den 1, 8, 15 a 22; dexametazon 20 mg perorálně den 1–4, opakování po 28 dnech), který zatím toleruje velmi dobře. V průběhu podávání této léčby byla zachycena asymptomatická paroxysmální fibrilace síní. Vzhledem k dilataci pravé síně byla

Práce byla podpořena projekty MUNI/A/0723/2012 a MZ ČR – MZ RVO (FNBr, 65269705).



MUDr. Petr Szturz, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

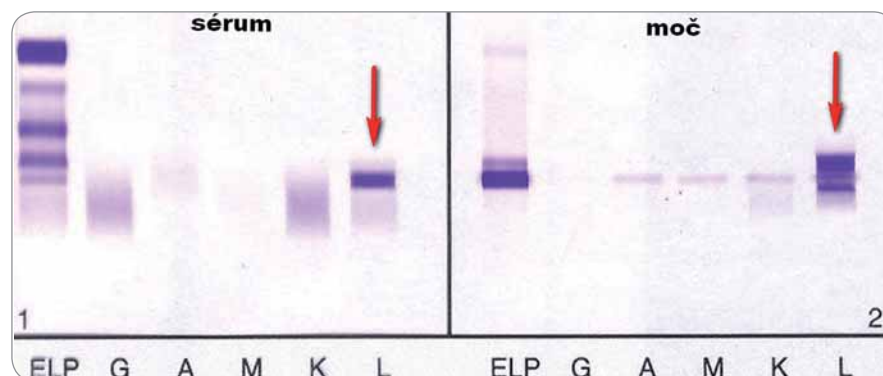
Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 2. 2014

zavedena pouze kontrola rytmu β -blokátorů s profylaxí nízkomolekulárními hepariny. Etiologicky připadá v úvahu postižení myokardu při infiltraci amyloidem (troponin T = 0,064 μ g/l (norma do 0,014 μ g/l), B-typ natriuretického peptidu = 439 pg/ml (norma do 100 pg/ml),



Obr. 2. Elektroforéza bílkovin séra s následnou imunofixací prokazuje monoklonální lehké řetězce lambda (označeno šipkou), které jsou filtrovány do moči, což se projevuje proteinurií dosahující u pacientky hodnoty 3,2 g/l.

V souvislosti s tímto případem si rovněž dovoluujeme upozornit na možnou diskrepanci mezi kvantitativním stanovením volných lehkých řetězců lambda v séru pomocí imunoturbidimetrie (vyšetření v praxi označované jako „FLC (Free Light Chains)“) a kvantitou v séru stanovenou denzitometricky (standardní metoda na základě elektroforézy). U naší pacientky odpovídala hodnota dle imunoturbidimetrie 9,8 g/l, zatímco dle denzitometrie pouze 1,9 g/l. Molekuly volných lehkých řetězců se totiž často vyskytují také v polymerních formách, a proto se chovají v imunoprecipitačních testech jako multiantigenní cíle a tím urychlují tvorbu agregátů. Toto vede v důsledku k nadhodnocení koncentrace antigenu. Naopak elektroforetické testy mohou podceňovat koncentrace polymerizovaných monoklonálních volných řetězců. Skutečná hodnota monoklonální komponenty tedy zřejmě leží mezi těmito dvěma čísly. Pro klinického lékaře má však význam zejména sledování dynamiky hladin v čase při probíhající léčbě a v rámci dispenzarizace.

mírná koncentrická hypertrofie stěn myokardu dle echokardiografie). Další laboratorní vyšetření ukázala mírnou renální insuficienci (urea 9,2 mmol/l, kreatinin 105 µmol/l) a normochromní normocytární anémii (hemoglobin = 98 g/l).

Diferenciální diagnostika příčiny makroglosie je poměrně široká a zahrnuje kromě amyloidózy např. akromegalii, Quinckeho edém, myxedém, Downův syndrom či hemangiom. Z velkého počtu

asi 30 forem amyloidóz se makroglosie vyskytuje pouze u typu AL, což má praktický význam, neboť v případě, že prokážeme amyloid, ale nepodaří se jeho imunohistochemická typizace, je možné v přítomnosti makroglosie předpokládat AL typ amyloidózy.

U AL amyloidózy se monoklonální lehké řetězce produkované patologickým klonem plazmatických buněk kostní dřeň ukládají ve formě amorfních hmot

v různých tkáních. Makroglosie bývá v literatuře popisována asi u jedné čtvrtiny pacientů. V léčbě AL amyloidózy má ústřední roli vysokodávkovaná chemoterapie s melfalanem následovaná autologní transplantací periferních kmenových buněk. Při její kontraindikaci (věk nad 65 let, rozsáhlé postižení) je lékem volby režim založený na kombinaci alkylačního cytostatika (cyklofosfamid), bortezomibu a glukokortikoidů (dexametazon).

Redakce časopisu Klinická onkologie a nakladatelství Ambit Media, a.s. vypisuje

SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Odměna pro vítěze: 10 000 Kč

Cíl soutěže:

Podpořit renomé a prestiž časopisu Klinická onkologie – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od června 2014 do června 2015.
3. Ve svých článcích zaslanych k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise Klinická onkologie (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo www.linkos.cz).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

**KLINICKÁ
ONKOLOGIE**


ambit media®

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- Původní práce
- Přehled
- Kazuistika

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v roce 2014.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Klinická onkologie 1/2015.

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

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz nebo na stránkách www.klinickaonkologie.cz.
Dotazy můžete zasílat na adresu klinickaonkologie@mou.cz a své příspěvky vkládat do redakčního systému časopisu Klinická onkologie <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

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

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

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

Partner:

AstraZeneca 



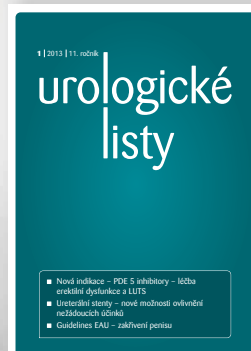
22 × ročně, 590 Kč
www.zdravky.cz



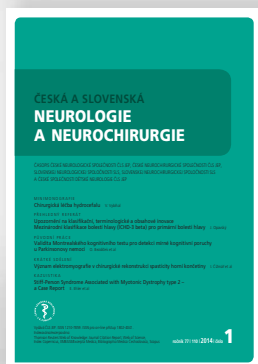
10 × ročně, 570 Kč
www.florence.cz



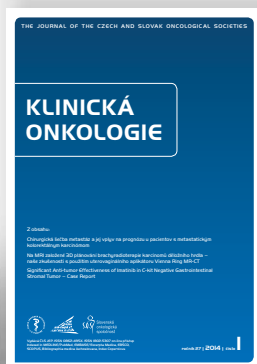
4 × ročně, 600 Kč
www.urologickelisty.cz



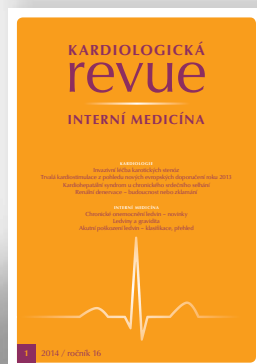
6 × ročně, 750 Kč
www.csnn.eu



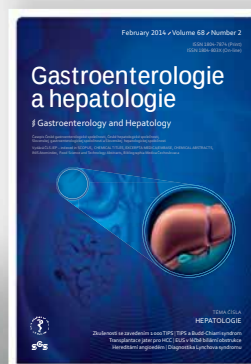
6 × ročně, 540 Kč
www.eonkologie.cz



6 × ročně, 690 Kč
www.kardiologickarevue.cz



6 × ročně, 600 Kč
www.csgh.info



10 × ročně, 855 Kč
www.artcasopis.cz



1 × ročně, 139 Kč
www.artplus.cz



1 990 Kč
www.artplus.cz



Vyberte si...



Sandostatin® LAR®
octreotidum/i.m. injekce

Když přemýšlíte
o svých pacientech
s GEP NET...

Od léčby symptomů k protinádorové terapii pacientů s GEP-NET
Prokázané 66% snížení rizika progresu nádoru oproti placebu¹



SÍLA, POSTAVENÁ NA DŮKAZECH

Sandostatin® LAR 20 mg, Sandostatin® LAR 30 mg - prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Složení: Léčivá látka: octreotidum 20 mg nebo 30 mg. **Indikace:** Léčba pacientů s akromegalií, kteří adekvátně reagovali na léčbu Sandostatinem. Léčba pacientů s akromegalií, u kterých je chirurgická léčba nebo radioterapie nevhodná nebo neúčinná nebo v mezidobí, než nastoupí plný účinek radioterapie. Potlačení symptomů souvisejících s funkčními gastro-entero-pankreatickými endokrinními nádory: karcinoidy vyvolávajícími karcinoidní syndrom, VIPomy, glukagonomy, gastrinomy/Zollinger-Ellisonův syndrom, inzulinomy, GRFomy. Pokročilé neuroendokrinní nádory středního stěva nebo neznámé lokalizace primárního nádoru. **Dávkování:** 20 mg nebo 30 mg každé 4 týdny formou i.m. injekce hluboko do gluteálního svalu. *U pacientů s akromegalií může být při nedostatečné odpovědi na léčbu dávka zvýšena až na 40 mg každé 4 týdny. * **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Ženy s akromegalií ve fertilním věku by měly během léčby octreotidem užívat adekvátní antikoncepci. *Během léčby octreotidem musí být sledovány funkce jater. * U pacientů dlouhodobě léčených octreotidem by měla být sledována funkce štítné žlázy. Byly hlášeny méně časté případy bradykardie. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků jako jsou např. beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů. Před zahájením léčby a dále pak v 6měsíčních intervalech se doporučuje provádět UZ vyšetření žlučníku na přítomnost žlučových kamenů. Octreotid může ovlivňovat regulaci glykemie. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů s diabetem mellitus I. a II. typu a pacientů s inzulinomy. Octreotid může u některých pacientů měnit absorpci tuků. U některých pacientů léčených octreotidem byly pozorovány snížené hladiny vitamínu B12 a abnormální Schillingův test. **Interakce:** Zhoršené vstřebávání cyklosporinu, cimetidinu; zvýšená biologická dostupnost bromokriptinu. Octreotid může snižovat metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450. **Těhotenství a kojení:** U těhotných a kojících žen smí být octreotid podáván jen v krajně naléhavých případech. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: průjem, bolesti břicha, nauzea, zácpa, nadýmání, bolesti hlavy, cholelitiáza, hyperglykemie, lokální bolest v místě injekce. Časté: dyspepsie, zvracení, nadmutí břicha, steatorea, únik stolice, změna barvy stolice, závratě, hypotyreóza, porucha funkce štítné žlázy (např. pokles TSH, pokles celkového T4 a pokles volného T4), cholecystitis, žlučový písek, hyperbilirubinemie, hypoglykemie, porušená glukózová tolerance, anorexie, zvýšené hladiny transamináz, svědění, vyrážka, alopecie, dyspnoe, bradykardie.

Podmínky uchovávání: Při teplotě 2 až 8°C (v chladničce), v původním obalu, chráněný před světlem. V den aplikace lze přípravek uchovávat při teplotě pod 25°C v původním obalu, suspenze musí být připravena bezprostředně před podáním. **Dostupné léčivé formy/balení:** 1x 20 mg a 1x 30 mg (1 lahvička s lyofilizátem + 1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem).

Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg.č.:** Sandostatin LAR 20 mg: 56/125/00-C, Sandostatin LAR 30 mg: 56/126/00-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 1. 3. 2000/9. 10. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 29. 1. 2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis s.r.o., Praha, ČR.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikaci „Pokročilé neuroendokrinní nádory středního stěva nebo neznámou lokalizaci primárního nádoru“ dosud nebyla stanovena.

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

NOVARTIS
ONCOLOGY

Novartis, s. r. o. Pharma
Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
Czech Republic, Phone: +420 225 775 197

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

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. 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
doc. 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
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Puzanov, 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, Budapest
prof. Jan Klasterský, Brusel

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2014

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: Mgr. Simona Nováková, e-mail: simona.novakova@ambitmedia.cz.

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

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2014 činí 540 Kč (22 eur).

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

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, e-mail: blanka.turinova@ambitmedia.cz, tel.: +420 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na mail klinickaonkologie@mou.cz

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

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

Toto číslo vychází 15. 6. 2014.

NOVINKA



Teysuno®

TEGAFUR GIMERACIL OTERACIL

Advancing oral 5FU therapy

Pokrok v perorální léčbě 5-FU

S-1

Plná úhrada

Teysuno® je indikováno k léčbě pokročilého karcinomu žaludku v kombinaci s platinou u dospělých (Teysuno = S-1).

Zkrácená informace o léčivém přípravku Teysuno® (tegafur, gimeracil a oteracil) Složení: Teysuno® 15 mg/4,35 mg/11,8 mg tvrdé tobolky obsahující 15 mg tegafuru, 4,35 mg gimeracilu a 11,8 mg oteracilu (jako 14,7 mg oteracilu draselného). Teysuno® 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrdé tobolky obsahující 20 mg tegafuru, 5,8 mg gimeracilu a 15,8 mg oteracilu (jako 19,6 mg oteracilu draselného). **Indikace:** Léčba pokročilého karcinomu žaludku v kombinaci s cisplatinou u dospělých. **Dávkování a podávání:** K předpisu pouze kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s používáním protinádorových přípravků. Tobolky je třeba užívat ústně s vodou nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 1 hodinu po jídle. Standardní dávka v kombinaci s cisplatinou je 25 mg/m² (vyjádřeno obsahem tegafuru) dvakrát denně, ráno a večer, po dobu 21 po sobě jdoucích dnů, po kterých následuje 7 dní klidu (1 léčebný cyklus). Tento léčebný cyklus se opakuje každé 4 týdny. Doporučená dávka cisplatin je 75 mg/m² intravenózní infúzí jednou za 4 týdny. Podávání cisplatin by mělo být ukončeno po 6 cyklech bez přerušování podávání přípravku Teysuno®. Pokud je podávání cisplatin ukončeno před 6 cykly, je možné léčbu samotným přípravkem Teysuno® obnovit, pokud jsou splněna kritéria pro opětovné zahájení. Seznamte se se souhrnem údajů o přípravku (SPC) k cisplatině, kde jsou uvedeny podrobnosti o hyperhydrataci před léčbou. Podrobnosti o standardních a snížených dávkách přípravku Teysuno® a cisplatinu a výpočtech podle plochy povrchu těla (BSA) viz souhrn údajů o přípravku Teysuno® (SPC). Pacienti pečlivě monitorujte a provádějte časté laboratorní testy. Při zjištění progresce onemocnění nebo netolerovatelné toxicity ukončete léčbu. Pacientům předepište ambulantně antiemetika a léky proti průjmům. Podrobnosti o řešení toxicity (včetně úpravy dávek a odložení léčby) a užívání při poruše ledvin viz SPC. U pacientů ve věku ≥ 70 let, s poruchou jater nebo u pacientů asijského původu není nutná žádná úprava dávky. Nemá se podávat dětem a mladistvým do 18 let věku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost, anamnéza těžkých nebo neočekávaných reakcí na léčbu fluoropyrimidinem, deficit dihydropyrimidindehydogenázy (DPD), těhotenství a kojení, těžká suprese kostní dřeně, pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin vyžadující dialýzu, současně podávání jiných fluoropyrimidinů, léčba inhibitory DPD včetně sorivudinu nebo jeho chemicky příbuzných analogů, např. brivudinu, během posledních 4 týdnů, kontraindikace pro cisplatinu (viz SPC cisplatinu). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Průjem, dehydratace, suprese kostní dřeně, renální toxicita, oční toxicita, souběžné podávání kumarinové antikoagulační, indukce DPD, mikrosatelitní nestabilita (MSI), glukóza/galaktozová intolerance nebo malabsorpce. Nelze užívat jako substituci jiných perorálních přípravků 5-FU. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné interakční studie u dospělých ani pediatrických pacientů. Podrobnosti o možných interakcích s jinými fluoropyrimidiny, sorivudinem a brivudinem, inhibitory CYP2A6, folinátem / kyselinou listovou, nitroimidazoly, včetně metronidazolu a misonidazolu, methotrexátem, kizopinem, cimetidinem, kumarinovými antikoagulanci, fenytoinem, allopurinolem viz SPC. **Rizici a použití v těhotenství:** Přípravek Teysuno® má středně závažný vliv, protože jeho běžnými nežádoucími účinky jsou únava, závratě, rozmazané vidění a nevolnost. **Nežádoucí účinky (úplné podrobnosti viz SPC):** Velmi časté příhody (≥ 1/10): neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, anorexie, periferní neuropatie, průjem, zvracení, nevolnost, zácpa, únava, astenie. Časté příhody (≥ 1/100 až < 1/10): febrilní neutropenie, lymfopenie, dehydratace, hypokalemie, hyponatremie, hypokalémie, hypomagnezémie, hypoalbuminémie, hyperkalemie, nespavost, závratě, bolesti hlavy, dysgezie, porucha vidění, porucha slzení, konjunktivitida, oční porucha, porucha sluchu, hluchota, hypotenze, hluboká žilní trombóza, hypertenze, dušnost, epistaxe, skýzavka, kašel, gastrointestinální krvácení, stomatitida, gastrointestinální zánět, flatulence, bolesti břicha, dysfagie, břišní potíže, dyspepsie, sucho v ústech, hyperbilirubinémie, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, vyrážka, kožní hyperpigmentace, suchá kůže, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolesti, renální selhání, zvýšený krevní kreatinin, snížená glomerulární filtrace, zvýšená močovina v krvi, zánět sliznice, pyrexie, snížení hmotnosti, periferní otok, těsávka. Méně časté příhody (≥ 1/1000 až < 1/100) (úplné podrobnosti viz SPC): Septický šok, krvácení do nadledvin, cerebrovaskulární příhoda, střední selhání, akutní infarkt myokardu, střední fibrilace, trombóza ilické tepny, hypovolemický šok, trombóza tepen končetin, plicní embolie, krvácení do dýchacího traktu, gastrointestinální perforace, toxická nefropatie, multiorgánové selhání. Vzácné (≥ 1/1000 až < 1/100) a velmi vzácné (< 1/1000) příhody (úplné podrobnosti viz SPC): diseminovaná intravaskulární koagulace, leukoencefalopatie, intersticiální plicní choroba, akutní pankreatitida, akutní selhání jater, toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, rhabdomyolýza. **Velikosti balení:** Teysuno® 15mg, 126 tobolek, Teysuno® 20mg, 84 tobolek. **Uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Výrobce:** Anderson Brecon (UK) Limited. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Nordic Group BV, Siriusdreef 22, 2132 WT Hoofddorp, Nizozemí. **Distributor:** NORDIC Pharma s.r.o., Praha. **Datum první registrace:** 14. března 2011. **Preskripční omezení:** onkolog. Teysuno® je vázáno na lékařský předpis a je hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Materiál je určen výhradně odborníkům dle § 2a zákona č. 40/1995 Sb., tj. osobám oprávněným předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky.

NORDIC
PHARMA

www.nordicpharma.cz

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

Afinitor® je indikován k léčbě 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 nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. *U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převládá nad rizikem. * **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů užívajících Afinitor byla popsána nefrotoxicita, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických 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 reaktive viru hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, *deriváty jodu a mateřídoušky*. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespécifické efúzní 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, *imatinib*, verapamil, perorálně

podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, *dromedaron*, 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 únavy. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, zvracení, vyrážka, svědění, únava, periferní otoky, astenie, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypotriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestzie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin. * **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:** 21.11.2013. **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, a indikace léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro indikaci léčba pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu nebyla úhrada dosud stanovena.

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

Literatura: 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther. 9(6), 705-717 (2009). 2. J of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6. June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 11/2013

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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