

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Moderní nanomedicína v léčbě karcinomů plic

Estimated Glomerular Filtration Rate in Oncology Patients before Cisplatin Chemotherapy

Extraoseální Ewingův sarkom, primární postižení děložního čípku – kazuistika



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

ročník 28 | 2015 | číslo **4**

Somatuline® Autogel® 120 mg

DRŽTE PROGRESI NA UZDĚ



PRVNÍ A JEDINÝ SSA*
SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ NET**
PANKREATU A STŘEDNÍHO STŘEVA

Somatuline® Autogel® 120 mg je **nově indikován** k léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 do 10 %) **středního střeva, pankreatu** nebo **s neznámou lokalizací**, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.¹

* Somatostatinový analog; ** neuroendokrinních tumorů

1. Somatuline® Autogel® SPC. Datum poslední revize textu: 27. 2. 2015

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg, 120 mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60 mg, 90 mg, 120 mg (jako lanreotid acetat). Každá předplněná stříkačka obsahuje supersycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246 mg baze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60 mg, 90 mg nebo 120 mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegalií, kde hladiny GH a/nebo IGF-1 zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii a u pacientů, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Úleva od příznaků spojených s akromegalií. Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory. ***Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Dávkování a způsob podání:** 60 mg, 90 mg nebo 120 mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do hýždí. U pacientů léčených pro akromegálii nebo symptomy související s neuroendokrinními tumory, může být podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samoinjekce by měla být injekce podána do horní zevní části stehna. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Pacienti by měli být pravidelně sledováni. Podle farmakologické studie u zvířat a u lidí může způsobit přechodnou inhibici sekrece inzulínu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegalických pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. **Interakce:** Souběžné podání injekce lanreotidu s cyclosporinem může snížit hladinu cyclosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyclosporinu v krvi monitorovat. **Farmakodynamické vlastnosti:** *Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s přípravkem Somatuline Autogel byla provedena u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu. Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6% pacientů), středním střevě (35,8%), zadním střevě (6,9%) nebo jiné/neznámé primární lokalizace (12,7%). Primárním cílem bylo přežít bez progresu (PFS) měřeno buď jako doba do progresu dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálního hodnocení radiologického hodnocení progresu. **Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progresu** (medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců; $p < 0,001$ podle stratifikovaného log-rank testu; **poměrem rizik progresu nebo úmrtí 0,47** s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30–0,73. Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresu nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálož tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počátečním Ki67, stupni tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120 mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegalickým pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zatímco počet pacientů, kteří dosáhli požadovaných hodnot, nedosáhl statistické významnosti, u 56/89 pacientů (63%–95% CI: 52%–73%) bylo v týdnu 48 pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru o $\geq 20\%$. Zmenšení o méně než 20% bylo získáno u 24/89 pacientů (27%) a zvětšení objemu tumoru bylo pozorováno u 9/89 pacientů (10%). V týdnu 48 bylo průměrné procentuální zmenšení objemu tumoru 26,8%. Při počátečním vyšetření byly hladiny růstového hormonu $\leq 2,5 \mu\text{g/l}$ u 13 (14,4%) pacientů a hladiny IGF-1 byly v normálním rozsahu u 1 (1,1%) pacienta. V týdnu 48 byly hladiny růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ u 77,8% pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50%. Normalizované hladiny IGF-1 se současnou hladinou růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ byly pozorovány u 43,5% pacientů. Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od symptomů akromegalie jako je bolest hlavy (38,7%), únava (56,5%), nadměrné pocení (66,1%), artralgie (59,7%) a otoky měkkých tkání (66,1%). Snížení objemu tumoru stejně jako hladin růstového hormonu a IGF-1 bylo pozorováno od 12. až do 48. týdne. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: průjem, tíká stolice, bolest břicha, cholelitiáza. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě 2°C–8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nemrazit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Registrační číslo:** 56/002/03-C, 56/003/03-C, 56/004/03-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 8. 1. 2003/23. 9. 2009. **Datum poslední revize textu:** 27. 2. 2015.

*Prosím, všimněte si změny textu SPC.

Ke dni tisku je síla 120 mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), síla 60 mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

Vážení a milí kolegové,

byla jsem oslovena časopisem Klinická onkologie, abych napsala pár slov při příležitosti mého zvolení předsedkyní výboru České onkologické společnosti (ČOS) Jana Evangelisty Purkyně.

Ve výboru ČOS jsem pracovala i v minulém čtyřletém období. Myslím, že práce výboru společnosti v těchto čtyřech letech a i v obdobích předchozích byla velmi plodná a úspěšná, že naše ČOS patřila k nejaknějším a nejproduktivnějším odborným společnostem. Zasloužila si uznání a respekt ostatních odborných společností. Proto bych ráda nejprve poděkovala všem členům předchozích výborů za jejich aktivity, práci i odvahu prosazovat mnohdy velmi složité problémy, které doprovázejí práci lékařů a konkrétně onkologů.

Oboru onkologie a tehdy spíše radioterapie jsem se začala věnovat hned po promoci v roce 1981. V očích kolegů jsme byli malým, bezvýznamným oborem s nevelkou šancí pomoci pacientům s maligním onemocněním. Historicky byl obor takovou „Popelkou“ mezi slovnými chirurgickými či interními obory. V současné době je jedním z těch, které se nejdynamičtěji rozvíjejí. Je úžasné sledovat, jak rostou vědecké poznatky v onkologii klinické i radiační, jak přibývá léčebných možností a s tím nabývá obor respektu a prestiže.

V letošním roce byl také zvolen nový výbor Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky (SROBF). Vztahy dobré spolupráce a koordinace mezi naší společností a SROBF mají mnohaletou tradici. Máme stejné cíle i cesty, které k nim vedou, a přála bych si, aby naše vztahy byly nadále korektní, pracovní a výsledkem byl vědecký růst oborů ke spokojenosti pacientů. Samozřejmě si velice vážím spolupráce i s dalšími odbornými společnostmi a věřím ve vstřícný, vzájemně plodný a pro pacienty s malignitami prospěšný dialog.

Za jednoznačně pozitivní pro vývoj oboru považuji prosazení existence Komplexních onkologických center (KOC), která jsou a budou pravidelně auditovaná a kde je soustředěna vysoce specializovaná diagnosticko-terapeutická péče o pacienty se zhoubnými nádory

v rámci působení multidisciplinárních týmů. Týmová spolupráce je nezbytná nejen v rámci KOC, ale i mezi jednotlivými centry. Dále je velmi žádoucí prohlubovat spolupráci s regionálními onkology, bez kterých si péči o onkologicky nemocné nelze představit. Společné indikační semináře, společná péče o nemocné v různých fázích jejich nemoci má samozřejmě pozitivní dopad na léčebné výsledky, umežní podání nákladné léčby většímu počtu nemocných a přispěje ke vzájemné edukaci lékařů. Otázka delegování aplikace nákladných léků doposud soustředěných pouze do KOC je otázkou dalšího jednání s plátcí péče a základem je důsledné financování nákladné péče přímo za pacientem.

Ráda bych realizovala užší kontakt výboru ČOS s vedoucími lékaři jednotlivých KOC, především s těmi, kteří nejsou členy výboru, abychom mohli vzájemně konzultovat problémy spojené s realizací onkologické péče. Také uvítám i bližší kontakt výboru se zástupci regionálních onkologických center, kde se jistě objevují specifické problémy a která mohou přinést závažné podněty k diskusi a řešení.

Jsem zastáncem koncentrace péče o nemocné se vzácným onemocněním jen v omezeném konkrétním počtu KOC, aby diagnosticko-terapeutický proces byl cílený a aby byl prováděn týmem odborníků, který má s konkrétní diagnózou zkušenosti (GIST, sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy, neuroendokrinní nádory, nádory dětského věku v dospělosti apod.).

Další nutností v budoucnosti je, aby protinádorová farmakoterapie probíhala zcela jednoznačně pouze na pracovištích klinické a radiační onkologie. Aplikace na jiných pracovištích je nežádoucí, léčba je natolik náročná a doprovázená velmi specifickými nežádoucími účinky, že musí být v rukou odborníků pouze těchto oborů.

Budu podporovat kontinuitu a využití databází Národního onkologického registru (NOR) České republiky. Považuji za základní zakotvit a stabilizovat financování sběru dat pro NOR.

Je nedůstojné, aby tento národní poklad, který má mezinárodní uznání a prestiž, žil z pouhých vynucených milodarů.



Nesmírně si vážím a nadále chci podporovat spolupráci výboru ČOS s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně. Výsledky jimi prováděných analýz, které zajišťují zpětnou kontrolu péče o onkologické pacienty a zároveň nám poskytují informace o incidenci a prevalenci onkologických diagnóz, jsou unikátním zdrojem pro vědeckou práci publikovanou v mezinárodních periodikách a na kongresech se zahraniční účastí. Tato data jsou chloubou pro ČOS a Českou republiku.

Zároveň nám přináší podklady pro komunikaci s plátcí péče, jsou zdrojem upřesnění nákladů na poskytovanou léčbu i pro managementy nemocnic. Jsou zdrojem pro mladé kolegy pro realizaci doktorandských studií, publikací a habilitace.

Velmi oceňuji fungování stránek ČOS Linkos, které jsou zdrojem informací pro odborníky i laickou veřejnost. Stále přináší cenné údaje o činnosti ČOS a jeho výboru. Samozřejmě chci dále pokračovat v této cenné činnosti.

Na pořad nyní přichází i tvorba nové podoby postgraduálního vzdělávání. Mojí představou, kterou bych po dohodě s ostatními členy výboru ráda prosazovala, je onkologický kmen trvající dva roky, společný pro klinickou a radiační onkologii a následně tři roky specializace v oboru klinická nebo radiační onkologie. Dále pak event. možnost specializace v klinické onkologii pro radiačního onkologa a opačně opět po třech letech. Přesná náplň kmene a specializace je jistě otázkou široké diskuze.

Tento model dává možnost rozvoje plnohodnotného oboru, což je zcela nezbytné pro mladé kolegy, kteří měli doposud se stávajícím nesystémovým řešením mnoho problémů.

Problémem se stává počet vědeckých konferencí, seminářů a setkání onkologů v České republice. Je jistě prestiží pracovišť realizovat odbornou akci, ale v současné době je počet za hranicemi možností naplňovat tyto akce dostatečným počtem účastníků. Nových vědeckých informací rok nepřináší tolik, aby se při konferencích neopakovaly. Je otázkou kultivace této skutečnosti a realizace menšího počtu stěžejních setkání v čele

s jednou dominantní akcí podle mezinárodního vzoru.

Velkou podporu bych ráda poskytla nekomerčním vědeckým programům a studiím.

Moje podpora patří mladým kolegům v jejich nelehké úloze vzdělávání v oboru, vědecké práci, účasti na stážích prostřednictvím speciálních grantů a programů. Realizace je otázkou diskuze a podnětů.

Co přeji výboru ČOS?

Přeji plodnou, nekonfliktní diskuzi, vedoucí k realizaci kontinuity emancipovaného, respektovaného oboru

s kvalitním vzdělávacím programem, vědeckou prací a spokojenými pacienty. Dobrou spolupráci s ostatními odbornými společnostmi. Účinnou diskuzi s plátcí péče, zřizovateli i managementy nemocnic.

Vám, milí onkologové, přeji klid na práci, vstřícná vedení nemocnic, dobré léčebné výsledky a hodně zdraví a štěstí – bez toho to opravdu nejde.

*doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
předsedkyně ČOS ČLS JEP
přednostka Onkologické kliniky 2. LF UK
a FN v Motole, Praha*

Votrient (pazopanib) je indikován k léčbě renálního karcinomu v 1. linii, nebo ve 2. linii po cytokinech.¹



- Účinnost a bezpečnost přípravku Votrient v 1. linii byla konzistentně prokázána ve studiích fáze III s mediánem PFS 11,1 měs.², resp. 8,4 měs.³ a mediánem OS 28,3 měs.⁴
- Bezpečnostní profil pazopanibu je odlišný od sunitinibu³
- Votrient byl preferován pacienty před sunitinibem v 70 vs. 22 % (P < 0,001)⁵

ZKŘÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

VOTRIENT 200 mg, potahované tablety VOTRIENT 400 mg, potahované tablety

Složení: Pazopanibum 200 mg. Pazopanibum 400 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 (statinů) zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Přípravek 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/opatření:** Byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolovaně bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu, s větším rizikem u starších 60 let. 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. V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy hypertenze, prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Doporučuje se provést úvodní a pravidelné monitorování EKG a hladiny elektrolytů. Pazopanib má být podáván pacientům s rizikem gastrointestinální perforace nebo vzniku píštělí s opatrností. V klinických studiích s pazopanibem byly zaznamenány případy hypotyreózy, proteinurie a kožních infekcí. V souvislosti s užíváním pazopanibu byla vzácně hlášena intersticiální plicní nemoc (ILD)/pneumonitida. Přípravek nemá být podáván pediatrickým pacientům mladším než 2 roky. **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:** Velmi časté nežádoucí účinky: snížení chuti k jídlu, 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, hypofosfatémie, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestetie, 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, zvýšení jaterních enzymů, nově mikroangiopatická angiopatie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování se nevyžadují. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/10/628/001-004. **Datum registrace:** 14. 6. 2010. **Datum poslední revize textu SPC:** 5. 5. 2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** **Novartis s.r.o.,** Gemini-budova B, Na Pankráci 1724/129, Praha 4, 140 00, tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz

Literatura:

1. Souhrn údajů o přípravku Votrient (pazopanib), Novartis, 05/2015
2. Sternberg CN et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial, JCO 2010
3. Motzer RJ et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma, NEJM 2013
4. Motzer RJ et al. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib, NEJM 2014
5. Escudier B et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study, JCO 2014



IRESSA[®]
gefitinib

ÚČINNOST A SNÁŠENLIVOST V LÉČBĚ 1. LINIE NSCLC EGFR M+ BEZ NUTNOSTI KOMPROMISU

IRESSA[®] má potvrzenou účinnost v léčbě 1. linie NSCLC EGFR M+ v klinické studii fáze IV a oproti chemoterapii ve 3 klinických studiích fáze III.¹⁻⁴

IRESSA[®] ve studii IPASS prokázala významné prodloužení PFS jak u pacientů s delecí v exonu 19, tak i u pacientů s bodovou záměnou L858R v exonu 21.⁵

IRESSA[®] může prodloužit celkové přežití až na 35,5 měsíce.^{*1-6}

IRESSA[®] vykazuje velmi dobrou snášitelnost léčby.⁶

IRESSA[®] tableta užívaná 1× denně nezávisle na jídle.⁶

IRESSA[®] zavedla standard léčby 1. linie NSCLC EGFR M+.^{7,8}

NSCLC EGFR M+ (nemalobuněčný karcinom plic s přítomnou aktivační mutací v genu pro EGFR); PFS (přežívání bez známek progresu)

* Celkové přežití v klinických studiích: 19,2 měsíce (IFUM); 21,6 měsíce (IPASS); 27,7 měsíce (NEJ002) a 35,5 měsíce (WJTOG 3405)

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IRESSA[®]

Složení a léková forma: jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg gefitinibu. **Indikace:** IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. **Dávkování:** Jedna 250 mg tableta jednou denně. Je možné upravit dávkování v důsledku toxicity-krátkodobé přerušení léčby až na 14 dnů. Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí a adolescentů hodnocena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení. **Interakce:** Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu, které může být klinicky relevantní. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu a tím snižovat účinnost přípravku IRESSA, proto by jejich podávání mělo být vyloučeno. U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení. Látky, které významně a trvale zvyšují žaludeční pH, mohou snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu. **Zvláštní upozornění:** Pacienti se středně závažným až závažným poškozením jater v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Výskyt intersticiální plicní nemoci (ILD) – pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Pacienti, u kterých je vzhledem k příznakům a projevům, např. akutní nebo zhoršující se zánět očí, slzení, citlivost na světlo, neostře vidění, bolest v očích a/nebo červené oči, podezření na zánět oční rohovky, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi. Byly hlášeny jednotlivé případy GIT perforace u pacientů s existujícími rizikovými faktory. IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (vyrážka, akné, suchá kůže a svědění), poruchy nehtů. Další hlášené nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, slabost, krvácení (např. krvácení z nosu a krev v moči), oční poruchy včetně ulcerózní keratitidy, intersticiální plicní nemoc, poruchy jater (zvýšení ALT, AST a celkového bilirubinu), proteinurie a alopecie. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení. Kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel registrace:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/09/526/001, EU/1/09/526/002. **Datum revize textu SPC:** 23. 4. 2014. **Referenční číslo dokumentu:** 23042014API

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte souhrn údajů o přípravku, který 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, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách www.sukl.cz. Podrobné informace o tomto přípravku jsou též uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. © AstraZeneca 2014. Registrovaná ochranná známka IRESSA je majetkem AstraZeneca plc.

Reference:

1. Mok et al. New England Journal of Medicine 2009; 361: 947–957.
2. Maemondo et al. New England Journal of Medicine 2010; 362: 2380–2388.
3. Mitsudomi et al. Lancet Oncology 2010; 11: 121–128.
4. Douillard et al. British Journal of Cancer 2013; 109: 1–8.
5. Fukuoka et al. JCO 2011, 29: 2866–2874.
6. SPC.
7. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human_med_000857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
8. <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/12/404.pdf>.

Obsah | Contents

Editorial	237
PŘEHLEDY REVIEWS	
Moderní nanomedicína v léčbě karcinomů plic Modern Nanomedicine in Treatment of Lung Carcinomas Heger Z., Eckschlager T., Stiborová M., Adam V., Zítka O., Kizek R.	245
Potenciál volné cirkulující DNA v diagnostice nádorových onemocnění Potential of Cell-free Circulating DNA in Diagnosis of Cancer Kubackzková V., Sedlářiková L., Bešše L., Almáši M., Hájek R., Ševčíková S.	251
Možnosti inhibice receptoru pro epidermální růstový faktor u karcinomu anu The Possibility of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Anal Cancer Richter I., Dvořák J., Jirásek T., Bartoš J.	260
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Analýza nákladové efektivity porovnávající panitumumab plus mFOLFOX6 a bevacizumab plus mFOLFOX6 v první linii metastatického kolorektálního karcinomu s expresí nemutovaného typu onkogenu RAS – adaptace modelu na podmínky České republiky Cost-effectiveness Analysis of Panitumumab Plus mFOLFOX6 Compared to Bevacizumab Plus mFOLFOX6 for First-line Treatment of Patients with Wild-type RAS Metastatic Colorectal Cancer – Czech Republic Model Adaptation Fínek J., Skoupá J., Jandová P.	265
Estimated Glomerular Filtration Rate in Oncology Patients before Cisplatin Chemotherapy Odhadovaná glomerulární filtrace u onkologických pacientů před chemoterapií cisplatinou Salek T., Vesely P., Bernatek J.	273
Incidence and Prognostic Value of Known Genetic Aberrations in Patients with Acute Myeloid Leukemia – a Two Year Study Incidencia a prognostický význam známých genetických aberací u pacientov s diagnózou akútnej myeloblastovej leukémie – dvojročná štúdia Vaskova J., Dubayova K., Cakanova G., Luckova I., Bochova I., Novotna G., Sabo J., Palasthy S., Tothova E., Stecova N., Karabinos A.	278
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Extraoseální Ewingův sarkom, primární postižení děložního čípku – kazuistika Extraosseus Ewing's Sarcoma, Primary Affection of Uterine Cervix – Case Report Bílek O., Holánek M., Zvariková M., Fabian P., Robešová B., Procházková M., Adámková Krákorová D.	284
Embryonálne tumory s mnohovývrstevnými rozetami – vzácne tumory centrálného nervového systému v detskom veku Embryonal Tumors with Multilayer Rosettes – Rare Central Nervous System Tumors in Infants Pleško M., Husáková K., Kaiserová E., Tichý M., Zámečník J.	288

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

Antikoagulační léčba a trombembolizmus při léčbě bevacizumabem – opatrnost, či obavy? 293

Anticoagulation and Thrombembolism During Bevacizumab Treatment – To Be Careful or Fearful?

Tuček Š., Jurečková A., Tomášek J., Adámková Krákorová D., Halámková J., Pochop L.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Domácí parenterální výživa v onkologii 298

Díl 4 – Možnosti domácí parenterální výživy – volba vstupu

Bezděk K.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 302

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech 306

Plicní fibróza po oxaliplatině

Richter I., Dvořák J., Bartoš J.

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





Bukální film s obsahem fentanylu pro léčbu pronikavé bolesti¹

- jednoduchá aplikace¹
- rychlá přilnavost filmu do 5 sekund¹
- rychlá absorpce¹
- rozpuštění filmu během 15–30 minut po aplikaci¹
- absolutní biologická dostupnost 71 %¹
- jednoduchá titrace fentanylu v silách 200, 400, 800 µg¹

 breakyl®

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU:

Název přípravku: Breakyl 200/400/600/800 mikrogramů bukalní film. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jeden bukalní film obsahuje: fentanylum 200/400/600/800 mikrogramů (ve formě fentanyli citras). **Léková forma:** bukalní film. **Terapeutické indikace:** Breakyl je indikován k léčbě pronikavé bolesti (breakthrough pain - BTP) u dospělých s nádorovým onemocněním, kteří již užívají udržovací terapii opioidy pro chronickou bolest při nádorovém onemocnění. Pacienti užívající udržovací terapii opioidy jsou ti, kteří užívají nejméně 60 mg morfinu perorálně denně, nejméně 25 mikrogramů transdermálního fentanylu za hodinu, nejméně 30 mg oxykodonu denně, nejméně 8 mg hydromorfonu perorálně denně nebo ekvivalentickou dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne nebo déle. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu by měl zahajovat lékař se zkušenostmi s terapií opioidy u pacientů s nádorovým onemocněním a měla by i nadále probíhat pod jeho dohledem. Lékaři by měli vzít v úvahu možnost zneužití fentanylu. Aby se minimalizovala rizika nežádoucích účinků vyvolaných opioidy a určila „úspěšná“ dávka, je nezbytné, aby pacienti byli během titrace pečlivě monitorováni zdravotnickým personálem. Jelikož úspěšná dávka přípravku Breakyl u průlomové nádorové bolesti nemůže být předpovězena na základě denní udržovací dávky opioidů nebo jiné medikace proti průlomové nádorové bolesti, musí být určena pomocí titrace dávky. Podrobnější informace o titraci dávky, udržovací léčbě, znovunastavení dávky, ukončení dávky a způsobu použití – viz. SPC. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku fentanyl nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku. Přípravek je kontraindikován při: souběžném použití inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) nebo období 2 týdnů po vysazení léčby inhibitory monoaminoxidázy, při závažných respiračních depresích nebo závažných obstrukčních plicních onemocněních, u pacientů bez udržovací léčby opioidy. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Zvláštní pozornosti je zapotřebí při titraci přípravku Breakyl u pacientů s nezávažnými chronickým obstrukčním plicním onemocněním nebo jinými zdravotními obtížemi, které je predisponují k respirační depresi. Breakyl by se měl podávat pouze za zvýšené opatrnosti u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na intrakraniální účinky retence CO₂. Intravenózní podávání fentanylu může vyvolat bradykardii. Je nutné pečlivě zvážit podání pacientům s hypovolémií a hypotenzí. Dále by Breakyl měl být podáván s opatrností pacientům s poruchou renálních či jaterních funkcí. Při opakovaném podávání opioidů, jako je například fentanyl, se může rozvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Fentanyl obsažený v tomto přípravku může vyvolat pozitivní výsledek antidopingových testů. Breakyl obsahuje natrium-benzoát, methylparaben, propylparaben a propylglykol. Pacienti s mukositidou 1. stupně by měli být pečlivě monitorováni. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Používání přípravku Breakyl se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají nebo během posledních 14 dnů užívali inhibitory monoaminoxidázy (MAO). Inhibitory CYP3A4 jako: makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, některé inhibitory proteázy, blokátory kalciových kanálů, antiemetika, antidepresiva, antacida či kofein a alkohol mohou zvýšit biologickou dostupnost polknutého fentanylu a mohou snížit jeho systémovou clearance. Podobné účinky mohou být pozorovány po souběžné konzumaci grapefruitové šťávy. Je nutná opatrnost při podávání fentanylu současně s inhibitory CYP3A4. Souběžné použití přípravku Breakyl se silnými induktory CYP3A4 jako barbituráty a další sedativa, antiepileptiky, některá antivirotika, antiflogistika či imunosupresiva, antidiabetika, antibiotika k léčbě tuberkulózy, psychotropní látky, antidepresiva či nikotinem a alkoholem může vést ke snížení plazmatických koncentrací fentanylu. Souběžné používání jiných látek tlumících centrální nervový systém včetně jiných opioidů, sedativ nebo hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, myorelaxacií, sedativních antihistaminik a alkoholu může stupňovat depresivní účinky. Při podávání léčivých látek antagonizujících účinky opioidů, např. naloxonu nebo částečné agonistických analgetik je možno očekávat abstinenci příznaky. **Nežádoucí účinky:** U přípravku Breakyl lze očekávat typické nežádoucí účinky opioidů. S pokračujícím používáním léčivého přípravku jejich intenzita často klesá či mizí s tím, jak je pacient titrován na nejvhodnější dávku. Ovšem nejzávažnějšími nežádoucími účinky spojenými se všemi opioidy včetně přípravku Breakyl jsou respirační deprese (potenciálně vedoucí k apnoe a respirační zástavě), oběhová deprese, hypotenze a šok a všichni pacienti by proto měli být pečlivě sledováni. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nauzea, somnolence a závrať. Časté nežádoucí účinky jsou: stavby zmatenosti, somnolence, závrať, bolesti hlavy, sedace, porucha vidění, nauzea, zácpa, zvracení, sucho v ústech, pruritus a únava. Méně časté: anorexie, úzkost, halucinace, deziluze, podivné sny, nervozita, nespavost, neklid, dysgeúzie, letargie, amnézie, kognitivní poruchy, návaly horka, průjem, stomatitida, krvácení z dásní, dyspepsie, vředy v ústech, bolest v ústech, odynofagie, hyperhidróza, zvýšené sklony k tvorbě modřin, svalové slabosti, artralgie, svalová slabost, bolest pohybového systému, bolest končetin, bolest čelistí, asténie, zimnice, horečka, žízeň, zvýšení krevního tlaku, náhodné zranění (např. pády). Velmi vzácné: zvláštní myšlení, depersonalizace, deprese, emoční nestabilita, euforie, myoklonus, parestézie, porucha chůze/koordinace, vasodilatace, bolest břicha, flatulence, zvětšení břicha, retence moči a malátnost Více informací o NÚ viz SPC. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Druh obalu a velikost balení:** Breakyl 200, 400, 600, 800 mikrogramů: krabička obsahující 28 sáčků s jedním bukalním filmem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** MEDA Pharma s.r.o., Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10. **Registrační čísla:** Breakyl 200 mikrogramů: 65/382/11-C, Breakyl 400 mikrogramů: 65/383/11-C, Breakyl 600 mikrogramů: 65/384/11-C Breakyl 800 mikrogramů: 65/385/11-C. **Datum poslední revize textu:** 23. 11. 2013.

Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Breakyl 200/400/600/800 mikrogramů bukalní film je vázán na lékařský předpis s modrým pruhem a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Kontaktní adresa: MEDA Pharma s.r.o., Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10, tel: +420 2 3406 4201

Literatura: 1, SPC BREAKYL, 23. 11. 2013.

MEDA

MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10
tel: +420 234 064 201, www.medapharma.cz

LÉČBA, KTERÁ JDE DO HLOUBKY...² ... PRODLUŽUJE PŘEŽITÍ^{1,2,3}



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

Erbitux® – Vaše volba při léčbě 1. linie metastazujícího kolorektálního karcinomu vykazujícího geny RAS divokého typu

Reference

1. SPC přípravku Erbitux
2. Heinemann V, et al. Ann Oncol 2014; 25 (2): ii105–ii117 (abstr. O-0030)
3. Heinemann V, et al. Lancet Oncol. 2014; Epub 1 August
([http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4))

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 (≥ 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 (paronychia). **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 20ml lahvičku s obsahem 100mg 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:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211
Fax: +420 272 084 307

Moderní nanomedicína v léčbě karcinomů plic

Modern Nanomedicine in Treatment of Lung Carcinomas

Heger Z.¹, Eckschlager T.², Stiborová M.³, Adam V.¹, Zítka O.¹, Kizek R.¹

¹ Laboratoř metalomiky a nanotechnologií, Ústav chemie a biochemie, Mendelova univerzita v Brně

² Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

³ Katedra biochemie, Přírodovědecká fakulta, UK v Praze

Souhrn

Východiska: I přes rychlý vývoj nových, efektivnějších cytostatik a cílené terapie není úspěšnost léčby karcinomů plic stále dostačující. Systémově aplikované léčivo je k nádorovým buňkám často dopraveno v neefektivních koncentracích, a to především kvůli specifickému extracelulárnímu prostředí plic. Nanotransportéry mohou ochránit léčivo před těmito nežádoucími vlivy, zvýšit jeho účinnost a snížit jeho nežádoucí účinky. Nanotechnologie mají navíc potenciál zvýšit diagnostickou úspěšnost nádorů plic, a tím přispět ke zlepšení přežití onkologických pacientů. **Cíl:** Cílem této práce je ilustrovat možnosti, které nanotechnologie nabízejí na poli léčby a diagnostiky nádorů plic, a diskutovat překážky, které brání jejich zavedení do klinické praxe.

Klíčová slova

cílený transport – lipozomy – nanočástice – nemalobuněčný karcinom plic – malobuněčný karcinom plic

Summary

Backgrounds: Despite the fast development of new effective cytostatics and targeted therapy, the treatment efficiency of lung cancer is still insufficient. The systemic administration of drugs results in a decrease in drug concentrations in tumor site, particularly due to specific extracellular environment in lungs. Nanotransporters could serve as a platform, protecting a drug against these undesired effects, which may enhance its therapeutic index and reduce side effects of a drug. Moreover, nanotechnologies possess the potential to improve the diagnostics of lung cancer, and thus increase a survival rate of oncologic patients. **Aim:** The presented study is aimed to demonstrate the possibilities provided by nanotechnologies in the field of treatment and diagnostic of lung cancers and discuss the obstacles, which complicate a translation into clinical practice.

Key words

targeted delivery – liposomes – nanoparticles – non-small cell lung cancer – small cell lung cancer

Práce byla podpořena Ligou proti rakovině Praha (projekt 18257/2014-981) a MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

The study was supported by League Against Cancer Prague (project 18257/2014-981) and by the Czech Ministry of Health – RVO, FN v Motole 00064203.

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. Ing. René Kizek, Ph.D.
Laboratoř metalomiky
a nanotechnologií
Ústav chemie a biochemie
Mendelova univerzita v Brně
Zemědělská 1
613 00 Brno
e-mail: kizek@sci.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 3. 2015

Přijato/Accepted: 11. 5. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015245>

Úvod

Karcinom plic je celosvětově nejčastější příčinou smrti spojené s nádorovým onemocněním u mužů a druhou nejčastější u žen. Ročně je tomuto onemocnění přičítáno přes 1,38 milionu úmrtí [1]. Léčebné postupy dvou základních typů nádorů plic – malobuněčný (small-cell lung cancer – SCLC) a nemalobuněčný (non-small-cell lung cancer – NSCLC) – se podstatně liší [2].

I přes značné pokroky ve vývoji cytostatik jsou současné léčebné možnosti nedostatečné (u NSCLC je pětileté přežití ve stadiu IA a IB < 50%; avšak s pokročilostí stadia nádoru míra přežití výrazně klesá, kdy ve stadiu IV je míra pětiletého přežití < 1%) [3]. Systémová aplikace léčiv je často neúspěšná kvůli nízkým koncentracím léčiv v místě primárního nádoru a/nebo metastáz a zvyšování dávek je spojeno s nežádoucími účinky [4]. Mimo to jsou léčiva vystavena intracelulární enzymové degradaci či endozomální translokaci. Cílený transport léčiv pomocí nanotransportérů přímo k nádorovým buňkám proto může výrazně zvýšit efektivitu léčby a míru přežití pacientů s karcinomem plic. Nanotransportéry mohou využívat jak aktivního cílení, kdy jsou využívány cílicí molekuly, jako jsou např. protilátky,

peptidy či aptamery [5], tak cílení pasivního díky efektu zvýšené permeability a retence (permeability and retention – EPR) [6], který je výsledkem patologické novotvořené vaskulatury v nádorech [7].

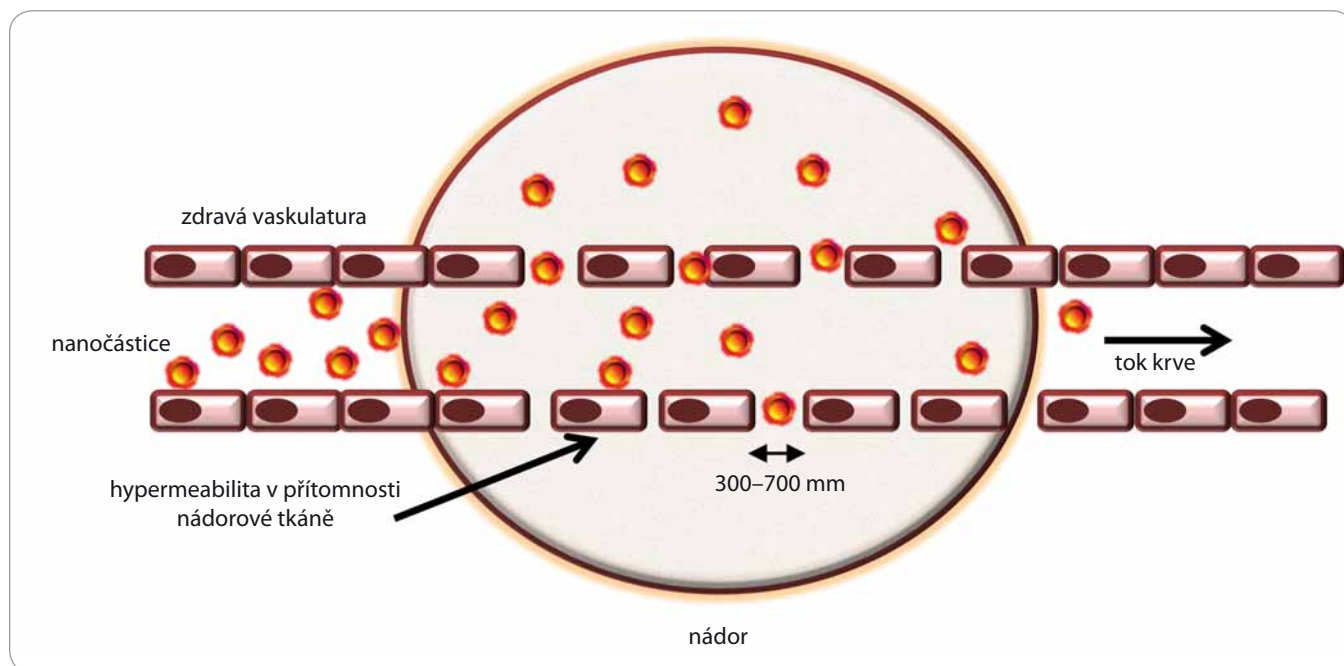
Efekt zvýšené permeability a retence a pasivní cílení

EPR efekt poprvé popsala skupina dr. Hiroshiho Maedy v roce 1984 [8]. Základní podstatou patofyziologie tohoto jevu je zvýšená permeabilita nádorové vaskulatury, což umožňuje lepší průnik relativně velkých částic (10–300 nm) [9], jako jsou lipozomy, nanočástice, micely či proteiny, do intersticiálního prostoru nádoru (schematicky znázorněno na obr. 1). V kombinaci s alterovanou lymfodrenáží se v nádoru mění dynamika transportu molekul a tekutin, což snižuje schopnost přítomné nanočástice odstranit [10,11]. Ačkoliv je EPR odvozený od rychlého tempa růstu nádoru a kolapsu cévní a lymfatické tkáně v místě jeho růstu, je tento jev v některých případech značně zjednodušován, a stal se tak pro mnohé „zlatou bránou“ pasivního vstupu léčiva do *locus in quo* v nádorové tkáni. Bližší pohled na dostupná data ale odhaluje, že příjem léčiva je komplikován vysokým intersticiálním tlakem v mikroprostředí nádoru a také

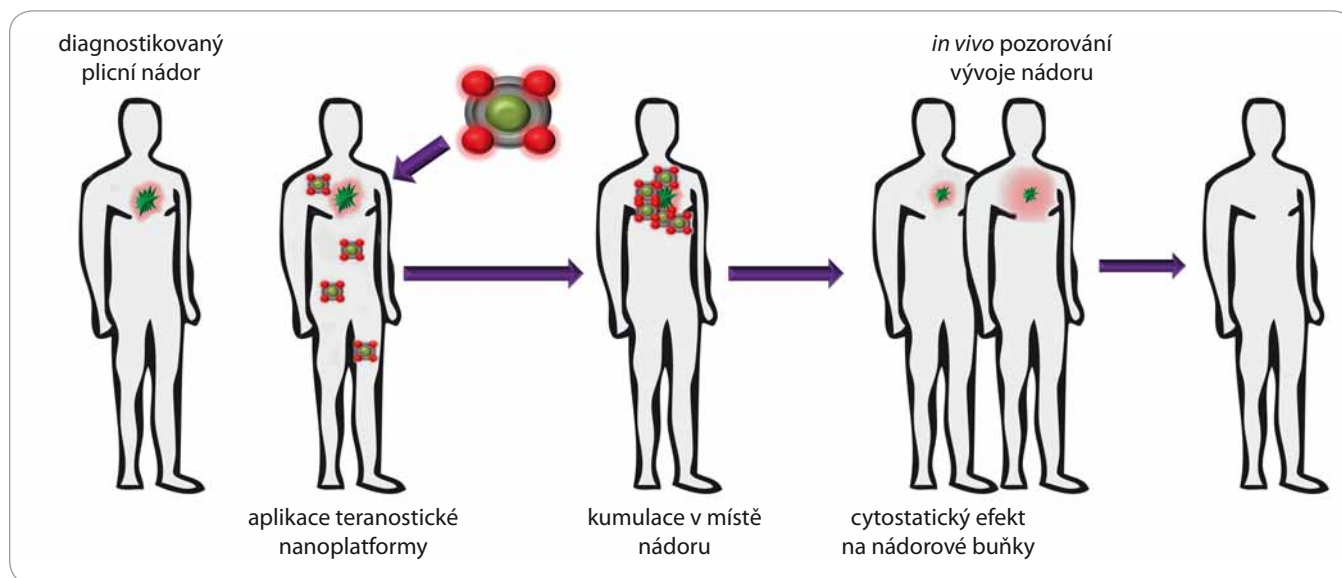
nepravidelnou distribucí cév [12]. Ačkoliv bylo navrženo mnoho léčiv využívajících EPR efektu, jen velmi málo z nich je nyní užíváno v klinické praxi (např. Myocet™, Daunoxom®, Abraxan®) [13]. I přesto je ale jisté, že EPR efekt je důležitým fenoménem u řady solidních tumorů, včetně karcinomů plic. Klinické využití léčebných postupů založených na tomto efektu musí být nicméně vždy zvažováno dle konkrétní situace.

Využití nanotechnologií v medicíně karcinomů plic

Jak již bylo zmíněno výše, nanotechnologie nabízejí široké spektrum aplikací nejen v léčbě či cíleném zobrazování přítomnosti nádorových tkání *in vivo*, ale i v diagnostice využívající širokého spektra biomarkerů pro včasnou detekci nádorových onemocnění [14–16]. Ačkoliv je vývoj zařízení pro diagnostiku „bed-side“ velmi důležitý a perspektivní, přičemž nanotechnologie umožňují zvýšit jejich efektivitu, v další části textu budou diskutovány pouze aplikace rozličných typů nanometrických struktur pro cílený transport cytostatikých léčiv a imaging *in vivo*. Cílem práce je představit a diskutovat možnosti, které nanotechnologie nabízejí na poli léčby a diagnostiky karcinomů plic.



Obr. 1. Schématické znázornění kumulace nanočástic v nádorové tkáni vlivem EPR efektu, který je důsledkem hyperpermeability cév.



Obr. 2. Znázornění využití teranostických nástrojů pro cílené zobrazování a terapii nádoru plic.

Nanočástice na bázi kovů

Nanočástice kovů fascinují vědeckou komunitu již více než 100 let. Obecně jsou pro nanomedicínské aplikace využívány nanočástice kovů o velikosti 10–500 nm [17], což je výhodné pro jejich internalizaci prostřednictvím EPR efektu. Další výhodou kovových nanočástic je možnost modifikace povrchu aktivně cílící strukturou, což zvyšuje nejen specifitu, ale i jejich stabilitu a biokompatibilitu. Nanočástice kovů lze využít nejen pro transport léčiv, fotosenzitizerů či nukleových kyselin, ale i jako kontrastní agens pro zobrazovací techniky, jako jsou MRI, CT či PET [18–21]. Další perspektivní možností je rovněž kombinace s jinými nanomateriály a využití v teranostice, která je definována jako kombinace diagnostických a terapeutických funkcí nanotransportérů (obr. 2) [22]. Takovým způsobem mohou být superparamagnetické oxidy železa (magnetit, maghemit) konjugovány s léčivem, přičemž další modifikací cílícím ligandem vzniká struktura schopná cíleného transportu, ale i zobrazování, jak bylo demonstrováno *in vitro* na příkladu micel s doxorubicinem, superparamagnetickým oxidem železa a LCP (lung cancer-targeting peptid afinitní k integrinu $\alpha_v\beta_6$, jehož exprese je často zvýšená v NSCLC) [23].

Z kovových nanočástic jsou ve vývoji nových terapeutických agens pro nanomedicínu nádorů plic nejčastěji použí-

vány zlaté nanočástice (AuNPs). AuNPs lze využít nejen pro cílený transport léčiv [24], ale i pro fotodynamickou terapii nádorů. Ta využívá fotosenzitizerů, které po expozici laserem produkují volné kyslíkové radikály efektivně ničící okolní tkáň [25]. Tento postup se stále více využívá především v paliativní léčbě NSCLC, které nejsou diseminovány mimo plicní tkáň. Osvícení ložisek se provádí bronchoskopicky laserem. Konjugace AuNPs s cetuximabem významně zvýšila účinek této protilátky u EGFR pozitivních nádorů plic v experimentu na zvířatech [26]. Díky své univerzálnosti, zahrnující široký modifikační potenciál, jednoduchou syntézu, biokompatibilitu a možnost fotosenzitivizace jsou tak AuNPs jedny z nejslibnějších nástrojů teranostiky nádorů plic, což dokazuje i množství publikací, které se této problematice věnují [27–29]. Ačkoliv bylo na tomto poli experimentálně dosaženo mnoha výjimečných výsledků, je využití AuNPs stále ještě v počátcích a bude zapotřebí další pečlivé práce, která povede k posouzení imunogenity, závislosti tvaru AuNPs na jejich toxicitě či k optimalizaci dávkování.

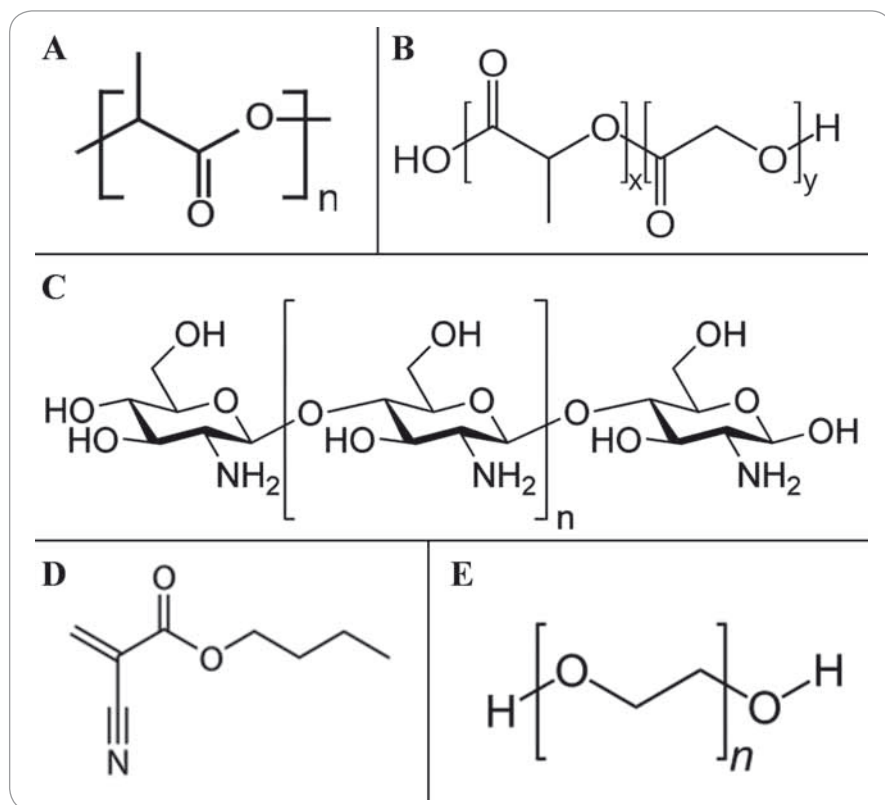
Kovů, které mohou být využity pro syntézu dalších typů nanočástic, je celá řada. Využití většiny z nich ale naráží na překážky, jako je nízká biokompatibilita, genotoxicita či vysoká produkční cena. Velmi slibnými se zdají být nanočástice

ruthenia (Ru), které se *in vitro* ukazují být efektivnější proti různým nádorům, včetně NSCLC v porovnání s konvenčními platinovými cytostatiky [30]. I z toho důvodu jsou již některá léčiva na bázi nanočástic Ru ve fázi klinických studií.

Uhlíkové nanomateriály

Uhlíkové nanomateriály vynikají především vysokou aktivní internalizační schopností závislou na různých mechanismech (receptorem zprostředkovanou endocytózou, kaveolární endocytózou, pinocytózou) [31]. Velkou výhodou je také velká celková plocha nanočástic a jednoduchá modifikace povrchu nanomateriálů léčivem či kontrastní látkou. Zajímavou ukázkou teranostiky nádoru plic s využitím uhlíkových nanočástic je jejich modifikace metotrexátem (MTX), asparaginázou a fluorescein isothiokyanátem (FITC). Výsledný konjugát využívá specifity analogu kyseliny listové – MTX vůči folátovým receptorům „over-exprimovaným“ v buňkách nádorů plic, takže slouží současně jako směrující struktura i jako cytostatikum a cytostatické aktivity asparaginázy a FITC umožňují jeho fluorescenční sledování. Tento konjugát vykazuje dobrou hemo- a biokompatibilitu *in vitro* [32].

Kromě špatné rozpustnosti je největší překážkou uhlíkových nanomateriálů potenciální toxicita při dlouhodobé ex-



Obr. 3. Strukturní vzorce biokompatibilních polymerů vhodných pro nanotechnologické aplikace nádorů plic.

A. monomer polymeru kyseliny mléčné; B. monomer kopolymeru kyseliny mléčné s kyselinou glykolovou; C. chitosan; D. monomer butylkyanoakrylátu; E. monomer polyethylenglykolu.

pozici, která však může být eliminována vhodnou modifikací povrchu, což bylo ověřeno na experimentálním modelu hlodavců [33–35]. Vhodná data na fyziologicky bližším modelu ale aktuálně nejsou k dispozici.

Polymerní nanočástice

Biodegradabilita a biokompatibilita jsou základní podmínkou pro klinickou použitelnost každého nanotransportéru. V terapii nádorů plic využívající polymerní nanomateriály je tato problematika obzvláště zkoumána, protože degradované polymery interagují s povrchově aktivními látkami v alveolech, což vyvolává nežádoucí účinky, které mohou končit závažnými dýchacími potížemi, a dokonce až smrtí. Dnes je již vyvinuta poměrně pestrá škála polymerů (polymer kyseliny mléčné, kopolymer kyseliny mléčné s kyselinou glykolovou, chitosan, polyalkylkyanoakryláty, polyethylenglykol (PEG) či želatina), které

umožňují řízené a prodloužené uvolňování léčiva a jsou biokompatibilní (struktury některých těchto polymerů jsou znázorněny na obr. 3A–E).

Kopolymer kyseliny mléčné s kyselinou glykolovou (poly(lactic-co-glycolic) acid – PLGA) je schválen pro vývoj přípravy inhalačních léků na bázi polymerních nanotransportérů a může sloužit pro transport nejen konvenčních léčiv, ale také RNA, DNA nebo terapeutických peptidů [36]. Jednoduchou konjugací PLGA s doxorubicinem a enkapsulací fosfolipidem s combretastatinem byl připraven nanotransportér s cytotoxickými a antiangiogenními vlastnostmi, který byl úspěšně testován *in vivo* u NSCLC [37]. Využití PLGA je limitováno rychlou „clearance“ z oběhového systému, což lze řešit jejich modifikací PEG za vzniku kopolymerního systému PLGA-PEG. Stejný problém se týká i ostatních polymerních látek a vyplývá především z požadavků na vysokou biokompatibilitu. Nové po-

znatky nicméně ukazují, že kopolymerací s jinými látkami lze splnit všechny požadavky pro ideální nanotransportér, a proto lze předpokládat, že polymerní nanočástice budou mít velký potenciál pro využití v klinické praxi.

Dendrimery jsou samostatnou skupinou polymerních nanočástic, vyznačujících se velkým vnitřním prostorem a velkým počtem funkčních skupin na povrchu, což umožňuje navázání léčiva do vnitřní kavity nanočástice a cílicího ligandu či kontrastní látky na povrchu struktury [38]. Využití dendrimerů je komplikováno poměrně složitou výrobou a polykationickým charakterem, čímž se dendrimery stávají toxickými pro negativně nabitě buněčné membrány.

Bio-nanočástice – proteinové a lipidové nanočástice

S cílem překonat toxicitu a nízkou biologickou kompatibilitu některých kovových nanotransportérů je pozornost zaměřena také na biologické materiály. Lipozomy jsou dvouvrstvé fosfolipidové nosiče běžně využívané k transportu hydrofobních i hydrofilních léčiv, a to buď jejich začleněním do lipidové dvojvrstvy, či enkapsulací ve vnitřní dutině [39,40]. Za posledních 10 let zažil výzkum na poli lipozomálních nanočástic rozmach, který vedl ke schválení několika přípravků na bázi lipozomů, nicméně žádný z nich nebyl zatím registrován pro využití v léčbě nádorů plic.

V roce 2004 byla vyvinuta lipozomální cisplatina (Lipoplatina) s nižší toxicitou včetně nefrotoxicity, které často použití cisplatinu limitují [41]. Lipoplatina byla v kombinaci s gemcitabinem testována u pacientů s pokročilými (IIIB/IV), inoperabilními NSCLC v rámci klinické studie fáze II. Výsledky ukazují snížení nežádoucí toxicity (především nefrotoxicity) a zvýšení účinnosti léčiva [42]. Nedávné preklinické studie využívající xenotransplantátů chemosenzitivních i chemorezistentních buněk plicního adenokarcinomu ukázaly, že lipozomální forma paclitaxelu může být snadno modifikována pro aktivní cílení buněk nádorů plic, čímž lze překonat rezistenci buněk vůči léčivu [43].

Lipozomy byly také testovány pro transport antigenu MUC1, asociovaného

s nádory plic, přičemž studie terapeutické lipozomální vakcíny BLP25 ukazují nadějně výsledky v léčbě pokročilých NSCLC [44]. Tato vakcína nyní prochází fází III. klinického testování [45].

V neposlední řadě je také nutné zmínit možnost využití lipozomálních nosičů v genové terapii karcinomů plic. Ačkoliv je možnost využití genové terapie v léčbě nádorů plic stále čistě experimentální, bylo již dosaženo několika unikátních výsledků. Lipozomy mohou nést geny kódující tumor supresorové proteiny a jak bylo již demonstrováno v klinické studii s nanopartikulami obsahujícími plasmid nesoucí tumor supresorový gen *TUSC2/FUS1* (*TUSC2*), jehož produkt je redukován u plicních karcinomů, na rozdíl od zdravé bronchiální a alveolární tkáně [46], lze jeho aplikaci u některých pacientů s NSCLC prodloužit přežití [47]. Výsledky z klinických studií navíc ukazují, že intravenózní aplikace jsou velmi dobře tolerovány, bez pozorované toxicity.

Pomocí lipozomů mohou být do buňky rovněž vkládány malé interferující RNA (siRNA), které jsou schopny selektivně inhibovat expresi nežádoucího proteinu interakcí s mRNA jejich kódujících genů [48]. Mezi takové proteiny lze zařadit i Cyklin D1, jehož inhibicí *in vitro* lze v buňkách NSCLC a mezoteliomu docílit rapidního poklesu proliferační aktivity a indukce apoptózy [49].

Nativní transportní proteiny tvoří další skupinu bio-nanotransportérů, která se vyznačuje vhodným „bezpečnostním profilem“, další výhodou je také jejich uniformní velikost. Albuminové nanočástice umožňují díky svému náboji vazbu jak negativně, tak pozitivně nabitých molekul a také pozvolnější uvolňování léčiva než lipozomy [50]. V roce 2012 rozšířila FDA povolení k použití albuminových nanočástic s vázaným paclitaxelem (Abraxan®) pro léčbu některých nádorů včetně NSCLC. Vzhledem k ochotě albuminu vytvářet konjugáty i po navázání paclitaxelu lze i tento přístup využít pro teranostické účely, a to jejich další modifikací zobrazovacími látkami [51].

Neméně zajímavým proteinem je transportér železa apoferitin. Díky jeho přirozené vlastnosti – rozkladu na pod-

jednotky – lze vlivem prostředí docílit efektivní enkapsulace cytostatik [52]. Apoferitin vyniká svou stabilitou a přirozenou afinitou k transferinovým receptům (TfR1), jejichž množství je u většiny nádorů plic zvýšené [53]. Do proteinové „klece“ mohou být enkapsulovány také kontrastní látky či fotosenzitizéry (sumarizováno v [54]). Ačkoliv bylo s použitím apoferitinu experimentálně dosaženo mnoha zajímavých výsledků, vzhledem k nedostatku údajů z klinických testování nelze posoudit, zdali je jeho aplikace v humánní medicíně skutečně relevantní.

Výhledy do budoucnosti

Navzdory rozvoji širokého spektra léčebných strategií a vývoji nových typů léčiv zůstávají karcinomy plic stále nejčastější příčinou úmrtí spojených s nádorovým onemocněním. Přístupy využívající nanočástice mají potenciál řešit některé problémy konvenčních cytostatik, jako je jejich malá specifita, nízký terapeutický index, nežádoucí účinky či vznik sekundární chemorezistence. Obecně lze říci, že nanotransportéry umožňují velkou konstrukční flexibilitu, čímž lze řešit špatnou rozpustnost léčiv ve vodě či jejich sníženou schopnost překonávat biologické bariéry a selektivně cílit do konkrétního místa.

I přes tyto výhody je zde stále velké množství překážek, které je potřeba překonat před širším klinickým zavedením nanomateriálů v léčbě a diagnostice karcinomů plic. Je známo, že farmakokinetika nanomateriálů úzce vychází z jejich trojrozměrného uspořádání [55], a tak i malé změny v procesu syntézy mohou mít za následek fyzikálně-chemické změny, které mohou v organismu způsobovat různé komplikace. Další složitou otázkou je vylučování nanomateriálů z těla. Je nutné detailně porozumět chování nanotransportérů a biologické odezvě organismu na jejich přítomnost. Jen tak lze zajistit reprodukovatelnost v průběhu léčby a minimalizovat farmakologické a imunologické komplikace. Snadnější uchopení této problematiky může vést k rychlejšímu převodu do klinické praxe a zvýšení efektivity léčby nádorů plic.

Literatura

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516.
2. Modrá kniha České onkologické společnosti. 18. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2014.
3. Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18(2): 106–115.
4. Zhang J, Zhan Y, Ouyang M et al. Fatal interstitial lung disease associated with icotinib. *J Thorac Dis* 2014; 6(12): E267–E271. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.24.
5. Heger Z, Gumulec J, Cernei N et al. 17beta-estradiol-containing liposomes as a novel delivery system for the antisense therapy of ER-positive breast cancer: an *in vitro* study on the MCF-7 cell line. *Oncol Rep* 2015; 33(2): 921–929. doi: 10.3892/or.2014.3627.
6. Nichols JW, Bae YH. Evidence and fallacy. *J Control Release* 2014; 190: 451–464. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.057.
7. Maeda H. Macromolecular therapeutics in cancer treatment: the EPR effect and beyond. *J Control Release* 2012; 164(2): 138–144. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.04.038.
8. Konno T, Maeda H, Iwai K et al. Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image-enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast-medium. *Cancer* 1984; 54(11): 2367–2374.
9. Kobayashi H, Watanabe R, Choyke PL. Improving conventional enhanced permeability and retention (EPR) effects; what is the appropriate target? *Theranostics* 2013; 4(1): 81–89. doi: 10.7150/thno.7193.
10. Dreher MR, Liu W, Micheli CR et al. Tumor vascular permeability, accumulation, and penetration of macromolecular drug carriers. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(5): 335–344.
11. Leu AJ, Berk DA, Lymboussaki AL et al. Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular and functional evaluation. *Cancer Res* 2000; 60(16): 4324–4327.
12. Jain RK. Vascular and interstitial barriers to delivery of therapeutic agents in tumors. *Cancer Metastasis Rev* 1990; 9(3): 253–266.
13. Stirland DL, Nichols JW, Miura S et al. Mind the gap: a survey of how cancer drug carriers are susceptible to the gap between research and practice. *J Control Release* 2013; 172(3): 1045–1064. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.09.026.
14. Zitka O, Cernei N, Heger Z et al. Microfluidic chip coupled with modified paramagnetic particles for sarcosine isolation in urine. *Electrophoresis* 2013; 34(18): 2639–2647.
15. Fabrik I, Adam V, Křížková S et al. Určení hladiny termolabilních thiolů u pacientů se zhoubným nádorem. *Klin Onkol* 2007; 20(6): 384–389.
16. Petřelová J, Blašík O, Průša R et al. Analýza obsahu metalothioneinu u pacientů se zhoubným nádorem prsu, tlustého střeva a nebo melanomem. *Klin Onkol* 2006; 19(2): 138–142.
17. Mody VV, Siwale R, Singh A et al. Introduction to metallic nanoparticles. *J Pharm Bioallied Sci* 2010; 2(4): 282–289. doi: 10.4103/0975-7406.72127.
18. Dobson J. Gene therapy progress and prospects: magnetic nanoparticle-based gene delivery. *Gene Therapy* 2006; 13(4): 283–287.
19. Rudge S, Peterson C, Vessely C et al. Adsorption and desorption of chemotherapeutic drugs from a magnetically targeted carrier (MTC). *J Control Release* 2001; 74(1–3): 335–340.
20. Corber SR et al. Cisplatin-based metal organic framework nanoparticles for targeted drug delivery and tumor imaging. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, 2014; sv. 247.
21. Blažková I, Vaculovičová M, Křížková S et al. Moderní zobrazovací techniky pro antracyklinová cytostatika –

- literární přehled. *Klin Onkol* 2013; 26(4): 239–244. doi: 0.14735/amko2013239.
22. Xie J, Lee S, Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62(11): 1064–1079. doi: 10.1016/j.addr.2010.07.009.
 23. Guthi JS, Yang SG, Huang G et al. MRI-visible micellar nanomedicine for targeted drug delivery to lung cancer cells. *Mol Pharm* 2010; 7(1): 32–40. doi: 10.1021/mp9001393.
 24. Chen YH, Tsai CY, Huang PY et al. Methotrexate conjugated to gold nanoparticles inhibits tumor growth in a syngeneic lung tumor model. *Mol Pharm* 2007; 4(5): 713–722.
 25. Simone CB 2nd, Friedberg JS, Glatstein E et al. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2012; 4(1): 63–75. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.11.05.
 26. Qian Y, Qiu M, Wu Q et al. Enhanced cytotoxic activity of cetuximab in EGFR-positive lung cancer by conjugating with gold nanoparticles. *Sci Rep* 2014; 4: 7490. doi: 10.1038/srep07490.
 27. Kao HW, Lin YY, Chen CC et al. Evaluation of EGFR-targeted radioimmuno-gold-nanoparticles as a theranostic agent in a tumor animal model. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(11): 3180–3185. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.04.002.
 28. Dufort S, Bianchi A, Henry M et al. Nebulized gadolinium-based nanoparticles: a theranostic approach for lung tumor imaging and radiosensitization. *Small* 2015; 11(2): 215–221. doi: 10.1002/sml.201401284.
 29. Shi H, Ye X, He X et al. Au@Ag/Au nanoparticles assembled with activatable aptamer probes as smart „nano-doctors“ for image-guided cancer thermotherapy. *Nanoscale* 2014; 6(15): 8754–8761. doi: 10.1039/c4nr01927j.
 30. Vajpayee V, Yang YJ, Kang SC et al. Hexanuclear self-assembled arene-ruthenium nano-prismatic cages: potential anticancer agents. *Chem Commun (Camb)* 2011; 47(18): 5184–5186. doi: 10.1039/c1cc01067f.
 31. Zhang S, Li J, Lykotrafitis G et al. Size-dependent endocytosis of nanoparticles. *Adv Mater* 2009; 21: 419–424.
 32. Muthukumar T, Chamundeeswari M, Prabhavathi S et al. Carbon nanoparticle from a natural source fabricated for folate receptor targeting, imaging and drug delivery application in A549 lung cancer cells. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 88(3): 730–736. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.09.011.
 33. Yang K, Zhang S, Zhang G et al. Graphene in mice: ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy. *Nano Lett* 2010; 10(9): 3318–3323. doi: 10.1021/nl100996u.
 34. Liu Z, Davis C, Cai W et al. Circulation and long-term fate of functionalized, biocompatible single-walled carbon nanotubes in mice probed by Raman spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(5): 1410–1415. doi: 10.1073/pnas.0707654105.
 35. Schipper ML, Nakayama-Ratchford N, Davis CR et al. A pilot toxicology study of single-walled carbon nanotubes in a small sample of mice. *Nat Nanotechnol* 2008; 3(4): 217–221. doi: 10.1038/nnano.2008.68.
 36. Ungaro F, d'Angelo I, Miro A et al. Engineered PLGA nano- and micro-carriers for pulmonary delivery: challenges and promises. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64(9): 1217–1235. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01486.x.
 37. Sengupta S, Eavarone D, Capila I et al. Temporal targeting of tumour cells and neovasculature with a nanoscale delivery system. *Nature* 2005; 436(7050): 568–572.
 38. Bharali DJ, Khalil M, Gurbuz M et al. Nanoparticles and cancer therapy: a concise review with emphasis on dendrimers. *Int J Nanomedicine* 2009; 4(1): 1–7.
 39. Komínková M, Guráň R, Merlos R et al. Study of functional qualities of different types of tailored liposomes with encapsulated doxorubicin using electrochemical and optical methods. *Int J Electrochem Sci* 2014; 9(6): 2993–3007.
 40. Poprach A, Petráková K, Vyskočil J et al. Kardiotoxická léčba léků používaných v onkologii. *Klin Onkol* 2008; 21(5): 288–293.
 41. Devarajan P, Tarabishi R, Mishra J et al. Low renal toxicity of lipoplatin compared to cisplatin in animals. *Anticancer Res* 2004; 24(4): 2193–2200.
 42. Mylonakis N, Athanasiou A, Ziras N et al. Phase II study of liposomal cisplatin (Lipoplatin (TM)) plus gemcitabine versus cisplatin plus gemcitabine as first line treatment in inoperable (stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(2): 240–247. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.06.017.
 43. Zhou J, Zhao WY, Ma X et al. The anticancer efficacy of paclitaxel liposomes modified with mitochondrial targeting conjugate in resistant lung cancer. *Biomaterials* 2013; 34(14): 3626–3638. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.078.
 44. North S, Butts C. Vaccination with BLP25 liposome vaccine to treat non-small cell lung and prostate cancers. *Expert Rev Vaccines* 2005; 4(3): 249–257.
 45. Wu YL, Park K, Soo RA et al. INSPIRE: a phase III study of the BLP25 liposome vaccine (L-BLP25) in Asian patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 430. doi: 10.1186/1471-2407-11-430.
 46. Prudkin L, Behrens C, Liu DD et al. Loss and reduction of Fus1 protein expression is a frequent phenomenon in the pathogenesis of lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(1): 41–47. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1252.
 47. Lu C, Stewart DJ, Lee JJ et al. Phase I clinical trial of systemically administered TUSC2(FUS1)-nanoparticles mediating functional gene transfer in humans. *PLoS One* 2012; 7(4): e34833. doi: 10.1371/journal.pone.0034833.
 48. Li SD, Huang L. Targeted delivery of antisense oligodeoxynucleotide and small interference RNA into lung cancer cells. *Mol Pharm* 2006; 3(5): 579–588.
 49. Saini SS, Klein MA. Targeting cyclin D1 in non-small cell lung cancer and mesothelioma cells by anti-sense oligonucleotides. *Anticancer Res* 2011; 31(11): 3683–3690.
 50. Elzoghby AO, Samy WM, Elgindy NA. Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems. *J Control Release* 2012; 157(2): 168–182. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.07.031.
 51. Chen Q, Liang C, Wang C et al. An imagable and photothermal „Abraxane-like“ nanodrug for combination cancer therapy to treat subcutaneous and metastatic breast tumors. *Adv Mater* 2015; 27(5): 903–910. doi: 10.1002/adma.201404308.
 52. Şimşek E, Kiliç MA. Magic ferritin: a novel chemotherapeutic encapsulation bullet. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 2005; 293(1): 509–513.
 53. Carbone P, Rusca M, Romani A et al. Transferrin receptor expression in non-small cell lung cancer: histopathologic and clinical correlates. *Cancer* 1996; 78(1): 178–179.
 54. Heger Z, Skalickova S, Zitka O et al. Apoferritin applications in nanomedicine. *Nanomedicine (Lond)* 2014; 9(14): 2233–2245. doi: 10.2217/nnm.14.119.
 55. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol Rev* 2001; 53(2): 283–318.

Potenciál volné cirkulující DNA v diagnostice nádorových onemocnění

Potential of Cell-free Circulating DNA in Diagnosis of Cancer

Kubacková V.^{1,2}, Sedlaříková L.^{1,2}, Bešše L.¹, Almáši M.^{1,2}, Hájek R.¹⁻³, Ševčíková S.^{1,2}

¹ Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

² Oddělení klinické hematologie, FN Brno

³ Klinika hematologické LF OU a FN Ostrava

Souhrn

Volná cirkulující DNA (cf-DNA) je charakterizována jako extracelulární DNA, která může být přítomna v nízkých koncentracích v krvi zdravých jedinců. Cf-DNA je do krevního řečiště uvolňována apoptózou, ale i nekrotizací. Zvýšené hladiny se vyskytují u patologických stavů, jako je zánět, stres či autoimunitní onemocnění. Výrazně zvýšené hodnoty cf-DNA jsou patrné zejména u pacientů s malignitami, a to především v pokročilých stádiích nemoci. V takovémto případě je nádorově specifická cf-DNA uvolňována nekrotizací z buněk primárního nádoru a metastáz. V poslední době se hodně studií zabývá tzv. liquid biopsy (tekutou biopsií), která umožňuje poměrně snadnou detekci cirkulujících nádorových buněk i cirkulujících molekul nukleových kyselin z periferní krve k diagnostice nádorových onemocnění. Kvantitativní stanovení a detekce genetických a epigenetických změn v cf-DNA u pacientů s různými malignitami má potenciální využití v molekulární diagnostice, prognóze, monitorování průběhu nemoci a odpovědi na léčbu. Tento článek je zaměřen na potenciální využití cf-DNA jako krevního biomarkeru u vybraných solidních nádorů a hematologických malignit.

Klíčová slova

volná cirkulující DNA – nádorový marker – solidní nádory – hematologické malignity

Summary

Circulating cell-free DNA (cf-DNA) is characterized as extracellular DNA that may be present in the blood of healthy individuals in low concentrations. Cf-DNA is released by apoptosis or necrosis into the bloodstream. Increased levels are found in pathological conditions, such as inflammation, autoimmune diseases, or stress. Significant increase of cf-DNA is particularly evident in patients with malignancies, especially in the advanced stages of the disease. In this case, the tumor specific cf-DNA is released by necrosis from the cells of primary tumor and metastases. Recently, many studies concentrate on the so-called 'liquid biopsies' that allow detection of circulating tumor cells and circulating nucleic acids from peripheral blood for tumor diagnostics. Quantitative methods and detection of genetic and epigenetic alterations of cf-DNA in patients with different malignancies have potential applications in molecular diagnosis, prognosis, monitoring of disease progression and response to treatment. This review focuses on potential utility of cf-DNA as a blood biomarker in selected solid tumors and hematologic malignancies.

Key words

circulating cell-free DNA – tumor marker – solid tumors – hematological malignancies

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT14575.

This study was supported by grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health NT14575.

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

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

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

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



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

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2015

Přijato/Accepted: 18. 5. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015251>

Úvod a historie

Volná cirkulující DNA, z anglického výrazu cell-free DNA (cf-DNA), představuje extracelulární krátké fragmenty dvouřetězcových molekul DNA o délce 180 bp vyskytující se v krevním oběhu a jiných tělních tekutinách člověka [1].

Cf-DNA v krevní plazmě zdravých jedinců byla poprvé popsána v roce 1948 [2]. V roce 1977 Leon et al popsali výskyt cf-DNA v souvislosti s nádory. Pomocí radio-imuno-analýzy bylo otestováno celkem 173 vzorků sér pacientů s maligními nádory (plic, střev, ledvin, prostaty, dělohy, vaječníků, prsu aj.) a 55 vzorků sér zdravých osob. Zjistili, že pacienti s nádorovým onemocněním vykazovali v plazmě významně vyšší hladiny cf-DNA oproti zdravým kontrolám. V případě zdravých dárců se průměrná koncentrace cf-DNA pohybovala kolem 13 ng/ml, zatímco u pacientů s maligními nádory naměřené hodnoty dosahovaly rozmezí 0–5 000 ng/ml s průměrnou koncentrací cf-DNA 180 ng/ml. Výrazně vyšší koncentrace cf-DNA byly zjištěny v séru pacientů s metastázami ve srovnání s pacienty s lokalizovaným nádorem. Dále po radioterapii byl prokázán pokles hladiny cf-DNA přibližně u 66–90 % pacientů s několika různými malignitami, jako např. nádory plic, vaječníků, dělohy či lymfomy. Snížení hladiny cf-DNA korelovalo se zlepšením stavu pacienta (snížení velikosti nádoru a bolesti). Přetrvávající vysoké koncentrace cf-DNA pak byly asociovány s rezistencí k léčbě a špatnou prognózou [3].

Vlastnosti a biologie cf-DNA

V periferní krvi zdravých jedinců se cf-DNA vyskytuje ve velmi nízkých koncentracích (10–100 ng/ml). K uvolnění fragmentů molekul DNA z buněk dochází apoptózou, tedy programovanou buněčnou smrtí [4]. V takovémto případě fragmenty DNA dosahují délky kolem 180 bp a v periferní krvi jsou navázány na erytrocyty [5]. Fragmenty cf-DNA v krevním oběhu mají krátký poločas rozpadu, zhruba za 10–15 min jsou zejména činnostmi jater odstraněny z krevního řečiště [6].

Některé studie ukázaly, že buňky mohou cf-DNA uvolňovat aktivně. Tato frakce DNA může být zodpovědná za některé buněčné funkce, jako je transkripce, případně se může podílet na komunikaci mezi buňkami a tkáněmi [5].

Ke změnám v kvalitě a také v množství cf-DNA v oběhu dochází v souvislosti s patologickým stavem jedince. Vyšší koncentrace cf-DNA nacházíme u stavů, jako je zánět, trauma, operační zákrok, infarkt či autoimunitní onemocnění [7–10]. Zvýšené hladiny cf-DNA v krevním řečišti jsou výsledkem nadměrného uvolnění fragmentů molekul DNA, které byly způsobeny masivním úmrtím buněk či nedostatečným odstraněním uvolněné DNA z mrtvých buněk činnostmi jater [6].

Vlastnosti cf-DNA u nádorových onemocnění

Výrazně vyšší hladiny cf-DNA, dosahující koncentrace až 1 000 ng/ml, jsou patrné především u různých druhů malignit

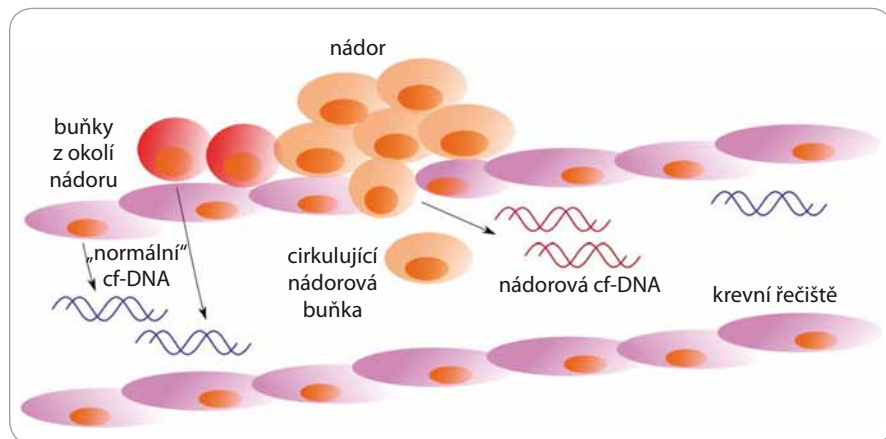
a zejména pak u pacientů s metastázami [11]. Nádorově specifická cf-DNA je do oběhu uvolňována nektrózou nádorových buněk (obr. 1). Do krevního oběhu je DNA také uvolňována buňkami zdravé tkáně, které se nacházejí v blízkosti nádoru [1]. V krevním oběhu se obvykle vyskytuje ve formě velkých fragmentů delších než 180 bp, které s proteiny vytvářejí komplexy připomínající nukleozom [12].

Diehl et al zjistili, že u pacientů s nádorem o velikosti 100 g (který je přibližně tvořen 3×10^{10} nádorovými buňkami) se denně do krevního řečiště uvolní 3,3 % nádorové cf-DNA [13]. Nádorová DNA je z 10–90 % tvořena cf-DNA, tedy fragmenty molekul DNA, které jsou apoptózou uvolněny z buněk v okolí nádoru. Množství nádorové cf-DNA závisí na typu nádoru. Nízký podíl nádorové frakce může být způsoben tím, že nádorové buňky jsou oddělovány od nádoru a do krevního oběhu jsou uvolňovány až během procesu epiteliálně-mezenchymálního přechodu [14].

Praktické využití cf-DNA

Přestože byla cf-DNA poprvé identifikována před více než 60 lety, výzkum cf-DNA značně zaostal z důvodu chybějících citlivých a specifických analytických metod. V důsledku těchto laboratorních omezení došlo k přenesení poznatků základního výzkumu do klinické praxe s mnoholetým zpožděním. Teprve vývoj efektivních izolačních postupů a citlivých metod využívajících nová a specifická fluorescenční barviva a zdokonalené PCR techniky umožnil v průběhu posledních dvou desetiletí postup v oblasti výzkumu cf-DNA [15].

Kvantitativní a kvalitativní analýza cf-DNA se v poslední době stala jedním ze slibných diagnostických přístupů. Jedním ze zásadních faktorů, které ovlivňují hodnocení cf-DNA, je standardizace metodických postupů a definování optimálního typu analyzovaného vzorku (sérum nebo plazma) tak, aby bylo dosaženo konzistentních a srovnatelných dat mezi jednotlivými laboratořemi. V současné době se jednotlivé metodické postupy liší v preanalytické fázi, izolaci DNA, kvantifikaci a analýze, a tím i v interpretaci výsledků [16].



Obr. 1. Uvolňování cf-DNA nektrózou z nádorových buněk do krevního řečiště. Do krevního oběhu je také uvolňována cf-DNA z buněk v okolí nádoru.

Tab. 1. Vybrané studie zabývající se kvantitativní a kvalitativní analýzou cf-DNA u kolorektálního karcinomu.

Změna v cf-DNA	Konkrétní gen	Počet pacientů	Senzitivita	Specifická	Reference
metylace DNA	APC	49	6 %	100 %	[21]
	hMLH1		43 %	98 %	
	hMTF		32 %	93 %	
	všechny geny společně		57 %	90 %	
metylace DNA	HPP1/TPEF, HMTF, hMLH1	38	–	–	[22]
metylace DNA	TMEFF2, NGFR, SEPT9	133	–	–	[23]
metylace DNA	SEPT9	100	67 %	89 %	[24]
metylace DNA	RASSF2A	31	–	–	[25]
mutace	KRAS				
mutace	KRAS	31	–	–	[26]
mutace	KRAS	206	87 %	99 %	[27]
mutace	KRAS2	86	–	–	[28]
mutace	RAS, PIK3CA, BRAF	35	–	–	[29]
mutace	APC	33	–	–	[30]
mutace	p53	46	–	–	[31]
mutace	KRAS	25	–	–	[32]
mutace	KRAS	52	–	–	[33]
mutace	KRAS	71	25 % (S) 31 % (P)	100 % (S) 97 % (P)	[34]
mutace	KRAS	229	–	–	[35]
mutace	KRAS	28	–	–	[36]
mutace	KRAS, BRAF	108	–	–	[37]
mutace	KRAS, BRAF	38	–	–	[38]
koncentrace cf-DNA	–	70	–	–	[39]
koncentrace cf-DNA	–	55	–	–	[40]

S – hodnoty vztažené pro vzorky séra, P – hodnoty vztažené ke vzorkům plazmy

Praktické využití u nádorových onemocnění

Vědci zjistili, že prakticky všechny druhy nádorů jsou zapříčiněny genetickými změnami v DNA, které u pacientů mohou být detekovány a dále sledovány. Přestože sám nádor je hlavním zdrojem nádorové DNA, získání DNA pomocí biopsie představuje pro pacienta invazivní a riskantní postup, který v některých případech není možné provést [16].

Detekce nádorově specifické cf-DNA, nazývaná také tekutá biopsie (liquid biopsy), se stává nadějným nástrojem pro minimálně invazivní monitoring pacientů s maligním onemocněním. Frakce DNA pocházející z nádorové tkáně se volně

vyskytují v periferní krvi těchto pacientů (zejména v pokročilých stádiích nemoci). Nedávné studie také ukázaly, že cf-DNA odvozená od nádorových buněk může být použita pro monitorování nádorové masy a odpovědi na léčbu u pacientů se solidními nádory, ale také u pacientů s hematologickými malignitami. Hladiny cf-DNA v plazmě pacientů korelují s progresí nemoci, umožňují kontinuálně sledovat minimální reziduální chorobu, určit molekulární relaps onemocnění a zahájit tak včasnou léčbu [17].

V cf-DNA můžeme detekovat nádorově specifické genetické a epigenetické změny, které jsou přítomny rovněž v buňkách primárního nádoru [18].

Těmito genetickými změnami jsou bodové mutace v důležitých genech, chromozomové přestavby, ztráta heterozygosity (loss of heterozygosity – LOH), změny v mikrosatelitech a v metylaci DNA. Detekce těchto charakteristických změn odliší specifickou nádorovou cf-DNA od pozadí „normální“ cf-DNA v krevním oběhu a tím umožňuje vyšší diagnostickou specifitu ve srovnání s pouhým kvantitativním stanovením celkového množství cf-DNA [19].

Solidní nádory

Kolorektální karcinom

V ČR je kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC) u obou pohlaví dru-

hým nejčastějším nádorovým onemocněním. Ročně je nově diagnostikováno kolem 8 000 pacientů a zhruba polovina z nich na něj umírá. U mužů je incidence i mortalita tohoto karcinomu vyšší než u žen [20]. V tab. 1 jsou uvedeny vybrané studie zabývající se využitím cf-DNA u tohoto onemocnění [21–40].

Kvantifikace nádorově specifické cf-DNA může představovat užitečný nástroj pro monitorování pacientů s CRC a také může sloužit při rozpoznávání vysoce rizikových pacientů. Frattini a jeho výzkumný tým zjistili, že u pacientů s CRC byly hladiny cf-DNA v periferní krvi výrazně vyšší oproti zdravým jedincům. Dále zjistili, že hladiny cf-DNA po operačním zákroku postupně klesaly a naopak jejich zvyšování bylo zaznamenáno u pacientů s metastázemi či u relapsu onemocnění [39]. Tyto výsledky jsou v souladu s poznatky jiné studie, ve které Schwarzenbach a jeho výzkumný tým uvedli, že u pacientů ve IV. stadiu CRC byly hladiny cf-DNA výrazně vysoké a během 1. linie chemoterapie docházelo k jejich poklesu [40]. Toto potvrzuje i studie, ve které bylo zjištěno, že detekovatelné množství cf-DNA v periferní krvi koreluje se stadiem nádoru. Pouze u 47 % pacientů s CRC I. stupně byly měřitelné hodnoty cf-DNA. Se zvyšujícím se stupněm progresu nemoci se hladiny cf-DNA zvyšovaly, např. u II. stupně byly hladiny měřitelné u 55 % pacientů, u IV. stupně až u 82 % z nich. Toto zjištění tedy poukazuje na fakt, že pouze měření hladiny cf-DNA v krvi pacienta by mohlo být v budoucnu použito k určení stadia progresu rakoviny. Když byly měřeny koncentrace cf-DNA u 206 pacientů v pokročilém stadiu CRC s metastázemi, bylo zjištěno, že pacienti s nižšími krevními hladinami cf-DNA dosahovali delší doby přežití [27].

Významnou genetickou změnou, kterou můžeme u pacientů s CRC v cf-DNA sledovat, jsou somatické mutace v genu *KRAS*. Tento gen je charakteristický vysokou četností mutací, které přispívají k progresi nádoru [41]. Terapeutickou možností pro pacienty s CRC je cílená biologická léčba monoklonálními protilátkami (cetuximab a panitumumab) založená na inhibici *EGFR* a signálních drah navozujících nádory. Negativ-

ním prediktorem léčebné odpovědi na anti-*EGFR* terapii u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (metastatic colorectal cancer – mCRC) jsou aktivační somatické mutace v kodonech 12. a 13. genu *KRAS*, jenž se účastní signálních kaskád spouštěných *EGFR*. V současné době je podmínkou pro indikaci cílené anti-*EGFR* terapie průkaz nemutovaného genu *KRAS* [34,36].

Přítomnost aktivačních mutací v genu *KRAS* lze také detekovat v cf-DNA odvozené z primárního nádoru a metastáz. Významná výhoda této metody je především v jejím minimálně invazivním přístupu, neboť získání vzorků nádorové tkáně biopsií pro účely genetické analýzy je obtížné [36]. V nedávné studii Bettgowda et al detekovali u 206 pacientů s mCRC přítomnost mutace v kodonu 12. nebo 13. genu *KRAS* v cf-DNA ze séra a tkání primárního nádoru. U 33 % pacientů byla v cf-DNA detekována mutovaná varianta genu, tyto mutace byly nalezeny i v primárním nádoru. Procentuální shoda mezi *KRAS* mutacemi v séru a nádorové tkáni byla 95 %. U provedeného testování detekce mutací v klinicky důležitém genu *KRAS* byla stanovena 87 % senzitivita a 99 % specifita [27]. Dále bylo zjištěno, že u 24 pacientů, kteří nejprve vykazovali dobrou reakci na léčbu anti-*EGFR* monoklonálními protilátkami, došlo později k relapsu onemocnění. U 96 % z nich došlo k rozvinutí jedné nebo více mutací v genu *KRAS* [27].

Travisoli et al se ve své studii zabývali prognostickým významem stanovení mutace v kodonu 12. genu *KRAS2* v cf-DNA ze séra 86 pacientů s CRC, kteří podstoupili léčbu. Zjištěné údaje byly následně porovnány se stavem mutací v genu *KRAS2* u primárních nádorů [28]. Pacienti s pokročilou formou nemoci a detekovanou mutací v genu *KRAS2* v séru zemřeli do 24 měsíců od provedení chirurgického zákroku. U těchto pacientů byla po chirurgické resekci detekovatelná reziduální choroba. Doba přežití byla výrazně lepší u pacientů s pokročilou formou nemoci bez mutace v genu *KRAS2*, 56 % z nich vykazovalo dobu přežití více než 24 měsíců a jeden pacient byl naživu po uplynutí 44 měsíců [25].

Pomocí PCR bylo testováno 31 sér pacientů s pokročilou formou CRC a 24 sér zdravých osob. Bodová mutace v genu *KRAS* byla detekována v cf-DNA u 12 (39 %) pacientů s CRC a ani v jednom případě u zdravých jedinců. Výsledky ukazují, že mutace v genu *KRAS* jsou snadno zjištěitelné PCR technikami v plazmě/séru pacientů s pokročilým CRC. Toto testování může představovat možný způsob detekce a monitorování CRC [26].

Karcinom plic

Karcinom plic představuje významnou skupinu nádorů u mužů v české populaci [20]. Již Leon et al ve své práci zjistili, že vyšší hodnoty cf-DNA byly patrné u pacientů s metastázemi oproti pacientům s lokalizovaným nádorem plic. Po léčbě došlo k poklesu hladin cf-DNA u 75 % pacientů [3]. Také Sozzi et al uvedli, že po operačním zákroku došlo u pacientů k postupnému poklesu hladin cf-DNA, které pak byly srovnatelné se zdravými kontrolami. Kvantifikace cf-DNA může představovat nový postup monitorování úspěšnosti chirurgických zákroků a hodnocení účinnosti chemo/radioterapie [42].

Nejčastěji jsou u karcinomu plic v cf-DNA vyšetřovány mutace v genu pro *KRAS*, *EGFR* a *p53*. Gautschi et al analyzovali celkem 180 vzorků plazmy pacientů s plicním karcinomem a zjistili významnou korelaci mezi přítomností mutace v genu *KRAS* v cf-DNA a špatnou prognózou [43]. Mutace v genu pro *EGFR* hrají významnou roli u nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC), který představuje až 80 % všech plicních malignit [44]. K prodloužení přežití pacientů s pokročilým stadiem NSCLC významně přispívá zavedení molekulárně cílené léčby tyrozinkinázovými inhibitory (TKI), které blokují aktivaci kaskády genu *EGFR*. Detekce aktivačních mutací genu *EGFR*, delece na 19. exonu a bodová mutace na 21. exonu jsou užitečné v předpovědi dobré odpovědi na léčbu TKI a progresu celkového přežití pacientů [45]. V léčbě NSCLC jsou běžně užívány TKI erlotinib a gefitinib.

Detekce mutací v genu *EGFR* v primárním nádoru vyžaduje biopsii nádoru

Tab. 2. Vybrané studie zabývající se kvantitativní a kvalitativní analýzou cf-DNA u karcinomu plic.

Změna v cf-DNA	Konkrétní gen	Počet pacientů	Senzitivita	Specifická	Reference
mutace	<i>KRAS</i>	180	–	–	[43]
mutace	<i>KRAS</i>	308	–	–	[50]
mutace	<i>KRAS</i>	246	–	–	[51]
mutace	<i>p53</i>	35	–	–	[52]
mutace	<i>EGFR</i>	49	–	–	[48]
mutace	<i>EGFR</i>	35	92 %	100 %	[49]
mutace	<i>EGFR</i>	230	–	–	[46]
mutace	<i>EGFR</i>	31	–	–	[53]
mutace	<i>EGFR</i>	54	–	–	[47]
metylace DNA	<i>APC</i>	78	–	–	[54]
metylace DNA	<i>SEPT9</i>	70	44 %	92 %	[55]
metylace DNA	<i>RASSF1A, RARB2</i>	60	87 %	75 %	[56]
metylace DNA	<i>DAPK, MGMT, GSTP</i>	76	–	–	[57]
metylace DNA	<i>p16, DAP, GSTP1, MGMT</i>	22	–	–	[58]
koncentrace cf-DNA	<i>β-actin</i>	84	75 %	86 %	[42]
koncentrace cf-DNA	<i>hTERT</i>	100	90 %	86 %	[59]
koncentrace cf-DNA	<i>hTERT</i>	151	86 %	47 %	[60]
koncentrace cf-DNA	<i>β-actin</i>	30	86 %	75 %	[61]
koncentrace cf-DNA	<i>β-actin</i>	25	48 %	100 %	[62]
LOH a MI	–	38	–	–	[42]

LOH – ztráta heterozygosity, MI – instabilita mikrosatelitů

rové tkáně, což v mnohých případech není proveditelné. Z těchto důvodů se do popředí zájmu dostává využití tekuté biopsie, detekce mutací v genu *EGFR* v cf-DNA z periferní krve, jenž představuje minimálně invazivní přístup [46]. Využitím cf-DNA se ve své studii zabývali Bai et al, kteří u 81 z 230 pacientů ve III. a IV. stadiu NSCLC detekovali přítomnost mutací v genu *EGFR*. Pacienti, u nichž byly přítomny mutace, na léčbu inhibitory geftinib reagovali mnohem lépe a vykazovali delší dobu přežití oproti pacientům, u kterých mutace v genu *EGFR* nebyly přítomny [46]. Toto zjištění potvrzuje Kuang et al, kteří prováděli studie u pacientů léčených geftinibem a erlotinibem [47]. Mack et al se zabývali účinností léčby erlotinibem a docetaxelem u pacientů s aktivačními mutacemi v genu *EGFR* a zjistili, že docetaxel nesnižoval účinnost erlotinibu [48]. V další studii bylo uvedeno, že hladiny mutant-

ních sekvencí v genu *EGFR* korelují s klinickou odpovědí pacienta. Vymizení mutace bylo detekováno u všech pacientů s částečnou nebo kompletní klinickou remisi, zatímco přetrvání mutace bylo zaznamenáno u pacientů s progresí nemoci [49]. Z uvedených poznatků tedy vyplývá, že přesná kvantifikace a citlivá detekce mutací v genu *EGFR* v cf-DNA z periferní krve by byla užitečná pro predikci léčebné odpovědi, monitorování progresu nemoci a pro včasné odhalení selhání léčby spojené se získanou rezistencí. Přehled vybraných studií zabývajících se kvantitativní a kvalitativní analýzou cf-DNA u karcinomu plic je uveden v tab. 2 [42,43,46–49,50–62].

Karcinom prsu

V ČR je karcinom prsu nejčastějším zhoubným nádorem žen, jehož četnost se za posledních 20 let zdvojnásobila [20]. Přehled vybraných studií za-

bývajících se využitím cf-DNA u tohoto onemocnění je uveden v tab. 3 [63–83].

Kohler et al ve své studii uvedli, že hladiny cf-DNA u pacientek s maligním nádorem prsu dosahovaly výrazně vyšších hodnot oproti pacientkám s benigním nádorem a zdravým ženám. Tento kvantitativní přístup by mohl sloužit k odlišení pacientek s maligním nádorem [82]. Catarino et al kvantifikovali cf-DNA pomocí PCR v reálném čase a zjistili, že naměřené koncentrace byly vyšší před operací oproti naměřeným hodnotám po operačním zákroku. Tyto výsledky prokazují, že cf-DNA by byla vhodným markerem monitorování nemoci. Hladiny navíc korelovaly se stadiem nemoci, velikostí nádoru a metastázemi do lymfatických uzlin [81].

Uvádí se, že onkogen *PIK3CA* je nejčastěji mutován u karcinomu prsu a nachází se u 40 % pacientek s touto diagnózou [84]. Ve své studii Board et al

Tab. 3. Vybrané studie zabývající se kvantitativní a kvalitativní analýzou cf-DNA u karcinomu prsu.

Změna v cf-DNA	Konkrétní gen	Počet pacientů	Senzitivita	Specifická	Reference
metylace DNA	<i>RASSF1, GPX7, RASGRF2...</i>	33	91 %	96 %	[63]
metylace DNA	<i>RASSF1A</i>	148	–	–	[64]
metylace DNA	<i>RASSF1A, APC</i>	86	–	–	[65]
metylace DNA	<i>RASSF1A, MAL, SFRP</i>	39	–	–	[66]
metylace DNA	<i>RASSF1A</i>	61	–	–	[67]
metylace DNA	<i>MDGI, PAX 5, RARβ2...</i>	20	–	–	[68]
metylace DNA	<i>BRCA1</i>	50	25 %	100 %	[69]
	<i>Era</i>		44 %	100 %	
	<i>PRB</i>		44 %	100 %	
	<i>TMS1</i>		11 %	100 %	
metylace DNA	<i>Erβ, RARβ2</i>	100	–	–	[70]
metylace DNA	<i>BRCA1, MDR1, Stratifin...</i>	30	–	–	[71]
metylace DNA	<i>APC</i>	93	17 %	100 %	[72]
	<i>GSTP1</i>		26 %	100 %	
	<i>RARB2</i>		26 %	92 %	
	<i>RASSF1A</i>		32 %	95 %	
	všechny geny společně		62 %	87 %	
mutace	<i>PIK3CA</i>	76	–	–	[73]
mutace	<i>PIK3CA</i>	109	–	–	[74]
mutace	<i>p53</i>	46	–	–	[75]
amplifikace	<i>HER2</i>	130	–	–	[76]
amplifikace	<i>HER2</i>	50	–	–	[77]
LOH a MI	–	71	–	–	[78]
LOH	–	388	–	–	[79]
koncentrace cf-DNA	–	94	93 %	67 %	[80]
koncentrace cf-DNA	–	175	–	–	[81]
koncentrace cf-DNA	–	52	81 %	69 %	[82]
koncentrace cf-DNA	–	65	–	–	[83]

LOH – ztráta heterozygoty, MI – instabilita mikrosatelitů

srovnávali přítomnost této mutace v cf-DNA u 46 pacientek s metastázemi a u 30 pacientek s lokalizovaným nádorem. Zjistili, že tato mutace byla nalezena v 13 ze 46 vzorků plazmy (28%) a v 10 ze 46 vzorků sér (21%) pacientek s metastázemi, ale ani v jednom případě u pacientek s lokalizovaným operabilním nádorem [73]. V jiné studii byla tato mutace v cf-DNA detekována téměř u 30 % pacientek v pokročilém stadiu karcinomu prsu [74]. Tyto poznatky jasně ukazují, že detekce mutace v genu

pro *PIK3CA* v cf-DNA je podstatně vyšší u pokročilejších forem nemoci.

K dalším genetickým změnám s potenciálním uplatněním při vyšetřování karcinomu prsu patří nestabilita mikrosatelitů a ztráta heterozygotnosti DNA [78,79]. V nedávné studii bylo prokázáno, že změny v nádorově supresorových genech *TIG1*, *PTEN*, *CCND2*, *RB1* a *BRCA1* v cf-DNA jsou spojovány s agresivnější formou karcinomu. Zejména LOH markeru D12S1725 v genu *CCND2* se může stát významným indiká-

torem nepříznivé prognózy [79]. Dehan et al ve své práci uvedli, že epigenetické změny jsou v nádorových buňkách změnami konstantními a mají podstatný vliv na časnou kancerogenezi a progresi nemoci [85]. Nejvíce zkoumanou epigenetickou změnou je metylace DNA, např. hypermetylace v genu *RASSF1A* a *APC* jsou spojovány s horší prognózou [41]. Detekce metylovaných míst v cf-DNA představuje potenciální možnost posouzení stupně rizika pacientek s karcinomem prsu.

Tab. 4. Vybrané studie zabývající se analýzou cf-DNA u pacientů s hematologickými malignitami.

Malignita	Stanovení	Počet pacientů	Senzitivita	Specifická	Reference
HL	koncentrace cf-DNA	45	73 %	71 %	[86]
HL	mutace v genu <i>POLR2</i>	43	–	–	[87]
non-HL	přestavba v genu <i>IGH</i>	110	–	–	[88]
non-HL	koncentrace cf-DNA	97	70 %	71 %	[86]
non-HL	mutace v genu <i>p53</i>	20	–	–	[89]
non-HL	přestavba v genu <i>IgH</i> a <i>TCRγ</i>	360	–	–	[90]
non-HL	přestavba v genu <i>IGH</i> a <i>IGK</i>	17	–	–	[91]
non-HL	fúze genů <i>NPM-ALK</i> mutace v genu <i>POLR2</i>	158	–	–	[87]
non-HL	přestavba v genu <i>IGH</i>	14	–	–	[92]
MM	přestavba v genu <i>IGH</i>	9	–	–	[93]
MM	přestavba v genu <i>IGH</i>	17	–	–	[94]
ALL	přestavba v genu <i>IGH</i> a <i>TCR</i>	21	–	–	[95]
AL	koncentrace cf-DNA	60	–	–	[96]
AML	koncentrace cf-DNA	66	–	–	[97]
AML	mutace v genu <i>NPM</i>	100	–	–	[98]

HL – Hodgkinův lymfom, non-HL – non-Hodgkinův lymfom, MM – mnohočetný myelom, ALL – akutní lymfoblastická leukemie, AL – akutní leukemie, AML – akutní myeloidní leukemie

Hematologické malignity

V případě hematologických malignit jsou poznatky ohledně využití cf-DNA na experimentální úrovni. Přehled studií zabývajících se využitím cf-DNA u vybraných hematologických malignit je uveden v tab. 4 [86–98].

Několik studií bylo provedeno např. u B buněčných malignit. U pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem a akutní lymfoblastickou leukémií byla v cf-DNA detekována přestavba těžkého imunoglobulinového řetězce. Nádorově odvozený klon DNA CDRIII byl nalezen v periferní krvi 52 (47 %) ze 110 pacientů. Z následně provedených odběrů byla patrná korelace mezi přetrvávajícím nádorově specifickým klonem DNA v séru/plazmě a rezistencí k léčbě nebo brzkým relapsem nemoci. Výsledky ukazují, že nádorově specifická cf-DNA může být detekována z periferní krve většiny pacientů s B buněčnými malignitami a může sloužit jako nový marker monitorování odpovědi na léčbu [88].

Také v jiné studii byla stanovena nádorová cf-DNA u pacientů s agresivním B bu-

něčným non-Hodgkinovým lymfomem. U všech pacientů byl nalezen alespoň jeden dominantní nádorový klon v době diagnózy. S využitím nové techniky sekvenování byli autoři schopni identifikovat nádorový klon u 94 % pacientů s velkým difúzním B buněčným lymfomem a velkým mediastinálním B buněčným lymfomem. U 81 % těchto pacientů byla detekovatelná hladina cf-DNA nádorového klonu v séru či mononukleárních buňkách periferní krve [91].

Další hematologickou malignitou, u které bylo testováno využití cf-DNA, je mnohočetný myelom (multiple myeloma – MM). O tomto onemocnění byl na konferenci American Society of Hematology (ASH) prezentován abstrakt, který pojednával o cf-DNA nesoucí specifickou sekvenci IgH klonu odvozeného od plazmatických buněk kostní dřeně. U pacientů byly detekovány přestavby v cf-DNA v periferní krvi. Bylo zjištěno, že po nasazení kombinované chemoterapie hladiny cf-DNA klesaly, hodnoty byly však v krvi tak nízké, že výsledky byly limitované citlivostí testu [93].

I přes významné pokroky v léčebných postupech dochází u nejméně 50 % pacientů s MM k relapsu onemocnění. Z těchto důvodů je hledán vhodný minimálně invazivní marker z periferní krve umožňující časnou detekci molekulárního relapsu, a tím i zahájení léčby. I na našem pracovišti probíhá výzkum klinického využití cf-DNA v monitorování minimální reziduální choroby u pacientů s MM. Výsledky studie byly prezentovány na mezinárodní konferenci ASH v roce 2014. Kromě jiného se ukázalo, že nejpočetněji byly v séru zastoupeny DNA frakce o délce 180–220 bp, zatímco delší fragmenty byly častěji přítomny ve vzorcích odebraných v různých časových bodech léčby [94].

Závěr

Detekce cf-DNA neboli tzv. tekutá biopsie (liquid biopsy) představuje nový, minimálně invazivní nástroj nabízející nové možnosti v diagnostice různých druhů maligních nádorů. Cf-DNA skýtá obrovský potenciál v časném rozpoznání nádorů, v prognóze a monitorování ne-

moci. Představuje zejména možnost vytvoření personalizované medicíny, a tím zlepšení kvality života pacientů. Stále je však nutné provedení dalších studií s větší kohortou pacientů, které povedou ke zlepšení klinického využití cf-DNA.

Literatura

- Jahr S, Hentze H, Englisch S et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001; 61(4): 1659–1665.
- Mandel P, Metais P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme. *C R Seances Soc Biol Fil* 1948; 142(3–4): 241–243.
- Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM et al. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res* 1977; 37(3): 646–650.
- Anker P, Stroun M. Circulating DNA in plasma or serum. *Medicina (B Aires)* 2000; 60(5 Pt 2): 699–702.
- Stroun M, Lyautey J, Lederrey C et al. About the possible origin and mechanism of circulating DNA: apoptosis and active DNA release. *Clin Chim Acta* 2001; 313(1–2): 139–142.
- Zeerleder S. The struggle to detect circulating DNA. *Crit Care* 2006; 10(3): 142.
- Rumore PM, Steinman CR. Endogenous circulating DNA in systemic lupus erythematosus. Occurrence as multimeric complexes bound to histone. *J Clin Invest* 1990; 86(1): 69–74.
- Zeerleder S, Zwart B, Wuillemin WA et al. Elevated nucleosome levels in systemic inflammation and sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(7): 1947–1951.
- Lo YMD, Rainer TH, Chan LYS et al. Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients. *Clin Chem* 2000; 46(3): 319–323.
- Rainer TH, Wong LK, Lam W et al. Prognostic use of circulating plasma nucleic acid concentrations in patients with acute stroke. *Clin Chem* 2003; 49(4): 562–569.
- Shapiro B, Chakrabarty M, Cohn EM et al. Determination of circulating DNA levels in patients with benign or malignant gastrointestinal disease. *Cancer* 1983; 51(11): 2116–2120.
- Holdenrieder S, Stieber P, Chan LY et al. Cell-free DNA in serum and plasma: comparison of ELISA and quantitative PCR. *Clin Chem* 2005; 51(8): 1544–1546.
- Diehl F, Li M, Dressman D et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(45): 16368–16373.
- Stroun M, Maurice P, Vasioukhin V et al. The origin and mechanism of circulating DNA. *Ann NY Acad Sci* 2000; 906: 161–168.
- Jung K, Fleischhacker M, Rabien A. Cell-free DNA in the blood as a solid tumor biomarker – a critical appraisal of the literature. *Clin Chim Acta* 2010; 411(21–22): 1611–1624.
- Esposito A, Bardelli A, Criscitiello C et al. Monitoring tumor-derived cell-free DNA in patients with solid tumors: clinical perspectives and research opportunities. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(5): 648–655. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.10.003.
- Fiegl H, Millinger S, Mueller-Holzner E et al. Circulating tumor-specific DNA: a marker for monitoring efficacy of adjuvant therapy in cancer patients. *Cancer Res* 2005; 65(4): 1141–1145.
- Gall TM, Frampton AE, Krell J et al. Cell-free DNA for the detection of pancreatic, liver and upper gastrointestinal cancers: has progress been made? *Future Oncol* 2013; 9(12): 1861–1869. doi: 10.2217/fon.13.152.
- Diehl F, Schmidt K, Choti MA et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14(9): 985–990. doi: 10.1038/nm.1789.
- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al (eds). *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [monografie na Internetu]. Brno: Masarykova univerzita; 2005 [citováno 1. března 2015]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>.
- Leung WK, To KF, Man EP et al. Quantitative detection of promoter hypermethylation in multiple genes in the serum of patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(10): 2274–2279.
- Wallner M, Herbst A, Behrens A et al. Methylation of serum DNA is an independent prognostic marker in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(24): 7347–7352.
- Lofton-Day C, Model F, Devos T et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening. *Clin Chem* 2008; 54(2): 414–423.
- deVos T, Tetzner R, Model F et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin Chem* 2009; 55(7): 1337–1346. doi: 10.1373/clinchem.2008.115808.
- Lefebvre B, Charbonnier F, Di Fiore F et al. Prognostic value of circulating mutant DNA in unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2010; 251(2): 275–280. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c35c87.
- Kopreski MS, Benko FA, Kwee C et al. Detection of mutant K-ras DNA in plasma or serum of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1997; 76(10): 1293–1299.
- Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014; 6(224): 224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094.
- Trevisiol C, Di Fabio F, Nascimben R et al. Prognostic value of circulating KRAS2 gene mutations in colorectal cancer with distant metastases. *Int J Biol Markers* 2006; 21(4): 223–228.
- Wong AL, Lim JS, Sinha A et al. Tumour pharmacodynamics and circulating cell free DNA in patients with refractory colorectal carcinoma treated with regorafenib. *J Transl Med* 2015; 13(1): 57. doi: 10.1186/s12967-015-0405-4.
- Diehl F, Li M, Dressman D et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(45): 16368–16373.
- Ito T, Kaneko K, Makino R et al. Clinical significance in molecular detection of p53 mutation in serum of patients with colorectal carcinoma. *Oncol Rep* 2003; 10(6): 1937–1942.
- Lindfors U, Zetterquist H, Papadogiannakis N et al. Persistence of K-ras mutations in plasma after colorectal tumor resection. *Anticancer Res* 2005; 25(1B): 657–661.
- Kuo YB, Chen JS, Fan CW et al. Comparison of KRAS mutation analysis of primary tumors and matched circulating cell-free DNA in plasmas of patients with colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2014; 433: 284–289.
- Morgan SR, Whiteley J, Donald E et al. Comparison of KRAS mutation assessment in tumor DNA and circulating free DNA in plasma and serum samples. *Clin Med Insights Pathol* 2012; 5: 15–22. doi: 10.4137/CPath.58798.
- Spindler KL, Pallisaard N, Andersen RF et al. Circulating free DNA as biomarker and source for station detection in metastatic colorectal cancer. *PLoS One* 2015; 10(4): e0108247. doi: 10.1371/journal.pone.0108247.
- Diaz LA Jr, Williams RT, Wu J et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012; 486(7404): 537–540. doi: 10.1038/nature11219.
- Spindler KL, Pallisaard N, Vogelius I et al. Quantitative cell-free DNA, KRAS, and BRAF mutations in plasma from patients with metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab and irinotecan. *Clin Cancer Res* 2012; 18(4): 1177–1185. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0564.
- Mouliere F, El Messaoudi S, Gongora C et al. Circulating cell-free DNA from colorectal cancer patients may reveal high KRAS or BRAF mutation load. *Transl Oncol* 2013; 6(3): 319–328.
- Frattini M, Gallino G, Signoroni S. Quantitative analysis of plasma DNA in colorectal cancer patients: a novel prognostic tool. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1075: 185–190.
- Schwarzenbach H, Stoecklacher J, Pantel K et al. Detection and monitoring of cell-free DNA in blood of patients with colorectal cancer. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1137: 190–196. doi: 10.1196/annals.1448.025.
- De Roox W, Biesmans B, De Schutter J et al. Clinical biomarkers in oncology: focus on colorectal cancer. *Mol Diagn Ther* 2009; 13(2): 103–114. doi: 10.2165/01250444-200913020-00004.
- Sozzi G, Conte D, Mariani L et al. Analysis of circulating tumor DNA in plasma at diagnosis and during follow-up of lung cancer patients. *Cancer Res* 2001; 61(12): 4675–4678.
- Gautschi O, Huegli B, Ziegler A et al. Origin and prognostic value of circulating KRAS mutations in lung cancer patients. *Cancer Lett* 2007; 254(2): 265–273.
- Govindan R, Page N, Morgensztern D et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4539–4544.
- Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 2009; 28 (Suppl 1): S24–S31. doi: 10.1038/nc.2009.198.
- Bai H, Mao L, Wang HS et al. Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in Chinese patients with stages IIIB to IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(16): 2653–2659. doi: 10.1200/JCO.2008.17.3930.
- Kuang Y, Rogers A, Yeap BY et al. Noninvasive detection of EGFR T790M in gefitinib or erlotinib resistant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(8): 2630–2636. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2592.
- Mack PC, Holland WS, Burich RA et al. EGFR mutations detected in plasma are associated with patient outcomes in erlotinib plus docetaxel-treated non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(12): 1466–1472. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181bbf239.
- Young TK, Chan KC, Mok TS et al. Single-molecule detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by microfluidics digital PCR in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15(6): 2076–2084. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2622.
- Camps C, Jantus-Lewintre E, Cabrera A et al. The identification of KRAS mutations at codon 12 in plasma DNA is not a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2011; 72(3): 365–369. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.09.005.
- Nygaard AD, Garm Spindler KL, Pallisaard N et al. The prognostic value of KRAS mutated plasma DNA in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 79(3): 312–317. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.11.016.
- Gonzalez R, Silva JM, Sanchez A et al. Microsatellite alterations and TP53 mutations in plasma DNA of small-cell lung cancer patients: follow-up study and prognostic significance. *Ann Oncol* 2000; 11(9): 1097–1104.
- Brevet M, Johnson ML, Azzoli CG et al. Detection of EGFR mutations in plasma DNA from lung cancer patients by mass spectrometry genotyping is predictive of tumor EGFR status and response to EGFR inhibitors. *Lung Cancer* 2011; 73(1): 96–102. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.10.014.
- Pan SY, Xie EF, Shu YQ et al. Methylation quantification of adenomatous polyposis coli (APC) gene promoter in plasma of lung cancer patients. *Ai Zheng* 2009; 28(4): 384–389.
- Powrózek T, Krawczyk P, Kucharczyk T et al. Septin 9 promoter region methylation in free circulating

- DNA-potential role in noninvasive diagnosis of lung cancer: preliminary report. *Med Oncol* 2014; 31(4): 917. doi: 10.1007/s12032-014-0917-4.
56. Ponomaryova AA, Rykova EY, Cherdyntseva NV et al. Potentialities of aberrantly methylated circulating DNA for diagnostics and post-treatment follow-up of lung cancer patients. *Lung Cancer* 2013; 81(3): 397–403. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.05.016.
57. Hoffmann AC, Kaifi JT, Vallböhmer D et al. Lack of prognostic significance of serum DNA methylation of DAPK, MGMT, and GSTP1 in patients with non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 2009; 100(5): 414–417. doi: 10.1002/jso.21348.
58. Esteller M, Sanchez-Céspedes M, Rosell R et al. Detection of aberrant promoter hypermethylation of tumor suppressor genes in serum DNA from non-small cell lung cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59(1): 67–70.
59. Sozzi G, Conte D, Leon M et al. Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3902–3908.
60. Paci M, Maramotti S, Bellesia E et al. Circulating plasma DNA as diagnostic biomarker in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 64(1): 92–97. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.07.012.
61. Szpechcinski A, Dancewicz M, Kopinski P et al. Real-time PCR quantification of plasma DNA in non-small cell lung cancer patients and healthy controls. *Eur J Med Res* 2009; 14 (Suppl 4): 237–240.
62. Herrera LJ, Raja S, Gooding WE et al. Quantitative analysis of circulating plasma DNA as a tumor marker in thoracic malignancies. *Clin Chem* 2005; 51(1): 113–118.
63. Fackler MJ, Lopez Bujanda Z, Umbricht C et al. Novel methylated biomarkers and a robust assay to detect circulating tumor DNA in metastatic breast. *Cancer Res* 2014; 74(8): 2160–2170.
64. Fiegl H, Millinger S, Mueller-Holzner E et al. Circulating tumor-specific DNA: a marker for monitoring efficacy of adjuvant therapy in cancer patients. *Cancer Res* 2005; 65(4): 1141–1145.
65. Muller HM, Widschwendter A, Fiegl H et al. DNA methylation in serum of breast cancer patients: an independent prognostic marker. *Cancer Res* 2003; 63(22): 7641–7645.
66. Agostini M, Enzo MV, Bedin C et al. Circulating cell-free DNA: a promising marker of regional lymphonode metastasis in breast cancer patients. *Cancer Biomark* 2012; 11(2–3): 89–98.
67. Yazici H, Terry MB, Cho YH et al. Aberrant methylation of RASSF1A in plasma DNA before breast cancer diagnosis in the Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(10): 2723–2725. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1237.
68. Liggett TE, Melnikov AA, Marks JR et al. Methylation patterns in cell-free plasma DNA reflect removal of the primary tumor and drug treatment of breast cancer patients. *Int J Cancer* 2011; 128(2): 492–499. doi: 10.1002/ijc.25363.
69. Mirza S, Sharma G, Prasad CP et al. Promoter hypermethylation of TMS1, BRCA1, ERalpha and PRB in serum and tumor DNA of invasive ductal breast carcinoma patients. *Life Sci* 2007; 81(4): 280–287.
70. Mirza S, Sharma G, Parshad R et al. Clinical significance of promoter hypermethylation of ERβ and RARβ2 in tumor and serum DNA in Indian breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(9): 3107–3115. doi: 10.1245/s10434-012-2323-5.
71. Sharma G, Mirza S, Parshad R et al. DNA methylation of circulating DNA: a marker for monitoring efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Tumour Biol* 2012; 33(6): 1837–1843. doi: 10.1007/s13277-012-0443-y.
72. Hoque MO, Feng Q, Toure P et al. Detection of aberrant methylation of four genes in plasma DNA for the detection of breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(26): 4262–4269.
73. Board RE, Wardley AM, Dixon JM et al. Detection of PIK3CA mutations in circulating free DNA in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(2): 461–467. doi: 10.1007/s10549-010-0747-9.
74. Higgins MJ, Jelovac D, Barnathan E et al. Detection of tumor PIK3CA status in metastatic breast cancer using peripheral blood. *Clin Cancer Res* 2012; 18(12): 3462–3469.
75. Shao ZM, Wu J, Shen ZZ et al. p53 mutation in plasma DNA and its prognostic value in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001; 7(8): 2222–2227.
76. Page K, Hava N, Ward B et al. Detection of HER2 amplification in circulating free DNA in patients with breast cancer. *Br J Cancer* 2011; 104(8): 1342–1348. doi: 10.1038/bjc.2011.89.
77. Bechmann T, Andersen RF, Pallisgaard N et al. Plasma HER2 amplification in cell-free DNA during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(6): 995–1003. doi: 10.1007/s00432-013-1413-5.
78. Shaw JA, Smith BM, Walsh T et al. Microsatellite alterations plasma DNA of primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000; 6(3): 1119–1124.
79. Schwarzenbach H, Eichelscher C, Kropidlowski J et al. Loss of heterozygosity at tumor suppressor genes detectable on fractionated circulating cell-free tumor DNA as indicator of breast cancer progression. *Clin Cancer Res* 2012; 18(20): 5719–5730. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0142.
80. Huang ZH, Li LH, Hua D. Quantitative analysis of plasma circulating DNA at diagnosis and during follow-up of breast cancer patients. *Cancer Lett* 2006; 243(1): 64–70.
81. Catarino R, Ferreira MM, Rodrigues H et al. Quantification of free circulating tumor DNA as a diagnostic marker for breast cancer. *DNA Cell Biol* 2008; 27(8): 415–421. doi: 10.1089/dna.2008.0744.
82. Kohler C, Radpour R, Barekati Z et al. Levels of plasma circulating cell free nuclear and mitochondrial DNA as potential biomarkers for breast tumors. *Mol Cancer* 2009; 8: 105. doi: 10.1186/1476-4598-8-105.
83. Nicolini C, Ens C, Cerutti T et al. Elevated level of cell free plasma DNA is associated with advanced stage breast cancer and metastasi. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(11): 277–278. doi: 10.1515/cclm-2013-0120.
84. Campbell IG, Russell SE, Choong DY et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64(21): 7678–7681.
85. Dehan P, Kustermans G, Guenin S et al. DNA methylation and cancer diagnosis: new methods and applications. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9(7): 651–657. doi: 10.1586/erm.09.53.
86. Hohaus S, Giachelia M, Massini G et al. Cell-free circulating DNA in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 2009; 20(8): 1408–1413. doi: 10.1093/annonc/mdp006.
87. Mussolin L, Burnelli R, Pilon M et al. Plasma cell-free DNA in paediatric lymphomas. *J Cancer* 2013; 4(4): 323–329. doi: 10.7150/jca.6226.
88. Frickhofen N, Müller E, Sandherr M et al. Rearranged Ig heavy chain DNA is detectable in cell-free blood samples of patients with B-cell neoplasia. *Blood* 1997; 90(12): 4953–4960.
89. Hosny G, Farahat N, Hainaut P. TP53 mutations in circulating free DNA from Egyptian patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Lett* 2009; 275(2): 234–239. doi: 10.1016/j.canlet.2008.10.029.
90. Zhong L, Huang WF. Better detection of Ig heavy chain and TCRγ gene rearrangement in plasma cell-free DNA from patients with non-Hodgkin lymphoma. *Neoplasma* 2010; 57(6): 507–511.
91. Armand P, Oki Y, Neuberg DS et al. Detection of circulating tumour DNA in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2013; 163(1): 123–126. doi: 10.1111/bjh.12439.
92. He J, Wu J, Jiao Y et al. IgH gene rearrangements as plasma biomarkers in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Oncotarget* 2011; 2(3): 178–185.
93. Kurlander R, Li Y, Stetler-Stevenson M et al. Evaluation of circulating cell-free VDJ DNA as a marker for monitoring patients with multiple myeloma (MM) during treatment with carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone. In: American Society of Hematology 2013 Annual Meeting. Abstr. 1868 (Poster Presentation).
94. Kubiczкова-Besse L, Drandi D, Sedlarikova L et al. Cell-free DNA for minimal residual disease monitoring in multiple myeloma. In: American Society of Hematology 2014 Annual Meeting. Abstract 3423 (Poster Presentation).
95. Schwarz AK, Stanulla M, Cario G et al. Quantification of free total plasma DNA and minimal residual disease detection in the plasma of children with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2009; 88(9): 897–905. doi: 10.1007/s00277-009-0698-6.
96. Gao YJ, He YJ, Yang ZL et al. Increased integrity of circulating cell-free DNA in plasma of patients with acute leukemia. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(11): 1651–1656. doi: 10.1515/CCLM.2010.311.
97. Jiang Y, Pan SY, Xia WY et al. Dynamic monitoring of plasma circulating DNA in patients with acute myeloid leukemia and its clinical significance. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2012; 20(1): 53–56.
98. Quan J, Gao YJ, Yang ZL et al. Quantitative detection of circulating nucleophosmin mutations DNA in the plasma of patients with acute myeloid leukemia. *Int J Med Sci* 2015; 12(1): 17–22. doi: 10.7150/ijms.10144.

Možnosti inhibice receptoru pro epidermální růstový faktor u karcinomu anu

The Possibility of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Anal Cancer

Richter I.¹, Dvořák J.², Jirásek T.³, Bartoš J.¹

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

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

³ Oddělení patologie, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Souhrn

Karcinom anu patří mezi vzácná nádorová onemocnění. Standardem v léčbě lokálního a lokálně pokročilého onemocnění je konkomitantní chemoradioterapie založená na kombinaci mitomycinu C a 5-fluorouracilu. Tato léčba je ale zatížená významnou morbiditou. S rozvojem molekulární biologie se hledají nové léčebné strategie. Expresce receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) je u karcinomu anu nalezena v 55–100 % případů. Některé studie také demonstrovaly, že *KRAS* mutace, jako marker rezistence k antiEGFR terapii, je u karcinomu anu vzácná. Přehledový článek se zabývá aktuálním pohledem na možnosti antiEGFR terapie u pokročilého a metastatického karcinomu anu.

Klíčová slova

karcinom anu – chemoradioterapie – monoklonální protilátky – receptor pro epidermální růstový faktor

Summary

Anal cancer is a relatively rare tumour. In local and locally advanced disease, concomitant chemoradiation based on mitomycin C and 5-fluorouracil, remains golden standard of treatment. However, this treatment is associated with significant morbidity. With the developing of molecular biology, new treatment strategies can be investigated. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in anal cancer is observed in 55–100% of cases. Some studies demonstrated that *KRAS* mutations, mechanism marker of resistance to antiEGFR therapy, are rare in anal cancer. This paper presents current view on the possibilities of antiEGFR therapy in locally advanced and metastatic anal cancer.

Key words

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

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, Ph.D.

Onkologické oddělení

Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Husova 10

460 63 Liberec

e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 3. 2015

Přijato/Accepted: 29. 4. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015260>

Úvod

Karcinom anu patří mezi méně častá onkologická onemocnění. Představuje 1–2 % všech malignit gastrointestinálního traktu [1]. Histologicky se nejčastěji vyskytuje spinocelulární karcinom, na rozvoji kterého se z 80–85 % podílí infekce lidským papilomavirem [2]. K základním prognostickým faktorům řadíme klinické stadium, stav postižení regionálních lymfatických uzlin, nádorový grading, lokalizaci nádoru, pohlaví, dávku radioterapie na oblast tumoru a spádových lymfatických uzlin [3]. Základní léčebnou modalitou lokálního a lokálně pokročilého karcinomu anu je konkomitantní chemoradioterapie, která umožňuje zachovat funkce svěrače s lepší kvalitou života. Problémem chemoradioterapie je vysoká toxicita léčby vyžadující adekvátní podpurnou léčbu. U 10–20 % pacientů dochází k rozvoji diseminace onemocnění, kde je léčebnou možností podání paliativní chemoterapie. Léčebné výsledky těchto pacientů, podobně i pacientů s lokální recidivou onemocnění nejsou uspokojivé. S rozvojem molekulární biologie se hledají další prognostické a prediktivní faktory s cílem zlepšit léčebné výsledky a léčbu více individualizovat. Mezi nejvíce studované patří signální dráha receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Přehledový článek přináší aktuální pohled na léčebnou strategii karcinomu anu a na možnost využití antiEGFR terapie u této nemoci.

Současné možnosti léčby karcinomu anu

Indikace léčby by měla vycházet jednak z rozsahu onemocnění, jednak nutno zvážit i faktory na straně pacienta, jako jsou celkový stav, přítomnost komorbidit či preference nemocného. Před zahájením léčby je vhodné pacienta konzultovat v rámci multidisciplinárního týmu. Chirurgickou léčbu (lokální excize) jako primární léčebnou modalitu lze indikovat u pacientů s dobře diferencovaným karcinomem análního kraje, velikosti do 2 cm a v případě, že je možné provést excizi s adekvátním okrajem alespoň 5 mm. V léčbě pokročilejších nádorů nebo nádorů v oblasti análního kanálu byla v minulosti standardním po-

stupem mutilující abdominoperineální amputace s nutností trvalé kolostomie. Pět let od operace přežívalo 40–70 % pacientů [4]. V roce 1974 Nigro et al pozorovali kompletní remisi u pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií [5]. Od té doby proběhlo několik studií II. fáze a šest randomizovaných studií III. fáze, na podkladě kterých dnes představuje konkomitantní chemoradioterapie základní léčebnou modalitu karcinomu anu. Na druhé straně ale dosud nebyla publikovaná prospektivní randomizovaná studie, která by hodnotila konkomitantní chemoradioterapii s chirurgickým výkonem. Konkomitantní chemoradioterapie prokázala účinnost i u pacientů v prvním klinickém stadiu [6]. Klinické studie první generace hodnotily přínos konkomitantní chemoradioterapie ve srovnání se samostatnou radioterapií. Studie ACT I a EORTC 22861 prokázaly vyšší procento kompletní remise, nižší výskyt lokální recidivy u pacientů s konkomitantní chemoradioterapií než u pacientů léčených radioterapií samotnou. Pětileté celkové přežití (overall survival – OS) bylo beze změn [7,8]. V roce 2010 prezentovaná analýza studie ACT I se sledováním pacientů po 13 letech prokázala lepší OS pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií. Medián OS byl 7,6 roku u pacientů v ramenu s konkomitantní chemoradioterapií, medián OS pacientů léčených samotnou radioterapií byl 5,4 roku [9]. Jako režim chemoterapie byla použita kombinace mitomycinu a 5-fluorouracilu (5-FU). Klinické studie druhé generace potvrdily lepší výsledky kombinace mitomycinu a 5-FU než samotné chemoterapie 5-FU. Klinická studie III. fáze potvrdila při aplikaci kombinované chemoterapie nižší výskyt kolostomie, delší přežití bez známek recidivy ve čtyřech letech. OS bylo beze změn. Toxicita léčby byla významně vyšší při kombinaci cytostatik [10]. Klinické práce další generace se snažily hodnotit i možný význam dalších cytostatik, především cisplatinu jako cytostatika se silným radiosenzibilizujícím účinkem. Dále byly diskutovány i možnosti neoadjuvantní chemoterapie před či udržovací chemoterapie po chemoradioterapii. Klinická studie RTOG 98–11 prokázala

vyšší procento pětiletého OS (78,2 vs. 70,5 %) a pětiletého přežití bez známek recidivy (67,7 vs. 57,9 %) při užití kombinace mitomycin/5-FU ve srovnání s cisplatinou/5-FU. Hematologická toxicita byla vyšší u pacientů léčených mitomycinem [11]. Rozsáhlejší studie ACT II neprokázala významnější rozdíl mezi mitomycinem a cisplatinou [12]. Na podkladě obou studií lze konstatovat, že substituce mitomycinu cisplatinou neprokázala lepší léčebné výsledky ve smyslu procenta kompletní remise, lokální kontroly či OS. Studie také neprokázaly význam neoadjuvantní chemoterapie před zahájením chemoradioterapie ani význam udržovací chemoterapie po ukončení chemoradioterapie. Kapecitabin je akceptovaná alternativa 5-FU v léčbě colorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) [13–16]. V léčbě karcinomu anu bylo hodnoceno 58 pacientů retrospektivně léčených kapecitabinem a 47 pacientů léčených 5-FU. Nebyly prokázány odlišné léčebné výsledky, podobně jako i v další retrospektivní studii [17,18]. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) doporučuje jako možnou alternativu kombinaci kapecitabinu s mitomycinem ke kombinaci mitomycin/5-FU. Minimální dávka radioterapie představuje 45–50 Gy na oblast primárního nádoru pro tumory T1–2 N0. U pokročilejších stadií (T3–4 nebo v případě postižení lymfatických uzlin) je doporučeno navýšení dávky o 9–14 Gy [19]. Problémem konkomitantní chemoradioterapie je vysoký výskyt akutní toxicity léčby. Výše zmíněné klinické studie RTOG 98–11 a ACT II prokázaly akutní toxicitu stupně III a IV v 72–74 %. Jednalo se nejčastěji o kožní, hematologickou a gastrointestinální toxicitu [11,12]. Příčinou je množství citlivých tkání v ozařovacím objemu (střevní sliznice, rektum, močový měchýř, perineum, zevní genitál, hlavice stehenních kostí). Toleranci léčby lze zlepšit využitím moderních ozařovacích technik, jak potvrdila dozimetrická studie, která prokázala nižší dávkové zatížení kritických orgánů při využití techniky radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity modulated radiation therapy – IMRT) ve srovnání s konvenční technikou radioterapie [20]. Teoreticky předpoklad

výhody IMRT potvrdila prospektivní klinická studie II. fáze RTOG 0529 se snížením procenta hematologické toxicity stupně II–IV, gastrointestinální toxicity stupně III–IV a kožní toxicity stupně III–IV při využití techniky IMRT [21]. Navzdory účinnosti chemoradioterapie lze pozorovat lokální selhání léčby asi u 10–30 % pacientů [22]. Tato skupina pacientů by měla být indikována k záchranné abdominoperineální amputaci. Před tímto mutilujícím výkonem je vhodné provést histologickou verifikaci [23]. Zhruba u 10–20 % pacientů se objeví vzdálená diseminace onemocnění. Nejčastějším místem výskytu metastáz jsou játra, plíce a extrapánevní lymfatické uzliny [24]. U pacientů v dobrém výkonnostním stavu lze zvážit podání paliativní chemoterapie, nejčastěji v režimu cisplatina a 5-FU. Multicentrická studie fáze II se snaží hodnotit i kombinaci karboplatiny s paklitaxelem. S rozvojem molekulární biologie se hledají další možné prediktivní a prognostické faktory s cílem zlepšit léčebné výsledky a více individualizovat terapii karcinomu anu. Mezi nejčastěji studované patří dráha EGFR.

EGFR a jeho význam u karcinomu anu

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR, HER1, erbB-1) je 170 kDa vážící transmembránový glykoprotein [25]. Je složen z 1 186 aminokyselin. Jeho produkce je kódovaná genem *EGFR1*, který je uložen na krátkém ramínku 7. chromozomu (7p12). EGFR patří do rodiny erb-B tyrozinkinázových 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 tyrozinkinázovou aktivitu [26]. Mezi ligandy EGFR patří epidermální růstový faktor (EGF), amphiregulin, epiregulin, transformující růstový faktor alfa (TGF α), betacellulin, heparin-binding EGF (HB-EGF) [27]. EGFR může být také aktivován ionizujícím zářením. 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 tyrozinkinázové domény. Ta aktivuje cytoplazmatické transdukční proteinové kaskády, které indukují buněčnou proliferaci, akceleraci buněčné repopulace a inhibují apoptózu [28]. EGFR hraje důležitou roli při zachování normální funkce a reparace zdravých epidermálních tkání. Zvýšená aktivita EGFR je popsána u mnoha zhoubných nádorů. Aktivace EGFR na povrchu nádorových buněk je spojená s agresivnějším chováním nádorových buněk a horší odpovědí na radioterapii nebo chemoterapii [29,30]. Zvýšená exprese EGFR také zvyšuje motilitu nádorových buněk [31]. Radiobiologické studie potvrzují EGFR kritickou úlohu cytoprotektivních a pro-proliferativních reakcí nádorových buněk po ozáření. Na podkladě daných skutečností lze předpokládat, že indukované zvýšení exprese EGFR po radioterapii souvisí z akcelerovanou repopulací nádorových buněk [32,33]. Zvýšení nádorové repopulace v průběhu radioterapie vede k obnově klonogenních nádorových buněk, čímž působí kontraproduktivně vůči samotné léčbě zářením [34–36]. U karcinomu anu byla prokázána zvýšená exprese EGFR v 55–100 % [37–41]. Byla publikovaná práce, která hodnotila imunohistochemickou expresi EGFR u 43 pacientů. U 7 nebyla prokázána exprese EGFR, 7 pacientů mělo slabou expresi, 12 pacientů mělo středně silnou expresi a 17 pacientů mělo silně vyjádřenou expresi EGFR. Nebyla pozorována korelace mezi expresí EGFR a věkem pacienta nebo stupněm histologické diferenciace nádoru [42]. Na podkladě výše zmíněných skutečností je vhodné nalézt možnost inhibice funkce EGFR v průběhu onkologické léčby. První skupinu představuje možnost inhibice EGFR pomocí syntetických inhibitorů cytoplazmatické tyrozinkinázové aktivity EGFR označených jako tyrozinkinázový inhibitor (TKI). Jedná se o malé molekuly schopné prostupu cytoplazmatickou membránou. Největšího uplatnění dosáhly perorální TKI gefitinib a erlotinib. V současné době mají význam hlavně v paliativní léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu [43]. Další skupinu představují monoklonální protilátky na-

mířené proti extracelulární receptorové doméně EGFR. Největšího uplatnění dosáhl cetuximab a panitumumab, hlavně v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu (metastatic colorectal cancer – mCRC) [44–49]. S rozvojem molekulární biologie bylo zjištěno, že zásadním prediktivním faktorem pro použití anti-EGFR léčby u mCRC je stav onkogenu *KRAS*, později celého komplexu *RAS* [45,50]. Onkogeny *RAS* kódují regulační proteiny, které významně ovlivňují signální dráhu spouštěnou aktivací EGFR. Mohou se vyskytovat v nádorech buď v normální nemutované formě (wild-type), nebo v přítomnosti aktivní mutace. Tady je regulační protein *RAS* trvale aktivován bez ohledu na inhibici EGFR. Proběhlo několik studií s cílem zjistit frekvenci mutace genu *KRAS* u karcinomu anu. Tři práce hodnotily stanovení mutace *KRAS* dohromady u 146 pacientů. Ani jedno vyšetření neprokázalo výskyt mutované formy genu *KRAS* [41,42,51]. Větší práce hodnotila 193 biopsií a jenom ve třech případech byla prokázána mutace genu *KRAS* [52]. Podobně jako u spinocelulárních karcinomů anu i u spinocelulárních karcinomů hlavy a krku je frekvence mutací genu *KRAS* mnohem méně častá než u CRC, kde se mutace objevuje v 30–50 % případů [53,54]. U karcinomu hlavy a krku byl přínos antiEGFR terapie cetuximabem zdokumentován v léčbě lokálně pokročilého onemocnění i v léčbě metastatického či rekurentního onemocnění [55,56]. Prediktivní vliv mutace *KRAS* genu hodnotila malá studie sedmi pacientů s metastatickým karcinomem anu léčených cetuximabem. U dvou pacientů byla prokázána mutace *KRAS* genu. Pacienti s mutovaným *KRAS* genem progredovali, na rozdíl od skupiny s nemutovaným genem *KRAS*, kde byla zaznamenána léčebná odpověď nebo stabilizace onemocnění [57]. Na ASCO 2012 byla prezentována klinická studie II. fáze ECOG 3205, která hodnotila účinnost a bezpečnost podání kombinace cetuximabu a chemoradioterapie u pacientů s karcinomem anu bez poruchy imunitního systému. První výsledky prokázaly dvouleté RFS u 92 % pacientů, bezpečnost autoři hodnotili jako přijatelnou. Autoři

prezentovali podobnou terapii i u imunosuprimovaných pacientů s HIV infekcí, kde dvoutleté přežití bez recidivy bylo u 80 % pacientů (studie AMC 045) [58]. Naopak další studie fáze II ACCORD 16 byla předčasně ukončena z důvodu vysoké toxicity kombinace cetuximabu a chemoradioterapie s využitím kombinace cisplatiny a 5-FU [59]. Podobně i další studie prokázala vysokou toxicitu léčby cetuximabem [60]. Hodnocení přínosu cetuximabu či panitumumabu v terapii metastatického karcinomu anu zatím máme k dispozici většinou ve formě kazuistických sdělení [61]. K dalšímu možnému využití antiEGFR léčby u karcinomu anu by mohlo přispět dozrání dat již výše zmíněných studií ECOG 3205 a AMC 045. Pro vysoké riziko toxicity kombinace chemoradioterapie s antiEGFR léčbou je vhodná další individualizace pacientů, kteří by měli větší prospěch z této léčby. Již výše uvedené radiobiologické poznatky prokázaly, že zvýšená exprese EGFR během radioterapie je spojena s akcelerovanou repulací nádorových kmenových buněk. U karcinomu rekta proběhla studie, která hodnotila dynamiku změny exprese EGFR během neoadjuvantní chemoradioterapie. U pacientů se zvýšenou expresí EGFR bylo zjištěno významně kratší OS a přežití bez známek recidivy onemocnění. Jednalo se přibližně o 25 % hodnocených pacientů. Exprese EGFR byla vyšetřena jednak před zahájením chemoradioterapie v diagnostické biopsii, jednak v resekátu po operaci [62]. U karcinomu anu lze také předpokládat výskyt akcelerované repopulace nádorových kmenových buněk, podobně jako u spinocelulárních karcinomů hlavy a krku. Otázkou je způsob stanovení dynamiky exprese EGFR, protože v léčbě karcinomu anu se chirurgický výkon po chemoradioterapii provádí až v případě selhání nechirurgické léčby. Kontrolní biopsie v době chemoradioterapie nebo těsně po jejím ukončení může být pro pacienty bolestivá při výrazné kožní reakci a navíc vzorek nemusí být výtěžný. Možností je méně invazivní vyšetření PET EGFR hodnotící změnu dynamiky exprese EGFR *in vivo* [63]. Cílem je identifikovat pacienty, kteří by mohli mít prospěch z časného zařazení antiEGFR

terapie do léčebného algoritmu. K ozřejmění této problematiky budou ale nutné další prospektivní klinické studie.

Závěr

Karcinom anu nepatří mezi častá onkologická onemocnění. Základem léčby je konkomitantní chemoradioterapie, která je léčebným standardem již přes 30 let. Tato léčba je zatížená vysokou toxicitou. Dostatečná podpůrná terapie toxicity je základem úspěšného zvládnutí tohoto potenciálně kurativního onemocnění. S rozvojem molekulární biologie se hledají další prognostické a prediktivní faktory léčby. Jedním z nejvíce studovaných je EGFR. Využití antiEGFR terapie u karcinomu anu zatím nepatří ke standardním postupům. K jejímu praktickému uplatnění budou nutné výsledky prospektivních klinických studií.

Literatura

1. Šlampa P, Vošmik M, Přibyllová O et al. Zhubné nádory anu. In: Šlampa P, Petera J et al (eds). Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén 2007: 145–152.
2. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101(2): 270–280.
3. Kocáková I, Kocák I, Soumarová R. Chemoradioterapie nádoru anu. In: Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I et al (eds). Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén 2005: 55–62.
4. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342(16): 792–800.
5. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17(3): 354–356.
6. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(5): 1115–1125.
7. UK Coordinating Committee on Cancer Research. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. *UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Lancet* 1996; 348(9034): 1049–1054.
8. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of phase III randomized trial of the EORTC and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15(5): 2040–2049.
9. Northover J, Glynn-Jones R, Sebag-Montefiore D et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow up of the first randomized UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer* 2010; 102(7): 1123–1128. doi: 10.1038/sj.bjc.6605605.
10. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 1996; 14(9): 2527–2539.

11. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98–11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012; 30(35): 4344–4351. doi: 10.1200/JCO.2012.43.8085.
12. James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomized, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet* 2013; 14(6): 516–524. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
13. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2006–2012. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9898.
14. Fuschs CS, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4779–4789.
15. Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1465–1471. doi: 10.1200/JCO.2010.33.6297.
16. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomized, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(6): 579–588. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.
17. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014; 111(9): 1726–1733. doi: 10.1038/bjc.2014.467.
18. Goodman K, Rothstein D, Lajhem C et al. Capecitabine plus mitomycin in patients undergoing definitive chemoradiation for anal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90 (Suppl 1): S32–S33.
19. Kazda T, Sypťáková B, Šlampa P et al. Zhubné nádory anu. In: Šlampa P et al (eds). Radiační onkologie v praxi. 3. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2011: 78–85.
20. Menkarios C, Azria D, Laliberte B et al. Optimal organ – sparing intensity modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional IMRT plans. *Radiat Oncol* 2007; 2: 41.
21. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ et al. RTOG 0529: a phase II evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86(1): 27–33. doi: 10.1016/j.jrobp.2012.09.023.
22. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(10): 2780–2789.
23. Mullen JT, Rodriguez-Bigaz MA, Chang GJ et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 478–483.
24. Cummings BJ. Metastatic anal cancer: the search for cure. *Oncology* 2006; 29(1–2): 5–6.
25. Sírák I, Hatlová J, Petera J et al. Receptor pro epidermální růstový faktor a jeho úloha v radioterapii. *Klin Onkol* 2008; 21(6): 338–347.
26. Willett CG, Duda DG, Czito BG et al. Targeted therapy in rectal cancer. *Oncology* 2007; 21(9): 1055–1065.
27. 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.
28. Ueberall I, Kolar Z, Trojec 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.

29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B et al. The hazard of accelerated tumour clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27(2): 131–146.
33. 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.
34. Begg AC. Prediction of repopulation rates and radio-sensitivity in human tumours. *Int J Radiat Biol* 1994; 65(1): 103–108.
35. Fowler JF. Rapid repopulation in radiotherapy: a debate on mechanism. The phantom of tumor treatment-continually rapid proliferation inmasked. *Radiother Oncol* 1991; 22(3): 156–158.
36. Schmitdt-Ullrich RK, Contessa JN, Dent P et al. Molecular mechanism of radiation-induced accelerated repopulation. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7(6): 321–330.
37. Alvarez G, Perry A, Tan BR et al. Expression of epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinomas of the anal canal is independent of gene amplification. *Mod Pathol* 2006; 19(7): 942–949.
38. Le LH, Chetty R, Moore MJ. Epidermal growth factor receptor expression in anal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2005; 124(1): 20–23.
39. Van Damme N, Deron P, Van Roy N et al. Epidermal growth factor receptor and KRAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas. *BMC Cancer* 2010; 10: 189. doi: 10.1186/1471-2407-10-189.
40. Walker F, Abramowitz L, Benabderrahmane D et al. Growth factor receptor expression in anal squamous lesions: modifications associated with oncogenic human papillomavirus and human immunodeficiency virus. *Hum Pathol* 2009; 40(11): 1517–1527. doi: 10.1016/j.hum-path.2009.05.010.
41. Zampino MG, Magni E, Sonzogni A et al. KRAS status in squamous cell anal carcinoma (SCC): it's time for target-oriented treatment? *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 65(1): 197–199. doi: 10.1007/s00280-009-1117-3.
42. Van Damme N, Deron P, Van Roy N et al. Epidermal growth factor receptor and KRAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas. *BMC Cancer* 2010; 10: 189. doi: 10.1186/1471-2407-10-189.
43. 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.
44. 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.
45. Van Cutsem E, Kohne 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.
46. 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.
47. 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 randomized phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377(9783): 2013–2114. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
48. 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.
49. 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.
50. Oliner KS, Douillard JY, Siena S et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutation status 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.
51. Paliga A, Onerheim R, Gologan A et al. EGFR and KRAS gene mutation status in squamous cell anal carcinoma: a role for concurrent radiation and EGFR inhibitors? *Br J Cancer* 2012; 107(11): 1864–1868. doi: 10.1038/bjc.2012.479.
52. Serup-Hansen E, Linnemann D, Hogdal E et al. KRAS and BRAF mutation in anal carcinoma. *APMIS* 2015; 123(1): 53–59. doi: 10.1111/apm.12306.
53. Chang SE, Bhatia P, Johnson NW et al. Ras mutation in United Kingdom examples of oral malignancies are infrequent. *Int J Cancer* 1991; 48(3): 409–412.
54. Wang WY, Chein YC, Wong YK et al. Effects of KRAS status mutation and polymorphism on the risk and prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012; 34(5): 663–666. doi: 10.1002/hed.21792.
55. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354(6): 567–578.
56. Vermorek JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(11): 1116–1127. doi: 10.1056/NEJMoa0802656.
57. Lukan N, Strobel P, Willer A et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009; 77(5): 293–299. doi: 10.1159/000259615.
58. Garg M, Lee JY, Kachnic LA et al. Phase II trials of cetuximab (CX) plus cisplatin (CDDP), 5-fluorouracil (5-FU) and radiation (RT) in immunocompetent (ECOG 3205) and HIV-positive (AMC045) patients with squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC): safety and preliminary efficacy results (abstract). *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30: 4030.
59. Deutsch E, Lemanski C, Pignon JP et al. Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Ann Oncol* 2013; 24(11): 2834–2838. doi: 10.1093/annonc/mtt368.
60. Olivatto LO, Viera FM, Pereira BV et al. Phase I study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy in patients with locally advanced anal carcinoma. *Cancer* 2013; 119(16): 2973–2980. doi: 10.1002/cncr.28045.
61. Saif MW, Kontny E, Syrigos KN et al. The role of EGFR inhibitors in the treatment of metastatic anal canal carcinoma: a case series. *J Oncol* 2011; 2011: 125467. doi: 10.1155/2011/125467.
62. Richter I, Dvořák J, Blüml A et al. Vliv předoperační chemoradioterapie na změnu exprese receptoru pro epidermální růstový faktor u pacientů léčených předoperační chemoradioterapií pro lokálně pokročilý karcinom rektu. *Klin Onkol* 2014; 27(5): 361–366. doi: 10.14735/amko2014361.
63. 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.

Analýza nákladové efektivity porovnávající panitumumab plus mFOLFOX6 a bevacizumab plus mFOLFOX6 v první linii metastatického kolorektálního karcinomu s expresí nemutovaného typu onkogenu *RAS* – adaptace modelu na podmínky České republiky

Cost-effectiveness Analysis of Panitumumab Plus mFOLFOX6 Compared to Bevacizumab Plus mFOLFOX6 for First-line Treatment of Patients with Wild-type *RAS* Metastatic Colorectal Cancer – Czech Republic Model Adaptation

Fínek J.¹, Skoupá J.², Jandová P.³

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Medicínské datové centrum, 1. LF UK v Praze

³ Amgen s. r. o., Praha

Souhrn

Východiska: Farmakoekonomická hodnocení jsou součástí rozhodovacího procesu nejen v systému stanovení úhrady, ale i v klinické praxi. Předložená farmakoekonomická analýza hodnotí panitumumab + mFOLFOX6 oproti režimu bevacizumab + mFOLFOX6 v 1. linii léčby u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (metastatic colorectal cancer – mCRC) s expresí nemutovaného typu (wild-type) onkogenu *RAS* v podmínkách České republiky. **Materiál a metody:** Adaptovaný Markovův model vychází z perspektivy plátce zdravotního pojištění, klinická data (účinnost, utilizace zdravotní péče a výskyt nežádoucích účinků) z přímého srovnání ve studii PEAK. Pacienti se v modelu nacházejí v jednom z následujících stavů: bez progresu s léčbou, progresu (s/bez léčby), resekce metastáz, stav po úspěšné resekci a smrt. Aktuální výše úhrady byla použita pro odhad nákladů, literární data pro odhad délky následné léčby. Utility vychází z klinických studií s panitumumabem v 1.–3. linii léčby. Analýza uvažuje celoživotní horizont, nejistota byla limitována jednocestnou a pravděpodobnostní analýzou senzitivity. Parametr přínosu je rok zachráněného života (life-year gained – LYG) a rok života v plné kvalitě (quality-adjusted life-year – QALY). **Výsledky:** Panitumumab + mFOLFOX6 je účinnější a nákladnější než bevacizumab + mFOLFOX6 u pacientů s mCRC a wild-type *RAS* v 1. linii léčby. Inkrementální náklady na QALY jsou 837 270 Kč, na LYG 615 022 Kč. Propočtené náklady leží pod hranicí ochoty platit v České republice. **Závěr:** Režim panitumumab + mFOLFOX6 je nákladově efektivní intervencí oproti režimu bevacizumab + mFOLFOX6 v 1. linii wild-type *RAS* mCRC.

Klíčová slova

nákladová efektivita – panitumumab – bevacizumab – kolorektální karcinom

Prohlášení o střetu zájmů:

Spoluautorka článku Jandová P. je zaměstnancem společnosti Amgen s. r. o., Praha a nepodílela se na tvorbě a validaci modelu, modelování a interpretaci výsledků.

Co-author of the article Jandova P. is employed with Amgen s. r. o., Prague. She did not participate in the creation and validation of models, modeling and interpretation of results.

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 Skoupá, MBA
Medicínské datové centrum
1. LF UK v Praze
Studničkova 7
128 20 Praha 2
e-mail: jana.skoupa@iol.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 6. 2015

Přijato/Accepted: 28. 7. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015265>

Summary

Background: Pharmacoeconomic assessments are a part of the decision process not only during reimbursement setting, but in clinical practice as well. The presented cost-effectiveness analysis assesses panitumumab + mFOLFOX6 vs. bevacizumab + mFOLFOX6 in 1st line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer (mCRC) in the Czech environment. **Material and Methods:** The adaptation of a Markov model considers the health-care perspective; clinical data (efficacy, health-care utilization and adverse events) are derived from a head-to-head comparison (PEAK study). Health states included in the model: progression free on treatment, progression (with/without active treatment), resection of metastases, disease-free after successful resection and death. Actual reimbursement levels were used to estimate costs, published literature to estimate duration of 2nd line treatment. The analysis assumes a life-time horizon; uncertainty was limited by performing one-way and probabilistic sensitivity analyses. Analysis outcomes are life-years gained (LYG) and quality-adjusted life-years (QALYs). **Results:** Panitumumab + mFOLFOX6 is more effective and more costly in 1st line patients with wild-type RAS mCRC. Incremental costs per QALY are 837,270 CZK, per LYG 615,022 CZK; however, below the willingness-to-pay threshold applied in the Czech Republic. **Conclusions:** Panitumumab + mFOLFOX6 is cost-effective in 1st line treatment of patients with wild-type RAS mCRC compared to bevacizumab + mFOLFOX6 in the Czech setting.

Key words

cost-effectiveness – panitumumab – bevacizumab – colorectal cancer

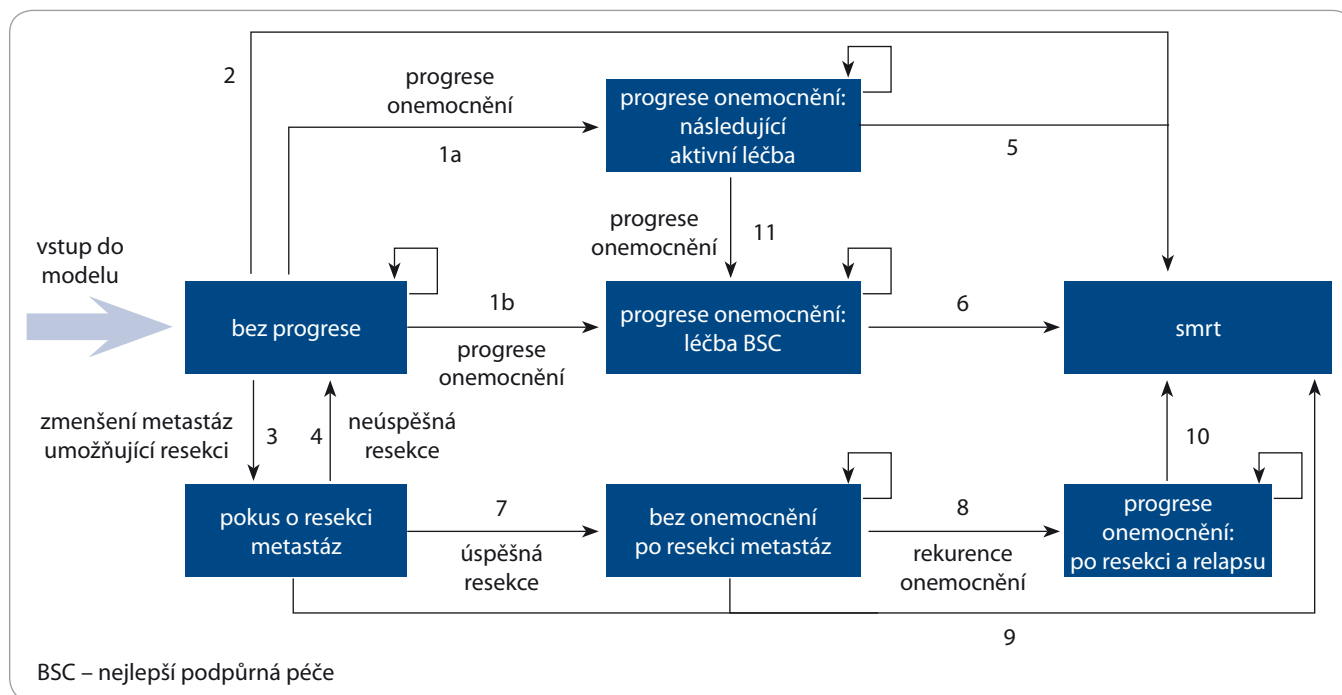
Východiska

Kolorektální karcinom (colorectal cancer – CRC) je druhou nejčastější malignitou u mužů v ČR a představuje tak závažný medicínský a ekonomický problém. Z celkového počtu je 20–25 % diagnostikováno v metastatickém stadiu [1]. Panitumumab a bevacizumab jsou součástí doporučených režimů v 1. linii léčby [2]. V roce 2014 byla publikována studie PEAK, což byla randomizovaná otevřená multicentrická studie fáze II [3]. Zahrnuti byli pacienti s metastatickým kolorektálním karcinomem

(metastatic colorectal cancer – mCRC) a ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skóre 0 nebo 1, s histologicky nebo cytologicky potvrzeným adenokarcinomem kolon nebo rekta a neoperabilními metastázami, s nemutovaným exonem 2. genu *KRAS* (kodóny 12 a 13) a min. 1 lézí o velikosti nejméně 20 mm. Z celkového počtu 285 randomizovaných pacientů bylo léčeno 278, a to buď panitumumabem + mFOLFOX6, nebo bevacizumabem + mFOLFOX6. Léčba byla podávána do progresse onemocnění nebo projevů nezvládnutelné toxicity.

Primárním cílem sledování byla doba do progresse (progression free survival – PFS), sekundárními cíli celkové přežití (overall survival – OS) a bezpečnost. Podskupina s wild-type *RAS* zahrnovala celkem 170 pacientů. Medián PFS byl 13,0 měsíce (panitumumab + mFOLFOX) a 9,5 měsíce (bevacizumab + mFOLFOX). Medián OS byl 41,3 vs. 28,9 měsíce ve prospěch režimu s panitumumabem.

Cílem této farmakoekonomické analýzy je zhodnotit náklady a přínosy léčby panitumumabem v kombinaci s mFOLFOX6 oproti terapii bevacizuma-



Obr. 1. Struktura Markovova modelu.

bem v kombinaci s mFOLFOX6 v 1. linii léčby pacientů s mCRC a wild-type RAS exonu 2 na základě studie PEAK.

Materiál a metody

Farmakoeconomické hodnocení bylo provedeno z hlediska plátce zdravotního pojištění, tedy úhrady zdravotní péče. Náklady a přínosy jsou v modelu diskontovány 3 % ročně, což odpovídá metodice schválené v ČR [4]. Vzhledem k charakteru onemocnění byl zvolen doživotní časový horizont. Představuje tak období od zahájení 1. linie léčby až do úmrtí. Model předpokládá, že toto období nepřekročí délku 20 let.

Cílovou populaci v analýze představují dospělí pacienti s mCRC a wild-type RAS, kteří dosud nebyli léčeni pro mCRC. Charakteristika hodnocené i komparativní kohorty odpovídá populaci ze studie PEAK.

Pro analýzu nákladové efektivity byl adaptován Markovův model s dvoutýdenními cykly. Struktura modelu je uvedena na obr. 1. Pacienti vstupují do Markovova modelu ve stavu „bez progresu“ (progression free) a jsou léčeni jednou z hodnocených terapií až do progresu choroby. Pokud dojde ke zmenšení metastáz do operabilního stavu, přechází pacient do stavu „pokus o resekci metastáz“ (attempted resection of metastases). Po úspěšné resekci metastáz přechází pacienti do stavu „bez onemocnění po resekci metastáz“ (disease free after metastases resection), kde setrvává až do relapsu, kde pak přechází do stavu „progrese onemocnění: po resekci a relapsu“ (progressive disease: after resection and relapse). U pacientů, u kterých nebyla provedena resekce, nebo v případě neúspěšného operačního výkonu, přechází kohorta postupně do stavu progresu. Při progresi choroby je uvažována buď další linie chemoterapie (treat with subsequent active therapy), nebo BSC (best supportive care) – nejlepší podpůrná léčba (treat with BSC). Pokud nastane progrese při aktivní 2. linii léčby, pacient přechází do stavu „léčba BSC“. Do stavu „smrt“ (death) může pacient přejít z kteréhokoli výše popsaného stavu. Následná léčba zahrnovala anti-EGFR + FOLFIRI nebo bevacizumab + FOLFIRI nebo BSC. Distribuce

režimů 2. linie léčby v modelu vychází ze studie PEAK a dále pak z dalších publikovaných dat [5,6]. Délka léčby ve 2. linii léčby odpovídá PFS uvedené v literatuře [5,6], přičemž medián PFS byl převeden na průměrné hodnoty při předpokládané exponenciální distribuci. Léčba 2. linie neovlivňovala OS v modelu (OS pro hodnocenou a komparativní kohortu vycházel ze studie PEAK), ale měla vliv na náklady a kvalitu života (utility).

Přechodové pravděpodobnosti mezi jednotlivými stavy v modelu byly založeny na výsledcích studie PEAK. Ta sledovala především PFS a OS, tedy pravděpodobnost přechodu do stavu „progrese onemocnění“ a „smrt“. Vzhledem k absenci dat za horizont studie PEAK bylo nutné provést extrapolaci dat v horizontu modelu (tedy celoživotním). Parametrické křivky přežívání byly vytvořeny s použitím tří typů rozdělení: exponenciálního, Weibullova a log-logistického. Všechny pracují s četností rizika; pokrývají možné změny v četnosti rizika OS a PFS v čase. Křivka založená na Weibullově rozdělení vykazuje nejvyšší shodu na základě grafických metod překrývání křivek a Kaplan-Maierova (KM) diagramu a výpočtu AIC (Akaike's information criterion). Také v případě dlouhodobé projekce dat (za časovou hranici studie PEAK) vykazovala tato křivka nejpravděpodobnější frekvence pacientů po 300 a 600 týdnech od zahájení léčby (5,75 a 11,50 let). Projekce založené na ostatních dvou distribucích předpokládaly nerealisticky vysoké frekvence přežívání. Weibullovo rozložení je proto použito v základním scénáři analýzy jak pro PFS, tak i OS.

Přechodové pravděpodobnosti vztahující se k resekci byly rovněž odvozeny ze studie PEAK, kde ve skupině panitumumabu bylo operováno 13,6 % pacientů s úspěšností 66,7 % a ve skupině bevacizumabu 11 % pacientů s úspěšností 77,8 %. Průměrná doba do resekce pro vybranou populaci wild-type RAS činila 27,1 týdne. Data o PFS a OS pro pacienty s úspěšnou resekci vycházejí z dostupné literatury [7].

Přechodové pravděpodobnosti ve 2. linii léčby a BSC byly vypočteny jako vážený průměr PFS každé modelované terapie. Po progresi onemocnění při ja-

kémkoli typu následné léčby 2. linie přecházejí pacienti v modelu doživotně na léčbu BSC. Vstupní parametry do modelu, specifické pro jednotlivé skupiny, jsou uvedeny v tab. 1.

Přímé zdravotní náklady jsou založeny na úhradách léků platných v lednu 2015 [4]. Náklady na výkony vycházejí z Vyhlášky 421/2013 (MZ ČR) [8], náklady na hospitalizaci z DRG (metodický materiál pro rok 2014) [8]. Část nákladových položek byla převzata z pravomocných správních řízení Státního ústavu pro kontrolu léčiv v podobných indikacích. Náklady jsou uvedeny v Kč.

Předpokládaný počet lahvíček panitumumabu a bevacizumabu na jednu aplikaci vychází z dávkování ve studii PEAK. Počet upotřebených lahvíček je kalkulován se „zbytkem a tolerancí“, tj. zbytek v lahvičce není sdílen dalším pacientem a tolerance představuje 30 mg; pokud do potřebné dávky pro pacienta chybí více, je otevřena další lahvička, jejíž zbytek je neupotřeben. Náklady na ostatní léky (FOLFOX v 1. linii a FOLFIRI v linii další) jsou počítány beze zbytků, je tedy předpokládáno „sdílení“ obsahu balení dalšími pacienty.

Chemoterapie je podávána každé dva týdny, návštěvy onkologa jednou měsíčně a vyšetření počítačovou tomografií jednou za osm týdnů, což odpovídá frekvenci ve studii PEAK. Přehled nákladů je uveden v tab. 2.

Součástí nákladů na léčbu jsou i náklady na léčbu nežádoucích účinků (NÚ), jejichž frekvence jsou odvozeny ze studie PEAK. Zohledněny jsou pouze NÚ stupně ≥ 3 , které jsou řešeny při hospitalizaci. Zvládnutí NÚ stupně 1 a 2 model předpokládá bez signifikantních nákladů pouze odložením další dávky či přechodným přerušením léčby.

Utility odpovídají kvalitě života v jednotlivých cyklech a nabývají hodnot v rozmezí „0“ (smrt) až „1“ (plné zdraví). Ve studii PEAK nebyla kvalita života sledována, proto jsou utility odvozeny z jiných studií se srovnatelnou populací a linií léčby za použití Dolanova algoritmu [9]. Model předpokládá, že utility u pacientů s wild-type KRAS a wild-type RAS jsou podobné. U stavu „bez projevů onemocnění po úspěšné resekci“ model předpokládá

Tab. 1. Vstupní parametry podle linií léčby.

Parametr	Panitumumab + + mFOLFOX	Bevacizumab + + mFOLFOX	Zdroj
úhrada jednotky biologické léčby (Kč)	11 672,89	7 775,61	úhrady leden 2015 [4]
spotřeba lahvíček/aplikací biologika (1. linie)	4,8478	4,027	PEAK [3]
počet cyklů v 1. linii			
panitumumab	18,10	–	ze studie PEAK [3] pro populaci s wild-type RAS s projekcí za horizont studie
bevacizumab	–	14,10	
mFOLFOX6	12,23	10,50	
závažné nežádoucí účinky (%)			
plicní embolizace	4,7	2,5	incidence ze studie PEAK pro závažné nežádoucí účinky s incidencí u > 2 % pacientů s wild-type RAS mCRC v jednotlivých ramenech léčby [3]
průjem	3,5	1,3	
sepe	3,5	1,3	
dehydratace	2,3	0,0	
febrilní neutropenie	2,3	2,5	
gastroezofageální reflux	2,3	0,0	
pneumonie	2,3	3,8	
hluboká žilní trombóza	1,2	3,8	
pyrexie	1,2	3,8	
infekce močových cest	1,2	2,5	
zvracení	1,2	2,5	
infekce ostatní	0,0	2,5	
perforace střeva	0,0	2,5	
synkopa	0,0	2,5	
následná léčba			
biologikum + FOLFIRI (% užívání)	61,3	62,2	následná léčba ze studie PEAK [3] počty cyklů a PFS odvozeno z literatury: Peters et al [6] a Giontonio et al [7]; v literatuře uvedené mediány konver- továny na průměry s exponenciální distribucí
biologikum + FOLFIRI PFS (týdny)	31,74	25,65	
biologikum + FOLFIRI PFS (medián cyklů)	17,0	14,4	
FOLFIRI (% užívání)	3,5	0,7	
FOLFIRI (medián počtu cyklů)	11,5	11,5	
BSC (% užívání)	35,2	37,1	data ze studie PEAK u pacientů s wild-type RAS
pokus o resekci jaterních metastáz (% pacientů)	13,6	11,0	
úspěšná resekce (%)	66,7	77,8	

PFS – přežití bez progresu, BSC – nejlepší podpůrná péče

shodnou utilitu se stavem „bez progresu“ a při rekurenci onemocnění pak předpokládá průměrnou hodnotu utility mezi stavem „následující aktivní léčba“ a „léčba BSC“. V modelu použité hodnoty utilit jsou uvedeny v tab. 2.

Výsledky jsou uvedeny jako inkrementální poměr nákladů a přínosů (incremental cost-effectiveness ratio –

ICER). Přínosem je rok života v plné kvalitě (quality adjusted life-year – QALY) a rok zachráněného života (life-years gained – LYG). Princip počtu ICER vychází z předpokladu, že současná standardní léčba (tedy bevacizumab + mFOLFOX6 v tomto případě) generuje určité přínosy (LYG a QALY), ale i náklady. Hodnocená alternativní

intervence (v tomto případě panitumumab + mFOLFOX6) vede k vyšším přínosům i nákladům. ICER potom počítává inkrement nákladů na každý další dosažený inkrement přínosů (LYG a QALY) podle vzorce:

$$\text{ICER} = \frac{\text{rozdíl v nákladech intervencí}}{\text{rozdíl v přínosech intervencí}}$$

Tab. 2. Nákladové parametry v modelu (v Kč), hodnoty utilit.

Vstupní parametr	Hodnota	Zdroj
KRAS a NRAS test	7 544	SŘ Erbitux SUKLS132994/2010 [4]
FOLFOX (náklady na léky, ředění a aplikaci)	8 741	úhrady leden 2015, Vyhláška 421/2013*, číselník 967 [4,8]
FOLFIRI (náklady na léky, ředění a aplikaci)	7 371	úhrady leden 2015, Vyhláška 421/2013*, číselník 967 [4,8]
náklady na ředění a aplikaci		
panitumumab	627	Vyhláška 421/2013*, číselník IVLP 967 [8]
bevacizumab	627	Vyhláška 421/2013*, číselník IVLP 967 [8]
náklady na návštěvy		
návštěvy praktického lékaře	–	v rámci kapitace
návštěva onkologa	165	Vyhláška 421/2013*, kód 42023 [8]
počítačová tomografie	1 999	Vyhláška 421/2013*, kód 89615 [8]
náklady na resekci a s ní spojenou hospitalizaci	127 622	DRG: 06011-13; průměr [8]
náklady na relaps po resekci	43 632	průměr nákladů modelovaných léčeb
náklady na řešení NÚ		[8]
plicní embolie	29 167	DRG: průměr 04321-3
průjem	6 000	podle SŘ SUKLS149591/2014
sepsy	43 953	DRG: průměr 18301-3
dehydratace	23 712	DRG: 17332 (komplikace chemoterapie)
febrilní neutropenie	43 953	DRG: Jako sepse
gastroezofageální reflux	23 712	Jako dehydratace
pneumonie	27 104	DRG: průměr 04361-3
hluboká žilní trombóza	16 355	DRG: průměr 05361-3
pyrexie	23 712	DRG: 17332 (komplikace chemoterapie)
infekce močových cest	18 386	DRG: průměr 11321-3
zvracení	23 712	DRG: 17332 (komplikace chemoterapie)
infekce ostatní	23 712	DRG: 17332 (komplikace chemoterapie)
perforace střeva	48 502	DRG: 06031
synkopa	14 443	DRG: průměr 05441-3
náklady na dva týdny nejlepší podpůrné léčby (BSC)	4 950	odhad zahrnující: analgetika, antibiotika, radioterapii, růstové faktory, krevní deriváty, hospitalizace, paliativní chemoterapie, návštěvy onkologa
kvalita života – hodnoty utilit		
bez progresu onemocnění	0,821	wild-type RAS 1. linie, studie NCT00364013
následující léčba 2. linie	0,782	wild-type RAS 2. linie, studie 20050181
BSC	0,681	wild-type RAS 3. linie, studie 20020408
bez projevů choroby po úspěšné resekci	0,821	jako stav bez progresu
rekurence po resekci metastáz	0,731	průměr utilit na léčbě 2. linie a BSC

NÚ – nežádoucí účinky, BSC – nejlepší podpůrná péče, *MZ ČR

Výsledky

Farmakoeconomické modelování nákladů a přínosů panitumumabu + mFOLFOX6 v porovnání s bevacizuma-

bem + mFOLFOX6 u pacientů s mCRC a wild-type onkogenem RAS v 1. linii léčby prokázalo, že hodnocený režim (panitumumab + mFOLFOX6) generuje

v celoživotním horizontu vyšší náklady i vyšší přínosy. Odhad OS (diskontovaného 3 % ročně) v modelu je 3,69 roku pro pacienty léčené panitumumabem

Tab. 3. Výsledky deterministického modelování (celoživotní horizont).

Výstupy	Panitumumab + + mFOLFOX6	Bevacizumab + + mFOLFOX6	Rozdíl intervencí
přínosy			
diskontované roky života	3,68483	2,79642	0,88840
diskontované QALY	2,75214	2,09955	0,65258
náklady v Kč			
testování RAS	16 340	0	16 340
biologická léčba	1 265 676	825 466	440 210
ředění a podání chemoterapie	17 861	13 590	4 271
utilizace péče a NÚ	6 802	8 181	-1 379
ambulantní návštěvy	3 277	2 558	719
monitoring (laboratoře, zobrazovací metody)	19 808	15 464	4 344
BSC	227 815	159 670	68 144
resekce (výkony a rekurence po operaci)	179 618	165 880	13 738
náklady celkem	1 737 198	1 190 810	546 388
ICER pro panitumumab + mFOLFOX6 vs. bevacizumab + mFOLFOX6			
ICER na QALY	837 270		
ICER na LYG	615 022		

QALY – rok života v plné kvalitě, LYG – rok zachráněného života, ICER – inkrementální poměr nákladů a přínosů, NÚ – nežádoucí účinky, BSC – nejlepší podpůrná péče

a 2,80 roku pro pacienty léčené bevacizumabem. Diskontovaná hodnota QALY (zohledňující délku i kvalitu přežití) je pro panitumumab 2,75 QALY a bevacizumab 2,10 QALY. Výsledky deterministického scénáře jsou uvedeny v tab. 3. Největší část nákladů představuje biologická léčba (69–73 % v obou skupinách), další významnou položkou jsou náklady na BSC (13 % v obou skupinách). Vyšší náklady u hodnocené intervence jsou dané delším PFS a vyššími náklady BSC v této skupině v souvislosti s delším přežitím. Kalkulované inkrementální náklady/QALY jsou 837 270 Kč, inkrementální náklady na rok zachráněného života (LYG) jsou 615 022 Kč.

Diskuze

Model hodnotil nákladovou efektivitu panitumumabu + mFOLFOX6 proti bevacizumabu + mFOLFOX6 u pacientů s mCRC a wild-type RAS v 1. linii léčby.

Výsledky prokazují, že hodnocený režim (panitumumab + mFOLFOX6) je

v českém prostředí nákladově efektivní oproti komparátorovi; celoživotní inkrementální náklady na LYG jsou 615 022 Kč, náklady na získané QALY 837 270 Kč.

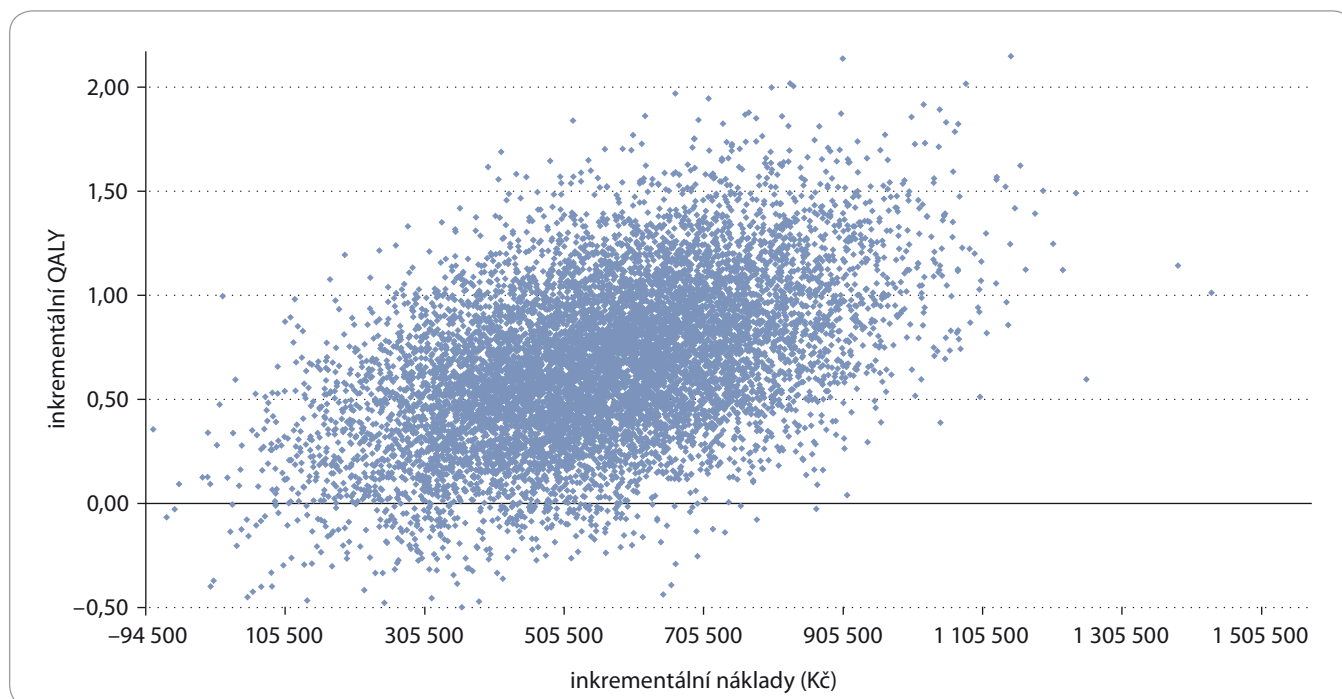
Každý zdravotní systém hodnotí, zda jsou inkrementální náklady na daný výstup akceptabilní, a tím možno hodnocenou intervenci hradit z veřejných prostředků. Světová zdravotnická organizace doporučuje pro země s nižší úrovní ekonomiky trojnásobek HDP/obyvatele za akceptabilní hranici nákladové efektivity. Pro českou ekonomiku to představuje hranici přibližně 1 mil.Kč/QALY jako hranici nákladově efektivní intervence. Panitumumab je tedy v porovnání s bevacizumabem u této skupiny pacientů na základě modelování nákladově efektivní.

Ekonomické analýzy jsou zatíženy značnou mírou nejistoty. Nejistota je dána jednak strukturou modelu, který extrapoluje matematickými metodami data z klinických studií za rámec horizontu jejich trvání, jednak kombinací řady klinických dat používaných v modelu.

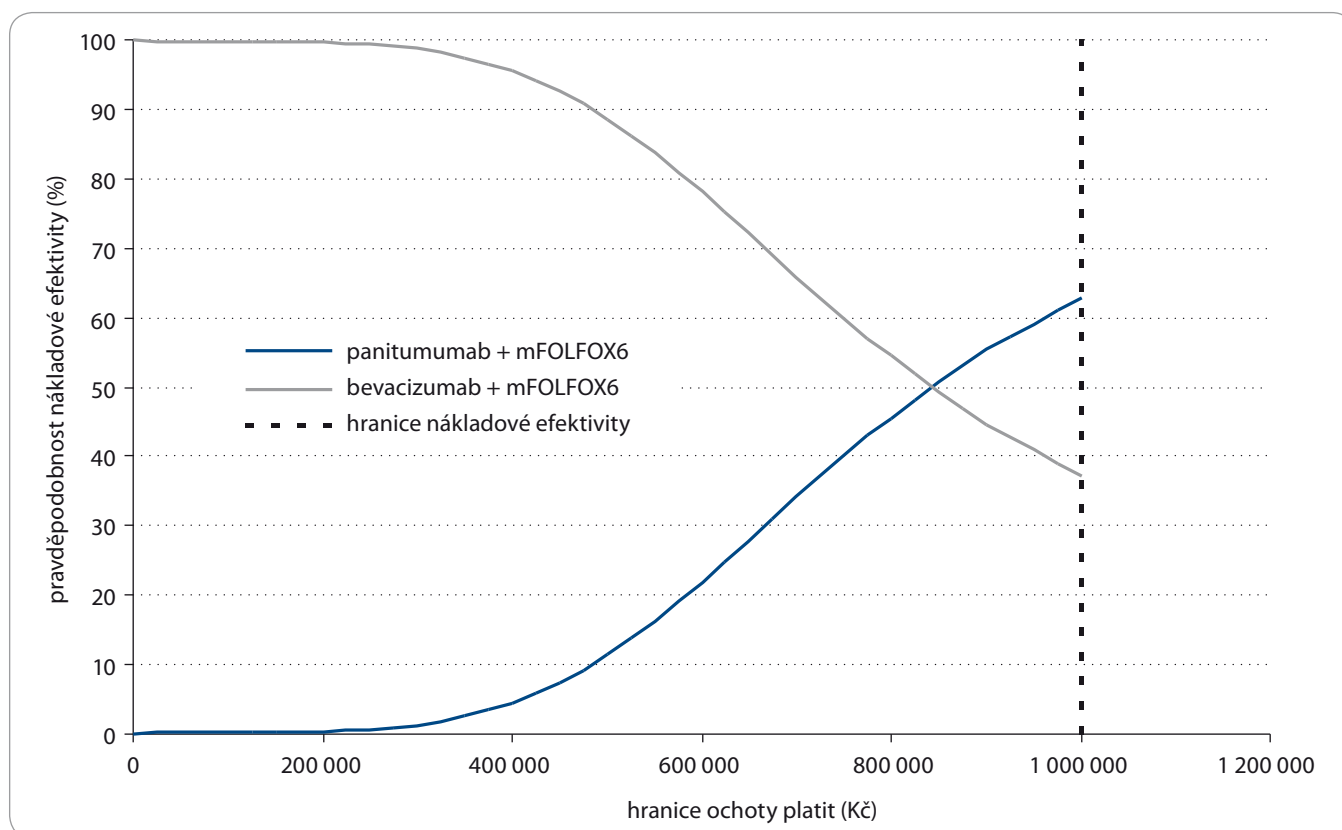
Analýza senzitivity, testující robustnost výsledků základního scénáře, je proto nedílnou součástí ekonomických analýz.

Jednou z možností testování robustnosti je pravděpodobnostní (probabilistická) analýza, která modeluje $\geq 1\,000$ pacientů s různými vstupními hodnotami v určitém rozmezí, resp. statistickém rozložení. V rámci probabilistické analýzy senzitivity (probabilistic sensitivity analysis – PSA) model provedl 10 000 iterací (graf 1). Výsledek byl robustní (výsledky byly koncentrovány kolem určité průměrné hodnoty) s malou variací oproti použití průměrných hodnot v základním scénáři popsaném výše.

Na základě modelace individuálních pacientů potom lze sestavit křivku (cost-effectiveness acceptability curve – CEAC), která označuje, jaký podíl pacientů (vertikální osa) je nákladově efektivní při jednotlivých hodnotách hranice ochoty platit (horizontální osa). V případě této adaptace modelu je 63 % iterací (tedy léčených pacientů) v pásmu do 1 mil.Kč, tedy nákladově efektivních (graf 2).



Graf 1. Výsledky pravděpodobnostní analýzy senzitivity (parametr efektivity QALY).



Graf 2. CEAC panitumumab vs. bevacizumab (parametr efektivity QALY).

Navíc jsme provedli testování citlivosti výsledků na změnu jednotlivých parametrů v modelu, a to zkrácení časového ho-

rizontu na 10 let, sdílení lahviček obou posuzovaných přípravků, změny parametrického rozložení a diskontace. Ve všech

případech se prokázala robustnost výsledku, ve všech modelacích zůstal panitumumab nákladově efektivní (tab. 4).

Tab. 4. Změna nastavení modelu; výsledky ICER.

Změna parametru v modelu	ICER	
	LYG	QALY
plné využití lahviček (sdílení)	597 138 Kč	812 925 Kč
časový horizont analýzy 10 let	655 643 Kč	887 561 Kč
bez diskontace nákladů a přínosů	554 273 Kč	759 480 Kč
diskontace nákladů a přínosů 5 %	656 992 Kč	890 584 Kč
log-logistická distribuce PFS a OS	687 013 Kč	937 896 Kč
exponenciální distribuce PFS a OS	576 521 Kč	788 648 Kč

LYG – rok zachráněného života, QALY – rok života v plné kvalitě, ICER – inkrementální poměr nákladů a přínosů, PFS – přežití bez progresu, OS – celkové přežití

Stejně jako všechny ekonomické modely vykazuje i předložená analýza řadu limitací. Výchozí studie PEAK je studií fáze II s menším počtem zařazených pacientů ($n = 170$ v podskupině) v porovnání se studiemi fáze III. Nicméně v rámci primárního cíle sledování (PFS) bylo zjištěno signifikantní prodloužení doby do progresu (13 vs. 9,5 měsíce; $p = 0,029$). Pro OS byl rovněž zjištěn pozitivní trend ve prospěch panitumumabu (41,3 vs. 28,9 měsíce; $p = 0,058$). V rámci pravděpodobnostní analýzy senzitivity byly tyto nižší počty zařazených pacientů zohledněny modelací v relativně širokém rozmezí průměrných hodnot při zachování nákladové efektivity hodnoceného režimu.

Další limitace vychází z designu klinické studie, jejímž primárním cílem je doba do progresu. Přežívání v modelu je tedy do značné míry modelováno a nemusí tak plně odpovídat reálné klinické praxi. V základním scénáři bylo zvoleno Weibullovo rozložení, které graficky i kal-

kulací AIC vykazuje nejlepší shodu s KM diagramem. Pro limitaci této parametrické nejistoty modelu jsme proto použili i jiná rozložení (log-logistické a exponenciální), bez signifikantního ovlivnění výsledku.

Současná léčebná doporučení ESMO (European Society for Medical Oncology) dělí nemocné s mCRC do čtyř klinicky definovaných skupin dle záměru léčby. Skupinou 0 jsou mínění nemocní s primárně R0 resekabilními plicními či jaterními metastázami. Skupinou 1 pak nemocní s potencionálně resekabilními metastázami, léčení s kurativním záměrem. Ve skupině 2 jsou vedeni nemocní s diseminovaným onemocněním a technicky (či pravděpodobně) neresekovatelným onemocněním, kdy je doporučován chemoterapeutický dublet s cíleným agens, ve skupině 3 pak nemocní s nikdy neresekovatelným onemocněním, kdy léčebným záměrem není rychlé zmenšení nádoru a tito nemocní jsou určeni k sekvenční minimálně intenzivní léčbě.

Studie PEAK a tato analýza zahrnuje nemocné skupin 1 a 2.

Na základě výše uvedených skutečností a předložených výsledků se vyšší náklady spojené s léčbou panitumumab + mFOLFOX6 režimem jeví v českém prostředí jako účelně vynaložené oproti léčbě bevacizumab + mFOLFOX6 u pacientů s mCRC a wild-type RAS.

Literatura

1. Svod.cz [internetová stránka]. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika; [aktualizováno 13. července 2014; citováno 21. března 2015]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
2. Linkos.cz [internetová stránka]. Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP, Česká republika [aktualizováno 1. března 2015; citováno 21. března 2015]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/13.pdf>.
3. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(21): 2248–2247. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2473.
4. SUKL.cz [internetová stránka]. Státní ústav pro kontrolu léčiv; [aktualizováno 1. února 2013; citováno 21. března 2015]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/file/79395_1_1a http://www.sukl.cz/file/79359_1_1.
5. Peeters M, Price T, Hotko Y et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs. FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4706–4713. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055.
6. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1539–1544.
7. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240(4): 644–657.
8. MZCR.cz [internetová stránka]. Ministerstvo zdravotnictví České republiky; [aktualizováno 20. prosince 2013 a 16. dubna 2014; citováno 21. března 2015]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/dokumenty/vyhlaska-421/2013-sb-8573_1154_3.html http://www.mzcr.cz/dokumenty/metodicke-materialy-2014_8590_10_58_3.html.
9. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol Health States. *Med Care* 1997; 35(11): 1085–108.

Estimated Glomerular Filtration Rate in Oncology Patients before Cisplatin Chemotherapy

Odhadovaná glomerulární filtrace u onkologických pacientů před chemoterapií cisplatinou

Salek T.^{1,2}, Vesely P.³, Bernatek J.⁴

¹ Department of Clinical Biochemistry, Tomas Bata Hospital in Zlin a. s., Czech Republic

² Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Ostrava, Czech Republic

³ Oncology Centre, Tomas Bata Hospital in Zlin a. s., Czech Republic

⁴ Department of Nuclear Medicine, Tomas Bata Hospital in Zlin a. s., Czech Republic

Summary

Background: The aim of the study is to compare measured glomerular filtration rate by technetium radiolabeled diethylene triamine pentaacetic acid (mGFR DTPA) to estimated GFR (eGFR). Glomerular filtration rate (GFR) is estimated from serum creatinine ($eGFR_{creatinine}$), serum cystatin C ($eGFR_{cystatin\ C}$) and by combined equation ($eGFR_{creatinine + cystatin\ C}$). This study focuses on oncology patients considered for treatment with cis-diamminedichloroplatinum (cisplatin). We evaluated the impact of different GFR methods on the reduction of cisplatin dose. **Patients and Methods:** The study population consisted of 112 consecutive oncology patients from oncology center treated in the town of Zlin in the Czech Republic, who were considered for cisplatin treatment. mGFR DTPA was performed by dynamic renal ^{99m}Tc scintigraphy method using diethyltriaminepentaacetic acid. Creatinine and cystatin C were determined by newly standardized tests. Estimation of GFR was calculated using The Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) equations which were established in 2009 and 2012. **Results:** The median (interquartile range) of mGFR DTPA was 1.335 ml/s/1.73 m² (1.070–1.725). The median of $eGFR_{cystatin\ C}$ 1.195 ml/s/1.73 m² (0.885–1.625) was lower than mGFR DTPA ($p < 0.05$). The median of $eGFR_{creatinine}$ 1.460 ml/s/1.73 m² (1.210–1.660) was higher than mGFR DTPA ($p < 0.05$). Correlation analysis and Bland-Altman plots show high individual differences between mGFR DTPA and all eGFR's. **Conclusions:** Oncology patients are a very special group of patients who differ from general population. There are significant individual differences between mGFR DTPA and all eGFR's, impacting detection rate of CKD and potential drug dosage adjustment.

Key words

creatinine – cystatin C – renal insufficiency, chronic – glomerular filtration rate – kidney diseases – technetium Tc 99m pentetate – cisplatin – Kidney function tests

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.



MUDr. Tomas Salek, Ph.D.

Department of Clinical Biochemistry

Tomas Bata Hospital in Zlin a. s.

Havlickovo nabrezi 600

762 75 Zlin

Czech Republic

e-mail: tsalek@seznam.cz

Submitted/Obdrženo: 16. 2. 2015

Accepted/Přijato: 26. 5. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015273>

Souhrn

Východiska: Cílem práce je porovnat glomerulární filtraci měřenou izotopovou metodou (measured glomerular filtration rate – mGFR DTPA) a odhadovanou glomerulární filtraci (estimated GFR – eGFR). Glomerulární filtrace (GFR) je odhadovaná ze sérového kreatininu ($eGFR_{\text{creatinine}}$), sérového cystatinu C ($eGFR_{\text{cystatin C}}$) a pomocí kombinované rovnice ($eGFR_{\text{creatinine + cystatin C}}$). Studie se zaměřuje na onkologické pacienty zvažované pro léčbu cis-diamindichlorplatinou (cisplatin). Hodnotili jsme dopad různých GFR metod na redukci dávky cisplatinu. **Materiál a metody:** Studovaná populace byla tvořena 112 po sobě jdoucími pacienty z onkologického centra ve Zlíně v České republice, kteří byli zvažováni pro léčbu cisplatinou. mGFR DTPA byla provedena dynamickou renální scintigrafií využívající kyselinu diethyltriaminopentaoctovou (DTPA) značenou izotopem technecia ^{99m}Tc . Kreatinin a cystatin C byly stanoveny nově standardizovanými metodami. Odhad GFR byl počítán podle The Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) rovnic, které byly vytvořeny v letech 2009 a 2012. **Výsledky:** Medián (mezikvartilové rozpětí) mGFR DTPA byl 1,335 ml/s/1,73 m² (1,070–1,725). Medián $eGFR_{\text{cystatin C}}$ 1,195 ml/s/1,73 m² (0,885–1,625) byl nižší než medián mGFR DTPA ($p < 0,05$). Medián $eGFR_{\text{creatinine}}$ 1,460 ml/s/1,73 m² (1,210–1,660) byl vyšší než mGFR DTPA ($p < 0,05$). Korelační analýza a Bland-Altmanův rozdílový graf ukazují velké individuální rozdíly mezi mGFR DTPA a všemi eGFR. **Závěr:** Onkologičtí pacienti jsou specifická skupina pacientů, která se liší od všeobecné populace. Byly nalezeny významné individuální rozdíly mezi mGFR DTPA a všemi eGFR. To má velký dopad na detekci pacientů s CKD a potenciální úpravu dávky léků.

Klíčová slova

kreatinin – cystatin C – chronické selhání ledvin – glomerulární filtrace – nemoci ledvin – technecium Tc 99m pentetát – cisplatin – vyšetření funkce ledvin

Background

Therapeutic doses of drugs excreted by kidneys must be adjusted according to the glomerular filtration rate (GFR). The GFR is the most important parameter of kidney function. The decision GFR point of 1.0 ml/s/1.73 m² is used for reduction of dose of drugs excreted by kidneys. The state of GFR below 1.0 ml/s/1.73 m² for more than three consecutive months is also defined as chronic kidney disease (CKD) according to Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines [1]. Cisplatin is a well-established chemotherapeutic agent for many solid tumors. This drug has multiple nephrotoxic side effects [2]. The dose of cisplatin must be decreased in correlation with the decline of GFR [3].

Reduction of drug doses is a very important reason why we need a reliable method for the assessment of GFR.

Isotopic methods are also clinically available methods for the determination of GFR but are available only in specialized centers, are invasive, time consum-

ing, have radiation burden and are not feasible for all patients.

Calculating clearance of some substances with measuring urine output is also difficult.

Estimating GFR from a serum endogenous substance without urine collection is another way to determine GFR. The serum creatinine and cystatin C are the most commonly established serum markers to the estimation of GFR. Creatinine is the waste product of muscle energy metabolism. It is produced at a constant rate. Cystatin C is produced by all nucleated cells at a constant rate [4]. Both creatinine and cystatin C methods have been standardized and CKD-EPI equations for estimation of GFR have been established [5].

Oncology patients are a specific subgroup of patients. They are characterized by the burden of tumor mass and by often reduced muscle mass.

We compared mGFR DTPA and eGFR from serum creatinine and cystatin C using new CKD-EPI equations in oncology patients considered for treatment with cisplatin.

Oncologists reduce the dose of cisplatin when the GFR is below 1.0 ml/s/1.73 m². We also evaluated impact of different GFR methods on this therapeutic dose decision making.

Patients and methods

Patients

The study population consisted of 112 consecutive oncology patients from Oncology center of Tomas Bata regional hospital in the town of Zlin, who were considered for treatment with cisplatin.

Majority of patients (pts) had head and neck cancer (46 pts). One patient with metastatic bladder cancer was included (palliative chemotherapy), and five other patients with urothelial carcinoma were treated in adjuvant setting (one patient treated with chemotherapy after nephrectomy, four pts with concomitant chemo-radiotherapy). The frequency of other tumors in descending order was as follows: 16 pts with cervical cancer, 11 pts with esophageal cancer, 9 pts with gastric cancer, 7 pts with testicular tumors (all of them in adjuvant setting), 5 pts with endometrial uterine cancer, 3 pts with cancer of biliary tract, 3 pts with occult primary cancer, 2 pts with anal cancer, 2 pts with malignant melanoma, 1 patient with lung cancer (non-small cell lung cancer), and 1 patient with squamous-cell gynecological cancer. Forty-seven of all patients were treated in palliative setting.

The study lasted from April 2012 to June 2013 and was approved by the

Tab. 1. Results of mGFR DTPA and eGFR methods.

	n	Median	25–75 Percentil
mGFR DTPA	112	1.355	1.070–1.725
$eGFR_{\text{creatinine + cystatin C}}$	112	1.320	1.075–1.615
$eGFR_{\text{cystatin C}}$	112	1.195	0.885–1.625
$eGFR_{\text{creatinine}}$	112	1.460	1.210–1.660

Tab. 2. Results of Spearman correlation among GFR methods.

		mGFR DTPA	eGFR _{creatinine}	eGFR _{cystatin C}	eGFR _{creatinine + cystatin C}
mGFR DTPA	correlation Coef		0.556	0.595	0.618
	p		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
	n		112	112	112
eGFR _{creatinine}	correlation Coef	0.556		0.750	0.890
	p	< 0.0001		< 0.0001	< 0.0001
	n	112		112	112
eGFR _{cystatin C}	correlation Coef	0.595	0.750		0.966
	p	< 0.0001	< 0.0001		< 0.0001
	n	112	112		112
eGFR _{creatinine + cystatin C}	correlation Coef	0.618	0.890	0.966	
	p	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	
	n	112	112	112	

eGFR – estimated GFR, mGFR DTPA – compare measured glomerular filtration rate

Ethics Committee of Tomas Bata regional hospital.

All patients had mGFR DTPA imaging, serum creatinine and serum cystatin C tests performed.

As for comorbid conditions, 53 pts had also arterial hypertension and 17 pts had diabetes mellitus. Nine patients had pre-existing nephropathy (3 with hyperuricemia, 2 were after unilateral nephrectomy, 2 with hydronephrosis solved with stenting or nephrostomy, 1 with chronic pyelonephritis, and 1 with nephrolithiasis).

mGFR DTPA

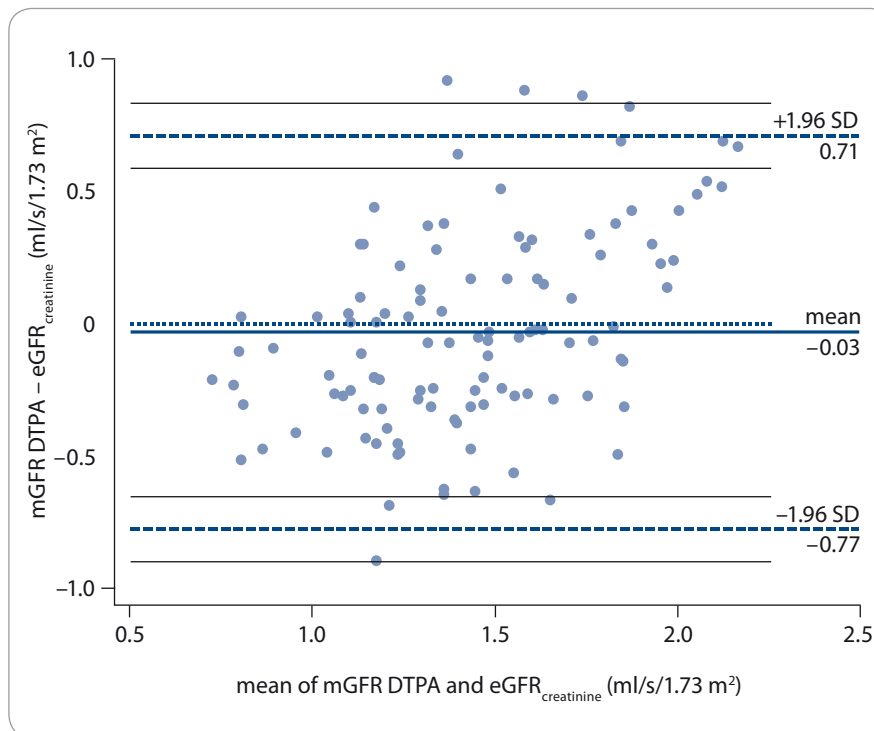
mGFR DTPA was performed at the department of nuclear medicine. The radioactive agent of ^{99m}Tc DTPA was applied to patients in a single bolus injection without urine collection [6].

Creatinine

Serum creatinine was determined by enzymatic photometric method standardized against certified reference material named NIST SRM 967 [7,8]. The Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) Collaboration research group developed equation for estimation of GFR from serum creatinine in 2009. It is named CKD-EPI equation (eGFR_{creatinine}) [9].

Cystatin C

Cystatin C was measured by immunoturbidimetric standardized method [10].



Graph 1. Bland-Altman difference plot between mGFR DTPA and eGFR_{creatinine}.

In 2012 the CKD-EPI Collaboration research group developed an equation for estimation of GFR from serum cystatin C (eGFR_{cystatin C}) and a combined equation for estimation from both serum creatinine and cystatin C (eGFR_{creatinine + cystatin C}) [5].

Statistical methods

The D'Agostino-Pearson test was used to assess normal distribution of GFR results.

The GFR results did not have a normal distribution, so we used nonparametric tests for data analysis.

The Friedman test was used for comparison of four medians.

The Spearman correlation analysis was performed for correlation among GFR methods.

The Bland-Altman plots were used for comparison of two GFR methods.

Results

mGFR DTPA and eGFR results are compared in Tab. 1.

The median of $\text{eGFR}_{\text{cystatin C}}$ 1.195 ml/s/1.73 m² (0.885–1.625) was lower than mGFR DTPA 1.335 ml/s/1.73 m² (1.070–1.725) ($p < 0.05$).

The median of $\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$ 1.460 ml/s/1.73 m² (1.210–1.660) was higher than mGFR DTPA ($p < 0.05$).

mGFR DTPA results would detect CKD and reduce cisplatin dose in 20 patients, $\text{eGFR}_{\text{cystatin C}}$ in 31 patients, $\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$ in 10 patients and $\text{eGFR}_{\text{creatinine} + \text{cystatin C}}$ in 22 patients.

Correlations among GFR methods are shown in Tab. 2. Correlation analysis found no difference among correlation coefficients of mGFR DTPA and all eGFR's ($p > 0.05$).

The individual differences between mGFR and three estimated GFR's are displayed in Graphs 1–3.

Graph 1 shows high degree of individual differences between methods and the trend that in the range of GFR below 1.0 ml/s/1.73 m² $\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$ is more apparently higher than mGFR DTPA.

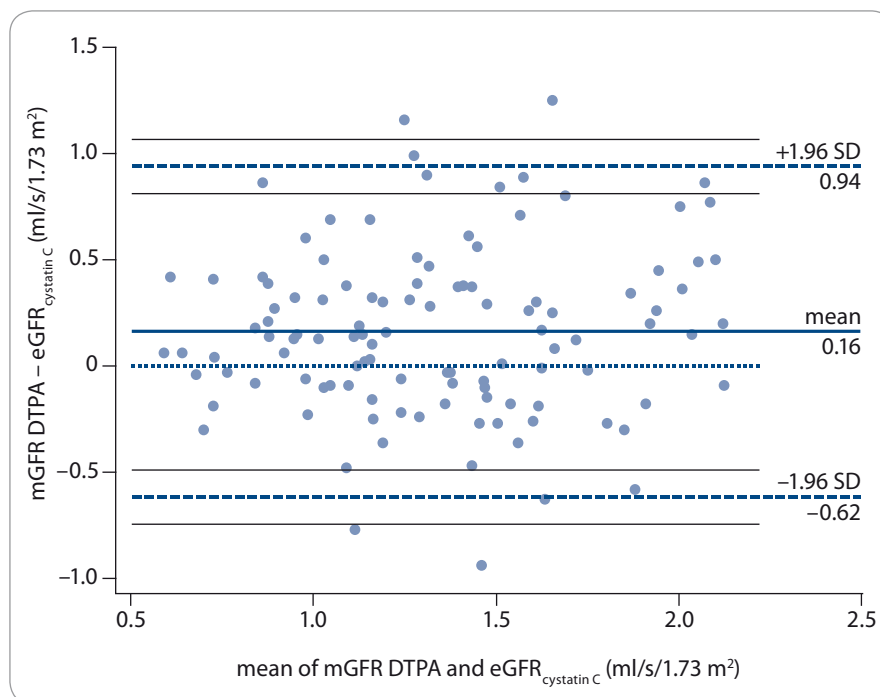
Graphs 2 and 3 show high degree of individual differences between methods and no trend.

Discussion

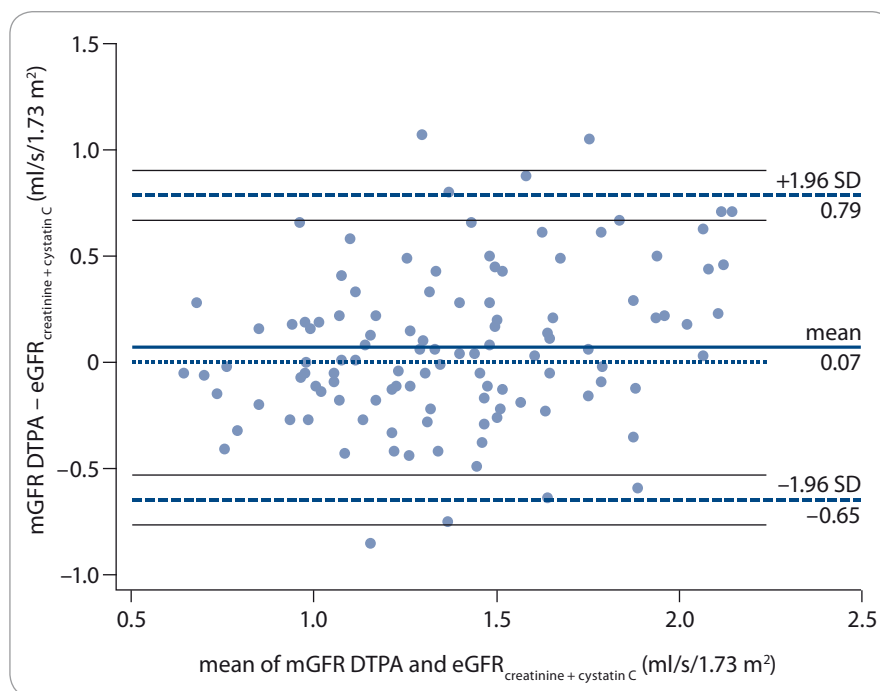
Population of 112 oncology patients with diagnoses which require treatment with cisplatin was involved in this study. Because cisplatin is nephrotoxic, hydration and reduction of dose of cisplatin according to GFR are key stones of nephrotoxicity prevention.

The dose reduction of nephrotoxic drugs was historically calculated from serum creatinine according to the Cockcroft & Gault formula [11].

Later, it was recommended to reduce the dose of cisplatin in patients with creatinine clearance 50–60 ml/min. The cisplatin is not given to patients with clearance of creatinine below 40 ml/min. But clearance of creatinine overestimates the true GFR [12]. Further, urine collections are cumbersome, and incomplete collections are frequent in clinical practice. All methods which we compare in this study do not require urine collection.



Graph 2. Bland-Altman difference plot between mGFR DTPA and $\text{eGFR}_{\text{cystatin C}}$



Graph 3. Bland-Altman difference plot between mGFR DTPA and $\text{eGFR}_{\text{creatinine} + \text{cystatin C}}$

Today the KDIGO guidelines recommend the decrease of cisplatin dose when GFR is below 1.0 ml/s/1.73 m². $\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$ and $\text{eGFR}_{\text{cystatin C}}$ are recommended only for clinically stable patients. The guidelines recommend using reference method in clinical situation where $\text{eGFR}_{\text{creatinine}}$ or $\text{eGFR}_{\text{cystatin C}}$ are in-

accurate or biased [1]. This may be the case in many oncology patients and our results confirm it.

Performance of reference methods, such as inulin clearance, is impractical in clinical practice. One of the methods for determining GFR is mGFR DTPA. Today, single bolus mGFR DTPA is re-

garded unsuitable as a reference method by some investigators [13]. Limitations of the mGFR DTPA method were discussed also earlier, before standardization of creatinine measurement [14]. It is recommended that all GFR studies at a given center should use the same radiopharmaceutical [15]. Current protocol for prevention of nephrotoxicity of cisplatin is available. This protocol takes into account hydration and renal function. Patients should be advised to drink 2 liters of fluid over the 24 hours following the therapy. Ensured urine output is over 100 ml/hour prior to the cisplatin dose [16]. If cisplatin is changed for carboplatin, Calvert formula for drug dosing can be used [17].

The highest median of GFRs was the median of $eGFR_{\text{creatinine}}$. Oncology patients tend to have reduced muscle mass [18]. Falsely reduced serum creatinine causes falsely increased estimation of GFR. It highlights the importance of screening for malnutrition in oncology patients [19].

The Bland-Altman plot comparing mGFR DTPA and $eGFR_{\text{creatinine}}$ indicates that in the range of GFR below 1.0 ml/s/1.73 m², $eGFR_{\text{creatinine}}$ gives more apparently higher values than mGFR DTPA. Similar results were also found in other cohorts of patients [20–22].

The lowest median of GFRs was that of $eGFR_{\text{cystatin C}}$. Cystatin C may be produced by some tumor cells. It was shown that oncology patients have increased serum level of cystatin C [23,24]. It may explain our results.

GFR usually decreases with age. Age, gender, ethnicity and serum level of creatinine and cystatin C are included in CKD-EPI equations [1].

All three Bland-Altman plots and correlation coefficients show high individual differences between mGFR DTPA and any $eGFR$. It indicates that estimations of GFR from serum creatinine and/or cystatin C are not reliable methods for determination of GFR in oncology patients.

We compared $eGFR_{\text{creatinine}}$ and $eGFR_{\text{cystatin C}}$ in 352 consecutive stable patients with CKD and found the Spearman correlation coefficient of 0.912 ($p < 0.001$). We used the same methods and equations as in this oncology patients study [25]. The Spearman correlation coefficient between $eGFR_{\text{creatinine}}$ and $eGFR_{\text{cystatin C}}$ in this oncology patient cohort was 0.750 ($p < 0.0001$). It shows that correlation between these two methods of GFR is much better in stable patients with CKD than in oncology patients.

The limitation of this study is the absence of inulin reference method for determination of GFR and the limited number of patients. We also did not measure muscle mass in our patients.

Conclusions

Oncology patients are a very special group of patients who differ from general population.

There are significant individual differences between mGFR DTPA and all $eGFR$'s. It has an important impact on the detection rate of CKD and a potential drug dosage adjustment.

The median of $eGFR_{\text{cystatin C}}$ was lower than mGFR DTPA.

The median of $eGFR_{\text{creatinine}}$ was higher than mGFR DTPA.

References

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150.
2. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G et al. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)* 2010; 2(11): 2490–2518. doi: 10.3390/toxins2112490.
3. Reed E, Jacob J, Brawley O. Measures of renal function in patients with cisplatin-related chronic renal disease. *J Natl Med Assoc* 1991; 83(6): 522–526.
4. Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem* 2012; 58(4): 680–689. doi: 10.1373/clinchem.2011.167494.
5. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367(1): 20–29. doi: 10.1056/NEJMoa1114248.
6. Vižda J, Lepej J, Křižová H et al. Atlas scintigrafie ledvin = Atlas of renal scintigraphy. 1. vyd. Praha: Agentura Pankrác 2002: 72.

7. Dodder NG, Tai SS, Sniegowski LT et al. Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem* 2007; 53(9): 1694–1699.
8. Drion I, Cobbaert C, Groenier KH et al. Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: why laboratories should abandon Jaffe techniques. *BMC Nephrol* 2012; 13: 133. doi: 10.1186/1471-2369-13-133.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604–612.
10. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(11): 1619–1622. doi: 10.1515/CCLM.2010.318.
11. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31–41.
12. Jabor A, Hornová L, Fantová L et al. Vyšetření funkce ledvin: možnosti biochemické laboratoře. *Postgrad Med* 2006; 9: 18–23.
13. Xie P, Huang JM, Liu XM et al. (99m)Tc-DTPA renal dynamic imaging method may be unsuitable to be used as the reference method in investigating the validity of CDK-EPI equation for determining glomerular filtration rate. *PLoS One* 2013; 8(5): e62328. doi:10.1371/journal.pone.0062328.
14. Itoh K. Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate: Tc-99m-DTPA renography, predicted creatinine clearance method and plasma sample method. *Ann Nucl Med* 2003; 17(7): 561–565.
15. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM et al. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun* 2004; 25(8): 759–769.
16. National health service. ASWCS Cisplatin Hydration Protocol [homepage on the Internet]. [accessed 13 June 2014]. Available from: <http://www.avon.nhs.uk/aswcs-chemo/NetworkPolicies/>.
17. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1748–1756.
18. Šefr R, Ondrák M, Krsička P et al. Liposarcoma retroperitonei permagnum. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 306.
19. Illa P, Tomišková M, Skříčková J. Screening rizika malnutrice versus ukazatelé nutričního stavu a systémové závažné odpovědi u pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem plic. *Klin Onkol* 2014; 27(4): 261–268. doi: 10.14735/amko2014261.
20. Šálek T, Ponížil P. Estimated glomerular filtration rate in diabetic patients. *Klin Biochem Metab* 2014; 22(43): 4–7.
21. Jabor A, Franeková J, Kubiček Z et al. $eGFR$ a problémy interpretace rovnice CKD-EPI. *Klin Biochem Metab* 2014; 22(43): 8–10.
22. Delanaye P, Cavalier E, Moranne O et al. Creatinine- or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration in the general population: impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2013; 14: 57. doi: 10.1186/1471-2369-14-57.
23. Kos J, Štabuc B, Cimerman N et al. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998; 44(12): 2556–2557.
24. Zhang X, Hou Y, Niu Z et al. Clinical significance of detection of cathepsin X and cystatin C in the sera of patients with lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2013; 16(8): 411–416. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2013.08.04.
25. Šálek T, Palíčka V. Comparison of creatinine clearance and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Klin Biochem Metab* 2014; 22(43): 121–124.

Incidence and Prognostic Value of Known Genetic Aberrations in Patients with Acute Myeloid Leukemia – a Two Year Study

Incidenca a prognostický význam známych genetických aberácií u pacientov s diagnózou akútnej myeloblastovej leukémie – dvojročná štúdia

Vaskova J.¹, Dubayova K.¹, Cakanova G.¹, Luckova I.¹, Bochova I.¹, Novotna G.¹, Sabo J.², Palasthy S.³, Tothova E.², Stecova N.⁴, Karabinos A.¹

¹ SEMBID, s.r.o., Research Center of Applied Biomedical Diagnostics, Presov, Slovak Republic

² Department of Medical Biophysics, Faculty of Medicine, P. J. Safarik University in Kosice, Slovak Republic

³ Department of Clinical Hematology, J. L. Reiman University Hospital, Presov, Slovak Republic

⁴ Department of Hematology and Oncohematology, L. Pasteur University Hospital, Kosice, Slovak Republic

Summary

Background: In this work, we evaluated the incidence and prognostic value of several genetic aberrations in patients with a diagnosis of acute myeloid leukemia (AML). **Patients and Methods:** We analysed 90 patients: 42 males (mean age 54.5 years) and 48 females (mean age 59 years), with AML. The genetics of all leukemia samples was studied using conventional cytogenetics, the interphase fluorescence *in situ* hybridisation as well as the standardized RT-PCR protocol. **Results:** In 34.4% of patients, we detected at least one of the analysed genetic aberrations, except the *CBFB-MYH11*, which we did not detect. Translocation *t(8;21)/AML1-ETO* was found in 4.4% of patients with a mean age of 45.4 years, while none of these patients was older than 55 years. Translocation *t(15;17)/PML-RARA* was found in 5.5% of patients with a mean age of 52.6 years and an almost equal distribution between younger and older patients. The *MLL* gene rearrangements were found in 6.6% of patients, the *-5/5q-* and/or *-7/7q-* aberrations in 7.7% of patients, while the most frequent genetic abnormality in our study was trisomy 8 (10%). Moreover, we found a favorable clinical outcome in patients expressing fusion genes *AML1-ETO* or *PML-RARA* in contrast to an adverse clinical outcome with few remissions and death in AML patients with *MLL*, *-5q/-5* and *-7q/7-*. Finally, an intermediate prognosis was found in patients with trisomy 8. **Conclusion:** In this study, we found a good congruence with published literature on the incidence and prognostic value of several well established AML-associated genetic aberrations. This simple genetic-based classification system helps us to identify patients with a favorable, intermediate or unfavorable prognosis and to treat them with the best currently available therapy. However, analysis of new genetically defined abnormalities in AML is necessary for development of better therapeutic strategies and/or diagnostics.

Key words

acute myeloid leukemia – genetic aberrations – fusion genes – cytogenetics – incidence – clinical outcome

This study was supported by the European Regional Development grant OPVaV-2009/2.2/05-SORO (ITMS code: 26220220143).

Táto práca bola podporená grantom z Európskeho Regionálneho Rozvoja OPVaV-2009/2.2/05-SORO (ITMS kód: 26220220143).

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.



MUDr. Anton Karabinos
SEMBID, s.r.o.
Research Center of Applied
Biomedical Diagnostics
Masarykova 16
080 01 Presov
Slovak Republic
e-mail: sembid.pp@gmail.com

Submitted/Obdržané: 15. 10. 2013
Accepted/Prijaté: 29. 1. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015278>

Súhrn

Východiská: V uvedenej práci sme sa zamerali na výskyt a prognostickú hodnotu niekoľkých významných genetických markerov u pacientov s diagnózou akútnej myeloblastovej leukémie (acute myeloid leukemia – AML). **Pacienti a metódy:** Vyšetrených bolo 90 pacientov s AML: 42 mužov (priemerný vek 54,5 rokov) a 48 žien (priemerný vek 59 rokov). Genetická analýza leukemických vzoriek bola realizovaná pomocou konvenčnej cytogenetiky, interfázovej fluorescenčnej *in situ* hybridizácie ako aj štandardizovaného RT-PCR protokolu. **Výsledky:** V 34,4 % pacientov sme zistili aspoň jeden z analyzovaných genetických markerov s výnimkou translokácie *CBFB-MYH11*, ktorú sme nezaznamenali. Translokácia *t(8;21)/AML1-ETO* bola zachytená v 4,4 % pacientov s priemerným vekom 45,4 rokov, pričom žiadny z týchto pacientov nebol starší ako 55 rokov. Translokácia *t(15;17)/PML-RARA* bola potvrdená v 5,5 % pacientov s priemerným vekom 52,6 rokov a takmer rovnakým podielom mladších a starších pacientov. Prestavby *MLL* génu boli potvrdené v 6,6 % pacientov, aberácie typu $-5/5q-$ alebo $-7/7q-$ zachytené v 7,7 % pacientov, pričom najčastejšou genetickou abnormalitou v našej štúdii bola trizómia chromozómu 8 (10 %). Navyše sme zistili priaznivý klinický priebeh u pacientov exprimujúcich fúzne gény *AML1-ETO*, alebo *PML-RARA* na rozdiel od nepriaznivého klinického priebehu u pacientov s prestavbami *MLL* génu a deléciami $-5q/-5$ a $-7q/-7$. U pacientov s potvrdenou trizómiou chromozómu 8 pozorujeme stredne dobrú prognózu. **Záver:** Zistili sme súlad medzi našimi a publikovanými výsledkami v incidencii a prognostickej hodnote niekoľkých dobre definovaných genetických aberácií asociovaných s AML. Táto jednoduchá geneticky-orientovaná klasifikácia nám pomáha rozdeliť pacientov na tých s dobrou, strednou a zlou prognózou a zabezpečiť im následne najlepšiu momentálne dostupnú liečbu. Avšak, zlý klinický priebeh predovšetkým u pacientov so zlou prognózou, jasne poukazuje na potrebu hľadania nových genetických faktorov ochorenia AML pre zabezpečenie vývoja lepších terapeutických ako aj diagnostických postupov.

Kľúčové slová

akútna myeloblastová leukémia – genetické aberácie – fúzne gény – cytogenetika – výskyt – klinický priebeh

Backgrounds

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous hematologic disease that results from genetic aberrations in normal hematopoietic stem cells. The incidence of AML is 2.7 per 100,000, while median age at presentation is about 65 years. A clinical expression of this disease is heterogeneous, derived mostly from a bone marrow failure. It includes bleeding, fever, infection, organomegaly and/or lymphadenopathy, which all are frequently present in AML patients [1]. Moreover, AML is a disease with a high progression rate, leading to death in untreated patients within 2–3 months [2]. However, a slightly better clinical outcome is observed in younger patients without any genetic aberrations or with genetic aberrations associated with a good prognosis, while older patients are less able to tolerate intensive cytotoxic induction and post-remission therapy, have often co-morbid medical illnesses and a poor tolerance of systemic bacterial/fungal infection [3].

The French-American-British (FAB) classification of AML has been used for many years to divide this disease into eight different sub-types (M0–M7) with different morphology and genetics [1,4]. A new classification for AML and other myeloproliferations by the World Health Organization (WHO) used many different clinical and laboratory

aspects of this disease, including immunophenotyping, cell morphology, cytology and genetics [5].

Both classifications mentioned above use genetic analysis of cells as an important tool to divide AML patients into particular groups with favorable, medium or poor prognosis. One of the most important AML-associated genetic markers is translocation *t(15;17)* which produces a fusion gene *PML-RARA* specifically in patients with acute promyelocytic leukemia (APL; the FAB AML sub-type M3). As a result, this specific variant of AML responds well to the all-trans-retinoic acid-based (ATRA) therapy and is connected with favorable clinical outcome in the majority of patients. The latter holds also for another genetic translocation *t(8;21)*, which produces an aberrant fusion transcript *AML1-ETO* in about 18% of the FAB AML sub-type M2. The third well known AML-specific genetic aberration *CBFB/MYH11* involves chromosome 16 which could be either inverted (*16 inv(16)(p13;q22)*) or, less frequently, translocated (*t(16;16)(p13;q22)*). These aberrations accumulate in the FAB AML sub-type M4Eos and are generally associated with a good prognosis. On the other hand, genetic aberrations of the *MLL* (mixed lineage leukemia) gene in the locus 11q23 are associated with a very poor prognosis and affect both children and adults. More than

50 different partners of the *MLL* gene reported so far are connected to various FAB sub-types of AML, including M0, M4 and M5. Poor prognosis of the AML disease is also indicated by the presence of deletion and/or monosomy of chromosomes 5 ($-5/-5q$) and 7 ($-7/-7q$), while a somehow intermediate clinical outcome of AML patients is observed in cases with trisomy 8 (+8), however, often with a resistance to standard therapy [1–3].

In this work, we analysed the age-dependent incidence of seven known prognostically important genetic markers (*t(15;17)/PML-RARA*, *t(8;21)/AML1-ETO*, *16 inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11*, *11q23(MLL)*, $-5/-5q$, $-7/-7q$ and +8), in a group of 90 patients with AML diseases. Moreover, we evaluated the potential of individual genetic markers to predict a clinical outcome of the AML disease. We discuss these results in the context of previously published literature.

Patients and methods

Patients

Between April 2007 and June 2009, we analysed 90 patients: 42 males (with a mean age 54.5 years; range: 24–80 years) and 48 females (with a mean age 59 years; range: 19–87 years), all with AML diagnosis. Each diagnosis was established according to the FAB and WHO criteria [1,4,5]. The mean time

of follow-up was 12.3 months (range 1–42 months).

Genetic studies

The genetics of all leukemia samples was studied centrally in the SEMBID, s.r.o. laboratory. For conventional cytogenetic studies, we used bone marrow (BM) and/or peripheral blood (PB) samples without stimulation. Conventional and G-banding of chromosomes were evaluated according to the International System for Human Cytogenetic Nomenclature, using the standard light microscope Motic BA300. Molecular cytogenetic analyses by interphase fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) were used to detect genetic aberrations *t*(15;17)/*PML-RARA*, *t*(8;21)/*AML1-ETO*, *inv*(16)(p13;q22)/*t*(16;16)(p13;q22)/*CBFB-MYH11*, 11q23(*MLL*), *-5/-5q*, *-7/-7q* and *+8*, using the standard fluorescence microscope Olympus BX41. The following FISH-probes were used: LSI *AML1-ETO* (Vysis), LSI *PML-RARA* (Vysis), LSI *CBFB*, *inv*(16) (Vysis), *MLL* (11q23) (Kreatech), SE 8(D8Z2) (Kreatech), 5q-(*EGR1* 5q31; *CSF1R* 5q33) (Kreatech), 7q-(7q22/7q35) (Kreatech). The procedure for the FISH study is reported elsewhere [6]. The standardized Biomed-1 RT-PCR protocol [7] was used to detect the fusion gene *AML1-ETO*, *PML-RARA* and *CBFB-MYH11*.

Clinical outcome

A BM aspirate containing fewer than 5% blasts and a normal maturation of other marrow elements defined complete remission (CR). Other laboratory results were classified by clinicians as a partial remission (PR) (i.e. the failure of the induction therapy to eliminate the disease). Relapse was defined as more than 5% BM blasts in patients with previously documented CR. From the 90 patients, involved in the study, 24 died due to disease recurrence or progression.

Results

Age-dependent incidence of known genetic aberrations in AML patients

In 31 (34.4%) of 90 patients involved in this study, we detected at least one of the seven investigated genetic aberrations, described above. Other genetic or cytogenetic aberrations

Tab. 1. The incidence of known genetic aberrations in patients with AML.

Study	Present study	Leith et al [8]	Slovak et al [9]	Grimwade et al [10]	Frohling et al [11]*
number of patients	90	164	609	1,065	361
<i>AML1-ETO</i>	4.4%	2%	7–9%	2%	3%
<i>PML-RARA</i>	5.5%	n.d.	4–6%	4%	3%
<i>CBFB-MYH11</i>	0%	4%	8–9%	1%	4%
<i>MLL</i>	6.6%	n.d.	6–8%	1%	3%
<i>-5q/-5</i>	4.4%	13%	5–6%	13%	16%
<i>-7q/-7</i>	5.6%	15%	8–9%	13%	14%
<i>+8</i>	10%	15%	8–9%	10%	13%

*investigated patients were over 60 years of age, n.d. – no data

AML – acute myeloid leukemia

were not evaluated in this study. From the 31 positive patients, 29 (32.2%) had one and two (2.2%) had two genetic aberrations.

Translocation *t*(8;21)/*AML1-ETO* was found in four (4.4%) patients, translocation *t*(15;17)/*PML-RARA* in five (5.5%) patients, aberrations in the locus 11q23(*MLL*) in six (6.6%) patients, *+8* in nine (10%) patients, while aberrations *-5/-5q* or *-7/-7q* were detected in seven (7.7%) patients (Tab. 1). From the latter seven patients, two (2.2%) had *-5/-5q*, three (3.3%) *-7/-7q*, while two (2.2%) remaining patients had both *-5/-5q* and *-7/-7q* (data not shown). None of analyzed patients had genetic aberrations characterized by the fusion transcript *CBFB-MYH11* (Tab. 1).

The mean age of patients with translocation *t*(8;21)/*AML1-ETO* was 45.5 years, with translocation *t*(15;17)/*PML-RARA* 51.2 years, with aberration 11q23(*MLL*) 52.5 years, with aberration *+8* 61.4 years, while the highest mean age of 66.2 years was detected in patients with aberrations of chromosome 5 and/or 7 (Fig. 1A).

When we compared the incidence of analyzed genetic aberrations in the group of patients younger and older than 55 years of age, we detected *t*(8;21)/*AML1-ETO* in 10.3% and 0% patients, resp., *t*(15;17)/*PML-RARA* in 5.1% and 5.9% patients, resp., 11q23(*MLL*) in 7.7% and 5.9% patients,

resp., *-5/-5q* and/or *-7/-7q* in 7.7% and 11.8% patients, resp., while aberration *+8* was found in 10.3% of patients younger than 55 years of age and in 9.8% of older patients (Fig. 1B).

Potential of known genetic aberrations to predict a clinical outcome of AML patients

In order to evaluate a crude potential of individual genetic aberrations, detected above, and to predict a clinical outcome, 31 patients with AML-associated genetic aberrations (Tab. 1) were analyzed, first for their ability to achieve CR of the disease, second for the presence of a PR/relapse of the disease and finally, for the presence of death (see Patients and methods for details).

CR was achieved in all four (100%) patients with translocation *t*(8;21)/*AML1-ETO*, in four (100%) patients with translocation *t*(15;17)/*PML-RARA* (the fifth patient was not included in the calculations presented in Fig. 2 because he died before he was admitted to hospital), in two (33.3%) patients with aberration 11q23(*MLL*), in two (28.5%) patients with aberrations *-5/-5q* and/or *-7/-7q* and in four (44.4%) patients with aberration *+8* (Fig. 2A).

PR and/or a relapse was detected in one (25%) patient with *t*(8;21)/*AML1-ETO*, in none (0%) of patients with *t*(15;17)/*PML-RARA*, in two (33.3%)

patients with 11q23(*MLL*), in three (42.8%) patients with $-5/-5q$ and/or $-7/-7q$ and in six (66.6%) patients with the aberration +8 (Fig. 2B).

Death was detected in one (25%) patient with translocation $t(8;21)/AML1-ETO$, in no (0%) patients with translocation $t(15;17)/PML-RARA$, in all six (100%) patients with aberration in 11q23(*MLL*), in all seven (100%) patients with the aberrations $-5/-5q$ and/or $-7/-7q$ and in six (66.6%) patients with aberration +8 (Fig. 2C).

Due to the small number of analyzed patients as well as a short time of follow-up, statistical analysis was not performed.

Discussion

In this work, we used the genetic approach (see Patients and methods) to detect and evaluate the age-dependent incidence as well as a prognostic value of the seven known genetic aberrations ($t(15;17)/PML-RARA$, $t(8;21)/AML1-ETO$, $inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11$, 11q23(*MLL*), $-5/-5q$, $-7/-7q$ and +8) in a group of 90 patients with AML diseases.

In 34.4% of our patients, we detected at least one of the investigated genetic aberrations, described above, except the *CBFB-MYH11* which we did not detect (Tab. 1). A majority (51%) of our analyzed patients was between 51–70 years of age, while the remaining patients were between 18–30 (6%), 31–50 (23%) and above 71 (20%) years of age (data not shown). The latter data are in concordance with the published median age of 65 years for AML patients [1].

Translocation $t(8;21)/AML1-ETO$ was found in 4.4% of patients (Tab. 1) with a mean age of 45.4 years (Fig. 1A), while none of these patients was over 55 years of age (Fig. 1B). The incidence of $t(8;21)$ found in this study is in a range established by previous studies (Tab. 1) [8–11] and also support a previously documented tendency of $t(8;21)$ to preferentially appear, without any known reason, in younger patients [12].

Translocation $t(15;17)/PML-RARA$ was found in 5.5% of patients (Tab. 1) with a mean age of 52.6 years (Fig. 1A), and, in contrast to the above presented $t(8;21)$, almost equally distributed between

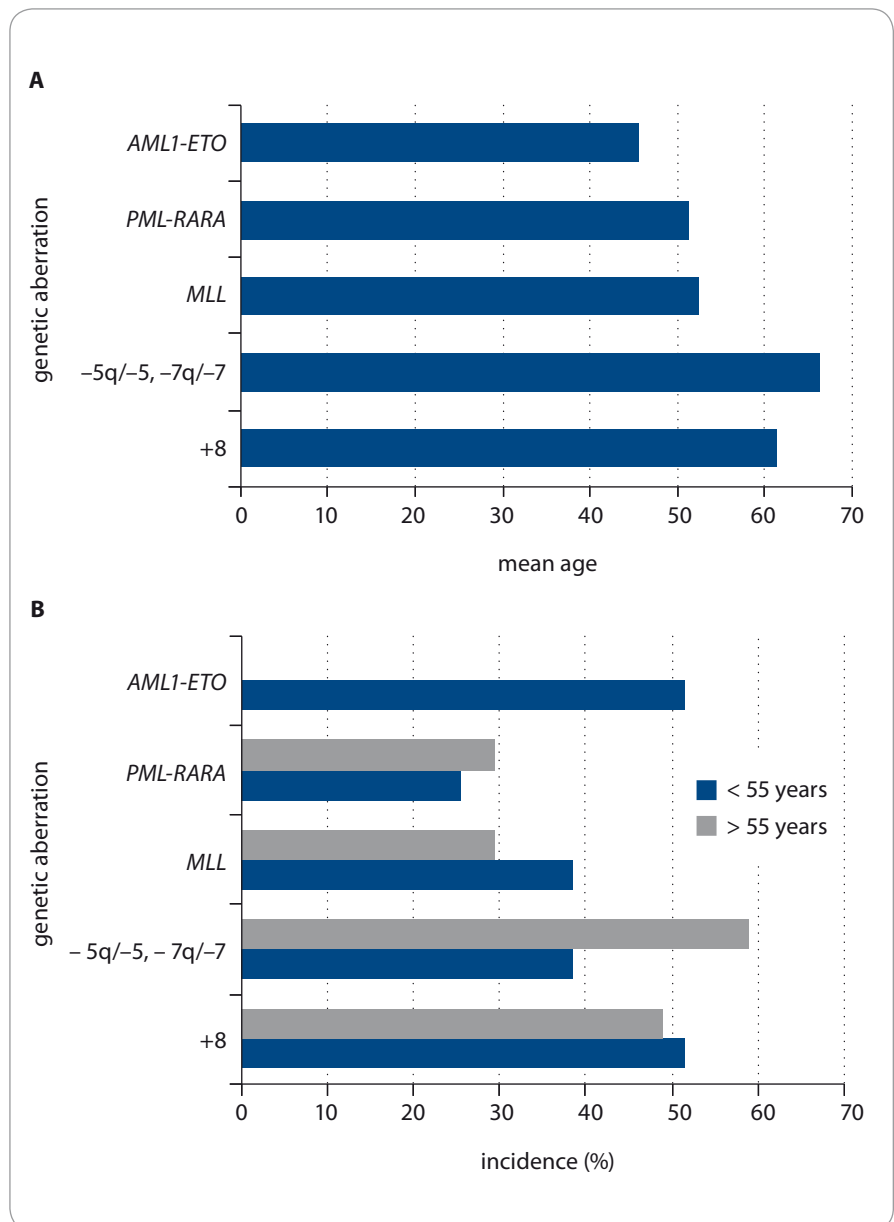


Fig. 1. A. The mean age of AML patients with individual genetic aberrations. B. Incidence of individual genetic aberrations in AML patients younger or older than 55 years.

AML – acute myeloid leukemia

younger (5.1%) and older (5.9%) patients (Fig. 1B). Reported incidences of $t(15;17)$ correlate well with those reported previously (Tab. 1) [8–11].

The known genetic aberrations in the locus 11q23, comprising the *MLL* gene, was found in 6.6% of patients (Tab. 1) with a mean age of 52.5 years (Fig. 1A). However, a slightly higher occurrence was found in younger (7.7%) in comparison to older (5.9%) patients (Fig. 1B). Our reported incidence of *MLL*

is well within a range established by previous studies (Tab. 1) [8–11].

The AML-associated genetic aberrations $-5/5q-$ and $-7/7q-$ was observed in 4.4% and 5.6% of our patients, resp. (Tab. 1), with a mean age of 66.3 years (Fig. 1A). In contrast to the *MLL*-positive patients described above, a slightly higher occurrence was found in older patients (11.8%) in comparison to younger (7.7%) (Fig. 1B). However, the latter incidences were significantly lower

than those reported in previous studies (Tab. 1) [8–11].

Trisomy 8 was the most frequent genetic abnormality found in this study with incidence of 10% (Tab. 1), a mean patient age of 61.4 years (Fig. 1A) as well as an almost equal distribution between patients below (10.3%) and above 55 years of age (9.8%; Fig. 1B). These results correlate well with those of previous studies (Tab. 1) [8–11] which reported an incidence of the +8 aberration between 8–15%.

As mentioned above, younger AML patients have better prognosis without any or with favorable genetic aberrations (i.e. *AML1-ETO*, *PML-RARA* or *CBFB-MYH11*). In contrast, a significantly worst prognosis is documented in AML patients over 60 years of age, patients with a secondary AML as well as patients harbouring genetic aberrations associated with poor AML prognosis (i.e. *MLL*, $-5q/-5$ or $-7q/-7$) [1–3]. In line with these observations, we detected CR in all our *t(8;21)*-positive patients during the follow-up (Fig. 2A). However, one *t(8;21)*-positive patient (25%) subsequently relapsed (Fig. 2B), while another one died without any previous signs of a disease progression even on the molecular level (Fig. 2C). Thus, some other yet unknown (i.e. genetic) aberrations probably negatively influenced clinical outcome of the latter two patients expressing the prognostically otherwise favorable fusion gene *AML1-ETO*. In this respect, we noted previously published German-Austrian study which did not observe better survival in a group of treated older patients with *t(8;21)* in comparison to AML patients with a normal karyotype [11].

The best clinical results with respect to the ability to reach CR (100%) were observed in the *t(15;17)*-positive patients (Fig. 2A). Moreover, no relapse or death were observed in these patients during follow-up (Fig. 2B, C). These results correlate well with those in previous studies [1] which reported a very good response to the standard ATRA or arsenic-based treatment as well as an achievement of a complete relapse-free remission of the disease in 70–90% of patients with *t(15;17)*.

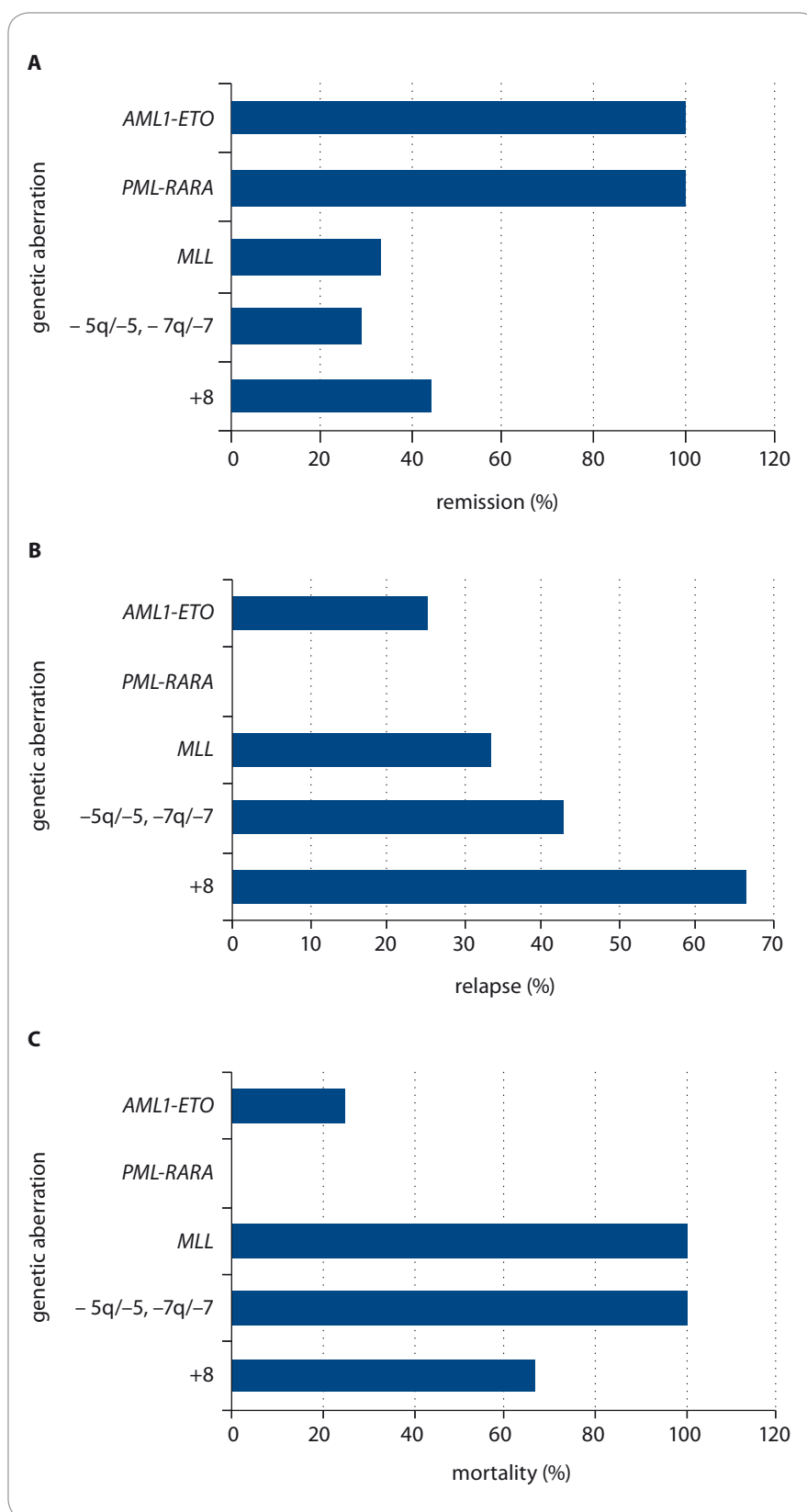


Fig. 2. A. Ability of AML patients with individual genetic aberrations to achieve a remission. B. Incidence of relapse in AML patients with individual genetic aberrations. C. Occurrence of death in AML patients with individual genetic aberrations.

AML – acute myeloid leukemia

The *MLL* genetic aberrations are generally associated with a poor prognosis of the AML disease [1–3]. In line with this characteristic, we observed CR in only two (33.3%, Fig. 2A) cases in our group of patients with *MLL*, while a high relapse rate and death subsequently occurred in all of them during follow-up (Fig. 2B, C).

Negative prognostic value, comprising only about 40–50% remissions, resistance to standard therapy and poor survival are associated also with chromosomal aberrations 5/5q– or –7/7q– [1,10]. In line with these expectations, we observed CR in only 28.6% (Fig. 2A) of our patients with 5/5q– and/or –7/7q–, while a high relapse rate and death subsequently occurred in all of these patients during follow-up (Fig. 2B, C).

Finally, in the group with trisomy 8, we observed CR in 44.4% of patients (Fig. 2A) and relapse in 33.3% of them (Fig. 2B). However, 66.7% of these patients died during the follow-up period (Fig. 2C). These results are fully comparable with the 45–50% remission rate observed previously [1,10] as well as with the previous finding that the presence of +8 significantly increases risk of death in comparison to patients without this genetic aberration [13].

In summary, we found good congruence with published literature on the incidence and prognostic value of several well-established AML-associated

genetic aberrations (see Tab. 1 and text above). This simple genetic-based classification system helps us to identify patients with a favorable (*AML1-ETO*, *PML-RARA*, *CBFB-MYH11*), intermediate (+8) or unfavorable (*MLL*, 5/5q–, –7/7q–) prognosis and to treat them with the best currently available therapy [1–4,11–13]. However, a poor clinical outcome, preferentially of the latter group of AML patients, indicates that analysis of new genetically defined abnormalities in AML is necessary for development of better therapeutic strategies and/or diagnostics. Finally, a low incidence of *CBFB-MYH11*, 5/5q– and –7/7q– in this study was most likely due to the small number of analyzed patients. We want to explore this in our next study which should also investigate some novel genetic markers, including *FLT3* [14], analysed in our laboratory since 2008, or *hEag1* – its expression in AML should correlate with increasing age, higher relapse rate and significantly shorter overall survival [15].

References

1. Jabbour EJ, Estey E, Kantarjian HM. Adult acute myeloid leukemia. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(2): 247–260.
2. Mayer J, Stary J (eds). *Leukemie*. Praha: Grada Publishing 2002: 392.
3. Erba HP. Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 1: 420–428.
4. Adam Z, Vorlíček J (eds). *Hematologie II. Přehled maligních hematologických nemocí*. Praha: Grada Publishing 2001: 680.

5. Vardiman JW, Thiele J, Arber D et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114(5): 937–951. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
6. Gierlova M, Hajikova M, Vaskova J et al. Cytogenetic abnormalities predict treatment-free interval and response to therapy in previously untreated chronic lymphocytic leukemia patients. *Neoplasma* 2011; 58(1): 82–88.
7. Van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcript from chromosomal aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. *Leukemia* 1999; 13(12): 1901–1928.
8. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1997; 89(9): 3323–3329.
9. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96(13): 4075–4083.
10. Grimwade D, Walker H, Harrison G et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* 2001; 98(5): 1312–1320.
11. Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* 2006; 108(10): 3280–3288.
12. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107(9): 3481–3485.
13. Wolman SR, Gundacker H, Appelbaum FR et al. Impact of trisomy 8 (+8) on clinical presentation, treatment response, and survival in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 2002; 100(1): 29–35.
14. Small D. *FLT3* mutations: biology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 178–184.
15. Agarwal JR, Griesinger F, Stühmer W et al. The potassium channel Ether á go-go is a novel prognostic factor with functional relevance in acute myeloid leukemia. *Molecular Cancer* 2010; 9(18): 1–16. doi: 10.1186/1476-4598-9-18.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 30. 6. 2015 v Brně naleznete na **www.linkos.cz**.

Extraoseální Ewingův sarkom, primární postižení děložního čípku – kazuistika

Extraosseus Ewing's Sarcoma, Primary Affection of Uterine Cervix – Case Report

Bílek O.¹, Holánek M.¹, Zvaríková M.¹, Fabian P.², Robešová B.³, Procházková M.⁴, Adámková Krákorová D.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení klinické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Ewingův sarkom bývá nejčastěji diagnostikován u adolescentů a mladých dospělých s vrcholem incidence kolem 15. roku věku. Vychází nejčastěji ze skeletu dlouhých kostí a hrudní stěny. Vzácné je primární extraoseální postižení. Tvoří 11–24 % z celkové incidence, výskyt stoupá s věkem. **Popis případu:** Předkládáme kazuistiku 57leté pacientky s lokálně pokročilým tumorem děložního čípku klinického stadia IIB. Na základě histologického a molekulárně-genetického vyšetření s nálezem přestavby *EWS-ERG* byl diagnostikován Ewingův sarkom. CT trupu dále odhalilo patologickou pánevní lymfadenopatii a vícečetná plicní ložiska oboustranně, scintigrafie skeletu neprokázala kostní postižení. Pacientka absolvovala dvoufázovou intenzivní chemoterapii režimy VIDE (vinkristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposid) a VAI (vinkristin, aktinomycin D, ifosfamid). V rámci druhé fáze proběhla konkomitantní radioterapie pánve. Bylo dosaženo kompletní remise onemocnění podle PET/CT. V rámci konsolidace byla léčba doplněna velkoobjemovým ozářením plic. **Závěr:** Primární Ewingův sarkom děložního čípku je extrémně vzácné onemocnění. Dosud bylo zaznamenáno pouze 12 případů s průměrným věkem v době diagnózy 35 let, na rozdíl od naší kazuistiky bez iniciálního průkazu vzdálených metastáz. Léčba byla vedena podle protokolu Ewing 2008 navrženého pro primárně kostní formu Ewingova sarkomu. Aktuálně je pacientka 18 měsíců po ukončení léčby bez známek onemocnění, dlouhodobé sledování je nezbytné.

Klíčová slova

Ewingův sarkom – děložní čípek – cytogenetika – *EWS-ERG* – chemoterapie – radioterapie

Summary

Background: Ewing's sarcoma is usually diagnosed in adolescents and young adults, peak of incidence is around 15 years of age. Primary localization is mostly in the skeleton of long bones and chest wall. Primary extraosseous involvement rarely occurs, incidence increases with age. **Case:** We present a case report of a 57-year-old patient with locally advanced tumors of the cervix, clinical stage IIB. Due to histological and molecular genetic examination revealing *EWS-ERG* fusion gene, Ewing's sarcoma was diagnosed. CT revealed pathological pelvic lymphadenopathy and multiple pulmonary bilateral metastases, scintigraphy did not prove any affection of skeleton. The patient underwent a two-stage intensive chemotherapy regimens VIDE (vincristine, ifosfamide, doxorubicin, etoposide) and VAI (vincristine, actinomycin D, ifosfamide). During the second phase, concomitant radiotherapy of pelvis was applied. According to PET/CT, complete remission was achieved. Whole-lung irradiation was applied in consolidation of the result. **Conclusion:** Primary Ewing's sarcoma of the cervix is an extremely rare disease. To our knowledge, only 12 cases was presented until this time. The average age at time of diagnosis was 35 years. Unlike the previous reports, we initially diagnosed distant metastases. The treatment was led according to the protocol Ewing 2008 designed for primary skeletal Ewing's sarcoma. Currently, 18 months after the therapy, the patient is without signs of disease. However, long-term follow-up is necessary.

Key words

Ewing's sarcoma – uterine cervix – cytogenetics – *EWS-ERG* – chemotherapy – radiotherapy

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

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

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

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



MUDr. Ondřej Bílek

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

Obdrženo/Submitted: 3. 6. 2015

Přijato/Accepted: 25. 7. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015284>

Úvod

Nádory rodiny Ewingova sarkomu (ES) mají předpokládaný původ v mezenchymální buňce [1]. Bývají diagnostikovány zejména u adolescentů a mladých dospělých, incidence dosahuje vrcholu kolem 15. roku věku, poté rychle klesá, nad věkovou hranicí 40 let se vyskytuje

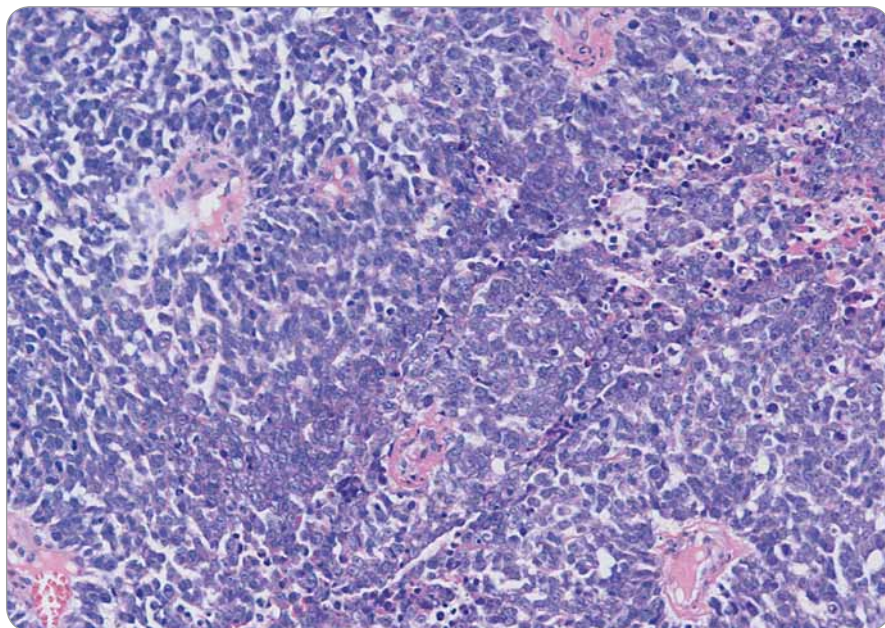
zřídka [2]. Vychází nejčastěji ze skeletu, zejména z dlouhých kostí a hrudní stěny. Metastazuje hematogenně, nejčastěji do plic, kostí a kostní dřeně. Vzácně bývá diagnostikován primární extraoseální Ewingův sarkom (EES), tvoří 11–24 % z celkové incidence ES, výskyt stoupá s věkem [2]. V literatuře se nejčastěji po-

pisuje postižení ledvin, Zöllner et al evidují 152 případů [3], dále např. plic [4], žaludku [5], jater [6], urologických [7] či gynekologických orgánů.

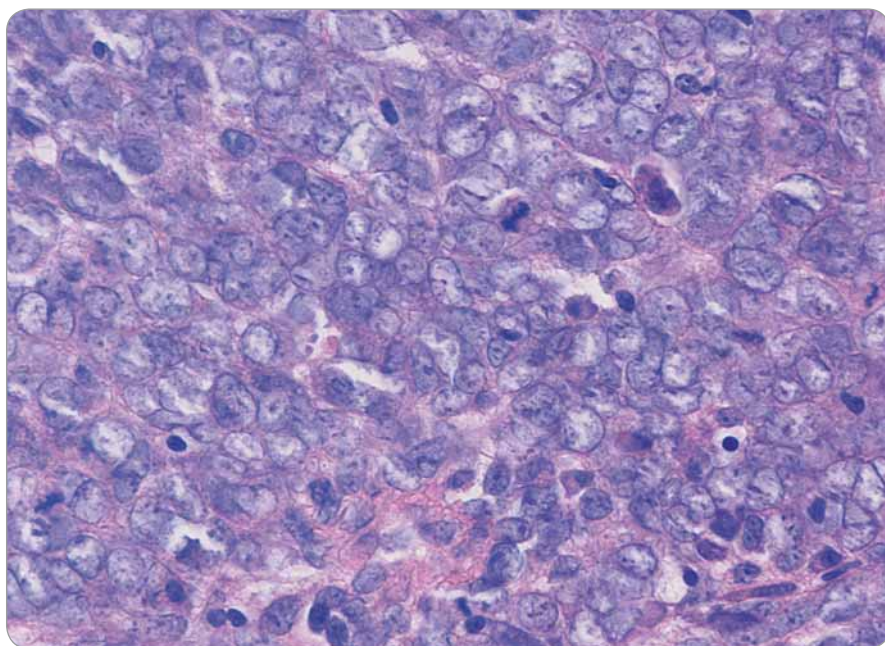
Popis případu

Pacientka (57 let) vyšetřovaná pro bolesti v hypogastriu a gynekologické krvácení byla v září 2012 odeslána na naše pracoviště s histologickým nálezem níže diferencovaného spinocelulárního karcinomu děložního čípku, místy neuroendokrinního až malobuněčného vzhledu. Klinicky byl popsán exofytický, bohatě vaskularizovaný tumor hrdla děložního infiltrující parametria, stadium IIB. Z nádorových markerů jsme zjistili elevaci CA-125, HE4 a NSE, ostatní laboratorní nálezy byly bez pozoruhodností, s normální hodnotou laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy. Opakované histologické vyšetření prokázalo high-grade kulatobuněčný sarkom s vysokou mitotickou aktivitou, imunohistochemicky byl pozitivní vimentin, CD99 a EMA, naopak negativní cytokeratin, desmin, protein S100, Melan A, HMB-45, chromogranin, NSE a CD56 (obr. 1, 2). Na základě molekulárně-genetického vyšetření s nálezem přestavby *EWS-ERG*, t(21;22) byl dvěma nezávislými patologiemi potvrzen Ewingův sarkom. CT trupu odhalilo zvětšenou dělohu na podkladě tumoru, patologickou pánevní lymfadenopatii do velikosti 30 mm (obr. 3) a vícečetná plicní ložiska do 13 mm oboustranně. Scintigrafie skeletu neprokázala kostní postižení.

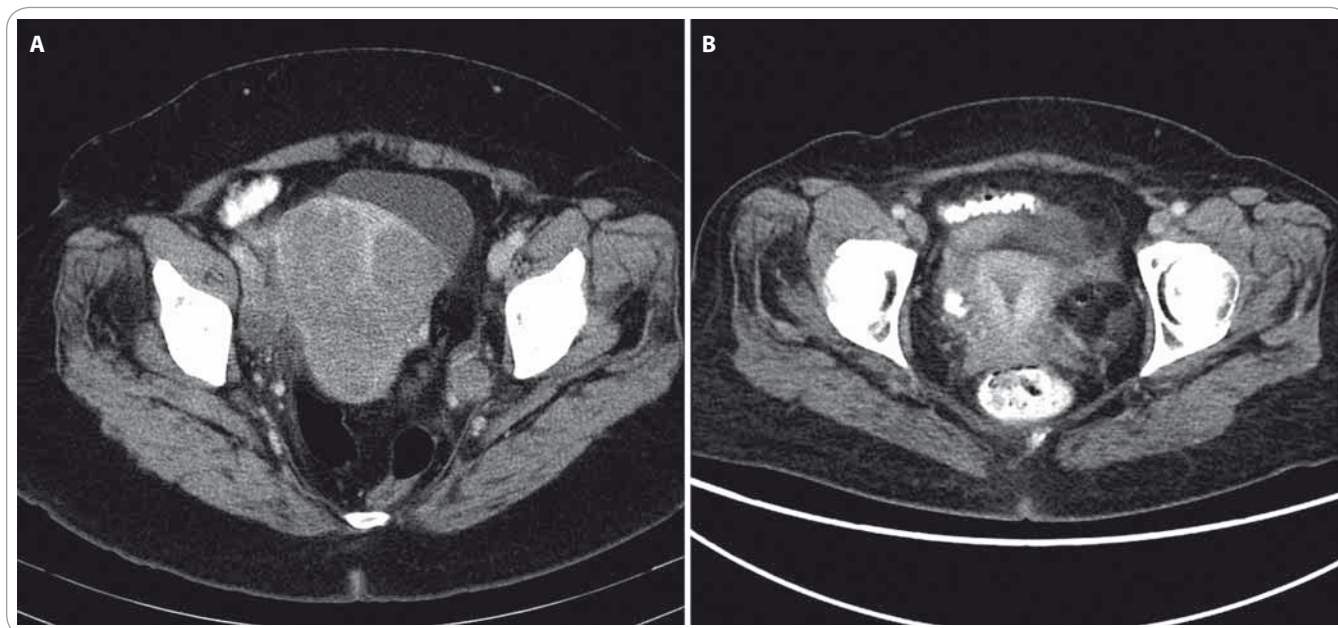
Na základě závěru multioborové komise byla se souhlasem pacientky zahájena systémová chemoterapie podle protokolu Ewing 2008, první fáze v režimu VIDE 6x (vinkristin 1,50 mg/m² den 1, ifosfamid 3 000,00 mg/m² den 1–3, etoposid 150,00 mg/m² den 1–3, doxorubicin 20,00 mg/m², mesna 3 000,00 mg/m²). Vzhledem k protrahované hematologické toxicitě G3–G4, slizniční toxicitě a celkově špatné toleranci ze strany pacientky bylo nutné od třetího cyklu chemoterapie redukovat dávky cytostatik až o 25 %. Po šesti cyklech chemoterapie bylo dosaženo výrazné regrese onemocnění podle CT, vyšetření PET nezaznamenalo metabolickou aktivitu. Operační resekce primárního tumoru



Obr. 1. Histologický obraz Ewingova sarkomu děložního čípku, barvení hematoxylin-eosin, původní zvětšení 200x. Solidní růst uniformních malých buněk, je patrna tvorba pseudorozet v perikapilární lokalizaci.



Obr. 2. Histologický obraz Ewingova sarkomu děložního čípku, barvení hematoxylin-eosin, původní zvětšení 600x. Uniformní buňky se sporou až nepatrnou plazmou, jemným chromatinem a chybějícími či drobnými nukleoly, přítomny mitotické figury.



Obr. 3. Srovnání CT vyšetření ze září 2012 (A) a z prosince 2013 (B).

Obraz kompletní regrese tumoru děložního čípku a pánevní lymfadenopatie po léčbě.

nebyla indikována vzhledem k přetrvávajícímu postižení parametří. Následovala konsolidační chemoterapie v režimu VAI 8× (vinkristin 1,50 mg/m² den 1, aktinomycin D 0,75 mg/m² den 1–2, ifosfamid 3 000,00 mg/m² den 1–2, mesna 3 000,00 mg/m² den 1–2). Druhý a třetí cyklus chemoterapie byl podán v konkomitanci s radioterapií, standardně bez aktinomycinu, aplikována byla zevní radioterapie na oblast pánve v dávce 45 Gy a brachyterapie v celkové dávce 30 Gy. Jako konsolidace klinické remise potvrzené na základě PET/CT (obr. 3) bylo na samotný závěr provedeno velkoobjemové ozáření plic v dávce 15 Gy. Aktuálně je pacientka 18 měsíců po ukončení léčby bez známek onemocnění, riziko relapsu je však stále považováno za vysoké.

Diskuze

Ewingův sarkom je histologicky agresivní, nízce diferencovaný nádor tvořený malými kulatými buňkami. Tento histologický obraz může sdílet např. s intraabdominálním desmoplastickým tumorem, rhabdomyosarkomem, lymfoblastickým lymfomem, s dalšími nádory dětského věku jako např. neuroblastomem, dále s malobuněčným karcinomem či melanomem [8]. Imuno-

histochemický fenotyp může zahrnovat expresi EMA, NSE, CD99, Bcl-2, CD117, p53, S100, charakteristická je přítomnost vimentinu [9]. V případě naší pacientky dominovala difúzní membránová pozitivita CD99. Jedná se o transmembránový protein typu mucinu s extracelulární doménou obsahující 100 aminokyselin, transmembránová doména zahrnuje 25 a cytoplazmatická 35 aminokyselin. Zastává úlohu adhezní molekuly při transendoteliální migraci leukocytů, dále zprostředkovává TCR/CD3 dependentní aktivaci T lymfocytů a reguluje transport MHC třídy I z Golgiho komplexu na membránu [11]. Jeho downregulace je významná u Hodgkinových a Reed-Sternbergových buněk [12]. Přítomnost tohoto proteinu je pro ES typická, nikoli však dostatečně specifická k samostatnému diagnostickému využití. Ukázalo se, že má zásadní význam pro onkogenní fenotyp ES bloádou diferenciace prostřednictvím ovlivnění intracelulárních signálních drah, zejména RAS/MAPK zvýšením fosforylace kinázy ERK 1,2. Tyto údaje naznačují nové možnosti terapeutického přístupu s cílem modulace diferenciace nádorových buněk [10]. Prognostický vliv exprese jednotlivých imunohistochemických znaků nebyl prokázán [9].

ES je spojen se specifickými translokacemi vznikajícími fúzí genu *EWS* s geny rodiny *ETS* (E26 transformation-specific), v 85 % s genem *FLI1* [13]. V případě naší pacientky byla diagnostikována přestavba *EWS-ERG*, t(21;22)(q22;q12) vyskytující se v 10 % případů ES, jiné aberace jsou vzácné [14]. Vzhledem k málo specifickému histologickému obrazu ES je molekulárně-biologické vyšetření z hlediska diferenciální diagnostiky zcela zásadní. Standardně se provádí z nativní nádorové tkáně a kostní dřeně, v tomto případě se podařilo přestavbu *EWS-ERG* jednoznačně prokázat z formalínem fixované nádorové tkáně zalité do parafínu metodou RT-PCR a přímým sekvenováním. Byl zvažován i možný prognostický význam typu chromozomální aberace, podle studie dle De Alavy et al se jevila přítomnost translokace *EWS-FLI1* u pacientů s lokalizovaným onemocněním v korelaci se signifikantním prodloužením celkového přežití (overall survival – OS) [15]. Ve světle pozdějších prací reflektujících efekt intenzivních terapeutických postupů se však tento faktor ukázal být méně významný [16,17].

Z prognostických faktorů ES dominuje především přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz a jejich lokalizace. Plicní postižení je spojeno s delším OS

ve srovnání s metastatickým postižením jiných orgánů. V případě operace je zásadní radikalita výkonu a histopatologické procento nekróz po indukční chemoterapii. Prognóza se zhoršuje s věkem pacienta, dále je uváděn vliv objemu primárního tumoru ($> 200 \text{ cm}^3$). Méně významná je hladina laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy před zahájením léčby [14]. Prognostické faktory EES jsou podobné, rovněž je nejvýznamnější rozsah onemocnění, déle přežívají pacienti se subkutánní lokalizací tumoru [18,19].

Léčba EES se odvíjí od primární lokalizace tumoru, podle současných doporučení by měla vycházet z léčebných protokolů oseálního ES. V 80. a 90. letech 20. století se využívaly postupy protokolů RMS-88 a RMS-96 navržené pro léčbu rhabdomyosarkomu [20,21]. Chemoterapii z těchto režimů použili v léčbě ES děložního čípku Tsao et al [31], Farzaneh et al [35] a Li et al [36]. V jiných dříve popsáných případech byly použity různé varianty kombinované chemoterapie, zpravidla v adjuvantním podání, protože žádná z dříve popsáných pacientek neměla v době stanovení diagnózy vzdálené metastázy [26–36]. Naši pacientku jsme léčili chemoterapií a radioterapií podle protokolu Euro EWING 99, resp. aktualizovanou verzí Ewing 2008. Sestává z indukční kombinované chemoterapie VIDE (vinkristin, ifosfamid, doxorubicin, etoposid) následované lokální léčbou s preferencí chirurgické, je-li možná. Na základě stratifikace pacientů podle rizikových faktorů pokračuje konsolidační chemoterapií v režimu VAI nebo VAC (vinkristin, aktinomycin D, ifosfamid nebo cyklofosfamid) [22], v indikovaných případech doplněné radioterapií. U vysoce rizikových pacientů s negativními prognostickými faktory je možná vysokodávková chemoterapie s následnou transplantací periferních hemopoetických kmenových buněk (PBSC).

Závěr

EES gynekologických orgánů je extrémně vzácný. Bylo popsáno primární postižení ovarií [23], těla děložního [24] či vulvy [25]. V anglicky psané literatuře bylo v letech 1987–2015 zaznamenáno 12 případů primárního postižení dě-

ložní čípku [26–36] s průměrným věkem patientek v době diagnózy 35 let. V našem případě bylo onemocnění zjištěno ve věku 57 let, což se odrazilo na horší toleranci intenzivní chemoterapie. Léčba byla založena na multidisciplinární spolupráci v rámci protokolu Ewing 2008. Pacientka je 18 měsíců po ukončení léčby bez známek onemocnění, dlouhodobé sledování je nezbytné.

Literatura

- Lin PP, Wang Y, Lozano G. Mesenchymal stem cells and the origin of Ewing's sarcoma. *Sarcoma* 2011; 276463. doi: 10.1155/2011/276463.
- Bleyer WA, Barr RD. Cancer in adolescents and young adults, bone cancer. New York: Springer-Verlag 2007: 203–215.
- Zöllner, S, Dirksen U, Jürgens H et al. Renal Ewing tumors. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2455–2461. doi: 10.1093/annonc/mdt215.
- Hwang, SK, Kim DK, Park SI. Primary Ewing's sarcoma of the lung. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 47(1): 47–50.
- Kim HS, Kim S, Min YD et al. Ewing's sarcoma of the stomach; rare case of Ewing's sarcoma and suggestion of new treatment strategy. *J Gastric Cancer* 2012; 12(4): 258–261. doi: 10.5230/jgc.2012.12.4.258.
- Ozaki Y, Miura Y, Koganemaru S et al. Ewing sarcoma of the liver with multilocular cystic mass formation: a case report. *BMC Cancer* 2015; 15(1): 16. doi: 10.1186/s12885-015-1017-3.
- Sharma P, Bakshi H, Chheda Y et al. Primary Ewing's sarcoma of penis – a rare case report. *Indian J Surg Oncol* 2011; 2(4): 332–333. doi: 10.1007/s13193-011-0112-4.
- Hayes-Jordan A, Anderson PM. The diagnosis and management of desmoplastic small round cell tumor: a review. *Curr Opin Oncol* 2011; 23(4): 385–389. doi: 10.1097/CCO.0b013e3283477aab.
- Kavalir R, Pohar Marinšek Z, Jereb B et al. Prognostic value of immunohistochemistry in the Ewing's sarcoma family of tumors. *Med Sci Monit* 2009; 15(8): CR442–CR452.
- Rocchi A, Manara MC, Sciandra M et al. CD99 inhibits neural differentiation of human Ewing sarcoma cells and thereby contributes to oncogenesis. *J Clin Invest* 2010; 120(3): 668–680. doi: 10.1172/JCI36667.
- Kim SH, Choi EY, Shin YK et al. Generation of cells with Hodgkin's and Reed-Sternberg phenotype through downregulation of CD99 (MIC2). *Blood* 1998; 92(11): 4287–4295.
- Hahn JH, Kim MK, Choi EY et al. CD99 (MIC2) regulates the LFA-1/ICAM-1-mediated adhesion of lymphocytes, and its gene encodes both positive and negative regulators of cellular adhesion. *J Immunol* 1997; 159(5): 2250–2258.
- Procházková P, Vicha A, Kodet R et al. Nádory ze skupiny Ewingova sarkomu – molekulární biologie a genetika. *Klin Onkol* 2007; 20(2): 205–208.
- Bajčiořová V, Štěrbá J, Tomášek J et al. Nádory adolescentů a mladých dospělých. Praha: Grada 2011: 108–114.
- De Alava, E, Kawai A, Healey JH et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1248–1255.
- Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL et al. Impact of EWS-ETS Psoion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor:

- prospective results from the cooperative Euro-E.W.I. N.G. 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 1982–1988. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3585.
- Van Doorninck JA, Ji L, Schaub B et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1989–1994. doi: 10.1200/JCO.2009.24.5845.
 - Orr WS, Denbo JW, Billups C et al. Analysis of prognostic factors in extraosseous Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital experience. *Ann Oncol* 2012; 19(12): 3816–3822. doi: 10.1245/s10434-012-2458-4.
 - Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3284–3291. doi: 10.1200/JCO.2009.22.9864.
 - Thacker MM, Temple HT, Scully SP. Current treatment for Ewing's sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(2): 319–331.
 - Spiller M, Bisogno G, Ferrari A et al. Prognostic factors in localized extraosseous Ewing family tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(10): A-PD.024, 434.
 - Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(23): 2440–2448. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4833.
 - Hou MM, Xi MR, Yang KX. A rare case of extraosseous Ewing sarcoma primarily arising in the ovary. *Chin Med J* 2013; 126(23): 4597.
 - Park JY, Lee S, Kang HJ et al. Primary Ewing's sarcoma – primitive neuroectodermal tumor of the uterus: a case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2007; 106(2): 427–432.
 - Farley J, O'Boyle JD, Heaton J et al. Extraosseous Ewing sarcoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 2000; 96(5 Pt 2): 832–834.
 - Russin VL, Valente PT, Hanjani P. Psammoma bodies in neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1987; 31(6): 791–795.
 - Sato S, Yajima A, Kimura N et al. Peripheral neuroepithelioma (peripheral primitive neuroectodermal tumor) of the uterine cervix. *Tohoku J Exp Med* 1996; 180(2): 187–195.
 - Horn LC, Fischer U, Bilek K. Primitive neuroectodermal tumor of the cervix uteri. A case report. *Gen Diagn Pathol* 1997; 142(3–4): 227–230.
 - Cenacchi G, Pasquinelli G, Montanaro L et al. Primary endocervical extraosseous Ewing's sarcoma/PNET. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17(1): 83–88.
 - Pauwels P, Ambros P, Hattinger C et al. Peripheral primitive neuroectodermal tumour of the cervix. *Virchows Arch* 2000; 436(1): 68–73.
 - Tsao AS, Roth LM, Sandler A et al. Cervical primitive neuroectodermal tumor. *Gynecol Oncol* 2001; 83(1): 138–142.
 - Malpica A, Moran CA. Primitive neuroectodermal tumor of the cervix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of two cases. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6(5): 281–287.
 - Goda JS, Nirah B, Mayur K. Primitive neuroectodermal tumour of the cervix: a rare entity. *Internet J Radiol* 2007; 6: 3.
 - Snijders-Keilholz A, Ewing P, Seynaeve C et al. Primitive neuroectodermal tumor of the cervix uteri: a case report – changing concepts in therapy. *Gynecol Oncol* 2005; 98(3): 516–519.
 - Farzaneh F, Rezvani H, Boroujeni PT et al. Primitive neuroectodermal tumor of the cervix: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 489.
 - Li B, Ouyang L, Han X et al. Primary primitive neuroectodermal tumor of the cervix. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 707–711. doi: 10.2147/OTT.S45889.

Embryonálne tumory s mnohovrstvovými rozetami – vzácne tumory centrálného nervového systému v detskom veku

Embryonal Tumors with Multilayer Rosettes – Rare Central Nervous System Tumors in Infants

Pleško M.¹, Husáková K.¹, Kaiserová E.¹, Tichý M.², Zámečník J.³

¹ Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a DFNSP Bratislava, Slovenská republika

² Neurochirurgická klinika detí a dospelých 2. LF UK a FN v Motole, Praha

³ Laboratór neuropatológie, Ústav patológie a molekulárnej medicíny, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Súhrn

Úvod: Najnovšie poznatky dokázali histopatologickú, genetickú, aj klinickú uniformitu v prípade tumorov označovaných ako embryonálne tumory s mnohovrstvovými rozetami, kam patrí meduloepitelióm, ependymoblastóm a embryonálny tumor s abundatným neuropilom a pravými rozetami. Spoločným znakom je pozitivita LIN28A a amplifikácia lokusu 19q13.42, ktorý zahŕňa C19MC klaster obsahujúci gény pre mikroRNA. V patogenéze ochorenia hrá významnú úlohu dysregulácia epigenetických modifikátorov. Tieto tumory sú pozorované u najmenších detí (medián veku pod 3 roky), miera celkového prežívania je menej ako 5–10 %.

Kazuistika: Temer trojročný chlapec s histologicky dokázaným tumorom mozgového kmeňa: meduloepitelióm WHO grade IV. Prišiel s príznakmi dyzartrie, bulbárneho syndrómu, centrálnej lézie n.V a kvadruparézy s pravostrannou prevahou. Od marca do konca mája 2014 dostal tri cykly indukčnej chemoterapie (protokol COG ACNS0334). Dosiahol sa iba prechodné zlepšenie klinického stavu. V prestávke liečby sa objavili príznaky intrakraniálnej hypertenzie s potrebou zavedenia ventrikulo-peritoneálnej drenáže, vznikla porucha vedomia v zmysle soporu. Z vitálnej indikácie dostal rádioterapiu. Po podaní dvoch frakcií – boost na ložisko tumoru – pacient upadol do kómy, na MRI sa demarkovala metastáza v mieche v úrovni C3. CT vyšetrením sa zistilo obojstranné ložiskové postihnutie v pľúcnom parenchýme, podľa popisu rádiológa mali charakter metastáz (histologizácia ložísk nerealizovaná). Pacient zomrel v auguste 2014, šesť mesiacov od prvých príznakov ochorenia. **Záver:** Referovaním tejto kazuistiky sme dokumentovali prvý na Slovensku zaznamenaný prípad tumoru zo skupiny embryonálnych tumorov s mnohovrstvovými rozetami. V súčasnosti neexistuje účinná liečba týchto tumorov. Prísľubom do budúcnosti je výskum molekúl zameraných na epigenetické modifikátory.

Kľúčové slová

meduloepitelióm – ependymoblastóm – embryonálne tumory s mnohovrstvovými rozetami – mikroRNA – 19q13.42 – C19MC – LIN28

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

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

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

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



MUDr. Marek Pleško
Klinika detskej hematológie
a onkológie
LF UK a DFNSP Bratislava
Limbová 1
833 40 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: marekplesko@gmail.com

Obdržané/Submitted: 26. 5. 2015

Prijaté/Accepted: 24. 6. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015288>

Summary

Introduction: The most recent findings show a histopathological, genetic and clinical uniformity in cases of tumors called embryonal tumors with multilayer rosettes. This group is composed of medulloepithelioma, ependymoblastoma and embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes. Amplification of locus 19q13.42, which includes *C19MC* cluster containing genes for microRNA, and also *LIN28A* positivity are present in all three entities. Dysregulation of epigenetic modifiers is very important in pathogenesis of the disease. These tumors manifest in little children (median less than 3 years of age); overall survival is 5–10%. **Case report:** Almost three year-old boy diagnosed with brain-stem tumor: medulloepithelioma, WHO grade IV confirmed by histological investigation. He presented with dysarthria, bulbar syndrome, central lesion of the facial nerve, quadriplegia with right-side dominance. He received three induction cycles of chemotherapy from March to May 2014 (according to protocol COG ACNS0334). Only partial improvement of his clinical state was reached. Signs of an intracranial hypertension appeared resulting in VP shunt insertion; impairment of consciousness developed after the induction cycles and before any other treatment could be initiated. He underwent radiotherapy due to vital indication. After application of two fractions (boost in the center of the tumor), the patient became quickly comatose. Spinal cord metastasis was demarked by MRI scan (in the level of 3rd cervical vertebra). A bilateral infiltration in pulmonary parenchyma, according to a radiologist metastasis-wise, was detected by CT scan (histologisation of infiltration was not implemented). The patient died in August 2014 – six months after manifestation of first symptoms. **Conclusion:** We reported our first documented case of a patient with tumor from embryonal tumors with multilayer rosettes group in Slovakia. Nowadays, there is no effective treatment of these tumors. Research of molecules targeting to epigenetic modifiers would be one of the possible promises for future therapy.

Key words

medulloepithelioma – ependymoblastoma – embryonal tumors with multilayer rosettes – microRNA – 19q13.42 – *C19MC* – *LIN28*

Úvod

Embryonálne nádory sú najčastejšie malignity centrálneho nervového systému (CNS) u detí [1]. Podľa WHO klasifikácie z roku 2007 sa rozdeľujú do troch skupín – meduloblastóm, atypický teratoidný/rabdoidný tumor (AT/RT) a primitívny neuroektodermálny tumor (PNET). Skupina PNET sa ďalej člení do týchto piatich podskupín – PNET CNS, neuroblastóm CNS, ganglioneuroblastóm CNS, medulloepitelióm (MEPL), ependymoblastóm (EBL). V skupine PNET CNS je zaradený aj veľmi vzácny a agresívny typ tumoru – embryonálny tumor s abundantným neuropilom a pravými rozetami (embryonal tumour with abundant neuropil and true rosettes – ETANTR) [2]. Prvých deväť prípadov ETANTR popísali v roku 2000 Eberhart et al, pričom poukázali na unikátny imunohistochemický nález, ako aj histologickú a ultraštruktúrálnu skladbu tumoru [3]. Ďalší výskum ukázal, že ETANTR spolu s MEPL a EBL vykazujú zhodu v základných histopatologických črtách (predovšetkým prítomnosť mnohovrstvových roziet), ako aj v mimoriadne nepriaznivom klinickom priebehu ochorenia [4]. Všetky tri entity sa vyskytujú u detí v najnižšej vekovej kategórii (medián pod 3 roky), s mierou prevahou dievčat nad chlapcami [5]. Odpoveď na chemoterapiu a rádioterapiu je zlá, celkové prežívanie (overall survival – OS) je menej ako 5–10 %, medián

prežívanie je 6–9 mesiacov [6–8].

V roku 2009 Pfister et al a o niečo neskôr aj Li et al prvýkrát popísali zjednocujúci genetický marker – amplifikáciu *C19MC* klastra na lokuse 19q13.42, ktorý kóduje gény pre mikroRNA (miRNA) [9,10]. V roku 2012 Korshunov et al identifikovali ďalší vysoko špecifický imunohistochemický marker – *LIN28A* [11]. Na základe rozširujúcich sa poznatkov ešte v roku 2010 navrhli Paulus a Kleihues zlúčenie troch popisovaných tumorov do samostatnej skupiny, ktorú nazvali embryonálne tumory s mnohovrstvovými rozetami (ETMR) [12]. Presná incidencia ETMR nie je známa. Khatua et al vo svojej epidemiologickej štúdii z roku 2012 uviedli menej ako 75 hlásených prípadov [13]. V rámci práce publikovanej v roku 2014 Korshunov et al urobili molekulárnu analýzu 97 dostupných vzoriek tumorov zo skupiny ETMR [14].

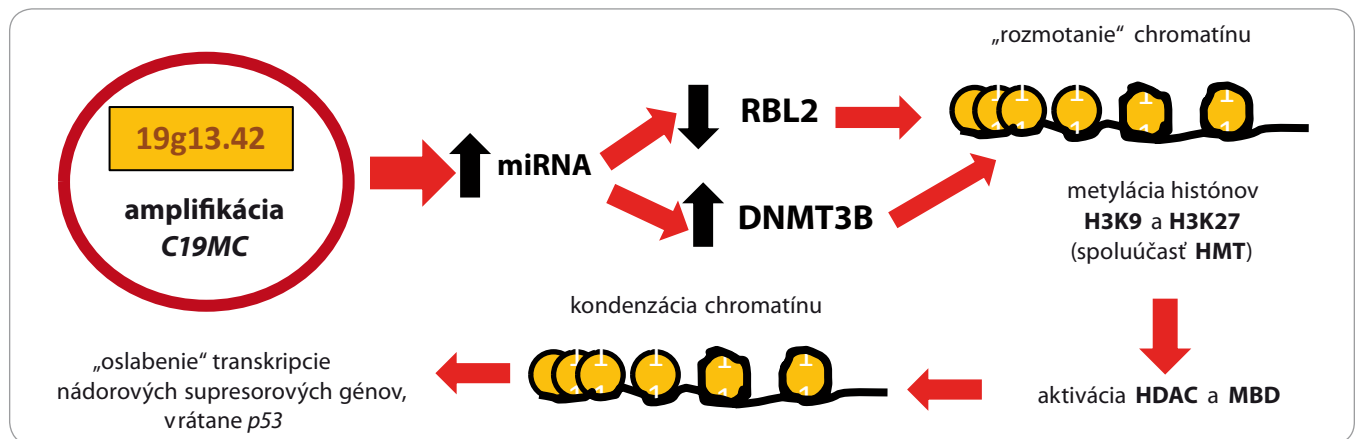
Biológia malígnej transformácie ETMR

Malígna transformácia pri ETMR je determinovaná predovšetkým epigenetickými mechanizmami, a to metylovaním a deacetyláciou vybraných úsekov jadrového chromatinu, čo vedie k dysregulácii expresie kľúčových génov bunkového cyklu. Metylácia DNA je kritický moment vo vývoji ochorenia. Reakcia je

katalyzovaná tromi enzymaticky aktívnymi DNA-metyltransferázami (DNMT) – DNMT1, DNMT3A a DNMT3B [15]. Za normálnych okolností je najviac exprimovaná DNMT1. Následkom amplifikácie *C19MC* dochádza k epigenetickej remodelácii jadrového chromatinu, čo vedie k oslabeniu transkripcie niektorých nádorových supresorových génov, vrátane *p53* [16,17]. Podrobnosti tohto procesu zobrazuje obr. 1.

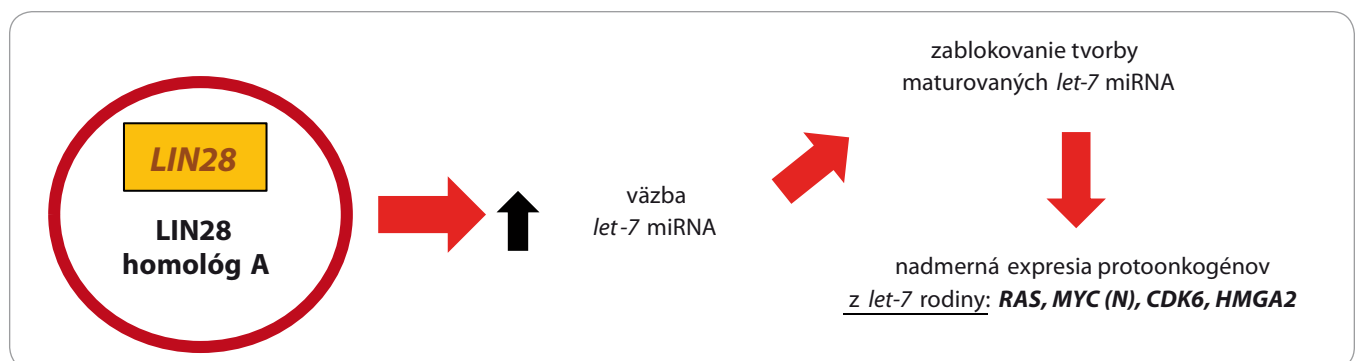
Gén *LIN28* kóduje proteín – *LIN28A*, ktorý podnecuje delenie buniek zvýšením transkripcie produktov protoonkogénov. Normálne tkanivá CNS, ako aj iné tkanivá organizmu, neexprimujú *LIN28A* [11]. Molekula je však prepisovaná počas včasnej embryogenézy a jej tvorba je utlmená po diferenciácii tkanív plodu. Okrem ETMR je nadexpresia *LIN28A* pozorovaná v klinicky nepriaznivo sa vyvíjajúcich prípadoch rakoviny ovárií, ezofágu, kolorekta, ale aj pri neuroblastómoch [18,19]. Strata regulačného systému spôsobená nadexpresiou *LIN28A* má za následok nadmernú expresiu protoonkogénov (podrobnejší popis na obr. 2), čo spoločne s vyblokováním nádorových supresorových génov amplifikáciou *C19MC* vedie k malígnej transformácii buniek CNS v prípadoch ETMR.

Ďalšou skúmanou cestou malignizácie v prípadoch ETMR je dysregulácia sig-



Obr. 1. Malígna transformácia pri ETMR amplifikáciou C19MC.

Následkom amplifikácie C19MC dochádza k zvýšenej expresii miRNA, čo vedie k zníženiu prepisu génu *RBL2* (retinoblastoma like) a k nadexpresii génu pre DNMT3B. To má za následok metyláciu histónov H3K9 a H3K27, v spolupráci s histón-metyltransferázou (HMT). Následne sa odhaľuje MBD (methyl-CpG-binding domen) a aktivuje sa histón-deacetyláza (HDAC). Epigenetickou remodeláciou chromatinu dochádza k oslabeniu génovej expresie niektorých nádorových supresorových génov, vrátane *p53* [24].



Obr. 2. Malígna transformácia pri ETMR nadexpresiou LIN28.

Génový produkt LIN28 v cytoplazme vyvážuje malé molekuly RNA z tzv. *let-7* miRNA rodiny (lethal), ktoré sa podieľajú na tumorovej supresii. Taktiež sa importuje do jadra, kde blokuje tvorbu maturovaných *let-7* miRNA, ktorých úlohou je regulácia prepisu protoonkogénov z *let-7* rodiny: *RAS*, *MYC* (N), *CDK6* a *HMGA2*. Dysregulácia tejto dráhy má za následok nadmernú expresiu menovaných protoonkogénov [10,18].

nálnej cesty PI3K-mTOR, overuje sa tiež úloha WNT signálnej dráhy [9,20].

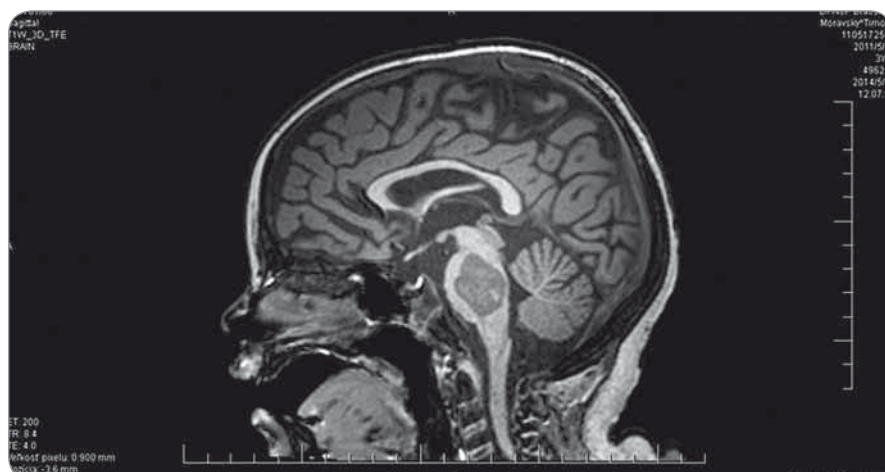
Kazuistika

Predstavujeme kazuistiku chlapca, ktorému bolo v čase diagnózy 2 a 3/4 roka. Dieťa bolo narodené z prvej fyziologickej gravidity, pôrod bol vedený sekciou pre panvovú polohu. Apgarovej skóre bolo 9/10/10, pôrodná hmotnosť 2 400 g, pôrodná dĺžka 52 cm. Popôrodná adaptácia, psychomotorický vývoj aj chorobnosť boli v norme. V rodinnej anamnéze je zaujímavý údaj o otcovom bratovi, ktorý ako trojročný exitoval pre tumor CNS (liečený iba rádioterapiou). Jednoznačný hereditárny súvis nie je doká-

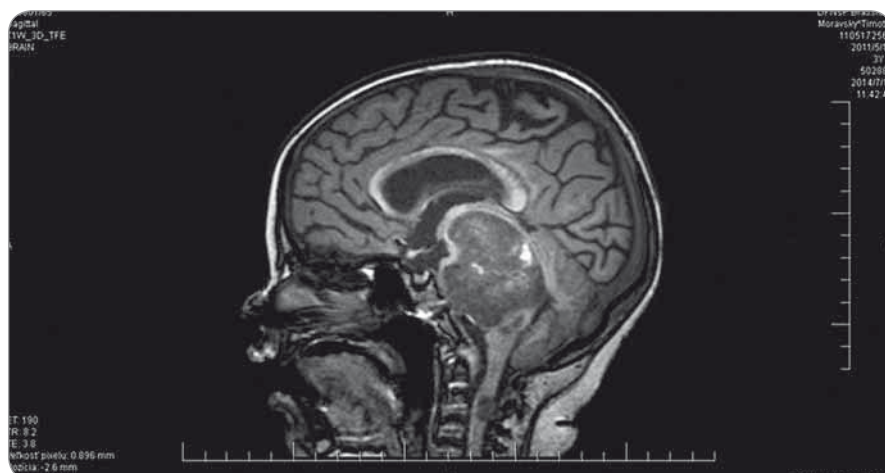
zateľný, nakoľko histológia tohto tumoru nie je k dispozícii.

Ťažkosti pacienta vznikli začiatkom februára 2014. Prejavili sa ako vertigo, poruchy rovnováhy, ataxia, únava, zmeny správania. Objektívne sa postupne rozvinula dyzartria, bulbárny syndróm, centrálna lézia n. V, kvadruparéza až plégia vpravo. Na iničiálnom MRI mozgu bol nález intrakraniálnej tumoróznej expanzie v ponse a mezencefale vľavo, bez hydrocefalu, veľkosť ložiska bola 3,2 × 2,6 × 3,6 cm. Na predoperačnom MRI bola popisovaná mierna progresia veľkosti na 3,7 × 2,9 × 3,6 cm. Parciálna extirpácia v zmysle rozšírenej biopsie bola vykonaná na Neurochirurgickej kli-

nike detí a dospelých vo FN v Motole, Praha. Bolo ponechané významné reziduum o veľkosti 3,3 × 2,8 × 3,2 cm. Histologicky sa zistil nezrelý embryonálny tumor zo skupiny PNET, mozgová varianta – meduloepitelióm WHO grade IV (diagnostika vykonaná v Neuropatologickom laboratóriu Ústavu patológie a molekulárnej medicíny, 2. LF UK v Prahe). V marci 2014 bol pacient prijatý na Kliniku detskej hematológie a onkológie v Detskej fakultnej nemocnici s poliklinikou v Bratislave. MRI spinálneho kanála vylúčilo metastatickú infiltráciu, vyšetrením likvoru a kostnej drene sa nenašli malígne bunky. Dostal chemoterapiu podľa protokolu



Obr. 3. Kontrolné MRI mozgu po ukončení indukčnej chemoterapie (30. 5. 2014).



Obr. 4. MRI realizované po podaní dvoch frakcií rádioterapie na ložisko nádoru (11. 7. 2014).



Obr. 5. Natívny CT snímok hrudníka (30. 7. 2014).

COG ACNS0334 (jedná sa o protokol kooperatívnej skupiny Children's Oncology Group (COG) pre liečbu supratentoriálneho PNET a vysokorizikového medulloblastómu u detí mladších ako 36 mesiacov). Podali sme tri indukčné cykly (úvodná 24-hodinová infúzia vysoko dávkovaného metotrexátu, potom pokračovanie radov cytostatík – etopozid, cyklofosamid, cisplatina, vinkristín). Postupne sa zlepšil subjektívny aj objektívny klinický stav, reč bola artikulovanejšia, vymizli známky bulbárneho syndrómu, pacient postupne začínal opäť chodiť, intenzívne rehabilitoval. Po skončení indukčnej chemoterapie bolo dňa 30. 5. 2014 urobené kontrolné MRI mozgu (obr. 3). Nález bol v porovnaní s pooperačným MRI popísaný ako stacionárny (rozmery tumoru: 3,3 × 2,8 × 3,2 cm). V prestávke liečby, pred plánovanými konsolidačnými cyklami formou myeloablatívnej mega-chemoterapie s autológnym prevodom periférnych krvotvorných kmeňových buniek, nastalo promptné zhoršenie klinického stavu. Objavila sa nauzea, zvracanie, točenie hlavy, opätovne bola akcetovaná porucha reči, prehĺtania, chôdze aj rovnováhy, pridala sa porucha vedomia manifestovaná somnolenciou až soporom. Na kontrolných CT snímkach mozgu sa zaznamenalo postupné rozširovanie komorového systému. Pacientovi bol zavedený VP-shunt, dostával antiedémovú liečbu, vrátane kortikoidov, s minimálnym efektom. Pre zhoršenie klinického stavu sme sa rozhodli z vitálnej indikácie predsunúť rádioterapiu pred konsolidačnú chemoterapiu. Naplánovalo sa ožiarenie 30,6 Gy boost na reziduum tumoru a 23,4 Gy na kraniospinálnu os do celkovej dávky 54,0 Gy s konkomitantným podávaním temozolomidu. Po podaní dvoch frakcií na tumorózne ložisko pacient upadol do kómy. Na MRI z 11. 7. 2014 (obr. 4) sa popisovalo temer deväťnásobné zväčšenie objemu nádoru, s obrazom počínajúcej descendentnej herniácie a demarkovalo sa nové ložisko – metastáza v oblasti C3 miechy. Nález v mozgovom kmeni sme hodnotili ako quo ad vitam infaustný. Pacient ďalej dostával symptomatickú liečbu. Pre zvyšujúcu sa potrebu oxygenoterapie a úsilné dýchanie

sa 30. 7. 2014 urobilo CT vyšetrenie hrudníka s nálezom početného obojstranného ložiskového postihnutia pľúcneho parenchýmu, podľa popisu rádiológa charakteru metastáz (obr. 5). Histológiu pľúcnych ložísk sme nerealizovali. Preterminálne vznikli u pacienta centrálné horúčky, decerebračné kŕče, poruchy dýchania a srdcovej akcie. Zomrel 2. 8. 2014, šesť mesiacov od iniciálnych príznakov ochorenia.

Diskusia a záver

Referovaním tejto kazuistiky chceme prispieť k zvýšeniu povedomia o extrémne vzácnom type nádorového ochorenia u detí, upozorniť na jeho mimoriadne nepriaznivú prognózu a neexistenciu účinnej liečby. V deviatich prípadoch opísaných Eberhartom et al prežil iba jeden detský pacient, u ktorého bol tumor resekovaný úplne. Jeden pacient zomrel na recidívu tumoru po subtotálnej resekcii, iba sedem mesiacov od prvých príznakov. Ostatní zomreli v rozmedzí 5–14 mesiacov od objavenia sa iniciálnych ťažkostí [3]. Aj ďalšie literárne údaje zo zahraničia dokumentujú rovnako nepriaznivo sa vyvíjajúce prípady nádorov zo skupiny ETMR [5]. V súčasnosti sa skúma niekoľko cieľov možnej terapie:

- **DNMT3B** – štúdie na bunkových líniiach malígnych gliómov dokázali zníženie DNA metylácie a reaktiváciu *p53* pri použití cytidínových analógov: 5-azacytidín (5-AzaC) a 5-aza-2'-deoxycytidín [21].
- **HDAC** – zvažuje sa použitie inhibítora histón deacetylázy (HDAC) – vorinostat. Jeho synergický účinok s inhibítormi DNMT je známy [22].
- **Kyselina valproová (valproát)** – pôsobí ako inhibítor histón deacetylázy (HDAC), v kombinácii s 5-azacytidínom má synergický antikancerózný účinok *in vitro* aj *in vivo* [24].
- **mTOR a WNT** – ďalšie štúdie budú zamerané aj na použitie mTOR inhibíto-

rov (everolimus, temsirolimus, sirolimus) a inhibítorov WNT signálnej dráhy, ktorá reguluje kľúčové oblasti bunkovej diferenciácie a migrácie počas embryogenézy [9,23].

Doterajšie výsledky výskumov na bunkových líniiach dávajú prísľub, že zacelenie terapie na epigenetické modifikátory môže priniesť požadovaný nový terapeutický prístup v liečbe tohto obzvlášť rezistentného nádorového ochorenia. Najväčšou výzvou do budúcnosti je realizácia predklinických štúdií zameraných na vyhodnotenie účinnosti a toxicity potencionálnych liečiv. Potreba týchto štúdií a ďalšieho bádania, je vzhľadom na charakter ochorenia, viac než urgentná [24,25].

Literatúra

1. Kaiserová E. Nádory centrálného nervového systému. In: Ondruš D et al (eds). Všeobecná a špeciálna onkológia. 1. vyd. Bratislava: Polygrafické stredisko UK 2006: 278–280.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 2007; 114(2): 97–109.
3. Eberhart CG, Brat DJ, Cohen KJ et al. Pediatric neuroblastoma tumors containing abundant neuropil and true rosettes. Pediatr Dev Pathol 2000; 3(4): 346–352.
4. Ryzhova MV, Kushel YV, Zheludkova OG et al. Medulloepithelioma, ependymoblastoma and embryonal tumor with multilayered rosettes: Are the Same Disease Entity? N N Burdenko J Neurosurgery 2013; 77(6): 45–48.
5. Ferri Niguez B, Martinez-Lage JF, Almagro MJ et al. Embryonal tumor with neuropil and true rosettes (ETANTR): a new distinctive of pediatric PNET: a case-based update. Childs Nerv Syst 2010; 26(8): 1003–1008. doi: 10.1007/s00381-010-1179-x.
6. Adamek D, Sofowora KD, Cwiklinska M et al. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes: an autopsy case-based update and review of the literature. Childs Nerv Syst 2013; 29(5): 849–854. doi: 10.1007/s00381-013-2037-4.
7. Gessi M, Giangaspero F, Lauriola L et al. Embryonal tumors with abundant neuropil and true rosettes: a distinctive CNS primitive neuroectodermal tumor. Am J Surg Pathol 2009; 33(2): 211–217. doi: 10.1097/PAS.0b013e318186235b.
8. Woehrer A, Slavc J, Peyrl A et al. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR) with loss of morphological but retained genetic key features during progression. Acta Neuropathol 2011; 122(6): 787–790. doi: 10.1007/s00401-011-0903-2.
9. Li M, Lee KF, Lu Y et al. Frequent amplification of a chr19q13.41 microRNA polycistron in aggressive pri-

- mitive neuroectodermal brain tumors. Cancer Cell 2009; 16(6): 533–546. doi: 10.1016/j.ccr.2009.10.025.
10. Pfister S, Remke M, Castoldi M et al. Novel genomic amplification targeting the microRNA cluster at 19q13.42 in a pediatric embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes. Acta Neuropathol 2009; 117(4): 457–464. doi: 10.1007/s00401-008-0467-y.
11. Korshunov A, Ryzhova M, Jones TW et al. LIN28A immunoreactivity is a potent diagnostic marker of embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR). Acta Neuropathol 2012; 124(6): 875–881. doi: 10.1007/s00401-012-1068-3.
12. Paulus W, Kleihues P. Genetic profiling of CNS tumors extends histological classification. Acta Neuropathol 2010; 120(2): 269–270. doi: 10.1007/s00401-010-0710-1.
13. Khatua S, Brown R, Pearlman M et al. ETANTR – tumor with undefined biology. Neuro-Oncology 2012; 14: 143–148.
14. Korshunov A, Sturm D, Ryzhova M et al. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR), ependymoblastoma, and medulloepithelioma share molecular similarity and comprise a single clinicopathological entity. Acta Neuropathol 2014; 128(2): 279–289. doi: 10.1007/s00401-013-1228-0.
15. Robertson KD. DNA methylation, methyltransferases, and cancer. Oncogene 2001; 20(24): 3139–3155.
16. Ioshikhes IP, Zhang MQ. Large-scale human promoter mapping using CpG islands. Nat Genet 2000; 26(1): 61–63.
17. Suganuma T, Workman JL. Crosstalk among histone modifications. Cell 2008; 135(4): 604–607. doi: 10.1016/j.cell.2008.10.036.
18. Hamano R, Miyata H, Yamaski M et al. High expression of Lin28 is associated with tumour aggressiveness and poor prognosis of patients in oesophagus cancer. Br J Cancer 2012; 106(8): 1415–1423. doi: 10.1038/bjc.2012.90.
19. Molenaar JJ, Domingo-Fernandez R, Ebus ME et al. LIN28B induces neuroblastoma and enhances MYCN levels via let-7 suppression. Nat Genet 2012; 44(11): 1199–1206. doi: 10.1038/ng.2436.
20. Spence T, Perotti C, Sin-Chan P et al. A novel C19MC amplified cell line links LIN28/let7 to mTOR signaling in embryonal tumor with multilayered rosettes. Neuro Oncol 2014; 16(1): 62–71. doi: 10.1093/neuonc/not162.
21. Huang J, Chen K, Huang J et al. Regulation of the leucocyte chemoattractant receptor FPR in glioblastoma cells by cell differentiation. Carcinogenesis 2009; 30(2): 348–355. doi: 10.1093/carcin/bgn266.
22. Spence T, Sin-Chan P, Picard D et al. CNS-PNETs with C19MC amplification and/or LIN28 expression comprise a distinct histogenetic diagnostic and therapeutic entity. Acta Neuropathol 2014; 128(2): 291–303. doi: 10.1007/s00401-014-1291-1.
23. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathway. Organogenesis 2008; 4(2): 68–75.
24. Braith F, Soriano AO, Garcia-Manero G et al. Phase I study of epigenetic modulation with 5-azacytidine and valproic acid in patients with advanced cancers. Clin Cancer Res 2008; 14(19): 6296–6301. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1247.
25. Sin-Cahn P, Huang A. DNMTs as potential therapeutic targets in high-risk pediatric embryonal brain tumors. Expert Opin Ther Targets 2014; 18(10): 1103–1107. doi: 10.1517/14728222.2014.938052.

Antikoagulační léčba a trombembolizmus při léčbě bevacizumabem – opatrnost, či obavy?

Anticoagulation and Thrombembolism During Bevacizumab Treatment – To Be Careful or Fearful?

Tuček Š., Jurečková A., Tomášek J., Adámková Krákorová D., Halámková J., Pochop L.

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

Souhrn

Inhibice angiogeneze je jedním z platných postupů současné medicíny. Mimo onkologii se uplatňuje např. také v očním lékařství. V onkologii je postupem v současnosti běžným a dostupným, proto je celá řada pacientů, u kterých se tato léčba kombinuje mimo jiné s antikoagulační a antiagregační léčbou. Nejčastěji a nejdéle používaným inhibítozem angiogeneze v onkologii je bevacizumab. Ze současného podávání inhibitorů angiogeneze a antikoagulační léčby mohou stále panovat mezi onkology obavy. Z dostupné literatury je zřejmé, že při zachování doporučených postupů a omezení je současné podání antikoagulační léčby při léčbě bevacizumabem bezpečné. Také podání antiagregační léčby při léčbě bevacizumabem je bezpečné. Riziko žilního i tepenného trombembolismu při léčbě bevacizumabem je reálné, proto je mnohdy podání antikoagulační či antiagregační léčby nejen možné, ale i žádoucí.

Klíčová slova

bevacizumab – tromboembolie – antikoagulancia

Summary

Inhibition of angiogenesis is a valid approach in today's medicine. Besides oncology, it is used in ophthalmology, as well. In oncology, angiogenesis inhibition has become a routine and accessible method. A combination of angiogenesis inhibition and other therapies, including anticoagulation and antiaggregation is common in many cases. Bevacizumab is the most used antiangiogenic agent and has been in use for the longest period of time. A concomitant administration of angiogenesis inhibitors and anticoagulation may be feared by oncologists. From the available literature it is obvious that concomitant administration of bevacizumab and anticoagulation is safe. Also, use of antiaggregation and bevacizumab is safe. The risk of venous and arterial thromboembolism is real during the treatment with bevacizumab. Therefore, concomitant anticoagulation is not only possible but also may be desirable.

Key words

bevacizumab – thromboembolism – antithrombotic agents

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This study was supported by MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

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. Štěpán Tuček

Klinika komplexní onkologické péče
LF MU a Masarykův onkologický
ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: tucek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 3. 2015

Přijato/Accepted: 10. 6. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2015293>

Východiska

V současné onkologii patří inhibice angiogeneze cestou blokády receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) mezi běžné a dobře dostupné postupy. Výzkum započal již v roce 1997 [1] a v současnosti je k dispozici několik molekul a další jsou předmětem klinických zkoušek [2]. Za cíl mají blokádu novotvorby nádorových cév a potažmo i metastazování, které má související mechanismus, a možnosti terapeutické intervence se stále rozvíjejí [3,4].

Mimo onkologii se inhibice angiogeneze používá např. v očním lékařství, kde se s pomocí inhibice VEGFR zprostředkované signalizace může dosáhnout zastavení oslepující makulární degenerace [5].

Nejdéle používaným preparátem je bevacizumab (Avastin®), se kterým je proto i nejvíce zkušeností z klinické praxe. Bevacizumab je monoklonální protilátka proti VEGFR. Je humanizovaná, proto je riziko alergických reakcí velmi malé [5]. Používá se v současnosti běžně v rámci ČR v komplexních onkologických centrech mimo jiné v léčbě kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, plic a vaječníků [6]. V léčbě karcinomu kolorekta prokázal svoji účinnost již v roce 2004 [7].

Mezi dobře známé nežádoucí účinky bevacizumabu patří hypertenze, proteinurie, krvácení, tepenný tromboembolizmus, zpomalení hojení ran a střevní perforace [7].

Údaj o riziku krvácení je běžný a snadno dostupný. Je uváděn i v základních informačních souhrnech – např. ve zjednodušených formách pro pacienty [8]. Může vést ošetřující lékaře k opatrnosti a obavám při současném podávání antiagregační či antikoagulační léčby.

Cíl

Jak jde tedy dohromady léčba bevacizumabem, antikoagulace či antiagregace, jak je to s rizikem arteriálního a venózního tromboembolizmu a krvácení? Z klinických studií fáze I a II [9,10] a registračních studií [7,11] s bevacizumabem vyplývají rizika arteriálního tromboembolizmu (ATE), venózního tromboembolizmu (VTE) a případného krvácení. Souhrnně jsou dostupné na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv a ev-

ropských registrujících institucí [12] ve formě Souhrnu informací o léčivém přípravku (SPC). Ten z pohledu práva představuje úroveň dostatečně vědecky prokázaných účinků daného léčiva ve zcela konkrétních indikacích, při registraci léčiva za prověření těchto informací přebírá odpovědnost a garanci stát [13].

Ve výše uvedených studiích byla popsána zvýšená incidence **arteriálního tromboembolizmu**, včetně cerebrovaskulárních příhod, přechodných ischemických záchvatů a infarktů myokardu a vyšší riziko u pacientů s anamnézou arteriálního tromboembolizmu nebo starších 65 let. Proto je v závazné souhrnné informaci o přípravku (SPC) doporučeno **ukončení léčby bevacizumabem při výskytu arteriální tromboembolické nežádoucí příhody**.

Při léčbě bevacizumabem je vyšší riziko i **žilní tromboembolické nemoci**, proto je podle SPC doporučeno ukončení léčby při život ohrožující tromboembolii, včetně jakékoli plicní embolizace (stupeň 4 podle NCI-CTCAE v.3) a pečlivé sledování u pacientů s žilní tromboembolií stupně ≤ 3 (NCI-CTCAE v.3).

Ve výše uvedených studiích bylo také popsáno vyšší riziko **krvácení** zejména z nádoru a při závažnějším krvácení je podle SPC doporučeno ukončení léčby bevacizumabem. Tyto závažnější případy (stupně 3–4 podle NCI-CTCAE v.3) jsou definovány potřebou transfuze, endoskopického či operačního či invazivně radiologického výkonu (stupeň 3) anebo jako život ohrožující krvácení (stupeň 4). Není známo riziko pro pacienty s neléčenými metastázami CNS, s vrozenou hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií a plnou antikoagulační léčbou před zahájením léčby bevacizumabem, protože byli z výše uvedených studií vyloučeni. U pacientů, u kterých se během léčby bevacizumabem objevila venózní trombóza, nebylo zaznamenáno zvýšené riziko krvácení stupně 3 nebo vyššího (NCI-CTCAE v.3) při současném podávání plné dávky warfarinu a bevacizumabu.

Ve výše uvedených studiích bylo popsáno i riziko závažného a fatálního krvácení/hemoptýzy u pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem léčených bevacizumabem, proto se

podle SPC nedoporučuje léčit pacienty s přítomným plicním krvácením/hemoptýzou (> 2,5 ml červené krve).

Autoři se na svém pracovišti opakovaně setkali s vysazováním bevacizumabu při potřebě plné antikoagulační léčby z opatrnosti. Také u pacientů na plné dávce antikoagulancií může být obava ze zahájení léčby bevacizumabem. Při vzniku plicní embolizace je doporučeno léčbu bevacizumabem ukončit, ale toto doporučení není kvůli protisrážlivé léčbě, ale je vázáno na samotné protrombotické působení bevacizumabu (viz studie níže).

Jak již bylo výše uvedeno, v souvislosti s bevacizumabem se dříve hovořilo zejména o **arteriálním tromboembolizmu**, některé novější práce ale hovoří spíše o riziku **žilního tromboembolizmu**.

Vychází se z toho, že maligní onemocnění vede samo o sobě k prokoagulačnímu stavu, trombóza je u onkologických pacientů čtyřikrát pravděpodobnější a je druhou nejčastější příčinou úmrtí [14,15].

Tyto změny navíc usnadňují růst a metastazování nádoru [16]. Je to dáno změnami v základních rizikových faktorech pro vznik tromboembolizmu formulovaných Virchowem – poškozením endotelu, vážnoucí průtokem krve a hyperkoagulačním stavem.

Blokáda VEGFR vede sama ke snížení funkce endotelu jako bariéry, tím ke zvýšení možnosti poškození a apoptózy endoteliálních buněk [17].

Byun et al předkládají přehled 22 klinických studií, ve kterých je riziko ATE a VTE zvýšeno až na 20 % [18]. Zejména je poukazováno na metaanalýzu 15 randomizovaných klinických studií s 7 956 pacienty, kterou provedli Nalluri et al. Z ní vyplynulo statisticky významné zvýšení rizika vzniku VTE (HR 1,29 pro všechny VTE a 1,38 pro závažné VTE) pro všechny typy dávkování bevacizumabu, nejvyšší u karcinomu kolorekta, nejnižší u renálního karcinomu [19].

Suenaga et al provedli velmi zajímavou prospektivní studii se 41 pacienty léčenými pro kolorektální karcinom chemoterapií FOLFOX nebo FOLFIRI s bevacizumabem v souvislosti se zaváděním centrálního žilního katetru/portu. Prováděli dopplerovský UZ. Trombóza byla

prokázána u 22 pacientů (u 21 asymptomatická) z celkových 41 pacientů (51 %). Přesto nebyla doporučena rutinní antikoagulační profylaxe pro vyšší riziko krvácení. Byl doporučen alespoň týdenní odstup podání bevacizumabu od zavedení centrálního žilního katetru (ČŽK) kvůli možné formaci trombu [20].

Jak tedy s kombinovanou léčbou? Antiagregace acetylsalicylovou kyselinou (ASA) je hodnocena u pacientů léčených bevacizumabem jako bezpečná [21].

Zatím nejsou dostupná solidní data stran bezpečnosti u nových antitrombotik (ticlopidin, clopidogrel).

Protisrážlivá léčba v profylaktické dávce je u onkologických pacientů obecně hodnocena jako bezpečná.

Studie CLOT srovnala použití warfarinu a dalteparinu u 672 onkologických pacientů s žilní trombembolickou nemocí, a to ve prospěch nízkomolekulárního heparinu (low molecular weight heparin – LMWH). Jednoletá mortalita byla redukována ve skupině s LMWH (20 vs. 35 %; $p = 0,03$) [22].

Studie MEDENOX – enoxaparin redukuje incidenci žilní TEN oproti placebu (5,5 vs. 14,9 %; $p < 0,001$) a nemá signifikantní rozdíl v krvácivých komplikacích [23].

Studie PREVENT u 3 706 imobilních onkologických pacientů prokázala redukcí rizika VTE dalteparinem oproti placebu (4,96 na 2,77 %; $p = 0,0015$) s nesignifikantním rozdílem v závažném krvácení [24].

Dále studie PEGASUS srovnává fondaparinux a dalteparin u onkologických pacientů po větší břišní operaci v profylaktické indikaci. Fondaparinux je účinnější (4,7 % prevalence TEN vs. 7,7 %), s nesignifikantním rozdílem v počtu případů závažného krvácení [25].

Pro terapeutickou protisrážlivou léčbu je doloženo, že warfarin v plné dávce nezvyšuje signifikantně riziko krvácení u pacientů s bevacizumabem [26].

Další metaanalýza tří randomizovaných studií poukazuje na nezvýšený výskyt závažného krvácení u pacientů na terapeutické antikoagulaci warfarinem či LMWH při podání bevacizumabu [27].

Nejsou dostupná solidní data o bezpečnosti podání bevacizumabu a nových antikoagulantů (dabigatran, rivaroxaban).

Závěr

Bevacizumab cestou snížení endoteliální funkce **zvýšuje riziko ATE i VTE** u onkologických pacientů.

Bevacizumab sice zvyšuje riziko krvácení, při současně podávané antikoagulační léčbě **výše uvedenými přípravky** je toto riziko většinou **nesignifikantní** (např. epistaxe).

Antikoagulační léčba navíc snižuje riziko trombembolizmu.

Je doporučen odstup podání bevacizumabu od zavádění ČŽK/portu – vzhledem k riziku formace trombu.

Z uvedených prací vyplývá, že je bezpečné podávat antikoagulační léčbu výše uvedenými léčivy při současně léčbě bevacizumabem, tuto není třeba přerušovat ani vysazovat.

Je třeba ukončit léčbu bevacizumabem při život ohrožující trombembolii (stupeň 4) nebo plicní embolizaci.

Benefit antikoagulace podle uvedených prací pravděpodobně převládá rizika, naopak je ke zvážení rutinní tromboprophylaxe při podání bevacizumabu. Je však zapotřebí dalších klinických studií k upřesnění podrobností, včetně role nových antiagregancií a perorálních antikoagulantů.

Literatura

- Rosen LS. Angiogenesis inhibition in solid tumors. *Cancer J* 2001; 7 (Suppl 3): S120–S128.
- Saif MW. Anti-VEGF agents in metastatic colorectal cancer (mCRC): are they all alike? *Cancer Manag Res* 2013; 5: 103–115. doi: 10.2147/CMAR.S45193.
- Pircher A, Wellbrock J, Fiedler W et al. New antiangiogenic strategies beyond inhibition of vascular endothelial growth factor with special focus on axon guidance molecules. *Oncology* 2014; 86(1): 46–52. doi: 10.1159/000356871.
- Banerjee D, Hernandez SL, Garcia A et al. Notch suppresses angiogenesis and progression of hepatic metastases. *Cancer Res* 2015; 75(8): 1592–1602. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1493.
- Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333(2): 328–335.
- Vyzula R et al. Modrá kniha České onkologické společnosti. 20. vyd. [citováno 13. ledna 2015]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342.
- Avastin.com [homepage on the Internet]. What are the possible side effects of Avastin? [cited 2015 January 13]. Available from: <http://www.avastin.com/patient/treatment/possible-side-effects>.
- Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 60–65.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial cell growth

factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–434.

- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013–2019. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930. Erratum in: *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3110. *J Clin Oncol* 2009; 27(4): 653.
- Emea.europa.eu [homepage on the Internet]. Příloha I: Souhrn údajů o přípravku. [cited 2014 November 24]. Available from: http://www.emea.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
- Medicaltribune.cz [homepage on the Internet]. Vavrečka J. Jake farmakoterapeutické postupy jsou lege artis? *Medical Tribune* 25/ 2011, 07.11.2011 13:05, [cited 2015 April 9]. Available from: <http://www.tribune.cz/clanek/24658-jake-farmakoterapeuticke-postupy-jou-lege-artis>
- Khorana AA, Streiff MB, Farge D et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol* 2009; 27(29): 4919–4926. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3214.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293(6): 715–722.
- Francis CW. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(29): 4874–4880. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3644.
- Daher IN, Yeh ET. Vascular complications of selected cancer therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(12): 797–805. doi: 10.1038/ncpcardio1375.
- Byun JY, Mousa SA. Thromboprophylaxis in cancer patients receiving bevacizumab. *J Appl Hem* 2011; 2(4): 273–279.
- Nalluri SR, Chu D, Keresztes R et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(19): 2277–2285. doi: 10.1001/jama.2008.656.
- Suenaga M, Mizunuma N, Kobayashi K et al. Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *Med Oncol* 2010; 27(3): 807–814. doi: 10.1007/s12032-009-9289-6.
- Hambleton J, Skillings J, Kabbinavar F et al. Safety of low-dose aspirin (ASA) in a pooled analysis of 3 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2005; 23 (Suppl 16): 259, abstr. 3554.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2): 146–153.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med* 1999; 341(11): 793–800.
- Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110(7): 874–879.
- Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92(10): 1212–1220.
- Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, et al: Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl 14): 252, abstr. 3528.
- Leighl NB, Bennouna J, Yi J et al. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. *Br J Cancer* 2011; 104(3): 413–418. doi: 10.1038/sj.bjc.6606074.

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 2015.
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 1/2016.

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:



stabilní partner v léčbě neuroendokrinních a urologických malignit



Somatuline[®] autogel[®] 120 mg

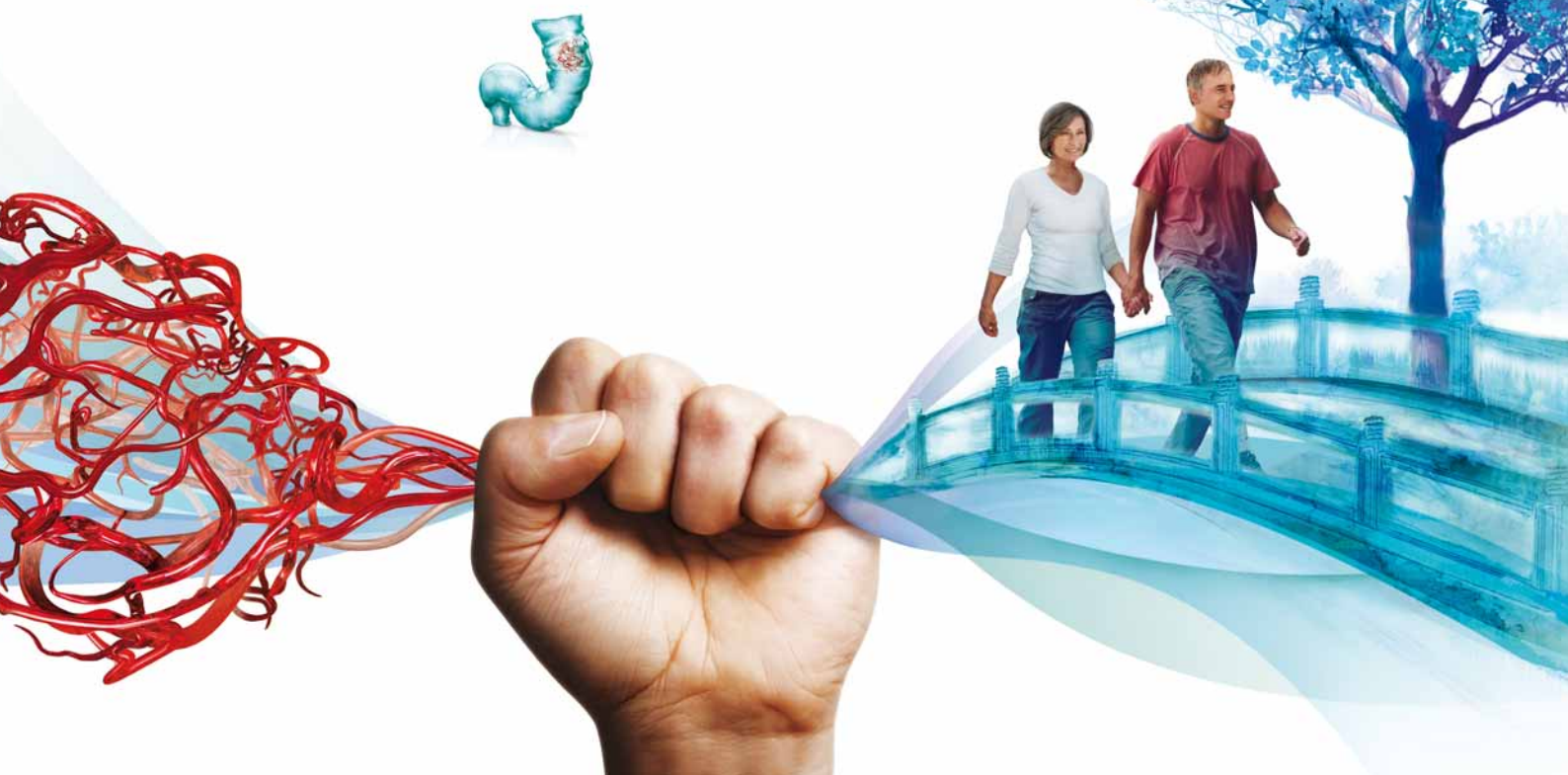


Diphereline[®] S.R. 11,25 mg

HEXVIX[®]

Prokázaná účinnost

Avastin prodlužuje pacientům s mCRC život
při zachování jeho kvality¹



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

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Bevacizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvančním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. Bevacizumab přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekabilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stádia III B, III C a IV dle klasifikace FIGO) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřížnice. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s první rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřížnice citlivého na platinu, které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřížnice rezistentního k platině, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně, u pacientek, kterým nemůže být podána léčba platinou, s paklitaxelem a topotekanem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. **Klinicky významné interakce:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Vyšší riziko gastrointestinální perforace nebo gastrointestinálně-vaginální píštěle bylo pozorováno u pacientek s karcinomem děložního čípku dříve léčených radioterapií. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelisti. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nauzea a jinak nespecifikované bolesti, selhání vaječníků, ve většině případů reversibilní. **Dávkování a způsob podání – obecná doporučení:** První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekcí. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1x100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 7. 4. 2015

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Avastin (datum poslední revize textu 7. 4. 2015)



AVASTIN®
bevacizumab

Domácí parenterální výživa v onkologii

Díl 4 – Možnosti domácí parenterální výživy – volba vstupu

Bezdek K.

Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Nemocnice Nový Jičín a.s.

Nutriční ambulance Nemocnice a Komplexního onkologického centra Nový Jičín poskytuje všechny modalit nutriční péče zejména pacientům ze severní a střední Moravy. Ambulance vznikla v roce 2008, domácí parenterální výživa je poskytována od roku 2010. Celkový počet pacientů na domácí parenterální výživě od vzniku ambulance přesahuje 50. Trendově přibývá pacientů se základní onkologickou diagnózou; paliativní onkologická domácí parenterální výživa však stále představuje méně než polovinu případů.

Specifikem našeho Komplexního onkologického centra (KOC) je relativně úzký tým specialistů. Výhodou je rychlost a flexibilita v dostupnosti nutriční intervence, tým je sehraný. Nevýhodou je pak obtížná zastupitelnost a vyšší pracovní vytížení. Spolupráci onkologa a nutriční specialisty vynikajícím způsobem doplňují nutriční terapeutky, které tvoří nedílnou součást týmu. Zejména jejich zásluhou se daří včasné indikovat domácí parenterální výživu (DPV), a tím předejít nutnosti snížení dávky či přerušení onkologické léčby vlivem vyčerpání orgánových kapacit pacienta při zachování kvality života nemocného. Následující kazuistika představují možnosti DPV se zaměřením na volbu centrálního žilního přístupu.

Případ 1

Pacient, ročník 1973, anamnesticky chronická imunosupresivní terapie pro ulcerózní kolitidu. Pro dg. **ca ventriculi** provedena v 11/2012 operační revize s nálezem stenozujícího prepylorického **ca** s penetrací do retroperitonea a colon transversum. Provedena ileotransversoanastomóza a gastrojejunoanastomóza. Zahájena nutriční podpora cestou orálních nutričních supplement (sipping). Po třech cyklech chemoterapie (cis-diamindichloroplatinata/epirubicin) restaging prokazuje mírnou regresí, operační revize 2/2013 s nálezem kar-

cinózy peritonea, prorůstání do hepatální flexury, mezenteria a retroduodena T4 NX M0. Od 4/2013 **subileoční stav** bez možnosti chirurgické intervence. Zahájena paliativní chemoterapie irinotekan. Dne 25. 4. 2013 zahájena **DPV cestou Broviacova centrálního žilního katetru**. Zvolen komerční vak pokrývající cca 2/3 energetických požadavků s vysokým obsahem proteinů doplněn o aditiva (mikronutrienty). Aplikace vaků nejprve ve spolupráci s agenturou domácí péče (ADP), později s manželkou, 10 hod denně, preferenčně v noci. Vaky podávány dle p.o. příjmu za kontrol hmotnosti **průměrně 2–3krát týdně (během chemoterapie denně)**, po epizodě febrilií po chemoterapii 1krát týdně aplikován jako antimikrobiální zátka do Broviacu Taurolock. Pro těžkou enterokolitidu po 8. cyklu chemoterapie léčba ukončena. Po krátké hospitalizaci v terminálním stadiu pacient umírá dne 12. 3. 2014. Pacient do zahájení DPV ztratil 7 % hmotnosti, po celou dobu DPV pak držel hmotnost stabilní při BMI 21, do konce roku 2013 byl fyzicky velmi aktivní (trénink fotbalových juniorů, drobné truhlářské práce).

Broviac či Hickman (obr. 1) je centrální žilní katetr opatřený dakronovou

Tato aktualita byla podpořena firmou Baxter.



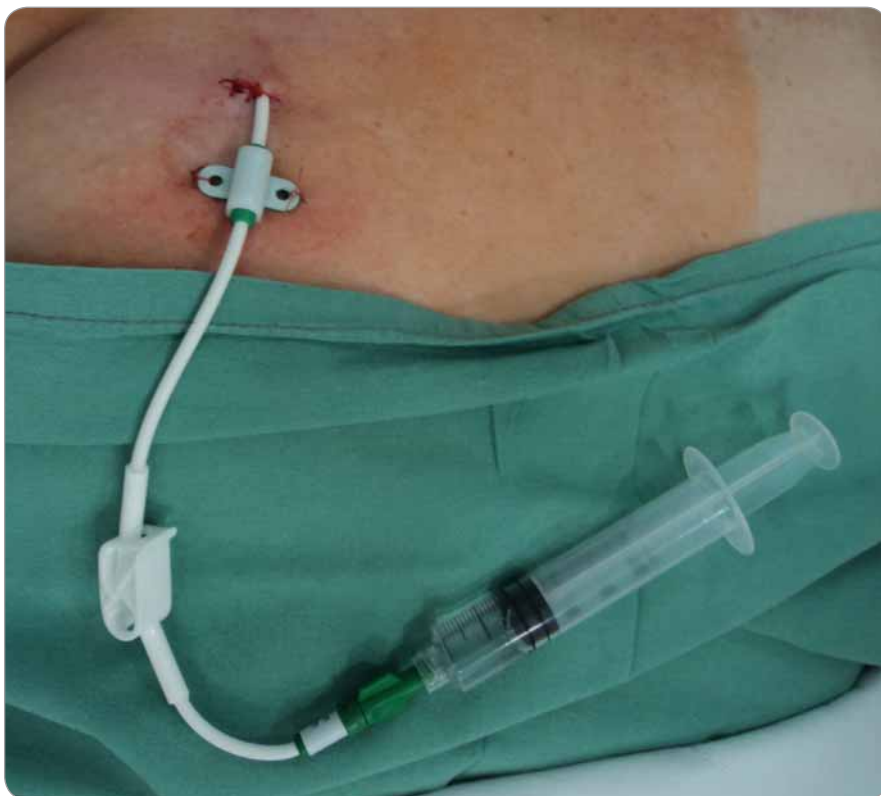
MUDr. Kamil Bezdek
Anesteziologicko-resuscitační oddělení
Nemocnice Nový Jičín a.s.
Purkyňova 2138/16
741 01 Nový Jičín
e-mail: kamil.bezdek@nnj.agel.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 6. 2015

manžetou, kterou prorůstají fibroblasty z podkoží a dochází tak k fixaci katetru a snížení rizika translokace bakterií z místa vstupu, které volíme většinou na přední straně hrudníku. Výhodou je snadné ošetřování s možností plné sebeobsluhy a dlouhodobé použití (i několik let při denní aplikaci). Nevýhodou je poněkud náročnější zavedení na specializovaném pracovišti a porušený „tělesný vzhled“. Jedná se o nejlepší volbu pro dlouhodobou DPV.

Případ 2

Pacientka, ročník 1969, v červnu 2000 diagnostikována **ca cervicis uteri** FIGO stadium IB1, kdy ve spádové krajské nemocnici provedena radikální operace sec. Wertheim. 1/2001 relaps v pahýlu pochvy, provedena resekce a následně zahájena 3/2001 konkomitantní chemoradioterapie, po 3. frakci komplikováno rozvojem vezikovaginální píštěle – resekce vagíny 6/2001, chemoradioterapie s cisplatinou do 8/2001. Dosaženo kompletní remise, pacientka dále dispenzarizovaná. Od roku 2011 opakovaně rehospitalizována a operačně řešena pro recidivující ileo/rekto/vezikální píštěle, stp. sterkorální peritonii-



Obr. 1. Broviac zavedený cestou v. subclavia. „Křídélka“ se odstraní po uchycení dakronové manžety v podkoží.



Obr. 2. Zavedení Huberovy jehly do portu.

pacientka za pět let ztratila 28 % hmotnosti a dosáhla BMI 16,6. Zprvu vysoké odpady stomií se daří snížit reedukací pacientky v oblasti vhodné diety (důraz zejména na rehydratační roztoky). Pro potřeby DPV zvolen komerční vak s aditivou pokrývající plně denní nutriční požadavky pacientky, **aplikace cestou již dříve implantovaného venózního portu 4krát týdně** ve spolupráci s ADP. 5/2015 pacientka dosáhla BMI 20,8, kdy se cítí nejlépe, aplikace DPV dále 3krát týdně již bez ADP, plná sebeobsluha s výjimkou zavedení Huberovy jehly 1krát týdně na onkologickém stacionáři (nedaleko bydliště nemocné). Pacientka aktivní, metabolicky stabilní. Poslední čtyři roky před zahájením DPV strávila více než z poloviny v nemocnici, od zahájení DPV bez nutnosti hospitalizace.

~

Venózní port (obr. 2) je uzavřený systém skládající se z katetru zavedeného do centrální žíly a vlastního portu (komůrky) umístěného v podkoží. Je vhodný pro intermitentní použití jako např. chemoterapie. Výhodou je intaktní „tělesný vzhled“ a nutnost ošetřování pouze při zavedení Huberovy jehly. Nevýhodou je náročnější zavedení na specializovaném pracovišti, horší možnost sebeobsluhy, vysoké riziko infekce při zavedené jehle a nutnost vpichu přes kůži při zavedení Huberovy jehly (dětí). Pro aplikaci DPV ho využíváme zejména tehdy, pokud byl již dříve implantován.

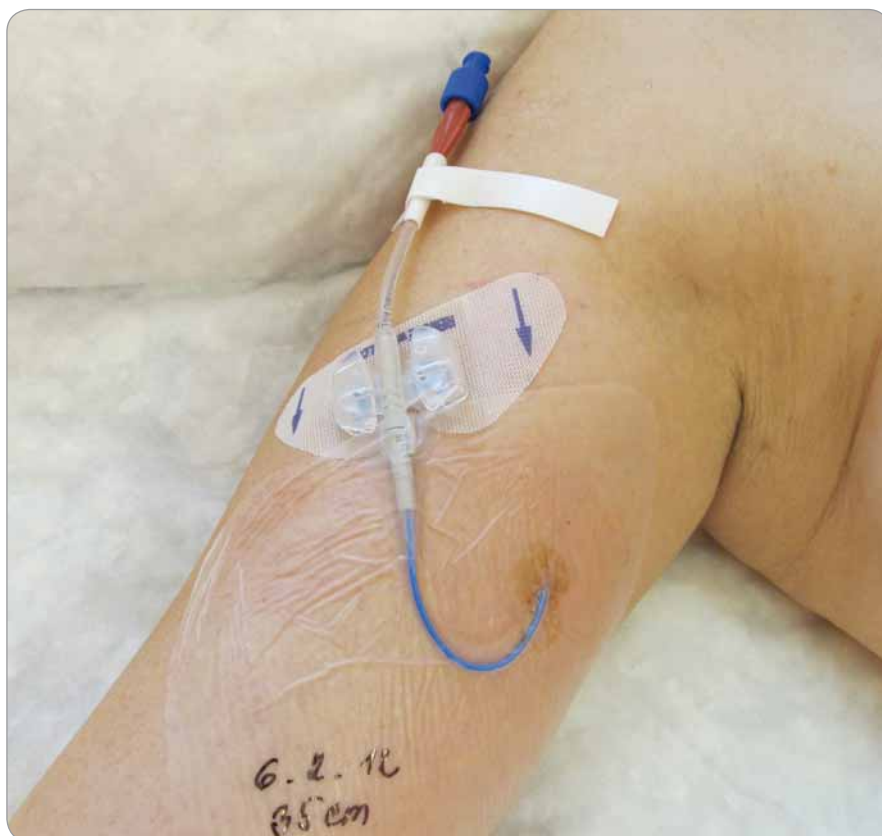
Případ 3

Pacientka, ročník 1947, po komplexní léčbě pro ca dělohy 1987, akutně opeřována 12. 11. 2014 pro ileózní stav. Zjištěno mnohočetné tumorózní postižení dutiny břišní (játra, karcinomatóza peritonea). Provedena resekce tranverza a žaludku. **Histologicky invazivní high-grade serózní papilární karcinom** prorůstající zvnějšku do přičného tračníku, origo nejasné. Pro recidivu ileózního stavu dne 30. 12. 2014 jejunio-ileo, ileo-transverzoanastomóza. Pokračuje inkompletní **porucha pasáže**, paliativní chemoterapie (karboplatina + paclitaxel). Dne 21. 1. 2015 zahájena **DPV cestou PICC (peripherally**

tis, stp. recidivujících abscesech v malé pánvi. Od 3/2011 sigmoideostomie, 4/2012 provedena cystektomie sec. Bricker. 4/2014 recidiva píštěle, 6/2014 zavedeny bilat. nefrostomie, 7/2014 operační výkon – deliberace střeva z mnoha srůstů, exstirpace Brickerova konduktu + poškozených kliček, resekce

ileoascendens anastomózy a reanastomóza, zrušení urostomie. Pacientce zbývá cca 80–90 cm tenkého střeva a cca 40 cm tračníku. Jedná se o **syndrom krátkého střeva II. typu**. Po stabilizaci stavu pacientka přeložena na naše pracoviště a dne 20. 8. 2014 zahájena DPV. Přes trvalou enterální nutriční intervenci

inserted central catheter), kterým rovněž aplikována chemoterapie. Zvolen komerční vak s aditivou pokrývající cca 3/4 potřeb pacientky, 1/4 potřeb hrazena p.o. příjmem, tekutiny nemocná tolerovala v dostatečném množství. Aplikace 12 hod denně přes noc ve spolupráci s ADP. Do zahájení DPV pacientka ztratila 11 % hmotnosti během čtyř měsíců, BMI 19,8. Do dubna 2015 pacientka stabilizovala hmotnost na BMI 21,8. Subjektivně udává zlepšení, cítí se silnější. Přes chemoterapii dochází k progresi stavu a kompletní poruše pasáže gastrointestinálním traktem, proto dále podávány **denně komerční vaky kryjící plně nutriční požadavky**. Pro opakované zvracení **navíc denně hydratace fyziologickým roztokem k vyrovnané bilanci**. V červnu 2015 byla ukončena chemoterapie. Přes progresi onemocnění zůstává pacientka plně mobilní, v kondici natolik dobré, že se na kontroly dopravuje autobusem, nechce jezdit „sanitou s nemocnými“. Bolesti jsou pod kontrolou, obtěžuje ji pouze zvracení, ale derivační sondu odmítá.



Obr. 3. PICC zavedený cestou v. basilica.

PICC (obr. 3) zavádíme cestou v. basilica, cephalica nebo brachialis. Jeho výhodou je zejména snadnost implantace na lůžku a nižší počet infekčních komplikací, nevýhodou je horší sebeobsluha, vyšší počet trombotických komplikací a zejména nechtěných odstranění či po vytažení katetru. Poslední nevýhodu se snažíme eliminovat krátkou podkožní tunelizací. Jedná se o střednědobý vstup, na našem pracovišti doba zavedení nezřídka přesahuje jeden rok. Ideální vstup pro paliativní DPV.

Pacienti na DPV jsou na žilním přístupu životně závislí a naše společná snaha o udržení vstupu je proto patřičně úzkostlivá. Je diametrální rozdíl v nutnosti péče o pacienta s implantovaným vstupem používaným pro chemoterapii a pro DPV. Správně prováděné proplachy, aplikované zátky a převazy snižují rizika trombotických i infekčních komplikací. Důležitým požadavkem je **z katetru pro DPV nikdy neaspirovat**. K aplikaci kontrastní látky slouží jen speciální katetry. Jako zátku do katetrů využíváme fyziologický roz-

tok, při komplikacích či jejich vysokém riziku pak v různých režimech taurolidin s citrátem či heparinem. Při hospitalizaci je velmi vhodné kontaktovat centrum pro DPV, domluvit se na postupu a pacientovi věřit v požadavcích na péči o vstup.

Postupem času se z DPV na našem pracovišti stala rutinní záležitost v péči o nutričně rizikové nejen onkologické pacienty. Moderní komplexní péči bez využití DPV v onkologii si již prakticky nedokážeme představit.

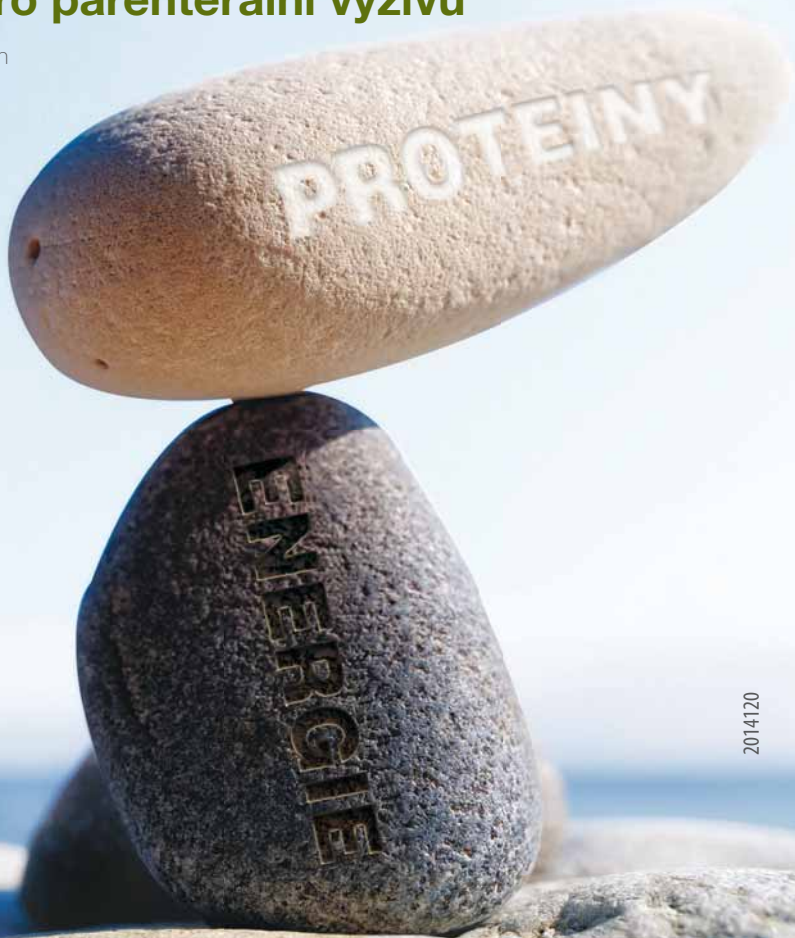
Olimel N9/N9E

Tříkomorové All-In-One vaky pro parenterální výživu

- Ke krytí zvýšených nároků na proteiny a energii u kriticky nemocných mají vaky Olimel N9/N9E **vyšší obsah bílkovinného dusíku** než jiné komerční vaky ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E dodává **velké množství dusíku při minimalizaci dodávky glukózy** ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E z dostupných komerčních vaků vykazuje **nejvyšší poměr mezi obsahem dusíku a objemem vody** ⁽¹⁾
- Odpovídá ESPEN guidelines pro chirurgii a intenzivní péči ^(2,3)
- **NOVĚ** dostupný v objemech **1000 ml** a **2000 ml**



1. SPCs OLIMEL N9(E), Kabiven, SmofKabiven, NuTriFlex Lipid/Omega Special.
2. Singer P et al. Clin Nutr. 2009;28:387-400.
3. Braga M et al. Clin Nutr. 2009;28:378-386.



2014120

Přípravky řady Olimel/Periolimel jsou charakterizovány obsahem dusíku v 1000 ml (např. Periolimel N4E = 4g N/l, Olimel N5E, N7E, N9 = 5; 7 nebo 9g N/l). Verze s elektrolyty jsou označeny E

Zkrácené informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL

Názvy přípravků: PERIOLIMEL N4E; OLIMEL N5E; OLIMEL N7E; OLIMEL N9E; OLIMEL N9

Infuzní emulze

Kvalitativní a kvantitativní složení: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou dodávány v 3komorových vacích. Léčivé látky: Olivae et sojae oleum raffinatum, alanin, arginin, acidum asparticum, acidum glutamicum, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, valin, natrii acetat trihydricus, natrii glycerophosphas hydricus, kalii chloridum, magnesi chloridum hexahydricum, calci chloridum dihydricum, glucosum. **Terapeutické indikace:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou indikovány pro parenterální výživu dospělých a dětí starších 2 let v případě, že perorální nebo enterální výživa je nemožná, nedostatečná nebo kontraindikovaná. **Dávkování a způsob podání:** Vzhled směsi po rekonstituci je homogenní mléčně zbarvená emulze. U dospělých a dětí starších dvou let věku Dávkování závisí na energetickém výdeji, klinickém stavu pacienta a jeho schopnosti metabolizovat složky přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL, jakožto i další energii nebo proteiny podané perorálně/enterálně. Proto je nutné zvolit velikost vaku s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta. **Způsob a délka podávání:** Díky své nízké osmolaritě je možné přípravek PERIOLIMEL podávat do periferní nebo centrální žíly. Přípravky OLIMEL s vysokou osmolaritou pouze do centrální žíly. Doporučená doba trvání infuze pro parenterální nutriční vak je mezi 12 a 24 hodinami. Pokud se podává přípravek dětem starším než 2 roky, je nezbytné použít vak, jehož objem koresponduje s denním dávkováním. **Kontraindikace:** Podávání přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL je kontraindikováno v následujících situacích: nedonošení novorozenci, kojenci a děti mladší 2let, hypersenzitivita na vaječné proteiny, sójové nebo arašidové

proteiny nebo na kteroukoli léčivou nebo pomocnou látku přípravku; vrozené abnormality metabolismu aminokyselin; závažná hyperlipidémie nebo závažné poruchy metabolismu lipidů charakterizované patologicky zvýšenou plazmatickou koncentrací sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu. **Zvláštní upozornění:** Příliš rychlé podání roztoků plně parenterální výživy může vést k závažným nebo fatálním následkům. Infuzi je nutné okamžitě zastavit, pokud se objeví jakékoli abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka nebo dyspnoe). K žádné složce vaku ani rekonstituované emulzi nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látku bez předchozího ověření jejich kompatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze). Při zahájení intravenózní infuze je vyžadováno specifické klinické monitorování. V průběhu léčby sledujte rovnováhu vody a elektrolytů, osmolaritu séra, sérové triglyceridy (nesmí v průběhu infuze překročit 3 mmol/l), acidobazickou rovnováhu, krevní glukózu, jaterní a ledvinové testy, koagulaci a krevní obraz včetně destiček. Pravidelně je nutné sledovat schopnost těla odstraňovat lipidy. U pacientů s jaterní insuficiencí používejte přípravek s opatrností kvůli riziku rozvoje nebo zhoršení neurologických poruch spojených s hyperamoniemií. U pacientů s renální insuficiencí používejte přípravek s opatrností, zejména v případě hyperkalémie. U pacientů s poruchami koagulace, anémií, diabetem mellitus a hyperlipidemií používejte přípravek také s opatrností. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku PERIOLIMEL pacientům se zvýšenou osmolaritou, nedostatečnou funkcí nadledvin, srdečním selháním nebo plicní dysfunkcí. Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo ke vzduchové embolii reziduálním vzduchem obsaženým v primárním vaku. V případě použití periferní žíly u přípravku PERIOLIMEL se může vyvinout tromboflebitida. Místo zavedení katétru je nutné denně sledovat, zda se na něm nevyskytují místní známky tromboflebitidy. **Interakce s jinými léčivými**

přípravky: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL nesmí být podávány současně s krví stejným infuzním setem, neboť hrozí riziko pseudoaglutinace. Lipidy mohou interferovat s výsledky určitých laboratorních testů (např. bilirubin, laktátdehydrogenáza, saturace kyslíkem, krevní hemoglobin), pokud je vzorek krve odebrán před odstraněním lipidů. Dále nesmí být podávány společně s antibiotikem ceftriaxonem, z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápenatých solí. Přípravky s elektrolyty obsahují draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajícím draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisty receptoru angiotenzinu II nebo imunosupresiva takrolimus nebo cyklosporin z pohledu rizika hyperkalémie. **Nežádoucí účinky:** možné nežádoucí účinky mohou nastat jako následek nevhodného použití (např. předávkování, příliš vysoká rychlost infuze). Na začátku infuze může být kterýkoli z následujících abnormálních příznaků (pocení, horečka, třes, bolest hlavy, kožní vyrážka, dyspnoe) důvodem pro okamžité přerušování podávání infuze. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): tachykardie, anorexie, hypertriglyceridémie, bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v ochranném obalu. Chraňte před mrazem. **Registrační čísla:** 76/389/10-C, 76/384/10-C, 76/385/10-C, 76/387/10-C, 76/388/10-C. **Datum revize:** 14.5.2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika

Úplné souhrny informací o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL naleznete na www.baxter-vpois.cz. Výdej léčivých přípravků vázán na lékařský předpis. Přípravky Olimel nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění.

Kontakt: BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliše 3201/6, Praha 5 Tel. +420 225 774 111

Aktuality z odborného tisku

TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy with Biomarker Assessment in Metastatic Triple-negative Breast Cancer

Isakoff SJ, Mayer EL, He L et al.

J Clin Oncol 2015; 33(17): 1902–1909. doi: 10.1200/JCO.2014.57.6660. PMID: 25847936.



Komentář

V dané studii bylo hodnoceno 86 pacientek s metastatickým TNBC, z nichž polovina obdržela cDPP (75 mg/m²) a druhá polovina CBDCA (AUC6), a to nejčastěji v 1. linii léčby (80 %), případně ve 2. linii. Celková odpověď na léčbu dosáhla 25,6 %, lepší výsledky byly s cDDP režimem (RR 32,6 vs. 18,7 %). Cílem práce bylo identifikovat molekulární prediktory odpovědi TNBC na platinové deriváty, přičemž ze všech analyzovaných dosahoval nejlepší diskriminační hodnoty (respondéři vs. non-respondéři) index [HRD-LOH/HRD-LST], identifikující nádory vykazující deficientní proces homologní rekombinantní reparace DNA. Ostatní studované markery (exprese p63 a p73, mutace *PIK3CA*, PAM50 expresní profil) nedokázaly odpověď na platinový derivát predikovat.

Effect of Low-intensity Physical Activity and Moderate- to High-intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial

van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH et al.

J Clin Oncol 2015; 33(17): 1918–1927. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1081. PMID: 25918291.



Komentář

Studie se zabývala otázkou, zda fyzická aktivita (a její míra) probíhající paralelně s adjuvantní protinádorovou léčbou ovlivňuje výskyt únavy, kvalitu života a případně i průběh adjuvantní léčby. Celkem 230 pacientek léčených pro karcinom prsu bylo randomizováno do tří ramen studie: Onco-Move, OnTrack a UC (kontrolní skupina). Skupina pacientů v rameni Onco-Move byla 5× týdně po dobu min. 30 min zatížena normálním „domácím“ cvičením. Skupina OnTrack absolvovala kromě výše popsanych 30 min domácího cvičení navíc 2× týdně 20minutové posilovací cvičení zaměřené na šest velkých svalových skupin a k tomu 30 min aerobního cvičení na úrovni 50–80 % max. zátěže. Poslední skupina byla kontrolní a nebyla zatížena žádným pravidelným či organizovaným cvičením. Cvičení probíhala pod dozorem, byla zahájena při prvním cyklu léčby a ukončena tři týdny po poslední chemoterapii.

Výsledky byly jistě zajímavé. Pacientky pravidelně cvičící (obě skupiny) měly menší pokles sledovaných kardiopulsačních parametrů (obě skupiny $p \leq 0,001$), nižší výskyt nauzey a zvracení (Onco-Move $p = 0,029$ a OnTrack $p = 0,031$) a bolesti ($p = 0,031$ a $p = 0,011$) při srovnání s kontrolní skupinou. Vyšší svalová síla a celkově nižší fyzická únava byla zjištěna u pacientek ve skupině OnTrack ve srovnání s kontrolní skupinou ($p = 0,002$ a $p < 0,001$). Významně méně pacientek v OnTrack skupině vyžadovalo úpravu dávky chemoterapie (12 vs. 34 % (Onco-Move) vs. 34 % (UC), $p = 0,002$). Na konci chemoterapie bylo v pracovním procesu zapojeno více pacientek pravidelně cvičících ve srovnání s kontrolní skupinou (34 % OnTrack vs. 40 % Onco-Move vs. 15 % UC, $p = 0,01$), a tento trend přetrvával i po dobu dalšího sledování (v šesti měsících po léčbě 83–79 vs. 61 % kontrolní skupina). Na základě uvedených výsledků autoři studie doporučují ženám podstupujícím léčbu pro karcinom prsu provádět pod odborným dohledem kombinované aerobně/anaerobní cvičení střední až vyšší zátěže, pokud jim to zdravotní stav umožňuje, případně alternativně pravidelně domácí cvičení o nižší intenzitě zátěže.

Efficacy of Prophylactic Low-molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes from the CONKO-004 Trial

Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G et al.

J Clin Oncol 2015; 33(18): 2028–2234. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1481. PMID: 25987694.



Komentář

Randomizovaná studie hodnotila význam enoxaparinu v prevenci hlubokého žilního trombembolizmu (VTE) u 312 pacientů ambulantně léčených 1. linií systémové protinádorové léčby pro pokročilý/metastatický karcinom pankreatu. Celková kumulativní

incidence symptomatické VTE činila 15,1 % v kontrolní skupině (152 pacientů) a 6,4 % ve skupině s enoxaparinem (HR = 0,40; $p = 0,01$), přičemž výskyt krvácivých příhod se mezi oběma skupinami nelišil (HR = 1,4; $p = 1,0$). Z hlediska profylaxe VTE byl tedy prokázán příznivý efekt podávání LMWH, v daném případě enoxaparinu. Na straně druhé, přestože symptomatická VTE je závažná komplikace nádorového onemocnění a jeho léčby, nebylo prokázáno, že by pacienti na profylaktické dávce enoxaparinu měli delší čas do progresu nebo celkové přežití (HR = 1,06 a 1,01; $p = 0,64$ a 0,44).

Paclitaxel Plus Carboplatin versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: the Open-label Randomized Phase III Trial JCOG0505

Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al.

J Clin Oncol 2015; 33(19): 2129–2235. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4391. PMID: 25732161.



Komentář

Tato randomizovaná klinická studie fáze III byla provedena za účelem srovnání účinnosti, resp. průkazu rovnocennosti, dvou platinových režimů (TP vs. TC) v léčbě rekurentního a/nebo metastatického karcinomu děložního hrdla u pacientek, které dosud neobdržely žádný derivát taxanu a max. 1. linii chemoterapie s platinou. Režim TP (paklitaxel 135 mg/m² D1/24 hod, cisplatina 50 mg/m² D2, à 21D) nebo TC (paklitaxel 175 mg/m² D1/3 hod, CBDCA AUC5/D1, à 21D) obdrželo celkem 253 pacientek. Hazard ratio (HR) pro celkové přežití (OS) bylo 0,994 (90% CI 0,79–1,25; noninferiorita, $p = 0,032$; medián OS 18,3 měsíce pro TP vs. 17,5 měsíce pro TC). U pacientek v rameni TC, které dosud neobdržely režim s cisplatinou (včetně konkomitantního podání) bylo OS kratší (13,0 vs. 23,2 měsíce; HR = 1,571; 95% CI 1,06–2,32). Z hlediska stanovených cílů a u dané populace byl režim TC srovnatelný s režimem TP. Autoři proto doporučují jeho zařazení ke standardním léčebným protokolům, nicméně poukazují i na skutečnost, že cisplatina stále patří mezi klíčová cytostatika, a to zejména u pacientek nepředléčených platinovými deriváty.

Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once per Week Compared with Nanoparticle Albumin-bound Nab-paclitaxel Once per Week or Ixabepilone with Bevacizumab as First-line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance)

Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A et al.

J Clin Oncol 2015; 33(21): 2361–2369. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5298. PMID: 26056183.



Komentář

Závěrem randomizované klinické studie fáze III, ve které byly v 1. linii léčby, chemoterapií dosud nepředléčených pacientek s pokročilým/metastatickým karcinomem prsu, porovnávány režimy paklitaxel (90 mg/m², rameno A), nab-paklitaxel (150 mg/m², rameno B) a ixabepilon (16 mg/m², rameno C), podávané týdně společně s bevacizumabem ve 3–4 po sobě jdoucích aplikacích, bylo, že čas do selhání léčby byl signifikantně kratší v ramenech B a C ve srovnání s ramenem A, a tedy nab-paklitaxel ani ixabepilon nedosáhly lepších výsledků.

Palbociclib in Hormone-receptor-positive Advanced Breast Cancer

Turner NC, Ro J, André F et al.

N Engl J Med 2015; 373(3): 209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270. PMID: 26030518.



Komentář

Výsledkem randomizované klinické studie fáze III (PALOMA3), ve které byl 521 pacientkám s disseminovaným lumenálním/Her-2 negativním karcinomem prsu, které zrelabovaly po předchozí nebo progredovaly na hormonální léčbě, podáván fulvestrant s nebo bez palbociclibu (inhibitor CDK4 a CDK6 cyklin dependentních kináz), byl průkaz efektivity testované látky. Median PFS činil 9,2 vs. 3,8 měsíce ve prospěch kombinace obou látek (HR 0,42; $p < 0,001$). Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby byla hematologická toxicita s neutropenií G3/4 postihující až 62 % pacientek. Febrilní neutropenie však nebyla častým jevem (0,6 % v obou ramenech).

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-cell Non-small-cell Lung Cancer**Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.***N Engl J Med* 2015; 373(2): 123–135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. PMID: 26028407.**Komentář**

Randomizovaná klinická studie fáze III (CheckMate 017) prokázala, že u pacientů s pokročilým skvamózním nemalobuněčným plicním karcinomem předléčených 1. linií paliativní protinádorové léčby, bylo dosaženo lepších výsledků při terapii nivolumabem (anti-PD-1 monoklonální protilátka, 3 mg/kg, à 14D) vs. docetaxelem (75 mg/m², à 3 týdny): medián OS 9,2 vs. 6,0 měsíce, jednoleté přežití 42 vs. 24 %, medián PFS 3,5 vs. 2,8 měsíce, celková odpověď na léčbu 20 vs. 9 %. Vše statisticky signifikantní a bez závislosti na nádorové expresi PD-L1. Rovněž výskyt G3/4 toxicity byl významně nižší v rameni s nivolumabem.

Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma**Robert C, Schachter J, Long GV et al.***N Engl J Med* 2015; 372(26): 2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. PMID: 25891173.**Komentář**

Klinická studie KEYNOTE-006 prokázala, že anti-PD-1 cílená monoklonální protilátka prodlužuje čas do progresu a celkové přežití u pacientů s pokročilým maligním melanomem, při nižším výskytu závažné toxicity. Pacienti (834) byli randomizováni do tří ramen: pembrolizumab (10 mg/kg) à 2 nebo à 3 týdny nebo 4 aplikace ipilimumabu (3 mg/kg) à 3 týdny.

Celkové přežití 12 měsíců dosáhlo 74,1, 68,4 a 58,2 % pacientů v jednotlivých výše uvedených ramenech (ve stejném pořadí) ($p = 0,0005$). Celková odpověď na léčbu byla 33,7, 32,9 a 11,9 % ($p < 0,001$). Ve všech ramenech odpověď na léčbu přetrvávala v době mediánu sledování (7,9 měsíce). Výskyt toxicity G3–G5 byl v ramenech s pembrolizumabem (13,3 a 10,1 %) vs. v rameni s ipilimumabem (19,9 %).

High-dose Chemoradiotherapy and Watchful Waiting for Distal Rectal Cancer: a Prospective Observational Study**Appelt AL, Pløen J, Harling H et al.***Lancet Oncol* 2015. pii: S1470–2045(15)00120–5. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5. PMID: 26156652.**Komentář**

Abdominoperineální resekce (APR) je standardem léčby pacientů s níže uloženým (< 6 cm) karcinomem rekta (T2/T3, N0/N1). Autoři provedli prospektivní observační klinickou studii, ve které výše uvedení pacienti indikovaní k APR byli léčeni kurativní (high-dose) radioterapií (30 frakcí: 60 Gy tumor/50 Gy regionální lymfatika + 5 Gy endorektálně brachyradioterapie) aplikovanou konkomitantě s chemoterapií (tegafur-uracil 300 mg/m² p.o., denně po šest týdnů), a pakliže dosáhli klinické kompletní remise verifikované negativním výsledkem biopsie, byli bedlivě a pravidelně sledováni bez provedení chirurgické léčby, která následovala v případě recidivy. Z 51 hodnotitelných pacientů (55 zařazeno) dosáhlo 40 biopsicky verifikované klinické kompletní remise a následně bylo sledováno. Medián času pro vznik recidivy byl 23,9 měsíce (15,3–31,0). V 1. roce od ukončení léčby nastala recidiva u 15,5 % sledovaných pacientů.

Nejčastějším akutním nežádoucím účinkem léčby stupně tři byl průjem, pozdní (G3) toxicitou bylo slizniční krvácení z rekta (7 a 6 % v 1. a 2. roce sledování). Zachování funkce sfinkterů (tj. bez výskytu inkontinence) bylo dosaženo u 72 resp. 69 % pacientů (v 1. a 2. roce sledování). Autoři výsledky považují za dostačující k zavedení stanoveného postupu do nabídky možností léčby níže uložených lokalizovaných a lokálně pokročilých tumorů rekta, u kterých bylo neoadjuvantní léčbou dosaženo klinické kompletní remise.

Články vybral
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
výkonný redaktor

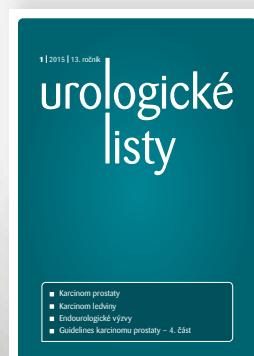
22 × ročně, 590 Kč
www.amreview.cz



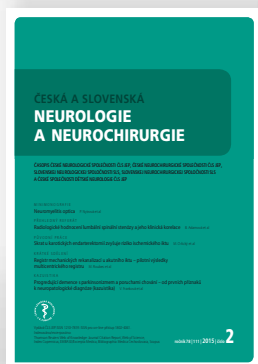
10 × ročně, 570 Kč
www.florence.cz



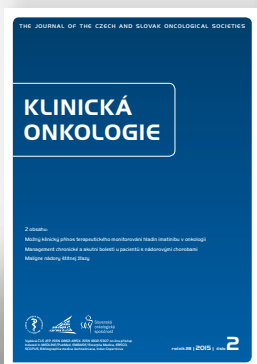
4 × ročně, 600 Kč
www.urologickelisty.cz



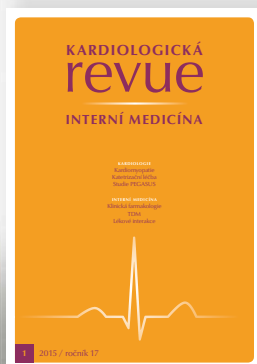
6 × ročně, 750 Kč
www.csnn.eu



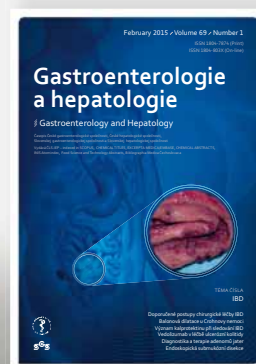
6 × ročně, 540 Kč
www.eonkologie.cz



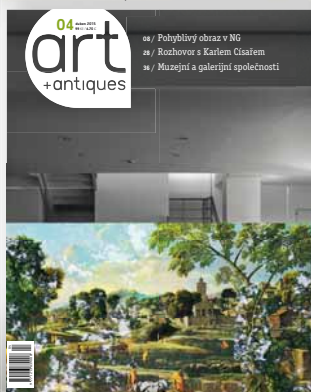
5 × ročně, 600 Kč
www.kardiologickarevue.cz



6 × ročně, 600 Kč
www.csgh.info



10 × ročně, 885 Kč
www.artcasopis.cz



1 × ročně, 139 Kč
www.artplus.cz



1 990 Kč
www.artplus.cz



Vyberte si...

Onkologie v obrazech

Plicní fibróza po oxaliplatině

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

Oxaliplatina patří mezi standardní cytostatika v adjuvantní či paliativní terapii kolorektálního karcinomu. U nepatrné části pacientů se může projevit nežádoucí účinek oxaliplatinu na plicní tkáň. Několik prací potvrdilo vliv oxaliplatinu na vznik plicní fibrózy, často s rychlým a fatálním průběhem, bez reakce na léčbu kortikoidy [1–3]. Nejčastěji vzniká fibróza s odstupem 3–6 měsíců od zahájení podávání oxaliplatinu [4]. Přesná příčina vzniku plicní fibrózy po oxaliplatině není známa. Možným patofyziologickým podkladem je deplece glutationu způsobený oxaliplatinou. Glutathion je tripeptid, který patří mezi antioxidanty.

Tuto vzácnou komplikaci jsme také pozorovali u pacienta léčeného na našem oddělení. Pacient narozen v roce 1945

byl léčen v minulosti pro syndrom závislosti. Bez kardiálních či plicních onemocnění v anamnéze. U pacienta byla provedena resekce esovité kličky tlustého střeva pro zhoubný nádor. Histologicky se jednalo o adenokarcinom, grade II, LU +1/12, stadium pT3 pN1 M0. Adjuvantně bylo aplikováno šest cyklů monoterapie kapecitabinem na spádové onkologické ambulanci. Pacient k nám přišel na první konzultaci rok od ukončení adjuvantní chemoterapie, v červnu 2014. Byl zjištěn mnohočetný metastatický proces plic. V rámci došetření se jednalo o mutovaný typ RAS genu. U pacienta jsme indikovali paliativní chemoterapii v režimu FOLFOX v kombinaci s bevacizumabem. U pacienta jsme aplikovali 13 cyklů s regresí nálezu v období od července do

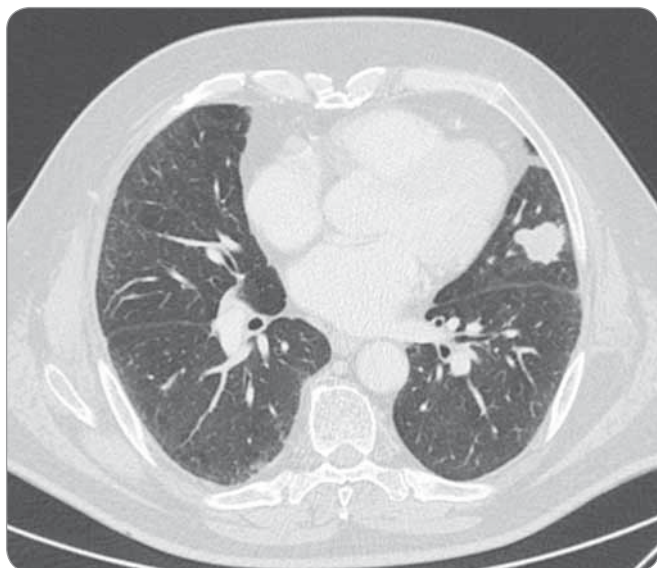


MUDr. Igor Richter, Ph.D

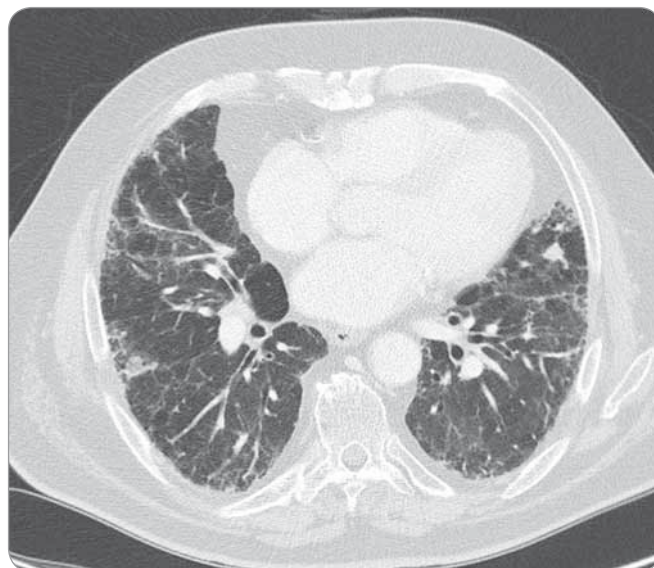
Onkologické oddělení
Krajská nemocnice Liberec, a. s.
Husova 10
460 63 Liberec
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 6. 2015

prosince 2014, kdy se objevila náhlá ataka dušnosti s nutností hospitalizace na interním oddělení. Byla vyloučena kardiální příčina. CT vyšetření s popisem metastatických ložisek, bez další patologie (obr. 1). Stav pacienta se upravil bez terapie. Pokračovali jsme v monoterapii bevacizumabem ve třítydenním intervalu. Pacient si stěžoval na záchvaty



Obr. 1. Nález bez známek plicní fibrózy s metastatickým postižením plic (prosinec 2014).



Obr. 2. Rozvoj plicní fibrózy, regrese plicních metastáz (květen 2015).

dušnosti. Byl vyšetřen opakovaně na plicním oddělení, kde spirometrie prokázala jenom lehkou ventilační poruchu, ostatní vyšetření v normě (včetně RTG plic). Klinicky pacient bez teplot či bolesti na hrudi. Stav se ale zhoršoval, ataky dušnosti stále častější. Bylo provedeno kontrolní CT v květnu 2015, kde byla další regrese metastatického postižení plic. Současně ale nález těžké

plicní fibrózy (obr. 2). U pacienta jsme zahájili terapii kortikoidy, klinicky bez efektu. Hematologicky nález po celou dobu léčby v normě, v biochemii bez elevace zánětlivých parametrů. Při poslední kontrole pacient klidově dušný, zatím ale veden v ambulantním režimu. Příčinu plicní fibrózy jsme uzavřeli jako toxické postižení po cytostatické terapii oxaliplatinou.

Literatura

1. Garrido M, O'Brien A, González S et al. Cryptogenic organizing pneumonitis during oxaliplatin chemotherapy for colorectal cancer: case report. *Chest* 2007; 132(6): 1997–1999.
2. Yagüe XH, Soy E, Marino BQ et al. Interstitial pneumonitis after oxaliplatin treatment in colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 624.
3. Gagnadoux F, Roiron C, Carrie E et al. Eosinophilic lung disease under chemotherapy with oxaliplatin for colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(4): 388–390.
4. Pasetto LM, Monfardini S. Is acute dyspnea related to oxaliplatin administration? *World J Gastroenterol* 2006; 12(36): 5907–5908.

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 prosince 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®

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

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

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

Zkrácená informace

AFINITOR® 5 mg tablety, AFINITOR® 10 mg tablety

Složení: Léčivá látka: Everolimus 5 mg nebo 10 mg.

Indikace: Léčba 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 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 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 hlášeny příznaky precitlivělosti. 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 materiálové. 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 efúzní pumpy P-glykoproteinu (P-gP). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se závažnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru.

Interakce: Inhibitory CYP3A4 nebo P-gP, které mohou zvyšovat koncentraci 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/P-gP. Induktory CYP3A4 nebo P-gP, které mohou snižovat koncentraci everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo P-gP. *Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému.* 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.

Živ v 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, dysgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únavy, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hemoragie, hypertenze, kašel, dušnost, zvracení, 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, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin.*

Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.

Podmínky uchování: Uchovávejte v původním obalu, chraňte 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: 25.03.2015.

Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

* Všímněte 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, 12/2014

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
doc. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

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. Jan Žaloudík, CSc.

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 Felzl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
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. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
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. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, 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 2015

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 2015 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 e-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 14. 8. 2015.

Zkrácené informace o přípravku Vectibix®

Léčivá látka a léková forma: panitumumabum 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Terapeutické indikace:** Vectibix je určen k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu *RAS* v první linii v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI*, v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu) a jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. **Dávkování a způsob podání:** 6 mg/kg v intravenózní 60minutové infuzi, po naředění fyziologickým roztokem na koncentraci nepřesahující 10 mg/ml, jednou za 2 týdny. Jestliže je první infuze tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 až 60 minut. V případě závažných dermatologických reakcí ($\geq$ stupeň 3) může být nezbytná úprava dávky Vectibixu (viz bod 4.4 v SPC). Před zahájením léčby Vectibixem musí být potvrzen divoký typ *RAS* (*KRAS* a *NRAS*). **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na jakoukoliv z pomocných látek. Pacienti s intersticiální pneumonitidou nebo plicní fibrózou. Kombinace Vectibixu s chemoterapií obsahující oxaliplatinu u pacientů s mutovaným *RAS* nebo u pacientů s mCRC, kde *RAS* status není znám. **Zvláštní upozornění:** Kožní reakce a toxicita pro měkké tkáně: U velké části pacientů se vyskytují kožní reakce. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožní reakce byly zaznamenány u 34 % a život ohrožující (stupeň 4) kožní reakce u < 1 % pacientů, kteří dostávali Vectibix v kombinaci s chemoterapií ($n = 1\,536$). U pacientů léčených Vectibixem byly pozorovány život ohrožující a fatální infekční komplikace včetně nekrotizující fasciitidy a sepse. Vzácně byly hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. V případě kožní toxicity a toxicity pro měkké tkáně se závažnými nebo život ohrožujícími zánětlivými nebo infekčními komplikacemi přerušete nebo ukončete podávání Vectibixu. Reakce spojené s infuzí: Mohou se vyskytnout závažné reakce po infuzi (horečka, třesavka, dušnost, anafylaxe, bronchospasmus, hypotenze), při výskytu závažných infuzních reakcí je třeba léčbu přípravkem Vectibix ukončit. Poruchy elektrolytové rovnováhy: Byla pozorována těžká hypomagnezémie, a s ní související hypokalcémie. Rovněž byla pozorována hypokalémie. Pacienty je třeba sledovat a podávat substituci. Akutní renální selhání: Pacienty je třeba poučit, aby při výskytu těžkého průjmu informovali lékaře. Může vést

k akutnímu renálnímu selhání. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky jsou kožní reakce, které se vyskytují přibližně u 93 % pacientů. Tyto reakce jsou většinou mírného nebo středně závažného charakteru, těžkých reakcí je asi 25 % (stupeň 3 dle NCI-CTC) a život ohrožujících < 1 % (stupeň 4 NCI-CTC). Velmi často hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u ≥ 20 % pacientů byly gastrointestinální příznaky [průjem (50 %), nauzea (41 %), zvracení (27 %), zácpa (23 %) a bolest břicha (23 %)], nechutenství; celkové potíže [slabost, únava (37 %), pyrexie (20 %)]; periferní edém, poruchy metabolismu a výživy [dehydratace, anorexie (27 %)], infekce a infestace [paronychia (20 %)], poruchy kůže a podkožní tkáně [vyražka (45 %), akneiformní dermatitida (39 %), olupování kůže, pruritus (35 %), erytém (30 %) a suchá kůže (22 %) a alopecie]. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** U pacientů, kterým byl současně podáván Vectibix a kombinace IFL (fluoruracil, leukovorin, irinotekan), byl zaznamenán vyšší výskyt závažných průjmů; tato kombinace se proto nedoporučuje. Při současném podávání Vectibixu, bevacizumabu a chemoterapeutických režimů (zahrnujících podávání oxaliplatinu nebo irinotekanu) byl pozorován zvýšený počet úmrtí a zhoršení poměru riziko/benefit bez ohledu na stav genu *RAS*; tato kombinace se proto nedoporučuje. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň po dobu 2 měsíců po podání poslední dávky užívat vhodnou antikoncepci. Ženy by neměly kojit v průběhu léčby a alespoň 2 měsíce po poslední dávce přípravku. **Zvláštní skupiny pacientů:** Bezpečnost a účinnost u pacientů s poškozením ledvin nebo jater nebyla studována. Neexistuje žádné relevantní použití u pediatrické populace. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemí. **Registrační číslo:** EU/1/07/423/001. **Datum revize textu:** březen 2015. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění kromě indikace užití v 1. linii v kombinaci s FOLFIRI.*

* Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.

PMO-CZE-AMG-126-2015-April-NP



✓ÝHRA PRO VÁŠ DALŠÍ KROK A JEJICH DALŠÍ DEN

ŠANCE PRO PACIENTY s wt RAS mCRC: Vectibix® + FOLFOX v 1. linii léčby¹

- ✓ statisticky **signifikantní prodloužení OS** vs. samotný FOLFOX4^{*,2}
- ✓ celkové **přežití ≈ 40 měsíců** u vybraných podskupin pacientů^{#,3,4}
- ✓ **Vectibix®: úhrada přípravku až do progresu** i v případě ukončení/přerušení chemoterapie z důvodů intolerance⁵
- ✓ **Vectibix®: plně humánní protilátka** s výskytem závažných infuzních reakcí < 1 %¹

Vectibix®
panitumumab

CÍLENÁ
INDIVIDUALIZOVANÁ
LÉČBA.

* PRIME – randomizovaná kontrolovaná studie s 1 183 pacienty s mCRC, ve které byla hodnocena účinnost panitumumabu v kombinaci s FOLFOX4 vs. samotný FOLFOX4. Primárním cílem bylo přežití bez progresu (PFS). Další klíčové cíle zahrnovaly celkové přežití (OS), výskyt objektivních odpovědí (ORR), dobu do odpovědi, dobu do progresu a trvání odpovědi. Byla provedena předem plánovaná retrospektivní analýza podskupiny 641 z 656 pacientů s mCRC s divokým typem *KRAS* (exon 2). Vzorky nádorů s exonem 2 (kodony 12/13) *KRAS* divokého typu byly testovány pro další mutace *RAS*.^{1,2}

Léčebné rameno (populace s wt RAS)	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 259)	FOLFOX4 (n = 253)
PFS (medián, měsíce)	10,1	7,9
95% CI	9,3 – 12,0	7,2 – 9,3
HR / 95% CI / hodnota p	0,72 / 0,58 – 0,90 / 0,004	
OS (medián, měsíce)	26,0	20,2
95% CI	21,7 – 30,4	17,7 – 23,1
HR / 95% CI / hodnota p	0,78 / 0,62 – 0,99 / 0,04	

Post-hoc analýza studie fáze 3 – PRIME prokázala prodloužení celkového přežití (OS) ve skupině pacientů s wt RAS mCRC a metastatickým postižením omezeným pouze na játra (liver limited disease – LLD), kteří byli léčeni v 1. linii kombinací panitumumab + FOLFOX4 vs. skupina pacientů léčená v 1. linii pouze samotným FOLFOX4.³

Léčebné rameno (populace s wt RAS)	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 48)	FOLFOX4 (n = 41)
OS (medián, měsíce)	40,7	33,4
HR / 95% CI / Deskriptivní hodnota p	0,71 / 0,43 – 1,16 / 0,1737 (n.s.)	

Exploratorní analýza studie fáze 3 – PRIME prokázala prodloužení celkového přežití (OS) ve skupině pacientů s wt RAS mCRC, kteří byli léčeni v 1. linii kombinací panitumumab + FOLFOX4 a následně po progresu anti-VEGF terapií vs. skupina pacientů léčená v 1. linii pouze samotným FOLFOX4 s následnou terapií po progresu pomocí anti-VEGF.⁴

Léčebné rameno (populace s wt RAS)	Panitumumab + FOLFOX4 (n = 55)	FOLFOX4 (n = 45)
OS (medián, měsíce)	40,0	36,2
HR / 95% CI / Deskriptivní hodnota p	0,64 / 0,41 – 1,00 / 0,0494	

Použité zkratky:

wt RAS – divoký typ (wild-type) onkogenů *RAS* [*KRAS* (exony 2, 3, 4) a *NRAS* (exony 2, 3, 4)]; **mCRC** – metastatický kolorektální karcinom (metastatic colorectal cancer); **FOLFOX** – kys. listová, fluorouracil, oxaliplatin (FOLinic acid-Fluorouracil-**O**Xaliplatin regimen); OS - celkové přežití (overall survival).

Odkazy:

1. Vectibix® (panitumumab), Souhrn údajů o přípravku. **2.** Douillard JY, et al. N Engl J Med 2013;369(11):1023-1034. **3.** Peeters M, et al. EJC 2013;49 (suppl 4):abstrakt MC13-0022 (a poster). **4.** Peeters M, et al. EJC 2013;49 (suppl 4):abstrakt MC13-0024 (a poster). **5.** <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029248&tab=prices>.

AMGEN®

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1
tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz
CZ-P-945-0715-108947



Tafinlar® (dabrafenib)

je schválen k léčbě v monoterapii
dospělých pacientů s BRAF-V600
mutovaným neresekovatelným
nebo metastazujícím melanomem¹

Prokázaná léčebná odpověď:

Objektivní odpověď byla dosažena u 59%
pacientů. Medián doby pro dosažení
objektivní odpovědi byl 44 dní.²

Dlouhodobý klinický benefit:

Signifikantní zlepšení PFS v porovnání
s DTIC – 3 roky přežívalo 31% pacientů³

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku (SPC) Tafinlar®. 2. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib vs dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E positive mutation metastatic melanoma (MM). Presented at: 2013 ASCO Annual Meeting; May 31-June 4, 2013; Chicago, IL. Abstract 9013. 3. Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, et al. A landmark analysis of 3-year overall survival (OS) and follow-on therapies in BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib vs. dacarbazine (DTIC) in patients (pts) with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. Poster presented at: Society for Melanoma Research 11th Annual International Congress; November 13-16, 2014; Zurich, Switzerland.

ZKRÁCENÁ INFORMACE

Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky

Složení: Dabrafenibi mesilas v množství odpovídajícím 50 mg, resp. 75 mg dabrafenibu. **Indikace:** Dabrafenib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Doporučená dávka dabrafenibu je 150 mg (dvě 75 mg tobolky) dvakrát denně (celková denní dávka 300 mg). Dabrafenib je třeba užít nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zlepšení compliance pacienta je třeba dabrafenib užívat v podobnou dobu každý den. U pacientů > 65 let není nutná počáteční úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně až závažnou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností. Klinické údaje u pediatrické populace nejsou k dispozici. Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyla stanovena u pacientů s melanomem s divokým typem genu BRAF, proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat. U 1 % pacientů v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční febrilie, které byly doprovázeny těžkou ztuhlostí, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u subjektů s původně normálními renálními funkcemi. U pacientů léčených dabrafenibem byly zaznamenány případy kožního spinocelulárního karcinomu (cSCC), které zahrnují léze klasifikované jako podtyp keratoakantomu nebo smíšeného keratoakantomu. Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby. Pacienti by měli být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (z důvodu možného vzniku iriditidy) a na sérový kreatinin. Před zahájením léčby, jeden měsíc po zahájení léčby a po změně dávkování je nutné u všech pacientů zkontrolovat elektrokardiogram (EKG) a hladinu iontů (včetně magnezia). Léčba dabrafenibem se nedoporučuje u pacientů s nekontrolovatelnými abnormalitami iontů (včetně magnezia), se syndromem prodloužení QT intervalu a u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a po dobu 4 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. **Interakce:** Při společném podávání dabrafenibu se silnými inhibitory (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klarithromycin, ritonavir, sachinavir, telithromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba postupovat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 [např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)]. Látky, které zvyšují pH, mohou snižovat biologickou dostupnost dabrafenibu po perorálním podání, je třeba se vyvarovat současného podávání léčivých přípravků, které zvyšují žaludeční pH. Současné podávání dabrafenibu s warfarinem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfarinu respektive digoxinu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: snížení chuti k jídlu, kašel, průjem, syndrom palmo-plantární erytrodyzestezie, hyperkeratóza, bolest hlavy, pyrexie, artralgie, myalgie, bolest končetin, pyrexie, zimnice, astenie, únava, nauzea, papilom, alopecie, vyrážka a zvracení. Časté: kožní spinocelulární karcinom, seborhoická keratóza, akrochordom (kožní přívěsky), bazocelulární karcinom, hypofosfatémie, hyperglykémie, zácpa, suchá kůže, pruritus, aktinická keratóza, kožní léze, erytém, příznaky podobné chřipce, pokles LVEF. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 28 nebo 120 tvrdých tobolek. **Poznámka:** Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/13/865/001-4. **Datum registrace:** 26.8.2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 6.5.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.