

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty

Lymfedém po operacích na spádových lymfatických uzlinách pro karcinom prsu

Differences in Incidence and Biological Characteristics of Breast Cancer between Roma and Non-Roma Patients in Slovakia



1. linie léčby pacientů s EGFR M+ NSCLC¹



...naplňujeme
očekávání

 **První ireverzibilní blokátor rodiny ErbB**
schválený pro léčbu pokročilého NSCLC
s mutací EGFR (EGFR M+)¹

 **První cílená léčba 1. linie s prokázaným
prodloužením celkového přežití (OS)
ve srovnání s chemoterapií**
u pacientů s delecí 19^{1,2}

 **2krát vyšší pravděpodobnost
přežití bez progresu
po 2 letech léčby vs. gefitinib**
(18% vs. 8%, $p = 0,0165$)³



EGFR M+ = mutace receptoru pro epidermální růstový faktor, NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

Reference: 1. SPC Giotrif®, datum revize textu 09/2016. 2. Yang JC et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUX-Lung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2014;32(Suppl):abstract 8046. 3. Park K et al. Afatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7), Annals of Oncology 26 (Supplement 9): ix161-ix162, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv586.

Zkrácená informace o přípravku Giotrif: Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI; s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresu onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je expozice afatinibu zvýšena. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a v případě netolerance upravte dávku. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiaroidů, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiaroida (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroida musí mít pacienti pohotově k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjemitě stlačena neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nelfinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné indukory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo těžceky tečkové a dalších) mohou snížit expozici vůči Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody se vztahem ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a spartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, svalové spasmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. U pacientů užívajících Giotrif 40 mg byly pozorovány převážně přechodné abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST), která nevedla k vysazení léčby. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 09/2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg U/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis.** ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

XLI BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXXI KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ
ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

26. – 28. dubna 2017 | Veletrhy Brno

se v roce 2017 těší na Vaši účast!

Přihlaste Vaše sdělení do těchto sekcí:

Onkologická prevence a screening
Organizace a financování zdravotní péče
Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika
Vzdělávání, kvalita, bezpečnost a právní otázky v onkologické praxi
Diagnostické metody v onkologii
Radiointervenční metody
Radioterapie
Onkochirurgie
Rekonstrukční chirurgie
Systémová protinádorová léčba
Imunoonkologie
Personalizovaná medicína v onkologii
Lokální aplikace protinádorových léčiv a vakcín
Nežádoucí účinky protinádorové léčby
Paliativní péče, podpůrná a symptomatická léčba
Nutriční podpora v onkologii
Ošetrovatelská péče a rehabilitace
Psychosociální péče
Pacientské organizace a spolupráce s veřejností

Základní a aplikovaný výzkum v onkologii
Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii
Nádory prsu
Nádory kůže a maligní melanom
Nádory jícnu a žaludku
Nádory tlustého střeva a konečníku
Nádory slinivky, jater a žlučových cest
Neuroendokrinní a endokrinní tumory
Sarkomy
Nádory hlavy a krku
Nádory plic, průdušek a pleury
Gynekologická onkologie
Uroonkologie
Nádory nervového systému
Hematoonkologie
Hereditární nádorové syndromy
Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých
Jiné malignity (ostatní, jinde nezařaditelné malignity)
Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

Připravujeme pro Vás zajímavý odborný a doprovodný program, včetně několika soutěží!

Soutěž o nejlepší přednášku BOD – Soutěž o nejlepší přednášku KNZP – Soutěž o nejzajímavější kazuistiku
To nejlepší z onkologického výzkumu – Soutěž o nejlepší posterové sdělení

Expertní indikační komise

Využijte možnosti získat druhý názor. Zašlete Vaše případy k posouzení komisím
pro nádory prsu, zažívacího traktu a urologické malignity.
Poslední termín k zaslání případů je **27. 3. 2017**.

Podrobnější informace naleznete na www.onkologickedny.cz.

Poznamenejte si!

Místo a datum konání: Veletrhy Brno, 26.–28. dubna 2017.

Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků je 6. 3. 2017.

Poslední termín k registraci pasivní účasti je 18. 4. 2017.

Dotazy: bod@mou.cz



NAVELBINE[®] Oral
vinorelbine
OD PRVNÍ LINIE

Kontrola onemocnění¹⁻⁵
Vzácně kumulativní toxicita¹⁻²
Kvalita života¹⁻⁷

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: NAVELBINE ORAL 20 MG, NAVELBINE ORAL 30 MG

SLOŽENÍ: Vinorelbinum 20 mg, resp. 30 mg jako vinorelbini ditartras v jedné měkké tobolce. **INDIKACE:** Nemalobuněčný bronchogenní karcinom; karcinom prsu v pokročilém stádiu/ABC. **DÁVKOVÁNÍ V MONOTERAPII:** Doporučené dávkování pro první tři podání je 60 mg/m² jedenkrát týdně. Po třetím podání se doporučuje zvýšit dávku na 80 mg/m² jedenkrát týdně. Úprava dávky při poklesu neutrofilů je popsána v SPC. **DÁVKOVÁNÍ PRO KOMBINOVANOU LÉČBU:** Pro střídání intravenózní a perorální formy podání platí, že orální dávka 80 mg/m² odpovídá intravenózní dávce 30 mg/m² a orální dávka 60 mg/m² odpovídá intravenózní 25 mg/m². Při dávkování 60 mg/m² nemá celková týdenní dávka překročit 120 mg; při dávkování 80 mg/m² nemá překročit 160 mg/týden. Přípravek se užívá pouze perorálně. Doporučuje se užívat tobolky během jídla. Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena, podávání se proto nedoporučuje. Dávkování u starších osob, osob s poruchou funkce jater a ledvin popisuje SPC. **KONTRAINDIKACE:** Hypersensitivita na vinorelbin nebo vinca alkaloidy či pomocné látky; poruchy vstřebávání včetně resekce žaludku nebo tenkého střeva; počet neutrofilů pod 1500/mm³; počet trombocytů pod 100000/mm³, těhotenství, kojení, pacienti s dlouhodobou léčbou kyslíkem, v kombinaci s vakcínou proti žluté zimnici. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Obsah tobolky je dráždivý, při neúmyslném rozzvíkání je třeba vypláchnout ústa. Úprava dávky při změně hematologických parametrů a/nebo komorbiditách je specifikována v SPC. **INTERAKCE:** Oslabené živé vakcíny (vakcína proti žluté zimnici kontraindikována), fenytoin (riziko křečí), itraconazol (neurotoxicita), mitomycin C (bronchospasmus), přípravky s myelotoxickým působením. Podrobně v SPC přípravek Navelbine oral. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Uvádíme velmi časté (≥1/10): bakteriální, virové nebo mykotické infekce; útlum kostní dřeně s neutropenií, anemií, leukopenií a/nebo trombocytopenií; neurosensorické poruchy; nauzea, zvracení, průjem a další gastrointestinální poruchy; alopecie; únava, malátnost, horečka; úbytek tělesné hmotnosti. Hlášení podezření na nežádoucí účinek prosím proveďte na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další údaje viz SPC. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Chraňte před světlem. **VELIKOST BALENÍ:** 1 tobolka 20 mg; jedna tobolka 30 mg. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pierre Fabre Medicament; Boulogne, Francie **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Navelbine Oral 20 mg: 44/238/02-C; Navelbine Oral 30 mg: 44/239/02-C. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** 30. 4. 2014. Před použitím přípravku se seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku, který získáte buď na www.sukl.cz nebo na adrese: Pierre Fabre Medicament s.r.o., Prosecká 64/851, 190 00 Praha 9. Farmakovigilanční servis 24H/7D: +420 286 004 111; e-mail: info.cz@pierre-fabre.com **ZPŮSOB VÝDEJE:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. **ZPŮSOB ÚHRADY:** Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (základní úhrada) a hrazen ve druhé zvýšené úhradě, viz www.sukl.cz.



**Pierre Fabre
Oncology**

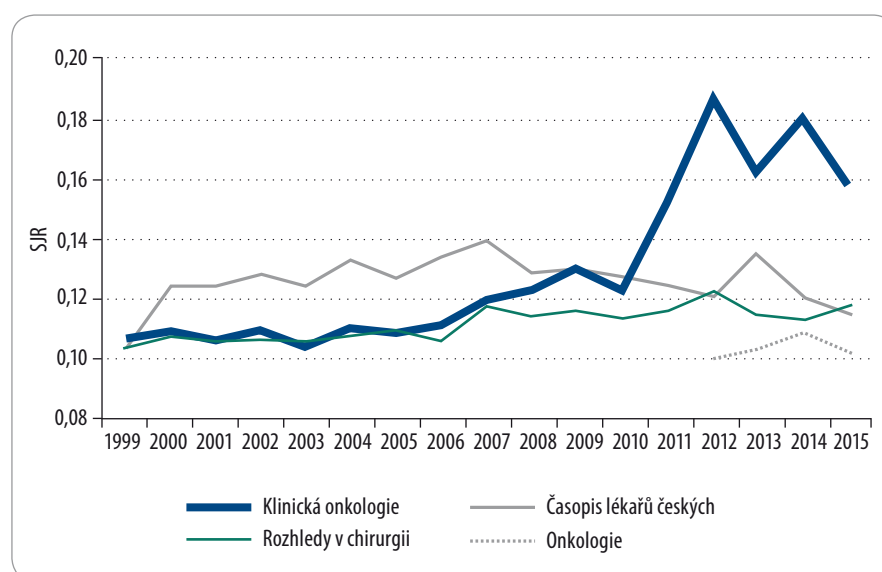
Editorial

Vážení čtenáři, těší nás, že jste si opět otevřeli Klinickou onkologii, časopis, který již **30 let patří mezi nejčtenější a nejoblíbenější domácí odborné časopisy mezi českými a slovenskými onkology a radioterapeuty**. Tohoto významného výročí pravidelného vydávání by nebylo možné dosáhnout bez existence kvalitního zázemí, které časopis má zejména v obou onkologických společnostech a jejich členských základnách, ze kterých se ostatně rekrutuje i většina autorů a recenzentů příspěvků, a ve své redakční radě. **Třicet let existence, po kterou se časopis stále rozvíjí a narůstá počet zveřejněných příspěvků, současně dokazuje, že české a slovenské odborné písemnictví není slepou nebo nepotřebnou kolejí.** Vydávaná čísla přitom nejsou tendenční, jsou složena výhradně z článků, které nám zasíláte a které prošly řádným „peer review“ oponentním řízením, přičemž stále narůstají počty těch, jež musíme autorům vracet k rozsáhlému přepracování, nebo zcela odmítat. To vede k tomu, že se zvyšujícím se počtem publikovaných příspěvků neklesá jejich kvalita, **jak dokazují indexy SJR (SCImago Journal Rank), CiteScore a SNIPP (Source Normalized Impact per Paper)** generované bibliografickou databází Scopus. První (SJR) **reflektuje kvalitu a reputaci daného**

odborného periodika, další dva citovanost článků. Z posledních zveřejněných hodnot všech indexů je zřejmé, že Klinická onkologie si v tomto měřítku kvality stojí lépe než Časopis lékařů českých, Rozhledy v chirurgii, Česká gynekologie nebo časopis Onkologie (Solen).

Časopis Klinická onkologie pravidelně uděluje **ceny za nejlepší publikace.**

Ceny za nejlepší původní práci, přehledovou práci a kazuistiku v roce 2016 budou vyhlášeny a předány na Brněnských onkologických dnech. V letošním roce měla redakční rada obzvláště těžké rozhodování, neboť kvalita příspěvků byla skutečně velmi vysoká. Publikovány byly práce na stovkových souborech pacientů a kazuistiky skutečně světově ojedinělé.



Graf 1. Scopus SJR index (SCImago Journal Rank) je index vyjadřující prestižnost daného časopisu ve vztahu k citovanosti jeho obsahu v jiných odborných časopisech. Na rozdíl od Thomson Reuters Impact Factoru více zohledňuje kvalitu časopisů, ve kterých byl článek citován.

Klinická onkologie 0,158, Rozhledy v chirurgii 0,118, Časopis lékařů českých 0,111, Onkologie (Solen) 0,102

Příspěvek	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
originální práce	17	20	18	31	21	24	17	19
přehledové práce	13	27	30	44	30	48	62	46
kazuistiky	8	7	10	11	14	11	10	13
aktuality	7	8	8	8	12	7	14	17
ostatní příspěvky	12	14	27	27	36	18	13	15
celkem příspěvků	57	76	93	121	113	108	116	110
celkem stran*	302	456	486	691	520	748	986	898
SJR – SCImago Journal Rank (SCOPUS)**	0,129	0,12	0,149	0,169	0,154	0,169	0,158	dosud nestanoven

*vč. supplement

**Index generovaný bibliografickou databází Scopus. Jedná se o index reflektující kvalitu a reputaci daného odborného periodika.

Pro další úspěšnou existenci časopisu *Klinická onkologie*, který je oficiálním časopisem jak **České onkologické společnosti ČLS JEP**, tak **Slovenskej onkologické společnosti SLS**, je důležité, aby zájem autorů publikovat své články zde byl minimálně stejný jako dosud. **Klinická onkologie není žádný predátor-ský časopis**, může nabídnout „pouze“ možnost zveřejnit Vaše kvalitní práce a zajistit tak, aby byly dohledatelné v řadě světových bibliografických databází, vč. té nejvýznamnější, MEDLINE/Pub-Med. Distribuce časopisu čtenářům a dohledatelnost článků v elektronických databázích je základním předpokladem pro jejich čtenost a případnou citovanost. **Kvalita časopisu současně zaručuje, že Vaše publikace budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro**

habilitační a profesorské řízení. Pevně věříme, že se v budoucnosti časopisu podaří získat i **Impact Factor (IF)**. I proto na Vás v této věci apelujeme, abyste citovali články publikované v časopisu *Klinická onkologie* ve svých odborných pracích zasílaných do zahraničních časopisů. Minimálně lze v každé Vaší zahraniční publikaci citovat články z *Klinické onkologie* o epidemiologii nádorů v České republice a na Slovensku.

Opět musíme připomenout, že kvalitní se neudrží snadno, stojí mnoho práce a finančních prostředků, a **proto velmi děkujeme všem našim sponzorům a inzerentům, kteří nás podporují.** Jmenovitě chceme poděkovat **společnosti MSD**, která byla v roce 2016 generálním sponzorem časopisu *Klinická onkologie*. **Nebýt sponzorů a inzerentů, časopis by nevycházel v tištěné po-**

době a v takovém rozsahu vůbec, nebýt generálního sponzora, časopis by nemohl být zdarma distribuován členům České onkologické společnosti ČLS JEP! Bohužel, podobně významného sponzora na Slovensku se nám najít nedaří. Poděkování patří i našemu nakladateli, společnosti *Ambit Media* a všem aktivním členům redakční rady.

Pevně věříme, že rok 2017 bude úspěšným rokem nejenom pro časopis *Klinická onkologie*, ale i pro všechny jeho čtenáře a společnosti, které jej podporují!

Za redakční radu Klinické onkologie

*doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
vedoucí redaktor*

*doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
výkonný redaktor*

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 60mg, 90mg, 120mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60mg, 90mg, 120mg (jako lanreotidi acetat). Každá předplněná stříkačka obsahuje supersycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246mg báze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegálií, 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 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:** 60mg, 90mg nebo 120mg 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 inzulinu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegaličtích 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 lokalizaci (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 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, počáteční Ki67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegaličtím pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zátímco 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, řídká 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. **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 dnešnímu je síla 120mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), síla 60mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

Vyhlášení výsledků soutěže

O NEJLEPŠÍ PRÁCI V ROCE 2016

publikovanou v časopise **Klinická onkologie**

Soutěž uspořádala redakční rada časopisu Klinická onkologie, oficiálního časopisu České onkologické společnosti ČLS JEP a Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS, spolu s nakladatelem, společností Ambit Media, a. s., a za podpory společnosti MSD.

Vítězi soutěže se stali

v kategorii **Původní práce**

Malá E., Vejražková E., Vošmik M., Novosad J., Sobotka L.

za práci

Analýza přežití tříletého sledování nemocných s rakovinou hlavy a krku

Klin Onkol 2016; 29(1): 39–51

v kategorii **Přehled**

**Dušek M., Hadravský L., Černá K., Stehlík J., Švajdler M., Kokošková B.,
Dubová M., Michal M., Daum O.**

za práci

Diagnóza Lynchova syndromu od patologa

Klin Onkol 2016; 29(3): 180–186

a v kategorii **Kazuistika**

Mrinakova B., Kajo K., Ondrusova M., Simo J., Ondrus D.

za práci

Malignant Mesothelioma of the Tunica Vaginalis Testis. A Clinicopathologic Analysis of Two Cases with a Review of the Literature

Klin Onkol 2016; 29(5): 369–374

Redakce bude kontaktovat první autory.

Ceny budou předány na slavnostním večeru, který se bude konat při příležitosti pořádání XLI. brněnských onkologických dnů a XXXI. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky dne 27. 4. 2017.

Vítězům blahopřejeme!

Obsah | Contents

Editorial

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Daratumumab – naděje pro myelomové pacienty, výzva pro klinické laboratoře** 13
 Daratumumab – Hope for Myeloma Patients, a Challenge for Clinical Laboratories
 Jelínek T., Kořístka M., Čermáková Z., Hájek R.
- Epitelo-mezenchymální tranzice v nádorové tkáni a její role při metastatickém šíření karcinomů** 20
 Epithelial-mesenchymal Transition in Tumor Tissue and Its Role for Metastatic Spread of Cancer
 Matějka V. M., Finek J., Králíčková M.
- Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty** 28
 Options of Chemotherapy in the Treatment of Prostate Cancer
 Richter I., Dvořák J., Bartoš J.
- Lymfedém po operacích na spádových lymfatických uzlinách pro karcinom prsu** 34
 Lymphoedema Following Regional Lymph Node Surgery for Breast Cancer
 Vrtělová P., Coufal O., Fait V., Gabrielová L., Zapletal O.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Differences in Age-distribution, Oncological Diagnoses and Stage in Roma and Non-Roma Cancer Patients Registered at the Outpatient Oncology Department Poprad in 2014 and 2015 – a Retrospective Study** 41
 Rozdiely vo vekovej distribúcii, onkologických diagnózach a štádiu ochorenia medzi rómskymi a nerómskymi onkologickými pacientmi registrovanými na ambulantnom onkologickom oddelení v Poprade v rokoch 2014 a 2015 – retrospektívna štúdia
 Reckova M., Mardiak J., Beniák J., Kakalejčík M., Medvecova L., Cingelova S., Mego M.
- Differences in Incidence and Biological Characteristics of Breast Cancer between Roma and Non-Roma Patients in Slovakia** 48
 Rozdiely v incidencii a biologických charakteristikách karcinómu prsníka medzi rómskymi a nerómskymi pacientkami na Slovensku
 Reckova M., Mardiak J., Plank L., Vulevova M., Cingelova S., Mego M.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Analytická interference může vést k diagnostice lymfoproliferativního onemocnění** 55
 Analytical Interference Leading to a Diagnosis of Lymphoproliferative Disorder
 Kurfürstová I., Šálek T., Kadlčíková E., Pšenčík M.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Vhodný pacient pro léčbu abirateron acetátem	59
Matějů M.	

Studie NOR-SWITCH – další důkaz noninferiority biosimilárního infliximabu vůči originálu	65
Srbová E.	

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU REPORTS FROM THE LITERATURE	67
--	-----------

PERSONALIA | PERSONAL NEWS

Vzpomínka na prof. Umberta Veronesiho	71
Mechl Z.	

Spomienka na doc. MUDr. Ivana Pleška, DrSc.	72
Ondrušová M.	

Profesor MUDr. Jiří Zámečník, CSc. – významné životní jubileum	75
Pála M.	

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech	76
Fotonová radioterapie kraniospinální osy s využitím dávkových gradientů	
Procházka T., Kazda T., Zitterbartová J., Komínek L., Dvořáček P., Francová D., Dvořák D., Šlampa P.	

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



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 řádných číslech v roce 2017.
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* 1/2018.

Nejlepší práce v každé kategorii 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 habilitační a profesorské řízení.

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

Partner





První fixní kombinace

Zásah dvou CINV mechanismů jedinou dávkou
Zajištění účinné pětidenní prevence CINV

Jedna tobolka Dvojitý účinek 5 dní prevence¹⁻⁵

Akynzeo[®]

300 mg/0,5 mg
netupitant/palonosetron

PREVENTION MADE SIMPLE

CINV – chemoterapií vyvolaná nauzea a zvracení

Literatura: 1. Aapro M et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1328-33. 2. Hesketh et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-46. 3. Gralla RJ et al, Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1333-39. 4. Rojas C et al. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5;722:26-37. 5. Aktuální souhrn údajů o přípravku.

AKYNZEO 300 MG/0,5 MG: ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **S:** Netupitantum 300 mg a palonosetroni hydrochloridum ekvivalentní 0,5 mg palonosetronem v 1 tobolce. **I:** Přípravek Akynzeo je indikován u dospělých k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na cisplatině a k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení spojenými se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. **D:** Jedna tobolka přibližně jednu hodinu před zahájením každého cyklu chemoterapie. Tobolku spolknout celou, s jídlem nebo bez jídla. Doporučenou p.o. dávku dexamethasonu při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit přibližně o 50 %. Podávání pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění vyžadujícím hemodialýzu se nedoporučuje. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. **KI:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **ZU:** Sledovat pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce, výskyt příznaků podobných serotoninovému syndromu. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném používání léčivých přípravků prodlužujících QT interval nebo u pacientů, kteří mají prodloužený QT interval. Akynzeo obsahuje sorbitol a sacharózu, může obsahovat stopy sójového lecitinu. **IT:** Souběžné užití přípravku a induktoru CYP3A4 může vést ke snížení účinnosti. Akynzeo může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, metabolizovaných CYP3A4. Při souběžném podávání přípravku Akynzeo je třeba snížit dávku dexamethasonu, expozice docetaxelu a etoposidu je zvýšena. Je třeba zohlednit potenciální účinky zvýšených plazmatických koncentrací benzodiazepinů metabolizovaných CYP3A4. Podání se silnými inhibitory CYP3A4 (ketokonazol) s opatrností, se silnými induktory CYP3A4 (rifampicin) je třeba se vyhnout. Podání se substrátem UGT2B7 (zidovudin, kys. valproová, morfin) a substráty P-gp (dabigatran, kolchicin, digoxin) s opatrností. **TL:** Ženy ve fertilním věku nesmí být těhotné ani nesmí otěhotnět během léčby přípravkem. U všech žen před menopauzou je nutné před léčbou provést těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem a ještě jeden měsíc po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Kojení má být během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přerušeno. **NÚ:** Časté: bolest hlavy, zácpa, únava. **B:** Tobolka 1 × 300 mg/0,5 mg. **Držitel registračního rozhodnutí:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Irsko. **Datum poslední revize textu SPC:** 16. 6. 2016. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen zdravotními pojišťovnami. Seznamte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

Daratumumab – naděje pro myelomové pacienty, výzva pro klinické laboratoře

Daratumumab – Hope for Myeloma Patients, a Challenge for Clinical Laboratories

Jelínek T.^{1,2}, Kořístka M.³, Čermáková Z.³, Hájek R.¹

¹ Klinika hematologie LF OU a FN Ostrava

² Přírodovědecká fakulta OU v Ostravě

³ Krevní centrum, FN Ostrava

Souhrn

Monoklonální protilátky jsou standardní součástí léčby celé řady onkologických onemocnění, u mnohočetného myelomu byly však po dlouhou dobu neúspěšné. Daratumumab v monoterapii byl schválen v roce 2015 americkou FDA na základě bezprecedentních výsledků u značně předléčené skupiny pacientů, a stal se tak novou nadějí pro tyto nemocné. Následně byl v roce 2016 schválen i v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo s bortezomibem a dexametazonem v prvním relapsu onemocnění. Jako prakticky jediný nežádoucí účinek byly pozorovány tzv. reakce spojené s infuzí, které se objevily u cca poloviny léčených. Vzhledem k tomu, že mnohočetný myelom je typický přítomností paraproteinu (monoklonální protilátky) a že CD38 je všudypřítomný antigen, vyvstaly nečekané potíže, a to zejména pro pracovníky klinických laboratoří. V tomto souhrnném sdělení jsou rozebrány situace, které lze očekávat při podání daratumumabu, stejně jako jejich řešení. Interference s elektroforézou a imunofixací může komplikovat hodnocení léčebné odpovědi, interference v transfuzním lékařství může způsobit potíže s včasným výdejem kompatibilních transfuzních přípravků a problémy lze rovněž očekávat při hodnocení minimální reziduální nemoci pomocí flow cytometrie. Vzhledem k potenciálu daratumumabu lze předpokládat jeho široké použití, a je proto nutné počítat s jeho specifickými efekty. Rovněž je zásadní informovat své kolegy z klinických laboratoří o léčbě daratumumabem u konkrétního pacienta.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – daratumumab – reakce spojené s infuzí – flow cytometrie – transfuze

Summary

Monoclonal antibodies represent a standard part in the treatment of oncologic patients, but their efficacy in multiple myeloma used to be unsatisfactory. Daratumumab monotherapy was approved by the American FDA in 2015, after unprecedented results were obtained in a heavily pre-treated group of patients. In 2016 daratumumab was approved in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of myeloma patients who have received at least one prior therapy. The toxicity of the drug is low, and is dominated by infusion-related reactions in more or less half of patients. The development as well as the management of these sometimes urgent reactions is described in depth in this review. As multiple myeloma is characterized by the presence of paraprotein (monoclonal antibody) and CD38 is a ubiquitous antigen, several unexpected complications have been reported during the administration of the drug. In this review, we aim to describe and offer some solutions for the complications that may be encountered during daratumumab treatment, such as interference with serum protein electrophoresis and immunofixation assays that may confuse the assessment of the hematological response, interference with blood compatibility testing that may cause a delay in the delivery of compatible transfusions, and difficulties that may occur in flow cytometric analysis of minimal residual disease. Because of the high activity of daratumumab and its expected widespread use, clinicians should be aware of its side effects and their management. It is also very important to inform colleagues in clinical laboratories about the initiation of daratumumab treatment in particular patient.

Key words

multiple myeloma – daratumumab – infusion related reaction – flow cytometry – transfusion

Práce vznikla za podpory Institucionálního rozvojového plánu OU v Ostravě, finanční prostředky přiděluje MŠMT (projekt č. IRP201550), a dále za finanční podpory Ministerstva zdravotnictví ČR (15-29667A).

This work was supported by the Czech Ministry of Education, Youth and Sports (project no. IRP-201550) and by the Czech Ministry of Health (15-29667A).

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Jelínek
Klinika hematologie
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava
e-mail: tomas.jelinek@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 5. 2016
Přijato/Accepted: 22. 8. 2016

doi: 10.14735/amko201713

Úvod

Mnohočetný myelom (multiple myeloma – MM) s incidencí cca 6 případů na 100 000 obyvatel patří mezi nejčastější hematologické malignity spolu s chronickou lymfocytární leukémií a difuzním velkobuněčným B lymfomem [1,2]. Léčba tohoto onemocnění patří k jedné z nejdynamičtější se rozvíjejících oblastem klinické onkologie. Celkové přežití (overall survival – OS) nemocných s MM se neustále prodlužuje, medián OS u pacientů schopných podstoupit ASCT je 6–8 let [3]. V případě nejintenzivnější možné léčby – tzv. Total Therapy 3 žije až polovina nemocných s příznivými prognostickými faktory více než 10 let [4].

K již standardně používaným lékům (proteazomový inhibitor – PI: bortezomib a imunomodulační látky – IMiD: thalidomid, lenalidomid) se přidaly novější generace těchto látek – carfilzomib a pomalidomid, které jsou již dostupné i v ČR [5,6]. A jen v roce 2015 byly schváleny americkou FDA hned čtyři nové molekuly: 1. perorální inhibitor proteazomu ixazomib; 2. inhibitor histon deacetyláz panobinostat a 3. dvě monoklonální protilátky elotuzumab (anti-CS1) a daratumumab (anti-CD38). Jak panobinostat, tak monoklonální protilátky představují látky se zcela odlišným mechanismem účinku než látky standardně užívané.

Daratumumab byl první monoklonální protilátkou schválenou k léčbě MM. Tato anti-CD38 protilátka představuje jednu z nejslibnějších molekul u MM a lze očekávat, že bude schválena i v dalších indikacích. Vzhledem k minimální toxicitě je ideální do kombinace se standardně užívanými léky [7]. Během testování v rámci klinických studií vyšly najevo i nečekané vedlejší efekty, které představují výzvu hlavně pro pracovníky v klinických laboratořích [8,9]. V tomto souhrnném sdělení bude stručně popsán mechanismus účinku i dosavadní klinické výsledky daratumumabu. Pozornost bude věnována praktickému řešení situací vzniklých v souvislosti s užitím této látky, zejména z klinického hlediska nejdůležitější řešení s infuzí spojených reakcí a interference s testem kompatibility před podáním krevní transfuze. Dále interference s imunofixačním a elektroforetickým vy-

šetřením při hodnocení hematologické odpovědi či problematika flow cytometrické analýzy zejména při stanovení minimální reziduální nemoci (minimal residual disease – MRD).

Antigen CD38 a mechanismus účinku daratumumabu

Daratumumab (Genmab/Janssen) je lidská IgG1k monoklonální protilátka cílená proti CD38, což je membránový glykoprotein o molekulární hmotnosti 46 kDa [10]. Kromě daratumumabu jsou ve vývoji i další anti-CD38 cílené protilátky. Nejdále z nich a s velmi podobnými výsledky jako daratumumab je isatuximab (SAR650984, Sanofi), poté MOR202 (Morhossys) a Ab79 (Takeda).

CD38 je fylogeneticky nevšedně konzervovaný antigen, který byl v prakticky nezměněné podobě nalezen rovněž u 700 milionů let starého měkkýše (rod *Aplysia*) a jeho absence je neslučitelná s lidským životem [11]. Tento antigen se ubikvitně nachází na buňkách imunitního systému, ale i na erytrocytech, trombocytech a rovněž na celé řadě dalších tkání, jako jsou epiteliální buňky prostaty, β buňky pankreatu, osteoklasty, buňky hladkého i příčně pruhovaného svalstva či Purkyňovy buňky [12]. Exprese CD38 je spojována s celou řadou patologických stavů, jako je HIV infekce, diabetes mellitus 2. typu, autoimunitní onemocnění, ale zejména s hematologickými malignitami (chronická lymfocytární leukémie, lymfom z pláštěvých buněk, akutní lymfoblastická leukémie, Waldenstromova makroglobulinémie) [13–15]. Míra exprese tohoto antigenu je však zdaleka nejvyšší na plazmatických buňkách, což z něj dělá ideální cíl pro terapii monoklonálními protilátkami.

CD38 antigen má dvě základní funkce: 1. receptor účastnící se mezibuněčných interakcí a transmembránové signalizace; 2. ektoenzym regulující cytoplazmatickou koncentraci kalcia [16], nicméně jeho kompletní role není zcela prozkoumána. Mimo jiné může představovat jakýsi most mezi vrozenou a adaptivní imunitou [11].

Daratumumab, podobně jako další monoklonální protilátky, zabíjí cílové buňky pomocí několika mechanismů

účinku. ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) je v zásadě zabíjení protilátkou označené buňky pomocí cytotoxických efektorových buněk, nejčastěji uvolněním obsahu cytotoxických granul. Efektorové buňky podílející se na ADCC jsou nejčastěji NK buňky, monocyty, makrofágy a neutrofilové. ADCP (antibody-dependent cellular phagocytosis), tedy makrofágy zprostředkovaná fagocytóza, se zdá být velmi rychlý, potentní a rovněž klinicky významný mechanismus akce daratumumabu [17]. CDC (complement-dependent cytotoxicity) představuje další mechanismus účinku, kdy po navázání protilátky na cílovou buňku dojde k aktivaci komplementového systému. Celá komplementová kaskáda končí vytvořením tzv. membránu atakujícího komplexu – doslova vytvořením děr v membráně a lýze cílové buňky [18]. Mezi další mechanismy účinku daratumumabu patří přímá indukce apoptózy v protilátkami označených buňkách a ovlivnění aktivity cílového proteinu na povrchu buněk [19].

Vzhledem k tomu, že NK buňkami zprostředkovaná ADCC představuje důležitý mechanismus účinku, lze očekávat synergismus s látkami, které ovlivňují imunitní systém zejména ve smyslu aktivace NK a T buněk. Lenalidomid se zdá být výhodnějším partnerem do kombinace než bortezomib, což vyplývá zatím zejména z preklinických dat [20]. Potenciálně vhodnými partnery jsou i anti-KIR monoklonální protilátky jako IPH2102 či PD-1/PD-L1 inhibitory [21,22].

Klinické výsledky

Monoterapie

Na rozdíl od elotuzumabu prokázal daratumumab výjimečnou účinnost i v monoterapii [23]. První klinická studie fáze I/II byla provedena u pacientů s relabovaným/refrakterním MM (RRMM), přičemž do její druhé části bylo zařazeno 72 značně předlžených pacientů s mediánem 4 předchozích linií léčby. Při dávce daratumumabu 16 mg/kg bylo dosaženo celkové hematologické odpovědi (objective response rate – ORR) u 36 % pacientů, medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) byl 5,7 měsíce, 1leté OS 77 %. S infuzí spojené reakce se objevily u 71 % nemoc-

Tab. 1. Dosavadní výsledky klinických hodnocení.

Klinická studie	NCT ID číslo	Fáze	Počet pacientů	Medián počtu předchozích linií	ORR (%)	IRRs (%)
Monoterapie						
Dara (Lokhorst et al, 2015) [24]	NCT00574288	I/II	72	4	36	71
Dara (Lonial et al, 2016) [25]	NCT01985126	II	106	5	29	42
Kombinovaná léčba						
Dara/Len/Dex (Plesner et al, 2015) [26]	NCT01615029	I/II	32	2	88	56
Dara/Pom/Dex (Chari et al, 2015) [27]	NCT01998971	Ib	77	2,5	58,5	61
Dara/Bor/Dex (Palumbo et al, 2016) [28]	NCT02136134	III	498	2	83	45
Dara/Len/Dex (Dimopoulos et al, 2016) [29]	NCT02076009	III	569	1	93	48

ORR – celková léčebná odpověď, IRRs – reakce spojené s infuzí, Dara – daratumumab, Len – lenalidomid, Dex – dexametazon, Pom – pomalidomid, Bor – bortezomib

ných, v naprosté většině byly velmi mírné (grade 1, 2; 1 % případů grade 3) [24].

Studie Sirius zkoumala rovněž účinnost daratumumabu (16 mg/kg) v monoterapii u 106 pacientů s mediánem 5 předchozích linií léčby (80 % nemocných s předchozí ASCT, 95 % dvojité refrakterních k Pls i IMiDs). ORR byla pozorována u 29 % pacientů, medián PFS byl 3,7 měsíce a 1leté OS 65 %. S infuzí spojené reakce se objevily u 42 % pacientů a byly dobře zvladatelné (většina grade 1, 2; 5 % grade 3). Toxicita daratumumabu byla minimální, dobře zvladatelná, většina ostatních nežádoucích účinků byla očekávatelná u takto předléčené skupiny pacientů [25].

Na základě těchto výsledků byl v listopadu 2015 daratumumab schválen americkou FDA k léčbě MM pacientů, kteří prodělali min. 3 léčebné linie obsahující jak proteazomový inhibitor, tak imunomodulační látku, anebo dvojité refrakterních pacientů k Pls a IMiDs.

Kombinovaná léčba

První studie testující kombinaci daratumumabu s lenalidomidem a dexametazonem byla studie fáze I/II (GEN 503), v jejíž druhé části bylo léčeno 32 RRMM pacientů s mediánem 2 předchozích léčebných linií. ORR byla 81 % (26/32), přičemž 25 % (8/32) pacientů dosáhlo stringentní kompletní remise (sCR), 9 % (2/32) kompletní remise (CR) a 28 % (9/32) dosáhlo

velmi dobré partiální remise (VGPR). PFS a OS v 18 měsících byl 72, resp. 90 %. S infuzí spojené reakce se objevily u 56 % pacientů (většina grade 1, 2; 6 % grade 3), jeden pacient byl vyřazen ze studie pro laryngeální edém. Přidání daratumumabu bylo spojeno se zvýšením kvality léčebných odpovědí, přičemž toxicita této kombinace zůstává velmi dobře zvladatelná [26].

Průběžné výsledky kombinace daratumumabu s pomalidomidem a dexametazonem byly zveřejněny na konferenci Americké hematologické společnosti (ASH) v roce 2015. Do této studie fáze Ib bylo zatím zařazeno 77 pacientů s mediánem 3,5 předchozích léčebných linií. ORR byla 58,5 % u 53 evaluovatelných pacientů se 7,5 % CR. Přidání daratumumabu neznamenovalo zvýšení toxicity režimu kromě specifických, s infuzí spojených reakcí, které se objevily u 61 % nemocných [27].

Recentně byly publikovány výsledky dvou velkých randomizovaných studií fáze III (CASTOR a POLLUX), které potvrdily vynikající účinnost daratumumabu. První z nich zkoumala přidání daratumumabu ke kombinaci bortezomibu s dexametazonem u pacientů s RRMM. Do studie bylo zařazeno 498 pacientů s mediánem 2 předchozích linií léčby, přičemž daratumumab signifikantně zvýšil jak ORR (83 vs. 63 %; $p < 0,0001$), tak prakticky zdvojnásobil množství VGPR

(59 vs. 29 %; $p < 0,0001$) i $\geq$ CR (19 vs. 9 %; $p = 0,0012$) ve prospěch DVd vs. Vd. Daratumumab rovněž signifikantně prodloužil medián PFS (61% snížení rizika progresu či smrti; HR 0,39). Reakce spojené s infuzí se objevily u 45 % pacientů, v 91 % byly grade 1/2 [28].

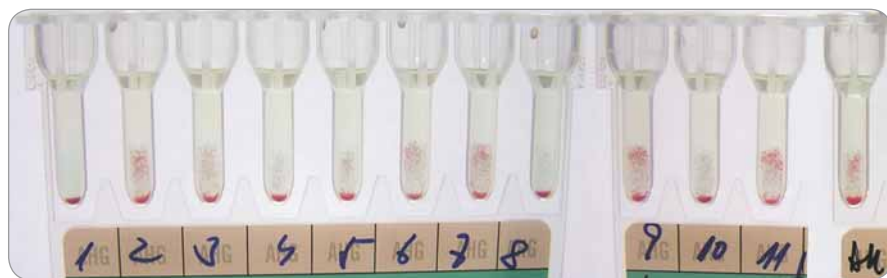
Druhá studie srovnávala kombinaci lenalidomid + dexametazon s nebo bez daratumumabu. Celkem bylo zařazeno 569 pacientů s mediánem 1 předchozí linie. Přidání daratumumabu signifikantně zvedlo ORR (93 vs. 76 %; $p < 0,0001$), stejně tak množství VGPR (76 vs. 44 %; $p < 0,0001$) a CR (43 vs. 19 %; $p < 0,0001$) a znamenalo přibližně stejné zlepšení mediánu PFS jako předchozí studie (HR 0,37). Rovněž množství reakcí spojených s infuzí (infusion-related reactions – IRRs) bylo srovnatelné [29].

Zmíněné výsledky jsou přehledně zobrazeny v tab. 1.

Na základě těchto výsledků v listopadu 2016 americká FDA schválila daratumumab v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo s bortezomibem a dexametazonem u MM pacientů, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii.

Nežádoucí účinky a jejich řešení

Klasické nežádoucí účinky jsou při podání daratumumabu minimální. Z vážnějších grade 3/4 nežádoucích účinků



Obr. 1. Identifikace erytrocytových protilátek na gelové kartě DG Gel (Grifols) – nedignostický nález příčinou daratumumabu interferujícího v LISS-NAT.

byly nejčastěji pozorovány neutropenie, trombocytopenie, anémie a infekční komplikace (pneumonie), jejichž výskyt je dán spíše pokročilostí základního onemocnění než přímou toxicitou daratumumabu [24,25]. Vedle relativně očekávatelných nežádoucích reakcí spojených s podáním monoklonální protilátky, stejně jako v případě rituximabu či obinutuzumabu znamenalo podání daratumumabu i nečekané a specifické vedlejší efekty, jež mohou interferovat s mnohými laboratorními technikami a tak negativně ovlivňovat celý léčebný proces.

Reakce spojené s infuzí (IRRs)

Ačkoliv je CD38 velmi promiskuitní antigen nacházející se na celé řadě buněk různých tkání, toxicita daratumumabu je minimální, a to jak v monoterapii, tak v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem. Starší pacienti snáší podávání daratumumabu bez větších potíží, tedy vyšší věk myelomových pacientů neznamena překážku v léčbě. Renální insuficience by neměla být důvodem redukce dávky farmaka, nicméně výsledky klinických studií u této skupiny nemocných zatím nejsou k dispozici [9]. Podobně jako u rituximabu či výrazněji obinutuzumabu (obě anti-CD20) je podání této anti-CD38 monoklonální protilátky poměrně často spojeno s výskytem nežádoucích reakce (IRR). Nejčastějšími projevy jsou teplota, zimnice, rinitida, faryngitida, kašel či zvracení, z vážnějších přechodný bronchospasmus a laryngospasmus s projevy dušnosti. V publikovaných studiích s daratumumabem v monoterapii se vyskytly u 42, resp. u 71 % pacientů, a to v naprosté většině v průběhu první infuze. Dominantně byly mírného grade 1–2, v ojedinělých případech vážnější grade 3, nikdy

však nebyly důvodem pro ukončení léčby [24,25]. Pro srovnání se známými anti-CD20 monoklonálními protilátkami, ve studii CLL 11 byl výskyt IRRs u rituximabu 27 % (3 % grade ≥ 3) a u obinutuzumabu 65 % (20 % grade ≥ 3) [29]. Patofyziologickým podkladem těchto reakcí bude pravděpodobně, stejně jako v případě anti-CD20 protilátek, náhlé uvolnění velkého množství pro-zánětlivých cytokinů jako IL-6, IL-8, TNF- α a IFN- γ [30].

Vzhledem k tomu, že rychlost podání infuze je jedním z důležitých rizikových faktorů, první aplikace daratumumabu by měla být velmi pomalá (v průběhu klinického hodnocení průměrně 6–7 hod). Při dalších podáních je možno infuzi zrychlit dle individuálních možností pacienta na cca 3 hod [24]. V rámci prevence IRR jsou rutinně podávány kortikoidy, antihistaminika a paracetamol 30–60 min před zahájením infuze, podobně jako u rituximabu. U pacientů s astma bronchiale či chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) s FEV1 (sekundová vitální kapacita) ≤ 80 % lze zvážit preventivní inhalaci β 2-mimetik či kortikoidů po doplnění infuze daratumumabu. Pacienti s CHOPN a FEV1 ≤ 50 % a pacienti se střední a těžkou formou perzistentního astma bronchiale byli vyřazeni z registračních studií, proto je nutno pečlivě zvážit podání daratumumabu takto fragilním nemocným.

Pokud dojde k reakci spojené s infuzí, je nutno přerušit infuzi daratumumabu, dle závažnosti reakce podat další kortikoidy, antihistaminika či antipyretika. V případě hypotenze podat intravenózní tekutiny. Po překonání této reakce obnovit infuzi daratumumabu rychlostí nižší (cca poloviční), než při které došlo

ke komplikacím. Pokud dojde k respiračním potížím, lze podat inhalačně bronchodilatancia, event. pacienta promptně hospitalizovat a zajistit intenzivní monitoraci vitálních funkcí [9,25]. V již zmíněných studiích nebylo nutno ani v jednom případě ukončit léčbu z důvodu IRR, nicméně jejich četnost je vysoká, a proto je nutná adekvátní erudice ošetřujícího personálu.

Interference s ELFO a imunofixací

Elektroforéza bílkovin séra (ELFO, SPEP) a imunofixace (IFE) jsou rutinně používané metody ke zjištění přítomnosti monoklonálního proteinu (M-protein, Mlg, paraprotein) a ke konfirmaci CR po vymizení paraproteinu v rámci hodnocení léčebné odpovědi [30]. Je nutné si uvědomit, že daratumumab je monoklonální imunoglobulin IgGk, který může: 1. komigrovat s pacientovým paraproteinem, a vést tak k umělému nadhodnocení množství Mlg (sérové koncentrace daratumumabu dosahují až 1 g/l), a 2. mimikovat přítomnost patologického paraproteinu, který již ve skutečnosti přítomen není, a tak falešně podhodnocovat množství kompletních odpovědí na léčbu [24,31,32].

Ve snaze o adekvátní zhodnocení množství CR byla vyvinuta nová esej – tzv. DIRA (daratumumab IFE reflex assay). V principu je v průběhu imunofixace séra přidána myší anti-dara protilátka, která po navázání posune daratumumab mimo oblast, kde migruje patologický pacientův paraprotein, tak aby bylo možné tyto dva monoklonální proteiny odlišit. DIRA by měla být provedena u všech pacientů s IgGk paraproteinem, kteří dosáhli hluboké odpovědi a u nichž klesla hladina Mlg pod 2 g/l [33]. Velmi důležité je rovněž informovat laboratorního specialistu o léčbě daratumumabem u konkrétního pacienta.

Interference s flow cytometrickým hodnocením

Imunofenotypizační vyšetření má u MM poměrně silnou pozici, a to jak v rámci diagnostiky, tak v poslední době zejména při hodnocení léčebné odpovědi, tzv. MRD. Pacienti, kteří dosáhnou MRD negativity, mají signifikantně delší OS, než ti,

Tab. 2. Probíhající klinické studie fáze III s daratumumabem.

Název	Léčebný režim		Indikace	Očekávaný nábor pacientů	NCT ID číslo
	experimentální rameno	komparativní rameno			
Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide, and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	daratumumab (i.v.) 16 mg/kg, dny 1, 8, 15, 22 (2 cykly), dny 1, 15 (4 cykly), den 1 (pokračuje) lenalidomid (p.o.) 25 mg/den, den 1–21 dexametazon (p.o.) 40 mg/týden; 28denní cyklus, dogrese či neakceptovatelné toxicity	lenalidomid (p.o.) 25 mg/den, dny 1–21 dexametazon (p.o.) 40 mg/týden; 28denní cyklus, dogrese či neakceptovatelné toxicity	relabovaný nebo refrakterní MM	571	NCT-02076009
Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DvD) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	daratumumab (i.v.) 16 mg/kg, dny 1, 8, 15, 22 (3 cykly), každé 4 týdny (pokračuje) bortezomib (s.c.) 1,3 mg/m ² , dny 1, 4, 8, 11 (8 cyklů) dexametazon (p.o.) 20 mg/den, dny 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (8 cyklů); 21denní cyklus, dogrese či neakceptovatelné toxicity	bortezomib (s.c.) 1,3 mg/m ² , dny 1, 4, 8, 11 dexametazon (p.o.) 20 mg/den, dny 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12; 21denní cyklus (8 cyklů)	relabovaný nebo refrakterní MM	497	NCT-02136134
A Phase 3 Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High Dose Therapy	daratumumab (i.v.) 16 mg/kg, dny 1, 8, 15, 22 (2 cykly), dny 1, 15 (4 cykly), den 1 (pokračuje) lenalidomid (p.o.) 25 mg/den, dny 1–21 dexametazon (p.o.) 40 mg/týden; 28denní cyklus, dogrese či neakceptovatelné toxicity	lenalidomid (p.o.) 25 mg/den, dny 1–2 dexametazon (p.o.) 20 mg/den, dny 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12; 28denní cyklus (8 cyklů)	nově diagnostikovaný MM, nevhodný pro HDM	730	NCT-02252172
A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-Label Study of VELCADE (Bortezomib), Melphalan-Prednisone (VMP) Compared to Daratumumab in Combination With VMP (D-VMP), in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma Who Are Ineligible for High-dose Therapy	daratumumab (i.v.) 16 mg/kg, 1× týdně (1 cyklus), každých 21 dní (8 cyklů), každých 28 dní (nadále) bortezomib (s.c.) 1,3 mg/m ² , dny 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (9 cyklů) melphalan (p.o.) 9 mg/m ² /den, dny 1–4 (9 cyklů) prednison (p.o.) 60 mg/m ² /den, dny 1–4 (9 cyklů); 42denní cyklus, dogrese či neakceptovatelné toxicity	bortezomib (s.c.) 1,3 mg/m ² , dny 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 melphalan (p.o.) 9 mg/m ² /den, dny 1–4 prednison (p.o.) 60 mg/m ² /den, dny 1–4; 42denní cyklus (9 cyklů)	nově diagnostikovaný MM, nevhodný pro HDM	700	NCT-02195479
Study of Daratumumab in Combination With Bortezomib (VELCADE), Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) in the First Line Treatment of Transplant Eligible Subject With Newly Diagnosed Multiple Myeloma	bortezomib + talidomid + dexametazon + daratumumab (i.v.) 16 mg/kg, 4 cykly indukce HDM bortezomib + thalidomid + dexametazon + daratumumab (i.v.) 16 mg/kg, 2 cykly konsolidace udržovací léčba: daratumumab (i.v.) 16 mg/kg každých 8 týdnů po dobu 2 let	bortezomib + thalidomid + dexametazon 4 cykly indukce HDM bortezomib + thalidomid + dexametazon 2 cykly konsolidace bez udržovací léčby	nově diagnostikovaný MM, vhodný pro HDM	1 080	NCT-02541383

MM – mnohočetný myelom, HDM – vysokodávkovaný melphalan

kteří zůstanou pozitivní po ukončení léčby [34–36]. Hodnocení MRD pomocí průtokové cytometrie má celou řadu výhod oproti molekulárně-genetickým metodám (dostupnost, jednoduchost, cena, rychlost i použitelnost prakticky u všech pacientů) a postupně se stává standardní součástí léčebného postupu [37].

Vzhledem k tomu, že exprese CD38 na plazmatických buňkách je daleko vyšší než na ostatních leukocytech, je tento antigen rutinně používán k identifikaci a kvantifikaci této buněčné populace [38]. Daratumumab přetrvává v těle pacienta až 6 měsíců po ukončení léčby, což komplikuje zejména hodnocení MRD, a to dvěma základními mechanismy: 1. vazbou na CD38 antigen na povrchu plazmocytů brání navázání diagnostické anti-CD38 protilátky, pokud sdílí tentýž epitop; 2. způsobuje tzv. shedding – tedy snížení exprese tohoto antigenu. Bylo vynaloženo mnoho úsilí, jak obejít tento problém. Jednou z možností je najít jiný důvěryhodný marker, pomocí něhož lze bezpečně identifikovat plazmocyty. Jako adekvátní se osvědčil pouze CD229 [39]. Nicméně jeho inkorporace do MRD panelu nebyla možná, protože v pozici pro FITC místo CD38 nefungoval adekvátně (osobní komunikace, dr. Bruno Paiva, 15. březen 2016). Další cestou byl vývoj multi-epitopové diagnostické anti-CD38 protilátky, což je v podstatě směs protilátek proti různým epitopům na povrchu CD38 antigenu. Tato protilátka je již komerčně dostupná (Cytognos) [40]. Postup, kterým se bude ubírat diagnostika MRD, je použití této protilátky v rámci povrchového barvení v kombinaci s cytoplazmatickým barvením CD38 dohromady v kanálu pro FITC (osobní komunikace, dr. Bruno Paiva, 15. březen 2016). Tímto způsobem by měly být event. reziduální maligní plazmocyty bezpečně identifikovány a hodnocení MRD proveditelné u pacientů léčených daratumumabem.

Interference v transfuzním lékařství

Komplexní předtransfuzní vyšetření (AB0, RhD, screening nepravidelných protilátek proti erytrocytům, zkouška kompatibility) je nezbytné pro zajištění kompatibilních erytrocytových transfu-

zích přípravků (TP). U vzorků pacientů léčených daratumumabem byla pozorována významná interference pouze v nepřímém antiglobulinovém testu (NAT), který v nejsenzitivnější podobě jako LISS-NAT (NAT s použitím erytrocytů v roztoku o nízké iontové síle) představuje standardní referenční techniku pro vyšetření screeningu protilátek a zkoušky kompatibility [41].

Daratumumab se váže na CD38 diagnostických a dárcovských erytrocytů (z TP), na kterých je exprimován v individuálně malém množství a způsobuje v LISS-NAT polymorfní obraz panreaktivity. Takto zabrzdí jak včasnou přípravu kompatibilních erytrocytových TP, tak zkomplikuje následnou identifikaci protilátek, kde imituje pestrou škálu imunohepatologických nálezu a současně maskuje zejména slabé erytrocytové protilátky. Většina pacientů má pozitivní přímý antiglobulinový test (PAT) s průkazem senzibilizace jen IgG a pozitivní test autokontroly (reakce plazmy či séra pacienta a jeho erytrocytů v LISS-NAT) (obr. 1). Pozitivita NAT zprostředkovaného daratumumabem přetrvává po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby [8,42].

Vzhledem k výše uvedenému je nejlepší provést vstupní imunohepatologická vyšetření (AB0, RhD a screening/event. identifikace protilátek, PAT, fenotypizace/event. genotypizace antigenů systémů Rh a Kell, případně Jk, Fy, MNS) ještě před zahájením léčby daratumumabem, a tím si dopředu zajistit dostupnost antigenně kompatibilních erytrocytových TP.

V nouzových situacích, kdy je nutné zjistit, co se skrývá za clonou daratumumabu, je k dispozici pouze jediná cesta – tzv. DTT protokol (zrušení interference daratumumabu pomocí dithiothreitolu). Tato metoda však není běžně dostupná, je časově i technicky náročná, navíc DTT destruuje antigeny Kell, což může být nevýhodné pro příjemce s fenotypem KK (riziko aloimunizace erytrocyty kk, Kk).

Faktem je, že u žádného z pacientů léčených daratumumabem a erytrocytovými TP nebyly pozorovány laboratorní nebo klinické známky klinicky významné potransfuzní hemolýzy [42,43].

Závěr

Daratumumab se stal první monoklonální protilátkou schválenou k léčbě MM, a to jak v monoterapii, tak v rámci kombinovaných režimů. V současné době probíhá celá řada klinických hodnocení fáze III (tab. 2) a nejnovější bezprecedentní výsledky kombinační terapie nasvědčují tomu, že bude daratumumab schválen i v dalších indikacích. Toxicita léku je minimální, nejčastější jsou reakce spojené s infuzí, které jsou však dobře zvladatelné, vyskytující se cca u poloviny pacientů, téměř vždy během prvního podání a zcela sporadicky vedoucí k přerušení léčby. Dalším klinicky významným vedlejším efektem daratumumabu je interference v rámci předtransfuzního vyšetření, což může způsobit potíže s vydáním kompatibilního TP. Zvláště zde jakožto i u dalších projevů interference platí důležitost informovat pracovníky klinické laboratoře o podávání daratumumabu příslušnému pacientovi. Vzhledem k očekávanému širokému použití této monoklonální protilátky pravděpodobně dojde ke změně v panelu protilátek používaného při flow cytometrické analýze MRD. Daratumumab se tak stává novou nadějí pro nemocné s MM, ale také přináší mnohé výzvy jak pro lékaře a sestry, tak pro pracovníky klinických laboratoří.

Literatura

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116(19): 3724–3734. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.
2. Hájek R, Krejčí M, Pour L et al. Multiple myeloma. *Klin Onkol* 2011; 24 (Suppl): S10–S13.
3. San-Miguel JF, Mateos MV. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica* 2011; 96(9): 1246–1248. doi: 10.3324/haematol.2011.051169.
4. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood* 2014; 124(20): 3043–3051. doi: 10.1182/blood-2014-07-552059.
5. Sedlářiková L, Kubiczková L, Sevcikova S et al. Mechanism of immunomodulatory drugs in multiple myeloma. *Leuk Res* 2012; 36(10): 1218–1224. doi: 10.1016/j.leukres.2012.05.010.
6. Kubiczková L, Matějčíková J, Sedlářiková L et al. Proteasome inhibitors in treatment of multiple myeloma. *Klin Onkol* 2013; 26(1): 11–18. doi: 10.14735/amko201311.
7. Jelinek T, Hájek R. Monoclonal antibodies – a new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Rev* 2016; 30(2): 101–110. doi: 10.1016/j.blre.2015.08.004.
8. Hannon JL, Clarke G. Transfusion management of patients receiving daratumumab therapy for advanced plasma cell myeloma. *Transfusion* 2015; 55(11): 2770. doi: 10.1111/trf.13267.

9. van de Donk NW, Moreau P, Plesner T et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood* 2016; 127(6): 681–695. doi: 10.1182/blood-2015-10-646810.
10. Malavasi F, Funaro A, Roggero S et al. Human CD38: a glycoprotein in search of a function. *Immunol Today* 1994; 15(3): 95–97.
11. Malavasi F, Deaglio S, Funaro A et al. Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology. *Physiol Rev* 2008; 88(3): 841–886. doi: 10.1152/physrev.00035.2007.
12. Deaglio S, Mehta K, Malavasi F. Human CD38: a (re)evolutionary story of enzymes and receptors. *Leuk Res* 2001; 25(1): 1–12.
13. Lin P, Owens R, Tricot G et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004; 121(4): 482–488.
14. Damle RN, Wasi F, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94(6): 1840–1847.
15. Marinov J, Koubek K, Starý J. Immunophenotypic significance of the “lymphoid” CD38 antigen in myeloid blood malignancies. *Neoplasma* 1993; 40(6): 355–358.
16. Deaglio S, Zubiatur M, Gregorini A et al. Human CD38 and CD16 are functionally dependent and physically associated in natural killer cells. *Blood* 2002; 99(7): 2490–2498.
17. Overdijk MB, Verploegen S, Bögels M et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *MAbs* 2015; 7(2): 311–321. doi: 10.1080/19420862.2015.1007813.
18. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol Baltim Md* 1950; 186(3): 1840–1848.
19. van de Donk NW, Janmaat ML, Mutis T et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. *Immunol Rev* 2016; 270(1): 95–112.
20. Nijhof IS, Groen RW, Noort WA et al. Preclinical evidence for the therapeutic potential of CD38-targeted immuno-chemotherapy in multiple myeloma patients refractory to lenalidomide and bortezomib. *Clin Cancer Res* 2015; 21(12): 2802–2810. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1813.
21. Nijhof IS, Lammerts van Bueren JJ, van Kessel B et al. Daratumumab-mediated lysis of primary multiple myeloma cells is enhanced in combination with the human anti-KIR antibody IPH2102 and lenalidomide. *Haematologica* 2015; 100(2): 263–268. doi: 10.3324/haematol.2014.117531.
22. Jelinek T, Hajek R. Monoclonal antibodies – a new era in the treatment of multiple myeloma. *Blood Rev* [online]. [cited 2015 Dec 9]. Available from: www.bloodreviews.com/article/S0268960X1500065X/abstract.
23. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(3): 552–559. doi: 10.1182/blood-2011-06-360552.
24. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373(13): 1207–1219. doi: 10.1056/NEJMoa1506348.
25. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1551–1560. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
26. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood* 2016; 128: 1821–1828. doi: 10.1182/blood-2016-07-726729.
27. Chari A, Lonial S, Suvannasankha A et al. Open-label, multicenter, phase 1b study of daratumumab in combination with pomalidomide and dexamethasone in patients with at least 2 lines of prior therapy and relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2015; 126(23): 508.
28. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 754–766. doi: 10.1056/NEJMoa1606038.
29. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375(14): 1319–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1607751.
30. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20(9): 1467–1473.
31. McCudden CR, Voorhees PM, Hainsworth SA et al. Interference of monoclonal antibody therapies with serum protein electrophoresis tests. *Clin Chem* 2010; 56(12): 1897–1899. doi: 10.1373/clinchem.2010.152116.
32. Ruinmians-Koerts J, Verkroost C, Schmidt-Hieltjes Y et al. Interference of therapeutic monoclonal immunoglobulins in the investigation of M-proteins. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(11): e235–e237. doi: 10.1515/cclm-2013-0898.
33. van de Donk NW, Otten HG, El Haddad O et al. Interference of daratumumab in monitoring multiple myeloma patients using serum immunofixation electrophoresis can be abrogated using the daratumumab IFE reflex assay (DIRA). *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(6): 1005–1109. doi: 10.1515/cclm-2015-0888.
34. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* 2015; 125(20): 3059–3068. doi: 10.1182/blood-2014-11-568907.
35. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood* 2008; 112(10): 4017–4023. doi: 10.1182/blood-2008-05-159624.
36. Arroz M, Came N, Lin P et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom* 2016; 90(1): 31–39. doi: 10.1002/cyto.b.21228.
37. Paiva B, Puig N, García-Sanz R et al. Is this the time to introduce minimal residual disease in multiple myeloma clinical practice? *Clin Cancer Res* 2015; 21(9): 2001–2008. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2841.
38. Rawstron AC, Orfao A, Beksac M et al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2008; 93(3): 431–438. doi: 10.3324/haematol.11080.
39. Pojero F, Flores-Montero J, Sanoja L et al. Utility of CD54, CD229, and CD319 for the identification of plasma cells in patients with clonal plasma cell diseases. *Cytometry B Clin Cytom* 2016; 90(1): 91–100. doi: 10.1002/cyto.b.21269.
40. Anti-human CD38 multi-epitope reagent [Internet]. [cited 2016 Mar 19]. Available from: www.cytognos.com/index.php/en/reagents/antibodies/1446-anti-human-cd38-multi-epitope-reagent.
41. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, Doshi P et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion* 2015; 55(6 Pt 2): 1555–1562. doi: 10.1111/trf.13150.
42. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion* 2015; 55(6 Pt 2): 1545–1554. doi: 10.1111/trf.13069.
43. De Vooght KM, Oostendorp M, van Solinge WW. Dealing with anti-CD38 (daratumumab) interference in blood compatibility testing. *Transfusion* 2016; 56(3): 778–779. doi: 10.1111/trf.13474.

Epitelo-mezenchymální tranzice v nádorové tkáni a její role při metastatickém šíření karcinomů

Epithelial-mesenchymal Transition in Tumor Tissue and Its Role for Metastatic Spread of Cancer

Matějka V. M.^{1,2}, Fínek J.¹, Králíčková M.²

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Ústav histologie a embryologie, LF UK v Plzni

Souhrn

Východiska: Metastazování, relaps a rezistence k chemoterapii jsou celosvětově hlavními důvody většiny úmrtí na malignitu. Proces metastazování je velmi precizně organizovaný a orgánově specifický. Mechanizmy metastazování nejsou stále přesně známy, ale některé z nich jsou zprostředkovány programem epitelo-mezenchymální tranzice (EMT). Poprvé byl tento proces popsán v průběhu embryogeneze. Tento buněčný program vede ke změně epiteliálního fenotypu buňky v mezenchymální typ. V průběhu této tranzice dochází ke změně tvaru epiteliální buňky, která ztrácí svoji polaritu, závislost na buněčných spojích a celou řadu epiteliálních markerů. Naopak získává vřetenovitý tvar a stává se mechanicky odolnější a je schopnější vycestovat z buněčné kolonie. Tato změna fenotypu je provázána i změnou exprese proteinů a genů, jako jsou transkripční faktory, cadheriny, cateniny, matrix metaloproteinázy nebo receptory pro růstové faktory. Známky aktivace programu EMT byly již popsány v různých typech nádorů, např. u karcinomu prsu, vaječníků, karcinomu tlustého střeva a jícnu, a jejich přítomnost byla asociována s horší prognózou onemocnění a častějším metastatickým šířením. Také rezistence k cytostatické léčbě je spojována s reaktivací těchto embryonálních procesů. Porozumění tomuto programu je nezbytné k lepšímu chápání procesu progresu maligního onemocnění, stejně jako k hledání nových léčebných cílů a prognostických faktorů. **Závěr:** Tento článek shrnuje dosud známé molekulární kaskády zapojené do procesu EMT u nádorových onemocnění.

Klíčová slova

epitelo-mezenchymální tranzice – karcinom – metastatický

Summary

Background: Metastasis, recurrence, and resistance to chemotherapy are leading causes of the majority of cancer-related mortality worldwide. The process of metastasis can be artificially divided into a series of sequential, highly organized, and organ-specific steps. The underlying mechanisms are still poorly understood, but are believed to be mediated by epithelial-mesenchymal transition (EMT). First described in embryogenesis, EMT is a cellular reprogramming process in which epithelial cells acquire a mesenchymal phenotype. During this transformation, epithelial cells lose their shape, epithelial markers, and ability to grow in colonies. They acquire a spindle-shaped morphology and exhibit more motile and invasive behavior. These phenotypic changes are associated with modifications in different interconnected protein and gene families, such as transcription factors, cadherins, catenins, matrix metalloproteinases, and growth receptors. EMT has been observed in many cancers, such as breast, ovarian, colon, and esophageal cancers, and is associated with poor prognosis and metastasis. Also, resistance to cytotoxic treatments is associated with reactivation of embryonic programs. Understanding this process is necessary to provide a better understanding of cancer progression and could lead to the development of new therapeutic or prognostic strategies for the treatment of cancer. **Conclusion:** This article summarizes the known molecular pathways involved in EMT in cancer.

Key words

epithelial-mesenchymal transition – carcinoma – metastasis

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

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Vít Martin Matějka

Onkologická a radioterapeutická klinika

LF UK a FN Plzeň

alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: matejkavm@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 6. 2016

Přijato/Accepted: 14. 11. 2016

doi: 10.14735/amko201720

Úvod

Nádorová onemocnění jsou dnes druhou nejčastější příčinou smrti. Jen v ČR jimi onemocní každý třetí člověk a každý čtvrtý na ně zemře. Primární tumor je nicméně příčinou smrti jen výjimečně. V naprosté většině případů je úmrtí způsobeno selháním orgánů při jejich sekundárním postižení nemocí. Porozumění metastatické kaskádě a mechanismům, které se při ní uplatňují, se tak stává nezbytností ve snaze o léčbu tohoto společensky závažného onemocnění [1,2].

Jedním z mechanismů uplatňujících se při diseminaci nádorového onemocnění je v posledních letech studovaná epitel-mezenchymální tranzice (EMT) [3]. Tento proces je stále více považován za jeden z hlavních a nezbytných mechanismů uplatňujících se při diseminaci epitelálních nádorů (karcinomů) do dalších, převážně parenchymatických orgánů těla. Při EMT dochází ke změně fenotypu buněk z epitelálního na mezenchymový. Nádorové buňky tak získávají větší mechanickou odolnost, nezávislost na bazální membráně, motilitu a v neposlední řadě i odolnost k protinádorové léčbě [2–4].

Takto pozměněné buňky aktivně vycetovávají do krevního oběhu, kterým jsou pak bez nebezpečí mechanického postižení unášeny do místa nidace. Následně se mechanismem opačným, zvaným mezenchymo-epitelální tranzice (MET), vrací ke svému původnímu epitelálnímu fenotypu a zakládají dceřiná ložiska, mikrometastázy, z nichž se při příznivých podmínkách může vyvinout plnohodnotné metastatické ložisko [2,4].

Avšak ani EMT není vše vysvětlujícím mechanismem. Jsou známy i jiné způsoby nádorové diseminace, např. kolektivní migrace, kdy se do krevního oběhu uvolňují celé shluky nádorových buněk s vlastní bazální membránou. Stejně tak tímto způsobem nedokážeme vysvětlit generalizaci anaplastických karcinomů nebo mezenchymálních nádorů. Množství důkazů nicméně poukazuje na významnou úlohu tohoto fenoménu při generalizaci dobře a středně diferencovaných karcinomů.

Nádorová tkáň – typy buněk z hlediska fenotypu

Nádorová masa karcinomu není tvořena homogenní hmotou. Jedná se o velmi

komplexní prostředí, v němž jsou zastoupeny dvě základní heterogenní složky. První složkou je nádorový parenchym. Ten je tvořen nádorovými buňkami, které se formují do více či méně organizovaných struktur napodobujících původní tkáň. Druhou složkou je pak nádorové stroma obklopující nádorové buňky. Stroma je tvořeno vazivovou tkání, kterou procházejí lymfatické a krevní cévy zásobující či drénující tumor. Dále jsou v něm lymfocyty zodpovědné za imunologickou odpověď těla na nádor [2,4].

Tyto obě složky spolu stále na molekulární úrovni komunikují. Jedním z hlavních léčebných mechanismů v onkologii je narušení této komunikace nebo využití jejích mechanismů k cílenému poškození nádorových buněk. Iniciací EMT v nádorové tkáni je právě jedním z důsledků vzájemné komunikace mezi nádorovými buňkami a obklopujícím stromatem [2,5].

EMT

EMT je proces, při kterém dochází ke změně epitelálního fenotypu ve fenotyp mezenchymální. V průběhu tohoto procesu dochází k celé řadě změn – ztráta polaritativy buněk, změna tvaru buněk ve vřetenovitý, ztráta mezibuněčných spojů a závislosti na nich, zvýšená produkce složek extracelulární matrice (ECM), ztráta závislosti na bazální membráně, zvýšená schopnost motility a v neposlední řadě zvýšená odolnost vůči apoptóze. Dokončení procesu EMT je pak signalizováno degradací základní bazální membrány a vytvořením buňky, která je schopna vycetovat z buněčné vrstvy, ve které vznikla [2,5].

Intracelulárně se aktivují transkripční faktory nezbytné ke změně specifických buněčných proteinů, což vede k reorganizaci a expresi cytoskeletu bílkovin, produkci ECM degradujících enzymů a změny v expresi specifických mikroRNA (miRNA). Tyto faktory se také samozřejmě používají jako specifické biomarkery, které můžeme použít k demonstraci tohoto procesu [2,5,6].

Dosud byly popsány tři základní typy EMT.

EMT I

Vůbec poprvé byla EMT pozorována E. Hayem, který popsal změny fenotypu

buněk v embryu kuřete [7]. Jev, při kterém zárodečný epitel měnil své vlastnosti a tvar v typický pro mezenchymální buňky, byl tehdy popsán jako transformace. Když bylo později zjištěno, že buňky, které tento proces podstoupily, jsou schopné vrátit se ke svému původnímu fenotypu, byl tento dynamický jev přejmenován na tranzici.

Jako EMT I. typu nebo také vývojová EMT jsou souhrnně označovány všechny tranzice, které se odehrávají v průběhu vývoje zárodku. V embryu pak na tomto „switchi“ závisí množství dílčích kroků důležitých pro vývoj jedince. Například gastrulace, zakládání neurální lišty, vývoj patra, formování srdečních chlopní, vývoj nefronů a končetinového svalstva [2,8].

Vývojová EMT je velmi precizně a specificky řízená signálními molekulami produkoványými Spemann-Mangoldovým organizérem, což je oblast embrya odpovědná za zachování osově souměrnosti organismu [9]. První případ EMT je pozorovatelný již v průběhu gastrulace, při které dochází ke ztrátě bazální membrány pod epiblastem. Buňky následně ztrácejí E-cadherin z povrchu buněčné membrány, a tím dochází k destabilizaci buněčných spojů. Buňky entodermu migrují a zakládají mezoderm a následně po reverzi pomocí MET i entoderm. Tento proces je řízen primárně fibroblastickým růstovým faktorem přes transkripční faktor Snail [10].

Dalším případem EMT I. typu je proces zakládání neurální trubice. Neuroektoderm generuje populaci mezenchymálních buněk obklopující neurální trubici, z nichž následně vznikají další struktury, jako neurony periferního nervového systému, pigmentové buňky a buňky dřeně nadledvin [11]. Molekulárně zde opět došlo k prokazatelné expresi Snail faktoru, který inhibuje E-cadherin. Zpočátku byl v tomto případě proces definován jako kolektivní migrace buněk, dokud ovšem nedošlo k potvrzení mezenchymálního fenotypu výsledných buněk [11,12].

V průběhu vývoje srdečních chlopní byla popsána přeměna endokardiálních buněk vlivem působků produkováných myokardem. U endokardiálních polštářů dochází k aktivní migraci

buněk přes bazální membránu a jejich přeměnu na fibroblasty [13]. Tentokrát buňky, které projdou EMT, nadále zůstávají mezenchymální a formují kardiální skelet. V průběhu formování kardiálních chlopní byly jako regulátory EMT identifikovány TGF- β , BMP, β -catenin, MSX1/2 a Slug [13–17].

EMT II

Jako EMT II. typu nazýváme tento program, pokud je spojený s hojením ran, regenerací tkání, ale také fibrózou tkání a orgánů. V případě zánětlivé reakce nebo poškození orgánů dochází ke spuštění programu EMT, který napomáhá reparaci tkáně. Důsledkem je produkce fibroblastů a jiných příbuzných buněk, které se účastní rekonstrukce tkání a zánětlivé odpovědi. Na rozdíl od I. typu je tento typ asociován se zánětem a je ukončen, jakmile je zánětlivá reakce zmírněna. To je patrné na průběhu hojení ran a při regeneraci tkání [18–20].

Pokud není zánětlivý proces ukončen, hromadí se v tkáni zánětlivé buňky a fibroblasty, a stejně tak proces EMT nadále běží. Zdravá tkáň je destruována a nahrazována tkání fibrózní. Spojení tohoto typu EMT s fibrózou již bylo prokázáno v ledvinách, játrech, plicích a zažívací trubici [20]. Epiteliální buňky ledvin, jater, plic a střeva, které prošly EMT v průběhu chronického zánětu, byly identifikovány pomocí markerů jako vimentin, desmin, DDR2 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2), FSP1 (fibroblast specific protein 1), třída S100 proteinů cytoskeletu a α -SMA (α -smooth muscle actin) [21–23].

Kromě markerů pro mezenchymální typ totiž tyto buňky nadále vykazují specifické morfologické a molekulární znaky pro epiteliální fenotyp, jako epiteliální cytokeratiny a E-cadherin. Kombinace markerů jak epiteliálních, tak mezenchymálních potvrzuje jejich fenotypový přechod [24].

Proces EMT je v tomto případě více-
stupňový. Buňky pod tlakem zánětlivé reakce podstoupí několik prvních kroků k změně svého fenotypu, tzv. dílčí EMT. Poté opustí epiteliální vrstvu, projdou bazální membránou a začnou se hromadit v intersticiu tkáně, kde nakonec dochází ke ztrátě i zbylých epiteliálních

znaků a převládne u nich plně fibroblastický fenotyp [24,25].

EMT II. typu byla prokázána např. ve studiích fibrózy ledvin u člověka [26]. Rastaldi et al v souboru 133 pacientů s fibrózou ledvin prokázal tento proces v podstatném počtu vzorků. Průkazu bylo dosaženo dvojitým označováním tubulárních epiteliálních buněk na cytokeratin, vimentin, α -SMA nebo zona occludens 1 (ZO-1). Další studie prokázala EMT u pacientů s Crohnovou chorobou, kde se podílí na fibrotizaci tlustého střeva [27]. Studium EMT II. typu se tak stává nezbytným pro budoucí terapeutický zásah do mechanismu fibrotizace u chronických zánětlivých procesů.

EMT III

Pro karcinomy je charakteristickým rysem nadměrná buněčná proliferace a přítomnost angiogeneze [28]. Jelikož i epiteliální nádorové buňky jsou závislé na přítomnosti bazální membrány, je schopnost jejího překonání nezbytným krokem metastatické kaskády. I tento proces přestupu přes bazální membránu je vícefázový. Prvním krokem je získání nezávislosti na vazbě k bazální membráně a následně na mezibuněčných spojích s okolními buňkami. Získání těchto schopností je podmíněno právě aktivací programu EMT.

Buňky, které získaly schopnost přecházet přes bazální membránu a exprimují mezenchymální markery, jako α -SMA, FSP1, vimentin a desmin, byly prokázány hlavně na okrajích nádoru. Zde tvoří invazivní předvoj a jsou asociovány s tzv. tumor buddingem [2,3,29].

O těchto buňkách se uvažuje jako o těch hlavních, které vstupují do metastatické kaskády, protože získání daných vlastností jim zajišťuje dostatečnou motilitu pro přestup do krevního oběhu (intravazaci). Dále získávají touto změnou dostatečnou mechanickou odolnost, aby vydržely cestu krevním oběhem, kde panují tlaky, pro které nejsou typicky epiteliální buňky stavěny. V neposlední řadě pak je pro šíření nemoci nezbytná schopnost přestupu přes cévní stěnu do parenchymatických orgánů (extravazace), kde vytvářejí mikrometastázy, z kterých se mohou dále vyvinout metastázy [30–32].

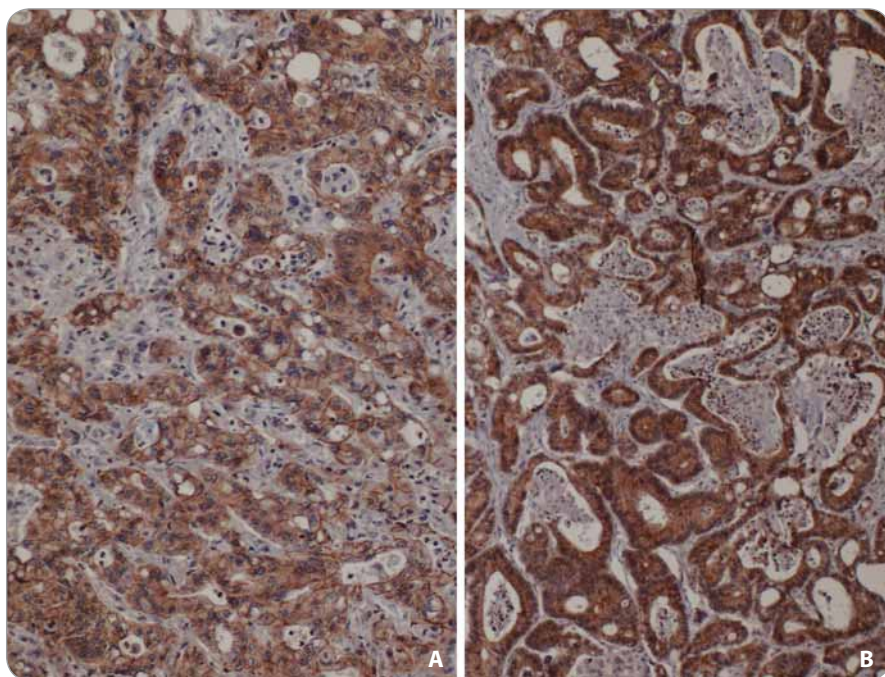
Při histologickém vyšetření metastáz nacházíme buňky karcinomu typicky epiteliálního fenotypu, v převážné většině případů velmi podobné zdrojové nádorové tkáni. Tento fenomén vysvětluje mechanismus MET. MET je velmi pravděpodobně způsobena lokálním mikroprostředím, kde po extravazaci nádorových buněk mezenchymálního fenotypu nejsou již tyto buňky pod vlivem signálů, které byly zodpovědné za indukci EMT v primárním ložisku [33–35]. To naznačuje, že indukce EMT je pravděpodobně centrálně důležitý mechanismus pro progresi karcinomu do metastatického stadia. Nicméně mnoho kroků tohoto mechanického modelu stále vyžaduje přímé experimentální ověření.

Signální dráhy zapojené do EMT v nádorovém onemocnění

I když již bylo množství indukčních a signálních molekul podílejících se na spuštění programu EMT v nádorové tkáni popsáno, celý mechanismus aktivity a průběhu tohoto procesu zůstává nejasný. Nejvíce zvažovaná teorie předpokládá vliv genetických a epigenetických změn v nádorových buňkách na citlivost pro signály indukující EMT. Ty pak přicházejí ve zvýšené míře hlavně z nádorového stromatu.

V řadě karcinomů byly popsány vlivy růstových a transformačních faktorů přicházejících právě z nádorového stromatu, jako HGF, EGF, PDGF a TGF- β . Tyto faktory indukují transkripční faktory jako Snail, Slug, ZEB1 (zinc finger E-box binding homeobox 1), Twist, Goosecoid a FOXC2 [30,36–40]. Každý z těchto transkripčních faktorů může způsobit aktivaci EMT programu. Málokdy jde ale o vliv jednoho z těchto faktorů samotného, mnohem častěji je aktivace multifaktoriální.

Realizace programu je pak závislá na celé řadě intracelulárních signálů. Ty jsou realizovány transdukčními proteiny jako ERK, MAPK, PI3K, Akt, Smads, RhoB, β -catenin, Ras a c-Fos a proteiny buněčné membrány – integriny (hlavně β 4 α 5 β 1 integrin, a α V β 6 integrin) [41]. Aktivace a průběh EMT jsou také usnadněny primárním narušením mezibuněčných spojů a spojů mezi buňkou a ECM. Toho se pak účastní hlavně celá další řada integrinů [41–46].



Obr. 1. Porovnání exprese E-cadherinu v nádorovém parenchymu kolorektálního karcinomu.

A – snížená exprese na periferii tumoru, B – silná exprese v centrální části tumoru

TGF- β

Nejvýznamnějším faktorem v procesu aktivace EMT je TGF- β . Jeho role v nádorových onemocněních není ale jednoduchá. V první fázi funguje jako inhibiční faktor epiteliální buněčné proliferace a induktor apoptózy. V pokročilém epiteliálním nádoru pak má naopak roli pozitivního regulátoru progresu nádoru a metastáz [47–49]. Toto bylo potvrzeno již studiemi *in vitro*, kde bylo prokázáno i spuštění programu EMT [50].

V aktivaci EMT přes TGF- β byly identifikovány dvě základní signální dráhy. První z nich zahrnuje Smad proteiny, které zprostředkovávají TGF- β kroky k vyvolání EMT přes ALK-5 receptor [51–55]. Tato cesta vede k usnadnění motility buňky a navíc inhibiční vliv Smad moduluje účinky příslušných transkripčních faktorů a cytoplazmatických kináz, a tím indukuje autokrinní produkci TGF- β , což vede k zesílení EMT programu [56,57].

Druhá cesta indukce EMT probíhá přes p38 MAPK a RhoA, které vedou opět k autokrinní produkci TGF- β . Na této signální dráze se také podílejí integriny β 1a α V β 6 a Fibulin-5 [56–58]. Některá pozorování navíc potvrdila, že dráhy ERK/MAPK a PI3K/Akt zprostředková-

vají EMT vyvolané mutantním statusem RAS. Takto spuštěný program EMT může být blokován např. MEK1 inhibitory [59,60]. Také onkogen Raf zprostředkovává TGF- β indukovanou EMT, a podporuje tím invazivnost nádorových buněk. V myších modelech karcinomu kůže a lidské rakoviny tlustého střeva absence TGF- β exprese receptoru skutečně významně zlepšovala prognózu [61,62].

Obě tyto dráhy končí aktivací transkripčních faktorů Snail, Slug, Twist, ZEB1 a TCF3 [63], která vede k inhibici exprese E-cadherinu a zvýšené expresi mezenchymálních markerů jako N-cadherin a vimentin, a navíc ke zvýšené produkci matrix-metaloproteináz.

Význam E-cadherinu

Význam ztráty exprese E-cadherinu v nádorových buňkách pro aktivaci EMT programu byla potvrzena již v mnoha studiích (obr. 1) [64,65]. Pokud zůstává komplex E-cadherin v buněčné membráně, je potlačena buněčná proliferace a buňky si zachovávají epiteliální fenotyp. Naopak, pokud je z buněčné membrány E-cadherin uvolněn, je uvolněn do cytoplazmy také β -catenin, jenž se následně cytoplazmou přesouvá

do jádra. Tam pak působí jako transkripční faktor. S tímto přesunem koreluje i změna fenotypu z epiteliálního na mezenchymální [66]. Akumulace β -catenin v jádru spojená se ztrátou E-cadherinu koreluje se vznikem invazivního fenotypu a vstupem buňky do programu EMT. Buňky, jež ztrácejí E-cadherin ze svého buněčného povrchu, se tak stávají citlivějšími na impulzy růstových faktorů vedoucí ke spuštění EMT [67].

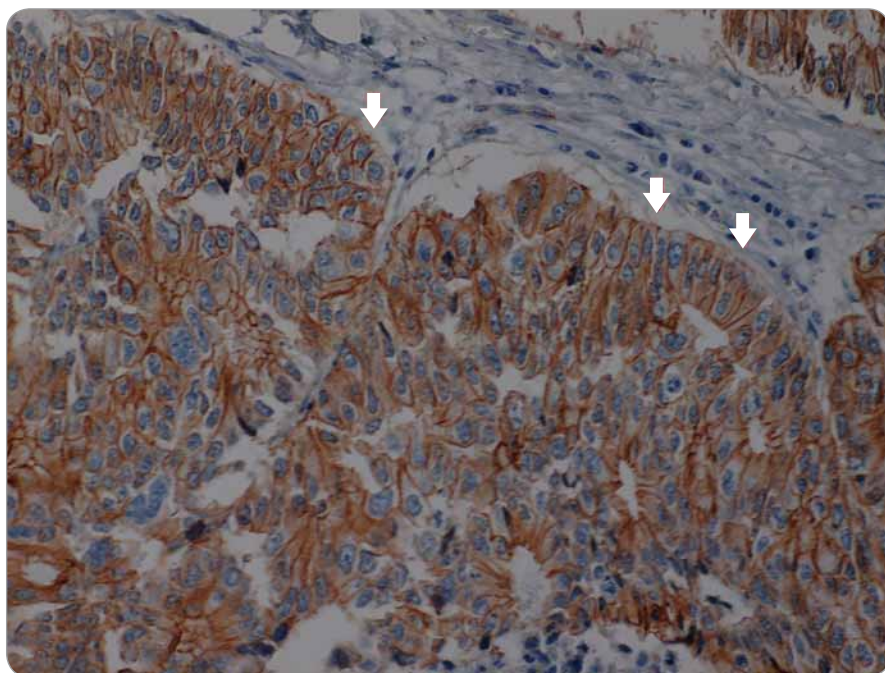
Některé studie prokázaly, že epigenetická regulace aktivity E-cadherinu a β -catenin je důležitá při stanovení metastatického potenciálu rakovinných buněk [68–71]. Hladiny exprese E-cadherinu jsou odlišné v různých lidských nádorech. Důležitou roli hrají nejen hladiny exprese, ale také mutace genu pro E-cadherin, které byly identifikovány v různých nádorových buňkách, častěji pak u nádorů agresivních a metastatických [68–70].

Význam ztráty E-cadherinu pro proces EMT je dobře ilustrován několika EMT vyvolávajícími transkripčními faktory, které usnadňují akvizici mezenchymálního fenotypu, jako je Snail a Slug, ZEB1, SIP1 a E12 (také známý jako E47-E2A).

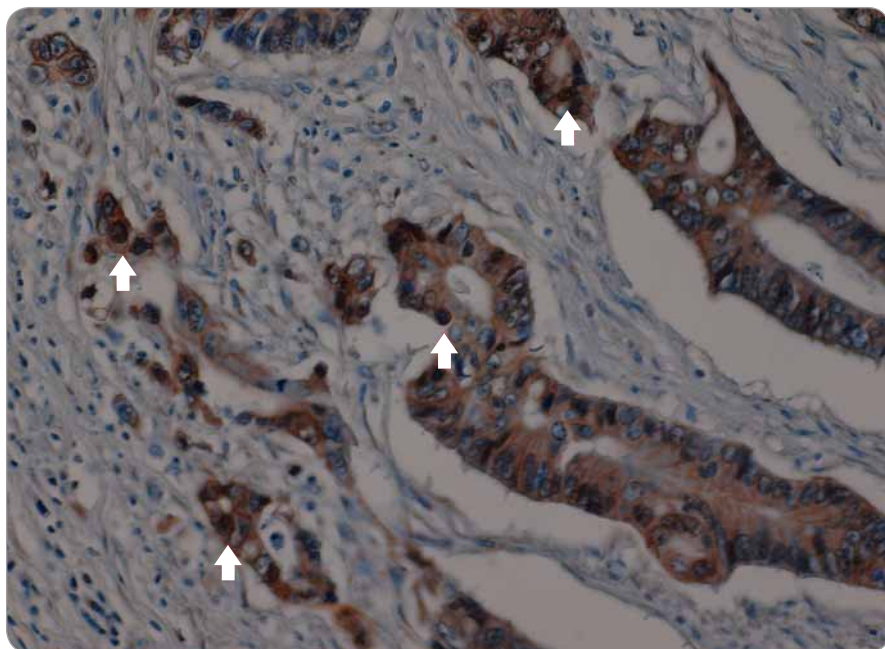
Tyto transkripční faktory jsou indukované TGF- β a jednou exprimované potlačují expresi E-cadherinu. Ztráta E-cadherinu podporuje Wnt signalizaci a je spojena s vysokou úrovní Snail v jádru [72]. SIP1 potlačuje expresi E-cadherinu a váže se spolu se Snail na promotor E-cadherinu. Exprese Snail a E-cadherinu je nepřímo úměrná prognóze u pacientů, kteří trpí karcinodem prsu nebo spinocelulárním karcinodem dutiny ústní [72,73].

Notch

Signální dráha Notch je další drahou zapojenou do procesu aktivace EMT. Jedná se o hlavní dráhu řady buněčných procesů, vč. apoptózy, schopnosti migrace, invaze a angiogeneze [74,75]. Aktivace této dráhy začíná aktivací receptoru Notch ligandem (Jagged, Delta), který způsobí proteolytické rozštěpení receptoru, kdy intracelulární část receptoru působí jako transkripční aktivátor. V mnoha nádorových onemocněních byla popsána zvýšená exprese receptoru Notch [76]. Výsledkem je aktivace



Obr. 2. Membránová exprese β -catenin v nádorové tkáni kolorektálního karcinomu centrální části tumoru. Minimální jaderná exprese (šípky).



Obr. 3. Zvýšená jaderná exprese (translokace) β -catenin v nádorové tkáni kolorektálního karcinomu periferní části tumoru (šípky).

EMT pomocí transkripčního faktoru Snail [77]. Aktivace EMT touto cestou byla popsána hlavně v případech hypoxií indukovanou EMT [78].

WNT/ β -catenin

Signální dráha Wnt hraje také jednu z hlavních rolí v celé řadě vývojových

procesů. Mezi hlavní patří gastrulace, buněčná polarita, organogeneze, osové formování a další [79]. Centrálním regulátorem této dráhy je β -catenin, protein ukotvený do E-cadherinu v buněčné membráně. Aktivace Wnt jeho ligandy vede k inhibici aktivity komplexu zodpovědného za odbourávání

β -catenin, a tím k jeho navýšení v cytoplasmě, což vede k jeho translokaci do jádra, kde reguluje expresi cílových genů Wnt [80]. Kromě toho tato dráha může zkrříženě aktivovat dráhu TGF- β , Notch a CTGF (connective tissue growth factor). Translokace β -catenin (obr. 2, 3) do jádra, kde působí jako transkripční faktor na cílové geny, které jsou zodpovědné za zvýšení invazivity, schopnosti migrace a buněčné proliferace, je jedním z hlavních mechanismů aktivace programu EMT [81].

Hedgehog

Signální dráha Hedgehog (Hh) je nezbytná pro celou řadu procesů v embryogenezi, nejvíce se pak podílí na buněčném růstu, buněčné proliferaci, diferenciaci a organogenezi. Ve zdravé dospělé tkáni je pak zásadní pro udržování procesů v populaci kmenových buněk, buněčné opravě a regeneraci [82]. Tato dráha je aktivována pomocí peptidových ligandů nazývaných Hedgehog, z nichž jsou dosud popsány tři homology a dva transmembránové receptory (Ptch a SMO). Hypoxie aktivuje signální dráhu Hh zvýšením exprese SMO [83].

MiRNA a EMT

MiRNA jsou malé nekódující RNA dlouhé 19–24 nukleotidů, které posttranskripčně kontrolují genovou expresi degradací mRNA nebo inhibicí translace. V posledních letech byl prokázán velký význam množství různých miRNA v procesu nádorového onemocnění. Zkoumán byl také vliv těchto molekul na program EMT.

Nejvíce byl prozkoumán vliv miRNA rodiny miRNA200 [84]. Například jedním z cílů miRNA200c a miRNA200b jsou transkripční faktory ZEB1 a ZEB2, jejichž inaktivace touto cestou vede ke stabilizaci epiteliálního fenotypu a inhibici aktivace EMT. MiRNA205 přímo inhibuje molekuly kaskády TGF- β . V karcinomu prsu ztráta miRNA200 koreluje se zvýšenou expresí vimentinu a snížením hladiny E-cadherinu v nádorových buňkách [84–88]. Na druhou stranu vliv těchto miRNA a jejich ektopická produkce se pravděpodobně podílí na MET, tedy návratu fenotypu nádorové buňky k fenotypu epiteliálnímu.

To prokázala např. studie porovnávající miRNA200 a miRNA141 v tkáni kolorektálního karcinomu a tkáni korelujících jaterních metastáz. Oproti centru ložisek byla exprese těchto miRNA na invazivním čele potlačena. Tento vliv miRNA na program EMT z nich dělá velmi významný potenciální klinický cíl. Kromě výše popsaných miRNA se na inhibici EMT podílejí také další – miRNA34, 137, 138, 212, 30b a 101 [84,87–89].

Naopak u mnohých miRNA byl prokázán zase prometastatický vliv. Zvýšená aktivita programu EMT asociovaného s TGF- β byla nalezena při zvýšené expresi miRNA21 a 31 [90–91]. U miRNA21 byla prokázána i signifikantně zhoršená prognóza. Naproti tomu u miRNA31 bylo pozorováno častější metastatické šíření lymfatickým systémem. MiRNA9 inhibuje přímo expresi E-cadherinu. Další prometastatické miRNA jsou miRNA130b, 29a a 103/107, u nichž bylo také pozorováno zvýšení znaků EMT v tkáni [90–94].

EMT a léková rezistence

Rezistence k cytostatikům je jedním z nejzávažnějších problémů moderní onkologie. V poslední době se množí důkazy, že proces EMT se podílí i na vývoji chemorezistence nádorových buněk. Například buněčné řady oxaliplatin rezistentních nádorových buněk vykazují znaky mezenchymálního fenotypu (pokles exprese E-cadherinu a zvýšení exprese vimentinu) [95]. Podobně zvýšení Snail a TGF- β v nádorových buňkách vedlo k zvýšení rezistence na 5-fluorouracil. Domněnku pak potvrzuje zjištění, že miR200c, výrazný inhibitor EMT, zvyšuje chemosenzitivitu [96,97].

Na druhou stranu bylo potvrzeno v nádoře u nemocných podstupujících neoadjuvantní léčbu, že v jejich biopstických vzorcích byly popsány změny charakteru EMT, tzn. vyvíjela se v nich rezistence k léčbě [98].

Role EMT v rezistenci k léčbě není ale omezená jen na cytostatika. Například v buněčných liniích pankreatických a kolorektálních nádorových buněk rezistentních k cílené léčbě byla potvrzena vyšší exprese proteinů asociovaných s EMT programem – vimentin, ZEB1 a Snail. V buňkách s epiteliálním fenotypem je až 7× vyšší citlivost k léčbě

než v těch, které prošly programem EMT a vykazují mezenchymální znaky [99].

I přes to, že není jasný mechanismus aktivace EMT v průběhu léčby, je zvažováno několik možných mechanismů. Nejpravděpodobnější se zdá být teze nádorových kmenových buněk. EMT produkuje buňky, které mají některé z jejích parametrů [100]. Nádorové kmenové buňky (cancer stem cells – CSC) jsou vysoce chemorezistentní buňky schopné sebeobnovy, které zůstávají dlouhodobě v G0 fázi buněčného cyklu. Jejich rezistence je způsobena několika mechanismy – minimální vstupování do buněčného cyklu, vysoce efektivní proteiny DNA oprav a vysoce aktivní MDMT systém [100,101].

Možnosti léčebného ovlivnění EMT

Poznání procesu EMT vede nejen k odhalování molekulárních mechanismů v nádorové tkáni, ale také nastiňuje nové možné cíle protinádorové terapie. Možnost zásahu do tohoto specifického programu je slibná jednak z důvodu ovlivnění metastatického potenciálu nádoru, jednak možností ovlivnění chemosenzitivity onemocnění.

Již byly provedeny první pokusy o ovlivnění programu EMT. Jedním z prvních bylo podání molekul ovlivňujících expresi E-cadherinu. Mezi tyto molekuly patří např. metotrexát, u kterého byl tento efekt pozorován. Další molekuly se připravují. Zasažení do přímé aktivace EMT je velmi náročné, neboť se jedná o transkripční faktory. Slibnou cestou se jeví spíše ovlivnění hladin miRNA [102].

Další možnou metodou ovlivnění EMT se zdá být T lymfocyty mediovaná imunoterapie. Brachyury je člen T-box transkripčního faktoru (rodina), spouštěč EMT programu, na který byla připravena vakcína, která nyní vstoupila do I. fáze klinického testování [103,104].

Nejvíce zkoumanou a testovanou cestou je zacílení na receptory extracelulárního signálu vedoucího k aktivaci EMT, např. inhibitory ALK5, MEK a SRC. Další cestou je pak ovlivnění cyklooxygenázy-2 (např. celecoxib), které může ovlivnit hypoxii nebo EGF aktivovaný proces EMT [105–107].

Jak je patrné, možnosti terapeutického ovlivnění EMT jsou široké a agens zasahujících do tohoto programu bude přibývat. Problémem však zůstává také správné načasování této terapie, neboť v různých situacích může být dopad takové léčby rozdílný. Během počáteční fáze onemocnění může léčba způsobit diferenciaci mezenchymálních buněk v nádoru. V pozdější fázi pak stejná léčba může uspišit proces MET, a tím růst již přítomných metastatických ložisek.

Závěr

Jak je z výše zmíněného patrné, proces EMT hraje u nádorového onemocnění ústřední roli v procesu metastazování a získávání odolnosti k systémové onkologické léčbě. Vazbu má také k dalším negativním prognostickým faktorům, jako tumor budding, volné nádorové cirkulující buňky a obnově CSC. Stále ještě víme velmi málo o tomto fyziologickém jevu, který, pokud se dá do služeb nádorového onemocnění, je víceméně zodpovědný za hlavní pochody, které vedou k ohrožení pacienta na životě – selhání léčby a metastatické šíření. Příprava léčebných agens zasahujících do tohoto programu tak velmi pravděpodobně rozšíří armamentarium klinických onkologů a povede k omezeným schopnostem nádoru diseminovat.

Literatura

1. Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Epidemiology of cancers with implemented screening programmes in an international comparison. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 2): 2S40–2S48. doi: 10.14735/amko20142S40.
2. Yeatman TJ, Nicolson GL. Molecular basis of tumor progression: mechanisms of organ-specific tumor metastasis. *Semin Oncol* 1993; 20(3): 256–263.
3. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1420–1428. doi: 10.1172/JCI39104.
4. Chui MH. Insights into cancer metastasis from a clinicopathologic perspective: epithelial-mesenchymal transition is not a necessary step. *Int J Cancer* 2013; 132(7): 1487–1495. doi: 10.1002/ijc.27745.
5. Wan L, Pantel K, Kang Y. Tumormetastasis: moving new biological insights into the clinic. *Nat Med* 2013; 19(11): 1450–1464. doi: 10.1038/nm.3391.
6. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7(2): 131–142.
7. Hay ED. An overview of epithelial-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)* 1995; 154(1): 8–20.
8. Hay ED. The mesenchymal cell, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms that create it. *Dev Dyn* 2005; 233(3): 706–720.
9. Heisenberg CP, Solnica-Krezel L. Back and forth between cell fate specification and movement during ver-

- tebrate gastrulation. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18(4): 311–316. doi: 10.1016/j.cdev.2008.07.011.
10. Solnica-Krezel L. Conserved patterns of cell movements during vertebrate gastrulation. *Curr Biol* 2005; 15(6): 213–228.
11. Tucker RP. Neural crest cells: a model for invasive behavior. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(2): 173–177.
12. Duband JL, Thiery JP. Appearance and distribution of fibronectin during chick embryo gastrulation and neurulation. *Dev Biol* 1982; 94(2): 337–350.
13. Mercado-Pimentel ME, Runyan RB. Multiple transforming growth factor-beta isoforms and receptors function during epithelial-mesenchymal cell transformation in the embryonic heart. *Cells Tissues Organs* 2007; 185(1–3): 146–156.
14. Inai K, Norris RA, Hoffman S et al. BMP-2 induces cell migration and periostin expression during atrioventricular valvulogenesis. *Dev Biol* 2008; 315(2): 383–396. doi: 10.1016/j.ydbio.2007.12.028.
15. Lieber S, Cattelino A, Gallini R et al. Beta-catenin is required for endothelial-mesenchymal transformation during heart cushion development in the mouse. *J Cell Biol* 2004; 166(3): 359–367.
16. Chen YH, Ishii M, Sucov HM et al. Msx1 and Msx2 are required for endothelial-mesenchymal transformation of the atrioventricular cushions and patterning of the atrioventricular myocardium. *BMC Dev Biol* 2008; 8: 75. doi: 10.1186/1471-213X-8-75.
17. Romano LA, Runyan RB. Slug is an essential target of TGFbeta2 signaling in the developing chicken heart. *Dev Biol* 2000; 223(1): 91–102.
18. Thiery JP, Acloque H, Huang RY et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139(5): 871–890. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.007.
19. Strutz F, Okada H, Lo CW et al. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J Cell Biol* 1995; 130(2): 393–405.
20. Okada H, Danoff TM, Kalluri R et al. Early role of Fsp1 in epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol* 1997; 273(4 Pt 2): F563–F574.
21. Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med* 2007; 13(8): 952–961.
22. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(35): 13180–13185.
23. Rastaldi MP, Ferrario F, Giordano L et al. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int* 2002; 62(1): 137–146.
24. Zeisberg M, Yang C, Martino M et al. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2007; 282(32): 23337–23347.
25. Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H et al. BMP-7 counteracts TGFbeta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 2003; 9(7): 964–968.
26. Rastaldi MP, Ferrario F, Giordano L et al. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies. *Kidney Int* 2002; 62(1): 137–146.
27. Bataille F, Rohrmeier C, Bates R et al. Evidence for a role of epithelial mesenchymal transition during pathogenesis of fistulae in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(11): 1514–1527. doi: 10.1002/ibd.20590.
28. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57–70.
29. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(6): 442–454.
30. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008; 14(6): 818–829. doi: 10.1016/j.devcel.2008.05.009.
31. Fidler IJ, Poste G. The „seed and soil“ hypothesis revisited. *Lancet Oncol* 2008; 9(8): 808. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70201-8.
32. Brabletz T, Jung A, Reu S et al. Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(18): 10356–10361.
33. Zeisberg M, Shah AA, Kalluri R. Bone morphogenic protein-7 induces mesenchymal to epithelial transition in adult renal fibroblasts and facilitates regeneration of injured kidney. *J Biol Chem* 2005; 280(9): 8094–8100.
34. Jechlinger M, Grunert S, Beug H. Mechanisms in epithelial plasticity and metastasis: insights from 3D cultures and expression profiling. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7(4): 415–432.
35. Bissell MJ, Radisky DC, Rizki A et al. The organizing principle: microenvironmental influences in the normal and malignant breast. *Differentiation* 2002; 70(9–10): 537–546.
36. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(6): 442–454.
37. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113(6): 685–700.
38. Niessen K, Fu Y, Chang L et al. Slug is a direct Notch target required for initiation of cardiac cushion cellularization. *J Cell Biol* 2008; 182(2): 315–325. doi: 10.1083/jcb.200710067.
39. Medici D, Hay ED, Olsen BR. Snail and Slug promote epithelial-mesenchymal transition through beta-catenin-T-cell factor-4-dependent expression of transforming growth factorbeta3. *Mol Biol Cell* 2008; 19: 4875–4887.
40. Kokudo T, Suzuki Y, Yoshimatsu Y et al. Snail is required for TGF[beta]-induced endothelial-mesenchymal transition of embryonic stem cell-derived endothelial cells. *J Cell Sci* 2008; 121(Pt 20): 3317–3324. doi: 10.1242/jcs.028282.
41. Tse JC, Kalluri R. Mechanisms of metastasis: epithelial-to-mesenchymal transition and contribution of tumor microenvironment. *J Cell Biochem* 2007; 101(4): 816–829.
42. Gupta PB, Mani S, Yang J et al. The evolving portrait of cancer metastasis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; 70: 291–297.
43. Yang J, Mani SA, Weinberg RA. Exploring a new twist on tumor metastasis. *Cancer Res* 2006; 66(9): 4549–4552.
44. Mani SA, Yang J, Brooks M et al. Mesenchyme Forkhead 1 (FOXO2) plays a key role in metastasis and is associated with aggressive basal-like breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(24): 10069–10074.
45. Mani SA, Guo W, Liao MJ et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133(4): 704–715. doi: 10.1016/j.cell.2008.03.027.
46. Hartwell KA, Muir B, Reinhardt F et al. The Spemann organizer gene, Goosecoid, promotes tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(50): 18969–18974.
47. Bierie B, Moses HL. Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(7): 506–520.
48. Oft M, Heider KH, Beug H. TGFbeta signaling is necessary for carcinoma cell invasiveness and metastasis. *Curr Biol* 1998; 8(23): 1243–1252.
49. Hata A, Shi Y, Massague J. TGF-beta signaling and cancer: structural and functional consequences of mutations in Smads. *Mol Med Today* 1998; 4(6): 257–262.
50. Song J. EMT or apoptosis: a decision for TGF-beta. *Cell Res* 2007; 17(4): 289–290.
51. Miyazono K, ten Dijke P, Heldin CH. TGF-beta signaling by Smad proteins. *Adv Immunol* 2000; 75: 115–157.
52. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29(2): 117–129.
53. Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390(6659): 465–471.
54. Roberts AB, Tian F, Byfield SD et al. Smad3 is key to TGFbeta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition, fibrosis, tumor suppression and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17(1–2): 19–27.
55. Piek E, Moustakas A, Kurisaki A et al. TGF-(beta) type I receptor/ALK-5 and Smad proteins mediate epithelial to mesenchymal transdifferentiation in NMuMG breast epithelial cells. *J Cell Sci* 1999; 112(Pt 24): 4557–4568.
56. Bhowmick NA, Ghiasi M, Bakin A et al. Transforming growth factor-beta1 mediates epithelial to mesenchymal transdifferentiation through a RhoA-dependent mechanism. *Mol Biol Cell* 2001; 12(1): 27–36.
57. Saika S, Ikeda K, Yamanaka O et al. Transient adenoviral gene transfer of Smad7 prevents injury-induced epithelial-mesenchymal transition of lens epithelium in mice. *Lab Invest* 2004; 84(10): 1259–1270.
58. Bhowmick NA, Zent R, Ghiasi M et al. Integrin beta 1 signaling is necessary for transforming growth factor-beta activation of p38MAPK and epithelial plasticity. *J Biol Chem* 2001; 276(50): 46707–46713.
59. Lee YH, Albig AR, Maryann R et al. Fibulin-5 initiates epithelial-mesenchymal transition (EMT) and enhances EMT induced by TGF-beta in mammary epithelial cells via a MMP-dependent mechanism. *Carcinogenesis* 2008; 29(12): 2243–2251. doi: 10.1093/carcin/bgn199.
60. Janda E, Lehmann K, Killisch I et al. Ras and TGF[beta] cooperatively regulate epithelial cell plasticity and metastasis: dissection of Ras signaling pathways. *J Cell Biol* 2002; 156(2): 299–313.
61. Cui W, Fowlis DJ, Bryson S et al. TGFbeta1 inhibits the formation of benign skin tumors, but enhances progression to invasive spindle carcinomas in transgenic mice. *Cell* 1996; 86(4): 531–542.
62. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(16): 1196–1206.
63. Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R et al. TGF-beta signaling end epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(1): 76–84. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835b6371.
64. Tepass U, Truong K, Godt D et al. Cadherins in embryonic and neural morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 1(2): 91–100.
65. Edelman GM, Gallin WJ, Delouree A et al. Early epochal maps of two different cell adhesion molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80(14): 4384–4388.
66. Gottardi CJ, Wong E, Gumbiner BM. E-cadherin suppresses cellular transformation by inhibiting beta-catenin signaling in an adhesion-independent manner. *J Cell Biol* 2001; 153(5): 1049–1060.
67. Kim K, Lu Z, Hay ED. Direct evidence for a role of beta-catenin/LEF-1 signaling pathway in induction of EMT. *Cell Biol Int* 2002; 26(5): 463–476.
68. Muta H, Noguchi M, Kanai Y et al. E-cadherin gene mutations in signet ring cell carcinoma of the stomach. *Jpn J Cancer Res* 1995; 87(8): 843–848.
69. Saito A, Kanai Y, Maesawa C et al. Disruption of E-cadherin-mediated cell adhesion systems in gastric cancers in young patients. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90(9): 993–999.
70. Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* 1998; 153(2): 333–339.
71. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1198(1): 11–26.
72. Blanco MJ, Moreno-Bueno G, Sarrio D et al. Correlation of Snail expression with histological grade and lymph node status in breast carcinomas. *Oncogene* 2002; 21(20): 3241–3246.
73. Yokoyama K, Kamata N, Hayashi E et al. Reverse correlation of E-cadherin and snail expression in oral squamous cell carcinoma cells in vitro. *Oral Oncol* 2001; 37(1): 65–71.
74. Miele L, Golde T, Osborne B et al. NOTCH signaling in cancer. *Curr Mol Med* 2006; 6(8): 905–918.

75. Miele L, Miao H, Nickoloff BJ et al. NOTCH signaling as a novel cancer therapeutic target. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6(4): 313–323.
76. Penton AL, Leonard LD, Spinner NB et al. Notch signaling in human development and disease. *Semin Cell Dev Biol* 2012; 23(4): 450–457. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.01.010.
77. Wang T, Xuan X, Pian L et al. Notch-1-mediated esophageal carcinoma EC-9706 cell invasion and metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition through Snail. *Tumour Biol* 2014; 35(2): 1193–1201.
78. Ishida T, Hijioka H, Kume K et al. Notch signaling induces EMT in OSCC cell lines in a hypoxic environment. *Oncol Lett* 2013; 6(5): 1201–1206.
79. Nusse R, Fuerer C, Ching W et al. Wnt signaling and stem cell control. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2008; 73: 59–66. doi: 10.1101/sqb.2008.73.035.
80. Clevers H, Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell* 2012; 149(6): 1192–1205. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.012.
81. Guo J, Fu Z, Wei J et al. PRRX1 promotes epithelial-mesenchymal transition through the Wnt/beta-catenin pathways in gastric cancer. *Med Oncol* 2015; 32(1): 393. doi: 10.1007/s12032-014-0393-x.
82. Beachy PA, Karhadkar SS, Berman DM et al. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature* 2004; 432(7015): 324–331.
83. Lei J, Ma J, Ma Q et al. Hedgehog signaling regulates hypoxia induced epithelial to mesenchymal transition and invasion in pancreatic cancer cells via a ligand-independent manner. *Mol Cancer* 2013; 12: 66. doi: 10.1186/1476-4598-12-66.
84. Cano A, Nieto MA. Non-coding RNAs take centre stage in epithelial-to-mesenchymal transition. *Trends Cell Biol* 2008; 18(8): 357–359. doi: 10.1016/j.tcb.2008.05.005.
85. Christoffersen NR, Silahtaroglu A, Orom UA et al. MiR-200b mediates post-transcriptional repression of ZFH18. *RNA* 2007; 13(8): 1172–1178.
86. Park SM, Gaur AB, Lengyel E et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev* 2008; 22(7): 894–907. doi: 10.1101/gad.1640608.
87. Gregory PA, Bert AG, Paterson EL et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10(5): 593–601. doi: 10.1038/ncb1722.
88. Burk U, Schubert J, Wellner U et al. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells. *EMBO Rep* 2008; 9(6): 582–589. doi: 10.1038/embor.2008.74.
89. Bracken CP, Gregory PA, Kolesnikoff N et al. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2008; 68(19): 7846–7854. doi: 10.1158/0008-5472.CCR-08-1942.
90. Camps C, Buffa FM, Colella S et al. hsa-miR-210 is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(5): 1340–1348. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1755.
91. Fu X, Han Y, Wu Y et al. Prognostic role of microRNA-21 in various carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(11): 1245–1253. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02535.x.
92. Mei M, Ren Y, Zhou X et al. Downregulation of miR-21 enhances chemotherapeutic effect of taxol in breast carcinoma cells. *Technol Cancer Res Treat* 2010; 9(1): 77–86.
93. Iorio MV, Casalini P, Piovano C et al. MicroRNA-205 regulates HER3 in human breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69(6): 2195–2200. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2920.
94. Kumarswamy R, Mudduluru G, Ceppi P et al. MicroRNA-30a inhibits epithelial-to-mesenchymal transition by targeting Snail and is downregulated in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2012; 130(9): 2044–2053. doi: 10.1002/ijc.26218.
95. Yang AD, Fan F, Camp ER. Chronic oxaliplatin resistance induces epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2006; 12(14 Pt 1): 4147–4753.
96. Papageorgis P, Cheng K, Ozturk S et al. Smad4 inactivation promotes malignancy and drug resistance of colon cancer. *Cancer Res* 2011; 71(3): 998–1008. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3269.
97. Hoshinono H, Miyoshi N, Nagai K et al. Epithelial-mesenchymal transition with expression of SNAIL-induced chemoresistance in colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390(3): 1061–1065. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.10.117.
98. Chen X, Wang Y, Xia H et al. Loss of E-cadherin promotes the growth, invasion and drug resistance of colorectal cancer cells and is associated with liver metastasis. *Mol Biol Rep* 2012; 39(6): 6707–6714. doi: 10.1007/s11033-012-1494-2.
99. Buck E, Eyzaguirre A, Barr S et al. Loss of homotypic cell adhesion by epithelial-mesenchymal transition or mutation limits sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibition. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(2): 532–541.
100. Trumpp A, Wiestler OD. Mechanisms of disease: cancer stem cells – targeting the evil twin. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(6): 337–347. doi: 10.1038/ncponc1110.
101. Fan CW, Chen T, Shang YN et al. Cancer-initiating cells derived from human rectal adenocarcinoma tissues carry mesenchymal phenotypes and resist drug therapies. *Cell Death Dis* 2013; 4: e828. doi: 10.1038/cddis.2013.337.
102. Hirano T, Satow R, Kato A et al. Identification of novel small compounds that restore E-cadherin expression and inhibit tumor cell motility and invasiveness. *Biochem Pharmacol* 2013; 86(10): 1419–1429. doi: 10.1016/j.bcp.2013.09.001.
103. Fernando RI, Litzinger M, Trono P et al. The T-box transcription factor Brachyury promotes epithelial-mesenchymal transition in human tumor cells. *J Clin Invest* 2010; 120(2): 533–544. doi: 10.1172/JCI38379.
104. Roselli M, Fernando RI, Guadagni F et al. Brachyury, a driver of the epithelial-mesenchymal transition, is overexpressed in human lung tumors: an opportunity for novel interventions against lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18(14): 3868–3879. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3211.
105. Chua KN, Sim WJ, Racine V et al. A cell-based small molecule screening method for identifying inhibitors of epithelial-mesenchymal transition in carcinoma. *PLoS One* 2012; 7(3): e33183. doi: 10.1371/journal.pone.0033183.
106. Flanagan SA, Pitts TM, Newton TP et al. Overcoming IGF1R/1R resistance through inhibition of MEK signaling in colorectal cancer models. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6219–6129. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0145.
107. Bocca C, Bozzo F, Cannito S et al. Celecoxib inactivates epithelial-mesenchymal transition stimulated by hypoxia and/or epidermal growth factor in colon cancer cells. *Mol Carcinog* 2012; 51(10): 783–795.

Možnosti chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty

Options of Chemotherapy in the Treatment of Prostate Cancer

Richter I.^{1,2}, Dvořák J.², Bartoš J.¹

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

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

Souhrn

Východiska: Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologické onemocnění u mužů. V léčebném algoritmu karcinomu prostaty má své místo i systémová chemoterapie. Její uplatnění je hlavně v léčbě metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC). Možností je ale i její aplikace v léčbě hormonálně senzitivního pokročilého onemocnění na podkladě výsledků recentně publikovaných klinických studií. **Cíl:** Cílem přehledového článku je pohled na aktuální možnosti chemoterapie u karcinomu prostaty. **Výsledky:** V léčbě mCRPC je standardním lékem od roku 2004 v 1. linii docetaxel, který jako první lék prokázal prodloužení celkového přežití na podkladě klinických studií TAX 327 a SWOG 9916. Ve 2. linii léčby mCRPC je k dispozici kabazitaxel, který prokázal prodloužení celkového přežití ve srovnání s mitoxantronem v klinické studii TROPIC. Kromě chemoterapie se v léčbě mCRPC uplatňují i nové možnosti cílené hormonální léčby, podání radia-223 či možnosti imunoterapie. Diskutovanou otázkou je nalezení optimální sekvence jednotlivých léčebných postupů. U pacientů s pokročilým hormon senzitivním karcinomem prostaty je indikovaná androgen deprivační terapie (ADT). Podle nedávno publikovaných studií CHAARTED a STAMPEDE prokázal docetaxel v kombinaci s ADT delší celkové přežití než samotná ADT. V České republice je ale tato indikace zatím off-label. Indikace chemoterapie u lokalizovaného karcinomu prostaty po radikální prostatektomii či radioterapii nepatří mezi léčebné standardy.

Klíčová slova

karcinom prostaty – metastázy – chemoterapie – docetaxel – kabazitaxel

Summary

Background: Prostate cancer is one of the most common malignancies in men. Chemotherapy has an important role in the management of prostate cancer, especially for the treatment of castrate resistant prostate cancer (mCRPC). According to recently published studies, chemotherapy can also be used to treat advanced hormone sensitive disease. **Aim:** The aim of this report is to review the currently available options for chemotherapy of prostate cancer. **Results:** Docetaxel is a chemotherapeutic agent used for standard treatment of mCRPC as 1st line therapy. In TAX 327 and SWOG 9916 studies reported in 2004, docetaxel, the first cytostatic agent indicated for this disease, prolonged overall survival. As a 2nd line mCRPC treatment, cabazitaxel resulted in longer overall survival than mitoxantrone, according to the results of the TROPIC study. Targeted hormone treatment, radium-223 irradiation, and immunotherapy are other treatment options for patients with mCRPC. Currently, the main focus is to develop an optimal sequence of treatments. Standard androgen deprivation therapy (ADT) is the standard option for patients with advanced hormone sensitive prostate cancer. According to recently published studies (CHAARTED, STAMPEDE), docetaxel with ADT increases overall survival in this group of patients. In the Czech Republic, this option is still off-label. Chemotherapy is not indicated in patients with early prostate cancer after radical prostatectomy or radiotherapy.

Key words

prostate cancer – metastasis – chemotherapy – docetaxel – cabazitaxel

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 recommendation 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: 9. 5. 2016

Přijato/Accepted: 6. 6. 2016

doi: 10.14735/amko201728

Úvod

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější onkologická onemocnění u mužů [1]. V systémové léčbě karcinomu prostaty má svůj význam i chemoterapie, kde došlo v poslední době k vývoji poznatků nejenom v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC), ale i u hormonálně senzitivního onemocnění. Přehledový článek předkládá aktuální možnosti chemoterapie u tohoto závažného onemocnění.

Chemoterapie mCRPC

Metastatický karcinom prostaty je prakticky vždy zpočátku hormonálně senzitivní onemocnění. Postupem času dochází k poklesu účinku na primární hormonální léčbu, i přes kastroční hodnoty testosteronu. Onemocnění definujeme jako CRPC [2]. Po selhání účinku primární hormonální manipulace se u pacientů indikovala systémová chemoterapie [3,4]. Mezi prvními hodnocenými cytostatiky v léčbě mCRPC byl mitoxantron, který s prednisonem prokázal zlepšení kvality života a měl významnější vliv na symptomatologii onemocnění než samotný prednison. Léčba mitoxantronem ale neměla vliv na celkové přežití (overall survival – OS) pacientů [5]. Až v roce 2004 byly publikovány dvě klinické studie TAX 327 a SWOG 9916, které prokázaly významné prodloužení OS. Obě studie hodnotily jako nové cytostatikum docetaxel, který se stal následně standardem léčby v kombinaci s prednisonem v 1. linii léčby mCRPC [6,7]. Méně často je v literatuře uváděna klinická studie, která srovnávala doceta-

xel v dávce 50 mg/m² ve 2týdenním režimu a docetaxel ve standardní dávce 75 mg/m² ve 3týdenním režimu, vše v kombinaci s prednisonem. Celkem bylo hodnoceno 361 mužů s mCRPC. Při mediánu sledování 18 měsíců bylo prokázáno významně delší OS u pacientů s 2týdenním podáváním docetaxelu (19,5 vs. 17,0 měsíce; $p = 0,02$). Dvoutýdenní režim také prokázal nižší výskyt neutropenie stupně III a IV než 3týdenní režim [8]. Další linie léčby po docetaxelu nebyly dlouho standardně definované. Proběhlo několik klinických studií, které hodnotily přínos paklitaxelu, etopozidu, satraplatiny a jiných, ale bez prodloužení OS [9,10]. Často používaným lékem v minulých letech byl i vinorelbin v kombinaci s hydrokortizonem. Byl zjištěn jeho příznivý vliv hlavně na relativně rychlý nástup klinického efektu, i když bez prodloužení OS [11]. V ČR také patřilo použití vinorelbínu v kombinaci s hydrokortizonem k oblíbenému léčebnému postupu po selhání terapie docetaxelem [12]. V roce 2010 byly publikovány výsledky randomizované klinické studie fáze III, která hodnotila kabazitaxel a mitoxantron v kombinaci s prednisonem u 755 pacientů s mCRPC, kteří byli předléčení docetaxelem. Studie prokázala významné prodloužení OS u pacientů léčených kabazitaxelem (15,1 vs. 12,7 měsíce), byla popsána 30% redukce relativního rizika úmrtí (hazard ratio – HR 0,7; 95% CI 0,59–0,83; $p < 0,0001$) [13]. Na podkladě těchto prezentovaných dat byl kabazitaxel schválen k léčbě mCRPC u nemocných po předchozí terapii docetaxelem. Zpočátku byla jeho aplikace schválena plátcí zdravotní péče jenom pro nemocné s progresí buď při tera-

pii docetaxelem, nebo do tří měsíců od ukončení léčby docetaxelem. V současné době již toto omezení není v aktuální úhradové vyhlášce. V roce 2013 byla publikována další analýza dat ze studie TROPIC, která hodnotila 2leté OS u pacientů léčených kabazitaxelem nebo mitoxantronem. Podle Kaplan-Meierovy analýzy bylo OS delší než 2 roky u 27 % (95% CI 23–32 %) pacientů léčených kabazitaxelem a u 16 % (95% CI 12–20 %) případů léčených mitoxantronem [14]. Pacienti přeživající více než 2 roky absolvovali více léčebných cyklů kabazitaxelu než pacienti s OS kratším než 2 roky (medián 10 vs. 6 cyklů). Podle výsledků se zdá, že přibližně u 25 % nemocných léčených kabazitaxelem lze očekávat delší OS. Výzvou aktuálního výzkumu je identifikovat faktory s cílem predikovat délku trvání OS pacientů léčených kabazitaxelem. Na podkladě analýzy studie TROPIC bylo zatím identifikováno několik klinických parametrů jako možné prognostické faktory pro delší OS (tab. 1).

Při indikaci cytostatické léčby je nutno předpokládat i výskyt možných nežádoucích účinků. Problémem delšího trvání léčby docetaxelem jako standardního cytostatika 1. linie mCRPC může být výskyt periferní neuropatie jako příkladu kumulativní toxicity, která může vést k předčasnému ukončení dosud účinné léčby a je obtížně léčebně ovlivnitelná [15]. Diskutovalo se její možné zhoršení při další léčbě kabazitaxelem jako představitele taxanů nové generace ve 2. linii léčby. V rámci studie TROPIC byla incidence závažné periferní neuropatie nízká a vyskytla se jenom u 0,8 % léčených pacientů. V rámci hodnocení hematologické toxicity po podání ka-

Tab. 1. Prognostické faktory pro 2leté OS u pacientů podle analýzy klinické studie TROPIC [13].

Prognostický faktor	Odds ratio (95% CI)	p
elevace PSA v úvodu (ano/ne)	2,330 (1,004–5,407)	0,0488
kabazitaxel vs. mitoxantron	1,8949 (1,055–3,241)	0,0318
doba citlivost k primární hormonální léčbě (v letech)	1,134 (1,043–1,233)	0,0033
vstupní koncentrace alkalické fosfatázy	0,945 (0,916–0,976)	0,0005
přítomnost bolesti	0,482 (0,268–0,867)	0,0149
efekt trvání předchozí chemoterapie docetaxelem (méně/více než 6 měsíců)	0,410 (0,238–0,707)	0,0013

PSA – prostatický specifický antigen, OS – celkové přežití

Tab. 2. Účinnost léčebných sekvencí v léčbě mCRPC.

Léčebné sekvence	50% pokles PSA (%)	Medián trvání léčby (měsíce)	Léčebná odpověď podle RECIST (%)	Medián PSA progresse (měsíce)
DOC [6]	45	6,6	12	NR
ABI [22]	62	NR	36	11,1
ENZ [23]	62	NR	36	9,4
DOC-ABI [20]	29	8	14	10,2
DOC-ENZ [19]	54	8,3	29	8,3
DOC-CAB [13]	52	4,9	NR	6,1
ABI-DOC [26]	26	4,1	11	4,6
DOC-ABI-CAB [25]	32	2,8	NR	4,1
DOC-ABI-CAB [24]	49	4,1	20	NR

DOC – docetaxel, CAB – kabazitaxel, ABI – abirateron, ENZ – enzalutamid, NR – neuvedeno, PSA – prostatický specifický antigen

kabazitaxelu ve studii TROPIC byla pozorována neutropenie až v 94 % případů, z toho až 82 % pacientů mělo vyjádřeno stupeň neutropenie III a IV. Možností je podání profylaktické aplikace růstových faktorů, které významně redukuje riziko vzniku neutropenie a její komplikaci (HR 0,7; $p = 0,04$) [16]. Mezi rizikové faktory vzniku neutropenie stupně III a IV patří věk nad 75 let, aplikace prvního cyklu chemoterapie a počet neutrofilů méně než $4\,000/\text{mm}^3$ před podáním kabazitaxelu [17]. S cílem redukovat toxicitu kabazitaxelu se často diskutuje i použití nižší dávky kabazitaxelu než standardní dávka $25\text{ mg}/\text{m}^2$. Aktuálně probíhá klinická studie PROSELICA, která hodnotí dávku kabazitaxelu $20\text{ mg}/\text{m}^2$ po předchozí terapii docetaxelem, a studie FIRSTANA, která hodnotí podobnou dávku kabazitaxelu v 1. linii léčby mCRPC. Tady navíc dochází i ke srovnání účinnosti s docetaxelem. Tato studie si tedy položila i otázku, zda není kabazitaxel účinnější než docetaxel v 1. linii mCRPC. Vychází z dříve prezentovaných dat, která hodnotila kabazitaxel jako účinnější než docetaxel z důvodu vlivu na p-glykoprotein s následnou redukcí vyplavení cytostatika z nádorových buněk [18].

Výsledky výše zmíněných studií byly prezentovány na ASCO v roce 2016. Ve studii PROSELICA dávka kabazitaxelu $20\text{ mg}/\text{m}^2$ neprokázala horší OS než dávka $25\text{ mg}/\text{m}^2$ navíc s lepší tolerancí. Ve stu-

dii FIRSTANA neprokázal kabazitaxel prodloužení OS ve srovnání s docetaxelem.

Sekvence léčby mCRPC

Vzhledem k dalšímu vývoji v léčbě mCRPC se nabízí i otázka hledání optimální sekvence jednotlivých léčebných postupů. Kromě cytostatické terapie lze po předchozí terapii docetaxelem aplikovat kromě kabazitaxelu i abirateron, enzalutamid nebo u pacientů s izolovaným kostním postižením i α zářič radium-223 [19–21]. Imunoterapie není v ČR zatím dostupná. Situaci navíc „komplikuje“ i možnost podání abirateronu či enzalutamidu v 1. linii terapie mCRPC podle nedávno publikovaných klinických studií [22,23]. U pacientů nevhodných k podání chemoterapie se zdá být nalezení léčebného algoritmu snazší než u pacientů, kde chemoterapii podat lze. Tady lze standardně definovat tři linie léčby. Proběhlo několik většinou retrospektivních hodnocení, která se zabývala problematikou nalezení optimální sekvence systémové terapie mCRPC. Účinnost kabazitaxelu po předchozí léčbě docetaxelem a abirateronem hodnotily dvě významnější retrospektivní klinické studie. První francouzsko-britská studie neprokázala snížení léčebné odpovědi kabazitaxelu ve 3. linii ve srovnání s jeho výsledky v registrační studii TROPIC, kde byl podáván ve 2. linii léčby [24]. Naproti tomu nizozemská studie prokázala kratší medián podávání

kabazitaxelu ve 3. linii než data z 2. linie ze studie TROPIC (2,8 vs. 4,9 měsíce), navíc se doba trvání poklesu prostatického specifického antigenu (PSA) zkrátila o jednu třetinu [25]. Data o efektu chemoterapie po předchozí terapii enzalutamidem nemáme zatím k dispozici. Zajímavou práci publikoval Mezynski et al, kteří retrospektivně hodnotili podání docetaxelu po předchozí terapii abirateronem. Jejich studie prokázala nižší aktivitu docetaxelu po terapii abirateronem než účinnost docetaxelu v 1. linii ve studiích TAX 327 nebo SWOG 9916 [26]. Přehled léčebných výsledků jednotlivých sekvencí léčby je uveden v tab. 2. Nabízí se otázka, zda existuje zkřížená rezistence mezi taxany a signální dráhou androgenního receptoru. Taxany prokázaly interakci s androgenní signalizací v buňkách karcinomu prostaty, jednak v cytoplasmě, jednak na úrovni buněčného jádra s vlivem na transkripční faktory androgenní genové exprese [27–30]. Hypotézu zkřížené rezistence mezi taxany a androgenní signální dráhou podporuje i další preklinická studie, která neprokázala protinádorový efekt docetaxelu a kabazitaxelu na abirateron rezistentních buňkách [31]. Výsledky výše zmíněných prací naznačují, že nové možnosti cílené hormonální léčby lze u pacientů schopných podstoupit chemoterapii aplikovat až po selhání chemoterapie, kde její efekt byl potvrzen v této indikaci již ve zmíněných

studiích AFFIRM a COU-AA-301 [19,20]. Potvrdila to i další retrospektivní studie 57 pacientů s mCRPC, kde významné prodloužení OS bylo v multivariátní analýze zjištěno u pacientů léčených osmi a více cykly docetaxelu [32]. Další diskutovanou léčebnou možností jsou opakované aplikace docetaxelu u skupiny pacientů s dobrou odpovědí na první podání docetaxelu. Výhodou opětovného podání docetaxelu je nižší cena léčby. Nevýhodou je riziko zvýšené incidence kumulativní toxicity docetaxelu, zvláště neuropatie. Proběhlo několik menších, převážně retrospektivních studií, které se snažily specifikovat nemocné s mCRPC, kteří by profitovali z reindukce docetaxelu [33–35]. Petrioli et al ve svém přehledu prezentují možné faktory, kde lze zvážit opětovné podání docetaxelu – interval bez progresu po předchozí léčbě docetaxelem delší než 3–6 měsíců, větší než 50% pokles koncentrace PSA po 1. linii léčby docetaxelem, nepřítomnost kumulativní toxicity docetaxelu u pacientů mladších než 75 let a výkonnostní stav 0–1 dle ECOG [36]. Na druhé straně již výše zmíněná studie Poona et al prokázala delší OS při použití abirateronu nebo kabazitaxelu ve 2. linii terapie mCRPC než při opakované aplikaci docetaxelu [32]. Pro kabazitaxel, abirateron i enzalutamid jsou k dispozici prospektivní klinické studie na větších počtech pacientů ve srovnání s převážně retrospektivními studiemi hodnotícími opětovné použití docetaxelu.

Chemoterapie hormonálně senzitivního onemocnění

První klinická studie, která hodnotila přínos chemoterapie u pacientů s pokročilým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty, byla studie GETUG-AFU-15 prezentovaná v roce 2013. Celkem hodnotila 385 pacientů, kteří byli léčeni androgen deprivací (ADT) nebo její kombinací s docetaxelem. Při mediánu sledování 50 měsíců kombinace ADT a docetaxel neprokázala významně delší OS než samotná ADT (58,9 vs. 54,2 měsíce; HR 1,01; 95% CI 0,74–1,30) [37]. V roce 2015 bylo prezentováno hodnocení pacientů při mediánu sledování 7 let. Byla prokázána statisticky nevýznamná 20% redukce ri-

zika úmrtí u pacientů s kombinovanou léčbou [38]. Další dvě klinické studie naopak prokázaly přínos přidání chemoterapie k ADT u pacientů s hormonálně senzitivním pokročilým onemocněním. Klinická studie CHAARTED hodnotila účinnost kombinace docetaxel a ADT ve srovnání se samotnou ADT. Při mediánu sledování 28,9 měsíce prokázala kombinovaná léčba významně delší OS než ADT samotná (576 vs. 44 měsíců; HR 0,61, 95% CI 0,47–0,8; $p = 0,001$) [39]. Rozsáhlejší klinická studie STAMPEDE kromě významu chemoterapie hodnotila i přínos bisfosfonátů. Celkem bylo hodnoceno téměř 3 000 pacientů s pokročilým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. Přibližně 60 % pacientů mělo vzdálené metastatické postižení. Přidání docetaxelu k ADT prokázalo významné prodloužení OS při mediánu sledování 43 měsíců. Přínos bisfosfonátů na OS nebyl prokázán. Byla podávána zolendronová kyselina po dobu 2 let [40]. Příčinou kontroverzních výsledků na délku OS studie GETUG-AFU-15 na jedné straně a studií CHAARTED a STAMPEDE na straně druhé mohl být rozdílný počet cyklů chemoterapie, různá doba sledování nemocných, odlišný počet pacientů s rozsáhlým metastatickým postižením. Na léčebné výsledky ale mohl mít vliv i typ další onkologické terapie po vzniku kastroresistentního karcinomu prostaty. Zvláště pacienti v první klinické studii GETUG-AFU-15 byli léčeni mnohem méně často kabazitaxelem, enzalutamidem nebo abirateronem než pacienti v klinických studiích STAMPEDE a CHAARTED, kdy nové možnosti léčby již byly k dispozici. V klinické studii CHAARTED bylo více pacientů po předchozí kombinaci docetaxelu s ADT léčeno při vzniku mCRPC kabazitaxelem (24 vs. 13 %) a abirateronem či enzalutamidem (44 vs. 36 %) než skupina pacientů se samotnou ADT. V této skupině ale byla častěji indikována v dalším průběhu opakovaná terapie docetaxelem (23 vs. 48 %). Podobná sekvence léčby byla i ve studii STAMPEDE. V roce 2015 byla prezentována metaanalýza všech třech výše zmíněných studií, která potvrdila přínos pro OS kombinace chemoterapie a ADT ve srovnání se samotnou ADT jednak u pacientů s metastatickým hormonálně

citlivým onemocněním (HR 0,73; 95% CI 0,6–0,9; $p = 0,02$), jednak v celé hodnocené populaci i s nemocnými bez metastatického onemocnění (HR 0,74; 95% CI 0,61–0,91; $p = 0,003$) [41].

Chemoterapie nemetastatického karcinomu prostaty

Chemoterapie prokázala účinnost v léčbě mCRPC i v léčbě hormonálně senzitivního metastatického onemocnění. Do popředí se nyní dostává otázka využití systémové chemoterapie v adjuvantní léčbě po radioterapii či radikální prostatektomii u pacientů s nemetastatickým lokalizovaným onemocněním. Byla publikována klinická studie RTOG 9902, která hodnotila přidání paklitaxelu, estramustinu a etoposidu u pacientů po radikální radioterapii v kombinaci s dlouhotrvající ADT celkem u 397 pacientů s lokálně nemetastatickým vysoce rizikovým karcinomem prostaty. Přidání chemoterapie neprokázalo prodloužení OS [42]. Na druhé straně klinická studie GETUG 12 prokázala vyšší počet PSA odpovědi a zvýšení přežití bez známek progresu u pacientů léčených neoadjuvantní chemoterapií docetaxelem a estramustinem před zahájením radikální radioterapie a následnou hormonální léčbou u pacientů v podobné indikaci jako studie RTOG 9902 [43]. Další klinická studie RTOG 0521 prokázala prodloužení OS u pacientů s lokalizovaným vysoce rizikovým karcinomem prostaty, kterým byl přidán docetaxel adjuvantně v kombinaci s ADT po radikální radioterapii [44]. Podobné klinické studie probíhají v současnosti i s kabazitaxelem, navíc s rozvojem ozařovacích technik dochází také k vyšším cílovým dávkám radioterapie. Klinická studie SWOG S9921 hodnotila přínos adjuvantní chemoterapie po radikální prostatektomii. Nebyl prokázán benefit ve smyslu prodloužení přežití bez známek recidivy při použití mitoxantronu [45]. Další klinické studie s využitím modernějších cytostatik aktuálně probíhají i v kombinaci s radioterapií a hormonální léčbou po radikální prostatektomii, zvláště u pacientů s vysokým rizikem rekurence onemocnění. V současné době není tato léčebná strategie standardem. Podobně probíhají i klinické studie hodnotící přínos chemoterapie u pacientů po

lokální léčbě, kdy dochází k elevaci PSA bez průkazu diseminace onemocnění.

Závěr

Podle doporučení NCCN a ESMO lze u pacientů v 1. linii mCRCP podat docetaxel (kategorie IA), u pacientů mírně symptomatických či asymptomatických lze podat i abirateron nebo enzalutamid (kategorie IA). U pacientů s kostním postižením bez viscerálních metastáz lze použít i radium-223 (kategorie IA). Sipuleucel-T není u nás dostupný. V léčbě 2. linie po předchozí terapii docetaxelem lze zvážit podání abirateronu, enzalutamidu, kabazitaxelu či radia-223 (vše kategorie IA). Optimální sekvence léčby není zcela jasná. Asi nejperspektivnější se zdá být sekvence docetaxel – kabazitaxel – cílená hormonální léčba. Výběr léku je ale nutno individualizovat i vzhledem k celkovému stavu pacienta, jeho preferencím, rozsahu postižení, léčebné odpovědi na předchozí terapii apod. U skupiny vybraných pacientů lze zvážit i opětovné použití docetaxelu nebo i jiných cytostatik (kupř. mitoxantron s dobrým paliativním účinkem).

U pacientů s metastatickým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty je standardem použití androgen deprivace terapie. Podle doporučení ESMO lze u pacientů podat i docetaxel (kategorie IA). Podle NCCN doporučení lze docetaxel podat u pacientů s masivnějším metastatickým postižením (viscerální metastázy, čtyři a více metastatických ložisek ve skeletu, z toho jedno musí být mimo páteř a pánev). Celkem se doporučuje šest cyklů docetaxelu v kombinaci s ADT. U nás je tato léčba zatím off-label.

Indikace systémové chemoterapie u lokalizovaného karcinomu prostaty po radikální prostatektomii nebo radioterapii nepatří zatím mezi léčebné standardy.

Literatura

1. Ondrušová M, Mužík J, Kliment J et al. Prostate cancer incidence and mortality in selected countries of central Europe. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 126–132.
2. Mottet N, Bellmunt J, van den Bergh RC et al. EAU Guidelines on prostate cancer – update April 2014. *Arnhem: European Association of Urology* 2014: 172.
3. Katolícká J. Chemoterapie v léčbě kastroché rezistentního karcinomu prostaty. *Urol Prax* 2014; 15: 120–122.

4. Ondruš D, Ondrušová M. Manažement pacientov s kastroché rezistentným metastatickým karcinomom prostaty. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 24–29. doi: 10.14735/amko24.
5. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1756–1764.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502–1512.
7. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone plus prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513–1520.
8. Kelloukumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 117–124. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70537-5.
9. Millikan RE. Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1999; 26(2): 185–191.
10. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5431–5438. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1228.
11. Zampino MG, Verri E, Locatelli M et al. Vinorelbine-based chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2006; 26(3B): 2375–2380.
12. Matoušková M, Katolícká J, Hanuš M et al. Chemoterapie II. linie CRCP-vinorelbin + hydrokortizon – prospektivní multicentrická studie. *Ces Urol* 2012; 16 (Suppl 1): 74.
13. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
14. Bahl A, Oudard S, Tombal B et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2402–2408. doi: 10.1093/annonc/mdt194.
15. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006; 24(10): 1633–1642.
16. Tsao CK, Cutting E, Martin J et al. The role of cabazitaxel in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ther Adv Urol* 2014; 6(3): 97–104. doi: 10.1177/1756287214528557.
17. Heidenreich A, Bracarda S, Mason M et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014; 50(6): 1090–1099. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.006.
18. Mita AC, Denis LJ, Rowinski EK et al. Phase I and pharmacokinetic study of XRP6258 (RPR 116258A), a novel taxane, administered as 1-hour infusion every 3 weeks in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009; 15(2): 723–730. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0596.
19. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197.
20. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
21. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 213–223. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
22. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abirateron in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
23. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
24. Pezaro CJ, Le Moulec S, Albiges L et al. Response to cabazitaxel in CRPC patients previously treated with docetaxel and abirateron acetate. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl 6): abstr. 155.
25. Wissing MD, Coenen JL, Van den Berg P et al. A retrospective study on cabazitaxel and abirateron acetate sequential treatment (CAST) in docetaxel treated metastatic castrate-resistant prostate cancer patients. *Eur Cancer Congr* 2013; abstr. 2904.
26. Mezyski J, Pezaro C, Bianchini D et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abirateron: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012; 23(11): 2943–1947. doi: 10.1093/annonc/nds119.
27. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical response in metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2011; 71(18): 6019–6029. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1417.
28. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anti-cancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(4): 253–265.
29. Moos PJ, Fritzpatrick FA. Taxane propagate apoptosis via two cell populations with distinctive cytological traits. *Cell Growth Differ* 1998; 9(8): 687–697.
30. Li Y, Li X, Hussain M et al. Regulation of mikrotubul, apoptosis, and cell cycle-related genes by Taxotere in prostate cancer cells analyzed by microarray. *Neoplasia* 2004; 6(2): 158–167.
31. van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(18): 3821–3830. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.026.
32. Poon DM, Ng J, Chan K. Importance of cycles of chemotherapy and postdocetaxel novel therapies in metastatic castration resistant prostate cancer. *Prostate Inter* 2015; 3(2): 51–55. doi: 10.1016/j.pnil.2015.03.002.
33. Caffo O, Pappagallo G, Brugnara S et al. Multiple rechallenges for castration-resistant prostate cancer patients responding to first-line docetaxel: assessment of clinical outcomes and predictive factors. *Urology* 2012; 79(3): 644–649. doi: 10.1016/j.jurology.2011.11.043.
34. Oudard S, Kramer G, Caffo O et al. Docetaxel rechallenge after an initial good response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2015; 115(5): 744–752. doi: 10.1111/bju.12845.
35. Liorot Y, Massard C, Gross-Goupil M et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(10): 1770–1772. doi: 10.1016/j.ejca.2010.04.010.
36. Petrioli R, Francini E, Roviello G et al. Is there still a place for docetaxel rechallenge in prostate cancer? *World J Clin Oncol* 2015; 6(5): 99–103. doi: 10.5306/wjco.v6.i5.99.
37. Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 149–158. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
38. Gravis G, Boher JM, Joly F et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomised phase 3 GETUG-AFU trial. *Eur Urol* 2015; 70(2): 256–262. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.

39. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
40. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10024): 1163–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
41. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a systemic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 69(4): 563–573. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.013.
42. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation therapy oncology group phase III randomised trial NRG Oncology RTOG 9902. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(2): 294–302. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.024.
43. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localized prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 787–794. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00011-X.
44. Sandler HM, Hu C, Rosenthal SA et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. 5002.
45. Dorff TB, Flaig TW, Tangen CM et al. Adjuvant androgen deprivation of high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2040–2045. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2776.

Lymfedém po operacích na spádových lymfatických uzlinách pro karcinom prsu

Lymphoedema Following Regional Lymph Node Surgery for Breast Cancer

Vrtělová P.¹, Coufal O.^{1,2}, Fait V.^{1,2}, Gabrielová L.¹, Zapletal O.¹

¹ Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Lékařská fakulta MU, Brno

Souhrn

Východiska: Léčba karcinomu prsu je zásadně multimodální a její nedílnou součástí jsou chirurgické výkony na spádových mízních uzlinách. Indikační kritéria operací se v návaznosti na rozvoj ostatních modalit neustále vyvíjejí. Je třeba zvažovat nejen diagnostický či léčebný benefit, ale přihlížet i k riziku nežádoucích účinků. Předchozí studie prokázaly, že axilární disekce (axillary lymph node dissection – ALND) je zatížena vysokou frekvencí chronického lymfedému paže a hrudní stěny, nicméně určité procento pacientek jím může trpět i po sentinelové biopsii (SLNB). **Cíl:** Sdělení se věnuje patofyziologii lymfedému, jeho možným prediktivním faktorům a komplikacím. Dále předkládá přehled publikovaných studií srovnávajících incidenci lymfedému po současných výkonech na spádových uzlinách pro karcinom prsu spolu s aktuálními trendy snižování radikality těchto operací a stručně zmiňuje možnosti preventivních či léčebných chirurgických výkonů pro lymfedém. **Závěr:** Jak ALND, tak SLNB jsou zatíženy klinicky významným rizikem lymfedému. Toto riziko je závažnější po ALND. Ve střednědobém horizontu trpí cca 7–59 % operovaných pacientů lymfedémem. Incidence lymfedému po SLNB, považované za velmi šetrnou metodu, však také není zanedbatelná (0–14 %). Vzhledem ke stále narůstajícímu počtu pacientek přežívajících po léčbě mamárního karcinomu je žádoucí, aby nežádoucí účinky axilárních operací byly v praxi dlouhodobě sledovány. Výsledky publikovaných studií podporují výzkum léčebných metod, které by umožnily snižování chirurgické radikality, tedy další eliminaci chirurgických výkonů v axile při zachování či zlepšování celkové léčebné účinnosti.

Klíčová slova

nádory prsu – biopsie sentinelové lymfatické uzliny – disekce axily – nežádoucí účinky – lymfedém po mastektomii

Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413 a MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209-805).

This work was supported by the grants MEYS – NPS I – LO1413 and MH CZ – DRO (MMCI, 00209-805).

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Vrtělová
Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: vrtelova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 11. 2016
Přijato/Accepted: 5. 12. 2016

doi: 10.14735/amko201734

Summary

Background: The treatment of breast cancer is based on the multimodal principle and surgery of regional lymph nodes is an inseparable part of this. Indication criteria are changing constantly following advances in other modalities. It is necessary to consider not only the diagnostic or therapeutic benefit but also to take into account adverse effects. Previous studies have demonstrated that axillary dissection (ALND) is burdened by a high frequency of chronic lymphoedema of the arm or chest wall; however, a considerable percentage of patients may also suffer from lymphoedema after sentinel lymph node biopsy (SLNB). **Aim:** This paper focuses on the pathophysiology of lymphoedema, its potential predictive factors, and its complications. Furthermore, it presents an overview of published studies comparing the incidences of lymphoedema after current axillary surgery for breast cancer together with current trends designed to radically reduce the number of these operations. It also briefly refers to the possibilities of implementing preventive or therapeutic operations for lymphoedema. **Conclusions:** Both ALND and SLNB are burdened by a clinically significant risk of lymphoedema. This risk is more serious after ALND. In the medium term, approximately 7–59% of operated patients suffer from lymphoedema. The incidence of lymphoedema after SLNB, considered a very gentle method, is also not negligible (0–14%). As the number of patients surviving breast cancer treatment continues to increase, monitoring the undesirable effects of axillary surgery over the long term will become more important. The results of published studies support research into treatment methods that have the potential to reduce the radicality of axillary surgery while preserving or improving total medical effectiveness.

Key words

breast neoplasms – sentinel lymph node biopsy – axillary dissection – adverse effects – breast cancer lymphedema

Úvod

Léčba karcinomu prsu je zásadně multimodální a její nedílnou součástí jsou chirurgické výkony na spádových mízních uzlinách. V současnosti je význam těchto operací u převážné většiny pacientek spíše diagnostický. Informace o rozsahu lymfatických metastáz slouží k upřesnění stadia (tzv. stagingu) a prognózy nemoci a řadí se mezi důležitá indikační kritéria adjuvantní radioterapie a chemoterapie. Standardní chirurgickou procedurou k zjištění stavu spádových uzlin byla dříve u všech léčených pacientek disekce axily (axillary lymph node dissection – ALND). V 90. letech 20. století byla u pacientek bez klinických známek uzlinových metastáz nahrazena sentinelovou biopsií (sentinel lymph node biopsy – SLNB) [1,2] s disekcí vyhrazenou jen pro případy s nálezem metastáz v sentinelové uzlině (sentinel lymph node – SLN). Indikační kritéria operací se však, v návaznosti na rozvoj ostatních modalit, neustále vyvíjejí. Nyní se do klinické praxe postupně prosazuje vynechávání disekce po pozitivní SLNB (studie ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01) [3,4], řazení SLNB až do období po neoadjuvantní léčbě (studie ACOSOG Z1071, SENTINA) [5,6], nahrazování ALND radioterapií (studie EORTC 10981-22023 AMAROS) [7], a zkoumá se dokonce možnost úplného vynechání výkonu na spádových uzlinách (studie SOUND) [8]. Jedním z hlavních důvodů snižování chirurgické radikality je riziko vzniku lymfedému ipsilaterální paže [9,10] a hrudní stěny [11,12] po ALND. Proti původnímu

předpokladu byl lymfedém dokumentován i u určitého procenta pacientek po SLNB [13].

Klinický obraz

Sekundární lymfedém je způsoben chronickým městnáním tkáňového moku v intersticiu v důsledku neadekvátní centripetální lymfatické drenáže příslušné tributární oblasti [14]. V iniciační tekutinové fázi (tzv. pitting edema – kompresí tkání lze vytlačit důlek) dochází ke zvětšení objemu epifasciálního prostoru v důsledku stagnace intersticiální tekutiny se zvýšenou koncentrací vysokomolekulárních proteinů a dalších makromolekul, které osmoticky poutají vodu. Pod místem obstrukce dochází k postupnému šíření lymfedému distálním směrem v důsledku prvotní lymfatické hypertenze zbylých kolektorů, která posléze přechází v lymfangiektázii a valvulární insuficienci způsobující retrográdní tok lymfy z podkoží do dermálního plexu [15,16]. Stěny lymfatických cév fibrotizují, dochází v nich k ukládání fibrinových trombů s obliterací dalších lymfatických kanálů a tvorbou lymfo-venózních shuntů. Pokud není lymfedém adekvátně léčen, stav progreduje do solidní fáze (tzv. non-pitting edema) charakterizované hromaděním tukové tkáně a ireverzibilní fibrotizací. Protrahovaný vysokoproteinový otok totiž vede k aktivaci adipocytů, fibroblastů a makrofágů s následnou zvýšenou tvorbou kolagenových depozit v intersticiu, destrukcí elastických vláken a produkcí fibrosklerotické tkáně.

Posléze se tyto pevné složky podílejí na nárůstu objemu z 90 % [14,17]. Epidermis je v příslušné oblasti ztlustělá, dochází k hyperkeratinizaci a tvorbě bradavičnatých útvarů (tzv. papilomatosis cutis lymphostatica). Současně jsou přítomny četné ragády doprovázené lymforhoeou, které jsou vstupní bránou infekce kůže a podkoží. Často je patrný obraz tzv. peau d'orange způsobený kongescí dermálních lymfatik [18].

Dělení stadií lymfedému paže dle International Society of Lymphology [19] je následující:

- 0. stadium – latentní s narušením lymfatické drenáže, ale dosud bez patrného otoku;
- 1. stadium – otok není trvalý, akumulace tekutiny se zmírňuje při elevaci paže;
- 2. stadium – otok není zmírněn při elevaci paže, zpočátku při tlaku palce na postiženou partii se tvoří důlek, pozdější změny vedou k absenci tohoto příznaku (obr. 1);
- 3. stadium – deformace postižených partií s fibrotizací podkoží, nejtěžším stadiem je elefantíáza.

Lokální imunologické poruchy

Chronická lymfostáza vede k narušení fyziologické lokální imunitní odpovědi. Tato porucha představuje predispozici k recidivujícím zánětům kůže a podkoží, jako je erysipiel [20,21], celulitida [22,23] a lymfangioitida [21], které se samy o sobě dále podílejí na dalším zhoršování lymfedému, a ekzematizace nebo mykózy [18].



Obr. 1. Lymfedém levé horní končetiny s maximem postižení v oblasti ruky a předloktí (2. stadium) 2 roky po parciální mastektomii s disekcí axily.

Dalším závažným důsledkem jsou sekundární malignity, na jejichž vzniku se vedle narušení imunitních reakcí v postižené oblasti podílí stimulace angiogeneze s proliferací krevních a lymfatických kolaterál [24]. Mezi maligní tumory asociované s chronickým lymfedémem končetin patří relativně vzácný, ale vysoce maligní lymfangiosarkom (tzv. Stewartův-Trevesův syndrom) [25,26], popsány byly i případy Kaposiho sarkomu, kožního lymfomu, maligního melanomu, bazocelulární a spinocelulární karcinomy a karcinom z Merkelových buněk [27].

Srovnání morbidit ALND a SLNB

Dosavadní studie na téma morbidit po chirurgických výkonech v axile dospěly

převážně k výsledku, že ALND je zatížena významně vyšší frekvencí lymfedému než SLNB. Výsledky dosažené v jednotlivých studiích se však často výrazně liší v konkrétních hodnotách. Situace je komplikovaná tím, že neexistuje jednoduchá a standardizovaná metoda k hodnocení přítomnosti a závažnosti lymfedému. Do dnešní doby bylo na dané téma publikováno 22 prospektivních studií [4,28–53], z toho devět bylo randomizovaných [4,34,39,41,43,45,48,49,51]. Interpretace výsledků je problematická z důvodu celé řady metodologických odlišností, jako je design studie, délka sledování, definice lymfedému, způsob jeho stanovení (objektivní, či subjektivní hodnocení, odlišné hraniční hodnoty). V některých studiích

chybí srovnání se stavem před operací [4,30,33,34,45,49] či s kontralaterální stranou [36,42], což mohlo výsledky podstatně ovlivnit [46], jedná se o malý počet pacientů [28,30,35,38,40], chybí opakování měření v předem definovaných časových odstupech [4,28,30,31,33,38,46,47] nebo jsou slučovány výsledky kontrolních měření v příliš širokém časovém rozpětí dohromady [4,28,30,31,42,46,47,49]. Problémem analýzy randomizovaných studií dle původního léčebného záměru (tzv. intention-to-treat) bylo zahrnutí výsledků části pacientek s pozitivní SLNB a následně doplněnou disekcí (17,4–40,0 %) [39,41,45,48] a/nebo ozářením celé axily (0,7–6,9 %) [41,51] do kohorty SLNB. Tyto skutečnosti mohly způsobit nadhodnocení výskytu obtíží po SLNB. Odlišnosti v léčbě ve skupině ALND mohly rovněž vést k ovlivnění výsledků. Ve většině studií pacientky podstoupily disekci I. a II. etáže, nicméně ve třech studiích byla u 80,6–100 % elektivně disekována i III. etáž [34,41,45]. Naopak k podhodnocení výsledků mohlo dojít ve studii ALMANAC tím, že 25 % žen v kontrolní skupině s ALND podstoupilo pouze axilární sampling [41]. Do několika analýz po ALND byly zahrnuty rovněž pacientky s ozářením všech etáží axily (1,1–83,0 %) [36,40,42,50–52]. Zmíněná nekonzistence vychází ze skutečnosti, že striktní randomizace a unifikace klinických postupů jen z důvodu posuzování četnosti nežádoucích účinků je z etického hlediska nepřijatelná.

Frekvence objektivně měřitelného lymfedému v dosavadních studiích široce kolísala. Hodnoty po SLNB se pohybovaly mezi 1 a 6 % a po ALND mezi 7 a 37 % [29,34,42,43,45,53]. Široké rozmezí pramení z absence standardizované metody, kterou by byl lymfedém spolehlivě diagnostikován a reprodukovatelně posuzována jeho závažnost [54,55]. Metoda měření obvodu je jednoduchá a při zohlednění obvodu i druhostranné končetiny eliminuje možné změny BMI v čase. Opakovaná měření v předem definovaných oblastech s orientací pomocí různých kostních protuberancí byla použita v řadě studií [29,30,32,34,37,42,43,45,46] a její výsledky korelují s hodnotami získanými

pomocí volumetrie [56,57]. Studie, které srovnávaly střednědobé rozdíly ve výpočtu objemu paže na základě měření obvodů horní končetiny [31,37,48–50] či pomocí výtlačku vody [29,44,51,53], rovněž ve většině případů konstatovaly signifikantně lepší výsledky po SLNB. Pouze v případě dvou randomizovaných studií nebyly rozdíly statisticky významné [39,41].

Měření obvodů či výpočet objemu končetiny však neumožňuje rozlišení mezi změnami v zastoupení jednotlivých typů měkkých tkání (tuk, svaly, extracelulární tekutina), což může výsledky poněkud zkreslovat. Toto rozlišení je možné např. pomocí bioimpedanční metody, která je na základě měření odporu tkání při průchodu střídavého proudu schopna detekovat zvýšenou akumulaci tekutiny v intersticiu a zachytit tak počínající rozvoj lymfedému ještě před jeho klinickou manifestací, tj. nárůstem objemu končetiny [58,59]. To by mělo klinický význam, neboť časná diagnóza a zahájení léčby ještě před rozvojem výrazného otoku a fibrózy účinněji napomáhají jeho redukci [12,60,61]. Bioimpedanční metoda však nebývá v klinické praxi běžně dostupná.

Klinicky relevantní je ale také subjektivní hodnocení lymfedému, tedy pocit vnímání otoku končetiny samotným pacientem. Při subjektivním hodnocení byl jeho výskyt ještě čtenější (0–14 % po SLNB vs. 7–59 % po ALND) [28,33,38,40,41,43,44]. Někteří autoři soudí, že subjektivně udávané hodnoty mohou být nepatřičně nadhodnoceny záměnou s jinými pocity, jako je bolest či snížená citlivost v důsledku přerušování senzitivních nervů [40,46,47]. Ze studie Czerniec et al nicméně vyplynulo, že subjektivní pocit otoku velmi dobře koreloval s výsledky dosaženými pomocí bioimpedanční metody [59]. To je v souladu s nálezy, že subjektivně vnímaný otok je dobrým prediktorem následného rozvoje klinicky patrného lymfedému [12,59], protože pacientem je vnímán zvyšující se tlak v intersticiu již v době, kdy není technicky měřitelný [62]. V klinické praxi by tedy subjektivní stesky neměly být podceňovány, resp. měla by jim být věnována náležitá pozornost. Ve třech randomizo-

vaných studiích (ALMANAC, ACOSOG Z0011 a podskupina pN0 případů ve studii Purushotham et al) byly zjištěny statisticky významné rozdíly ve frekvenci subjektivně posuzovaného lymfedému, zatímco výsledky klinického měření obvodu nebo objemu horní končetiny v období 12 měsíců nebyly prokázány [39,41,43].

Co se týká vývoje lymfedému v čase, nepřináší dosavadní studie jednoznačné závěry. Ve studii Pain et al vznikl lymfedém u většiny pacientek v období prvního roku po operaci [61], zatímco Petrek et al pozorovali, že 77 % všech případů lymfedému vzniklo v období do 3 let po operaci s dalším meziročním růstem o 1 % [63].

Z faktorů, které se mohou na dlouhodobých nežádoucích následcích podílet, zmiňme rozsah axilárního metastatického postižení [64]. Dalším významným faktorem může být i radioterapie na oblast spádové lymfatické oblasti, která dle literárních údajů prokazatelně zvyšuje incidenci lymfedému [36,37,43,50,51,65,66].

Chemoterapie dle některých studií může také lymfedém ovlivňovat [10,50,65], ve většině prací se však její vliv neukázal statisticky významný [30,33,66,67].

Rovněž rozsah výkonu na prsu může být z hlediska lymfedému významný, v metaanalýze Tsai et al byla zaznamenána vyšší četnost lymfedému u pacientů po totální mastektomii ve srovnání s lumpektomií [64].

Řada studií potvrdila spojitost lymfedému a obezity [68,69].

Vznik lymfedému pouze u určitého procenta pacientek po ALND je také někdy vysvětlován přítomností konkrétní anatomické varianty lymfatické drenáže horní končetiny. Hlavní rozdíl spočívá v průběhu laterálního provazce lymfatických kolektorů paže. Ten může ústít buď do axilárních uzlin, nebo směřovat přímo do supraklavikulární či infraclavikulární oblasti. Druhá možnost představuje obchvatovou cestu drenáže, která je schopna zabránit rozvoji lymfedému. Výsledná úroveň postižení pak dále záleží na výskytu spojek s radiálním svazkem předloktí. Pokud jsou přítomny (tzv. dlouhý typ), je možné, že bude lymfedému ušetřena celá kon-

četina. V opačném případě (tzv. krátký typ) může být drénována oblast paže, ale lokalizovaný edém postihne předloktí. Kromě anatomických změn končetiny s otevřením lymfo-lymfatických spojek [70] byla popisována i možnost vzniku lymfo-venózních anastomóz s přeměrováním toku lymfy distálně od oblasti poškození [70,71]. Funkční adaptaci na patologický stav pak představuje zvýšená proteolytická aktivita makrofágů s degradací makromolekul na nízkomolekulární peptidy a fragmenty proteinů schopné pronikat z intersticia do žilního oběhu [72]. Dokládá to mimo jiné experiment s bilaterální subkutánní aplikací radioaktivně značeného imunoglobulinu před a 3 měsíce po ALND. Ve srovnání s kontrolateralní končetinou bylo na paži opeřované strany detekováno signifikantní zvýšení vychytávání radioizotopu ve venózní krvi [70,71].

Snahy o prevenci lymfedému

Jednou z metod navržených ke snižování incidence lymfedému po operacích v axile je reverzní mapování lymfatik (axillary reverse mapping – ARM). Jeho podstatou je peroperační identifikace a cílené šetření lymfatické drenáže horní končetiny při průběhu axilou během ALND či SLNB. K vizualizaci lze použít patentní modř, radioizotop či fluorescenční činidlo. Prospektivní studie Yue et al prokázala na souboru 265 pacientek s RAME příznivý vliv ARM na redukci lymfedému horní končetiny (z 33,0 % v kontrolní skupině na 5,9 % po ARM; $p < 0,001$) [73]. K obdobnému zjištění posléze dospěla i metaanalýza Han et al z roku 2016, která uvádí souhrnnou frekvenci lymfedému paže po všech zákrocích v axile 4,1 % (95% CI 2,9–5,9 %). Rovněž ale vyslovila závěry, že úspěšnost identifikace drenáže horní končetiny je relativně uspokojivá pouze u ALND (82,8 %, 95% CI 78,0–86,6 %), zatímco u SLNB má její použití omezené možnosti (úspěšnost detekce lymfatické drenáže paže pouze v 38,2 % případů, 95% CI 32,9–43,8 %). Dalším, podstatně závažnějším problémem je ale onkologická bezpečnost tohoto postupu. Na případech SLNB bylo demonstrováno, že v 19,6 % (95% CI 14,4–26,1 %) byla SLN totožná s uzli-

nou vizualizovanou při reverzním mapování (tzv. crossover rate), přičemž v 16,9 % (95% CI 14,2–20,1 %) již byla metastaticky postižena [74]. Tato čísla jsou alarmující, neboť riziko opomenutí exstirpace infiltrované SLN převyšuje samotnou pravděpodobnost vzniku lymfedému po SLNB [75]. *In vivo* zjištěnou skutečnost, že se drenáž prsu a horní končetiny mohou skutečně překrývat, potvrdila i anatomická studie pražských autorů Pavlišty a Elišky na kadaverech. Mediální kolektory paže směřující do distální části axily v 10,8 % ústily do SLN pro oblast prsu a v dalších 13,0 % do uzliny v její těsné blízkosti [76]. A v neposlední řadě tuto skutečnost dokumentují i dva dosud nepublikované případy z našeho pracoviště, kdy v SLN pro karcinom prsu byla nalezena metastáza melanomu lokalizovaného na příslušné horní končetině. V rámci snahy o prevenci lymfedému využil Boccardo et al v 19 případech peroperační vizualizace aferentních kolektorů paže k provedení okamžitých lymfatiko-venózních anastomóz (LVA) s žilními přítoky v. axillaris. U žádné z pacientek se lymfedém v období 6 a 12 měsíců po ALND nevyskytl. V dané oblasti je nicméně potřeba dalších studií, které by na velkých souborech řádně ověřily onkologickou bezpečnost a také skutečnou schopnost redukovat lymfedém [77].

Občasné jsou některými pracovišti referovány endoskopické ALND [78,79] či SLNB [78,80]. Tuto metodu však nelze považovat za opodstatněnou, neboť je příliš technicky a časově náročná a nebyla potvrzena její onkologická bezpečnost [80,81]. Slibné výsledky předložila rozsáhlá prospektivní randomizovaná multicentrická studie čínských autorů s 1 027 pacientkami, která dokumentovala statisticky významné snížení otoku paže, četnosti bolestí a dysestézií v axile a peroperační krevní ztráty ($p < 0,001$) při endoskopické operaci ve srovnání s klasickým přístupem. Současně způsob provedení prokazatelně neovlivnil bezpříznakové přežití ($p = 0,88$), ani celkové přežití ($p = 0,95$) [79]. Nicméně je známo, že některé chirurgické postupy specifické pro Asii jsou obtížně realizovatelné v euro-americké populaci.

Léčba lymfedému

Léčba již vzniklého lymfedému představuje celoživotní problém. Zahajuje se komplexní dekongestivní terapií, jejímž účelem je podpora dosud zachované resorpční a transportní funkce lymfatického systému v postižené oblasti a snaha o následné udržení dosažené redukce objemu. Řadí se sem manuální lymfodrenáže či intermitentní pneumatická komprese, bandáže a návlky s graduovanou kompresí a fyzioterapie. Nezbytnou součástí úspěšné léčby jsou i režimová opatření, mezi něž patří redukce tělesné hmotnosti a péče o kožní kryt, snaha o prevenci poranění končetiny, případné ošetření ran, eliminace působení horka či chladu, přetěžování končetiny, měření krevního tlaku či odběrů krve na postižené straně, odstranění prstenů, hodinek či příliš těsného oblečení [12,70,82,83]. Účinná farmakoterapie neexistuje, proteolytické enzymy či venofarmaka mají pouze podpůrný charakter [69,83]. Z některých pracovišť jsou referována chirurgická řešení. Operace určené pro časná stadia lymfatických cév distálně od obstrukce, představují přímé či nepřímé mikrochirurgické rekonstrukční výkony. Z přímých se nejčastěji jedná o lymfatiko-venózní anastomózy [84,85]. Nepřímý postup představuje mikrochirurgický transfer volného transplantátu lymfatických uzlin s jeho cévním zásobením do oblasti postižené lymfedémem. Nejčastěji je využíván lalok z laterální poloviny třísla zásobovaný a. v. circumflexa ilium superficialis a jeho anastomóza s a. radialis a v. cephalica v oblasti zápěstí [86], předloktí [87] nebo arterio-venózním svazkem a. circumflexa scapulae v axile [88]. Symptomatické výkony jako liposukce [89,90] a resekce lipohypertrofické tkáně [91,92] jsou určeny pro pokročilá stadia lymfedému. Současným předmětem zájmu jsou experimenty s prolymfangiogenními faktory (VEGF-C, ANG-2) [93,94] a kmenovými buňkami [95,96].

Závěr

Lze konstatovat, že jak SLNB, tak ALND jsou i v době současných operačních technik a moderních rehabilitačních pří-

stupů zatíženy klinicky významným rizikem lymfedému. Toto riziko je závažnější po ALND ve srovnání se SLNB. Pokud bychom shrnuli konkrétní dokumentovaná data, lze říci, že ve středně až dlouhodobém horizontu trpí lymfedémem 7–59 % pacientek po ALND. Incidence lymfedému po SLNB, považované za velmi šetrnou metodu, však také není zanedbatelná (uváděna v rozmezí 0–14 %). Nekonzulzivní závěry studií mohou souviset s různorodostí metodiky, která se k vyhodnocování lymfedému použije. Je žádoucí, aby pacientky po obou typech axilárních operací byly dlouhodobě sledovány nejen kvůli zachytu případné recidivy, ale i s ohledem na počínající projevy lymfedému a včasnou intervenci. Vedle klinicky měřitelných změn objemu končetiny je třeba věnovat pozornost i subjektivním symptomům popisovaným samotným pacientem. Vhodná by byla standardizace diagnostických metod v praxi. Závěry publikovaných studií podporují výzkum léčebných metod, které by u karcinomu prsu umožnily eliminaci chirurgických výkonů v axile při zachování celkové léčebné účinnosti.

Literatura

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2(6): 335–339.
2. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer*. *Ann Surg* 1994; 220(3): 391–398.
3. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305(6): 569–575. doi: 10.1001/jama.2011.90.
4. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(4): 297–305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4.
5. Boughiey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACO-SOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310(14): 1455–1461. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
6. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 609–618. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
7. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12): 1303–1310. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7.

8. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: sentinel node versus observation after axillary UltraSound). *Breast* 2012; 21(5): 678–681. doi: 10.1016/j.breast.2012.06.013.
9. DiSipio T, Rye S, Newman B et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 500–515. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70076-7.
10. Soares EW, Nagai HM, Bredt LC et al. Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 67. doi: 10.1186/1477-7819-12-67.
11. Křížová H, Wald M, Barkmanová J. Lymfoscintigrafie u pacientek s nekončtinovým lymfedémem po disekci axily a radioterapii. *Klin Onkol* 2006; 19(5): 252–254.
12. Degnim AC, Miller J, Hoskin TL et al. A prospective study of breast lymphedema: frequency, symptoms, and quality of life. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(3): 915–922. doi: 10.1007/s10549-012-2004-x.
13. Verbelen H, Gebruers N, Eeckhout FM et al. Shoulder and arm morbidity in sentinel node-negative breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(1): 21–31. doi: 10.1007/s10549-014-2846-5.
14. Benda K. Lymfedém končtin v ordinaci praktického lékaře. *Med Pro Praxi* 2006; 6: 276–279.
15. Mayrovitz HN. The standard of care for lymphedema: current concepts and physiological considerations. *Lymphat Res Biol* 2009; 7(2): 101–108. doi: 10.1089/lrb.2009.0006.
16. Chen C, Crooks S, Keeley V et al. BLS clinical definitions. Sevenoaks: British Lymphology Society: 2001.
17. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH et al. Review of current surgical treatments for lymphedema. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(4): 1195–1201. doi: 10.1245/s10434-014-3518-8.
18. Narushima M, Mihara M, Yamamoto Y et al. The intravascular stenting method for treatment of extremity lymphedema with multi-configuration lymphaticovenous anastomoses. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(3): 935–943. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181cb64da.
19. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013; 46(1): 1–11.
20. Masmoudi A, Maaloul I, Turki H et al. Erysipelas after breast cancer treatment (26 cases). *Dermatol Online J* 2005; 11(3): 12.
21. Pereira de Godoy JM, Azoubel LM, Guerreiro Godoy M de F. Erysipelas and lymphangitis in patients undergoing lymphedema treatment after breast-cancer therapy. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat* 2009; 18(2): 63–65.
22. Park SI, Yang EJ, Kim DK et al. Prevalence and epidemiological factors involved in cellulitis in Korean patients with lymphedema. *Ann Rehabil Med* 2016; 40(2): 326–333.
23. Hughes LL, Styblo TM, Thoms WW et al. Cellulitis of the breast as a complication of breast-conserving surgery and irradiation. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(4): 338–341.
24. Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(1): 124–127.
25. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948; 1(1): 64–81.
26. Sharma A, Schwartz RA. Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(6): 1342–1348. doi: 10.1016/j.jaad.2012.04.028.
27. Lee R, Saardi KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies. *Clin Dermatol* 2014; 32(5): 616–620. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.04.008.
28. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A et al. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88(3): 608–614.
29. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(4): 748–752.
30. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE et al. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 2002; 183(1): 23–27.
31. Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P et al. Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(7): 705–710.
32. Temple LK, Baron R, Cody HS 3rd et al. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(7): 654–662.
33. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C et al. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(8): 745–753.
34. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(6): 546–553.
35. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H et al. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89(4): 648–652.
36. Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH et al. Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(11): 1018–1024.
37. Rietman JS, Geertzen JH, Hoekstra HJ et al. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(2): 148–152.
38. Barranger E, Dubernard G, Fleurence J et al. Subjective morbidity and quality of life after sentinel node biopsy and axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Surg Oncol* 2005; 92(1): 17–22.
39. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4312–4321.
40. Rönkä R, von Smitten K, Tasmuth T et al. One-year morbidity after sentinel lymph node biopsy and breast surgery. *Breast* 2005; 14(1): 28–36.
41. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9): 599–609.
42. Langer I, Guller U, Berclaz G et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007; 245(3): 452–461.
43. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial 2001. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3657–3663.
44. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast* 2008; 17(2): 138–147.
45. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(5): 508–513.
46. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5213–5219. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3725.
47. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors. *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5220–5226. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3766.
48. Gill G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(2): 266–275. doi: 10.1245/s10434-008-0229-z.
49. Helms G, Kühn T, Moser L et al. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection – data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(7): 696–701. doi: 10.1016/j.ejso.2008.06.013.
50. Kootstra JJ, Hoekstra-Weebers JE, Rietman JS et al. A longitudinal comparison of arm morbidity in stage I–II breast cancer patients treated with sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node biopsy followed by completion lymph node dissection, or axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9): 2384–2394. doi: 10.1245/s10434-010-0981-8.
51. Ashikaga T, Krag DN, Land SR et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010; 102(2): 111–118. doi: 10.1002/jso.21535.
52. Kootstra JJ, Dijkstra PU, Rietman H et al. A longitudinal study of shoulder and arm morbidity in breast cancer survivors 7 years after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139(1): 125–134. doi: 10.1007/s10549-013-2509-y.
53. Sagen A, Kaarensen R, Sandvik L et al. Upper limb physical function and adverse effects after breast cancer surgery: a prospective 2.5-year follow-up study and preoperative measures. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95(5): 875–881. doi: 10.1016/j.apmr.2013.12.015.
54. Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol* 2005; 3(4): 208–217.
55. Gerber LH. A review of measures of lymphedema. *Cancer* 1998; 83 (12 Suppl American): 2803–2804.
56. Karges JR, Mark BE, Stikeleather SJ et al. Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume. *Phys Ther* 2003; 83(2): 134–145.
57. Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L et al. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther* 2006; 86(2): 205–214.
58. Cornish BH, Chapman M, Hirst C et al. Early diagnosis of lymphedema using multiple frequency bioimpedance. *Lymphology* 2001; 34(1): 2–11.
59. Czerniec SA, Ward LC, Refshauge KM et al. Assessment of breast cancer-related arm lymphedema – comparison of physical measurement methods and self-report. *Cancer Invest* 2010; 28(1): 54–62. doi: 10.3109/07357900902918494.
60. Ramos SM, O'Donnell LS, Knight G. Edema volume, not timing, is the key to success in lymphedema treatment. *Am J Surg* 1999; 178(4): 311–315.
61. Pain SJ, Purushotham AD. Lymphoedema following surgery for breast cancer. *Br J Surg* 2000; 87(9): 1128–1141.
62. Rockson SG, Miller LT, Senie R et al. American Cancer Society Lymphedema workshop. Workgroup III: diagnosis and management of lymphedema. *Cancer* 1998; 83 (12 Suppl American): 2882–2885.

63. Petrek JA, Senie RT, Peters M et al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001; 92(6): 1368–1377.
64. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF et al. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(7): 1959–1972. doi: 10.1245/s10434-009-0452-2.
65. Vieira RA, da Costa AM, de Souza JL et al. Risk factors for arm lymphedema in a cohort of breast cancer patients followed up for 10 years. *Breast Care (Basel)* 2016; 11(1): 45–50. doi: 10.1159/000442489.
66. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(4): 341–350.
67. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D et al. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7): 1996–2005. doi: 10.1245/s10434-008-9909-y.
68. Helyer LK, Varnic M, Le LW et al. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J* 2010; 16(1): 48–54. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00855.x.
69. Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM et al. Cancer-related lymphedema risk factors, diagnosis, treatment, and impact: a review. *J Clin Oncol* 2012; 30(30): 3726–3733. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8574.
70. Földi E, Földi M. Lymfostatické nemoci. In: Földi M, Földi E (eds). *Lymfologie*. 7th ed. Praha: Grada 2014: 189–280.
71. Pain SJ, Barber RW, Solanki CK et al. Short-term effects of axillary lymph node clearance surgery on lymphatic physiology of the arm in breast cancer. *J Appl Physiol* 2005; 99(6): 2345–2351.
72. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone. *N Engl J Med* 1993; 329(16): 1158–1163.
73. Yue T, Zhuang D, Zhou P et al. A prospective study to assess the feasibility of axillary reverse mapping and evaluate its effect on preventing lymphedema in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2015; 15(4): 301–306. doi: 10.1016/j.clbc.2015.01.010.
74. Han C, Yang B, Zuo WS et al. The feasibility and oncological safety of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2016; 11(2): e0150285. doi: 10.1371/journal.pone.0150285.
75. Bedrosian I, Babiera GV, Mittendorf EA et al. A phase I study to assess the feasibility and oncologic safety of axillary reverse mapping in breast cancer patients. *Cancer* 2010; 116(11): 2543–2548. doi: 10.1002/cncr.25096.
76. Pavlista D, Eliska O. Relationship between the lymphatic drainage of the breast and the upper extremity: a postmortem study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(11): 3410–3415. doi: 10.1245/s10434-012-2363-x.
77. Boccardo F, Casabona F, De Cian F et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(3): 703–708. doi: 10.1245/s10434-008-0270-y.
78. Yamashita K, Shimizu K. Endoscopic video-assisted breast surgery: procedures and short-term results. *J Nippon Med Sch* 2006; 73(4): 193–202.
79. Luo C, Guo W, Yang J et al. Comparison of mastoscopic and conventional axillary lymph node dissection in breast cancer: long-term results from a randomized, multicenter trial. *Mayo Clin Proc* 2012; 87(12): 1153–1161. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.07.022.
80. Hussein O, El-Nahhas W, El-Saed A et al. Video-assisted axillary surgery for cancer: non-randomized comparison with conventional techniques. *Breast* 2007; 16(5): 513–519.
81. Aponte-Rueda ME, Saade Cárdenas RA, Saade Aure MJ. Endoscopic axillary dissection: a systematic review of the literature. *Breast* 2009; 18(3): 150–158. doi: 10.1016/j.breast.2009.05.001.
82. Coufal O, Fait V. Rehabilitační péče o pacientky s karcinomem prsu. In: Coufal O, Fait V (eds). *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. Praha: Grada Publishing 2011: 389–396.
83. Vítová V, Vítová H, Hrubá D. Péče o komplikovaný lymfedém provázející specifické malignity žen – vybrané kazuistiky. *Interní Med* 2011; 13(5): 214–218.
84. Chang DW. Lymphaticovenular bypass for lymphedema management in breast cancer patients: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(3): 752–758. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181e5f6a9.
85. Damstra RJ, Voesten HG, van Schelven WD et al. Lymphatic venous anastomosis (LVA) for treatment of secondary arm lymphedema: a prospective study of 11 LVA procedures in 10 patients with breast cancer related lymphedema and a critical review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113(2): 199–206.
86. Lin CH, Ali R, Chen SC et al. Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123(4): 1265–1275. doi: 10.1097/PRS.0b013e31819e6529.
87. Gharb BB, Rampazzo A, Spanio di Spilimbergo S et al. Vascularized lymph node transfer based on the hilar perforators improves the outcome in upper limb lymphedema. *Ann Plast Surg* 2011; 67(6): 589–593. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181f88e8a.
88. Becker C, Assouad J, Riquet M et al. Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation. *Ann Surg* 2006; 243(3): 313–315.
89. Damstra RJ, Voesten HG, Klinkert P et al. Circumferential suction-assisted lipectomy for lymphoedema after surgery for breast cancer. *Br J Surg* 2009; 96(8): 859–864. doi: 10.1002/bjs.6658.
90. Schaverien MV, Munro KJ, Baker PA et al. Liposuction for chronic lymphoedema of the upper limb: 5 years of experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65(7): 935–942. doi: 10.1016/j.jbjs.2012.01.021.
91. Cormier JN, Rourke L, Crosby M et al. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004–2010). *Ann Surg Oncol* 2012; 19(2): 642–651. doi: 10.1245/s10434-011-2017-4.
92. van der Walt JC, Perks TJ, Zeeman BJ et al. Modified Charles procedure using negative pressure dressings for primary lymphedema: a functional assessment. *Ann Plast Surg* 2009; 62(6): 669–675.
93. Baker A, Kim H, Sempleh JL et al. Experimental assessment of pro-lymphangiogenic growth factors in the treatment of post-surgical lymphedema following lymphadenectomy. *Breast Cancer Res* 2010; 12(5): R70.
94. Visuri MT, Honkonen KM, Hartiala P et al. VEGF-C and VEGF-C156S in the pro-lymphangiogenic growth factor therapy of lymphedema: a large animal study. *Angiogenesis* 2015; 18(3): 313–326. doi: 10.1007/s10456-015-9469-2.
95. Yan A, Avraham T, Zampell JC et al. Adipose-derived stem cells promote lymphangiogenesis in response to VEGF-C stimulation or TGF-β1 inhibition. *Future Oncol* 2011; 7(12): 1457–1473. doi: 10.2217/fon.11.121.
96. Kanapathy M, Kalaskar D, Mosahebi A et al. Development of a tissue-engineered lymphatic graft using nanocomposite polymer for the treatment of secondary lymphedema. *Artif Organs* 2016; 40(3): E1–E11. doi: 10.1111/aor.12604.

Differences in Age-distribution, Oncological Diagnoses and Stage in Roma and Non-Roma Cancer Patients Registered at the Outpatient Oncology Department Poprad in 2014 and 2015 – a Retrospective Study

Rozdiely vo vekovej distribúcii, onkologických diagnózach a štádiu ochorenia medzi rómskymi a nerómskymi onkologickými pacientmi registrovanými na ambulantnom onkologickom oddelení v Poprade v rokoch 2014 a 2015 – retrospektívna štúdia

Reckova M.^{1,2}, Mardiak J.¹, Beniak J.², Kakalejčík M.², Medvecova L.², Cingelova S.¹, Mego M.¹

¹ 2nd Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

² POKO Poprad, s. r. o., Slovak Republic

Summary

Background: Roma (Gypsies) constitute the largest ethnic minority in Slovakia. Although some studies have reported a higher prevalence of communicable diseases in Roma, there have been no studies on cancer prevalence in Roma. The aim of this study was to compare differences in age at diagnosis, oncological diagnoses, and stage between Roma and non-Roma patients registered at a single oncology outpatient department in Eastern Slovakia where substantial numbers of Roma patients are treated. **Patients and Methods:** Roma and non-Roma cancer patients were identified based on the judgement of both the treating physician and nurse. Age at diagnosis, oncology diagnoses, and disease stage were compared between Roma and non-Roma patients. **Results:** Thirty Roma and 702 non-Roma cancer patients were identified. The age distribution at diagnosis was not statistically different between Roma and non-Roma for both male and female patients. A statistically significant difference was detected in the number of Roma men having lung cancer (risk ratio – RR 0.19; 95% CI 0.13–0.35; $p < 0.01$), and more Roma women had kidney cancer (RR 0.16; 95% CI 0.05–0.69; $p = 0.01$). There were numerically more Roma patients diagnosed with TNM stage IV disease. Significantly more Roma men were diagnosed with stage IV disease than with stage I–III disease. **Conclusion:** The data suggest that differences in cancer type exist between Roma and non-Roma patients. Larger population-based studies directed at analyzing for differences between Roma and non-Roma cancer patients are warranted.

Key words

Roma – neoplasms – histology – stage

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 recommendation for biomedical papers.

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



Maria Reckova, MD

POKO Poprad, s. r. o.

Mnoheloza 2

058 01 Poprad

Slovak Republic

e-mail: mreckova@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 9. 7. 2016

Accepted/Přijato: 5. 10. 2016

doi: 10.14735/amko201741

Súhrn

Východiská: Rómovia tvoria jednu z najväčších etnických minoritných skupín na Slovensku. Existujú údaje o vyššej prevalencii prenosných ochorení u Rómov, avšak údaje o nádorových ochorenia chýbajú. Cieľom súčasnej štúdie bolo porovnanie rozdielov vo veku v čase diagnózy, výskytu onkologických diagnóz a štádiu ochorenia medzi rómskymi a nerómskymi pacientami, ktorí boli registrovaní na jednom ambulantnom onkologickom pracovisku na východnom Slovensku, kde je liečená značná časť rómskych pacientov. **Pacienti a metódy:** Rómski a nerómski onkologickí pacienti boli identifikovaní na základe spoločného úsudku ošetrojúceho lekára a zdravotnej sestry. Vek v čase diagnózy, jednotlivé onkologické diagnózy a štádium ochorenia boli porovnané medzi rómskymi a nerómskymi pacientami. **Výsledky:** Identifikovaných bolo 30 rómskych a 702 nerómskych pacientov. Veková distribúcia v čase diagnózy nebola štatisticky signifikantne odlišná medzi Rómami a nerómami, tak u mužov, ako aj u žien. Štatisticky signifikantne viac rómskych mužov malo nádory pľúc (pomer rizík – RR 0,19; 95% CI 0,13–0,35; $p < 0,01$), zatiaľčo štatisticky signifikantne viac rómskych žien malo nádory obličiek (RR 0,16; 95% CI 0,05–0,69; $p = 0,01$). Numericky viac Rómov bolo diagnostikovaných v IV. štádiu ochorenia. Pri porovnaní štádia I–III vs. IV, štatisticky signifikantne viac rómskych mužov bolo diagnostikovaných v IV. štádiu. **Záver:** Na základe našich údajov predpokladáme, že existujú rozdiely v typoch nádorových ochorení medzi rómskymi a nerómskymi pacientami. Potrebné je uskutočnenie väčších populačných štúdií s cieľom analýzy rozdielov medzi rómskymi a nerómskymi onkologickými pacientami.

Kľúčové slová

Rómovia – nádory – histológia – štádium

Introduction

The Roma (Gypsies) constitute the largest ethnic minority. With their origins in Northern India, they now live in many countries throughout the world [1]. It is estimated that as many as 12 million Roma live in the world, of which about 6 million live in Central and Eastern Europe. There are unofficial estimates that more than 400,000 Roma live in

Slovakia, however in the official Slovak Census only about 105,738 people identified themselves as being Roma in the last Census in 2011 [2]. Much of the Roma history in Europe has been characterised with persecution by non-Roma and nowadays, many Roma deny their ethnic identity [1]. Thus, there is a lack of reliable official data on the exact number of Roma.

Most of the published studies on Roma health were community-based studies or anecdotal evidence and it is practically impossible to generalise such findings. The available evidence suggests a higher predisposition of Roma to outbreaks of infectious diseases, especially those associated with unsanitary conditions and low rate of vaccination. Evidence exists about outbreaks of hepatitis A,

Tab. 1. Age-distribution of Roma and non-Roma male patients treated at the POKO Poprad in 2014 and 2015.

Age at diagnosis (years)	Roma patients absolute number (%)	Non-Roma patients absolute number (%)
20–29	0 (0.0)	5 (1.5)
30–39	0 (0.0)	12 (3.6)
40–49	2 (13.3)	20 (6.1)
50–59	5 (33.3)	71 (21.5)
60–69	5 (33.3)	106 (32.1)
70–79	2 (13.3)	84 (25.5)
≥ 80	1 (6.7)	32 (9.7)
sum	15 (100.0)	330 (100.0)
mean	62.0	64.0
SD	11.1	12.7
min.	46	17
max.	86	92
median	64	65

$p = 0.56$

SD – standard deviation

Tab. 2. Age-distribution of Roma and non-Roma female patients treated at the POKO Poprad in 2014 and 2015.

Age at diagnosis (years)	Roma patients absolute number (%)	Non-Roma patients absolute number (%)
20–29	1 (6.7)	2 (0.5)
30–39	1 (6.7)	20 (5.4)
40–49	3 (20.0)	25 (6.7)
50–59	3 (20.0)	71 (19.1)
60–69	5 (33.3)	127 (34.2)
70–79	1 (6.7)	83 (22.3)
≥ 80	1 (6.7)	44 (11.8)
sum	15 (100.0)	372 (100.0)
mean	57.4	64.0
SD	14.3	13.1
min.	27	23
max.	82	93
median	58	66

$p = 0.06$

SD – standard deviation

poliomyelitis and measles, and a higher prevalence of tuberculosis in Roma communities [1,3–12]. Data on non-communicable and chronic diseases in Roma suggest higher rates when compared with the majority population [3]. Higher rates of diabetes mellitus and obesity, high blood pressure, end-stage renal disease and metabolic syndrome have been reported in Roma when compared with non-Roma [13–18]. Risky health behaviour was observed in Roma and it has been reported that Roma consume high amounts of animal fat and low amounts of fruits and vegetables [19]. The unwillingness of Roma to be active in activities connected with disease prevention and general health promotion and a high prevalence of cigarette smokers was also observed [19].

There have been disparities reported in treatment outcomes and biology of oncology diseases in different racial and ethnic groups. Oncology diseases have been practically unstudied in Roma populations and only one study from the Czech Republic reported on the incidence of cervical cancer, which was 26.2 per 100,000 non-Roma women, but only 2.4 per 100,000 Roma women [1]. The aim of our study was to compare age at diagnosis, oncological diagnoses and stage at initial diagnosis in Roma and non-Roma oncology patients treated at the Outpatient Oncology Department in Poprad (POKO Poprad) in the years 2014 and 2015.

Patients and Methods

Patients

The patients registered and treated at the POKO Poprad were selected as there is a substantial number of Roma people who live in the Spis region (Poprad and Kezmarok districts) and treated at the POKO Poprad.

In order to identify Roma patients registered at the POKO Poprad, a common judgement by the treating oncologist and nurse to indicate who was Roma was used.

All patients registered at the POKO Poprad with malignant oncological disease from January 2014 to December 2015 were included in the study.

Tab. 3. Oncological diagnoses in Roma and non-Roma male patients treated at the POKO Poprad in 2014 and 2015.

Diagnoses according to ICD-10*	Roma patients absolute number (%)	Non-Roma patients absolute number (%)	p
C00–C14 + C32	0 (0.0)	24 (7.3)	1.00
C15	0 (0.0)	5 (1.5)	1.00
C16	1 (6.7)	18 (5.5)	0.58
C17–C20	2 (13.3)	64 (19.4)	0.75
C22	0 (0.0)	7 (2.1)	1.00
C23–C24, C26	0 (0.0)	3 (0.9)	1.00
C25	0 (0.0)	11 (3.3)	1.00
C34	10 (66.6)	42 (12.7)	< 0.01** RR 0.19 (0.13–0.35)
C40–41	0 (0.0)	1 (0.3)	1.00
C43	0 (0.0)	11 (3.3)	1.00
C44	0 (0.0)	12 (3.7)	1.00
C45–C49	0 (0.0)	1 (0.3)	1.00
C60–C63, except C61, C62	0 (0.0)	2 (0.6)	1.00
C61	0 (0.0)	33 (10.0)	0.38
C62	0 (0.0)	11 (3.3)	1.00
C64	1 (6.7)	16 (4.9)	0.54
C65–C68	0 (0.0)	11 (3.3)	1.00
C69–C72	1 (6.7)	6 (1.8)	0.27
C73–C75	0 (0.0)	3 (0.9)	1.00
C76–C80	0 (0.0)	30 (9.1)	0.38
C81–C96	0 (0.0)	12 (3.7)	1.00
C97	0 (0.0)	7 (2.1)	1.00
sum	15 (100.0)	330 (100.0)	NA

*International Classification of Diseases, 10th revision, **statistically significant difference, NA – not-applicable, RR – relative risk

The study was approved by the Ethics Committee of the National Cancer Institute in Bratislava.

Statistical methods

Patient characteristics were tabulated. The patients' characteristics were summarised using mean, median and range for continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables. The difference between age in Roma and non-Roma patients was tested by Student's t-test; data normality assumption was confirmed by Kolmo-

gorov-Smirnoff test. Fisher's exact test was used to evaluate the differences in oncological diagnoses and TNM stage [20,21] between Roma and non-Roma. All p (probability) values presented are two-sided, and associations were considered significant if the p value was ≤ 0.05 .

Results

There were 581 men and 646 women reported with diagnosis of malignant oncological disease at the POKO Poprad from 2014 to 2015. There were 236 male

Tab. 4. Oncological diagnoses in Roma and non-Roma female patients treated at the POKO Poprad in 2014 and 2015.

Diagnoses according to ICD-10*	Roma patients absolute number (%)	Non-Roma patients absolute number (%)	p
C00–C14 + C32	0 (0.0)	7 (1.9)	1.00
C15	0 (0.0)	2 (0.5)	1.00
C16	1 (6.7)	11 (3.0)	0.96
C17–C20	2 (13.3)	45 (12.1)	1.00
C21	0 (0.0)	2 (0.5)	1.00
C22	0 (0.0)	4 (1.1)	1.00
C23–C24, C26	0 (0.0)	8 (2.2)	1.00
C25	0 (0.0)	16 (4.3)	1.00
C34	1 (6.7)	23 (6.2)	1.00
C43	0 (0.0)	15 (4.1)	1.00
C44	0 (0.0)	9 (2.4)	1.00
C45–C49	0 (0.0)	2 (0.5)	1.00
C50	2 (13.3)	101 (27.2)	0.37
C51–C58, except C53, C56	1 (6.7)	25 (6.7)	1.00
C53	0 (0.0)	19 (5.1)	1.00
C56	2 (13.3)	18 (4.8)	1.00
C64	3 (20.0)	12 (3.2)	0.01** RR 0.16 (0.05–0.69)
C65–C68	0 (0.0)	5 (1.3)	1.00
C69–C72	1 (6.7)	7 (1.9)	0.27
C73–C75	0 (0.0)	6 (1.6)	1.00
C76–C80	2 (13.3)	23 (6.2)	0.25
C81–C96	0 (0.0)	5 (1.3)	1.00
C97	0 (0.0)	7 (1.9)	1.00
sum	15 (100.0)	372 (100.0)	NA

*International Classification of Diseases, 10th revision, **statistically significant difference, NA – not-applicable, RR – relative risk

and 259 female patients, who were not treated at the POKO Poprad but elsewhere, were excluded. Finally, we identified 30 Roma (15 male, 15 female) and 702 non-Roma (330 male, 372 female) patients. Patient's age distribution at diagnosis, oncological diagnosis and stage at initial diagnosis are compared between Roma and non-Roma, and presented separately for male and female patients (Tab. 1–6).

There was no statistically significant difference in age distribution at diag-

nosis in male and female patients when comparing Roma and non-Roma. However, numerically, more Roma were diagnosed with cancer in the age group 40–59 years and more non-Roma were diagnosed with cancer in the age group 70–79 years of age (Tab. 1, 2).

Colorectal and lung cancers were the most frequent oncological diagnoses in both Roma and non-Roma male patients (Tab. 3, 4). Colorectal and breast cancer were the most frequent oncological diagnoses in both Roma

and non-Roma female patients. In addition, ovarian and kidney cancer, and cancer of unknown primary were the most frequent oncological diagnoses of Roma female patients. Statistically significant differences were detected with more Roma men having lung cancer (risk ratio – RR 0.19; 95% CI 0.13–0.35; $p < 0.01$) and more Roma women having kidney cancer (RR 0.16; 95% CI 0.05–0.69; $p = 0.01$).

Disease stage at initial diagnosis was compared for all patients except the patients with central nervous (CNS) tumours, tumours of unknown primary and haematologic malignancies because no TNM staging system is used for these oncological diagnoses. Numerically, there were more Roma patients diagnosed at TNM stage IV disease (Tab. 5, 6). More non-Roma patients were diagnosed with stages I–III, except non-Roma female patients who, numerically, had less stage I disease when compared with Roma. The differences in TNM stage at diagnosis were statistically significantly different when comparing stages I–III vs. IV in Roma and non-Roma for men but not for women.

Discussion

Roma belong to the largest ethnic minority in Central and Eastern Europe. Insufficient information exists about the exact number of Roma living in Slovakia. There is evidence that the Roma population is stigmatised and it might be one of the reasons why only about 2% of the Slovak population indicated their Roma ethnicity in the last Slovak Census in 2011. Based on data from Atlas of Roma Communities 2013 it is, however, estimated that more than 400,000 Roma live in Slovakia [22]. According to the Census of the Statistical Office in Slovak Republic in 2011, the total population of Slovakia was 5,404,322 inhabitants [2]. The Roma population, according to Atlas of Roma Communities 2013, is thus 7.45%. The highest number of villages and towns with a Roma community is in the county of Banská Bystrica, followed by the county of Košice and county of Prešov, and the smallest number of municipalities with a Roma community is in the counties of Bratislava and Žilina [22].

Tab. 5. The stage distribution in Roma and non-Roma male patients treated at the POKO Poprad in 2014 and 2015 (except tumors of central nervous system, unknown primary and hematologic malignancies).

Stage [21]	Roma patients absolute number (%)	Non-Roma patients absolute number (%)
I	1 (7.1)	69 (24.6)
II	1 (7.1)	48 (17.0)
III	2 (14.3)	43 (15.3)
IV	10 (71.5)	121 (43.1)
sum	14 (100.0)	281 (100.0)

$p = 0.05$; RR 1.66 (0.96–2.15); stage I, II, III vs. IV

RR – risk ratio

Tab. 6. The stage distribution in Roma and non-Roma female patients treated at the POKO Poprad in 2014 and 2015 (except tumors of central nervous system, unknown primary and hematologic malignancies).

Stage [21]	Roma patients absolute number (%)	Non-Roma patients absolute number (%)
I	6 (42.9)	108 (32.0)
II	0 (0.0)	74 (22.0)
III	2 (14.2)	61 (18.1)
IV	4 (42.9)	94 (27.9)
sum	12 (100.0)	337 (100.0)

$p = 0.74$; RR 1.20 (0.40–2.39); stage I, II, III vs. IV

RR – risk ratio

The POKO Poprad takes care of people living in the districts of Poprad and Kezmarok in Presov County where a substantial Roma population resides. In total there are 151,429 people living in the district of Poprad and Kezmarok and 30,096 are Roma people (19.9%) [22].

There were 581 male and 646 female patients with malignant oncological diagnoses registered in the National Oncology Registry of Slovakia (NOR) for Poprad and Kezmarok districts in 2014 and 2015. There were 236 male and 259 female patients were registered in the NOR for Poprad and Kezmarok district, but they were not registered and treated at the POKO Poprad, and because we did not have information about patients' ethnicity, they were excluded from the analysis. Finally, 30 Roma (4.1%) and 702 non-Roma (95.9%) cancer patients were identified for analysis. There were 30 Roma out of 15,048 adult Roma people (0.2%), and 718 non-Roma out of 90,999 adult non-Roma people (0.8%) were registered and treated with a cancer diagnosis at the POKO Poprad.

There are several explanations of the lower proportion of Roma cancer patients registered at the POKO Poprad identified in our study.

First of all we have to take into account that we might not be able to identify all Roma cancer patients treated at our

clinic. No data on ethnicity of cancer patients exist in the medical records at the POKO Poprad. In this retrospective study, the identification of Roma cancer patients was based on common judgement by the treating oncologist and nurse and there is a possibility that some Roma patients could be missed by this method of identification.

There are only adult patients treated at POKO Poprad. Most of the cancers treated at POKO Poprad are diagnosed and treated in older age. Mean and median age of the patients treated at the POKO Poprad in 2014 and 2015 was 63.7 and 65 years, resp. It is estimated that mean age and estimated life expectancy in Roma is 10 to 15 years lower than non-Roma, resp. [1,22,23]. Because the Roma population is generally younger we could expect that fewer Roma live to an age when cancer can be diagnosed and treated.

Five models, which include genetic-racial, behavioural, psychosocial, socio-economic and structural-constructivist model, can comprehensively explain racial and ethnic health differences [24].

Evidence exists that communication between Roma and healthcare workers is poor and we might suppose that Roma people participate less than non-Roma in screening programmes and diagnostic procedures [25,26]. Thus, we could suppose that another possibility of a lower proportion of Roma people

diagnosed with cancer could be a sign of underdiagnosis of cancer in Roma.

There are certain protective factors that could be attributable to a lower number of specific cancer cases in Roma, such as early age at the first pregnancy, early start of menarche, low use of hormonal therapy, low use of alcohol in young Roma women [25]. The numbers of identified cancers were low and some cancers were not detected in our Roma patient cohort at all (e.g. cervical and prostate cancer, Tab. 3, 4). On the other hand, certain risk factors might place Roma people into a higher risk of cancer, e.g. high BMI, low physical activity, low consumption of fruits and vegetables, alcohol consumption, smoking history [25,27]. There is a strong connection between smoking history and lung cancer. There is also evidence that the rate of smoking is high among Roma and this could be a reason for a high rate of lung cancer observed among Roma men. Smoking and obesity are more prevalent in Roma women and they are established risk factors for the development of kidney cancer [28,29]. This could be one of the explanations for a higher rate of kidney cancer observed in Roma women. Besides a higher rate of lung cancer in Roma men and kidney cancer in Roma women, we did not detect any other statistically significant difference in the rates of specific cancers between Roma and non-Roma.

We cannot, however, exclude statistical bias that might be caused by a low number of cases that were compared.

Lastly, a biological difference might exist which puts Roma people in the less or non-Roma people at a higher risk of being diagnosed with cancer.

There were 769 new cancer cases registered in Poprad and Kezmarok districts in the last report of the NOR in 2009 [30]. There is an increasing number of malignancies registered in the NOR each year. We, however, identified only 1,227 new tumour cases that were registered in Poprad and Kezmarok districts in 2014 and 2015. The lower than expected number of tumour cases identified in our study could be a sign of underdiagnosis or underreporting to the NOR for Poprad and Kezmarok district in 2014 and 2015. Another possibility is a genuinely lower rate of new tumour cases in 2014 and 2015 for Poprad and Kezmarok district.

In our study, we had to exclude the patients that were registered in the NOR for Poprad and Kezmarok district but were not treated at the POKO Poprad. The exclusion was based on the fact that ethnicity could not be identified in the patients who were not registered at the POKO Poprad. The most frequent cancer diagnoses registered in the NOR for Poprad and Kezmarok district, however, were not registered at the POKO Poprad were non-melanoma skin cancers for both men (83 out of 236; 35.2%) and women (126 out of 259; 48.6%) and prostate cancer for men (46 out of 236; 19.1%). The most probable explanation why these patients were not registered at the POKO Poprad is the fact that the patients with non-melanoma skin cancer are usually treated and followed up at dermatology clinics and some prostate cancer patients are treated and followed up at urology clinics. This could also be the case for cervical cancer as some of the early stage tumours could be followed up at the gynaecology and not oncology clinics. However only 9 out of 259 (3.9%) female patients with cervical cancer, registered in the NOR for Poprad and Kezmarok district, but not registered at the POKO Poprad, were excluded from our analysis. We assume

that these patients might have been treated and followed up by somewhere other than the oncology clinic in Poprad.

When comparing TNM stage at the initial diagnosis, numerically there were more Roma cancer patients diagnosed with stage IV disease and there were numerically more non-Roma patients diagnosed with earlier stages of diseases except more Roma female patients who were diagnosed with stage I disease. The differences in TNM stage at diagnosis were statistically significantly different when comparing stages I–III vs. IV in Roma and non-Roma for men but not for women. Because we suppose that Roma people are less compliant with screening and treatment programmes and there is poorer communication between Roma and healthcare workers, we would expect that Roma people would be diagnosed with cancer in later stages and that is consistent with our findings. We, however, must take into account that our study was only carried out in one oncology centre and the number of analysed patients is rather small for making any strong conclusions.

Conclusion

In this retrospective study from a single oncology outpatient department in Eastern Slovakia, in which a substantial number of Roma patients are treated, we demonstrated a statistically significantly higher rate of lung cancer in Roma male patients and kidney cancer in Roma female patients. Numerically, more Roma cancer patients were diagnosed at a more advanced TNM stage, both in men and women. Statistically significantly more Roma men were diagnosed at stage IV when compared to stages I–III vs. IV.

A prospective multicentre study that would study the differences between Roma and non-Roma cancer patients is warranted.

References

1. Koupilová I, Epstein H, Holčík J et al. Health needs of the Roma population in the Czech and Slovak Republics. *Soc Sci Med* 2001; 53(9): 1191–1204.
2. Matlovicová K, Matlovic R, Musinka A et al. The Roma population in Slovakia. Basic characteristics of the Roma population with emphasis on the spatial aspects of its differentiation. In: Penczse J, Radics Z (eds). *Roma population on the peripheries of the Visegrad countries*.

3. Cook B, Wayne FG, Valentine A et al. Revisiting the evidence on health and health disparities among the Roma: a systematic review 2003–2012. In *J Public Health* 2013; 58(6): 885–911. doi: 10.1007/s00038-013-0518-6.
4. Rosicova K, Reijnveld SA, Madarasova-Geckova A et al. Inequalities in mortality by socioeconomic factors and Roma ethnicity in the two biggest cities in Slovakia: a multilevel analysis. *Int J Equity Health* 2015; 14(1): 123. doi: 10.1186/s12939-015-0262-z.
5. Rosicova K, Madarasova-Geckova A, van Dijk JP et al. Regional socioeconomic indicators and ethnicity as predictors of regional infant mortality rate in Slovakia. *Int J Public Health* 2011; 56(5): 523–531. doi: 10.1007/s00038-010-0199-3.
6. Casals M, Pila P, Langohr K et al. Incidence of infectious diseases and survival among the Roma population: a longitudinal cohort study. *Eur J Public Health* 2011; 22(2): 262–266. doi: 10.1093/eurpub/ckq204.
7. Gyarmathy VA, Neaigus A, Ujhelyi E. Vulnerability to drug-related infections and co-infections among injecting drug users in Budapest, Hungary. *Eur J Public Health* 2009; 19(3): 260–265. doi: 10.1093/eurpub/ckp009.
8. Vantarakis A, Nearxou A, Pagonidis D et al. An outbreak of hepatitis A in Roma populations living in three prefectures in Greece. *Epidemiol Infect* 2010; 138(7): 1025–1031. doi: 10.1017/S0950268809991257.
9. Kojouharova M, Zuber PL, Gyurova S et al. Importation and circulation of poliovirus in Bulgaria in 2001. *Bul World Health Organ* 2003; 81(7): 476–481.
10. Maduma-Butshe A, McCarthy N. The burden and impact of measles among the Gypsy-Traveller communities, Thames Valley, 2006–09. *J Public Health* 2013; 35(1): 27–31. doi: 10.1093/pubmed/fds052.
11. Dostal M, Topinka J, Sram RJ. Comparison of the health of Roma and non-Roma children living in the district of Teplice. *Int J Public Health* 2010; 55(5): 435–441. doi: 10.1007/s00038-010-0133-8.
12. Monasta L, Andersson N, Ledogar RJ et al. Minority health and small numbers epidemiology: a case study of living conditions and the health of children in 5 foreign Roma camps in Italy. *Am J Public Health* 2008; 98(11): 2035–2041. doi: 10.2105/AJPH.2007.129734.
13. Hidvegi T, Hetenyi K, Biro L et al. Screening for metabolic syndrome within a minority ethnic group (adult Gypsy people) in Hungary. *Bratisl Lek Listy* 2011; 113(12): 721–724.
14. Vozarova de Courten B, de Courten M, Hanson RL et al. Higher prevalence of type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases in gypsies than in non-gypsies in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62(2): 95–103.
15. Zivkovic TB, Marjanovic M, Prgomelja S et al. Screening for diabetes among Roma people living in Serbia. *Croat Med J* 2010; 51(2): 144–150.
16. Zjelko HM, Skaric-Juric T, Narancic NS et al. Traditional CVD risk factors and socio-economic deprivation in Roma minority population of Croatia. *Coll Antropol* 2008; 32(3): 667–676.
17. Gualdi-Russo E, Zironi A, Dallari GV et al. Migration and health in Italy: a multiethnic adult sample. *J Travel Med* 2009; 16(2): 88–95. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00280.x.
18. Carrasco-Garrido P, de Andrés AL, Barrera VH et al. Health status of Roma women in Spain. *Eur J Public Health* 2011; 21(6): 793–798. doi: 10.1093/eurpub/ckq153.
19. Ginter E, Krajcovicova-Kudlackova M, Kacala O et al. Health status of Romanies (Gypsies) in the Slovak Republic and in the neighboring countries. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102(10): 479–484.
20. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). *TNM classification of malignant tumors*. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell 2009.

21. Novak J, Fabian P. Comments on the TNM classification of malignant tumors – 7th edition. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 149–150.
22. Musinka A, Skobla D, Hurrle J et al. Atlas of Roma Communities in Slovakia 2013. Bratislava: UNDP 2014.
23. Popper M, Szeghy P, Sarkozy S. Health and the Roma community: analysis of the situation in Europe. Madrid 2009.
24. Dressler W, Oths KS, Gravlee C. Race and ethnicity in public health research: models to explain health disparities. *Annu Rev Anthropol* 2005; 34: 231–252.
25. Cook B, Wayne FG, Valentine A et al. Revisiting the evidence on health and health disparities among the Roma: a systematic review 2003–2012. In *J Public Health* 2013; 58(6): 885–911. doi: 10.1007/s00038-013-0518-6.
26. Belak A. Health-system limitations of Roma health in Slovakia. A qualitative study. Košice: Equilibria, s.r.o. 2013.
27. Sedlakova D. Low socioeconomic status and unhealthy lifestyle lead to high morbidity in young Roma of East Slovakia (editorial). *Centr Eur J Public Health* 2014; 22 (Suppl): S3–S5.
28. Carrasco-Garrido P, de Andres AL, Barrera VH et al. Health status of Roma women in Spain. *Eur J Public Health* 2011; 21(6): 793–798. doi: 10.1093/eurpub/ckq153.
29. NCCN Clinical Practice in Oncology (NCCN Guidelines) Kidney Cancer NCCN Evidence Blocks™ Version 3.2016 NCCN.org. [online] Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney_blocks.pdf. Accessed 7 Jul 2016.
30. Cancer incidence in the Slovak Republic. Publisher National Health Information Center. Bratislava: Vydavateľstvo NCZI 2015.

Differences in Incidence and Biological Characteristics of Breast Cancer between Roma and Non-Roma Patients in Slovakia

Rozdiely v incidencii a biologických charakteristikách karcinómu prsníka medzi rómskymi a nerómskymi pacientkami na Slovensku

Reckova M.^{1,2}, Mardiak J.¹, Plank L.³, Vulevova M.⁴, Cingelova S.¹, Mego M.¹

¹ 2nd Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

² POKO Poprad, s. r. o., Slovak Republic

³ Department of Pathology, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Slovak Republic

⁴ Department of Pharmacy, Comenius University in Bratislava, Slovak Republic

Summary

Background: Roma (Gypsies) constitute one of the largest ethnic minorities in Slovakia. Some reports have supported a higher prevalence of communicable diseases in Roma but data on cancer prevalence in Roma is absent. The aim of this study was to compare differences in the incidence and pathological characteristics of breast cancer between Roma and non-Roma in Slovakia. **Patients and Methods:** Roma and non-Roma breast cancer patients were identified using the Slovak HER2 Registry. The database from the last Census of Slovakia in 2011 was matched by gender, date of birth, and residency with the HER2 Registry from 2011 to 2013. Based on the match, Roma and non-Roma breast cancer patients were identified. **Results:** Thirty-two and 5,775 women with breast cancer were identified as Roma and non-Roma, resp. The age-standardized breast cancer incidence rate was 2.12 times higher for non-Roma than for Roma patients (36 vs. 17 per 100,000 people). Roma patients were younger than non-Roma patients (median 49 vs. 61 years; $p = 0.00001$). Roma patients had more hormone receptor negative (34.4% vs. 18.1%; $p = 0.03$) and triple negative tumors (28.1% vs. 12.3%; $p = 0.01$) than non-Roma, and these differences remained statistically significant in multivariate analysis. **Conclusion:** For the first time, this study has revealed that the incidence and biological characteristics of breast cancer are different between Roma and non-Roma. Our data suggests that Roma patients are younger at diagnosis, have a lower age-standardized breast cancer incidence rate, and have more aggressive tumors than non-Roma.

Key words

breast neoplasms – incidence – Roma – epidemiology

Conflict of interest statement:

M. R., J. M., S. C. and M. M. have declared no conflict of interests. L. P. is a professional guarantor, he is employed and has a partial stock ownership at the Martin's Biopsy Center Ltd.; in the past he has received honoraria from Roche Slovakia. M. V. was employed at Roche Slovakia within the past 2 years.

M. R., J. M., S. C. a M. M. deklarujú, že v súvislosti s predmetom štúdie nemajú žiadne komerčné záujmy. L. P. je odborný garant, zamestnaný a spolujiteľ Martinského biopsického centra, s.r.o.; v minulosti dostal finančnú odmenu od spoločnosti Roche Slovensko. M. V. bola v posledných 2 rokoch zamestnaná v spoločnosti Roche Slovensko.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



Maria Reckova, MD
POKO Poprad, s. r. o.
Mnohelova 2
058 01 Poprad
Slovak Republic
e-mail: mreckova@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 29. 8. 2016

Accepted/Přijato: 26. 10. 2016

doi: 10.14735/amko201748

Súhrn

Východiská: Rómovia tvoria jednu z najväčších etnických minorít na Slovensku. Existujú údaje o vyššej prevalencii prenosných ochorení u Romov, zatiaľčo údaje o nádorových ochoreniach v rómskej populácii známe nie sú. Cieľom tejto štúdie bolo porovnať rozdiely v incidencii a patologických charakteristikách medzi rómskymi a nerómskymi pacientkami s nádorom prsníka na Slovensku. **Materiál a metódy:** Na základe údajov o pohlaví, dátumu narodenia a bydliska sme spárovali databázu HER2 registra v rokoch 2011–2013 s posledným sčítaním ľudu Slovenskej republiky v roku 2011, a identifikovali sme rómske a nerómske pacientky s karcinómom prsníka. **Výsledky:** Identifikovali sme 32 rómskych a 5 775 nerómskych pacientok s karcinómom prsníka. Vekovo-štandardizovaná incidencia karcinómu prsníka bola 2,12-krát vyššia u nerómiok v porovnaní s rómkami (36 vs. 17 na 100 000 ľudí). Rómky boli v čase diagnózy mladšie v porovnaní s nerómkami (medián 49 vs. 61 rokov; $p = 0,00001$). Rómky mali v porovnaní s nerómkami viac hormón-receptor negatívnych (34,4 vs. 18,1 %; $p = 0,03$) a triple-negatívnych nádorov (28,1 vs. 12,3 %; $p = 0,01$), a tieto rozdiely zostali štatisticky signifikantné v multivariačnej analýze. **Záver:** Poprvykrát sme zistili rozdiely v incidencii a biologických charakteristikách u rómskych žien s karcinómom prsníka v porovnaní s nerómskymi pacientkami. Na základe zistených údajov predpokladáme, že rómske pacientky s karcinómom prsníka sú mladšie v čase diagnózy, majú nižšiu vekovo-štandardizovanú incidenciu a biologicky agresívnejšie nádory v porovnaní s nerómkami.

Kľúčové slová

nádory prsníka – incidencia – Rómovia – epidemiológia

Introduction

Roma (Gypsies) constitute one of the largest ethnic minorities in Slovakia. They originally came from Northern India and nowadays about 12 million Roma people live worldwide [1]. Roma people have been the subject of stigmatisation and isolation from the majority population throughout history [1]. It is estimated that more than 400,000 Roma live in Slovakia [2]. However, in the last official Slovak Census in 2011 only 2.8% of the Slovak population identified their Roma ethnicity [3].

Roma people have poorer education and poor education is closely associated with many social and health problems [4]. It is believed that the health of Roma people is poorer than the health of the majority of the population, however these inequalities have not been sufficiently studied. One of the problems in executing a study in the Roma population is that data could be misused and the Roma could be stigmatised. Thus, Roma ethnicity has not been generally recorded and studied in the clinical trials [1]. Evidence also exists about poor communication between Roma and healthcare workers and low realisation of preventive care, including vaccination and screening programmes in Roma [1].

Most studies published on Roma health are on communicable diseases, however they are mostly community studies with limited sample size [1,5,6]. The available evidence suggests a higher

predisposition of Roma to outbreaks of infectious diseases, especially those that are associated with unsanitary conditions and low rate of vaccination, as well as possibly a higher risk of contracting human immunodeficiency virus [1,5–16].

Data suggest higher rates of non-communicable and chronic diseases in Roma when compared with the majority population. However, the generalisability of most studies is limited due to the large non-response rate, small sample sizes and no adjustment for confounders [6]. Higher rates of diabetes mellitus and obesity, high blood pressure, end-stage renal disease and metabolic syndrome have been reported in Roma when compared to non-Roma [17–22]. Risky health behaviour was observed in Roma with a diet high in animal fat, low in fruits and vegetables, a high prevalence of smoking history and low physical activity [23].

There have been disparities reported in treatment outcomes and biology of oncology diseases in different racial and ethnic groups. For example, African American women have a lower lifetime incidence of breast cancer (BC) than white women, however the risk of BC mortality and incidence in ages less than 45 years is higher [24,25]. African American women are also more likely diagnosed with BC at an advanced stage and tumors are more likely to be poorly differentiated and triple negative (TN) when compared with tumors in white

women. These biological features were also more commonly observed among women from western, sub-Saharan Africa who share common ancestry with African American women [26]. Finally, it was also reported that African Americans with BC were less likely to receive optimal care compared with Caucasian Americans and this might contribute to poorer outcomes.

Oncology diseases have been practically unstudied in the Roma population and only one study from the Czech Republic reported on the incidence of cervical cancer, which was 26.2 per 100,000 non-Roma, but only 2.4 per 100,000 Roma women [1].

It is therefore the aim of this study to compare incidence and pathological characteristics between Roma and non-Roma BC patients in Slovakia.

Patients and Methods

Patients

All BC patients registered in the HER2 Registry from 2011 through 2013 with complete information about histology, date of birth, gender and address were included. All people who identified themselves as having Roma nationality or speaking the Roma language were selected from the last Slovak Census in 2011 (SC2011) and identified as Roma people. The Roma female patients for our study were identified based on matching, gender, date of birth and address, of all patients registered in the HER2 Registry from 2011 through

2013 with Roma people identified in the SC2011. Non-Roma patients were identified as all patients except Roma patients. Age at diagnosis, age-standardised incidence (ASI), histological and biological characteristics of Roma patients were then compared with non-Roma patients.

The Ethics Committee of the National Cancer Institute in Bratislava approved the study.

HER2 Registry

HER2 Registry collects data from the files in information systems of all pathology departments and laboratories in Slovakia examining either core-cut or resection biopsies of patients with BC verified by biopsy. This centralised Registry was founded in January 2003. Data integrity is based on the Formulary of the Registry requiring entry of identical algorithmically standardised data for every patient.

Carcinoma type, grade, stage, expression of ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor), Ki-67 antigen, as well as HER2 protein verified by immunohistochemistry, in cases with HER2 protein expression at 2+ level data on *in situ* hybridisation analysis of HER2 gene status (by FISH or DDISH analysis) are recorded in the Registry.

Slovak Census

The last official Slovak Census in 2011 (SC2011) included an extensive statistical inquiry in order to get data about the size of the population, and the population's demographic, educational, social and economic structure [3].

Statistical analysis

Patient characteristics were tabulated. The patients' characteristics were summarised using the mean, median and range for continuous variables and frequency (percentage) for categorical variables. Normality of distribution was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. Patients' age categories distribution and biological characteristics differences were tested by Fisher's exact test in univariate analysis. Logistic regression model was used in multivariate analysis.

The age-standardised incidence rate (ASIR) is defined as a summary measure

Tab. 1. Age distribution of the analyzed populations.

Age	Roma patients absolute number (%)	Non-Roma patients absolute number (%)
all patients	32 (100.00)	5,775 (100.00)
20–29 years	1 (3.13)	22 (0.35)
30–39 years	3 (9.37)	289 (4.54)
40–49 years	13 (40.62)	881 (13.85)
50–59 years	11 (34.38)	1,612 (25.35)
60–69 years	0 (0.00)	1,886 (29.65)
70–79 years	3 (9.37)	1,210 (19.03)
≥ 80 years	1 (3.13)	460 (7.23)
mean (range) years	51 (22–81)	61 (22–96)
median	49	61
p = 0.00001		

of the rate that a given population would have if it had a standard age structure. The ASIR is a weighted mean of the age-specific rates; the weights are given by population distribution of a standard population. Slovak Population in 2011 was used as a standard population. The age-standardised incidence rate is expressed per 100,000 people.

All p values presented are two-sided, and associations are considered significant if the $p \leq 0.05$. The IBM SPSS Software was used for analysis.

Results

Based on data from the SC2011, 151,128 of 5,404,322 Slovak people identified themselves as having Roma nationality or as speaking the Roma language.

There have been 10,344 records entered in the HER2 Registry from 2011 through 2013. By exclusion of more than one record in one patient (1,301 patients), 406 male patients, other than BC (691 patients) or those with unavailable diagnosis (349 patients), unavailable information about address (1,202 patients) and/or date of birth (2 patients), there were 6,393 patients identified in HER2 Registry available for matching with the Census database. By using gender, date of birth and address, we matched the HER2 Registry database with the Census database and we identified 33 Roma and 6,360 non-

-Roma female patients with BC. Further, we excluded those patients who did not have a complete pathology report and, finally, 32 Roma and 5,775 non-Roma women with BC were identified and used for the comparison of age at diagnosis, ASI (age-standardised incidence), and histology and biological characteristics.

Age distributions of study populations are presented in Tab. 1. The Roma BC patients were statistically significantly younger when compared with non-Roma BC women, with a median age of 49 years in Roma vs 61 years in non-Roma ($p = 0.00001$).

The BC incidence rate was 17 and 36 per 100,000 people for Roma and non-Roma women, resp. Non-Roma BC women had 2.12 times higher ASIR (age-standardized incidence rate) than Roma.

The comparison of histology and biological characteristics between Roma and non-Roma BC patients is presented in Tab. 2. Roma had statistically significantly more hormone receptor negative (HR-) (34.4% vs. 18.1%; $p = 0.03$) and TN (28.1% vs. 12.3%; $p = 0.01$) BC. Statistically significant difference, with more Roma than non-Roma having higher rate of HR- BC (Tab. 3) and TNBC (data not presented) was confirmed in multivariate analysis with age and HER2 status as co-factors. Roma women had 2.5 times higher odds to have a HR- BC, independently of their age and

Tab. 2. Biological characteristics of the analyzed populations.

Variable	Roma patients absolute number	Roma patients (%)	Non-Roma patients absolute number	Non-Roma patients (%)	p
all	32	100.0	5,775	100.0	NA
histology					
invasive ductal carcinoma	27	84.4	4,687	81.2	0.82
other	5	15.6	1,088	18.8	
HR status					
positive for either	21	65.6	4,731	81.9	0.03
negative for both	11	34.4	1,044	18.1	
HER2 status					
positive	4	12.5	1,036	17.9	0.64
negative	28	87.5	4,739	82.1	
HR and HER2 status					
triple negative cancer	9	28.1	709	12.3	0.01
non-triple negative cancer	23	71.9	5,066	87.7	

NA – not applicable, HR – hormone receptor

Tab. 3. Multivariate analysis of variables associated with hormone receptor negativity.

Variable	OR	95% CI	p
HER2 status positive vs. negative	2.70	2.32–3.15	< 0.01
age < 50 years vs. ≥ 50 years	0.90	0.76–1.06	0.24
ethnic status Roma vs. non-Roma	2.51	1.19–5.29	0.02

OR – odds ratio

HER2 status (95% CI for odds 1.19–5.26; $p = 0.02$).

Discussion

Roma people are one of the largest ethnic minorities living in Slovakia, but their health needs have been poorly studied. The factors that might explain ethnic health disparities were categorised into racial-genetic, health-behaviour, socio-economic, psychosocial stress and structural-constructivist models [27].

Studies searching for possible differences in cancer incidence, prevalence and mortality, and treatment outcomes in different ethnic groups have already been published [24–26,28–37]. There was, however, only few reports published on cancer in Roma [1,38].

The aim of our study was to compare the age at diagnosis, ASI (age-standardised incidence), and histological and biological characteristics between Roma and non-Roma BC women. For identifying the Roma women with BC, we used data from the Slovak HER2 Registry and the last SC2011.

The HER2 Registry collects pathology reports from the patients with breast tumors, and gastric and gastro-oesophageal cancer in Slovakia. There were 10,344 records entered in the HER2 Registry from 2011 through 2013. In 1,152 patients, more than one record was merged into one single record and thus 9,043 patients were identified. More than one record in one patient was caused by more than one examination of the histological sample

(e.g. second-look review). Further, we excluded the patients with other than BC or unavailable histology, and male patients, and we identified 7,597 female BC patients.

In the last report from the Slovak National Oncology Registry (NOR), where all new oncology cases in Slovakia are registered, there were 2,793 new females with BC registered in 2009 [39]. The absolute number of cases as well as ASI gradually increases each year. The absolute number of cases and ASI was 2,793 and 62.4 per 100,000 people, resp. in 2009. Based on data from NOR, we might expect approximately 9,000 new cases of BC in women in a 3-year period of time (from 2011 through 2013). We were able to identify 7,597 women with BC, which is 84.4% out of 9,000 estimated

new BC patients and thus we assume that not all BC patients have been registered in HER2 Registry.

The SC2011 identified 5,404,322 people living in Slovakia and it is estimated that 99.36% of the whole population participated in the Census. There were 151,128 people who were recorded to have Roma nationality or to use the Roma language, and these people (2.8% of the whole Slovak population) were identified as Roma [3]. Based on information from the Atlas of Roma Communities in Slovakia, the estimated number of Roma living in Slovakia is about 402,840 (7.46%) [2]. The Atlas of Roma Communities identifies the Roma people living in Slovakia, in the segregated settlements, settlements on the edge of a town/village, settlements inside a town/village and Roma living dispersed in the majority population, and it lists more accurate information about the number of Roma people living in Slovakia.

Matching of the HER2 Registry database with the database from SC2011 was based on use of gender, date of birth and address information and thus we had to exclude 1,204 patients with unknown addresses and dates of birth. For matching the HER2 Registry and Census we used 6,393 patients in the HER2 Registry and 151,128 Roma people in the Census. We were able to identify 33 Roma and 6,360 non-Roma women with BC. Because the purpose of our study was to compare age at diagnosis, ASI, histological and biological characteristics between Roma and non-Roma women with BC, we further excluded 1 Roma and 531 non-Roma as their records were not complete. Finally, 32 Roma and 5,775 non-Roma women with BC were identified for our analysis.

The median age of Roma women with BC was statistically significantly lower when compared to non-Roma. According to the last data from SC2011, the mean age of Slovak men and women in 2014 was 38.24 and 41.43 years of age, resp., and the estimated life expectancy of Slovak men and women in 2014 was 73.19 and 80.00 years of age, resp. [3]. The mean age of Roma people registered in SC2011 was 23.52; that is more than

15 years lower than the mean age of the whole Slovak population. It is also estimated that the life expectancy of Roma people is more than 10 years lower than for non-Roma people [1,3,40]. In our study, the age of Roma women with BC was statistically significantly lower and ASIR was 2.12 times lower than non-Roma.

There could be several explanations for the younger age of Roma women at diagnosis of BC. Firstly, as mentioned previously, we most probably could not identify all Roma BC patients in the HER2 Registry. This discrepancy could lead to unbalanced comparisons with statistical error caused by the relatively small sample number of Roma patients. The percentage of Roma patients was only 0.55% of all BC population identified in the HER2 Registry (32 out of 5,807) and thus it is most probable that some Roma patients were analysed in the group of non-Roma patients. Secondly, the median age when BC is diagnosed in the general population is after 60 years of age. Therefore, we could expect that we will be less likely to diagnose older Roma women with BC, as Roma women tend to die younger. Thirdly, in the HER2 Registry, we identified 84% of the estimated new BC cases in women in a 3-year time period (7,597 out of 9,000). Thus, we might hypothesise that there might be an underreporting of Roma BC patients in the HER2 Registry, e.g. from some pathology departments that cover the areas where most Roma people live. Fourthly, there might be underdiagnosis of BC in older Roma women because of cultural, psychosocial or socio-economic reasons in comparison with younger Roma and thus we could not identify these Roma BC patients. Finally, there is also a possibility that older Roma women are less likely to admit their Roma nationality and so we could not identify older Roma women in SC2011 and thus in the HER2 Registry.

In our study, the age of Roma women with BC was statistically significantly lower and the ASIR was 2.12 times lower than non-Roma. The age-standardized incidence was 36 and 17 per 100,000 non-Roma and Roma, resp. Based on the last report of the NOR in

2009, ASI of BC in women was 62 per 100,000 people. As we were able to identify 64% of new BC women from the HER2 Registry, expected ASI would be 39.7 per 100,000 people, which is 64% out of 62 per 100,000 people. Expected ASI is thus comparable to our observation (36 women per 100,000 people). The observation of differences in ASIR between Roma and non-Roma BC women is different from the observation of higher incidence of BC incidence in younger (< 45 years of age) African American women when compared to Caucasian American women [24–26]. It is probable that Roma women participate less than non-Roma in the screening programs and that lower participation could lead to a lower incidence rate of BC in Roma. In the United States' national surveys, approximately 70% of women age 40 years and older reported that they had a mammogram in the past 2 years. The rates varied by race/ethnicity and they were markedly lower among women with lower levels of education, without health insurance, and in recent immigrants [41,42]. It would be helpful to have information about TNM stage [43,44] as we could expect that a lower attendance of the screening programmes would lead to a higher detection of disease in the more advanced stage. In our study, we did not analyse the differences in TNM stage as information about TNM stage was missing in almost 70% of non-Roma and most of the Roma patients (96%). The reason for insufficient TNM data was the fact that TNM stage has not been systematically collected in the HER2 Registry because in many cases the pathologists do not have such information. There are certain risk factors that could be attributable to a higher incidence of BC in Roma, such as high BMI, early start of menarche and smoking history, but on the other hand there are some protective factors for BC, e.g. early age of the first pregnancy and low use of hormonal therapy that we would expect in Roma population [5]. The reports on breast-feeding patterns in Roma are contradictory [5]. We also cannot exclude statistical bias that might be caused by the low

number of Roma identified for our analysis.

We observed a statistically significant difference between Roma and non-Roma BC patients in biological characteristics when Roma patients had more HR- and TNBC. The difference in HR status and TN retained its statistical significance when adjusted for age in multivariate analysis and, as well, Roma patients with HR- and TNBC were statistically significantly younger. A similar observation was published about African American women whose BC were more probably poorly differentiated and TN when compared with BC in white women [24–26]. It is estimated that 1 : 40 people of Ashkenazi Jewish ancestry carry one of three common founder mutations in *BRCA1* or *BRCA2* and this results in the hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) syndrome [45]. Interestingly, there has been a report published about detection of 185delAG *BRCA1* deletion in two Spanish Roma women that occurs with a high frequency in Ashkenazi Jews and this was the first report of such a mutation in a non-Jewish ethnic population. Such biological findings need to be further studied [38]. There is an 80% overlap between 'TN' phenotype and intrinsic 'basal-like' genotype [46]. Our observation of higher TNBC in Roma women could reflect higher incidence of *BRCA* mutations, which are associated with a basal-like genotype [46]. A high coefficient of inbreeding in Roma was reported in the literature [1]. Many Roma still live in isolation from the majority population and that leads to reproductive isolation as well. Reproductive isolation could be a cause of a higher prevalence of certain genetic mutations and biological differences in BC in the Roma population and this would be worth further study.

In conclusion, we for the first time revealed differences in incidence and biological characteristics of Roma women with BC compared to non-Roma patients. Our data suggests that Roma patients are younger at diagnosis, have lower age-standardized BC incidence rate and more aggressive tumors compared to non-Roma. Further epidemiological and translational research

trials are needed to identify the factors responsible for our observations.

Acknowledgements

We would like to acknowledge Dr. Gabriela Gogova, Roche Slovakia for providing data from the Slovak HER2 Registry; Dr. Chakameh Safei from the Slovak National Oncology Registry for providing data from the Slovak National Oncology Registry; Dr. Zuzana Podmanicka and Dr. Pavol Skapik from the Statistical Office of Slovak Republic for providing data from the Slovak Census 2011; Lucia Mrozova and Dana Janeckova for help with statistical analysis; Prof. Kathryn Coe, Fairbanks School of Public Health, IUPUI, Indianapolis and Dr. Andrej Belak, University Pavol Jozef Safarik, Kosice for intellectual advice and Steve Zlatos, Esq. for English text revision. We would also like to acknowledge all contributors to the Slovak HER2 Registry.

References

- Koupilová I, Epstein H, Holcík J et al. Health needs of the Roma population in the Czech and Slovak Republics. *Social Science Medicine* 2001; 53(9): 1191–1204.
- Musinka A, Skobla D, Hurrle J et al. Atlas of Roma Communities in Slovakia 2013 [monograph on Internet]. United Nations Development Programme; 2014 [cited 2016 Jul 1]. Available from: http://www.minv.sk/atlas_2013.
- Matlovicova K, Matlovic R, Musinka A et al. The Roma population in Slovakia. Basic characteristics of the Roma population with emphasis on the spatial aspects of its differentiation. In: Penczse J, Radics Z (eds). *Roma population on the peripheries of the Visegrad countries*. Spatial Trends and social challenges. Debrecen 2012: 77–104.
- Parekth N, Rose T. Health inequalities of the Roma in Europe: a literature review. *Centr Eur J Public Health* 2011; 19(3): 139–142.
- Cook B, Wayne FG, Valentine A et al. Revisiting the evidence on health and health disparities among the Roma: a systematic review 2003–2012. In *J Public Health* 2013; 58(6): 885–911. doi: 10.1007/s00038-013-0518-6.
- Rosicova K, Reijneveld SA, Madarasova-Geckova A et al. Inequalities in mortality by socioeconomic factors and Roma ethnicity in the two biggest cities in Slovakia: a multilevel analysis. *International J Equity Health* 2015; 14(1): 123. doi: 10.1186/s12939-015-0262-z.
- Rosicova K, Madarasova-Geckova A, van Dijk JP et al. Regional socioeconomic indicators and ethnicity as predictors of regional infant mortality rate in Slovakia. *Int J Public Health* 2011; 56(5): 523–531. doi: 10.1007/s00038-010-0199-3.
- Casals M, Pila P, Langohr K et al. Incidence of infectious diseases and survival among the Roma population: a longitudinal cohort study. *Eur J Public Health* 2011; 22(2): 262–266. doi: 10.1093/eurpub/ckq204.
- Chalupa P, Jezek P, Privorova A et al. Viral hepatitis A in the catchment area of the Brno University Hospital 1983–1990. *Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1992; 41(1): 2–7.
- Gyarmathy VA, Neaigus A, Ujhelyi E. Vulnerability to drug-related infections and co-infections among injecting drug users in Budapest, Hungary. *Eur J Public Health* 2009; 19(3): 260–265. doi: 10.1093/eurpub/ckp009.
- Vantarakis A, Nearxou A, Pagonidis D et al. An outbreak of hepatitis A in Roma populations living in three prefectures in Greece. *Epidemiol Infect* 2010; 138(7): 1025–1031. doi: 10.1017/S0950268809991257.
- Kojouharova M, Zuber PL, Gyurova S et al. Importation and circulation of poliovirus in Bulgaria in 2001. *Bul World Health Organ* 2003; 81(7): 476–481.

- Maduma-Butshe A, McCarthy N. The burden and impact of measles among the Gypsy-Traveller communities, Thames Valley, 2006–09. *J Public Health* 2013; 35(1): 27–31. doi: 10.1093/pubmed/fds052.
- Dostal M, Topinka J, Sram RJ. Comparison of the health of Roma and non-Roma children living in the district of Teplice. *Int J Public Health* 2010; 55(5): 435–441. doi: 10.1007/s00038-010-0133-8.
- Monasta L, Andersson N, Ledogar RJ et al. Minority health and small numbers epidemiology: a case study of living conditions and the health of children in 5 foreign Roma camps in Italy. *Am J Public Health* 2008; 98(11): 2035–2041. doi: 10.2105/AJPH.2007.129734.
- Teira R, Suarez-Lozano I, Lozano F et al. Characteristics and outcome of HIV infection in gypsies in the Spanish VACH Cohort. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(5): 266–272. doi: 10.1016/j.eimc.2009.04.018.
- Hidvegi T, Hettyesi K, Biro L et al. Screening for metabolic syndrome within a minority ethnic group (adult Gypsy people) in Hungary. *Bratisl Lek Listy* 2011; 113(12): 721–724.
- Vozarova de Courten B, de Courten M, Hanson RL et al. Higher prevalence of type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases in gypsies than in non-gypsies in Slovakia. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62(2): 95–103.
- Zivkovic TB, Marjanovic M, Prgomelja S et al. Screening for diabetes among Roma people living in Serbia. *Croat Med J* 2010; 51(2): 144–150.
- Zjelko HM, Skaric-Juric T, Narancic NS et al. Traditional CVD risk factors and socio-economic deprivation in Roma minority population of Croatia. *Coll Antropol* 2008; 32(3): 667–676.
- Gualdi-Russo E, Zironi A, Dallari GV et al. Migration and health in Italy: a multiethnic adult sample. *J Travel Med* 2009; 16(2): 88–95. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00280.x.
- Carrasco-Garrido P, Lopez de Andrés AL, Hernandez Barrera VH et al. Health status of Roma women in Spain. *Eur J Public Health* 2011; 21(6): 793–798. doi: 10.1093/eurpub/ckq153.
- Ginter E, Krajcovicova-Kudlackova M, Kacala O et al. Health status of Romanies (Gypsies) in the Slovak Republic and in the neighboring countries. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102(10): 479–484.
- Brawley OW. Health disparities in breast cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40(3): 513–523. doi: 10.1016/j.ogc.2013.06.001.
- Grenae C, Phelps MA, Villalona-Calero MA. Race and ethnicity in cancer therapy: what have we learned? *Clin Pharm Therap* 2014; 95(4): 403–412. doi: 10.1038/clpt.2014.5.
- Newman LA. Breast cancer disparities: high-risk breast cancer and African ancestry. *Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23(3): 579–592. doi: 10.1016/j.soc.2014.03.014.
- Dressler WW, Oths KS, Gravlee CC. Race and ethnicity in public health research: models to explain health disparities. *Annu Rev Anthropol* 2005; 34: 231–252.
- Collins Y, Holcomb K, Chapman-Davis E et al. Gynecologic cancer disparities: a report from the Health Disparities Taskforce of the Society of Gynecologic Oncology. *Gynecol Oncol* 2014; 133(2): 353–361. doi: 10.1016/j.jygyno.2013.12.039.
- Powell JJ. Prostate cancer in the African American: is this a different disease? *Semin Urol Oncol* 1998; 16(4): 221–226.
- Joshi AD, John EM, Koo J et al. Fish intake, cooking practices, and risk of prostate cancer: results from a multi-ethnic case-control study. *Cancer Causes Control* 2012; 23(3): 405–420. doi: 10.1007/s10552-011-9889-2.
- Reddy S, Shapiro M, Morton R et al. Prostate cancer in black and white Americans. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22(1): 83–86.

32. Graham-Steed T, Uchio E, Wells CK et al. Race and prostate cancer mortality in equal-access healthcare systems. *Am J Med* 2013; 126(12): 1084–1088. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.08.012.
33. Cykert S, Dilworth-Anderson P, Monroe MH et al. Factors associated with decisions to undergo surgery among patients with newly diagnosed early-stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303(23): 2368–2376. doi: 10.1001/jama.2010.793.
34. Lathan CS, Neville BA, Earle CC. The effect of race on invasive staging and surgery in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 413–418.
35. Gordon HS, Street RL Jr, Sharf BF et al. Racial differences in doctors' information-giving and patients' participation. *Cancer* 2006; 107(6): 1313–1320.
36. DeDeugd C, Miyake M, Palacios DA et al. The influence on race on overall survival in patients with newly diagnosed bladder cancer. *J Racial Ethn Health Disparities* 2015; 2(1): 124–131.
37. Samson ME, Porter NG, Hurley DM et al. Disparities in breast cancer incidence, mortality, and quality of care among African American and European American women in South Carolina. *South Med J* 2016; 109(1): 24–30. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000396.
38. Díez O, Doménech M, Alonso MC et al. Identification of the 185delAG BRCA1 mutation in a Spanish Gypsy population. *Hum Genet* 1998; 103(6): 707–708.
39. Krajčovicová I, Diba SC, Sieberová G et al. Cancer incidence in the Slovak Republic 2009 [monograph on the Internet]. National Health Information Center, National Cancer Registry Bratislava; 2015 [cited 2016 Jul 1]. Available from: http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2009.pdf.
40. Popper M, Szeghy P, Sarkozy S. Health and the Roma community: Analysis of the situation in Europe [monograph on Internet]. Partners for Democratic Change Slovakia 2009 [cited 2016 Jul 1]. Available from: <http://www.gitanos.org/upload/13/60/Eslovaquia-corrected.pdf>.
41. DeSantis C, Siegel R, Jemal A. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015–2016 [monograph on Internet]. American Cancer Society, Inc.; 2015. [cited 2016 Jul 1]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-046381.pdf>.
42. Smigal C, Jemal A, Ward E et al. Trends in cancer by race and ethnicity: Update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(3): 168–183.
43. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds). TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Wiley-Blackwell 2009: 1–336.
44. Novak J, Fabian P. Comments on the TNM classification of malignant tumors – 7th edition. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 149–150.
45. Rosenthal E, Moves K, Arnell C et al. Incidence of BRCA1 and BRCA2 non-founder mutations in patients of Ashkenazi Jewish ancestry. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149(1): 223–227. doi: 10.1007/s10549-014-3218-x.
46. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206–2223. doi: 10.1093/annonc/mdt303.

Analytická interference může vést k diagnostice lymfoproliferativního onemocnění

Analytical Interference Leading to a Diagnosis of Lymphoproliferative Disorder

Kurfürstová I.¹, Šálek T.¹, Kadlčková E.², Pšenčík M.¹

¹ Oddělení klinické biochemie a farmakologie, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

² Hematologicko-transfuzní oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s.

Souhrn

Východiska: Monoklonální imunoglobuliny (paraproteiny) jsou produkovány B lymfocyty při lymfoproliferativním onemocnění. Jsou charakteristické svou homogenní strukturou, v séru se mohou vyskytovat ve vysokých koncentracích a mohou být příčinou významné interference při laboratorních stanoveních. **Případ:** 84letý pacient byl hospitalizován na interním oddělení pro progresi dušnosti. V základním laboratorním vyšetření jsme zaznamenali vysoký konjugovaný bilirubin a nízký celkový bilirubin. Přímý sérový bilirubin byl měřen spektrofotometrickou metodou na principu diazoreakce. Důkladné došetření navzájem si odporujících výsledků vedlo k odhalení paraproteinu jako příčiny laboratorní interference, a tím k diagnostice maligního lymfoproliferativního onemocnění, které u pacienta do té doby nebylo známo. **Závěr:** Monoklonální imunoglobuliny jsou relativně vzácnou, ale o to klinicky závažnější, příčinou interference. Tato kazuistika ukazuje nutnost bdělého profesionálního přístupu při hodnocení laboratorních výsledků. Nečekaně vysoké, nízké či navzájem si odporující výsledky měření by měly vést ke zvážení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu a vyloučení jeho přítomnosti dalšími metodami (elektroforéza, imunofixace). Důsledkem těchto interferencí mohou být chyby v diagnostice a neadekvátní léčba. Na druhou stranu u pacientů, u nichž je známa přítomnost paraproteinu ve vyšších koncentracích, je nutno myslet na možné interference u rozličných biochemických stanovení a být obezřetný při poskytování péče opírající se o jejich hodnocení.

Klíčová slova

paraproteiny – lymfoproliferativní onemocnění – bilirubin – interference

Summary

Background: Monoclonal immunoglobulins (paraproteins) are produced by B lymphocytes in lymphoproliferative disorders. A single monoclonal immunoglobulin is homogeneous in terms of its structure, and it can occur in human serum at high concentration and cause significant interference in laboratory assays. **Case:** We present a case of an 84-year-old man who was admitted to the hospital for progression of dyspnea. Basic laboratory tests showed a serum concentration of conjugated bilirubin, measured using the diazo spectrophotometric method, which was much higher than that of total bilirubin. The cause of the discrepancy was attributed to analytical interference by monoclonal immunoglobulins, which helped establish a diagnosis of lymphoproliferative disorder. **Conclusion:** Monoclonal immunoglobulins are relatively rare in serum but are an important cause of analytical interference. Monoclonal immunoglobulins should always be considered a source of interference when unexpectedly high, low, or contradictory data are encountered, and appropriate confirmatory tests (electrophoresis, immunofixation) should be performed in such circumstances. Failure to do so can result in errors in diagnosis and inadequate treatment. Conversely, when samples contain abnormal and especially high monoclonal immunoglobulin levels, the biochemical data should be carefully examined for any discrepancies, such as paraprotein interference, and the results should be taken into consideration in patient management.

Key words

paraproteins – lymphoproliferative disorders – bilirubin – interference

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Irena Kurfürstová
Oddělení klinické biochemie
a farmakologie
Krajská nemocnice T. Bati, a. s.
Havlíčkovo nábřeží 600
762 75 Zlín
e-mail: kurfurstova@bnzlin.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 1. 2016

Přijato/Accepted: 1. 12. 2016

doi: 10.14735/amko201755

Úvod

Monoklonální imunoglobuliny (para-proteiny) jsou produkovány B lymfocyty při lymfoproliferativním onemocnění. Jsou tvořeny kompletní molekulou imunoglobulinu nebo jejími fragmenty, které mohou polymerovat. Jsou charakteristické svou homogenní strukturou a funkčními vlastnostmi [1]. V séru se mohou vyskytovat ve vysokých koncentracích a mohou být příčinou významné interference při laboratorních stanoveních. V literatuře byly popsány interference s celou řadou rutinních metod, jako jsou stanovení celkového i konjugovaného bilirubinu [2], kreatininu [3], CRP [4], glukózy [5], kalcia [6], fosforu [7], železa [8,9], HDL cholesterolu [10] i hladin monitorovaných léčiv – gentamicinu [11], vankomycinu.

Důsledkem těchto interferencí mohou být chyby v diagnostice, neadekvátní

léčba a prodloužení hospitalizace se závažným dopadem na často těžce nemocného pacienta. Popisujeme případ, kdy odhalení interference při stanovení konjugovaného bilirubinu vedlo k diagnostice maligního lymfoproliferativního onemocnění.

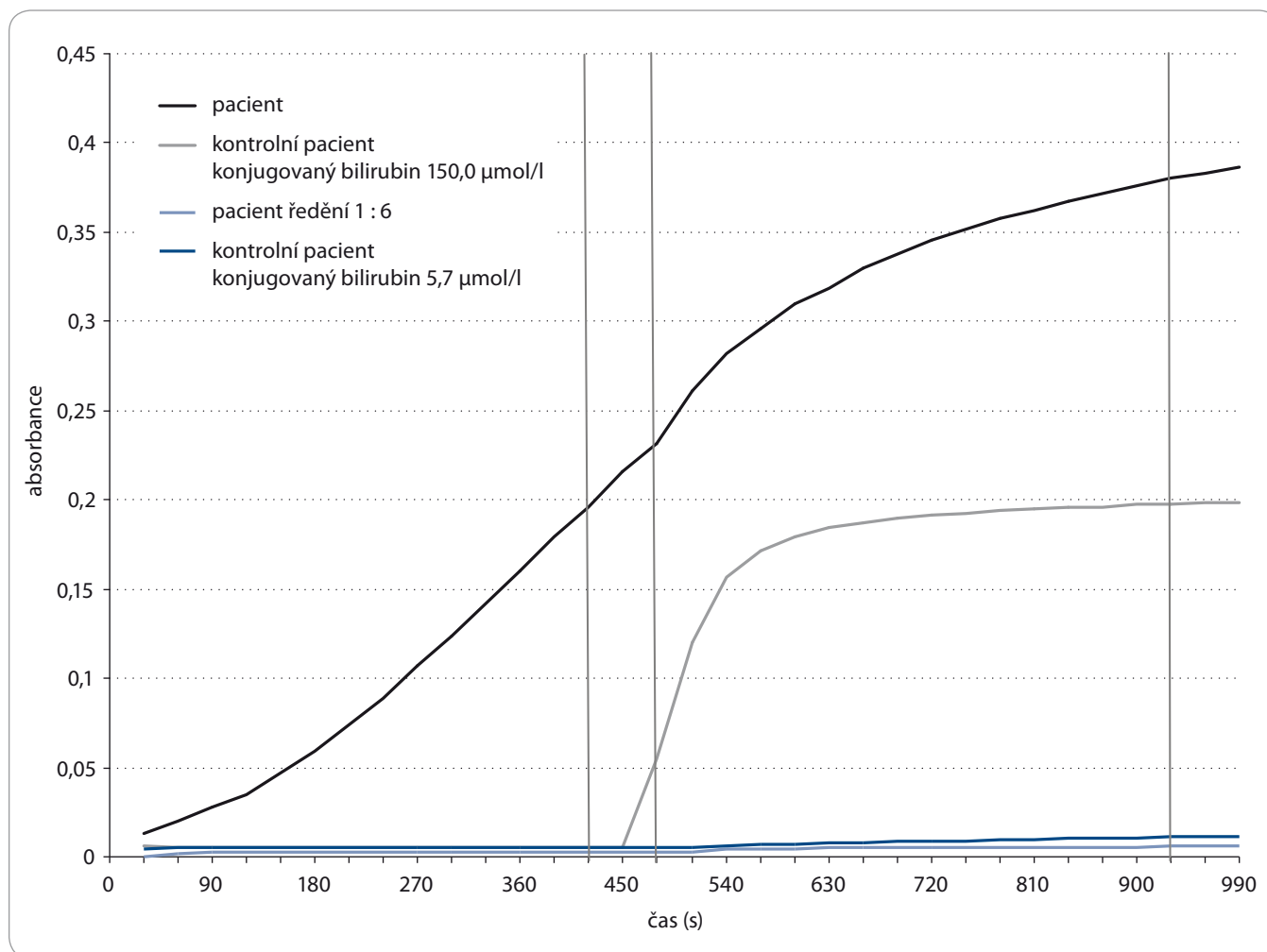
Kazuistika

Pacient, 84 let, s anamnézou hepatopatie etylické etiologie Child A a refluxní ezofagitidy III. stupně byl hospitalizován na interním oddělení pro progresi dušnosti. Subjektivně asi rok pozoroval otoky dolních končetin a dušnost, která se poslední tři týdny zhoršila, stěžoval si na bolesti kloubů a kostí. Z farmak užíval lansoprazol a tiapridum. Při fyzikálním vyšetření byl pacient anikterický, s hepatomegalií +1, bez jiné patologie.

Laboratorně byla při přijetí zjištěna normocytární normochromní anémie

(hemoglobin 59 g/l, hematokrit 0,198), trombocytopenie (trombocyty $96 \times 10^9/l$), diferenciální rozpočet byl v normě, porucha koagulace (Quickův test 61,7 %, INR 1,3), hyperazotemie (kreatinin 207 $\mu\text{mol/l}$, urea 10,1 mmol/l, odhad glomerulární filtrace podle rovnice CKD EPI ze sérového kreatininu z roku 2009 0,41 ml/s/1,73m²), hraniční hyponatremie, ostatní ionty byly v normě (sodík 134 mmol/l, draslík 4,2 mmol/l, chloridy 107 mmol/l). Pro symptomatickou anémii byly pacientovi podány dvě erymasy.

Následující den v základním přijímacím souboru byly vyšetřeny ionty (sodík, draslík, chloridy, vápník, hořčík, fosfor), kreatinin, urea, glukóza, albumin a jaterní soubor vč. celkového a konjugovaného bilirubinu na analyzátoru Architect c8000 (Abbott). V naměřených hodnotách byl zarážející rozdíl mezi cel-



Graf 1. Průběh reakčních křivek.

kovým bilirubinem 7 $\mu\text{mol/l}$ a konjugovaným bilirubinem 119,5 $\mu\text{mol/l}$. Obě měření byla opakována na stejném stroji a následně i na analyzátoru Architect c4100 s obdobným výsledkem: bilirubin 6, resp. 7 $\mu\text{mol/l}$ a konjugovaný bilirubin 126,5, resp. 142,8 $\mu\text{mol/l}$.

Konjugovaný bilirubin byl měřen spektrofotometrickou metodou na principu diazoreakce. V kyselém prostředí bilirubin reaguje s diazoniovou solí za vzniku azobilirubinu. Vzhledem k nulovému sérovému indexu ikterity (měření bilirubinu přímou spektrofotometrií, které je součástí zpracování každého vzorku krve v laboratoři klinické biochemie) u anikterického pacienta jsme usoudili, že se jedná o falešné zvýšení konjugovaného bilirubinu. Provedli jsme opakovaná měření konjugovaného bilirubinu ve zředěném séru. Výsledek 2,3 $\mu\text{mol/l}$ při ředění 1 : 6 a takéž průběh reakčních křivek (graf 1) potvrdil, že se jedná o interferenci.

V příbalovém letáku konjugovaného bilirubinu od firmy Abbott jsme našli informaci, že „interference léků nebo endogenních látek může ovlivnit výsledky“. Vzhledem k farmakologické anamnéze jsme lékovou interferenci považovali za nepravděpodobnou. Jelikož v literatuře byly popsány interference paraproteinu při stanovení bilirubinu – celkového i konjugovaného – doplnili jsme stanovení celkové bílkoviny, jejíž výsledek 115,9 g/l nás jednoznačně utvrdil v podezření na monoklonální gamapati. Ve spolupráci s ošetřujícím lékařem jsme následující den doplnili vyšetření elektroforézy a imunofixace séra s nálezem paraproteinu IgM- κ o koncentraci 52 g/l. Také v moči byl imunofixací prokázán paraprotein IgM- κ o koncentraci 1,1 g/l.

S diagnózou maligního lymfoproliferativního onemocnění (diferenciálně diagnosticky mnohočetný myelom, morbus Waldenström) byl pacient k de-

finitivnímu upřesnění diagnózy a léčbě přeložen na vyšší pracoviště – Interní hematologickou a onkologickou kliniku FN Brno. V diferenciální diagnostice mezi těmito onemocněními hrají důležitou úlohu zobrazovací metody [12]. Po překlade však pacient zemřel do 48 hod na urosepsi bez možnosti bližšího došetření hematologického onemocnění.

Diskuze

Kazuistika popisuje interferenci paraproteinu při stanovení konjugovaného bilirubinu.

V literatuře jsou popisovány interference při stanovení různých analytů u pacientů s již známou přítomností paraproteinu. V případě naší kazuistiky odhalení interference bylo prvním klíčovým krokem k diagnostice maligního lymfoproliferativního onemocnění.

Rozličné mechanismy jednotlivých interferencí lze obvykle vysvětlit precipitací při reakci vedoucí k falešnému zvýšení absorbance nebo specifickou vazbou paraproteinu na stanovený analyt nebo součástí reakčního setu. Tato vazba může neočekávaným způsobem ovlivňovat rozpustnost a reakční mechanismus některých stanovení [13]. Moderní analyzátory jsou schopny zaznamenávat průběh kinetiky reakce, v definovaných bodech se měří změna absorbance za časovou jednotku. V našem případě namísto typické reakční křivky s pozvolným vzestupem úměrným koncentraci bilirubinu, začínajícím po přidání druhé reagentie, je patrné atypické rychlé zvyšování absorbance od počátku reakce. V ředěném vzorku (1 : 6) došlo k vymizení tohoto jevu. Ostatní analyty u pacienta nevykazovaly žádné odchylky.

Závěr

Tato kazuistika ukazuje nutnost bdělého profesionálního přístupu při hodnocení laboratorních výsledků. V rámci diferenciální diagnostiky by měly nečekaně vy-

soké, nízké či navzájem si odporující výsledky měření vést ke zvážení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu, jako jejich relativně vzácné, ale o to klinicky závažnější příčiny.

A na druhou stranu u pacientů, u nichž je známa přítomnost paraproteinu ve vyšších koncentracích, je nutno myslet na možné interference u rozličných biochemických stanovení a být obezřetný při poskytování péče opírající se o jejich hodnocení.

Literatura

1. Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(9): 1240–1243.
2. Dutta AK. A curious case of hyperbilirubinemia. *Indian J Clin Biochem* 2012; 27(2): 200–201. doi: 10.1007/s12291-011-0160-0.
3. Hummel KM, Ahsen von N, Kühn RB et al. Pseudohypercreatininemia due to positive interference in enzymatic creatinine measurements caused by monoclonal IgM in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Nephron* 2000; 86(2): 188–189.
4. Yu A, Pira U. False increase in serum C-reactive protein caused by monoclonal IgM- λ : a case report. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(10): 983–987.
5. Dimeski G, Carter A. Rare IgM interference with Roche/Hitachi modular glucose and gamma-glutamyl-transferase methods in heparin samples. *Clin Chem* 2005; 51(11): 2202–2204.
6. John R, Oleesky D, Issa B et al. Pseudohypercalcaemia in two patients with IgM paraproteinaemia. *Ann Clin Biochem* 1997; 34(6): 694–696.
7. McCloskey EV, Galloway J, Morgan MA et al. Pseudohyperphosphataemia in multiple myeloma. *BMJ* 1989; 299(6712): 1381–1382.
8. Bakker AJ. Influence of monoclonal immunoglobulins in direct determinations of iron in serum. *Clin Chem* 1991; 37(5): 690–694.
9. Wu LC, Chuang SS, Lin CN et al. Multiple myeloma uncovered by investigating a negative serum iron level. *J Clin Pathol* 2007; 60(1): 110.
10. Yang Y, Howanitz PJ, Howanitz JH et al. Paraproteins are a common cause of interferences with automated chemistry methods. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(2): 217–223.
11. Dimeski G, Bassett K, Brown N. Paraprotein interference with turbidimetric gentamicin assay. *Biochem Med (Zagreb)* 2015; 25(1): 117–124. doi: 10.11613/BM.2015.014.
12. Mysliveček M, Bačovský J, Ščudla V et al. 18F-FDG PET/CT v diagnostice mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu: srovnání s 99mTc-MIBI scintigrafií. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 325–331.
13. Šolcová L, Friedecký B, Radocha J et al. Abnormální hyperbilirubinémie u pacientky s mnohočetným myelomem. *Klin Biochem Metab* 2008; 16(37): 202–203.

VÍCE ČASU NA ŽIVOT*1 pro pacienty s mCRPC



Zytiga®
abirateroni acetat

**Přípravek ZYTIGA® poskytuje
pacientům s mCRPC více času na život^{4,5}
a umožňuje jim udržet si dobrou
kvalitu života.^{1,2,3,6,7}**



ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU ZYTIGA®

Název: ZYTIGA® 250mg tablety, *ZYTIGA® 500 mg potahované tablety **Účinná látka:** abirateroni acetat **Indikace:** V kombinaci s prednisonem nebo prednisolonelem k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastraci u dospělých mužů, a) kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgenní deprivativní léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; b) jejichž onemocnění progresovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1000 mg (čtyři 250 mg tablety, *resp. dvě 500 mg tablety) jako jednorázová denní dávka. Přípravek ZYTIGA® je určen k perorálnímu podání. ZYTIGA® se užívá alespoň dvě hodiny po jídle a po užití tablet se nesmí nic jíst po dobu alespoň jedné hodiny. Užívá se s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu (10 mg denně). Před zahájením léčby, každé dva týdny během prvních tří měsíců léčby a dále jednou měsíčně je nutno měřit hodnoty transamináz v séru. Jednou měsíčně je nutno kontrolovat krevní tlak, hladinu draslíku v séru a retenci tekutin. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět. Závažná porucha jater (Child-Pugh třídy C). **Zvláštní upozornění:** ZYTIGA® může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů, u nichž může zvýšení krevního tlaku, hypokalemie negativně ovlivnit jejich základní onemocnění (např. kardiovaskulární). Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem městnavého srdečního selhání je nutno zvážit zhodnocení srdečních funkcí; je třeba léčit srdeční selhání a optimalizovat funkci srdce. *U pacientů s hypokalemií bylo pozorováno prodloužení QT intervalu v souvislosti s léčbou přípravkem ZYTIGA®. Vyvine-li se u pacientů kdykoli během léčby závažná hepatotoxicita (ALT odpovídající 20násobku horní hranice normálu), je nutno léčbu ukončit. Vyvine-li se u pacientů během léčby hepatotoxicita (ALT nebo AST nad 5násobek horní hranice normálu), je nutno léčbu přerušit a léčbu obnovit až po návratu jaterních testů k výchozímu stavu sníženou dávkou 500 mg denně. Objeví-li se hepatotoxicita i u snížené dávky 500 mg denně, má být léčba ukončena. *Během postmarketingového sledování byly vzácně hlášeny případy akutního selhání jater a fulminantní hepatitidy, některé s fatálními následky. Podávání přípravku ZYTIGA® v kombinaci s glukokortikoidy může zhoršovat sníženou kostní denzitu a zvyšovat hyperglykémii. Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. **Speciální skupiny pacientů:** U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B) je nutno důkladně zvážit podání přípravku ZYTIGA®, u pacientů s těžkou poruchou jater (Child-Pugh třídy C) se přípravek ZYTIGA® nesmí podávat. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky, doporučuje se však opatrnost. Neexistuje žádné relevantní použití tohoto léčivého přípravku u pediatrické populace, protože u dětí a mladistvých se karcinomem prostaty nevyskytuje. **Interakce:** Podání s jídlem významně zvyšuje absorpci abirateron-acetátu. Opatrnost je nutná při současném podávání přípravku ZYTIGA® s léčivými přípravky aktivovanými

nebo metabolizovanými CYP2D6. Podle údajů *in vitro* je ZYTIGA® substrátem CYP3A4.

Během léčby je nutno se vyvarovat podávání silných induktorů CYP3A4 nebo je používat s opatrností. Pokud se ZYTIGA® kombinuje s léky

eliminovanými CYP2C8, je nutno monitorovat projevy toxicity těchto léků. *Je doporučena opatrnost, pokud je přípravek ZYTIGA® užíván spolu s léčivými přípravky, které prodlužují interval QT nebo s léčivými přípravky, které mohou indukovat torsades de pointes. Užívání spironolaktanu s přípravkem ZYTIGA® se nedoporučuje z důvodu schopnosti spironolaktanu vázat se na androgenní receptor s možností zvyšovat hladiny PSA (prostatický specifický antigen). Pro úplnou informaci čtěte, prosím, poslední verzi Souhrnu údajů o přípravku (SPC) pro lék ZYTIGA®. **Těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o podání přípravku ZYTIGA® v těhotenství, tento přípravek není určen ženám v plodném věku. Stejně platí i pro kojící ženy. Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu, při sexuální aktivitě s ženou v plodném věku je třeba použít kondom a další účinnou antikoncepci. **Účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje:** ZYTIGA® nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou periferní otok, hypokalemie, hypertenze, infekce močových cest či sepsa. U pacientů léčených přípravkem ZYTIGA® byla hlášena hepatotoxicita se zvýšením ALT, AST a celkového bilirubinu, *vzácně byl hlášen výskyt fulminantní hepatitidy a akutního selhání jater. Kompletní přehled nežádoucích účinků v úplném Souhrnu údajů o přípravku (SPC). **Předávkování:** V případě předávkování je nutno ukončit podávání a zahájit monitoraci arytmií, kalemie, příznaků retence tekutin a jaterních funkcí. **Podmínky uchování:** *Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Doba použitelnosti 2 roky. **Velikost balení:** *ZYTIGA® 250mg tablety: každé balení obsahuje 1 lahvičku obsahující 120 tablet. ZYTIGA® 500 mg potahované tablety: 1 krabička obsahuje 56, resp. 60 potahovaných tablet. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie **Registrační čísla:** EU/1/11/714/001, EU/1/11/714/002, EU/1/11/714/003 **Poslední revize textu:** 11/2016

*Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Upozornění: ZYTIGA® 500 mg potahované tablety v současné době nejsou k dispozici na trhu v ČR. Úplná informace o přípravku je k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>, nebo na adrese: Janssen-Cilag s. r. o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5, tel: +420 227 012 187 227, fax: +420 227 012 333; www.janssen.cz

*Statisticky signifikantní prodloužení celkového přežití s přípravkem ZYTIGA® plus prednisone ve srovnání s prednisonem samostatně u post-ADT pacientů⁵ i u pacientů v post chemo indikaci⁴.

Reference: 1. ZYTIGA® 250 mg tablety, ZYTIGA® 500 mg potahované tablety – Souhrn údajů o přípravku, Janssen Cilag s.r.o., 11/2016 2. Rathkopf DE, et al. Eur Urol. 2014; 66: 815–25 3. Sternberg CN, et al. Ann Oncol. 2013; 24: 1017–25 4. Fizazi K, et al. Lancet Oncol. 2012; 13: 983–92 5. Ryan CJ, et al. Lancet Oncol. 2015; 16: 152–60 6. Harland S, et al. European Journal of Cancer, 17, 49, pages 3648–3657 7. Basch E, et al. Lancet Oncol 2013; 14: 1193–99

Vhodný pacient pro léčbu abirateron acetátem

Matějů M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Základem terapie pokročilého karcinomu prostaty je chirurgická či farmakologická androgenní deprivace, u většiny nemocných však tato léčba časem selhává. Jako kastrálně rezistentní karcinom prostaty (castration-resistant prostate cancer – CRPC) je označováno onemocnění, u kterého navzdory kastracím hladinám testosteronu dochází k progresi charakterizované rostoucí hladinou prostatického specifického antigenu (PSA), výskytem či zhoršením klinické symptomatologie nebo zachycením nových lézí při radiografickém restagingu. Progrese CRPC může být nicméně i nadále spojena se stimulací androgenních receptorů (AR). Důvodem může být jak kumulace mutací genu pro AR, jež mj. umožňuje alternativní aktivaci non-androgenními ligandy, tak přetrvávání produkce testosteronu v nadledvinách či v tumoru samotném a v neposlední řadě také amplifikace genu pro AR, která vede ke zmnožení androgenních receptorů, a tím i k jejich zvýšené odpovědi na nižší hladiny testosteronu. K dalším zvažovaným patofyziologickým mechanismům vedoucím ke vzniku rezistence na hormonální manipulaci pak patří zapojení alternativních signálních drah či upregulace koaktivátorů adrenergní signalizace. Všechny zmíněné mechanismy zřejmě souvisejí s adaptací nádorových buněk na terapeutické snížení androgenní stimulace.

V poslední době bylo do klinické praxe zavedeno několik preparátů, u nichž byla prokázána schopnost ovlivnit androgenně podmíněnou signalizaci též u metastatického CRPC (mCRPC). V 1. linii terapie mCRPC je v současnosti u asymptomatických pacientů doporučeno podávání abirateron acetátu s prednisonem, enzalutamidu, prevence SRE (skeletal related event) či sledování. U symptomatických pacientů je pak doporučena terapie docetaxelem

v kombinaci s prednisonem. Pacienti se symptomatickými kostními metastázami a zároveň bez průkazu viscerálních metastáz, u nichž léčba docetaxelem není vhodná nebo účinná, jsou indikováni k terapii radiem-223. Ve 2. linii terapie mCRPC je u pacientů v dobrém výkonnostním stavu, kteří byli předlčení režimem obsahujícím docetaxel, doporučen kabazitaxel spolu s prednisonem, abirateron acetát s prednisonem, enzalutamid či radium-223 (u pacientů se symptomatickými kostními metastázami, bez známých viscerálních metastáz) [1]. Jako první z moderních hormonálních léků 2. generace neboli léků patřících do skupiny ARTA (targeted agents – AR) byl uveden do praxe abirateron acetát, kterým se zabývá tato aktualita.

Abirateron acetát (AA) se *in vivo* metabolizuje na abirateron, selektivní inhibitor klíčového enzymu biosyntézy androgenů CYP17 (17alfa-hydroxylázy/C17, 20-lyázy). Abirateron acetát je podáván pacientům, u nichž je kastrální hladina testosteronu dosažena bilaterální orchiektomií či pomocí terapie analogy LHRH. Inhibice probíhá nejen v nadledvinách (plazmatická hladina testosteronu je téměř neměřitelná), ve varlatech, ale především přímo v nádorové tkáni.

Účinnost abirateron acetátu u pacientů s mCRPC byla stanovena ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných multicentrických studiích fáze III. Zatímco do hodnocení studie COU-AA-301 byli zahrnuti pacienti předlčení docetaxelem, studie COU-AA-302 stanovovala účinnost léčby u asymptomatických či mírně symptomatických pacientů bez předchozí terapie docetaxelem. K dosažení kastrální hladiny testosteronu byl v obou studiích užíván analog LHRH či se jednalo o pacienty, kteří podstoupili orchiektomii. V obou studiích byl v rameni s ak-

Tato aktualita byla podpořena společností Janssen-Cilag s. r. o.



MUDr. Martin Matějů, Ph.D.

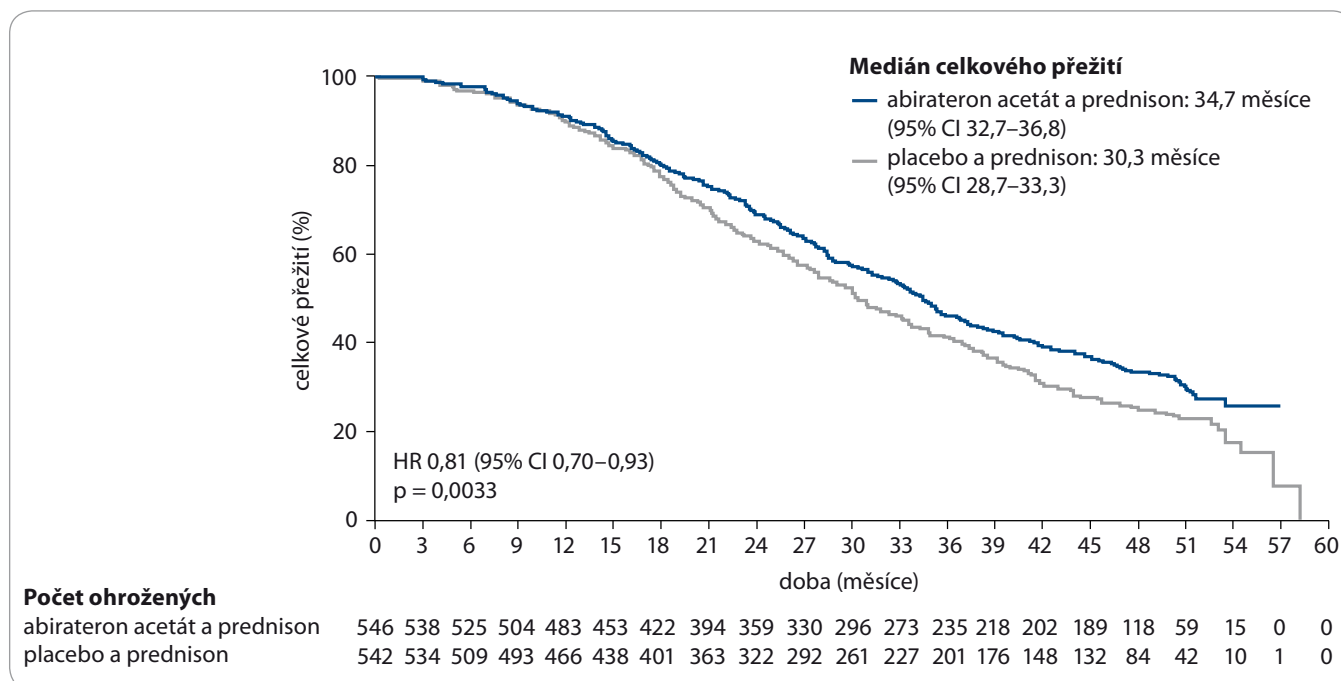
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: martin.mateju@vfn.cz

Obdrženo: 17. 1. 2017

tivní léčbou podáván abirateron acetát perorálně v dávce 1 000 mg denně v kombinaci s prednisonem (P) v dávce 5 mg 2× denně. Také v kontrolní skupině s placebem dostávali pacienti tutéž dávku prednisonu.

Aktualizovaná analýza výsledků studie COU-AA-301 [2] (n = 1 195; 797 abirateron acetát + prednison vs. 398 placebo + prednison) prokázala signifikantní zvýšení mediánu celkového přežití (overall survival – OS) ve skupině abirateron acetát + prednison vs. placebo + prednison (15,8 vs. 11,2 měsíce; HR 0,74; p < 0,0001) i mediánu přežití bez radiografické progrese (radio-graphic progression-free survival – rPFS) (5,6 vs. 3,6 měsíce; HR 0,66; p < 0,0001).

Závěrečná analýza studie COU-AA-302 [3] (n = 1 088; 546 abirateron acetát + prednison vs. 542 placebo + prednison) prokázala statisticky významné zvýšení OS ve skupině pacientů léčených abirateron acetátem + prednisonem vs. kontrolní skupina (34,7 vs. 30,3 měsíce; HR 0,81; p = 0,0033) (graf 1). Nárůst mediánu OS se projevil navzdory tomu, že 44 % pacientů (n = 238) v rameni s placebem užívalo abirateron acetát + prednison jako následnou léčbu. Navíc k pozorovaným zlepšením OS a rPFS (medián 16,5 vs. 8,3 měsíce; HR 0,530; p < 0,0001) byl u terapie abirateron acetát + prednison prokázán oproti placebu přínos ve



Graf 1. Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití.

Analýzy účinnosti byly prováděny v populacích hodnocených podle léčebného záměru (např. u všech pacientů randomizovaných k léčbě abirateron acetátem nebo k podávání mj. placeba), bez ohledu na následné překřížení. Převzato z [3].

všech měřených sekundárních cílových parametrech: doba do progresu PSA (medián 11,1 vs. 5,6 měsíce; HR 0,488; $p < 0,0001$); doba do použití opiátů z důvodu nádorové bolesti (medián 33,4 vs. 23,4 měsíce; HR 0,721; $p = 0,0001$); doba do zahájení cytotoxické léčby (medián 26,5 vs. 16,8 měsíce; HR 0,61; $p < 0,0001$) a doba do zhoršení celkového výkonostního stavu pacienta (skóre ECOG) o min. 1 bod (medián 12,3 vs. 10,9 měsíce; HR 0,821; $p = 0,0053$).

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly v případě obou registračních studií abirateron acetátu periferní otoky, hypokalemie, hypertenze a infekce močových cest. Mezi další závažné nežádoucí účinky patřilo srdeční onemocnění, hepatotoxicita, zlomeniny a alergická alveolitida. Hypertenze, hypokalemie a retence tekutin souvisejí zřejmě s mechanismem účinku abirateronu. Ve skupině pacientů léčených abirateron acetátem + prednisonem byla oproti placebo zaznamenána jejich vyšší četnost: hypokalemie 21 vs. 11 %, hypertenze 16 vs. 11 % a retence tekutin (periferní otok) 26 vs. 20 %. Výskyt výše uvedených mineralokortikoidních nežádoucích účinků 3. a 4. stupně (dle CTCEA)

byl celkově nízký. Mineralokortikoidní účinky byly většinou lékařsky úspěšně zvládnutelné, ke snížení jejich incidence a závažnosti přispívá současné podávání kortikosteroidů [4,5].

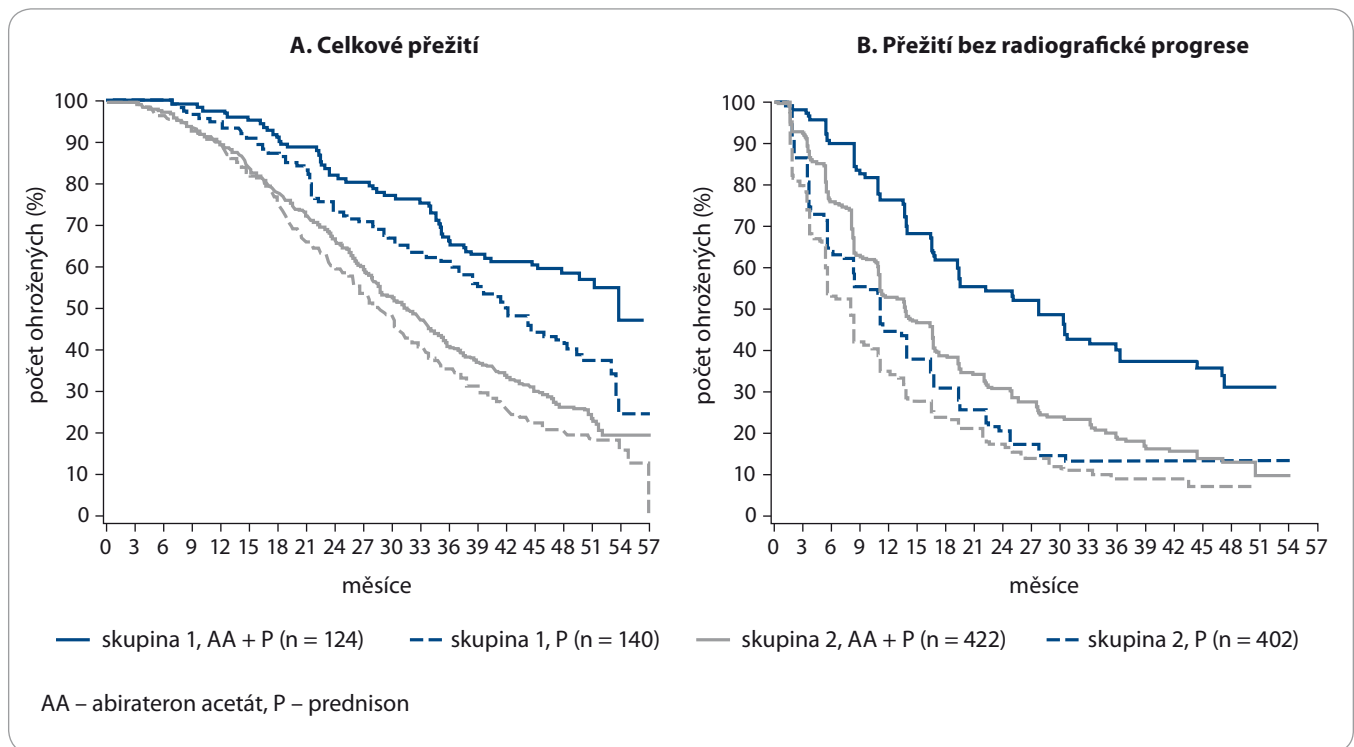
Záměrem recentní *post hoc* analýzy randomizované studie fáze III COU-AA-302 [6] bylo definovat prediktivní faktory využitelné při rozhodování v klinické praxi. Zatímco význam vybraných demografických, klinických či laboratorních proměnných coby prognostických faktorů byl opakovaně prokázán hned v několika studiích, prediktivní faktory pro mCRPC nebyly do té doby dostatečně zhodnoceny [7]. Cílem studie proto bylo využít data ze závěrečné analýzy studie COU-AA-302 (medián sledování 49 měsíců) k identifikaci podskupiny nemocných, kteří budou z terapie abirateron acetát + prednison nejvíce profitovat.

Univariační analýza vztahu mezi OS a základními demografickými, klinickými a laboratorními parametry, založená na regresivním Coxově modelu proporcionálních rizik, odhalila celou řadu proměnných se signifikantním vlivem na OS. Multivariační analýza pak jako nezávislé prognostické faktory

identifikovala následující proměnné: bolest (hodnocena pomocí BPI-SF), PSA, Gleason score (GS), dále pak hladinu hemoglobinu (Hb), laktát dehydrogenázy (LDH) a alkalické fosfatázy (ALP) a věk.

Následně byla data ze závěrečné analýzy studie COU-AA-302 stratifikována do dvou podskupin s použitím tří proměnných, které přímo souvisely s nádorovým onemocněním (cancer-related) a zároveň byly identifikovány jako nezávislé prognostické faktory, tj. bolest (BPI-SF), PSA a GS.

První podskupina obsahovala data od 124/546 (23 %) pacientů ze studiového ramena abirateron acetát + prednison a 140/542 (26 %) z kontrolního ramena, kteří byli asymptomatictí/téměř bez bolesti (BPI-SF 0–1), jejichž sérová hladina PSA zároveň nepřesahovala 80 ng/ml a jejichž GS nedosahovalo 8. Do druhé podskupiny byla stratifikována data od 422/546 (77 %) pacientů ze studiového ramena abirateron acetát + prednison a 402/542 (74 %) z ramena kontrolního. Jednalo se o pacienty, kteří splňovali nejméně jednu z následujících podmínek – projevily se u nich mírné symptomy/bolesti (BPI-SF ≥ 2), sérová koncentrac



Graf 2. Kaplanova-Meierova křivka mediánu celkového přežití (A) a mediánu přežití bez radiografické progresce (B) ve skupině 1 a skupině 2. Převzato z [6].

trance PSA u nich přesahovala 80 ng/ml nebo vykazovali GS > 8.

U obou podskupin byl pak hodnocen efekt terapie, přičemž cílem bylo popsat relevanci užitých proměnných coby potenciálních prediktivních faktorů. K odhadu OS, rPFS, doby do použití opiátů pro nádorovou bolest a doby do zahájení cytotoxické chemoterapie byla použita Kaplan-Meierova metoda a Coxův model proporcionálních rizik.

U ramena se studiovou medikací abirateron acetát + prednison bylo v obou podskupinách prokázáno signifikantní prodloužení jak OS, tak rPFS (graf 2). Statisticky významného prodloužení bylo dosaženo též u všech ostatních sledovaných proměnných.

V porovnání s druhou skupinou byla u první skupiny zaznamenána relativně vyšší účinnost terapie abirateron acetát + prednison vs. placebo + prednison v těchto klinicky významných cílových bodech: OS (HR 0,61 vs. 0,84), rPFS (HR 0,41 vs. 0,59) a doba do zahájení cytotoxické chemoterapie (HR 0,64 vs. 0,7). Zjištěné výsledky u obou podskupin je potřeba dále ověřit v prospektivním zkoumání.

Při interpretaci výsledků *post hoc* analýzy je třeba zohlednit, nakolik významnou roli v rámci predikce odpovědi na léčbu abirateron acetát + prednison hraje GS. Dřívější studie neprokázaly, že by jeho hodnota sama o sobě vůbec představovala prediktivní faktor [8]. Jeho prognostickou i prediktivní úlohu navíc do značné míry komplikují nejen možné změny v histologických charakteristikách nádorové tkáně během procesu vzniku kastrální rezistence, ale také způsob odběru vzorku (biopsie vs. prostatektomie) či subjektivní přístup k jeho vyhodnocování. Z toho důvodu lze předpokládat, že benefit, který studie prokázala u první skupiny pacientů léčených abirateron acetátem + prednison, spíše než s hodnotami GS souvisí s hodnotou PSA a mírou bolesti.

Závěr

Výsledky obou registračních studií abirateron acetátu v kombinaci s prednisonem v terapii mCRPC jak u pacientů předléčených chemoterapií, tak i u asymptomatických či mírně symptomatických chemo-naivních pacientů prokázaly účinnost a bezpečnost této léčebné modality.

Ve studii COU-AA-302 (abirateron acetát u chemo-naivních pacientů) bylo prokázáno prodloužení OS o 4,4 měsíce (medián 34,7 měsíce u ramene s abirateronem a prednisonem vs. 30,3 měsíce u ramene s placebem a prednisonem). Též výsledky všech sekundárních cílů vyznívají ve prospěch abirateron acetátu v kombinaci s prednisonem.

Z nedávné *post hoc* analýzy registrační studie COU-AA-302, publikované K. Millerem, vyplynulo, že z terapie abirateron acetátem v kombinaci s prednisonem profitují obě sledované skupiny (stratifikované dle GS, bolesti (BPI-SF) a PSA). Největší benefit však byl zaznamenán u pacientů, kteří nebyli předléčení docetaxelem a v době zahájení terapie nepopisovali žádné nádorem způsobené bolesti (BPI-SF 0–1), jejichž sérová hladina PSA zároveň nepřesahovala 80 ng/ml a jejichž GS v té době nedosahovalo 8.

Na základě těchto zjištění lze v klinické praxi uvažovat o včasném zahájení terapie abirateronem u pacientů, u kterých ještě nedošlo k rozvoji nádorové bolesti a kteří nevykazují výraznější elevaci PSA.

Výsledky této analýzy je však třeba ověřit v dalším prospektivním šetření.

Toto doporučení podporují též závěry dlouhodobé sledovací studie prezentované na ESMO 2016 [9], jež popisuje 41 pacientů z registrační studie COU-AA-302, kteří již více než 4 roky pokračují ve studiové medikaci bez významnějších nežádoucích účinků a jejichž charakteristiky odpovídají výše uvedeným kritériím.

Literatura

1. Modrá kniha české onkologické společnosti, 22. vyd., platnost od 1. 3. 2016 [online]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/15/552.pdf>.
2. Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 983–992. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
3. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 152–160. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
4. SPC ZYTIGA® [online]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf.
5. Rathkopf D, Smith MR, de Bono JS et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014; 66(5): 815–825. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056.
6. Miller K, Carles JE, Gschwend JE et al. The Phase 3 COU-AA-302 Study of abiraterone acetate in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: stratified analysis based on pain, prostate-specific antigen and Gleason score. Prezentováno na EAU Congress 2016, poster 775.
7. Aziz A, Kempkensteffen C, May M et al. Prognostic, predictive and potential surrogate markers in castration-resistant prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15(6): 649–666. doi: 10.1586/14737140.2015.1038247.
8. Fizazi K, Flaig TW, Stöckle M et al. Does Gleason score at initial diagnosis predict efficacy of abiraterone acetate therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? An analysis of abiraterone acetate phase III trials. *Ann Oncol* 2016; 27(4): 699–705. doi: 10.1093/annonc/mdv545.
9. Carles J, Davis ID, de Bono JS et al. Safety of long-term treatment of chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients with abiraterone acetate plus prednisone for ≥ 4 years. Prezentováno na ESMO 2016, poster 740P.

PHCZ/ZYT/0117/0002

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 13. 12. 2016 ve VFN v Praze naleznete na **www.linkos.cz**.

Podpořte činnost České onkologické společnosti!

„Fond České onkologické společnosti ČLS JEP pro vědu, vzdělávání a propagaci“ byl založen výborem ČOS ČLS JEP za účelem získávání finančních prostředků pro:

1

Podpora vydávání a distribuce doporučených postupů „Modrá kniha ČOS“, časopisu Klinická onkologie a provozu internetových stránek ČOS „www.linkos.cz“.

2

Podpora a propagace Národního onkologického programu ČR.

3

Podpora a propagace vzdělávání a výzkumu v onkologii (včetně akademických klinických studií) v ČR.

Fond existuje v podobě samostatného nákladového střediska České onkologické společnosti v rámci účetnictví České lékařské společnosti ČLS JEP, které je ČOS ČLS JEP organizační součástí. To zaručuje maximální transparentnost a kontrolu hospodaření fondu a současně nevytváří žádné dodatečné náklady na provoz. O použití finančních prostředků rozhoduje Výbor ČOS ČLS JEP.

Finanční prostředky na tento Fond lze poukázat nejlépe cestou darovací smlouvy, přičemž účel použití darovaných prostředků může být přesně specifikován, nad rámec uvedený výše.



Bankovní spojení: **ČSOB, číslo účtu: 500 617 613/0300**
Variabilní symbol Fondu ČOS pro vědu, vzdělávání a propagaci: **503002**

Děkujeme!

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
předsedkyně ČOS ČLS JEP

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.
pokladník ČOS ČLS JEP

www.linkos.cz

**Česká
onkologická
společnost ČLS JEP**

10 let biosimilárních přípravků na trhu

Společnost SANDOZ je průkopníkem ve vývoji biosimilárních přípravků:

- První registrovaný přípravek Evropskou lékovou agenturou (EMA) – Omnitrope® (somatropin)¹
- První registrovaný přípravek v USA Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) – Zarzio® (filgrastim)^{2*}
- 10ti leté zkušenosti s biosimilars v klinické praxi potvrzují jejich kvalitu, bezpečnost a účinnost³
- Biosimilární přípravky umožňují podání nákladné biologické léčby více pacientům⁴

Zkrácená informace o přípravku Omnitrope 5 mg/1,5 ml injekční roztok, Omnitrope 10 mg/1,5 ml injekční roztok, Omnitrope 15 mg/1,5 ml injekční roztok:

Název přípravku: Omnitrope 5 mg/1,5 ml, Omnitrope 10 mg/1,5 ml, Omnitrope 15 mg/1,5 ml. **Složení:** Jeden ml roztoku obsahuje somatropin 3,3 mg (10 IU) nebo 6,7 mg (20 IU) nebo 10 mg (30 IU). Jedna zásobní vložka obsahuje 1,5 ml, což odpovídá 5 mg, 10 mg nebo 15 mg somatropinu. **Indikace:** *Kojenci, děti a dospívající:* Porucha růstu způsobená nedostatečnou sekrecí růstového hormonu (GHD). Poruchy růstu spojené s Turnerovým syndromem, chronickou ledvinovou nedostatečností. Porucha růstu (SDS tělesné výšky < 2,5 a upravená hodnota SDS podle rodičů < 1) u dětí/dospívajících malého vzrůstu, které se narodily malé vzhledem k SGA s porádní hmotností a/nebo délkou pod 2 směrodatné odchylky (SD), které nevykázaly vyrovnání růstu (hodnota SDS rychlosti růstu (HV) < 0 během posledního roku) do věku 4 let ani později. Praderův-Williho syndrom, ke zlepšení tělesného růstu a stavby těla. *Dospělí:* Substituční léčba při výrazném nedostatku růstového hormonu. *Začátek v dospělosti:* závažný nedostatek růstového hormonu spojený s nedostatkem více hormonů jako následek prokázaného hypotalamického nebo hypofyzárního onemocnění a kteří měli nedostatek nejméně jednoho hormonu hypofýzy, s výjimkou prolaktinu. *Začátek v dětství:* nedostatek růstového hormonu v dětství způsobený kongenitálními, genetickými, získanými nebo idiopatickými případy. U pacientů se začátkem GHD v dětství by se mělo opakovat vyhodnocení sekreční kapacity růstového hormonu po ukončení longitudinálního růstu. U pacientů se zvýšenou pravděpodobností perzistentního GHD, tj. s kongenitální příčinou nebo sekundárním GHD z důvodu hypotalamického nebo hypofyzárního onemocnění nebo inzultu, se za dostatečný průkaz hlubokého GHD považuje koncentrace inzulinu podobného růstového faktoru-1 (IGF-1) SDS < 2 při léčbě růstovým hormonem po dobu alespoň 4 týdnů. *Dávkování a způsob podání:* Léčbu somatropinem by měli zahájit a sledovat lékaři s odpovídající kvalifikací a zkušenostmi s diagnózou a léčbou pacientů s poruchami růstu. *Pediatrická populace:* viz dávkovací tabulka dle indikace a hmotnosti pacienta v plné verzi SPC. *Dospělí:* U pacientů, kteří pokračují v léčbě po GHD v dětství je doporučená počáteční dávka 0,2–0,5 mg denně. U pacientů se začátkem GHD v dospělosti je zahájovací dávka 0,15–0,3 mg denně. Dávka je zvyšována podle koncentrace IGF-1. V obou případech je cílem léčby dosažení koncentrace insulín-likve growth faktoru (IGF-1) v rozmezí 2 SDS od průměru přepočteného podle věku. Podrobné instrukce a další informace k dávkování viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Aktivní nádorové onemocnění. Uzavřené epifyzy u dětí. Pacienti s těžkým akutním onemocněním s komplikacemi po operaci na otevřeném srdci, operaci břišní dutiny, vícečetným poraněním, akutním respiračním selháním nebo podobných stavech nesmí být somatropinem léčeni. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Somatropin může snižovat senzitivitu na inzulin. Růstový hormon zvyšuje extrahyreoidní konverzi T4 na T3, která může vést ke snížení koncentrace T4 a zvýšení koncentrace T3 v séru. Benigni intrakraniální hypertenze. Malé procento pacientů může vyvolat protilátky proti přípravku Omnitrope. Akutní onemocnění v kritickém stavu. PWS. Aždělí je pankreatitida u dětí vzácná, měla by být zvažována u dětí léčených somatropinem, u nichž se objevila bolest břicha. Další upozornění viz plná verze SPC. **Interakce:** Glukokortikoidy. Látky metabolizované cytochromem P 450 3A4 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikonvulziva, cyklosporin). **Těhotenství a kojení:** Podávání somatropinu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Při podávání přípravku v období kojení je třeba opatrnosti. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** Reakce v místě injekce, artralgie, parestázie, benigní intrakraniální hypertenze, myalgie, periferní edém, syndrom karpálního tunelu, muskuloskeletální ztuhlost. **Uchovávání:** V původním obalu chlazené (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. **Druh obalu a velikost balení:** 1,5 ml roztoku v zásobní vložce (z bezbarvého skla typu I) se silikonem potaženým brombutylovým pístem na jednom konci a brombutylovým terčíkem a s hliníkovým uzávěrem na druhém konci. Velikosti balení 1, 5 a 10. **Doba použitelnosti:** Omnitrope 5 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml, 2 roky. Omnitrope 10 mg/1,5 ml 18 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/06/332/004-018. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 12.4.2006/12.4.2011. **Datum poslední revize textu:** 02/2015.

Zkrácená informace o přípravku Zarzio®:

Název přípravku: Zarzio 30 MU/0,5 ml a Zarzio 48 MU/0,5 ml. **Složení:** 1 ml roztoku obsahuje 60 resp. 96 milionů jednotek (MU) [odpovídá 600 resp. 960 mikrogramů (μg)] filgrastimu – rekombinantní methionylovaný lidský faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor) produkováný v E. coli rekombinantní DNA-technologií. 1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 resp. 48 milionů jednotek (MU) [odpovídá 300 resp. 480 μg] filgrastimu v 0,5 ml. **Indikace:** Zkrácení trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u pacientů léčených obvyklými cytotoxickými chemoterapeutiky pro malignitu (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní terapii následovanou transplantací kostní dřeně, u nichž se předpokládá riziko prodloužené těžké neutropenie. U dospělých a dětí léčených cytotoxickými chemoterapeutiky je bezpečnost a účinnost filgrastimu podobná. Mobilizace periferních progenitorových kmenových buněk (PBPC, peripheral blood progenitor cells). U dětí nebo dospělých s těžkou kongenitální, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií s absolutním počtem neutrofilů (ANC, absolute neutrophil count) ≤ 0,5 × 10⁹/l a s těžkými anebo opakovanými infekcemi v anamnéze, je indikováno dlouhodobé podávání filgrastimu, aby se zvýšily počty neutrofilů a aby se snížila incidence a zkrátilo trvání příhod souvisejících s infekcí. Léčba persistující neutropenie (ANC ≤ 1,0 × 10⁹/l) u pacientů s pokročilou infekcí HIV, aby se snížilo riziko bakteriálních infekcí, pokud není vhodné zvolit jiné možnosti léčby neutropenie. **Dávkování a způsob podání:** Terapie filgrastimem se provádí pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou G-CSF s hematologií, a které má potřebné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a afebrizace je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto směru přijatelné zkušenosti a kde je možné přesně provádět monitorování hemopoetických progenitorových kmenových buněk. Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie: Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU/kg/denně (5 μg/kg/den). První dávka filgrastimu se má podat nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a nejméně 24 hodin po transplantaci kostní dřeně. Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejlubšího poklesu počtu neutrofilů a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozsahu. Po obvyklé používání chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávána doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukčním a konsolidačním léčení akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použitého cytotoxického chemoterapeutika. U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií je v typickém případě vidět přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1–2 dny po zahájení terapie filgrastimem. Pro trvalou terapeutickou odpověď se však terapie filgrastimem nemá ukončit dříve, než byla překročena očekávaná doba nejlubšího poklesu a než se počet neutrofilů opět vrátí do normálního rozmezí. Předčasné přerušení terapie filgrastimem, před dobou očekávaného nejlubšího poklesu počtu neutrofilů, se nedoporučuje. Filgrastim naředěný v 5% roztoku glukózy se může podávat jako každodenní subkutánní injekce nebo jako každodenní intravenózní infuze trvající alespoň 30 minut. Ve většině případů se dává přednost subkutánní aplikaci. Podrobnosti a způsob podání viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Filgrastim se nesmí použít ke zvýšení dávky cytotoxického chemoterapeutika nad stanovené dávkovací režimy, nesmí se podávat pacientům s těžkou kongenitální neutropenií, u kterých se vyvine leukémie nebo kteří mají příznaky vývoje leukémie. U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena hypersenzitivita, včetně anafylaktických reakcí. Existuje i zde možnost imunogenicity. Zvláštní upozornění se dále týkají splenomegalie a ruptury sleziny; leukocytózy; rizik spojených se zvýšenými dávkami chemoterapeutik; mobilizace PBPC; krize srpkovité anémie. Pro plné informace viz plná verze SPC přípravku. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku se v těhotenství nedoporučuje. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku. **Interakce:** Nedoporučuje se použití filgrastimu v době od 24 hodin před chemoterapií do 24 hodin po ní. Především nalezly u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a 5-fluorouracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nebyly provedeny žádné studie těchto účinků. **Nežádoucí účinky:** Bolesti kosterního svalstva, bolesti v kostech; zvýšení kyseliny močové a alkalické fosfatázy v krvi, laktátdehydrogenázy (LDH) a gama-glutamyltransferázy (GGT), snížení hladiny krevní glukózy; leukocytóza, trombocytopenie; bolesti hlavy; anémie, splenomegalie, ruptura sleziny; epistaxe; bolest v místě aplikace; glomerulonefritida. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněné injekční stříkačky s injekční jehlou (nerozvíjející ocel) s bezpečnostním krytem jehly nebo bez, obsahující 0,5 ml roztoku. Kryt jehly obsahuje přírodní pryž. Velikost balení: 5 předplněných injekčních stříkaček. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 36 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/08/495/001-016. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 6.2.2009/13.11.2013 **Datum revize textu:** 25.2.2016.

Pouze na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.

1. www.ema.europa.eu. 2. www.fda.gov. 3. Weise M. Evolving Landscape on Data Requirements to Demonstrate Biosimilarity—The EU Perspective. Presented at EBG Biosimilars 2016 London. 4. IMS Institute Report. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicine 2016. * V USA je přípravek registrován pod obchodním názvem Zarzio®.

Sandoz s.r.o., Nagano III, u Nákladového nádraží 10, 130 00 Praha 3, telefon: +420 221 421 611, fax: +420 221 421 630
web: www.sandoz.cz, e-mail: office.cz@sandoz.com

SANDOZ A Novartis
Division

Studie NOR-SWITCH – další důkaz noninferiority biosimilárního infliximabu vůči originálu

Srbová E.

Redakce AM Review, Praha

Dvouletá randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze IV NOR-SWITCH, sponzorovaná norskou vládou, přinesla další kamínek do mozaiky důkazů, že bezpečnost a účinnost biosimilárního infliximabu (CT-P13) je noninferiorní v porovnání s podáváním originálního infliximabu.

Záměrem studie NOR-SWITCH bylo získat další data potvrzující, že převedení (switch) pacientů s idiopatickým střevním zánětem (Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida), revmatoidní artritidou, spondyloartritidou, psoriatickou artritidou či ložiskovou psoriázou z originálního infliximabu na biosimilární je zcela bezpečné a nesnižuje účinnost léčby. Získané poznatky byly prezentovány 18. října 2016 během odborného programu United European Gastroenterology (UEG) Week ve Vídni, Rakousko.

Studie se účastnilo 481 pacientů s některým z výše zmíněných zánětlivých onemocnění ve 40 zdravotnických zařízeních napříč Norskem. Podmínkou pro zařazení byla stabilizace na léčbě infliximabem, přičemž pacient se musel nacházet ve stabilizovaném stavu min. 6 měsíců. Po randomizaci byla přibližně polovina pacientů převedena na biosimilární infliximab, zatímco druhá polovina setrvala na dosavadní terapii originálním infliximabem. Z vyhodno-

cení výsledků vyplývá, že účinnost a bezpečnost léčby byly mezi oběma skupinami srovnatelné a že takřka identická byla i doba do přerušení podávání studijního léku. V rámci UEG Week navíc oznámilo, že srovnatelná byla i míra remise dosažená biosimilárním vs. originálním infliximabem u pacientů s Crohnovou nemocí nebo ulcerózní kolitidou (247 z 481 účastníků studie).

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) i European Biopharmaceutical Enterprises (EBE) uvítaly závěry studie NOR-SWITCH jako „krok správným směrem“ při získávání robustních dat, která mohou „zlepšit spolupráci lékařů a pacientů v používání biosimilars“. Zdůraznily ovšem, že studie neobnází vícečetné switche ani switchování mezi různými přípravky obsahujícími biosimilární infliximab.

Další novinky ohledně switchování na biosimilární infliximab jsou očekávány v dubnu 2017, kdy by již měla být dokončena studie probíhající v Nizozemí.

Tato aktualita byla podpořena společností Sandoz.



Eva Srbová

Redakce AM Review

Ambit Media, a. s.

Klicperova 604/8

150 00 Praha 5

e-mail: eva.srbova@ambitmedia.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 1. 2017

Trojnásobný switch na biosimilární etanercept

Některá data vztahující se k vícečetnému switchování lze čerpat mj. z multicentrické randomizované, dvojité zaslepené studie EGALITY. Účastníci, jimiž jsou pacienti se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, během ní 3x podstupují převod mezi biosimilárním etanerceptem (Sandoz) a referenčním přípravkem (Enbrel, Pfizer). Tento léčebný postup podle závěrů studie neovlivnil bezpečnost ani účinnost terapie.

Výsledky studie jsou součástí registrační dokumentace biosimilárního etanerceptu společnosti Sandoz.

Převzato z AM Review 24/2016.

Pokrok v léčbě, vyšší účinnost¹



Kadcyla[®] (trastuzumab emtansin)

- První konjugát protilátka – léčivo pro pacienty s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu¹

▼ **KADCYLA 100mg a 160mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok** – Základní informace o přípravku. **Účinná látka:** trastuzumabum emtansinum **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/13/885/01 a -02 **Indikace:** Přípravek Kadcyla v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, neresekabilním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří byli dříve léčeni trastuzumabem a taxanem, a to samostatně nebo v kombinaci. Pacienti buď: byli dříve léčeni pro lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění nebo měli onemocnění, k jehož rekurenci došlo v průběhu adjuvantní léčby nebo do 6 měsíců po jejím ukončení. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka trastuzumab emtansinu je 3,6 mg/kg tělesné hmotnosti podávaného formou intravenózní infuze každé 3 týdny (21denní cyklus). Pacienti mají být léčeni do progresu nemoci nebo nepříjemné toxicity. První dávka má být podána v intravenózní infuzi trvající 90 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 90 minut po podání první dávky k zachycení horečky, třesavky nebo jiných reakcí souvisejících s infuzí. Je třeba pečlivě sledovat místo infuze k zachycení případné podkožní infiltrace během podání. Pokud byla předchozí infuze dobře snášena, může být následná dávka trastuzumab emtansinu podána v infuzi trvající 30 minut. Pacient má být sledován během infuze a nejméně 30 minut po infuzi. **Aby se zabránilo chybám při podání léku, je nutné zkontrolovat označení na lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Kadcyla (trastuzumab emtansin) a nikoli Herceptin (trastuzumab). Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** U pacientů s diagnostikovanou intersticiální plicní nemocí nebo pneumonitidou se doporučuje trvalé ukončení léčby trastuzumab emtansinem. Pacienti s křidlovou dušností související s pokročilým nádorem nebo komorbiditami mohou mít vyšší riziko plicních příhod. V klinických studiích byla při léčbě trastuzumab emtansinem pozorována hepatotoxicita především ve formě zvýšení hladiny transamináz v séru (stupně 1-4), (viz bod 4.8). Zvýšení hladiny transamináz bylo zpravidla přechodné s maximem osmý den po podání a s následnou úpravou na stupeň 1 nebo méně před dalším cyklem. Při léčbě trastuzumab emtansinem byly pozorovány případy závažných hepatobiliárních poruch včetně nodulární regenerační hyperplazie jater. Před zahájením léčby a před podáním každé dávky má být zkontrolována funkce jater. **Klinicky významné interakce:** Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Vzhledem k možnému zvýšení expozice DM1 a toxicity se trastuzumab emtansin nemá podávat souběžně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, claritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, vorikonazol). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly krvácení, pyrexie, dušnost, bolest svalů a kostí, trombocytopenie, bolest břicha a zvracení. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea, únava a bolest hlavy. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥3 byly trombocytopenie, zvýšení transamináz, anémie, neutropenie, únava, hypokalemie, bolest svalů a kostí a krvácení. **Dostupná balení přípravku:** Injekční lahvička o obsahu 15 ml (100 mg) nebo 20 ml (160 mg). Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku. **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. **Datum poslední revize textu:** 25. 2. 2016. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz. **Farmakovigilanční program:** Pokud pacientka otěhotní během léčby přípravkem Kadcyla nebo během 7 měsíců po podání poslední dávky, nahláste prosím okamžitě těhotenství na Roche linku pro hlášení nežádoucích účinků czech_republic.pa_susar@roche.com či na +420 602 298 181. V průběhu těhotenství, při kterém byl plod vystaven účinku Kadcyla, a během prvního roku života kojenice budete požádáni o poskytnutí doplňujících informací. To umožní společnosti Roche lépe porozumět bezpečnostnímu profilu Kadcyla a poskytnout příslušné informace regulačním autoritám (SÚKL), zdravotnickým pracovníkům a dalším pacientům. **Antikoncepce u mužů a žen:** Ženy ve fertilním věku mají během léčby trastuzumabem emtansinem a po dobu 7 měsíců po podání poslední dávky trastuzumabu emtansinu používat účinnou antikoncepci. Muži pacienti nebo jejich partnerky mají také používat účinnou antikoncepci. **Těhotenství:** Nejsou k dispozici údaje o použití trastuzumabu emtansinu u těhotných žen. Trastuzumab – součást trastuzumabu emtansinu – může při podání těhotným ženám způsobit poškození nebo úmrtí plodu. Při postmarketingovém sledování byly u těhotných žen léčených trastuzumabem hlášeny případy oligohydramnionu, některé spojené s fatální hypoplazií plic. Studie s maytansinem – blízké příbuzná chemická látka ze stejné skupiny maytansinoidů jako DM1 – u zvířat naznačují, že lze očekávat, že DM1 – cytotoxická komponenta trastuzumabu emtansinu inhibující mikrotubuly – bude mít teratogenní a potenciálně embryotoxický efekt. Podání trastuzumabu emtansinu těhotným ženám se nedoporučuje a ženy mají být informovány o možném poškození plodu, než otěhotní. Pokud žena otěhotní, musí ihned kontaktovat svého lékaře. Pokud je těhotná žena léčena trastuzumabem emtansinem, doporučuje se pečlivě sledování multidisciplinárním týmem. **Kojení:** Není známo, zda se trastuzumab emtansin vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků je vylučováno do lidského mateřského mléka, a vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků u kojených dětí mají ženy ukončit kojení před zahájením léčby trastuzumabem emtansinem. Ženy mohou začít kojit 7 měsíců po ukončení léčby. **Fertilita:** Nebyly provedeny studie reprodukční ani vývojové toxicity u trastuzumabu emtansinu.

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku KADCYLA, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.**

Literatura: 1. Kadcyla – Souhrn údajů o přípravku, 25. 2. 2016

Kadcyla[®]
trastuzumab emtansin

Aktuality z odborného tisku

Modified Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors on the Basis of the American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society Systems

Luo G, Javed A, Strosberg JR et al.

J Clin Oncol 2017; 35(3): 274–280. doi: 10.1200/JCO.2016.67.8193. PubMed PMID: 27646952.



Stagingové klasifikace European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) a American Joint Committee on Cancer (AJCC) jsou dva široce používané systémy k stagingovému hodnocení pankreatických neuroendokrinních nádorů. Neexistuje však žádný všeobecně přijímaný sjednocující systém těchto klasifikací. V textu publikovaném v lednu v časopise JCO byla provedena analýza ve snaze vyhodnotit praktické užití ENETS a AJCC stagingových systémů pomocí registru SEER (n = 2 529) a multicentrické skupiny pacientů (n = 1 143). Modifikovaný systém byl navržen na základě analýzy dvou stávajících klasifikací a byl následně ověřen. V analýze bylo zjištěno, že podíl pacientů s AJCC ve stadiu III onemocnění byl extrémně nízký jak pro registr SEER (2,2 %), tak i pro multicentrickou skupinu (2,1 %). V případě ENETS systému měli pacienti ve stadiu I podobnou prognózu jako pacienti s onemocněním stadia IIA a pacienti ve stadiu IIIB měli nižší riziko úmrtí, než bylo u pacientů stadia IIIA. Autoři tedy navrhli modifikovanou ENETS klasifikaci s tím, že zachovali ENETS T, N a M definici a upravili definice jednotlivých stadií dle AJCC. Podíl pacientů s onemocněním ve stadiu III s použitím modifikované ENETS (mENETS) klasifikace byl vyšší než u systému AJCC v obou sériích SEER (8,9 vs. 2,2 %) i v multicentrické skupině nemocných (11,6 vs. 2,1 %). Kromě toho poměr rizika úmrtí pacientů s onemocněním ve stadiu III byl vyšší než u pacientů ve stadiu IIB. Dle autorů je modifikovaná mENETS stagingová klasifikace nyní pro pankreatické neuroendokrinní nádory vhodnější než klasifikace AJCC nebo ENETS a může být přijata v klinické praxi.

Trastuzumab Emtansine with or without Pertuzumab versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study

Perez EA, Barrios C, Eiermann W et al.

J Clin Oncol 2017; 35(2): 141–148. PubMed PMID: 28056202.



Trastuzumab a pertuzumab jsou cílené monoklonální protilátky proti receptoru 2 pro epidermální růstový faktor (HER2), trastuzumab emtansin (T-DM1) je pak konjugát, který kombinuje vlastnosti trastuzumabu s cytotoxickou aktivitou DM1. Ve studii fáze II u pacientů s dříve neléčeným HER2-pozitivním karcinomem prsu kombinace T-DM1 a pertuzumab vykazovala synergickou aktivitu a měla přijatelný bezpečnostní profil. Ve studii MARIANNE bylo hodnoceno 1 095 HER2-pozitivních patientek s pokročilým karcinomem prsu, bez předchozí léčby pokročilého onemocnění, které byly randomizovány v poměru 1 : 1 : 1 do kontrolního ramene (trastuzumab společně s taxanem), T-DM1 + placebo a dále T-DM1 nebo T-DM1 a pertuzumab. Primárním cílem bylo přežití bez progresu (progression-free survival – PFS). Výsledky ramen T-DM1 a T-DM1 + pertuzumab ukázaly noninferioritu PFS ve srovnání s trastuzumabem a taxanem (medián PFS 13,7 měsíce trastuzumab + taxan, 14,1 měsíce T-DM1 a 15,2 měsíce u T-DM1 + pertuzumab). Celková odpověď byla u těch, kteří byli léčeni trastuzumabem společně s taxanem 67,9 %, 59,7 % s T-DM1 a 64,2 % u T-DM1 + pertuzumab; průměrná doba trvání odpovědi byla 12,5, 20,7 a 21,2 měsíce, v daném pořadí. Výskyt nežádoucích účinků stupně ≥ 3 byl vyšší u kontrolní skupiny (54,1 %) oproti rameni T-DM1 (45,4 %) a T-DM1 spolu s pertuzumabem (46,2 %). Numericky méně pacientů přerušilo z důvodu nežádoucích účinků léčbu u T-DM1. Závěrem autoři studie uvádějí, že T-DM1 prokázal noninferioritu, ale ne superioritu v účinnosti a lepší toleranci než taxan s trastuzumabem pro 1. linii léčby patientek s HER2-pozitivním pokročilým karcinomem prsu.

Clinicians' Expectations of the Benefits and Harms of Treatments, Screening, and Tests: A Systematic Review

Hoffmann TC, Del Mar C

JAMA Intern Med 2017. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.8254.



Nepřesná klinická očekávání výhod a rizik spojených s medicínskými zákroky mohou velmi ovlivnit rozhodování lékařů a mohou vést až k zbytečnému nadužívání nejrůznějších lékařských metod. Autoři této studie si dali za cíl provést systematickou analýzu všech studií, kde byla kvantitativně hodnocena očekávání klinických lékařů ve vztahu ke skutečnému poměru riziko/benefit jakéhokoliv vyšetření, testování nebo i screeningu. Bylo využito čtyř databází (MEDLINE, EMBASE, Cumulative Index of Nursing and

Allied Health Literature a PsycINFO), v nichž byly v roce 2015 tyto studie vyhledávány. Z prohlédnutých 8 166 záznamů bylo hodnoceno 48 publikací (13 011 klinických pracovníků). Dvacet studií bylo zaměřeno na léčbu, 20 na lékařské zobrazovací metody a 8 na screening. Ze 48 studií 30 posuzovalo pouze očekávání rizik, 9 hodnotilo pouze očekávání benefitů a v 6 studiích byl hodnocen jak benefit, tak riziko. Mezi studiemi, kde bylo porovnáváno očekávání benefitu s korektní odpovědí medicínského pracovníka, byl korektní předpoklad pouze v 11 %. U studií porovnávajících očekávání rizik v korelaci se správnou odpovědí bylo korektních 13 % výstupů. Tam, kde byly poskytnuty nadhodnocené či podhodnocené údaje, byl přeceňován přínos postupu ve 32 % a podceňován v 9 %, rizika byla podhodnocena v 34 % a nadhodnocena v 5 %. Zdravotníci tak měli málokdy přesné očekávání výhod či rizik, s nepřesností v obou směrech. Dle závěru autorů kliničtí pracovníci častěji spíše podceňovali než přeceňovali rizika a spíše přeceňovali než podceňovali benefit léčebných postupů. Je důležité si uvědomit, že nepřesné představy o výhodách a rizicích intervencí mohou mít za následek suboptimální klinické rozhodnutí o volbě medicínského postupu.

Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial

Kang YK, Satoh T, Ryu MH et al.

J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 4): abstr. 2.



I když v současné době máme preparáty pro léčbu 1. a 2. linie pokročilého karcinomu žaludku a gastroezofageální junkce, prognóza těchto nemocných je stále špatná. Ve dvojité zaslepené, randomizované studii fáze III byla hodnocena efektivita a bezpečnost nivolumabu po selhání standardní chemoterapie u těchto nemocných. Celkem bylo hodnoceno 493 pacientů s výkonnostním stavem ECOG PS 0–1 s neresekovatelným pokročilým nebo rekurentním karcinomem žaludku či gastroezofageální junkce po selhání dvou a více režimů chemoterapie, kterým byl podáván nivolumab v dávce 3 mg/kg (n = 330) nebo placebo (n = 163) každé 2 týdny do progresu či neakceptovatelné toxicity. Medián celkového přežití (overall survival – OS) byl 5,32 měsíce při léčbě nivolumabem vs. 4,14 měsíce při podávání placeba (HR 0,63; 95% CI 0,50–0,78; p < 0,0001), a OS bylo v 6 a 12 měsících 46,4 vs. 34,7 % a 26,6 vs. 10,9 %. Celková odpověď byla 11,2 % (95% CI 7,7–15,6) při léčbě nivolumabem vs. 0 % (95% CI 0,0–2,8) při terapii placebem (p < 0,0001). Medián přežití bez progresu (progression free survival – PFS) byl 1,61 měsíce při podání nivolumabu vs. 1,45 měsíce při podání placeba (HR 0,60; 95% CI 0,49–0,75; p < 0,0001). Nežádoucí účinky stupně ≥ 3 se objevily v 11,5 % případů léčených nivolumabem a u 5,5 % pacientů, kteří dostávali placebo. Nivolumab tak v této studii v porovnání s placebem prokázal signifikantní efektivitu v podobě prodloužení celkového přežití, času do progresu a celkové odpovědi u předléčených pacientů s karcinomem žaludku a gastroezofageální junkce.

International Watch and Wait Database Consortium The International Watch & Wait database (IWWD) for rectal cancer: An update

Van der Valk M

J Clin Oncol 2017; 35 (Suppl 4): abstr. 521.



V roce 2014 byla prostřednictvím EURECCA (the European Registration of Cancer Care) a Champalimaud Foundation v Lisabonu založena Mezinárodní databáze Watch & Wait (IWWD) pro sledování pacientů s karcinomem rekta. Hlavním cílem je získávání dat pro rozšíření informací o benefitech, rizicích a onkologické strategii zachovávající rektum u pacientů s rektálním karcinomem. V srpnu roku 2016 tato databáze zahrnovala 775 pacientů z 11 zemí a 35 participujících institucí, u 90 % z nich to bylo z důvodu kompletní remise po předchozí iniciační terapii (n = 679), která v 90 % případů zahrnovala chemoradioterapii. Medián follow-up byl 2,6 roku (0–24 let). Pacienti byli v průběhu 2 let sledováni ve 3měsíčních intervalech koloskopicky, magnetickou rezonancí a pravidelně fyzikálně vyšetřováni. Lokální recidiva se objevila ve 25 % případů (n = 167), z toho u 84 % pacientů v prvních 2 letech sledování. Nejčastěji byla lokální recidiva zaznamenána endoluminálně, a to v 96 % (n = 161), a v oblasti lokoregionálních lymfatických uzlin ve 4 % případů (n = 7). Vzdálené metastázy se objevily u 7 % (n = 49) sledovaných pacientů. Přežití 3 let bylo dosaženo u 91 % pacientů, u těch s lokální recidivou to bylo v 87 % případů. Jedná se o největší skupinu nemocných, kteří po iniciační léčbě kolorektálního karcinomu nepodstoupili chirurgickou terapii. Další vkládání dat a získávání údajů o Watch-and-Wait strategii při léčbě karcinomu rekta tak může přispět k úpravě mezinárodního konsenzu stagingu, terapie a sledování pacientů s karcinomem rekta.

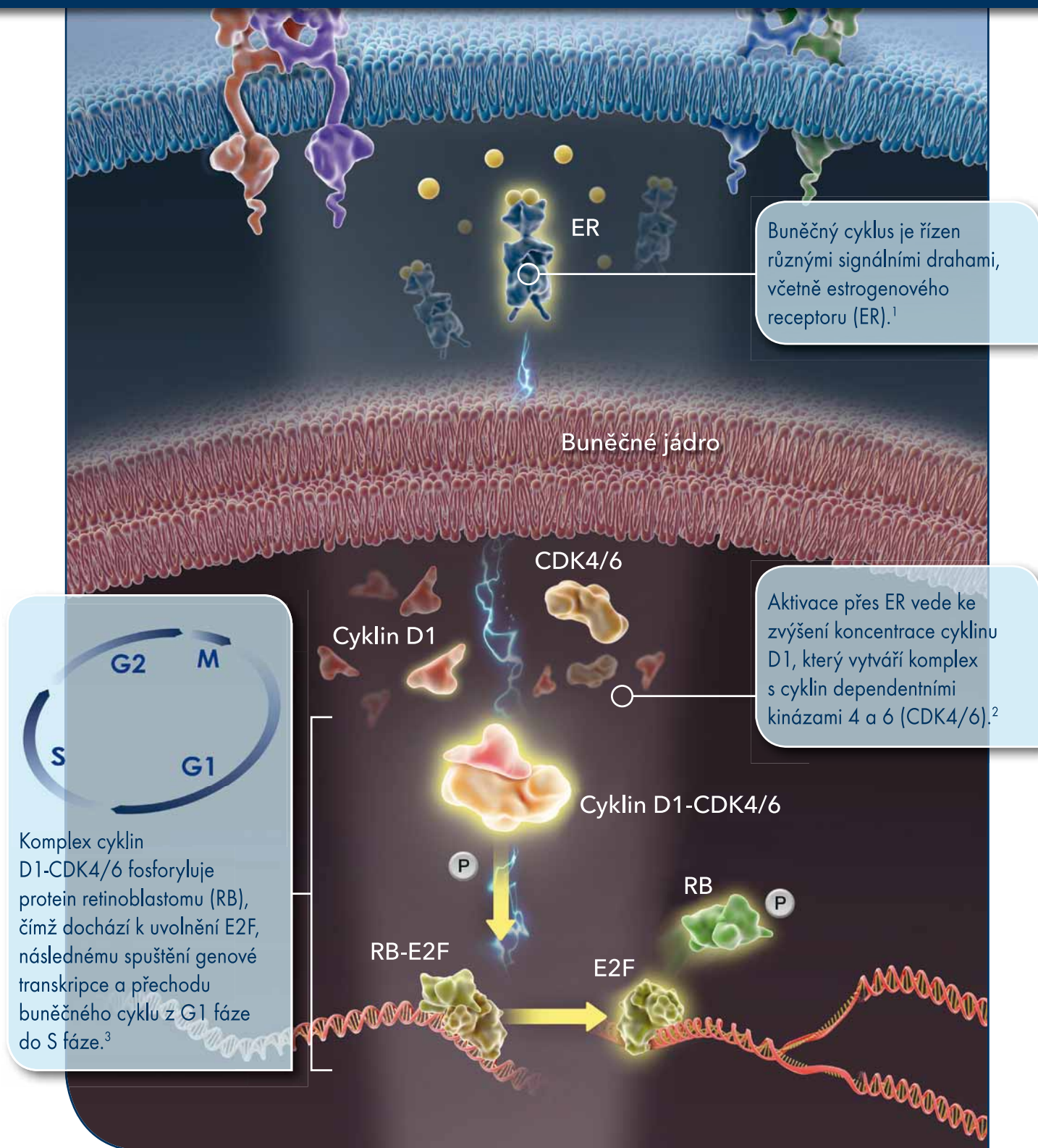
Články vybrala a komentovala

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

CDK4/6

ŘÍDÍ BUNĚČNOU PROLIFERACI
U ER+ KARCINOMU PRSU

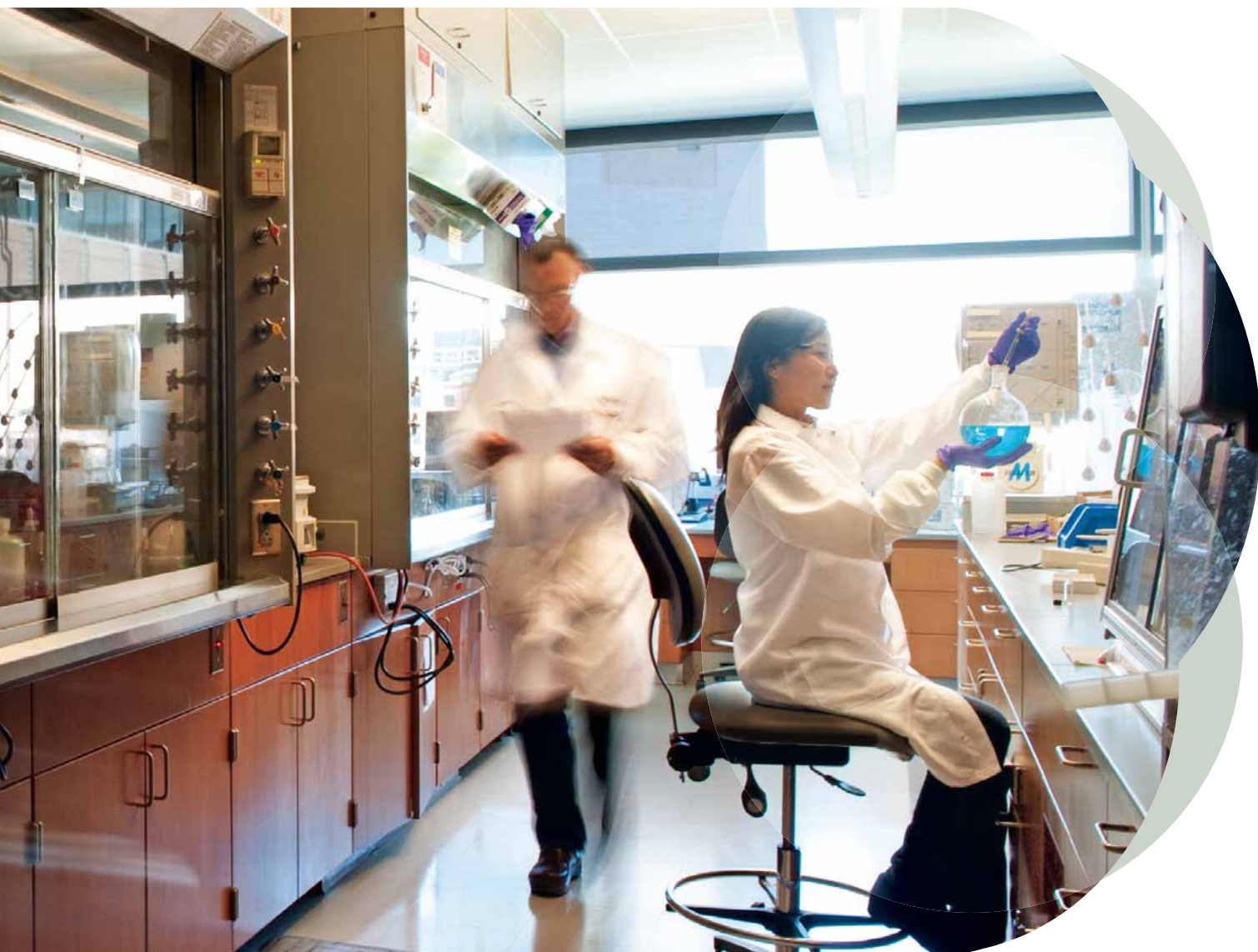


(P) = fosforylace; E2F = E2F transkripční faktor

U ER+ karcinomu prsu zvyšuje estrogenová signalizace aktivitu signální dráhy cyklin D1-CDK4/6-RB, která má za následek ztrátu kontroly proliferace.^{4,5} V preklinických modelech byla zjištěna synergie při duální inhibici CDK4/6 a ER.⁶

Společnost Pfizer zaměřuje svůj výzkum na inhibici CDK4/6.

Reference: 1. Lukas J, Bartkova J, Bartek J. *Mol Cell Biol.* 1996;16(12):6917-6925. 2. Prall OWJ, Sarcevic B, Musgrove EA, Watts CK, Sutherland RL. *J Biol Chem.* 1997;272(16):10882-10894. 3. Ji J-Y, Dyson NJ. In: Enders GH, ed. *Cell Cycle Deregulation in Cancer*. New York, NY: Humana Press; 2010:23-42. 4. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(3):407-420. 5. Weinberg RA. In: *The Biology of Cancer*. 2nd ed. New York, NY: Garland Science; 2013. 6. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. *Breast Cancer Res.* 2009;11:R77. doi:10.1186/bcr2419.



PŘEV RATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIK AJÍ V LABORATOŘÍCH, **ALE RODÍ SE UŽ V NAŠICH SRDCÍCH.**

Přes 100 let pohání zaměstnance MSD společná touha: vyvíjet léky a vakcíny, které zlepšují miliony lidských životů. S podobnou péčí se věnujeme novým veterinárním přípravkům. Uvědomujeme si však, že je před námi ještě dlouhá cesta, proto klademe důraz na výzkum a vývoj. Stejně úsilí věnujeme zlepšování dostupnosti lékařské péče a spolupráci s těmi, kteří sdílejí naše nadšení pro zdravější svět. Víme, že to zvládneme. Dáváme do toho vše.

Chcete vědět více o našem poslání? Navštivte www.msd.cz



Vzpomínka na prof. Umberta Veronesiho

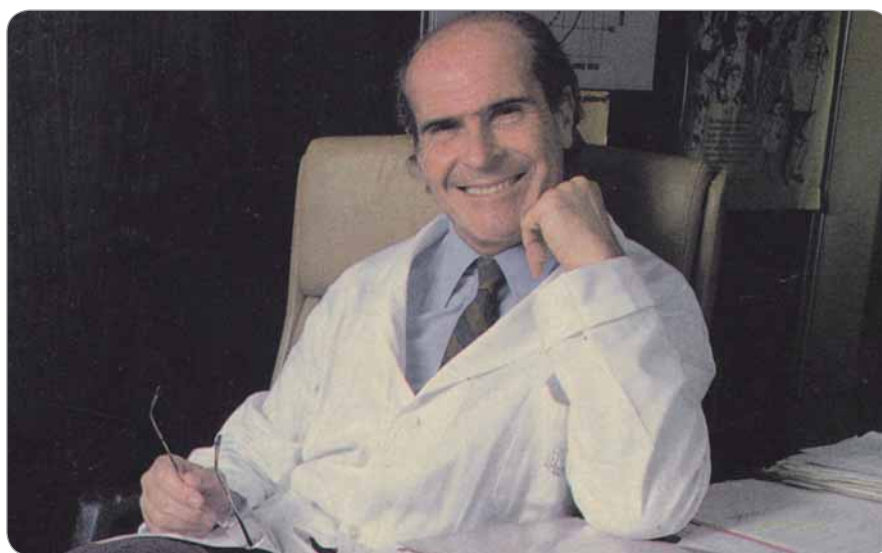
Mechl Z.

S prof. Veronesim jsem se setkal naposled před 3 lety. Byl plný energie a plánů do budoucna. Zdůrazňoval, že stále pracuje, a to i na chirurgickém sále. Netušil jsem, že to bylo setkání poslední. Dne 8. listopadu 2016 odešel ve věku 91 let.

Prof. Umberto Veronesi se narodil 28. listopadu 1925 v Miláně v rolnické rodině. Jeho otec zemřel, když Umbertovi bylo 6 let, takže další léta byla jak pro něj, tak jeho pět sourozenců krušná. Přesto úspěšně absolvoval gymnázium a zapsal se ke studiu medicíny. Jeho původním záměrem byla psychiatrie, po absolvování praktik v nemocnici na Via Giacomo Venezian, kde se od roku 1928 zabývali výzkumem maligních onemocnění, ho zaujala problematika vědy a výzkumu. Graduoval v roce 1951, jeho závěrečná práce se týkala podophylinu a dokazoval v ní, že vedle chirurgie a radioterapie má v léčbě karcinomu své místo také chemoterapie. Po periodě, kterou strávil v Anglii v londýnském Chester Beatty Research Institute a ve Francii, se vrátil do Italian Cancer Institute v Miláně. Brzy uveřejnil první práce, a tak začala jeho odborná dráha, kterou se zapsal nesmazatelně mezi velikány onkologie svým mimořádným přínosem jako onkologický chirurg a organizátor vědy a výzkumu.

V roce 1958 se kvalifikoval jako profesor patologické anatomie, v roce 1961 jako profesor chirurgie. V letech 1951–1994 pracoval jako chirurg a vědecký ředitel v National Cancer Institute v Miláně. V roce 1994 založil Evropský ústav onkologie a European School of Oncology, jichž se stal ředitelem. V letech 2000 a 2001 byl ministrem zdravotnictví a od roku 2008 byl senátorem Italské republiky. Je autorem více než 810 vědeckých prací.

Prof. Umberto Veronesi je mezinárodně uznávaný jako jeden z otců výzkumu karcinomu prsu a onkologické chirurgie. Prof. Veronesi nastavil zlatý standard v širokém spektru výzkumu a praxe v onkolo-



gii. Inspiroval širokou komunitu zabývající se léčbou karcinomu prsu. Byl zakladatelem konzervativní chirurgie v léčbě karcinomu prsu uvedením techniky kvadrantektomie. Podporoval výzkum se záměrem zlepšení konzervativní chirurgické techniky, vč. biopsie sentinelové uzliny. Účastnil se také studií prevence s tamoxifenem a retinoidy k ověření prevence formace karcinomu. Intenzivně se věnoval prevenci karcinomu prsu a zlepšení adjuvantní radioterapie. Významná byla jeho spolupráce s profesorem Giannim Bonadonnou, která patří mezi pilíře moderní klinické onkologie.

Prof. Veronesi se věnoval rovněž studiu a léčbě melanomu. Konzervativní přístup, první pokusy o imunostimulaci, vyšetření sentinelové uzliny, intraoperativní radioterapie, chemoprevence melanomu a další postupy byly akceptovány WHO Melanoma Group, kterou 20 let vedl.

Významně se věnoval vzdělání, založil European School of Oncology a European Society of Surgical Oncology. Byl členem mnoha mezinárodních komisí, od roku 2007 prezidentem European Against Cancer Programme, členem European Organization for Research and Treatment of Cancer, podílel se na založení European

Organization for Research and Treatment of Cancer, do kterého také pozval brněnský Masarykův onkologický ústav.

K Brnu měl blízký vztah. V roce 1977 se konalo zasedání WHO Melanoma Group v brněnském ústavu a současně výsledky skupiny prezentoval na Brněnských onkologických dnech.

Prof. Veronesi byl vyznamenán 14 čestnými hodnostmi různých univerzit, mnoha cenami, vč. zlaté medaile italského ministerstva zdravotnictví a National Award of American Cancer Society a desítkami dalších ocenění a cen, na které by tato stránka nestačila.

Jeho rodina hrála v jeho životě vždy významnou roli, manželka, profesorka pediatrie, a jeho čtyři synové a dvě dcery. G. Quranta uvádí osm hlavních zálib prof. Veronesiho – veslování, kytara, poezie Majakovského, čokoládový dort, socialismus, motocykly, filmy Federica Felliniho a hezké ženy.

Prof. Veronesi se zařadil mezi největší osobnosti vědy, výzkumu a léčebné praxe onkologie.

*prim. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
Interní hematologická a onkologická
klinika LF MU a FN Brno*

Spomienka na doc. MUDr. Ivana Pleška, DrSc.

Ondrušová M.

So zármutkom sme prijali správu, že 20. decembra 2016 nás náhle opustil významný slovenský epidemiológ, doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc.

Doc. Pleško sa narodil 13. júna 1930 v Šelpiciach pri Trnave. Po maturite (1949) na Štátnom gymnáziu v Bratislave študoval na LF UK, kde v roku 1955 promoval. Následne pôsobil vyše 20 rokov na Ústave hygieny a epidemiológie LF UK, postupne získal špecializáciu z mikrobiológie I. stupňa (1960) a II. stupňa (1968). V rámci externej aspirantúry obhájil v roku 1964 dizertačnú prácu a získal vedeckú hodnosť CSc. Po obhajobe habilitačnej práce (1969) bol vymenovaný za docenta v odbore epidemiológia. Následne pokračoval vo výskume zameranom na problematiku zoonóz.

V roku 1976 vyzval akademik Thurzo doc. Pleška, aby na Ústave experimentálnej onkológie Slovenskej akadémie vied (ÚEO SAV) v Bratislave založil a viedol oddelenie epidemiológie nádorov. Doc. Pleško potom toto oddelenie riadil a rozvíjal vyše 30 rokov (1976–2009). Išlo o prvé pracovisko svojho druhu vo vtedajšom Československu a zameriavalo sa na štúdium vybraných deskriptívnych charakteristík zhubných nádorov na Slovensku.

V roku 1976 doc. Pleško založil a takmer 30 rokov odborne a metodicky viedol Národný onkologický register Slovenskej republiky (NOR SR), ktorý bol zriadený v rámci Onkologického centra v Bratislave. Na spracovávaní údajov z povinného hlásenia zhubných nádorov sa podieľali pracovníci Oddelenia epidemiológie nádorov ÚEO SAV a Organizačno-metodického oddelenia Ústavu klinickej onkológie v Bratislave. NOR SR, ako populačný register, postupne pokryl celé územie štátu, a to spätne od roku 1968. Pre vysokú spoľahlivosť a kvalitu svojich výstupov sa dáta spracovávané v NOR SR dostali do všetkých medzinárodných periodických publikácií, prehľadov a databáz SZO a donedávna tvorili

súčasť medzinárodných projektov zameraných na štúdium epidemiológie nádorov. Kvalitné spracovanie údajov zaručovalo NOR SR jedinečné postavenie medzi onkologickými registrami strednej a východnej Európy, vrátane prijatia do Medzinárodnej asociácie onkologických registrov a Európskej siete onkologických registrov.

V roku 1987 obhájil doc. Pleško doktorskú dizertačnú prácu a získal vedeckú hodnosť doktora lekárskych vied (DrSc.). Počas svojej vedeckej kariéry publikoval doc. Pleško okolo 200 vedeckých prác, z toho približne 150 venoval problematike epidemiológie zhubných nádorov. Viaceré práce mali vysoký citačný ohlas. Doc. Pleško bol autorom, editorom alebo spoluautorom početných domácich monografií, medzi ktoré patrí napr. Atlas výskytu zhubných nádorov v SSR (1989), Preventívna medicína (1992), Karcinóm prostaty (1999), Nádory močového mechúra, diagnostika a liečba (2000), Klinická onkológia a rádioterapia (2000), Nádory testis, diagnostika a liečba (2004), Gastrointestinálna onkológia (2008) a Klinická a radiačná onkológia (2010). Podieľal sa aj na tvorbe vysokoškolských učebníc a učebných textov z odboru epidemiológia a hygiena. Prispieval takisto do zahraničných, resp. medzinárodných odborných a vedeckých publikácií, napr. Atlas of cancer mortality in Central Europe (1999), Atlas of cancer mortality in Europe (2008). Opakovane prispieval do periodickej publikácie vydávanej Medzinárodnou agentúrou pre výskum rakoviny pod názvom Cancer Incidence in Five Continents, volume IV–X (pokrývajúce roky 1973 až 2007). V rámci medzinárodných štúdií sa podieľal na projektoch EURO CARE, EURO CIM, GLOBOCAN, EUROCHIP, ECLIS, EUROPREVAL, EUROCLUS, ACCIS a ďalších, ktorých výsledky boli publikované v renomovaných časopisoch.



Doc. Pleško počas svojej vedeckej kariéry absolvoval viaceré študijné pobyty na popredných európskych ústavoch a registroch. V rokoch 1971–1973 pôsobil ako docent na univerzite v alžírskom Constantine, kde prednášal epidemiológiu a súčasne viedol aj oddelenie infekčných ochorení.

Doc. Pleško zviditeľňoval slovenskú medicínu v zahraničí aj prednáškami na vedeckých kongresoch takmer po celom svete. Bol činný v mnohých domácich a zahraničných organizáciách. Pracoval ako člen výboru a delegát Medzinárodnej asociácie onkologických registrov pre Európu a Blízky východ, ako ocenenie výnimočného príspevku pre vývoj registrácie nádorov bol menovaný za jej čestného člena (2004). Pôsobil ako prvý podpredseda Komisie pre štúdium geografickej distribúcie nádorov pri Európskom ústave ekológie a onkológie, od roku 1982 ako konzultant Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny a Medzinárodného výskumného ústavu pre prevenciu vo francúzskom Lyone, ale aj ako tzv. Senior Research Associate Európskeho onkologického ústavu v talianskom Miláne.

Na Slovensku pôsobil ako celoštátny koordinátor výskumu epidemiológie nádorov v rámci vtedajšieho Štátneho plánu technického rozvoja pre spoluprácu v tejto oblasti v rámci krajín Rady vzájomnej hospodárskej pomoci, bol členom Komisie pre realizáciu Národného programu podpory zdravia, členom rôznych komisií Ministerstva zdravotníctva SR, členom Vedeckej rady Ústavu preventívnej a klinickej medicíny, členom komisií pre udeľovanie vedeckých hodností CSc., PhD., a DrSc. pre epidemiológiu a onkológiu, bol členom Vedeckého výboru Ligy proti rakovine SR a tiež aj členom redakčnej rady časopisu Klinická onkológia.

Za prínos pre rozvoj slovenskej medicíny bol doc. Pleško ocenený viacerými vyznamenaniami – Strieborná plaketa SAV Jána Jesénia (1980), Cena ministra zdravotníctva SSR za výskumnú a organizátorskú prácu na vytvorení NOR SSR (1984), Cena SAV za vedecko-popularizačnú činnosť (1989), Strieborná medaila Slovenskej lekárskej spoločnosti (SLS) (1990), titul „Osobnosť roka 1994“ udelený nadáciou Slovensko vo svete a svet Slovensku (1994), Zlatá medaila SAV Jána Jesénia (2000), Zlatá medaila SLS (2000) i čestné členstvo v Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS (2000). Za celoživotné dielo – prínos pre

liečbu onkologických ochorení mu bola udelená Cena Orin Panacea (2004) a Pamätná medaila k 90. výročiu založenia Lekárskej fakulty UK v Bratislave (2009).

Vážený pán docent, v mene Vašich spolupracovníkov, žiakov a nasledovníkov si Vám dovoľujem poďakovať sa za to, že ste sa zaslúžili o významné postavenie Slovenska v oblasti štúdia epidemiológie zhubných nádorov v medzinárodnom meradle.

Češť Vašej pamiatke.

*doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD., MPH
Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej
práce sv. Alžbety, Bratislava*

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 ledna do prosince 2017.
3. Ve svých článcích zaslaných 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.

VYHLÁŠENÍ VÝSLEDKŮ ZA ROK 2016

Vítězným autorským týmem je

Mlcochova H., Machackova T., Rabien A., Radova L., Fabian P., Iliev R., Slaba K., Poprach A., Kilic E., Stanik M., Redova-Lojova M., Svoboda M., Dolezel J., Vyzula R., Jung K., Slaby O.

Epithelial-mesenchymal transition associated microRNA/mRNA signature is linked to metastasis and prognosis in clear-cell renal cell carcinoma

Scientific Reports 2016; 6: 31852. doi: 10.1038/srep31852.

citovaná práce z Klinické onkologie

Dusek L., Muzik J., Maluskova D., Majek O., Pavlik T., Koptikova J., Melichar B., Buchler T., Finek J., Cibula D., Babjuk M., Svoboda M., Vyzula R., Ryska A., Ryska M., Petera J., Abrahamova J.

Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic

Klin Onkol 2014; 27(6): 406–423

Redakce bude kontaktovat korespondenčního autora článku. Blahopřejeme!

**KLINICKÁ
ONKOLOGIE**


ambit media®

Profesor MUDr. Jiří Zámečník, CSc. – významné životní jubileum

Pála M.

V únoru slaví 90. narozeniny legenda české radioterapie – prof. MUDr. Jiří Zámečník, CSc. Narodil se 4. 2. 1927 v Bratislavě. V roce 1955 promoval na LFH UK v Praze s červeným diplomem, následovaly atestace v obou základních onkologických oborech. Poté, co mu byla na třetí pokus povolena kandidatura, obhájil ji v roce 1984 a s pádem komunistického režimu získal v roce 1990 docenturu na 1. LF UK v Praze a v roce 2003 profesuru na Trnavské univerzitě. Jeho domovským pracovištěm se stal dnešní Ústav radiační onkologie v Praze Na Bulovce. Od roku 1955 v něm působil v mnoha pozicích, vč. primářské, kterou vykonával do roku 1992. V Ústavu radiační onkologie pokračoval ve své práci až do roku 2007.

Prof. Zámečník působil jako tajemník, později vedoucí Katedry radiační onkologie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, zasloužil se o rozvoj onkologie ve funkcích krajského odborníka pro radioterapii a klinickou onkologii. Svou pedagogickou činností se podílel na výchově několika generací radiologických laborantů, radiofyziků a lékařů. Do roku 1991 působil jako odborný lékařský a fyzikální poradce společnosti Chirana pro výrobu lékařských ozařovačů, prováděl sám měření u vyvíjených prototypů a uváděl je do provozu u nás i v zahraničí. Jako expert OSN-UNDP (United Nations Development Programme) pracoval v Chile, založil Ka-

tedru radiofyziky na univerzitě ve Valparaísu, tři školy pro výuku radiologických laborantů a podílel se na vzniku Oddělení radiační onkologie v nově budované nemocnici v Punta Arenas. Velkým přínosem bylo i jeho působení v „hodgkinském týmu“. Je nevlastním „otcem“ 51 dětí narozených matkám, které sám ozařoval. Je autorem a spoluautorem 22 knižních publikací, více než stovky prací v odborných periodikách a mnoha příspěvků na regionálních a světových odborných konferencích.

Prof. Zámečník se podílel významnou rolí na vývoji a propagaci radiační onkologie u nás i ve světě. Jeho práce byla opakovaně oceněna – cenou České onkologické společnosti, cenou Společnosti nukleární medicíny a radiační hygieny, cenou České radiologické společnosti, medailí J. E. Purkyně, čestným členstvím v České radiobiologické společnosti, plakétou Alice Masarykové za činnost v Českém červeném kříži a dalšími. Za války byl členem revolučních oddílů Junáka, v květnu 1945 se aktivně podílel na Pražském povstání. Pro svou angažovanost ve skautingu byl pronásledován komunistickým režimem, v roce 1949 byl zatčen a po půlročním pobytu ve vazbě strávil 8 měsíců v pracovním táboře na dole Anna v Rynholci. Za svou odbojovou činnost obdržel četná vyznamenání.

Prof. Zámečník je člověk nesmírně čínorodý, vždy byl aktivním sportovcem,



mluví pěti světovými jazyky a ani těžké životní zkušenosti ho nedokázaly připravit o jeho trvalý optimismus a humor. Legrace jsme si s panem profesorem zažili mnoho a jeho přezdívka „Calamity George“ už zůstane trvalou součástí dějin našeho ústavu.

Milý Jirko, děkujeme za vše, co jsi české onkologii a našemu ústavu přinesl, a k tvému významnému jubileu ti přejeme co nejvíce zdraví a životní pohody.

MUDr. Miloslav Pála, Ph.D., MBA

Ústav radiační onkologie

1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Onkologie v obrazech

Fotonová radioterapie kraniospinální osy s využitím dávkových gradientů

Procházka T.¹, Kazda T.², Zitterbartová J.², Komínek L.², Dvořáček P.¹, Francová D.², Dvořák D.¹, Šlampa P.²

¹ Oddělení radiologické fyziky, Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Ozařování kraniospinální osy je součástí léčebných protokolů po operačním řešení nádorů mozku u dětských a dospělých pacientů, které se dále šíří likvorovou cestou. Bezpečnost a kvalita ozařování významně závisí na technických možnostech ozařovačů, plánovacích systémech a erudici personálu.

Toto velkoobjemové ozáření se při použití konvenčních lineárních urychlovačů provádí kombinací více ozařovacích polí, a proto je z fyzikálního hlediska nutné provést tzv. rozmývání (feathering) dávky. Cílem je zajistit robustnost a bezpečnost ozařovacího plánu i v případě drobných nepřesností v nastavení či pohybu pacienta během ozařování.

Rozmývání dávky je principiálně možné interfrakčně nebo intrafrakčně. První přístup spočívá ve vytvoření několika (typicky třech) verzí ozařovacího

plánu, přičemž je v každé variantě plánu posouvána hranice styku sousedních polí. Slabou stránkou tohoto přístupu je potřeba simulace a nastavení každého dílčího plánu. Na našem pracovišti je nyní preferován druhý způsob, tedy intrafrakční přístup, který kombinuje dopředné a inverzní plánování. Potřebného rozmytí je dosaženo definovaným gradientem dávky v úsecích, kde se sousední pole překrývají. Pacient je ve všech frakcích ozařován stejným plánem.

Uvedená technika je prezentována na příkladu 28letého pacienta s nádorem mozečku. Pacient je v supinační poloze fixován v 5bodové masce s předpisem dávky na kraniospinální osu $20 \times 1,8$ Gy.

V první části procesu je naplánováno ozařování hlavy – izocentrický plán ze dvou latero-laterálních polí. Poloha izocentra je volena asi 10 cm nad úrovní

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

This work was supported by tze Czech Ministry of Health – RVO (MMCI, 00209805).



MUDr. Tomáš Kazda

Klinika radiační onkologie
LF MU a Masarykův onkologický
ústav

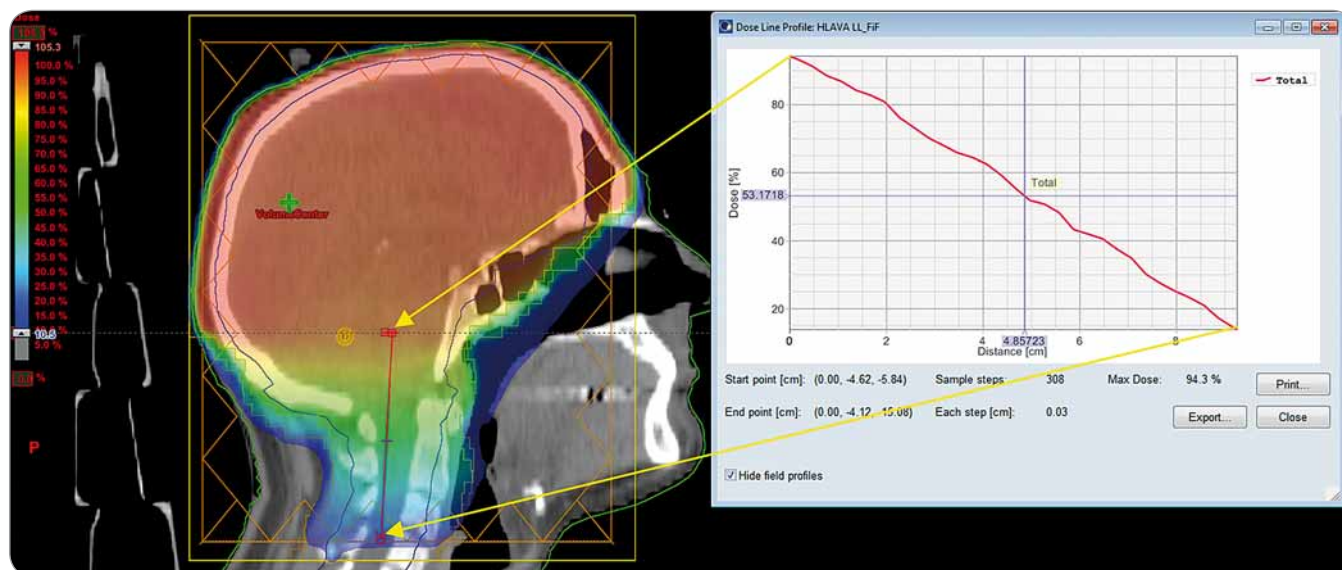
Žlutý kopec 7

656 53 Brno

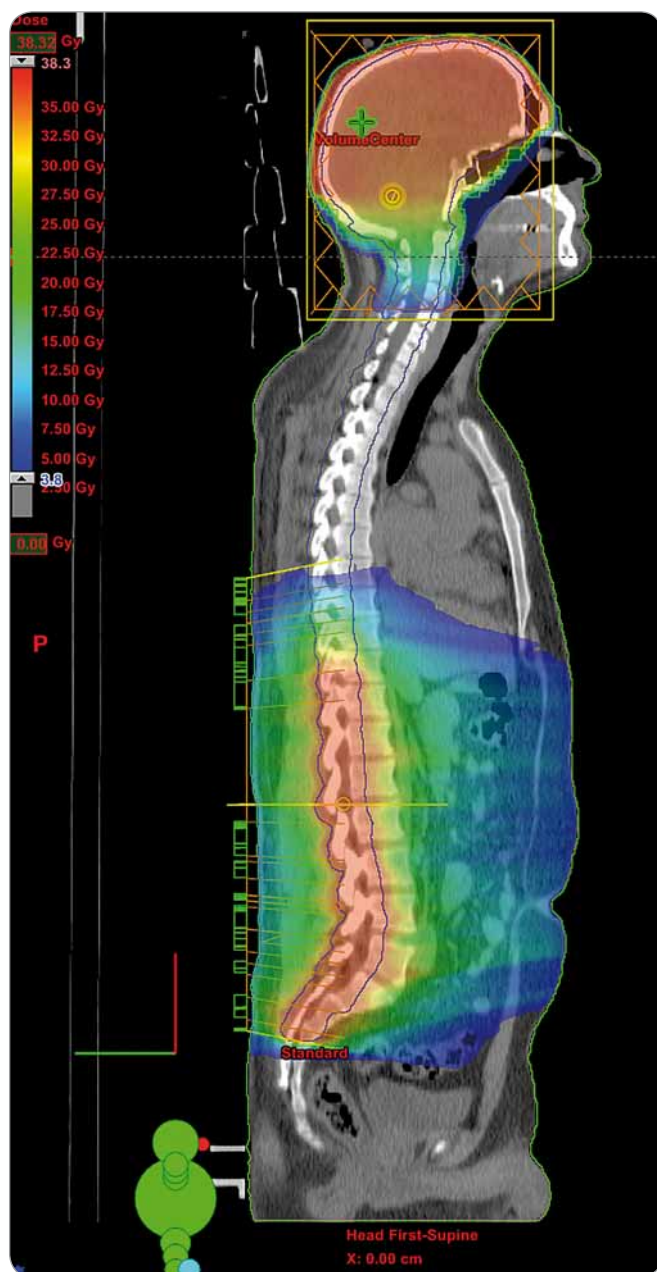
e-mail: tomas.kazda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 11. 2016

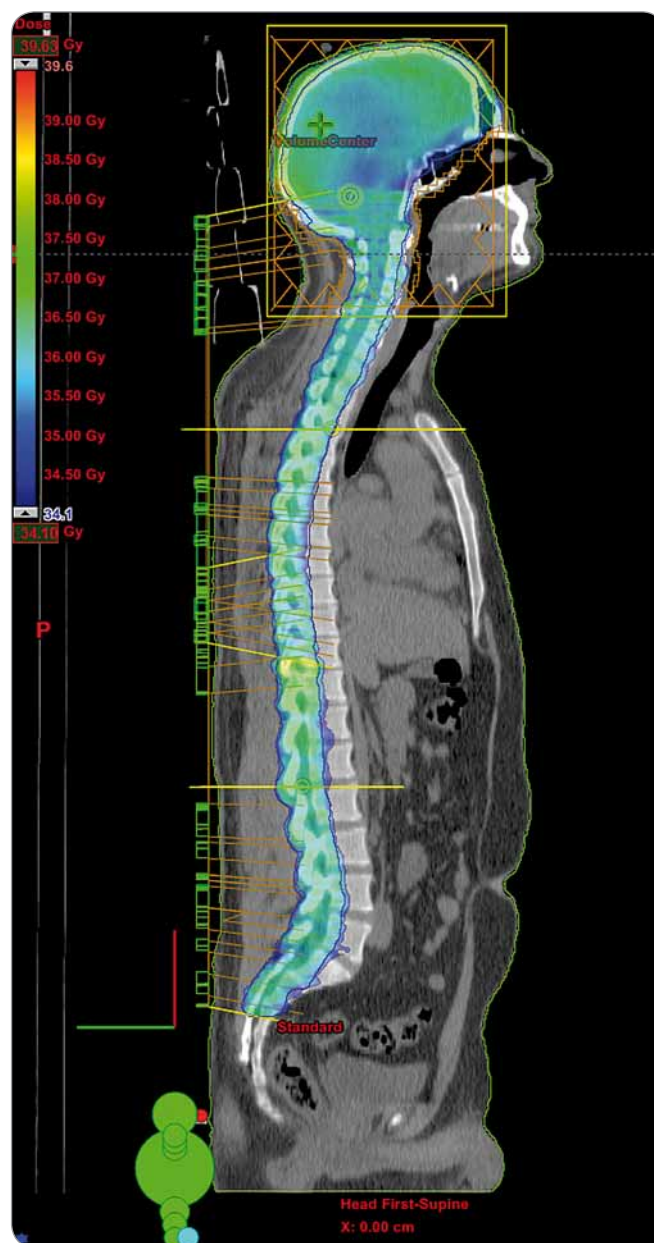
ramen. Od izocentra směrem ke kaudální hranici plánu je manuálně vytvořen dávkový spád se sklonem 45° , situace je znázorněna na obr. 1. Spádu je dosaženo



Obr. 1. Ozařovací plán „hlava“ s gradientem dávky.



Obr. 2. Součet plánů „hlava“ a „páteř spodní“.



Obr. 3. Výsledný součet ozařovacích plánů, zobrazení 95% izodózy.

postupným zavíráním vždy nejspodnějšího otevřeného páru lamel v obou protilehlých polích až do roviny izocentra. Z každé strany je tak vytvořeno 21 ozařovacích polí, která jsou na závěr sloučena do jednoho modulovaného pole.

V druhé části procesu plánování je vytvořen inverzním plánováním VMAT (volumetric arc therapy – radioterapie kyvem) plán na spodní část cílového objemu. V tomto plánu je potřebný dávkový spád modelován optimalizací na pomocné gradientní struktury. Vhodnou

volbou počtu těchto gradientních úseků a optimalizačních požadavků je opět dosaženo přibližně 45° sklonu na 10 cm úseku.

Součet těchto dvou plánů (obr. 2) poté slouží jako tzv. Base Dose Plan pro poslední plán. Clony pole v tomto posledním VMAT plánu jsou nastaveny tak, aby bylo zajištěno dostatečné překrývání v kranálních i kaudálních oblastech gradientu. Fluence v tomto plánu je poté modulována tak, aby byla v oblastech překrývání dozářena potřebná dávka,

a jsou tedy vytvořené gradienty s opačným sklonem.

Výsledný plán a pokrytí 95% izodózou je znázorněno na obr. 3. Výhodou této techniky je odolnost plánu proti chybám nastavení a pohybům pacienta, které při polohování na tři různá izocentra nelze nikdy zcela vyloučit. Případné přezářené či podzářené v místech nesprávného překrývání jednotlivých polí tak nedosáhne netolerovatelných hodnot. Plán je vytvořen v plánovacím systému Varian Eclipse verze 11 pro lineární urychlovač Varian Clinac iX.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwietka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, 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. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. Jan Klasterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava

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 2017

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 2017 činí 540 Kč (22 eur).

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

Informace o podmínkách inzercí poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, MBA, 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 15. 2. 2017.

HROZÍ VAŠIM PACIENTKÁM s pokročilým karcinomem prsu* RIZIKO PROGRESE na hormonální léčbě?

**Zvolte kombinovanou léčbu přípravky
AFINITOR® a exemestan, která
SNIŽUJE RIZIKO PROGRESE
nebo úmrtí O 55% oproti hormonální
monoterapii¹ (HR=0,45; CI: 0,38-0,54).**

*AFINITOR® je v kombinaci s exemestanem indikován k léčbě postmenopauzálních žen s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem aromatáz (NSAI)².

Reference: 1. J. Baselga et al, Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer; N Engl J Med; December 2011
2. SPC přípravku AFINITOR® 05/2016

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

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

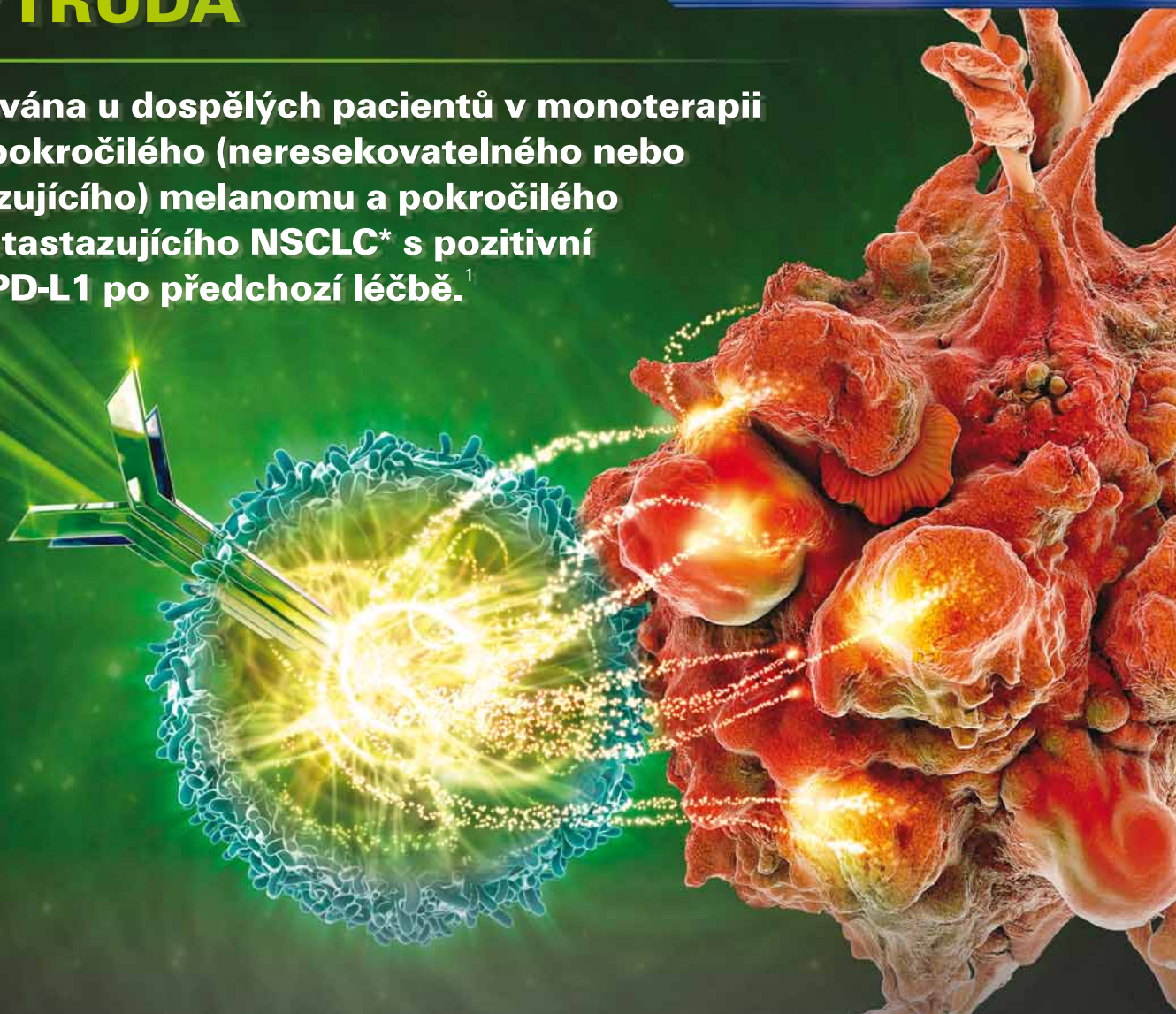
Složení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem aromatáz. Léčba 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. *AFINITOR je indikován i k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře diferencovaných (stupeň 1 nebo stupeň 2) nefunkčních gastrointestinálních nebo plicních neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. **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 převládá nad rizikem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů užívajících AFINITOR byla popsána 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 reaktive viru hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a 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 efluxní pumpy P glykoproteinu (PgP). Při užívání AFINITORu v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně AFINITORu. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. 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. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dysgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únava, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfatémie, 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, dysagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaxe, 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 uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné léčivé 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:** 26.5.2016.

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

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

KEYTRUDA

je indikována u dospělých pacientů v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu a pokročilého nebo metastazujícího NSCLC* s pozitivní expresí PD-L1 po předchozí léčbě.¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku. KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** *Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Přípravek KEYTRUDA je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, být rovněž léčeni terapií schválenou při těchto mutacích. ***Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA je 2 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progresu nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** Pacienti s NSCLC musí být při léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. ***Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony; pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den; pokud se toxicita související s léčbou během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nesníží na stupeň 0 – 1; pokud se podruhé objeví jakákoli příhoda závažnosti stupně ≥ 3 ; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2; kolitidě stupně 4; nefritidě stupně ≥ 3 s kreatininem ≥ 3 násobek ULN; hepatitidě stupně ≥ 3 s AST nebo ALT > 5 násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN; v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby pak v případě, že AST nebo ALT stoupne o $\geq 50\%$ a trvá ≥ 1 týden; reakcí spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 – 1) při: pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě stupně 2 s kreatininem $> 1,5$ až ≤ 3 násobek ULN; symptomatické hypotenzí; diabetu typu 1 s hyperglykemií stupně > 3 nebo spojeného s ketoacidózou; hypertyroidé stupně ≥ 3 ; hepatitidě stupně 2 s AST nebo ALT > 3 až 5 násobek ULN nebo celkový bilirubin $> 1,5$ až 3 násobek ULN. Přípravek má být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté ($\geq 1/10$): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, artralgie, únava. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): anémie, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závratě, dysgezie, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, akneiformní dermatitida, suchá kůže, erytém, ekzém, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, edém, astenie, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP, zvýšený kreatinin, reakce spojené s infuzí. Pro podrobnější informace viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce (2°C – 8°C). Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, maximálně však do 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě ($\leq 25^\circ\text{C}$). **Balení:** 15ml injekční lahvička a 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 18.8.2016. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada zatím nebyla stanovena.

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

▽ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.
Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, E-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

ONCO-1196791-0000

MSD Oncology

Reference: 1. SPC přípravku Keytruda, 2016.
* NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic