

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Maligní melanom – od klasické histologie k molekulárně genetickému testování

Basal Cell Carcinoma Multiplicity – a Retrospective Analysis of 899 Biopsy-proven Patients from a Single Institute

Izolovaná perfuze horní končetiny s TNF- α – dvojitá kanylace žilního systému



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 02/2017. 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 progresy 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 stlče 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, dysgezie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a spartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, svalové spazmy, 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:** 02/2017. **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.

Tři v jednom aneb onkotriády

Na onkologii myslím ze 40letého adaptačního zvyku pořád, i podvědomě, vlastně při jakékoli činnosti. Mohu tedy klidně přiznat, že inspiraci k názvu textu Tři v jednom jsem získal při vkládání nádobí do automatické myčky z obalu oněch tablet, v nichž jsou podle reklamy 3v1 obsaženy saponát, čeridlo i leštiadlo. Takto integrované jsou tyto tablety praktické a fungují. Obecně je dobré, když jsou věci čisté, průhledné, lesknou se a hezky se jich užívá. Poznává se pak snadno, zda třeba víno, do lesklé sklenice nalévané, je čisté a jiskrné či poněkud zakalené nebo zda jde o burčák jako produkt přechodný, kalný a nestálý, který budí náhlé tlaky a rychle vyšumí.

Aktuální úkoly a výzvy, které stojí před naší onkologií a které jen tak nevyšumí, připomínají skladbou právě integrovaný model 3v1.

Vezměme třeba běžnou onkologickou činnost, kterou jsme dříve byli zvyklí prostě nazývat dispenzarizací, poté módněji follow-up. Tyto pojmy ve své původní podobě už pro vyjádření šíře aktuálních potřeb nepostačují. Dramaticky roste prevalence pacientů vyléčených a přežívajících dlouho po léčbě. Při dispenzarizaci se tak musí snoubit úsilí o včasný záchyt případné recidivy původního onemocnění také se systematickým vyhledáváním jiných nádorů, případně aktivními onkopreventivními zásahy. Jde tedy o to, jak do prevence terciární organicky začlenit i prevenci sekundární a primární, protože jedna vyléčená malignita ještě neznamená, že se časem nedostaví někde jinde nádor další. A měl by být zachycen dříve než onen první, jako dobře léčitelný, protože pacient je už přece pod lékařským dohledem jako jedinec nepochybně rizikový.

Dosud není tak úplně jasné, kdo je vlastně odpovědný za systematický onkopreventivní postup za delší dobu a po zbytek života po úspěšné léčbě nádorového onemocnění. Kdo z triády onkolog-terapeut, ambulantní specialista nebo praktický lékař? Tak či onak představují vrcholy jednoho trojúhelníku všichni tři. Nezřídka však stran daného pacienta ani

nekomunikují. Není také jasné, odkdy už může onkologický pacient opět přejít do standardního screeningového režimu a neriskovat, že zůstane zajatcem režimu jediné onkologické diagnózy, jednoho pohledu a jednoho vyšetřovacího režimu. A neriskovat, že bude leckde pro prevenci odmítnut s odkazem na onkology.

Proporce klinických stadií, v nichž jsou zachyceny primární malignity a po čase duplicity, případně triplicity, se zatím příliš neliší. To je alarmujícím důvodem k zamyšlení i nové organizaci preventivních vyšetření u pacientů již nějakou onkologickou diagnózu si nesoucích. Ve stárnoucí populaci máme už nemalé procento občanů nejen s duplicitami, ale i s triplicitami, tedy i třemi nádory v životě jednoho člověka, a bude jich přibývat. I tři různé nádory v jednom životě, také 3v1.

Dalším okruhem fungujícím ve schématu 3v1 je onkologické specializační vzdělání a další celoživotní vzdělávání. Nelze ho redukovat pouze na onkologii medikamentózní čili interní ve smyslu *medical oncology*, chybně u nás označovanou za onkologii klinickou. K onkologii nepochybně patří ještě onkologie operační (chirurgických oborů) a onkologie radiační, ovšem také další triáda v komplexu onkologické diagnostiky, která zahrnuje diagnostiku laboratorní, zobrazovací a endoskopickou. Tedy 3v1 jak v oblasti terapeutické, tak i diagnostické. Leč půvab i potřeba praxe je právě v kombinacích a jednotě všeho uvedeného.

A pak je zde také inovativní farmakoterapie, tedy léky centrové čili cílené neboli biologická léčba. Opět 3v1. Tři možná pojmenování pro jedno a totéž z pohledu organizačního, patofyziologického nebo výrobně-marketingového. Značný růst nákladů na tuto velmi drahou inovativní léčbu nebude možno řešit udržitelně jinak než v součinnosti Ministerstva zdravotnictví, Státního ústavu pro kontrolu léčiv a zdravotních pojišťoven, tedy opět triádou odpovědných institucí.

Ani zlepšování organizace onkologické péče v regionech se konceptu 3v1 nevyhne. Klíčem k úspěchu je nepochybně koordinace činností a péče komplexního onkologického centra, regionálních onkologicky orientovaných pracovišť a praktických lékařů.

Komplexní onkologická centra akademického typu se rovněž pyšní triádou trojjedinou: prací klinickou, výzkumnou a vzdělávací. Takto, tedy ve stylu 3v1, ostatně nahlíží na strukturu činností při akreditačním procesu pro specializované onkologické ústavy i zastřešující Organizace evropských onkologických ústavů (OEI).

Trojjedinou podobu mají i výzkumné infrastruktury s mezinárodním ukotvením a užitečností pro rozvoj onkologie, které se podařilo obhájit i před byrokraty ve vlasti. Jsou to BBMRI, ECRIN (CZECRIN) a EATRIS, tedy systém biobankingu (BBMRI), klinických hodnocení čili akademických klinických studií (CZECRIN) a laboratorní diagnostika pro translační medicínu (EATRIS). Jsou tři, ale jejich vzájemné provázanosti jsou v době inovativní a personalizované medicíny zřejmé. Původně nepovšimnuty našťastí už žijí a postupně zakoření i v myslích našich expertních tradicionalistů a administrátorů dobra a pokroku.

V závěru je mi poněkud líto, že jsem na úvod přiznal jako zdroj své inspirace pro téma 3v1 pouhé tablety do myčky na nádobí. Že jsem trochu nešidil a neuvedl něco s kulturnější a vzrovnější hodnotou, co by budilo větší úctu a neděsilo nepřikladným stavem autorovy mysli. Třeba inspiraci Svatou Trojicí a jednotou Otce, Syna a Ducha svatého. Napravím to snad tvrzením, že právě ducha proměn struktury naší práce, třeba v modelu magických triád, je nám nyní v onkologii vskutku velmi zapotřebí. Ducha je třeba otcům i synům. A pro genderovou korektnost i praxi samozřejmě také matkám a dcerám.

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Brno



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: Vinorelbium 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 rozžvýkání 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 přípravku 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 seznáme 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

Obsah | Contents

Editorial	161
PŘEHLEDY REVIEWS	
Molekulární aspekty nádorů štítné žlázy se zaměřením na mikroRNA a jejich klinické souvislosti	167
Molecular Aspects of Thyroid Tumors with Emphasis on MicroRNA and Their Clinical Implications Ludvíková M., Kholová I., Kalfeřt D.	
Súčasný pohľad na diagnostiku a liečbu karcinómu obličky	175
Recent Overview of Kidney Cancer Diagnostics and Treatment Marenčák J., Ondrušová M., Ondruš D.	
Malígní melanom – od klasické histologie k molekulárně genetickému testování	182
Malignant Melanoma – from Classical Histology towards Molecular Genetic Testing Ryška A., Horký O., Berkovcová J., Tichá I., Kalinová M., Matějčková M., Bóday A., Drábek J., Martínek P., Šimová J., Siegllová K., Vošmiková H.	
Nové léky v terapii akutní myeloidní leukemie u starších pacientů	190
New Drugs in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in the Elderly Šustková Z., Čulen M., Semerád L., Ježíšková I., Dvořáková D., Ráčil Z., Mayer J.	
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Basal Cell Carcinoma Multiplicity – a Retrospective Analysis of 899 Biopsy-proven Patients from a Single Institute	197
Mnohopočetný výskyt bazocelulárneho karcinómu – retrospektívna analýza 899 pacientov s biopticky verifikovanými léziami na jednom pracovisku Bartos V., Kullova M.	
Karcinom prsu u mladých žen – korelace klinických, histomorfologických a molekulárně-genetických nálezů karcinomu prsu u žen mladších 35 let	202
Breast Cancer in Young Women – Correlation of Clinical Histomorphological, and Molecular-genetic Features of Breast Carcinoma in Women Younger than 35 Years of Age Metelková A., Skálová A., Fínek J.	
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Durable Complete Response of Colorectal Cancer Metastasis after Biochemotherapy	210
Dlouhodobá kompletní odpověď metastázy kolorektálního karcinomu po biochemoterapii Honzírková M., Lipska L., Kohout P., Ferda J., Belohlavek O., Buchler T.	
Izolovaná perfuze horní končetiny s TNF-α – dvojité kanylace žilního systému	213
Isolated Perfusion of the Upper Extremity with TNF-α – Double Venous Cannulation Špaček M., Mitáš P., Vočka M., Lacina L., Hodková G., Špunda R., Kodet O., Krajsová I., Petruželka L., Trnka J., Kubinyi J., Matějovský Z., Lambert L., Lindner J.	

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

SAMPUS, MELTUMP and THIMUMP – Diagnostic Categories Characterized by Uncertain Biological Behavior 221

SAMPUS, MELTUMP a THIMUMP – diagnostické kategorie charakterizované nejistým biologickým chováním
Roncati L., Pisciolli F., Pusioli T.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 225

PERSONALIA | PERSONAL NEWS

Profesor MUDr. Luboš Petruželka, CSc. – životní jubileum 229

Konopásek B.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech 233

Kožní toxicita u cílené léčby dabrafenibem
Kocák I.

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



PRODLOUŽENÁ ČÁRA ŽIVOTA

V 1. LINII LÉČBY PACIENTŮ S POKROČILÝM BRAF POZITIVNÍM MELANOMEM:

- ◆ **Až 44% celkové přežití po třech letech léčby**¹
- ◆ **Objektivní odpověď nebo stabilizace onemocnění u více než 90 % pacientů**^{2,3}
- ◆ **Prokázány pozitivní vliv na kvalitu života pacientů v porovnání s monoterapií vemurafenibem**⁴

Reference:

1. Krajsová I., Aktualizované výsledky studie Combi-d: závěrečná analýza po třiletém sledování pacientů, Výběr aktualit a zajímavostí z kongresu 52th ASCO Annual Meeting 2016, ISBN 978-80-88044-19-2, str. 14 – 17; 2. Long GV et al., Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial, Lancet 2015; 386: 444–51, DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60972-2; 3. Robert C. et al., Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib, N Engl J Med 2015;372:30-9, DOI: 10.1056/NEJMoa1412690; 4. Grob JJ et al., Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial, Lancet Oncol 2015; 16: 1389–98.

ZKRÁCENÁ INFORMACE TAFINLAR 50 mg tvrdé tobolky TAFINLAR 75 mg tvrdé tobolky

Složení: Dabrafenib mesilas v množství odpovídajícím 50 mg, resp. 75 mg dabrafenibu. **Indikace:** Dabrafenib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. *Dabrafenib v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Doporučená dávka dabrafenibu užívaného buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem je 150 mg (dvě 75 mg tobolky) dvakrát denně (celková denní dávka 300 mg). Dabrafenib je třeba užívat nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zlepšení compliance pacienta je třeba dabrafenib užívat v podobnou dobu každý den. Pokud se užívá dabrafenib a trametinib v kombinaci, trametinib se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. V případě toxicity spojené s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit současně. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou v případě výskytu horečky, uveitidy, malignit s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kůže (i primárně spojené s dabrafenibem)*, snížení ejekční frakce levé komory, okluzí retinální žíly, okluzí retinálního pigmentového epitelu a intersticiálního plicního onemocnění/pneumonie. U pacientů > 65 let není nutná počáteční úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem. Klinické údaje u pediatrické populace nejsou k dispozici. **Daší informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyla stanovena u pacientů s melanomem "nebo NSCLC" s divokým typem genu BRAF, proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat. Při podávání dabrafenibu jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem, se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kůže, tak mimo kůže lokalizaci. U 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční febrilie, které byly doprovázeny těžkou žilností, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním přerušovaného původu u subjektů s původně normálními renálními funkcemi. U pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy kožního spinocelulárního karcinomu (cSCC), které zahrnují léze klasifikované jako podtyp keratokantom. Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby. Pacienti užívající dabrafenib jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem by měli být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (z důvodu možného vzniku iriditidy) a na sérový kreatinin. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytl hemoragický příhod, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, vysoký intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonie, vyrážka a rhabdomyolýza. Pokud se u pacientů v průběhu užívání dabrafenibu s trametinibem objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončte. *U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace. **Interakce:** Při společném podávání dabrafenibu se silnými inhibitory (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba postupovat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 (např. rifampicin, fenofibrát, karbamazepin, fenobarbital nebo těžká tekutková (Hypericum perforatum)). Látky, které zvyšují pH, mohou snižovat biologickou dostupnost dabrafenibu po perorálním podání, je třeba se vyvarovat současného podávání léčivých přípravků, které zvyšují žaludeční pH. Současné podávání dabrafenibu s warfarinem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfarinu respektive digoxinu. Opakované podávání dávky trametinibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám C_{max} a AUC trametinibu nebo dabrafenibu. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a po dobu 4 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci a 4 měsíce po poslední dávce trametinibu, je-li podáván v kombinaci s dabrafenibem. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: papilom, snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, kašel, nauzea, zvracení, průjem, hyperkeratóza, alopecie, vyrážka, syndrom palmo-plantární erythrodysestázie, artralgie, myalgie, bolest končetin, pyrexie, únava, zimnice, astenie. Časté: kožní spinocelulární karcinom, seboreická keratóza, akrochord (kožní přírůstky), bazocelulární karcinom, hypofosfátemie, hyperglykémie, zácpa, suchá kůže, pruritus, akutní keratóza, kožní léze, erytém, "fotosenzitivní reakce", příznaky podobné chřipce. **Návisť pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: infekce močových cest, nazofaryngitida, neutropenie, závrať, hypertenze, hemoragie, abdominální bolest, zácpa, suchá kůže, pruritus, vyrážka, erytém, svalové spazmy, periferní otok, zvýšení ALT, zvýšení AST. Časté: celulóza, folikulitida, paronychie, pustulární vyrážka, papilom, anémie, trombocytopenie, leukopenie, dehydratace, hyponatremie, rozmanité vidění, poruchy vidění, snížení ejekční frakce, hypotenze, dušnost, "pneumonie", sucho v ústech, stomatitida, akrochordní dermatitida, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, syndrom palmo-plantární erythrodysestázie, hyperhidróza, panikulitida, kožní fisury, "renální selhání", zánět sliznice, otok obličej, zvýšení gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatininkiny v krvi. **Daší nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 28 nebo 120 tvrdých tobolek. **Poznámka:** Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/13/065/001-4. **Datum registrace:** 26.8.2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 24.5.2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Fimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravek je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen v monoterapii a indikaci neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací V600 genu BRAF z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.** *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

ZKRÁCENÁ INFORMACE MEKINIST 0,5 mg potahované tablety MEKINIST 2 mg potahované tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Složení: Léčivá látka: Mekinist 0,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibu 0,5 mg. **Mekinist 2 mg:** Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibu 2,0 mg. **Indikace:** Monoterapií nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. *V kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Léčba musí být vedena pouze lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Pacient musí mít potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. Doporučená zahajovací dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. Doporučená zahajovací dávka dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem je 150 mg dvakrát denně. V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit. Vyskytne-li se u pacienta spinocelulární karcinom (cSCC) nebo nový primární melanom, úprava dávky se nedoporučuje. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou blíž popsány v textu SPC – jedná se o horečku, uveitidu, malignity s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kůže a, snížení ejekční frakce levé komory (LVEF), okluzí retinální žíly (RVO), okluzí retinálního pigmentového epitelu sítnice (RPED) a intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonie (primárně spojené s trametinibem). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s mírnou poruchou jater není nutná úprava dávkování. Trametinib je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater používat s opatrností, a to jak při užívání v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem. Trametinib se užívá perorálně, tablety se nesmí žvýkat ani drtit a užívat se bez jídla. Jakmile se užívá trametinib a dabrafenib v kombinaci, trametinib se podává jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. **Daší informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba kombinací trametinibu-dabrafenibu by měla být zvažována u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory. Existují informace o výskytu nových malignit, je-li trametinib podáván v kombinaci s dabrafenibem. Byly hlášeny případy nové diagnostikované primárního melanomu a cSCC (včetně keratokantomů) u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. U pacientů s mutacemi v RAS může dabrafenib na základě mechanismu účinku zvyšovat riziko vzniku malignit mimo kůže lokalizaci. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytl hemoragický příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a dle horečky, u které jeji výskyt a závažnost jsou zvýšeny v případě kombinací terapie. V klinické studii fáze II se u 2,4 % (5/211) pacientů léčených trametinibem v monoterapii uvažoval intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonie. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonií, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonií související s léčbou. Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s kožní retinální žílou v anamnéze. Pokud se u pacientů objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončte. Při léčbě trametinibem v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny kolitidy a perforace gastrointestinálního traktu, včetně divertikulitidy v anamnéze, metastáz v gastrointestinálním traktu a současného užívání léků se známým rizikem perforace gastrointestinálního traktu. **Interakce:** Trametinib může způsobit předchodnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatin) ve střevě, která může být minimalizována odděleným podáním (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu. Trametinib je in-vitro substrátem efluonu transportu P-gg, doporučuje se obezřetnost při současném podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gg (např. verapamil, cyklosporin, ritonavir, chinidin, itraconazol). Při užívání v kombinaci s dabrafenibem, je třeba postupovat s opatrností u silných inhibitorů (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir). Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 (např. rifampicin, fenofibrát, karbamazepin, fenobarbital nebo těžká tekutková (Hypericum perforatum)). Pacienti by měli užívat trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné nutné. Přípravek může snížit účinnost hormonální antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech, vyrážka, akrochordní dermatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únava, periferní otok, pyrexie, zvýšení AST. Časté: folikulitida, paronychie, celulóza, pustulární vyrážka, anémie, hypersenzitivita, dehydratace, rozmanité vidění, periorbitální otok, poruchy vidění, dysfunkce levé komory, snížení ejekční frakce, bradykardie, lymfédem, pneumonie, stomatitida, erytém, syndrom palmo-plantární erythrodysestázie, kožní fisury, popákaná kůže, edém obličej, zánět sliznice, astenie, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatininkiny v krvi. **Návisť pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: Infekce močových cest, nazofaryngitida, neutropenie, snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, závrať, artralgie, myalgie, bolest končetin, svalové spazmy, zimnice, snížení ejekční frakce, hypotenze, dušnost, "pneumonie", akutní keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, panikulitida, "renální selhání", onemocnění podobné chřipce, zvýšení gama-glutamyltransferázy. **Daší nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Lahvička o obsahu 7 nebo 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Mekinist 0,5 mg – EU/1/14/931/01, EU/1/14/931/02, Mekinist 2 mg – EU/1/14/931/05, EU/1/14/931/06. **Datum registrace:** 30.06.2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 27.3. 2017. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Fimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravek je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.** *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Molekulární aspekty nádorů štítné žlázy se zaměřením na mikroRNA a jejich klinické souvislosti

Molecular Aspects of Thyroid Tumors with Emphasis on MicroRNA and Their Clinical Implications

Ludvíková M.^{1,2}, Kholová I.³, Kalfeřt D.⁴

¹ Ústav biologie, LF UK v Plzni

² Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

³ Pathology, Fimlab Laboratories and Faculty of Medicine and Life Science, Tampere University Hospital, Tampere, Finland

⁴ Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: Podstatou nádorové transformace a progresu je narušení signálních drah regulujících buněčnou proliferaci a apoptózu. Klíčovými mechanismy v tomto procesu jsou vedle genetických změn (mutací genů souvisejících s nádory) též nedávno odhalené změny epigenetické, které zahrnují DNA metylaci a remodelaci chromatinu (kontrolující expresi genů) a v širším hledisku i nekódující, regulační RNA (zejména mikroRNA – miRNA). MiRNA posttranskripčně regulují expresi svých cílových genů. Tyto molekulární faktory se mohou stát důležitými diagnostickými, prognostickými i prediktivními nádorovými markery. Epitelové nádory štítné žlázy představují heterogenní skupinu z hlediska histogenetického, morfologického i patobiologického a vyžadují nové, molekulární přístupy v klinické praxi. **Cíl:** Cílem prezentované práce je podat přehled současných poznatků o základních molekulárních (genetických i epigenetických) mechanismech sporadických nádorů štítné žlázy z folikulárních buněk a o jejich možných klinických souvislostech. Detailněji jsou popsány klíčové mutace (*BRAF^{V600E}*, *RET/PTC*, *RAS*, *PAX8-PPARG*) ve vybraných typech nádorů. Zvláštní pozornost je věnována miRNA, jejich biogenezi, funkci a expresním profilům miRNA v nejčastějších nádorech štítné žlázy – folikulárních adenomech, folikulárních karcinomech a papilokarcinomech. **Závěr:** Tyreoidální nádorová medicína vstoupila do nové, molekulární éry, kdy detailní poznání všech molekulárních mechanismů může přispět ke zlepšení diagnostiky a prognózování nádorů štítné žlázy i k rozvoji nových léčebných strategií. Další studie této problematiky, standardizace metod a hodnocení výsledků jsou nutné.

Klíčová slova

nádory štítné žlázy – kancerogeneze – genetika – epigenetika – mikroRNA

Tato práce byla podpořena projekty Program rozvoje vědních oborů Karlovy univerzity (projekt PRVOUK č. P36) a granty VTR (Pirkanmaa Hospital District), Emil Aaltonen Foundation a Pirkanmaa Cancer Society.

This work was supported by the Charles University Research Fund (project PRVOUK No. 36) and by VTR grants (Pirkanmaa Hospital District), Emil Aaltonen Foundation grant and Pirkanmaa Cancer Society grant.

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. David Kalfeřt, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie

a chirurgie hlavy a krku

1. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: david.kalfert@email.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 10. 2016

Přijato/Accepted: 2. 11. 2016

doi: 10.14735/amko2017167

Summary

Background: Central to neoplastic transformation and tumor progression is alteration of the signaling pathways that control cell proliferation and apoptosis. The key mechanisms for this neoplastic process are genetic changes (mutations of cancer-related genes) and recently identified epigenetic changes that involve DNA methylation, chromatin remodeling (which has a profound effect on the control of gene expression), and noncoding, regulatory RNA (notably, microRNA – miRNA). MiRNAs control expression of their target gene post-transcriptionally. These molecular factors have potential as diagnostic, prognostic, and predictive molecular markers. Epithelial tumors of the thyroid gland are a histogenetically, morphologically, and pathobiologically heterogeneous group of neoplasms and require new, molecular approaches in clinical practice. **Aim:** This review aims to present contemporary scientific knowledge of this molecular (genetic and epigenetic) field of sporadic thyroid tumors of follicular cell origin and their potential clinical implications. The fundamental mutations (*BRAF^{V600E}*, *RET/PTC*, *RAS*, and *PAX8-PPARG*) in selected tumor types are described comprehensively. Special attention is paid to miRNAs, including their biogenesis, function, and expression profiles in the most common thyroid tumors – follicular adenoma, follicular carcinoma, and papillary carcinoma. **Conclusion:** Thyroid cancer medicine has recently entered a new, molecular era. Comprehensive knowledge of all molecular aspects may improve diagnostics and management of thyroid neoplasms through the introduction of novel, progressive treatment strategies for this cancer. Further research on signaling pathway-related targets, standardization of methods, and evaluation of results are required.

Key words

thyroid tumors – cancerogenesis – genetics – epigenetics – microRNA

Úvod

Nádory štítné žlázy představují velmi heterogenní skupinu z hlediska histogenetického, morfologického i patobiologického. Ve štítné žláze se nejčastěji vyskytují nádory epitelové, které vznikají nádorovou transformací buněk folikulárních (tyreocytů) nebo parafolikulárních (C buněk). Nádory z folikulárních buněk jsou reprezentovány jednak benigním folikulárním adenomem (follicular adenoma – FA), jednak tyreoidálními karcinomy (též nazývanými non-medulární karcinomy), které jsou klasifikovány na dobře diferencované, špatně diferencované (poorly differentiated thyroid carcinoma – PDTC) a anaplastické (anaplastic thyroid carcinoma – ATC). Dobře diferencované karcinomy představují až 95 % všech tyreoidálních malignit a zahrnují karcinom folikulární (follicular thyroid carcinoma – FTC) a papilární (papillary thyroid carcinoma – PTC), které se navzájem značně liší svými morfologickými i klinicko-patologickými charakteristikami, ačkoli vznikají nádorovou transformací téže výchozí (folikulární) buňky [1]. Je známo, že klíčovou roli v nasměrování příslušného neoplastického procesu hrají molekulární mechanismy [2]. Základem pro diagnostiku nádorů štítné žlázy je mikroskopické vyšetření, které však má vzhledem ke zvláštnostem morfologických diagnostických kritérií dobře diferencovaných karcinomů z folikulárních buněk (např. jaderné charakteristiky u PTC; kapsulární a vaskulární invaze

u FTC) četné limity. Nezanedbatelnou roli v předoperační diagnostice představuje tenkojehlová aspirační cytologie (fine needle aspiration cytology – FNAC), která vede ve 14–30 % případů k indeterminovaným výsledkům, což má za následek vyšší počet chirurgických intervencí [3–5]. Proto se hledají nové, molekulární přístupy, které by jednak napomohly ke zlepšení histopatologické diagnostiky nádorů štítné žlázy i ke zvýšení výtěžnosti FNAC, jednak posloužily k odhadu agresivity chování nádorů a k volbě správné léčebné strategie [6–9].

Je známo, že nádorová transformace a progres je proces, při němž jsou narušeny základní regulační mechanismy, které v buňce napomáhají k udržení homeostázy. Vztah mezi buněčnou proliferací a apoptózou je tímto procesem posunut ve prospěch buněčného dělení. Původní představa o genetické podstatě nádorového bujení spojené s mutacemi genů klíčových pro nádory jakožto základním mechanismu kancerogeneze doznala v poslední době značného rozšíření v podobě nově odhalených epigenetických změn. Tyto změny narušují normální expresi nádorových genů, aniž by došlo k jejich mutaci, tj. změně původní sekvence nukleotidů DNA [7,10]. Štítná žláza je považována za vhodný model pro studium jednotlivých molekulárních dějů v kancerogenezi vzhledem k tomu, že jeden typ tyreoidální buňky dává vznik různým typům ná-

dorů s odlišnými molekulárními, histomorfologickými a klinickými kritérii [11]. Cílem našeho sdělení je podat přehled současných poznatků o základních molekulárních (genetických i epigenetických) mechanismech sporadických nádorů štítné žlázy z folikulárních buněk a o jejich možných klinických souvislostech a přispět tak k vytvoření komplexního pohledu na tyreoidální nádorovou patobiologii.

Genetika nádorů štítné žlázy

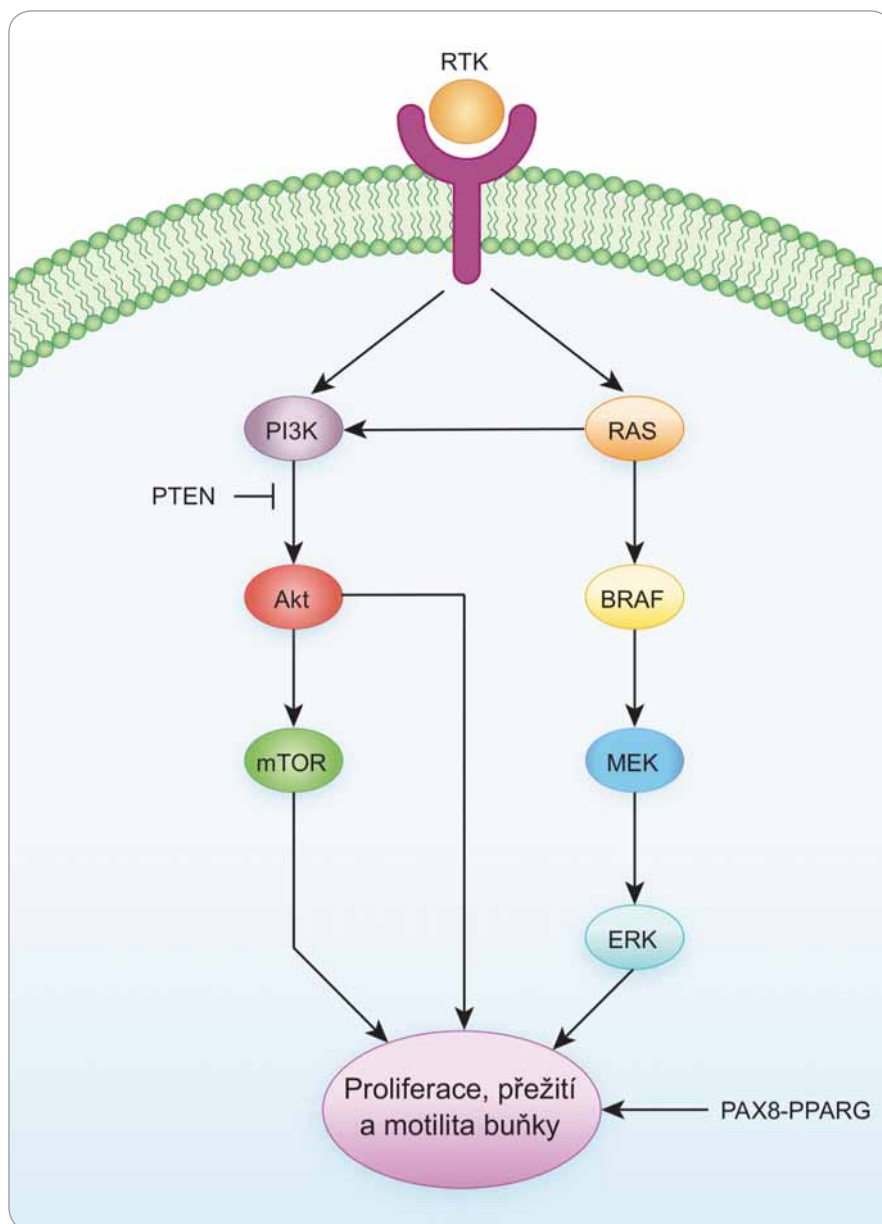
Genetické změny (genové mutace, chromozomální přestavby) jsou spojeny s odchylkami v sekvenci nukleotidů DNA. V patogenezi nádorů jsou zásadní mutace, které postihují geny podílející se na kontrole buněčného dělení, diferenciace a přežití buněk. V nádorech štítné žlázy mohou korelovat určité typy mutací nejen s histologickými subtypy nádorů, ale též s jejich agresivitou a s odpovědí na léčbu. Tyreoidální nádory vycházející z folikulárních buněk vykazují především změny ve dvou klasických signálních kaskádách, což jsou MAPK (mitogen-activated protein kinase) a PI3K/Akt signální dráha (obr. 1), které za normálních okolností regulují zejména proliferaci a diferenciaci buněk, jejich přežití a motilitu [12–14].

Příčinou abnormální funkce příslušných signálních drah v nádorech štítné žlázy jsou genetické a/nebo epigenetické změny genů kódujících proteiny signálních kaskád [2]. Výsledkem mu-

tace je většinou konstitutivní aktivace genového produktu, a tím i trvalé spuštění signální dráhy s neregulovanou buněčnou proliferací a dediferenciací. Této skutečnosti je možno využít terapeuticky při blokování signálních drah [2]. V nádorech štítné žlázy z folikulárních buněk jsou nejčastěji prokazovány mutace v následujících genech: *BRAF* je protoonkogen kódující cytoplazmatickou serin/threoninovou kinázu uplatňující se v MAPK signální kaskádě. Nejčastější mutací je bodová mutace *BRAF^{V600E}*, která způsobuje trvalou aktivaci proteinu BRAF, a tím celé signální kaskády. *BRAF^{V600E}* je nejvíce zastoupenou mutací v PTC, a tedy v karcinomech štítné žlázy vůbec. Tato mutace bývá sdružena s vyšší agresivitou nádorů (především s extratyroidální invazí), horší prognózou, častějšími recidivami a úmrtím v souvislosti s nádorem. Zároveň je mutace *BRAF^{V600E}* spojena s poklesem proteinů nutných pro příjem jódu (např. sodium iodide symporter – NIS, tyreoidální peroxidáza – TPO, tyreoidální transkripční faktor – TTF1, pendrin apod.), což má za následek sníženou rezpozibilitu těchto nádorů na léčbu jódem [2,13–16].

RET je protoonkogen (REarranged during Transfection) lokalizovaný na 10. chromozomu (10q11.2). Kóduje transmembránový tyrozinkinázový receptor s klíčovou úlohou v buněčném růstu, diferenciaci a přežití buněk. Za normálních okolností je exprimován v neuronálních buňkách, nikoli v tyreocytech, v nichž se objevuje teprve produkt mutovaného *RET* genu. Typ mutace genu *RET* rozhoduje o typu tyreoidálního nádoru. Chromozomální přestavba *RET* genu (*RET/PTC*) je často důsledkem radiace a vede ke vzniku chimérického onkoproteinu. Tento typ genetické abe-race se vyskytuje asi u 15 % PTC. Bodové mutace *RET* genu jsou typické pro medulární karcinom štítné žlázy [2,14].

Ras je rodina genů ze skupiny protoonkogenů, které kódují malé proteiny schopné na sebe vázat GTP. Nejčastější je mutace v 61. kodonu *N-RAS*, která aktivuje obě výše uvedené signální dráhy. Mutace v *RAS* genu představují nejčastější mutace v nádorech vůbec. Tato mutace se vyskytuje u FTC (40 %), FA (20–40 %) a v 20 % folikulární varianty



Obr. 1. Klíčové signální dráhy v kancerogenezi štítné žlázy.

RTK – receptorová tyrozinkináza, RAS, BRAF, MEK, ERK, PI3K – signální molekuly, Akt – protein kináza B, mTOR – mechanistic target of rapamycin, PTEN – phosphatase and tensin homolog, PAX8-PPARG – onkogen vzniklý translokační přestavbou kódující fúzní protein, ⊥ inhibice, → stimulace

PTC (follicular variant of papillary thyroid carcinoma – FVPTC) [2,14].

PAX8-PPARG je onkogen vznikající translokační fúzí promotoru a velké části genu *PAX8* pro transkripční faktor a kódujících exonů genu *PPARG* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Onkogenní mechanismus vzniklého fúzního proteinu *PAX8-PPARG* není ještě dokonale vysvětlen. Tato translokace se vyskytuje u části FTC, FVPTC a FA [2,14].

Mutace genů *PTEN*, *PI3KCA* (kóduje katalytickou podjednotku PI3K) a *AKT* se vyskytují zejména ve FTC a ATC [2].

Přehled nejčastějších genetických změn ve vybraných epitelových nádorech štítné žlázy z folikulárních buněk je shrnut v tab. 1.

PTC jsou charakterizovány především mutacemi *BRAF* a přestavbou *RET/PTC*, zatímco folikulární karcinomy se vyznačují mutacemi *RAS* a *PAX8-PPARα*.

Tab. 1. Přehled nejčastějších mutací ve vybraných epitelových nádorech štítné žlázy.

Typ nádoru	Mutovaný gen					
	<i>BRAF^{V600E}</i>	<i>RET/PTC</i>	<i>RAS</i>	<i>PAX8-PPARγ</i>	<i>PTEN/PIK3CA/Akt</i>	<i>TP53</i>
FA	–	–	+ (20–40 %)	+ (příležitostně)	+ (příležitostně)	–
FTC	–	–	+ (40–50 %)	+ (35 %)	+ (8 %/28 %/– –)	–
PTC	+ (45 %)	+ (20 %)	+ (10–20 %)	–	+ (2 %/ /příležitostně/– –)	–
PDTC	+ (13 %)	–	–	–	–	–
ATC	+ (25–35 %)	–	+ (27 %)	–	+ (11 %/40 %/– –)	+ (55 %)

FA – folikulární adenom, FTC – folikulární karcinom, PTC – papilární karcinom, PDTC – špatně diferencovaný karcinom, ATC – anaplastický karcinom, – negativita, + pozitivita, – – nebylo hodnoceno

Variabilní zastoupení všech výše uvedených mutací u hůře diferencovaných a anaplastických karcinomů může vysvětlovat skutečnost, že tyto tumory nevznikají pouze *de novo*, ale mohou vznikat také dediferenciací z diferencovaných karcinomů papilárních a folikulárních (charakterizovaných zejména mutacemi *BRAF* a *RAS*). Hnací motorem pro progresi špatně diferencovaného karcinomu do anaplastického jsou zejména mutace genů pro protein p53 (*TP53*) a catenin beta 1 (*CTNNB1*) a genu *ALK* [9,16]. Mutační profil s převahou mutace *RAS* může přispět k objasnění histogeneze a biologické podstaty FVPTC, který mikroskopicky nese znaky jak FTC, tak PTC. Onkocytární tumory jsou variantami dobře diferencovaných tyreoidálních nádorů, čemuž odpovídají i přítomné mutace. Navíc se vyznačují specifickými mutacemi mitochondriálních genů, které jsou zodpovědné za mitochondriální proliferaci (např. gen *GRIM-19*, který kóduje protein mitochondriálního metabolismu) [17,18].

Epigenetika nádorů štítné žlázy

Epigenetické změny jsou reverzibilní dědičné charakteristiky, které mohou regulovat genovou expresi. Tyto změny zahrnují DNA metylaci, remodelaci chromatinu a v širším slova smyslu i produkci nekódujících (do proteinů netranslatovatelných) RNA. První dva epigenetické jevy jsou vyvolány chemickými modifikacemi nukleových kyselin či aminokyselin histonů, čímž ovlivňují expresi genů. Metylace cytozinu v DNA genů

nebo jejich promotorů a metylace aminokyselin histonů vedou k transkripčnímu potlačení genové exprese. Jiné chemické změny (např. acetylace histonů) mohou mít účinek opačný. V nádorech štítné žlázy se uvedené epigenetické modifikace podílejí na umlčení např. tumor supresorových genů (např. *PTEN* a *TIMP3* tkáňový inhibitor pro metaloproteinázy 3) nebo genů kódujících NIS, TPO a TSHR receptor pro tyreotropin), které jsou specificky exprimovány ve štítné žláze a jejichž nefunkčnost může napomáhat k selhání radioterapie [11]. White et al nedávno publikovali výsledky rozsáhlé metylační analýzy v PTC, v níž prokázali, že epigenetické změny mohou zásadním způsobem narušovat signální dráhy ve folikulárních buňkách [19]. Významným epigenetickým fenoménem v nádorech jsou také nekódující RNA, které zahrnují dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNA – lncRNA) čítající více než 200 nukleotidů a malé RNA typu mikroRNA (miRNA) složené průměrně z 22 nukleotidů. Tyto nekódující RNA řídí expresi genů posttranskripčně [20]. O deregulacích lncRNA v nádorech štítné žlázy je dosud jen velmi málo poznatků. Výzkum miRNA v nádorech v poslední době značně expanduje. MiRNA se jeví jako slibné nádorové markery a terapeutické cíle [20].

Změny epigenetických vzorců v buňkách tak mohou bez změny v sekvenci nukleotidů měnit genovou expresi, a tím zasahovat do mnoha patobiologických procesů. Důležitým znakem epigenetických jevů je jejich reverzibilita (např.

vlivem malých molekul a endogenními enzymy), což může být potenciálně využitelné v cílené terapii chorobných procesů vč. nádorů [14].

MiRNA – nový hráč v patobiologii nádorů štítné žlázy

MiRNA jsou nekódující, jednovláčkové regulační molekuly RNA složené z 18–25 nukleotidů, které byly poprvé odhaleny v roce 1993 u háďátka *Caenorhabditis elegans* [21]. Nezávisle na tomto objevu popsali Fire a Mello v roce 1998 fenomén RNA interference spočívající v umlčování genů účinkem dvouvláčkové RNA [22]. Teprve dodatečně bylo zjištěno, že RNA interference je zprostředkována miRNA, která se vyskytuje též u jiných druhů vč. člověka [23]. Za tento objev obdrželi Fire a Mello v roce 2006 Nobelovu cenu [24].

Základní funkce miRNA spočívá v posttranskripční regulaci genové exprese translační represí nebo degradací cílové mediátorové RNA (messenger RNA – mRNA) [25]. Tímto způsobem je regulována více než 1/3 strukturních genů v lidském genomu. Jedna miRNA reguluje více různých mRNA a naopak jedna mRNA je ovlivňována několika typy miRNA. V současné době je u člověka známo více než 2 588 zralých miRNA (miRBase Sequence Database, Release 21, dostupná online na www.miRBase.org) a tento počet neustále roste [26]. Funkce a důsledky deregulace nově objevených miRNA nejsou dosud zdaleka probádány [27]. Deregulace miRNA je spojena s mnoha specif-

kými patologickými nádorovými i nenádorovými stavy [28–30].

MiRNA je díky své malé velikosti stabilní. MiRNA profily se v jednotlivých studiích mohou lišit dle povahy vzorku a použité metody. MiRNA mohou být spolehlivě stanovovány nejen v čerstvých nebo zmražených tkáních, ale též v tkáňových vzorcích fixovaných formalinem a zalitých do parafinu (formalin-fixed paraffin-embedded – FFPE) [31]. Ve štítné žláze jsou miRNA analyzovány i ve vzorcích a buňkách získaných tenkojehlovou aspirací, což může přispět k větší výtěžnosti tohoto předoperačního vyšetření [32–35]. V poslední době jsou snahy detekovat miRNA rovněž v různých biologických tekutinách, zejména v plazmě/séru. Tyto cirkulující miRNA mohou být uvolňovány z nádorových buněk buď pasivně následkem jejich poškození, nebo aktivně přes membránu v podobě membránových vezikul nebo proteinových komplexů. Několik studií se v poslední době zaměřilo na diagnostický a prognostický význam cirkulujících miRNA v různých nádorech, vč. papilokarcinomu štítné žlázy [36,37]. Yu et al referovali rozdílnou expresi miRNA let-7e u pacientů s PTC v séru a v nádorové tkáni. V séru byla signifikantně vyšší exprese let-7e oproti pacientům bez PTC, zatímco v nádoru up regulace let-7e oproti nenádorové tkáni nebyla prokázána [36]. V této oblasti zůstává ještě mnoho nezodpovězených otázek. Je nutné vyřešit, zda miRNA získané ze séra jsou spíše tkáňově specifické nebo tumor specifické či do jaké míry mohou cirkulující miRNA sloužit jako neinvazivní biomarkery pro diagnózu a prognózu nádorů nebo jako prediktory léčby. Z klinického hlediska by jistě bylo velkou výhodou této detekce zejména pacienta nezatěžující dlouhodobé monitorování profilu miRNA [37,38]. Metody používané k detekci miRNA mnohou být odlišné podle cílů stanovení, které mohou spočívat buď v analýze globálního profilu miRNA, nebo v detekci specifické miRNA či ve funkční analýze [38–40].

MiRNA řídí vývoj a regulují klíčové buněčné procesy vč. proliferace, diferenciace, motility a apoptózy [41]. Jejich exprese je tkáňově specifická a každá dysregulace miRNA může vést ke zvlášť-

Tab. 2. Časté profily miRNA ve vybraných karcinomech štítné žlázy [50].

MiRNA	Typ nádoru			
	PTC	FTC	PDTC	ATC
miR-197	↑	↑		
miR-192		↑		
miR-328		↑		
miR-346		↑		
miR-146b	↑	↑	↑	↑
miR-221	↑	↑	↑	↑
miR-222	↑	↑	↑	↑
miR-224	↑	↑		↑
miR-155	↑	↑		
miR-181a	↑			
miR-146a				↑
miR-30d				↓
miR-26a				↓
miR-200				↓
let-7 family				↓
miR-150			↓	
miR-23b			↓	
miR-187		↑		↑
miR-7-3p	↓			
miR-138-5p	↓			
miR-204-3p	↓			
miR-1179	↓			

PTC – papilární karcinom štítné žlázy, FTC – folikulární karcinom štítné žlázy, PDTC – špatně diferencovaný karcinom štítné žlázy, ATC – anaplastický karcinom štítné žlázy, ↑ up regulace, ↓ down regulace

nímu chorobnému stavu. Za nejčastější příčiny deregulace je považována jednak lokalizace genů pro miRNA ve fragilních místech na chromozomech a v místech častých mutací v genomu [42,43], jednak mutace a polymorfizmy genů pro miRNA nebo pro jejich biogenezi a funkci [44]. Vztah miRNA ke vzniku a rozvoji nádorů vzhledem k významné regulační roli těchto molekul v základních biologických procesech nepřekvapuje. Abnormální exprese miRNA v nádorech spočívá ve zvýšené (up regulace) nebo snížené (down regulace) produkci ve srovnání s normální nenádorovou tkání a má dva zásadní patogenetické efekty, onkogenní a tumor supresorový. Onkogenní efekt

je důsledkem negativní regulace tumor supresorových genů prostřednictvím zvýšeně produkovaných specifických onkogenních miRNA. Naopak miRNA fungují jako tumor supresorové v případě jejich redukce nebo absence, což vede k nadprodukci onkoproteinu, jehož mRNA je cílová pro příslušnou tumor supresorovou miRNA [45]. Rovněž byly popsány miRNA s duálním, onkogenním i tumor supresorovým efektem [46]. Expresní profil miRNA v nádorech je odlišný od profilu v příslušné nenádorové tkáni, a může proto představovat důležitý nádorový marker s diagnostickým a prognostickým potenciálem nebo vhodný terapeutický cíl [31,47,48].

V nádorech štítné žlázy byla dosud popsána abnormální exprese četných miRNA [20], z nichž však jen některé mají slibný klinický potenciál. Většina deregulovaných miRNA byla prokázána jen sporadicky v různých typech tyreoidálních nádorů a jejich patobiologické a klinické souvislosti nejsou dobře vysvětleny. Hu et al ve své metaanalýze prokázali v 19 studiích celkem 486 deregulovaných miRNA v tyreoidálním karcinomu, z nichž pouze 138 bylo popsáno ve více než dvou studiích. Celkem 90 miRNA vykazovalo vždy jen jeden typ deregulace (zvýšenou, nebo sníženou) a 48 miRNA se vyznačovalo v různých studiích oběma typy deregulace. V 16 studiích byla nalezena zvýšená produkce miR-221-5p a miR-222-5p a miR-146-5p v PTC [38].

Na základě těchto poznatků je velice obtížné identifikovat vhodné miRNA profily použitelné v klinické praxi. Proto jsou nutné další studie zaměřené nejen na zjištění nových typů aberantně exprimovaných miRNA, ale i na biologické funkce miRNA a jejich molekulární mechanismy a na jejich expresi v různých vzorcích a v různých tkáních. Kromě toho je známo, že srovnávání globální exprese miRNA v různých studiích je obtížné vzhledem k variabilitě laboratorních procesů, souborů pacientů, vzorků a použitých metod. Rovněž se liší zaměření jednotlivých studií exprese miRNA v nádorech štítné žlázy a sledování různých cílů (globální nebo funkční analýza miRNA, diagnostické, prognostické nebo prediktivní souvislosti) [49].

Expresní profily miRNA v non-medulárních karcinomech štítné žlázy

V tab. 2 jsou uvedeny miRNA, které jsou nejčastěji deregulovány v hlavních typech non-medulárních karcinomů štítné žlázy [50]. V papilokarcinomu štítné žlázy bylo dosud popsáno kolem 250 deregulovaných miRNA v PTC, avšak jen malý počet z nich byl uveden ve více studiích [49]. Zjištěné expresní profily značně závisí na použité metodologii. MiR-146b, miR-221 a miR-222 jsou nejčastěji upregulované miRNA v PTC, což vedlo k původní představě o tom, že v PTC nehrají down

regulované miRNA podstatnou roli. Studie založené na sekvenování však tento názor vyvrátily a snížená exprese miRNA je považována za významný projev PTC tumorigeneze a je spojena se zvýšenou agresivitou primárního tumoru a tvorbou metastáz do lymfatických uzlin. Zajímavé je rovněž zjištění, že rozdíly v expresních profilech miRNA jsou modulovány v závislosti na mutačním stavu genu *BRAF*; tj. u *BRAF*^{V600E} pozitivních nádorů upregulované miRNA vykazují ještě vyšší expresi a naopak downregulované sníženou expresi ve srovnání s nádory *BRAF*^{V600E} negativními [40,49,51,52]. Ve FTC bylo dosud popsáno méně deregulovaných miRNA než v PTC. Je nutné zdůraznit, že existuje jen ojedinělá studie miRNA ve FTC metodou hlubokého sekvenování [49]. Z klinického hlediska je zajímavé potenciální využití miRNA v diferenciální diagnóze mezi FTC a FA [53]. Málo je známo o miRNA profilu ve špatně diferencovaném karcinomu štítné žlázy, v němž Dettmer et al popsali především miR-150 a miR-23b s diagnostickým a prognostickým využitím [54]. Anaplastický karcinom štítné žlázy může vyrůstat *de novo* nebo z preexistujících diferencovaných karcinomů PTC a FTC, čemuž napovídá i miRNA profil upregulovaných miR-221, miR-222 a miR-146, které potencují onkogenezi [55].

Potenciál genetického/epigenetického profilování nádorů štítné žlázy pro klinickou praxi

Morfologická diagnostika nádorů štítné žlázy z folikulárních buněk je založena na subjektivním hodnocení a vyznačuje se značnou variabilitou mezi jednotlivými hodnotiteli, zejména u nádorů s folikulární architektonikou. Podobně limitace vykazuje i odhad agresivity nádorů prováděný na základě klasických klinických ukazatelů. Z těchto důvodů je třeba hledat nové diagnostické a prognostické markery nádorů štítné žlázy. Mutační profil i charakter miRNA exprese se jeví jako slibný molekulární marker. Byly nalezeny mutace a chromozomální přestavby typické pro určitý typ tyreoidálního nádoru (tab. 1), některé z nich vykazují zřejmou aso-

ciaci s agresivnějším chováním (např. mutace *BRAF*^{V600E}) [2,9,16]. V nádorech štítné žlázy byly prokázány určité profily miRNA, které korespondují s histologickým typem nádorů a jejich patobiologickým mechanismem, diferenciací a prognózou [53,56,57].

Neméně důležitým hlediskem molekulárního profilování nádorů štítné žlázy je hledání vhodných kandidátních molekulárních markerů pro cílené terapeutické strategie. Úspěšný rozvoj cílené terapie tyreoidálních nádorů vyžaduje jednak identifikaci molekul kritických pro vznik a rozvoj maligního fenotypu (např. mutovaný protein, deregulovaná miRNA apod.), jednak vývoj konkrétních léčebných strategií zaměřených proti těmto cílům. Smyslem této nové terapie je její použití pouze u pacientů, kteří z ní budou mít skutečný profit. Nové potenciální terapeutické přístupy zahrnují dva směry – jednak zablokování nežádoucích patologicky aktivovaných signálních drah prostřednictvím inhibitorů, čímž dojde k přerušení stimulů vedoucích k nádorové proliferaci, diferenciaci, invazi a angiogenezi, jednak ovlivnění epigenetických procesů (demetylační činidla, inhibitory histonové deacetylázy) za účelem obnovení funkce tumor supresorových genů nebo znovunastolení odpovědi nádoru na terapii radiojódem [6,7,9]. Li et al nedávno referovali marker miR-29a, který bývá sníženě exprimován v PTC a negativně koreluje s invazivitou nádoru. Protože miR-29a inhibuje AKT3 v signální dráze PI3K/Akt, potlačuje růst PTC. MiR-29a tak má terapeutický potenciál pro PTC [58].

Z výše uvedených důvodů je tedy další rozvoj molekulárních studií nejen v nádorech štítné žlázy žádoucí. Umožňuje nám detailně poznat všechny mechanismy a vzájemné souvislosti mezi jevy genetickými a epigenetickými a získat vědecké odůvodnění pro cílenou terapii. Lankenau et al nedávno referovali o vztahu mezi *BRAF* mutací a zvýšenou expresí miR-3151, která vede ke snížení exprese p53, a tím k potlačení apoptózy. Převládá tak proliferací efekt. Tímto mechanismem je možné ozřejmit vztah mezi *BRAF* mutací a *TP53* inaktivací, horší chování nádorů s touto mutací a další cíl cílené terapie [59]. V roce

2005 byl zahájen projekt TCGA (The Cancer Genome Atlas) zaměřený na profilaci genové exprese, genotypizaci jednonukleotidových polymorfizmů, genomových metylačních profilů DNA, profilů miRNA a sekvenování genů v různých nádorech. Dosavadní výsledky TCGA výzkumu v oblasti nádorů štítné žlázy přispěly především k hlubšímu molekulárnímu pochopení PTC [52]. Nejnovější údaje z TCGA dokonce navrhuji na základě dosavadní molekulární analýzy novou klasifikaci PTC do dvou kategorií: BRAF-like a RAS-like [13].

Závěr

Tyreoidální nádorová medicína vstoupila do nové, molekulární éry, kdy detailní poznání všech molekulárních aspektů může přispět ke zlepšení diagnostiky a prognózování nádorů štítné žlázy i k rozvoji nových léčebných strategií. Genetické a epigenetické změny tvoří nedílný komplex podílející se na aktivaci signálních drah stěžejních pro vznik nádorů z folikulárních buněk. Významnou roli v tomto procesu hrají miRNA, jejichž profilování a srovnávání výsledků jednotlivých studií je však spojeno s mnoha obtížemi a limitacemi. Pouze dokonalé poznání všech těchto procesů nám umožní jejich implementaci do rutinní klinické praxe. Další studie této problematiky, standardizace metod a hodnocení výsledků jsou nutné.

Literatura

- Hedinger C, Williams ED, Sobin L. Histological Typing of Thyroid Tumours (WHO. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours). 2nd ed. Berlin: Springer Science & Business Media 2013.
- Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(3): 184–199. doi: 10.1038/nrc3431.
- Ludvíková M, Kholová I. Přehled dosavadních zkušeností s mezinárodní klasifikací tenkojehlové aspirační cytologie štítné žlázy Bethesda 2010. *Cesk Patol* 2014; 50(3): 155–160.
- Kholová I, Ludvíková M. Thyroid atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance: an indispensable Bethesda 2010 diagnostic category or waste garbage? *Acta Cytol* 2014; 58(4): 319–329.
- Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009; 132(5): 658–665. doi: 10.1309/AJCPPHLWMI3JV4LA.
- Russo D, Damante G, Puxeddu E et al. Epigenetics of thyroid cancer and novel therapeutic targets. *J Mol Endocrinol* 2011; 46(3): R73–R81. doi: 10.1530/JME-10-0150.
- Catalano MG, Fortunati N, Boccuzzi G. Epigenetic modifications and therapeutic prospects in human thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 40.
- Menon MP, Khan A. Micro-RNAs in thyroid neoplasms: molecular, diagnostic and therapeutic implications. *J Clin Pathol* 2009; 62(11): 978–985. doi: 10.1136/jcp.2008.063909.
- Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013; 381(9871): 1058–1069. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9.
- Ludvíková M, Pešta M, Holubec L Jr et al. Nové aspekty patobiologie nádorů. *Cesk Patol* 2009; 45(4): 94–99.
- Faam B, Ghaffari MA, Ghadiri A et al. Epigenetic modifications in human thyroid cancer. *Biomed Rep* 2015; 3(1): 3–8.
- Tanaka TN, Alloju SK, Oh DK et al. Thyroid cancer: molecular pathogenesis, tyrosine kinase inhibitors, and other new therapies. *Am J Hematol Oncol* 2015; 11(4): 5–9.
- Papp S, Asa SL. When thyroid carcinoma goes bad: a morphological and molecular analysis. *Head Neck Pathol* 2015; 9(1): 16–23. doi: 10.1007/s12105-015-0619-z.
- Vu-Phan D, Koenig RJ. Genetics and epigenetics of sporadic thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386(1–2): 55–66. doi: 10.1016/j.mce.2013.07.030.
- Boufraqeh M, Patel D, Xiong Y et al. Diagnosis of thyroid cancer: state of art. *Expert Opin Med Diagn* 2013; 7(4): 331–342. doi: 10.1517/17530059.2013.800481.
- Gillfillan CP. Review of the genetics of thyroid tumours: diagnostic and prognostic implications. *ANZ J Surg* 2010; 80(1–2): 33–40. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.05173.x.
- Máximo V, Botelho T, Capela J et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer* 2005; 92(10): 1892–1898.
- Máximo V, Rios E, Sobrinho-Simoes M. Oncocytic lesions of the thyroid, kidney, salivary glands, adrenal cortex, and parathyroid glands. *Int J Surg Pathol* 2014; 22(1): 33–36. doi: 10.1177/1066896913517938.
- White MG, Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B et al. Epigenetic Alterations and Canonical Pathway Disruption in Papillary Thyroid Cancer: A Genome-wide Methylation Analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(7): 2302–2309. doi: 10.1245/s10434-016-5185-4.
- Zhang R, Hardin H, Chen J et al. Non-Coding RNAs in Thyroid Cancer. *Endocr Pathol* 2016; 27(1): 12–20. doi: 10.1007/s12022-016-9417-8.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75(5): 843–854.
- Fire A, Xu S, Montgomery MK et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391(6669): 806–811.
- Tuschli T, Zamore PD, Lehmann R et al. Targeted mRNA degradation by double-stranded RNA in vitro. *Genes Dev* 1999; 13(24): 3191–3197.
- Zhou X, Yang PC. MicroRNA: a small molecule with a big biological impact. *MicroRNA* 2012; 1(1): 1.
- Ross JS, Carlson JA, Brock G. miRNA: the new gene silencer. *Am J Clin Pathol* 2007; 128(5): 830–836.
- Cammaerts S, Strazisar M, De Rijk P et al. Genetic variants in microRNA genes: impact on microRNA expression, function, and disease. *Front Genet* 2015; 6: 186. doi: 10.3389/fgene.2015.00186.
- Rodríguez RF, Roque L, Rosa-Santos J et al. Chromosomal imbalances associated with anaplastic transformation of follicular thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 2004; 90(2): 492–496.
- Kalfert D, Pesta M, Kulda V et al. MicroRNA profile in site-specific head and neck squamous cell cancer. *Anticancer Res* 2015; 35(4): 2455–2463.
- Vinklársek J, Novák J, Bienertová-Vašková J et al. Role mikroRNA v patofyziologii neuroblastomu a možnosti jejich využití pro diagnostiku, odhad prognózy a terapii. *Klin Onkol* 2014; 27(5): 331–339. doi: 10.14735/amko2014331.
- Novák J, Souček M. MikroRNA a vnitřní lékařství: od patofyziologie k novým diagnostickým a terapeutickým postupům. *Vnitř Lek* 2016; 62(6): 477–485.
- Lu J, Getz G, Miska EA et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435(7043): 834–838.
- Rossing M, Kaczowski B, Futoma-Kazmierczak E et al. A simple procedure for routine RNA extraction and miRNA array analyses from a single thyroid in vivo fine needle aspirate. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70(8): 529–534. doi: 10.3109/00365513.2010.522250.
- Agretti P, Ferrarini E, Rago T et al. MicroRNA expression profile helps to distinguish benign nodules from papillary thyroid carcinomas starting from cells of fine-needle aspiration. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(3): 393–400. doi: 10.1530/EJE-12-0400.
- Chen YT, Kitabayashi N, Zhou XK et al. MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2008; 21(9): 1139–1146. doi: 10.1038/modpathol.2008.105.
- Ludvíková M, Kalfert D, Kholová I. Pathobiology of MicroRNAs and Their Emerging Role in Thyroid Fine-Needle Aspiration. *Acta Cytol* 2015; 59(6): 435–444. doi: 10.1159/000442145.
- Yu S, Liu Y, Wang J et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 2084–2092.
- Cheng G. Circulating miRNAs: roles in cancer diagnosis, prognosis and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 81: 75–93. doi: 10.1016/j.addr.2014.09.001.
- Hu Y, Wang H, Chen E et al. Candidate microRNAs as biomarkers of thyroid carcinoma: a systematic review, meta-analysis, and experimental validation. *Cancer Med* 2016; 5(9): 2602–2614. doi: 10.1002/cam4.811.
- Lee LW, Zhang S, Etheridge A et al. Complexity of the microRNA repertoire revealed by next-generation sequencing. *RNA* 2010; 16(11): 2170–2180. doi: 10.1261/rna.2225110.
- Saiselet M, Gacquer D, Spinette A et al. New global analysis of the microRNA transcriptome of primary tumors and lymph node metastases of papillary thyroid cancer. *BMC Genomics* 2015; 16: 828. doi: 10.1186/s12864-015-2082-3.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116(2): 281–297.
- Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(9): 2999–3004.
- Marini F, Luzzi E, Brandi ML. MicroRNA Role in Thyroid Cancer Development. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 407123. doi: 10.4061/2011/407123.
- Ryan BM, Robles AI, Harris CC. Genetic variation in microRNA networks: the implications for cancer research. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(6): 389–402. doi: 10.1038/nrc2867.
- Metias SM, Lianidou E, Yousef GM. MicroRNAs in clinical oncology: at the crossroads between promises and problems. *J Clin Pathol* 2009; 62(9): 771–776.
- Fabbri M, Ivan M, Cimmino A et al. Regulatory mechanisms of microRNAs involvement in cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7(7): 1009–1019.
- Negrini M, Ferracin M, Sabbioni S et al. MicroRNAs in human cancer: from research to therapy. *J Cell Sci* 2007; 120(Pt 11): 1833–1840.
- Acunzo M, Romano G, Wernicke D et al. MicroRNA and cancer – a brief overview. *Adv Biol Regul* 2015; 57: 1–9. doi: 10.1016/j.jbior.2014.09.013.
- Saiselet M, Pita JM, Augenlicht A et al. MiRNA expression and function in thyroid carcinomas: a comparative and critical analysis and a model for other cancers. *Oncotarget* 2016; 7(32): 52475–52492. doi: 10.18632/oncotarget.9655.

50. Pallante P, Visone R, Croce CM et al. Deregulation of microRNA expression in follicular-cell-derived human thyroid carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1): F91–F104. doi: 10.1677/ERC-09-0217.
51. Mancikova V, Castelblanco E, Pineiro-Yanez E et al. MicroRNA deep-sequencing reveals master regulators of follicular and papillary thyroid tumors. *Mod Pathol* 2015; 28(6): 748–757.
52. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014; 159(3): 676–690. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
53. Yuan ZM, Yang ZL, Zheng Q. Deregulation of microRNA expression in thyroid tumors. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15(3): 212–224. doi: 10.1631/jzus.B1300192.
54. Dettmer MS, Perren A, Moch H et al. MicroRNA profile of poorly differentiated thyroid carcinomas: new diagnostic and prognostic insights. *J Mol Endocrinol* 2014; 52(2): 181–189. doi: 10.1530/JME-13-0266.
55. Fuziwara CS, Kimura ET. MicroRNA Deregulation in Anaplastic Thyroid Cancer Biology. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 743450. doi: 10.1155/2014/743450.
56. Forte S, La Rosa C, Pecce V et al. The role of microRNAs in thyroid carcinomas. *Anticancer Res* 2015; 35(4): 2037–2047.
57. Leonardi GC, Candido S, Carbone M et al. MicroRNAs and thyroid cancer: biological and clinical significance (Review). *Int J Mol Med* 2012; 30(5): 991–999. doi: 10.3892/ijmm.2012.1089.
58. Li R, Liu J, Li Q et al. MiR-29a suppresses growth and metastasis in papillary thyroid carcinoma by targeting AKT3. *Tumour Biol* 2016; 37(3): 3987–3996. doi: 10.1007/s13277-015-4165-9.
59. Lankenau MA, Patel R, Liyanarachchi S et al. MicroRNA-3151 inactivates TP53 in BRAF-mutated human malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(49): E6744–E6751. doi: 10.1073/pnas.1520390112.

Súčasný pohľad na diagnostiku a liečbu karcinómu obličky

Recent Overview of Kidney Cancer Diagnostics and Treatment

Marenčák J.¹, Ondrušová M.^{1,2}, Ondruš D.³

¹ Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

² Pharm-In, spol. s r.o., Bratislava

³ I. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

Súhrn

Zhubné nádory obličky predstavujú v súčasnosti závažnú diagnózu v onkologickej urológii, predovšetkým pre rastúce hodnoty ich incidence vo väčšine krajín sveta a pre pomerne vysokú letalitu. Slovensko sa v celosvetových odhadoch pre rok 2012 zaraďuje ku krajinám s vysokými hodnotami incidence zhubných nádorov obličky u oboch pohlaví, najmä u žien, pričom prvenstvo v nameraných hodnotách výskytu tohto ochorenia má v posledných rokoch a u oboch pohlaví Česká republika. Použitie zobrazovacích metód, ako je ultrasonografia a počítačová tomografia, zlepšilo možnosti detekcie asymptomatického karcinómu obličky. Etiologické faktory zahŕňajú faktory životného štýlu, ako sú fajčenie, obezita a vysoký krvný tlak. Nefrektómia a parciálna nefrektómia sú štandardné liečebné procedúry. Nádory obmedzené na obličku v štádiu T1 je potrebné liečiť chirurgicky so snahou o zachovanie obličky. Minimálne invazívna chirurgia je veľakrát možná aj v iných prípadoch, pokiaľ má operatér potrebné skúsenosti. U pacientov s metastázami môže byť celkové prežívanie a prežívanie bez progresie predĺžené použitím inhibítorov VEGF a mTOR farmakoterapie. Resekcia alebo ožarovanie metastáz môže byť užitočnou paliatívnou liečbou u pacientov s metastázami do mozgu alebo v prípade kostných metastáz, ktoré sú bolestivé alebo zvyšujú riziko zlomenín. Minimálne invazívna chirurgia a nové systémové liečivá rozšírili možnosti liečby pacientov s karcinómom obličiek. V súčasnosti sa hľadajú nové prediktívne a prognostické markery karcinómu obličky.

Kľúčové slová

karcinóm obličky – epidemiológia – rizikové faktory – patológia – diagnostika – liečba

Summary

The incidence of kidney cancer has increased in the majority of countries worldwide, and this disease has relatively high lethality. For many years, the Slovak Republic has been among the countries with the highest kidney cancer incidence, in particular in 2012 (according to global estimated values) in both genders, although mainly in females. In the last few years, the Czech Republic has had the highest incidence of kidney cancer worldwide. The use of imaging techniques such as ultrasound and computerized tomography has increased the detection of asymptomatic renal cell cancer. Etiological factors include lifestyle factors such as smoking, obesity, and hypertension. Nephrectomy and partial nephrectomy are the standard treatments. Locally confined tumors in stage T1 should be treated with kidney-preserving surgery. Minimally invasive surgery is often possible as long as the surgeon has the requisite experience. For patients with metastases, overall and progression-free survival can be prolonged by pharmacotherapy with VEGF and mTOR inhibitors. The resection or irradiation of metastases can be a useful palliative treatment for patients with brain or osseal metastases that are painful or increase the risk of fracture. Minimally invasive surgery and new systemic drugs have expanded the therapeutic options for patients with renal cell carcinoma. The search for new predictive and prognostic markers is now in progress.

Key words

kidney cancer – epidemiology – risk factors – pathology – diagnosis – therapy

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.



prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.
I. onkologická klinika LF UK
a Onkologického ústavu sv. Alžbety
Heydukova 10
812 50 Bratislava
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 2. 12. 2016

Prijaté/Accepted: 3. 1. 2017

doi: 10.14735/amko2017175

Epidemiológia

Zhubné nádory obličky tvoria celosvetovo 2–3 % zo všetkých nádorov u dospeljej populácie. Odhady pre rok 2012 indikujú ich pozíciu na 9. miesto v rebríčku všetkých nádorov u mužov a 14. miesto u žien. Zo zhubných nádorov urolologickej lokalizácie sú na treťom mieste (za nádormi prostaty a močového mechúra), pričom 85–90 % zo všetkých histologických typov tvoria karcinómy z obličkových buniek (renal cell carcinoma – RCC) a 2–6 % tvoria nádory obličky v detskom veku. Zhubné nádory obličky predstavujú v súčasnosti závažnú diagnózu v onkologickej urológii, predovšetkým pre rastúce hodnoty ich incidence vo väčšine krajín sveta [1,2] a pre pomerne vysokú letalitu [2,3].

Hodnoty incidence zhubných nádorov obličiek v globálnom meradle varujú viac ako 10-násobne, vyššie priemerné hodnoty sa zaznamenávajú vo vyspelých krajinách sveta v porovnaní s rozvojovými [3]. Vzostup incidence tohto ochorenia je o niečo prudší u žien ako u mužov a u černochoch v porovnaní s belochmi [4,5]. Najvyššie hodnoty incidence zhubných nádorov obličky sa opakovanne zaznamenávajú v oblastiach strednej Európy a Škandinávie, Severnej Ameriky a Austrálie, stredné hodnoty výskytu ochorenia sú v južnej Európe a v Japonsku a najnižšie v Ázii, Afrike a v oblasti Pacifiku. Geografické rozdiely v distribúcii incidence ochorenia môžu nepriamo indikovať fakt, že riziko vývoja zhubných nádorov obličky je vyššie u belochov než u aziatov, ale môže to byť taktiež spôsobené aj rozdielnou prevalenciou rizikových faktorov spájaných so životným štýlom. Najnižšie hodnoty incidence sú síce u Afričanov, avšak u Afro-Američanov sú naopak najvyššie. Rozdiely v geografickej a/alebo rasovej distribúcii ochorenia sú pravdepodobne ovplyvnené rôznou frekvenciou diagnostických zobrazovacích metodík a prevalenciou rizikových faktorov životného prostredia [6].

Časové trendy incidence zhubných nádorov obličiek sa v niektorých krajinách zmenili. Po predchádzajúcom vzostupnom trende sa za posledných 10 rokov zaznamenáva pokles hodnôt u oboch pohlaví v niektorých vyspelých krajinách

západnej a severnej Európy, avšak vo východnej Európe má incidencia stále vzostupný trend [7,8]. Prvenstvo v nameraných hodnotách výskytu ochorenia má v celosvetovom meradle najmä v posledných rokoch a u oboch pohlaví Česká republika (ČR). Odhad štandardizovanej incidence priamou metódou na svetovú štandardnú populáciu (age standardized rates – world) – ASR-W pre rok 2012 predstavoval podľa IARC WHO 24,1/100 000 u mužov a 10,5/100 000 u žien [2]. Ku krajinám s vysokými, resp. stredne vysokými hodnotami incidence ochorenia u mužov patrili v tom istom období u mužov aj poľské krajiny: Litva (20,5/100 000) a Estónsko (17,6/100 000), nasledované Slovenskou republikou (SR) (17,5/100 000). U žien sa v odhadoch ASR-W incidence IARC WHO pre rok 2012 umiestnila SR na 2. mieste (hneď za ČR s ASR-W incidenciou 10,5/100 000) SR (8,7/100 000), nasledovaná USA (8,5/100 000).

Úmrtnosť na nádory obličiek sa v Európe zvyšovala od polovice 50. rokov až do konca 80., resp. začiatku 90. rokov uplynulého storočia. Následne sa zaznamenala stabilizácia, resp. pokles jej hodnôt, najmä v krajinách západnej Európy [9]. I napriek tomuto poklesu sú však hodnoty celkovej mortality v krajinách strednej a východnej Európy stále vysoké [9,10].

Podľa aktuálnych údajov Národného onkologického registra SR (zverejnených v apríli 2017) sa na Slovensku diagnostikovalo v roku 2010 [11] 679 zhubných nádorov obličiek u mužov (hrubá incidencia (CR) 25,7/100 000, štandardizovaná (ASR-W) 18,8/100 000) a 434 prípadov u žien (CR 15,5/100 000, ASR-W 9,3/100 000). Zhubné nádory obličky sa v roku 2010 podieľali 4,2 % na všetkých zhubných nádoroch diagnostikovaných v SR u mužov a 2,7 % u žien, čím sa umiestnili na 7. (muži) a 8. (ženy) mieste v rebríčku výskytu zhubných nádorov v SR (s výnimkou ne-melanómových nádorov kože).

V roku 2010 zomrelo v SR 209 mužov so zhubným nádorom obličky, čo predstavuje hrubú mortalitu 7,9/100 000 a ASR-W 5,6/100 000. V tom istom roku zomrelo v SR 114 žien so zhubným nádorom obličky, čo predstavuje hrubú mortalitu 4,1/100 000 a ASR-W 2,0/100 000 [11].

Podľa výsledkov join-point regresnej analýzy v rokoch 1978–2008 vykazovala ASR-W incidencia zhubných nádorov obličky u mužov v SR zlomové obdobie v roku 1991, z čoho vyplývali dva časové trendy: v rokoch 1978–1991 mala incidencia signifikantne rýchlejšie rastúci trend, pričom priemerný percentuálny medziročný nárast predstavoval 6,6 %, v rokoch 1991–2008 sa nárast incidence spomalil na medziročnú hodnotu 2 %. Vývoj ASR-W incidence u žien vykazuje podobné paralely ako u mužov, zlomové obdobie sa zaznamenalo v roku 1990, pričom incidencia mala v rokoch 1978–1990 signifikantne vzostupný trend o priemernú medziročnú hodnotu 6,6 % a v rokoch 1990–2008 sa jej nárast spomalil na hodnotu 2 % [12].

Rizikové faktory

Fajčenie, obezita a vysoký krvný tlak zvyšujú riziko vzniku a vývoja karcinómu RCC. Odhaduje sa, že fajčenie zvyšuje riziko RCC o 54 % u mužov a o 22 % u žien; pričom u oboch pohlaví existuje priama korelácia medzi denným počtom vyfajčených cigariet/dobou trvania tohto zlozvyku a incidenciou RCC. Kvantitatívne zvýšenie rizika RCC (o 24 % u mužov a o 34 % u žien) bolo zaznamenané pri vzostupe telesnej hmotnosti (body mass indexu – BMI) o 5 kg/m². Pacienti v terminálnom štádiu renálnej insuficencie majú 4-násobne vyššie riziko vzniku a vývoja RCC. Účinná kontrola hypertenzie, eliminácia fajčenia a redukcia BMI sú najvýznamnejšie faktory primárnej prevencie RCC. Celkom 5–10 % pacientov s RCC má pozitívnu rodinnú anamnézu (napr. von Hippel-Lindauova choroba a pod.). Jedinci s podozrením na RCC na dedičnom základe by mali absolvovať aj genetické vyšetrenie [13–20].

Patológia

Histologické podtypy RCC sa líšia ich pôvodom a biologickým správaním a mali by sa stanovovať na základe aktuálnej WHO klasifikácie. Karcinóm z jasných buniek je najbežnejším podtypom (u 70 % RCC), papilárny karcinóm typ I a II je zaznamenaný u 15 % a chromofóbný podtyp u 5 % [13–16]. Fuhrmanovej histologickej klasifikácie sa doteraz prijímala ako základný hodnotiaci

systém a nezávislý prognostický faktor pre RCC. Medzinárodná spoločnosť pre urologickú patológiu (International Society of Urological Pathology – ISUP) nedávno navrhla iné, zjednodušené triedenie – len na základe veľkosti a tvaru jadriok (tzv. Vancouverská histologická klasifikácia) [21].

Prognóza

Renálny karcinóm je príčinou 2,6 % všetkých úmrtí na rakovinu u mužov a 2,1 % u žien. Priemerná 5-ročná miera prežitia (75 % u mužov a 77 % u žien) je vyššia v porovnaní s inými typmi zhubných nádorov. Prognóza závisí hlavne na štádiu ochorenia – pre pacientov s RCC v štádiách I, II, III a IV bolo zaznamenané 5-ročné prežitie u 97, 87, 69 a 14 % (tab. 1) [13,14]. V súčasnosti sú už k dispozícii aj multifaktoriálne prognostické modely, ktoré nielenže oveľa presnejšie predpovedajú liečebné výsledky, ale umožňujú aj optimálnejší výber terapie RCC (napr. nefrón šetriacu chirurgiu, ablačné techniky a pod.). Tieto systémy (napr. PADUA – Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical klasifikačný systém; R.E.N.A.L. nefrometrické skóre; C index) posudzujú anatomicke parametre: veľkosť nádoru, jeho exofytické/endofytické charakteristiky a lokalizáciu, blízkosť zberného obličkového systému a renálneho sinusu a pod. Avšak pri výbere najlepšieho spôsobu liečby RCC je potrebné hodnotiť anatomicke parametre vždy v korelácii s funkčnými hodnotami a so skúsenosťami lekára. Zatiaľ nie je dostatok dôkazov na využitie molekulárnych markerov pre prognózovanie RCC [13–16].

Diagnostika

Mnohé obličkové „masy“ zostanú bez príznakov až do neskorých štádií ochorenia. Viac ako 50 % RCC je zistených na základe neinvazívnych zobrazovacích postupov, napr. ultrasonografie (USG) alebo počítačovej tomografie (CT), pri objasňovaní rôznych nešpecifických príznakov a ďalších brušných ochorení. Klasická triáda (bolesti v boku, makroskopická hematuria a hmatateľná rezistencia v bruchu) je v súčasnosti vzácný (u 6–10 %) nález, ktorý koreluje s agre-

Tab. 1. TNM klasifikačný systém na stanovenie štádia karcinómu obličky.

T – primárny nádor

TX	primárny nádor nie je možné hodnotiť
T0	žiadny dôkaz prítomnosti primárneho nádoru
T1	nádor ≤ 7 cm v najväčšom rozmere, obmedzený na obličku
	T1a nádor ≤ 4 cm v najväčšom rozmere, obmedzený na obličku
	T1b nádor > 4 cm ale ≤ 7 cm v najväčšom rozmere
T2	nádor > 7 cm v najväčšom rozmere, limitovaný na obličku
	T2a nádor > 7 cm v najväčšom rozmere ale ≤ 10 cm v najväčšom rozmere
	T2b nádor > 10 cm limitovaný na obličku
T3	nádor sa šíri do veľkých vén alebo perinefritického tkaniva, ale nepostihuje ipsilaterálnu nadobličku a nezasahuje za (mimo) Gerotovu fasciu
	T3a nádor sa „hrubo“ šíri do renálnej vény alebo jej segmentálnych (sva- lovinu obsahujúcich) vetiev, alebo invaduje perirenálny tuk a/alebo tuk v oblasti renálneho (peripelvického) sinusu, ale nezasahuje za (mimo) Gerotovu fasciu
	T3b nádor sa „hrubo“ šíri do vena cava pod bránicou
	T3c nádor sa „hrubo“ šíri do vena cava nad bránicou alebo invaduje do steny vena cava
T4	nádor invaduje za (mimo) Gerotovu fasciu (vrátane postihnutia ipsilate- rálnej nadobličky)

N – regionálne lymfatické uzliny

NX	regionálne lymfatické uzliny nie je možné hodnotiť
N0	bez prítomnosti metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách
N1	metastázy prítomné v regionálnych lymfatických uzlinách

M – vzdialené metastázy

MX	vzdialené metastázy nie je možné hodnotiť
M0	bez prítomnosti vzdialených metastáz
M1	vzdialené metastázy prítomné

TNM štádiá RCC

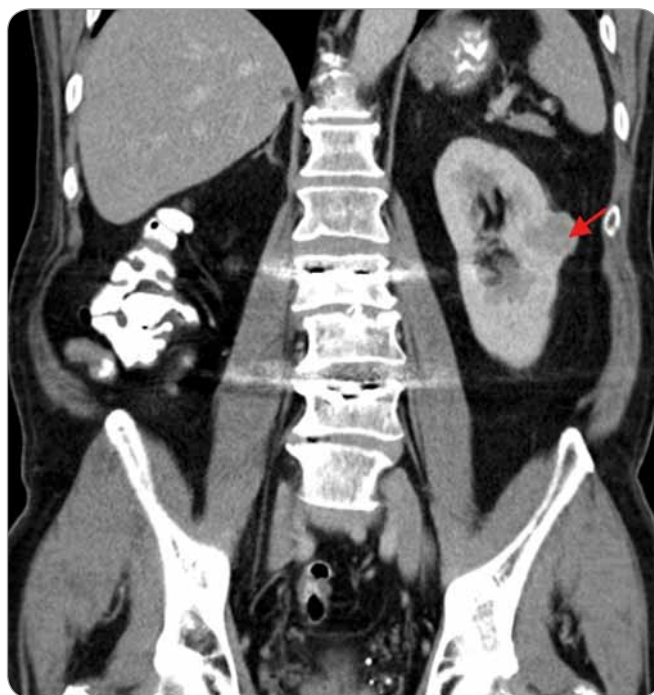
štádium I	T1	N0	M0
štádium II	T2	N0	M0
štádium III	T3	N0	M0
štádium IV	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	akékoľvek N	M0
	akékoľvek T	akékoľvek N	M1

sívnou histológiou a s pokročilým ochorením. Paraneoplastické syndrómy (napr. Staufferov a pod.) sa vyskytujú u približne 30 % pacientov so symptomatickým RCC. Niektorí symptomatickí pacienti sa prejavujú príznakmi spôsobenými meta-

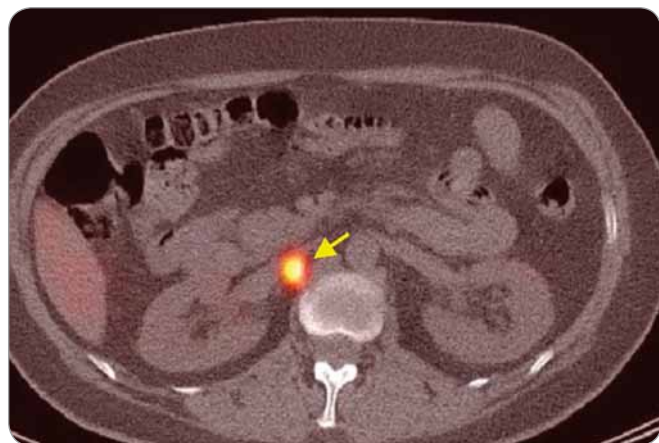
statickým ochorením, ako je napr. bolesť kostí alebo pretrvávajúci kašeľ. Pre predoperačné diagnostické zhodnotenie pacientov s primárnym RCC by sa malo urobiť CT vyšetrenie na stanovenie presného lokálneho stagingu na prí-



Obr. 1. CT obraz u 72-ročného muža s pokročilým RCC ľavej obličky (označené červenou šípkou) a aj s metastázami v regionálnych lymfatických uzlin (označené červenými krížikmi); s pacientom konzultovaná cytoreduktívna nefrektómia, ktorú odmietol a preto realizovaná systémová terapia; exitus na generalizáciu procesu 9 mesiacov po stanovení diagnózy [18,19].



Obr. 2. CT obraz u 62-ročného muža po pravostrannej nefrektómii pre zhubný nádor obličky pred 11 rokmi s nálezom RCC v strednej tretine ľavej obličky (červená šípka); urobena resekcia tumoru; pacient žije 6 rokov po druhej operácii [18,19].

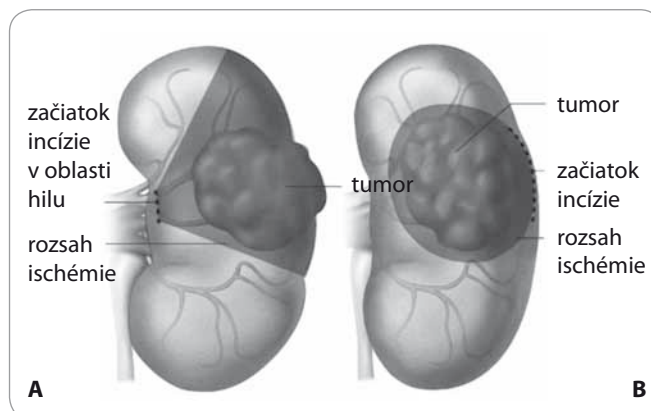


Obr. 3. Sentinelová lymfatická uzlina u 42-ročného muža s karcinómom obličky [18]. Po inzercii ihly pod USG kontrolou ^{99m}Tc -nanokoloid aplikovaný do nádoru; následne urobený transverzálny SPECT/CT, ktorý ukazuje parakaválne umiestnenú sentinelovú lymfatickú uzlinu (žltá šípka), ktorá bola lokalizovaná aj s pomocou prenosnej gamakamery.

padnú plánovanú nefrón šetriacu chirurgiu (obr. 1 a 2) [18,19]. U pacientov s RCC a s podozrením na nádorové postihnutie renálnej veny a/alebo dolnej dutej žily by sa mala urobiť magnetická rezonancia (MRI). U asymptomatických jedincov s RCC > 3 cm sa odporúča vykonať aj CT hrudníka. Ak existuje klinický

trebné realizovať príslušné zobrazovacie štúdie, pričom nízko dávkové (low-dose) celotelové CT alebo MRI je lepšie ako scintigrafia kostí. U osôb s podozrením na mozgové metastázy je indikované kontrastné MRI hlavy [13–16].

Tkanivová biopsia sa až do nedávna považovala za kontraindikovanú u pa-



Obr. 4. Schéma resekcie zhubného nádoru obličky lokalizovaného v strednej tretine obličky s významom plánovania iniciálnej incízie s ohľadom na následný rozsah ischémie renálneho parenchýmu.

dôkaz kostných metastáz, je po-

cientov s podozrením na RCC bez metastáz. Riziko šírenia tumoru pri odbere renálneho tkaniva sa však nepotvrdilo a je zanedbateľné. Biopsia obličky je indikovaná najmä: 1. u jedincov s obličkovou „masou neistej povahy“, pretože môže ovplyvniť výber a spôsob terapie; 2. pred ablačnou terapiou (napr. kryoablácia, rádiodiagnostická ablácia a pod.); 3. u osôb s metastatickým RCC pred systémovou

terapiou a/alebo cytoredukčnou nefrektómiou, u ktorých nie je histologicky potvrdená diagnóza karcinómu obličky (ani histologický podtyp, ani či sa jedná o primárny nádor alebo metastázu z iného orgánu tela); 4. u pacientov aktívne sledovaných pre RCC. Odporúča sa odobrať min. 2 vzorky tkaniva (v podobe tenkých valcov) pod USG alebo CT kontrolou. So zavedením pojmu sentinelovej lymfatickej uzliny/uzlín pred viac ako 20 rokmi sa ďalej prepracováva metodika a technika včasnej detekcie okultných metastáz do lymfatického systému (obr. 3) [18]. Vzhľadom k tomu, že RCC má dokázané hematogénne šírenie a nepredvídateľnú lymfatickú drenáž, význam lymfadenektómie pri RCC zostáva kontroverzný. Mapovanie sentinelovej lymfatickej uzliny však môže pomôcť zistiť aberantnú drenáž pri RCC [13–20].

Primárna liečba karcinómu obličky bez metastáz

RCC lokalizovaný na obličku by sa mal riešiť chirurgicky – pričom štandardnou terapiou je nefrektómia (podľa okolností buď totálna alebo parciálna). Štúdie nepreukázali žiadny rozdiel medzi celkovým a tumor špecifickým prežívaním medzi chirurgickou („otvorenou“) a laparoskopickou nefrektómiou. RCC obmedzený na obličku (najmä štádiá T1, ale aj T2) by sa mali riešiť operáciou zachovávajúcou aspoň časť obličky (tzv. nefrón šetriaca chirurgia). Za priaznivých okolností je možné „lokálne“ a bezpečne odstrániť aj nádor v strednej tretine obličky (obr. 4). Ukazuje sa, že pacienti s histologicky pozitívnymi okrajmi po zachovnej operácii sú vystavení zvýšenému (11,5x) riziku lokálnej recidívy, ale bez významného vplyvu na prežívanie. Veľakrát je však potrebné radikálne „kompletné“ odstránenie obličky aj s rozsiahlym tumorom (obr. 5) [18]. V prípade, že zobrazovacie vyšetrenia a peroperačný nález ne naznačujú postihnutie lymfatického systému, lymfadenektómia nie je potrebná. U pacientov s RCC a so zväčšenými lymfatickými uzlinami by naopak mala byť urobená lymfadenektómia za účelom jednak lokálnej kontroly nádorového procesu a tiež na spresnenie štádia RCC. Adrenalectómia nie je potrebná v prípade negatívnych nálezov na predoperačných

zobrazovacích vyšetreniach a pri neprítomnosti postihnúť nadobličky pri operácii. Zatiaľ existuje len veľmi malý počet prospektívnych, randomizovaných klinických štúdií, ktoré sa venujú problematike chirurgickej liečby (prístup, rozsah, technika resekcie a pod.) u pacientov s lokálne obmedzeným (T1–2 N0 M0) alebo lokálne pokročilým (T3–4 N0 M0; alebo T1–4 N+ M0) RCC [13–16,21,22]. Chirurgické odstránenie nádoru obličky a trombu vo vena cava sa jednoznačne odporúča u pacientov s inak nemetastatickým RCC [13–16]. Rádiofrekvenčná ablácia tumoru alebo kryoablácia sa môže navrhnúť pacientom s malými nádormi obličiek, ktorí majú súbežne viacero iných závažných ochorení a/alebo obmedzenú životnosť (< 5 rokov). Pred každou takouto terapiou by sa mala urobiť perkutánná biopsia nádoru obličky [13–16]. V súčasnosti neexistuje jednotná definícia pojmov „aktívneho dozoru (active surveillance)“ a „pozorného vyčkávania (watchful waiting)“, ako ani žiadne objektívne kritériá na výber vhodných pacientov s RCC na takýto postup. Prospektívne randomizované štúdie ohľadom kryoablácie, rádiofrekvenčnej ablácie, ako aj koncepcie aktívneho dohľadu u jedincov s RCC zatiaľ absentujú [13–16,23]. Radioterapia a zrejme aj chemoterapia nehrajú žiadnu úlohu v liečbe lokalizovaného alebo lokálne pokročilého RCC [13–16].

Sledovanie pacientov s karcinómom obličky bez metastáz

Pacienti bez metastáz a po primárnej liečbe RCC by sa mali dispenzarizovať podľa rizikovosti. Klasifikáciu rizika RCC je potrebné urobiť na základe patologického štádia (pT a pN), stupňa diferenciácie tumoru (grading), typu liečby (resekcia vs. ablatívne techniky), histologickej pozitivity okrajov odobratého tumoru (u nefrón šetriaceho typu operácie) a pod. Pre rutinné sledovanie nie je indikované vyšetrenie pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET) v kombinácii s CT, ani CT a MRI hlavy, konvenčná RTG snímka hrudníka, kostná scintigrafia. V závislosti na stupni rizika sa odporúčajú rôzne vyšetrovacie modalita a časové intervaly dispenzarizácie pacientov s RCC [13,14,16].



Obr. 5. Operačný preparát po radikálnej nefrektómii pre pokročilý ľavostranný RCC u 68-ročnej ženy [18].

Systémová liečba metastatického karcinómu obličky

Liečba metastatického RCC má skôr paliatívny ako kuratívny charakter. Lieky ovplyvňujúce imunitný systém (interferón, interleukín) sa používali na tento účel až do roku 2004 a ich aplikácia bola spojená s mediánom celkového prežívania 1–1,5 roka [13,14,24]. Takzvané cieľové lieky sa stali dostupné v roku 2005, pričom ich využitím prišlo k výraznému predĺženiu doby prežitia. V súčasnosti sú k dispozícii jednak inhibítory VEGF (vascular endothelial growth factor) – sunitinib, sorafenib, bevacizumab, axitinib, pazopanib a pod. a tiež inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin inhibitor) – temsirolimus, everolimus a pod. Aktuálne využitie jednotlivých liekov ukazuje tab. 2 [13,14,16,25]. Stanovenie rizikového profilu u pacientov s metastatickým RCC podľa Motzera zhodnocuje viacero parametrov: 1. celkový stav (Karnofského index < 80); 2. časový interval od diagnózy do systémovej liečby < 12 mesiacov; 3. koncentráciu hemoglobínu (< dolná hranica referenčného rozmedzia laboratória); 4. koncentráciu korigovaného vápnika v sére (> 10 mg/dl (2,4 nmol/l)); 5. koncentráciu LDH (> 1,5x horná hranica referenčného rozmedzia laboratória). Pacienti s priaznivým rizikovým profilom (bez rizikových faktorov) majú medián celkového prežívania 43,2 mesiace; jedinci so stredným rizikom (prítomnosť 1–2 rizikových faktorov) prežívajú 22,5 mesiace a osoby s nepriaznivým rizikovým profilom (≥ 3 rizikové faktory)

Tab. 2. Použitie cielených liekov podľa rizikového profilu a línie liečby RCC.

Línia liečby	Rizikový profil	Štandardná liečba	Alternatíva
I. línia	nízky/stredný	bevacizumab + IFN- α pazopanib sunitinib	interleukín-2 (vysoké dávky)
	vysoký	temsirolimus	pazopanib, sunitinib
Línia liečby	Predošlá liečba	Štandardný postup	Alternatíva
II. línia	cytokíny	axitinib	pazopanib sorafenib
	zlyhanie VEGF	everolimus	
	sunitinib	axitinib everolimus	
	temsirolimus	axitinib pazopanib sorafenib sunitinib	

Tab. 3. Efektivita niektorých liečiv určených na cielenú farmakoterapiu RCC.

Liečba/kontroly	Predchádzajúca liečba	Medián prežívania bez progresie (mesiace)	Medián celkového prežívania (mesiace)
sorafenib	žiadna	5,5	19,3
placebo		2,8	15,9 ($p = 0,02$)
sunitinib	žiadna	11	26,4
IFN- α		5	21,8 ($p = 0,051$)
pazopanib	žiadna alebo cytokíny	9,2	22,9
placebo		4,2	20,5 ($p = 0,224$)
pazopanib	žiadna	8,4	28,4
sunitinib		9,5	29,3 ($p = 0,28$)
bevacizumab + IFN- α	žiadna	10,2	23,3
placebo + IFN- α		5,4	21,3 ($p = 0,336$)
temsirolimus	žiadna	5,5	10,9
temsirolimus + IFN- α		4,7	8,4
IFN- α		3,1	7,3 ($p = 0,008$ pre temsirolimus vs. INF- α)
axitinib	VEGF inhibítor alebo cytokíny	6,7	20,1
sorafenib		4,7	19,2 ($p = 0,374$)
everolimus	VEGF inhibítor	4,9	14,8
placebo		1,9	14,4 ($p = 0,162$)

prežívajú len 7,8 mesiace [13,14,16,26]. Výsledky schvaľovacích klinických štúdií farmák určených pre systémovú terapiu metastatického RCC sú zhrnuté v tab. 3 [13,14,16]. Ďalšie zlepšenie efektivity je možné dosiahnuť správnou sekvenciou aplikáciou týchto medikamen-

tov. Medzi najčastejšie vedľajšie účinky cielennej farmakoterapie RCC patria: arteriálna hypertenzia, hnačky, únava, „syndróm ruka-noha“ a pod. Doteraz sa nepreukázal významný klinický prínos kombinácie týchto liekov. Dostupné údaje zatiaľ nepodporujú pou-

žitie neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečby u pacientov s RCC [13,14,16].

Resekcia a rádioterapia metastáz

Pacienti s metastázami v čase diagnózy RCC, ktorí sú ale v dobrom celkovom stave (Eastern Cooperative On-

cology Group – ECOG 0–1) môžu mať benefit z resekcie primárneho nádoru. Vždy je však potrebné zobrať do úvahy aj ďalšie faktory, ako rozsah metastatického postihnutia, prítomnosť súbežných ochorení, aktuálne prejavy nádorového ochorenia a pod. [13,14,16]. Lokálna terapia metastáz za určitých podmienok hrá oveľa významnejšiu úlohu v manažmente RCC v porovnaní s inými druhmi zhubných nádorov. Solitárne, metachronicky vznikajúce metastázy by sa mali resekovat až do „zdravých“ okrajov (pokiaľ je to možné) a to bez ohľadu na to, ktorý orgánový systém postihujú. Najrozsiahlejšie skúsenosti a údaje sú k dispozícii u pacientov s pľúcnyimi metastázami. Takýto manažment je možné využívať aj pri viacpočetných metastázach, ktoré vznikajú metachronicky v jednom orgáne/orgánovom systéme [13,14,16,27]. Rádioterapia (RT) je možnosťou voľby najmä v prípadoch RCC, kde pri primárnej chirurgickej terapii nie je možné dosiahnuť kompletne odstránenie nádoru. Využíva sa najmä externá RT, ďalej tzv. rádiokirurgia (napr. stereotaktické ožarovanie v jednom alebo vo viacerých sedeniach a pod.). Stereotaktická liečba sa uplatňuje pri kostných a mozgových metastázach. RT sa však aplikuje aj z vyslovene paliatívnych dôvodov – na redukciu bolesti a zníženie rizika patologických fraktúr kostí a tiež na lokálnu kontrolu metastáz v mozgu [13,14,16,28].

Nové perspektívy

V súčasnosti sa intenzívne skúmajú nové prognostické a prediktívne markery, ktoré by mohli byť nápomocné pri rozhodovaní o ďalšom manažmente pacientov s RCC (napr. ktoré systémové lieky a kedy použiť; indikácie a pravidlá sledovania pacientov riešených aktívnym dohľadom, efektivita adjuvantnej terapie RCC bez metastáz a pod.). Úvodná randomizovaná klinická štúdia nepreukázala žiadny benefit adjuvantnej liečby so sunitinibom alebo sorafenibom v porovnaní s placebom [29]. Dve randomizované

štúdie fázy III preukázali, že jednak nivolumab aplikovaný ako 2-líniová terapia metastatického RCC bol spojený s dlhším celkovým prežívaním v porovnaní s everolimusom a cabozantinib zaznamenal dlhšie prežívanie bez progresie vs. everolimus [30,31]. Aj tieto údaje naznačujú potenciálne možnosti ako sekvenčnej, tak aj prípadnej kombinovanej cieľenej farmakologickej liečby RCC.

Literatúra

- Scélo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4(4): 205–217.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
- Forman D, Bray F, Brewster DH et al (eds). *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. X. Lyon: IARC Scientific Publications 2014: 1436.
- McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE et al. Renal Cancer, kapt. 57. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds). *Cancer Epidemiology & Prevention*. Oxford: Oxford University Press 2006: 1087–1100.
- Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK et al. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3737–3741. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6524.
- Weikert S, Ljungberg B. Contemporary epidemiology of renal cell carcinoma: perspectives of primary prevention. *World J Urol* 2010; 28(3): 247–252. doi: 10.1007/s00345-010-0555-1.
- Levi F, Ferlay J, Galeone C et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008; 101(8): 949–958. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07451.x.
- Chow WH, Devessa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008; 14(5): 288–301. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181867628.
- Pérez-Farínós N, López-Abente G, Pastor-Barriuso R. Time trend and age-period-cohort effect on kidney cancer mortality in Europe, 1981–2000. *BMC Public Health* 2006; 6: 119. doi: 10.1186/1471-2458-6-119.
- Levi F, Lucchini F, Negri E et al. Declining mortality from kidney cancer in Europe. *Ann Oncol* 2004; 15(7): 1130–1135.
- Safaei Diba C, Hlava P (eds). *Incidenca zhubných nádorov v SR 2010*. Bratislava: NCZI, NOR SR 2017: 188.
- Ondruš D, Kaušitz J. Špeciálna onkológia. Bratislava: Solen. In press 2017.
- Ljungberg B, Bensalah K, Bex A et al. Chronic pelvic pain. In: EAU guidelines on chronic pelvic pain. Arnhem: European Association of Urology 2016: 1–54.
- Ljungberg B, Bensalah K, Bex A et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma (limited text update March 2016). EAU pocket guidelines, Arnhem: European Association of Urology 2016: 77–97.
- Campbell S, Lane B. Malignant renal tumors. In: Wein A, Kavoussi L, Partin A et al (eds). *Campbell – Walsh Urology*. 11th ed. Saunders Elsevier 2016: 1315–1364.
- Doehn C, Grütewald V, Steiner T et al. The diagnosis, treatment, and follow-up of renal cell carcinoma. *Dtsch*

- Arztebl Int* 2016; 113(4): 590–596. doi: 10.3238/arztebl.2016.0590.
- Srigley JR, Delahunt B, Eble J et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(10): 1469–1489. doi: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.
- Marenčák J. Diagnostika karcinómu obličky a stanovenie rozsahu ochorenia. *Lek Listy* 2010; 15(26): 3–5.
- Breza J, Marenčák J, Minčík I et al (eds). *Nádory obličiek*. 1. vyd. Bratislava: Poľana 2008: 1–386.
- Brouwer O, van der Poel H, Bevers R et al. Beyond penile cancer, is there a role for sentinel node biopsy in urological malignancies? *Clin Transl Imaging* 2016; 4(4): 395–410.
- MacLennan S, Imamura M, Lapitan M et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol* 2012; 61(6): 972–993. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.039.
- Bekema H, MacLennan S, Imamura M et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013; 64(5): 799–810. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.033.
- Smaldone M, Kutikov A, Eggleston B et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer* 2012; 118(7): 997–1006. doi: 10.1002/cncr.26369.
- Gore ME, Griffin CL, Hancock B et al. Interferon alpha-2a versus combination therapy with interferon alpha-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomized trial. *Lancet* 2010; 375(4): 641–648. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61921-8.
- Heng DY, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 141–148. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
- Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(12): 2765–2772. doi: 10.1200/JCO.2013.54.6911.
- Kudelin N, Bölkbas S, Eberlein M et al. Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(2): 265–271. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.047.
- Bennani O, Derrey S, Langlois O et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma. *Neurochirurgie* 2014; 60(1): 12–16. doi: 10.1016/j.neuchi.2013.12.001.
- Haas NB, Manola J, Uzzo R et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(12): 2008–2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00559-6.
- Motzer R, Escudier B, McDermott D et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(11): 1803–1813. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
- Choueiri T, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(11): 1814–1823. doi: 10.1056/NEJMoa1510016.

Maligní melanom – od klasické histologie k molekulárně genetickému testování

Malignant Melanoma – from Classical Histology towards Molecular Genetic Testing

Ryška A.¹, Horký O.², Berkovcová J.², Tichá I.³, Kalinová M.⁴, Matějčková M.⁵, Bóday A.⁶, Drábek J.⁷, Martínek P.⁸, Šimová J.⁹, Siegllová K.¹, Vošmiková H.¹

¹ Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

² Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁵ Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha

⁶ Oddělení lékařské genetiky, Laboratoře AGEL, Nový Jičín

⁷ Laboratoř experimentální medicíny, FN Olomouc

⁸ Biopstická laboratoř, s. r. o., Plzeň

⁹ CGB laboratoř, a. s., Ostrava

Souhrn

Východiska: Maligní melanom je – v porovnání s ostatními nádory kůže – relativně vzácný, avšak vysoce agresivní maligní nádor s variabilním klinickým chováním. Recentní poznatky na poli patologie a molekulární diagnostiky ukazují, že se ve skutečnosti jedná o skupinu různých nádorů s rozdílnou etiopatogenezí, biologickým chováním i prognózou. Nové možnosti terapie cílené na blokádu MAPK signální dráhy vyžadují testování mutačního stavu genu *BRAF* pro identifikaci pacientů z této léčby nejvíce profitujících. **Cíl:** Článek podává souhrnné informace o korelaci morfoloického nálezu s genetickými změnami, diskutuje zastoupení jednotlivých genetických typů u různých morfoloických podskupin a věnuje se také nově navržené genetické klasifikaci melanomu a současným možnostem, úskalím a výzvám v testování *BRAF* u maligního melanomu. Popisuje také současnou situaci testování v České republice – používaným metodám, zastoupení *BRAF* mutací v testované populaci a budoucnosti testování. Ukazuje rovněž limitace konceptu cílené léčby inhibicí *BRAF* a *MEK* vyplývající z heterogenity nádorové populace. Jsou diskutovány mechanismy získané rezistence na inhibitory MAPK dráhy, možnosti jejich detekce a otázky kombinace cílené léčby a imunoterapie.

Klíčová slova

maligní melanom – *BRAF* – mutace – cílená léčba – nádorové mikroprostředí – nádorová heterogenita

Práce byla částečně podpořena projekty PROGRES Q40/11, BBMRICZ LM2015089, SVV 260398 a GAČR 17-103315.

This work was supported by projects PROGRES Q40/11, BBMRICZ LM2015089, SVV 260398 and GAČR 17-103315.

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.



prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.
Fingerlandův ústav patologie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolovská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: ryskaale@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 28. 3. 2017

Přijato/Accepted: 16. 5. 2017

doi: 10.14735/amko2017182

Summary

Background: Malignant melanoma is – in comparison with other skin tumors – a relatively rare malignant neoplasm with highly aggressive biologic behavior and variable prognosis. Recent data in pathology and molecular diagnostics indicate that malignant melanoma is in fact not a single entity but a group of different neoplasms with variable etiopathogenesis, biologic behavior and prognosis. New therapeutic options using targeted treatment blocking MAPK signaling pathway require testing of *BRAF* gene mutation status. This helps to select patients with highest probability of benefit from this treatment. **Aim:** This article summarizes information on the correlation of morphological findings with genetic changes, discusses the representation of individual genetic types in various morphological subgroups and deals with the newly proposed genetic classification of melanoma and the current possibilities, pitfalls and challenges in *BRAF* testing of malignant melanoma. It also describes the current testing situation in the Czech Republic – the methods used, the representation of *BRAF* mutations in the tested population and the future of testing. It also shows the limitations of the *BRAF* and *MEK* targeted treatment concept resulting from the heterogeneity of the tumor population. Mechanisms of acquired resistance to MAPK pathway inhibitors, possibilities of their detection, and issues of combination of targeted therapy and immunotherapy are discussed.

Key words

malignant melanoma – *BRAF* – mutation – molecular targeted therapy – tumor microenvironment – tumor heterogeneity

Úvod

Maligní melanom je nádor vznikající z pigmentovaných buněk (melanocytů), a to nejčastěji v kůži, méně často na sliznicích (dutina ústní, dutina nosní, vulva, anus, ještě vzácněji i jinde), oku (uveální melanom, melanom řasnatého tělesa či spojivky) a raritně i v dalších lokalizacích (meningy apod.). Pomineme-li adnexální kožní tumory, které představují široké spektrum raritních jednotek, je maligní melanom nejméně častou primární kožní malignitou [1]. Jedná se ale zároveň o nádor, který je považován za jeden z nejagresivnějších lidských novotvarů vůbec. V ČR je maligní melanom s incidencí 11,61 a mortalitou 2,1 (www.svod.cz – údaje pro rok 2010) momentálně sedmým nejčastějším zhoubným nádorem. V posledních 30 letech tak jeho incidence vzrostla zhruba trojnásobně [2]. Melanom je nádor s variabilní etiologií, za nejčastější příčinu vzniku nádoru je dnes obecně přijímána expozice slunečnímu, resp. UVA záření, u řady případů (zejména u nádorů vznikajících v partiích, kde lze expozici UV záření vyloučit) je ale etiologie doposud neznámá [3].

Klasické histopatologické vyšetření

Pro prognózu nemocného je zásadní zejména stadium, ve kterém je nádor diagnostikován, a dále kompletnost chirurgického odstranění primárního ložiska a případně sentinelové uzliny. Kožní excize s nádorem musí být vyšetřena tak,

aby bylo možné zodpovědět na všechny klinicky relevantní otázky – tj. stanovení správné a přesné diagnózy, stupně pokročilosti a přítomnosti či nepřítomnosti dalších prognostických či prediktivních faktorů spolurozhodujících o dalším terapeutickém postupu. Diagnóza melanomu je založena na korelaci klinických parametrů (makroskopického vzhledu nádoru, rychlosti a charakteru růstu, doprovodných příznaků, známek rozsevu apod.) a výsledků erudovaného histopatologického vyšetření. Je doporučováno, aby suspektní melanocytární léze byly odstraněny *in toto* s dostatečným lemlem zdravé tkáně. Dle současných poznatků je za dostatečný považován lem v šířce alespoň 2 mm nepostížené kůže. Samozřejmostí je uvedení všech základních klinických údajů na průvodce (věk, lokalizace, rychlost růstu, klinická diferenciálně diagnostická rozvaha), optimálně pak jednotlivé klinické parametry dle pravidel ABCDE (asymmetry, border, color, diameter, evolution).

Současná WHO klasifikace definuje následující „běžné“ typy kožního maligního melanomu – povrchově se šířící melanom, nodulární melanom, akrolentiginózní melanom, lentigo maligna melanom (obr. 1 a 2). Dále jsou popisovány méně časté typy melanomu – desmoplastický, melanom vznikající v modrém névu, melanom vznikající v kongenitálním névu, spitzoidní melanom, névoidní (také označovaný jako minimal deviation) melanom, melanom dětského věku a perzistující melanom.

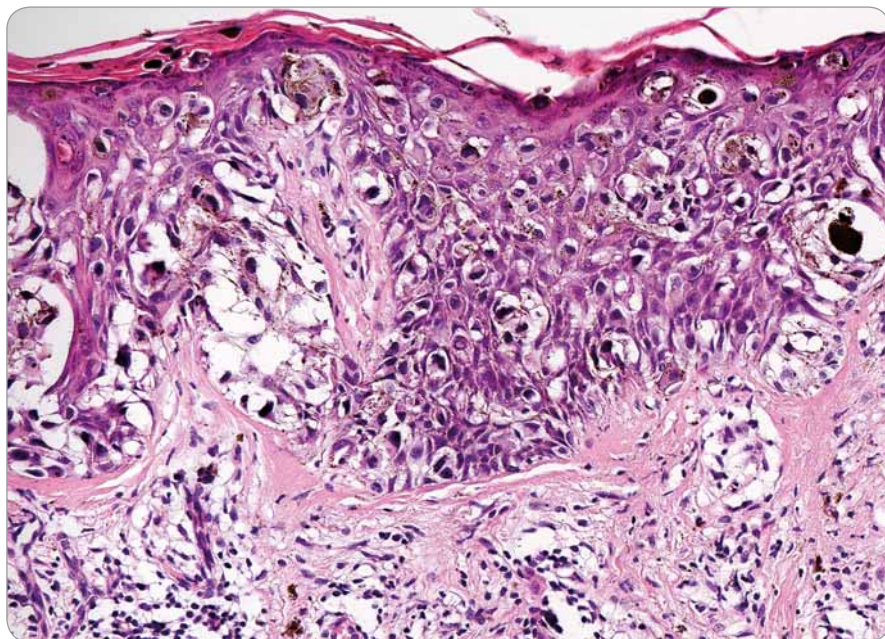
Nepredikovatelná biologie melanomu

Biologické chování maligního melanomu je velice variabilní a je bohužel do značné míry nepredikovatelné. Platí samozřejmě, tak jako u jiných nádorů, že prognóza onemocnění víceméně souvisí se stupněm jejich pokročilosti (stadiem – stage) popsaným dle kritérií TNM. U melanomu byly jako významné prognostické faktory prokázány hloubka invaze (charakterizovaná kategorií dle Clarka) a celková tloušťka nádoru (hodnocení dle Breslowa), absence či přítomnost ulcerace nádoru a také přítomnost chronické zánětlivé infiltrace (lymfocytární lem) na periférii nádorového ložiska. Všechny výše uvedené parametry ukazují statisticky významnou prognostickou váhu, přesto však u jednotlivého individuálního pacienta vývoj a případnou progresi či recidivu nádorového onemocnění předpovědět prakticky nelze. Již v době diagnózy má zhruba polovina nemocných (a to i u časných melanomů) detekovatelné cirkulující nádorové buňky v krevním oběhu a v lymfatických uzlinách i jinde se vyskytují izolované tzv. dormant cells (spící buňky). Ty dále neproliferují a jsou kontrolovány protinádorovou aktivitou imunitního systému. V případě selhání imunitního dozoru pak může prakticky kdykoli dojít k expanzi těchto elementů a vzniku klinicky manifestních metastáz (obr. 3A a 3B). Maligní melanom metastazuje jak lymfogenně do spádových regionálních uzlin, později i do uzlin vzdálenějších, tak

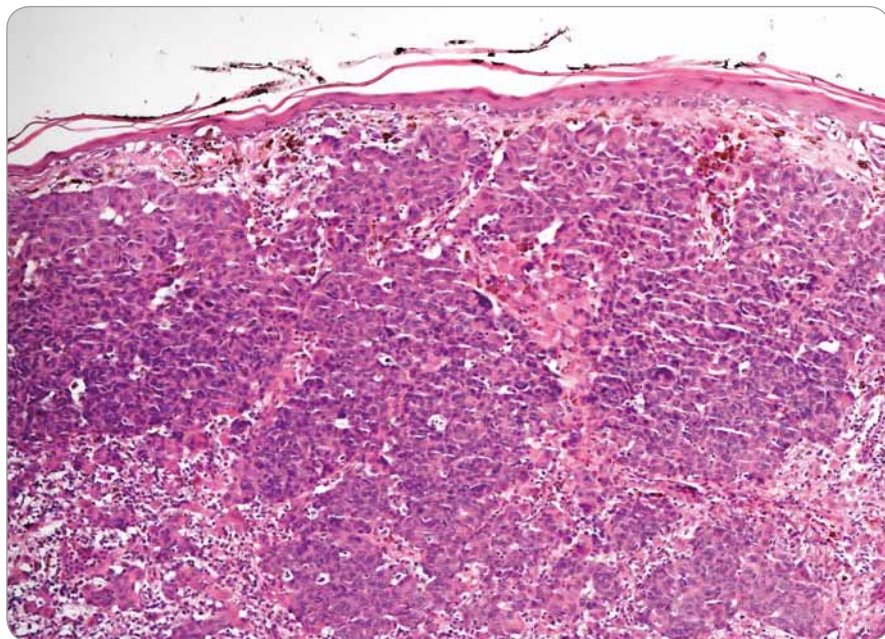
hematogenně, a to v podstatě do kteréhokoli orgánu – vedle typických míst, jako jsou plíce, játra, CNS či kostní dřeň navíc také do poměrně raritních lokalizací (srdce, slezina, štítná žláza apod.).

Kromě jiných cílových struktur může melanom metastazovat také do kůže. Kožní metastázy jsou u tohoto nádoru poměrně časté, vzácně (zhruba v 5 % případů) mohou představovat i první příznak onemocnění, zejména při regresi primárního nádoru. Kožní metastázy se mohou vyskytnout kdekoliv na těle, jak solitárně, tak vícečetně. Kožní metastázy jsou vždy známkou min. III. stadia nádoru. Rozlišujeme a) tzv. satelitní metastázy – ložiska větší než 0,3 mm, která se vyskytují v blízkosti primárního nádoru (do 5 cm od primárního ložiska); b) tzv. in-tranzitní metastázy, kožní ložiska vznikající ve vzdálenosti nad 5 cm od primárního nádoru, a to v oblasti povodí spádových uzlin příslušících primárnímu nádoru a c) vzdálené kožní metastázy – všechny ostatní. Satelitní a in-tranzitní metastázy nejsou z prognostického hlediska rozlišovány, odpovídají klasifikaci pN2c, zatímco vzdálené kožní metastázy jsou již hodnoceny jako M1a. Případy, kdy nádorové buňky metastatického melanomu v kůži vykazují známky epidermotropizmu, mohou představovat poměrně závažný diagnostický problém a odlišení primární povahy nádoru od metastázy není vždy snadné a jednoznačné. Vyskytují se i vzácné případy, kdy kožní metastázy mohou napodobovat benigní melanocytární léze, jako jsou např. komplexový (smíšený) pigmentový névus či névus Spitzové.

Stoupající incidence maligního melanomu a do nedávné doby také nedostupnost dostatečně efektivní systémové terapie pro nemocné s generalizovaným onemocněním představují výzvu pro zlepšení diagnostiky i terapie tohoto nádorového onemocnění. Klíčem k obojímu je lepší porozumění biologické podstatě vzniku a rozvoje melanomu. Všeobecně přijímaným axiomem je kauzální vztah mezi expozicí slunečnímu záření a vznikem nádoru. Novější poznatky však ukazují, že toto tvrzení je přinejmenším velkým zjednodušením celé problematiky [3–6].



Obr. 1. Histologický vzhled povrchově se šířícího melanomu – vysoce atypické melanocyty prorůstají celou tloušťkou epidermis až k povrchu, buňky jsou patrné i ve stratum corneum. V dermis je patrný chronický zánětlivý infiltrát (hematoxylin-eosin; 200×).

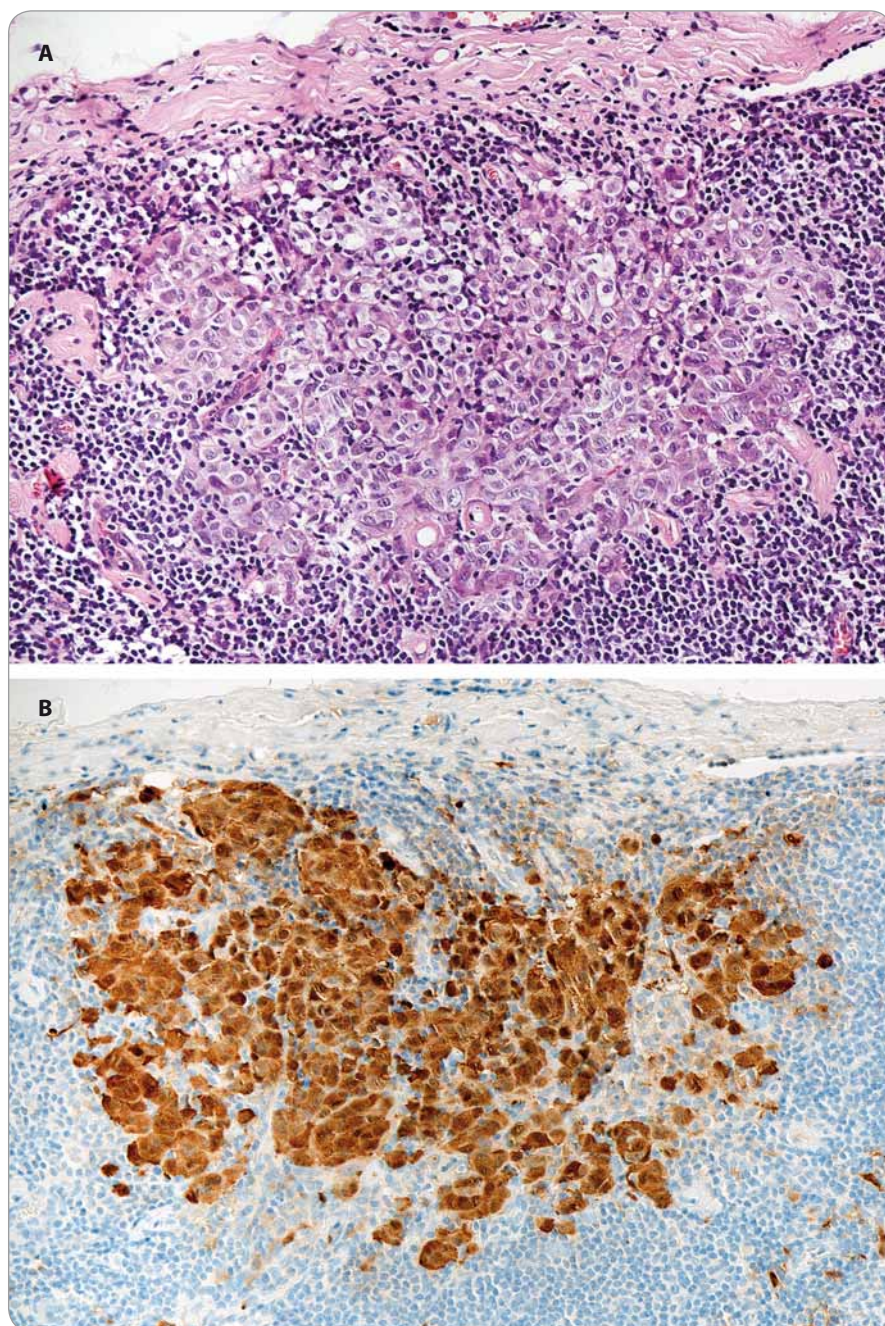


Obr. 2. Histologický vzhled nodulárního melanomu – populace zjevně maligních elementů roste difuzně v kóriu, složka v oblasti dermo-epidermální junkce chybí. Na periferii nádorových ostrůvků je vidět lymfocytární reakce (hematoxylin-eosin; 100×).

Korelace etiopatogeneze a molekulárních změn

Je nepochybnou skutečností, že v etiopatogenezi většiny kožních melanomů hraje zásadní roli expozice slunečnímu záření, resp. UV záření, přičemž výrazně nebezpečnější je složka UVA. Například

u bělochů, zejména se světlou barvou kůže (fototypy I a II), u kterých se maligní melanom vyskytuje nejčastěji, nevzniká tento nádor zpravidla na těch částech těla, které jsou nejvíce vystaveny slunečnímu záření (obličej, dorza rukou apod.), ale na místech s intermitentní ex-



Obr. 3A. Mikrometastáza melanomu v sentinelové uzlině – nádorové buňky tvoří shluk o průměru cca 0,5 mm těsně pod pouzdrém (hematoxylin-eosin; 200×). **B.** Táž mikrometastáza – imunohistochemické ozřejmení nádorových buněk s protilátkou proti S100 proteinu (IHC S100 protein: DAB-hematoxylin; 200×).

pozicí, jako jsou trup, paže, dolní končetiny apod. Několik studií také prokazuje, že více ohrožené jsou osoby pracující uvnitř budov – tedy nevystavené působení UV záření trvale – než pracovníci trvale vystavení slunečnímu svitu (zemědělcí apod.) [7].

Z hlediska působení UV záření na kůži tak lze melanomy rozdělit do dvou hlav-

ních skupin – nádory vznikající v důsledku poškození DNA dlouhodobým působením malých dávek slunečního záření (chronic sun exposure damage – CSD) a nádory vzniklé po jednorázové nadlimitní expozici – spálení kůže (non-CSD) [3–6]. V neposlední řadě je třeba vyzdvihnout skutečnost, že část melanomů vzniká v partiích bez jakékoli ex-

pozice slunečním paprskům, jako jsou dlaně, plošky nohou, sliznice dutiny ústní, genitálu či anu.

Maligní melanom již v dnešní době není chápán jako jedno nádorové onemocnění, ale jako skupina morfologicky podobných nádorů, které se však liší nejen svou histologií, charakterem a dynamikou růstu a šíření, ale zejména svojí etiopatogenezí, molekulárními změnami, signálními drahami, které jsou aktivovány, či naopak potlačeny a interakcí mezi nádorovými buňkami a hostitelským organizmem [6,8,9].

Z těchto poznatků vychází také snaha o využití molekulárních charakteristik do přesnější typizace melanomu a překonání limitací výhradně morfologické klasifikace těchto nádorů [10].

Melanomy vznikající v terénu chronického solárního poškození se typicky vyskytují v pozdním věku a jsou často sdruženy s dalšími prekancerózami či nádory, u kterých hraje expozice slunečnímu záření etiologickou roli, jako jsou např. solární keratóza, cornu cutaneum, bazaliom či dlaždicobuněčný (spinocelulární) karcinom kůže [6]. U nemocných s melanomem v terénu bez chronického solárního poškození se naopak často vyskytují pigmentové névy, ale ostatní nádory podmíněné UV zářením jen vzácně; jedná se také o statisticky významně mladší pacienty [11].

Obdobné rozdíly lze pozorovat v molekulárním profilu nádorů ve vztahu k dávce slunečního záření. Melanomy vznikající na kůži pouze intermitentně exponované UV záření jsou charakterizovány velmi častým výskytem mutací *BRAF* a častými ztrátami chromozomu 10, zatímco u melanomů z chronického solárního poškození je výskyt mutací *BRAF* vzácný a vyskytuje se zde typicky zvýšený počet kopií genu *CCND1* [12–14]. Velmi zajímavá je také významná podobnost genetických charakteristik (mutačního profilu) melanomů bez vztahu k chronickému solárnímu poškození a pigmentových névů těchto pacientů v obdobné lokalizaci – obě léze sdílejí právě častý výskyt mutace *BRAF* [15–17]. Epidemiologické studie a experimentální práce ukazují, že u osob se zvýšeným rizikem vzniku melanomu (světlé fototypy) spadá rizikové

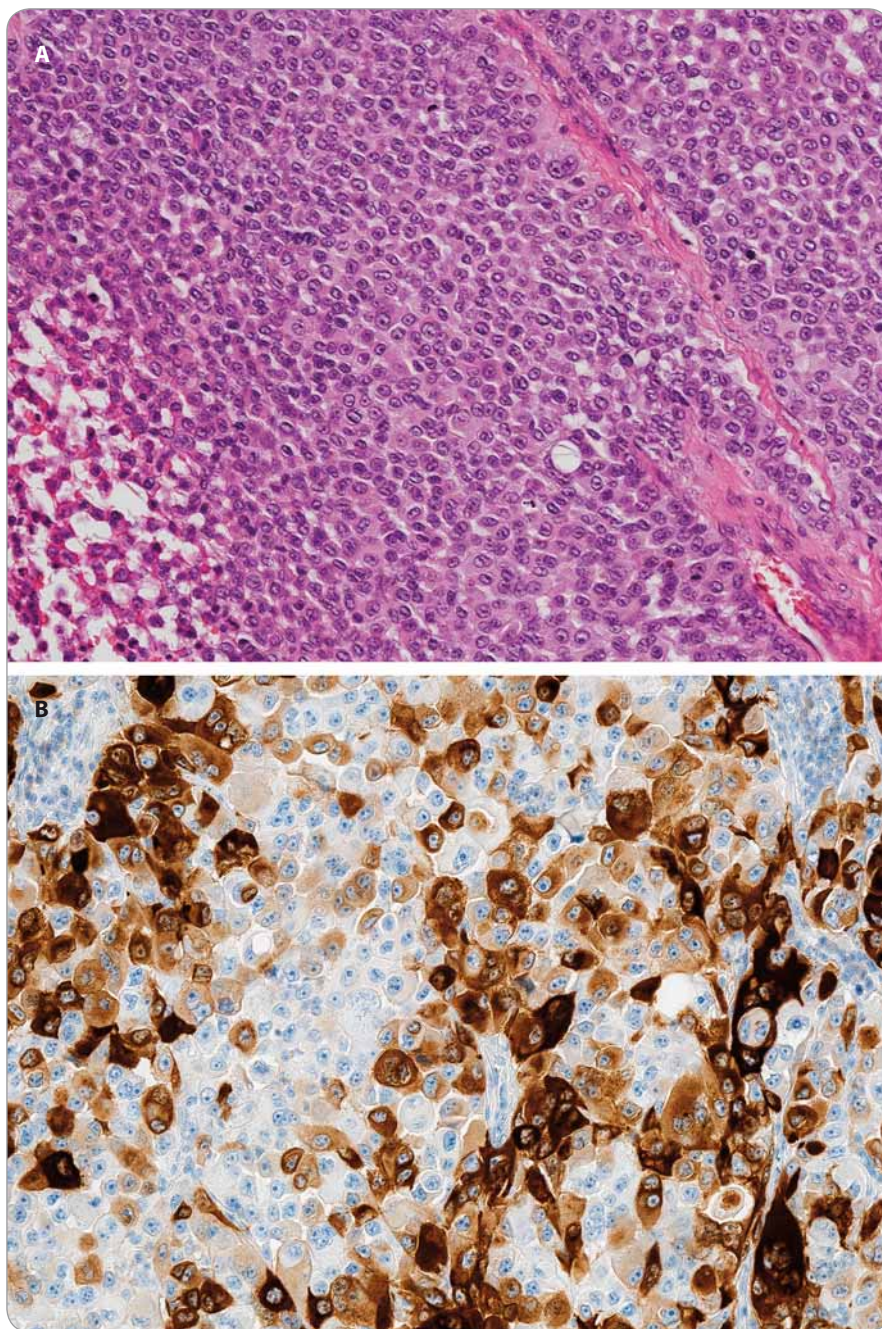
období pro poškození DNA melanocytů a vznik mutace *BRAF* pravděpodobně do časného – zpravidla dětského – věku. Naopak u osob bez zvýšeného rizika vzniku melanomu (tmavé fototypy) musí pro poškození melanocytů dojít k akumulaci dostatečně vysoké dávky UV záření a melanomy zde vznikají zpravidla jinou dráhou než cestou mutace *BRAF* [18].

Na základě analýzy genového expresního profilu (zjednodušeně řečeno – analýza stavu exprese sady genů vybraných na základě matematické analýzy) lze maligní melanomy rozdělit do čtyř nezávislých genomických skupin – akrální melanom (vyskytující se typicky na akrech rukou a nohou, v oblasti nehtových lůžek apod.), slizniční melanom (dutina ústní, nosní, anogenitální sliznice), melanom kůže bez chronického solárního poškození (typicky trup, paže, dolní končetiny) a melanom kůže s chronickým solárním poškozením (obličej, ušní boltce, dorzální strana krku) [9]. Ty se od sebe liší jak spektrem chromozomálních aberací, tak frekvencí mutací jednotlivých specifických genů. Tato skutečnost svědčí pro odlišnou molekulární patogenезi jednotlivých skupin (typů) melanomu. Jak slizniční, tak i akrální melanomy jsou charakterizovány vysokým výskytem amplifikací a delecí a liší se tak od melanomů vznikajících v terénu chronického solárního poškození kůže [18–20]. I akrální a slizniční melanomy se od sebe ve spektru chromozomálních aberací dále liší, což znamená, že také tyto dvě skupiny melanomů je nutné považovat za individuální, na sobě nezávislé kategorie [8].

Další možností je klasifikace maligních melanomů čistě na základě mutací řídících genů bez ohledu na histologické charakteristiky nádoru. Rozsáhlá mezinárodní skupina The Cancer Genome Atlas Network (TCGA) navrhuje čtyři základní genomické subtypy melanomu – *BRAF* mutovaný, *RAS* mutovaný, *NF1* mutovaný a triple wild type [21].

Význam molekulární klasifikace pro volbu terapie

Porozumění genetickým rozdílům mezi jednotlivými typy melanomu může být velmi přínosné při lepší identifikaci pacientů pro jednotlivé typy moleku-



Obr. 4A. Morfologicky relativně homogenní populace epiteloidních elementů nodulárního melanomu. Je patrná vysoká mitotická aktivita v nádoru (hematoxylin-eosin; 100×). **B.** Tentýž nádor v imunohistochemickém průkazu S100 proteinu. Různý stupeň exprese (různá intenzita hnědé barvy) ukazuje na různý stupeň diferenciace nádorových buněk. Morfologická uniformita je tak pouze zdánlivá, nádorová populace je ve skutečnosti velice heterogenní (IHC S100 protein: DAB-hematoxylin; 200×).

lárně cílené systémové léčby. Skupina nádorů v terénu kůže bez chronického solárního poškození, která představuje největší podmožinu maligních melanomů, vykazuje často mutaci *BRAF* spolu se ztrátou PTEN, případně samotnou mutaci *NRAS*. Proto zde budou

podstatně častěji zastoupeny nádory s možností terapeutického ovlivnění příslušnou cílenou léčbou. Naproti tomu nádory spadající do ostatních tří kategorií (melanomy v terénu s chronickým solárním poškozením, akrální melanomy, slizniční melanomy) vykazují přítomnost

mutace *BRAF* či *NRAS* jen vzácně, místo toho se u nich vyskytuje zvýšený počet kopií genů *CCND1* či *CDK4*, případně u slizničních melanomů mutace genu *KIT* [12,18,20,22–25].

Platí přitom, že mutace *BRAF* a mutace *NRAS* se prakticky nikdy nevyskytují v nádoru současně, resp. jsou navzájem se vylučující. Právě jejich vzájemná vylučnost vede k v současnosti přijímané hypotéze, že obě mutace mají podobný biologický efekt, tj. aktivaci MAPK signální dráhy. Signální dráha mitogenem aktivované proteinové kinázy (MAPK) zahrnující kaskádu RAS-RAF-MEK-ERK je pro růst většiny maligních melanomů kritická. *BRAF* je serin/treoninová proteinová kináza aktivovaná fosforylovanou formou RAS proteinu. Nejčastější mutací *BRAF* je T1799A mutace v exonu 15 vedoucí k V600E (Val600Glu) substituci aminokyselin v proteinu. Mutace V600E představuje přes 90 % všech *BRAF* mutací v melanomu [22,26]. Dalšími – vzácnějšími – typy mutací *BRAF* jsou V600K (záměna valinu za lysin) a V600R (záměna valinu za arginin) [27].

Aktivační mutace *NRAS*, *KRAS* a *HRAS* vedoucí ke konstituční aktivaci signální dráhy RAS byly popsány u celé řady lidských maligních nádorů (melanom, karcinomy plic, kolorekta, pankreatu, močového měchýře apod.) [28]. V melanomu jsou nejčastější mutace *NRAS*, konkrétně Q61R (CAA/CGA) a Q61K (CAA/AAA), které se nacházejí v kodonu 61. Mutace dalších dvou genů rodiny RAS – tedy *HRAS* a *KRAS* – jsou zde, na rozdíl od jiných nádorů, vzácné [22].

U pacientů s generalizovaným maligním melanomem s přítomností mutace *BRAF*^{V600E} vykazuje nasazení cílené terapie *BRAF* inhibitory (přesněji inhibitory MAPK signální dráhy či MAPK inhibitory), jako jsou vemurafenib či dabrafenib, velmi slibné výsledky [29,30]. Hlavní otázkou tak je, jak vybrat pro tuto léčbu optimálně vhodné nemocné s vysokou pravděpodobností odpovědi na léčbu. Pro její zodpovězení je nezbytné porozumění biologii maligního melanomu a roli řídících mutací v jeho etiopatogenezi.

Jak prokazuje metaanalýza autorů Lee et al shrnující výsledky studií z let 1989–2010 a analyzující téměř 4 500 pacientů s maligním melanomem, mu-

tace *BRAF* se vyskytují u 41 % (hodnoty v jednotlivých studiích se pohybují v rozmezí 22–72 %) a mutace *NRAS* u 18 % (0–50 %) kožních melanomů [24]. Zastoupení mutací není rozdílné v různých věkových skupinách, nejsou rovněž rozdíly dle pohlaví. Naopak, různé jsou frekvence mutací u různých histologických typů – *BRAF* mutace jsou častější u povrchové se šířících melanomů (a to zejména u nádorů s hloubkou invaze pod 1 mm) a u nádorů v terénu bez chronického solárního poškození, mutace *NRAS* naopak u nodulárních melanomů, ale také v nádorech u chronického solárního poškození. Dle této metaanalýzy 19 publikovaných studií se mutace *BRAF* vyskytly v celkem 49 % povrchové se šířících melanomů, 41 % nodulárních melanomů, ale jen ve 22 % lentigo maligna melanomů a 20 % akrálních lentiginózních melanomů. Vztah histologického typu a mutace genu *NRAS* byl analyzován v 16 studiích, *NRAS* byl mutován v 27 % nodulárních melanomů, 19 % akrálních lentiginózních melanomů, 17 % povrchové se šířících melanomů a 14 % lentigo maligna melanomů [24].

Předpoklad souvislosti výskytu *BRAF* mutací s intermitentní expozicí UV záření je rovněž podpořen výsledky výše uvedené metaanalýzy 19 studií – incidence *BRAF* mutací je nejvyšší u melanomů trupu (57 %), následovaná melanomy končetin (46 %), obličeje a kůže (28 %). Vztahem výskytu mutací *NRAS* a lokalizací primárního nádoru se zabývalo 11 studií a z jejich metaanalýzy vyplývá, že incidence mutací *NRAS* je nejvyšší v melanomech na končetinách (25 %), následují obličej, kůže a trup (vše shodně 18 %) [24].

Intraindividuální molekulární heterogenita melanomu

Vzhledem k tomu, že cílená léčba *BRAF* inhibitory je mířená na metastatickou nádorovou populaci, je zcela zásadní, zda zůstává přítomnost mutace *BRAF*, která vzniká v časných fázích vzniku tohoto nádoru [16,17,31], v metastázách zachována, či nikoli. Studie zabývající se srovnáním mutačního stavu *BRAF*, případně dalších řídících genů mezi primárním nádorovým ložiskem a metastá-

zami, podávají poměrně kontroverzní výsledky. Zatímco někteří autoři udávají velmi vysoký podíl konkordantních případů přesahující 95 % [16,32], jiní autoři udávají zastoupení pacientů s diskordancí mutačního stavu mezi primárním nádorem a metastázami až ve výši kolem 30–40 % [14,33,34].

Existují dvě možná vysvětlení pro přítomnost diskordance mutace *BRAF* – buď se jedná o vznik mutace *de novo* v průběhu progresu již existujícího melanomu (změna z *BRAF* wild type primárního nádoru na *BRAF* mutovanou metastázu), případně vymizení této mutace (opačná sekvence) nebo jde o důsledek klonální selekce v rámci progresu heterogenního nádorového onemocnění (obr. 4A a 4B). První z nabízených možností je velmi málo pravděpodobná, protože mutace *BRAF* je mutací řídící, tedy přímo zodpovědnou za vznik a rozvoj melanomu a jako taková vzniká již v časných fázích tumorigeneze [15,16,35]. Naproti tomu druhé vysvětlení, tedy selekce jednoho z klonů původně heterogenního nádoru, je výsoce pravděpodobné [32,34,36]; s obdobnými situacemi se setkáváme nejen u melanomu, ale i u celé řady dalších nádorových onemocnění (karcinom plic, karcinom prostaty, hematologické malignity apod.).

Citlivými molekulárními metodami testování mutace V600E lze prokázat heterogenitu intratumorální (různé oblasti téhož primárního nádoru) i intertumorální (primární tumor vs. metastáza) [34].

Diskordance mezi přítomností mutace *BRAF* v primárním nádoru a jeho metastázami není vzácná a dosahuje více než 30 % [33], přičemž pravděpodobnost diskordance je vyšší u žen než u mužů a častěji se také vyskytuje u extranodálních metastáz. Tato skutečnost naznačuje vhodnost testování mutačního stavu nádoru v metastázách, a to – vzhledem k dynamice nárůstu heterogenity nádorové populace – nejlépe až v době, kdy je zvažováno nasazení terapie na tuto mutaci cílené.

Velmi zajímavá data přináší analýza nemocných, u kterých došlo k recidivě či progresi při terapii MAPK inhibitory (vemurafenib, dabrafenib), ať již v monoterapii, či v kombinaci s MEK inhibitorem (trametinib). V práci Johnsona

et al kompilující data od celkem 100 nemocných bylo možné mechanismus rezistence odhalit u nadpoloviční většiny případů (58 %) [37]. Nejčastěji byla rezistence zapříčiněna obnovením signalizace v MAPK signální dráze – v důsledku amplifikace *BRAF* (13 %) nebo vzniku alternativní sestřihové varianty genu (16 %), vznikem mutace *KRAS* nebo *NRAS* (20 %), mutací *MEK1/2* (7 %), případně aktivací receptorové tyrozin-kinázy bez prokazatelné mutace – nejčastěji v důsledku patologické overexpresy receptoru (11 %), např. EGFR [38]. Dalším mechanismem může být obejití signální dráhy MAPK aktivací alternativní signální dráhy PI3K-PTEN-AKT. Ztráta PTEN je poměrně časným fenoménem u melanomu, ať již v důsledku ztráty heterozygosity, mutace či metylace a vyskytuje se často současně s mutací *BRAF*. Sama o sobě však nepostačuje pro vznik rezistence, k té dochází zpravidla v důsledku následné aktivace AKT. Studie také potvrdila, že v průběhu cílené terapie dochází k akumulaci mutací. U nemocných, u kterých byly v průběhu terapie odebrány dva vzorky s časovým odstupem, byl signifikantně vyšší počet mutací v pozdějším vzorku. Velmi nepříjemným zjištěním je rovněž skutečnost, že u dvou vzorků odebraných jednomu nemocnému se mohou lišit mechanismy rezistence v různých ložiscích nádoru [38].

Prediktivní diagnostika *BRAF* mutací v ČR

Vyšetření mutačního stavu *BRAF* se provádí vždy výhradně na základě žádosti onkologa u nemocných, kde je zvažována cílená léčba *BRAF* inhibítorem. Pro vyšetření lze využít tkáň nádoru archivovanou na pracovišti patologie ve formě tzv. parafinového bločku. V ČR bylo testování mutací *BRAF* pro prediktivní účely zavedeno již v roce 2011, jednalo se však spíše o jednotlivé případy, o plošném testování lze hovořit teprve od roku 2012. V průběhu let dochází k postupnému nárůstu počtu testovaných pacientů. Zatímco v roce 2012 bylo v celé ČR testováno pouze 58 případů, v roce 2013 to bylo již 252 melanomů a v následujících letech se počty ustálily na počtu mezi 350 a 380 případy ročně. Zastou-

pení nádorů s mutací *BRAF* se v rámci testované kohorty postupně navyšovalo z 31,7 % (2013) přes 39,9 % (2014), 43,7 % (2015) až na 47,7 % (2016). Zastoupení mutovaných případů se mezi jednotlivými laboratořemi pohybuje v rozmezí 37,8–50 % (data z roku 2016), rozdílů jsou velmi pravděpodobně (vzhledem k stále relativně malému číslu případů na laboratoř) vzniklé rozdílným složením kohort, pokud jde o jednotlivé typy melanomu. Pokud jde o metody testování, jednotlivé laboratoře používají různé certifikované metody, dominuje RT-PCR vyšetření kitem cobas (Roche) následovaný hybridizací na stripech (StripAssay ViennaLab), používána je rovněž klasická Sangerova sekvence. Každá z laboratoří má pro rutinní diagnostiku validovány minimálně dva různé postupy tak, aby byla v případě potřeby k dispozici možnost konfirmace výsledku druhou nezávislou metodou.

Alternativní možnosti testování

Molekulární diagnostika zůstává „zlatým standardem“ pro detekci mutací *BRAF*, jako slibná alternativa se nabízí imunohistochemická detekce pomocí specifické diagnostické primární protilátky VE1 cílené proti mutantnímu epitopu proteinu *BRAF*. Publikované výsledky ukazují na vysokou konkordanci obou metod u nádorů s wild type *BRAF* a s mutací V600E, která představuje 80–90 % všech mutovaných případů [39]. Naproti tomu u nádorů s dalšími vzácnějšími mutacemi *BRAF*, jako jsou V600K (představují asi 8–12 % mutovaných případů), případně V600D, V600R a V600'E2' (celkem do 5 % mutovaných případů) nedokáže imunohistochemie tyto případy detekovat [39].

Vzhledem k této limitaci nelze bohužel i přes nižší cenu a menší časovou náročnost imunohistochemie tuto metodu používat jako rutinní screeningové vyšetření pro vyloučení nádorů bez mutace a pouze pozitivní případy následně ověřovat molekulárně genetickým vyšetřením, jako je tomu např. u detekce prediktivních markerů u karcinomu plic (ALK, ROS1), prsu či žaludku (HER2). Zatím neuzavřenou otázkou zůstává, zda by měly být na přítomnost mutací testovány vzorky z primárního nádoru, nebo z jeho metastázy [26,33,36].

Vyhlídky do budoucnosti

V souvislosti se spontánní i terapií indukovanou (či přesněji urychlenou) heterogenitou nádorové populace se nabízí otázka, nakolik je koncept cílené terapie zaměřené na jednu konkrétní signální dráhu u natolik plastického nádoru, jako je maligní melanom, vůbec smysluplný. Doposud publikované práce ukazují, že od molekulárně cílené léčby generalizovaného onemocnění nelze očekávat kurativní výsledky. Efekt léčby u pacientů správně vybraných na základě molekulárního profilu nádoru je zpravidla velmi rychlý a klinicky výrazný. V horizontu několika měsíců však u naprosté většiny nemocných vzniká rezistence a léčba dříve či později selhává a dochází k recidivě. Budoucnost tak zřejmě bude patřit kombinaci několika různých přístupů – např. již klinicky ověřené kombinaci *BRAF* a MEK inhibitoru, která se stává *de facto* novým standardem molekulárně cílené léčby (vemurafenib či dabrafenib a trametinib) [40–42]. Další možností je simultánní či sekvenční použití cílené terapie a následné imunoterapie, protože maligní melanom je nepochybně nádorem, kde odblokování utlumené protinádorové imunitní odpovědi pomocí checkpoint inhibitorů doposud přináší jedny z nejslibnějších výsledků. Řada studií ukazuje, že tento kombinovaný postup využívající synergického efektu obou přístupů, tedy eliminaci větší části nádorové masy zablokováním signálních drah, na nichž jsou nádorové buňky bytostně závislé, a následné odstranění zbytků nádorové populace posíleným imunitním systémem by pravděpodobně mohlo být řešením, které překoná limitace obou individuálních přístupů a nemocným s melanomem tak poskytne naději na signifikantní prodloužení celkového přežití [43–48].

Při cílené terapii melanomu MAPK inhibitory dochází ke zvýšené prezentaci melanocytárních antigenů a zvýšené infiltraci CD8 lymfocyty. Je však třeba upozornit i na skutečnost, že u části nemocných, u kterých došlo k progresi při užití cílené léčby (monoterapie *BRAF* inhibítorem či kombinací s MEK inhibítorem), může docházet ke vzniku rezistence také mechanismem úniku či vyčerpání odpovědi cytotoxických CD8 T lymfocytů [38].

Z tohoto důvodu je nezbytné ověření efektu imunoterapie navazující na předchozí léčbu MAPK inhibitory a hledání prediktorů identifikujících nemocné, kteří z takové léčby profitovat nebudou.

Literatura

- Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
- Pavlik T, Majek O, Buchler T et al. Trends in stage-specific population-based survival of cancer patients in the Czech Republic in the period 2000–2008. *Cancer Epidemiol* 2014; 38(1): 28–34. doi: 10.1016/j.canep.2013.11.002.
- Kelly JW, Rivers JK, MacLennan R et al. Sunlight: a major factor associated with the development of melanocytic nevi in Australian schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(1): 40–48.
- MacKie RM, Aitchison T. Severe sunburn and subsequent risk of primary cutaneous malignant melanoma in Scotland. *Br J Cancer* 1982; 46(6): 955–960.
- Noonan FP, Recio JA, Takayama H et al. Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature* 2001; 413(6853): 271–272.
- Whiteman DC, Watt P, Purdie DM et al. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(11): 806–812.
- Beral V, Robinson N. The relationship of malignant melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work. *Br J Cancer* 1981; 44(6): 886–891.
- Bastian BC, Olshen AB, LeBoit PE et al. Classifying melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol* 2003; 163(5): 1765–1770.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2135–2147.
- Viros A, Fridlyand J, Bauer J et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med* 2008; 5(6): e120. doi: 10.1371/journal.pmed.0050120.
- Yazdi AS, Palmedo G, Flaig MJ et al. Mutations of the BRAF gene in benign and malignant melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 2003; 121(5): 1160–1162.
- Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(24): 1878–1890.
- Sauter ER, Yeo UC, von Stemm A et al. Cyclin D1 is a candidate oncogene in cutaneous melanoma. *Cancer Res* 2002; 62(11): 3200–3206.
- Shinozaki M, Fujimoto A, Morton DL et al. Incidence of BRAF oncogene mutation and clinical relevance for primary cutaneous melanomas. *Clin Cancer Res* 2004; 10(5): 1753–1757.
- DeLuca AM, Srinivas A, Alani RM. BRAF kinase in melanoma development and progression. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e6. doi: 10.1017/S1462399408000604.
- Omholt K, Platz A, Kanter L et al. NRAS and BRAF mutations arise early during melanoma pathogenesis and are preserved throughout tumor progression. *Clin Cancer Res* 2003; 9(17): 6483–6488.
- Pollock PM, Harper UL, Hansen KS et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003; 33(1): 19–20.
- Platz A, Egyhazi S, Ringborg U et al. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol* 2008; 1(4): 395–405. doi: 10.1016/j.molonc.2007.12.003.
- Bastian BC, Kashani-Sabet M, Hamm H et al. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin. *Cancer Res* 2000; 60(7): 1968–1973.
- Wong CW, Fan YS, Chan TL et al. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J Clin Pathol* 2005; 58(6): 640–644.
- Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell* 2015; 161(7): 1681–1696. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.044.
- Goydos JS, Mann B, Kim HJ et al. Detection of B-RAF and N-RAS mutations in human melanoma. *J Am Coll Surg* 2005; 200(3): 362–370.
- Kumar R, Angelini S, Hemminki K. Activating BRAF and N-Ras mutations in sporadic primary melanomas: an inverse association with allelic loss on chromosome 9. *Oncogene* 2003; 22(58): 9217–9224.
- Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164(4): 776–784. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10185.x.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(26): 4340–4346.
- Libra M, Malaponte G, Navolanic PM et al. Analysis of BRAF mutation in primary and metastatic melanoma. *Cell Cycle* 2005; 4(10): 1382–1384.
- Melis C, Rogiers A, Bechter O et al. Molecular genetic and immunotherapeutic targets in metastatic melanoma. *Virchows Arch. In press* 2017. doi: 10.1007/s00428-017-2113-3.
- Davies H, Bignell GR, Cox C et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892): 949–954.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9839): 358–365. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507–2516. doi: 10.1056/NEJMoa1103782.
- Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A et al. Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(5): 991–997.
- Menzies AM, Lum T, Wilmott JS et al. Intrapatient homogeneity of BRAFV600E expression in melanoma. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(3): 377–382. doi: 10.1097/PAS.0000000000000136.
- Saroufim M, Habib RH, Gerges R et al. Comparing BRAF mutation status in matched primary and metastatic cutaneous melanomas: implications on optimized targeted therapy. *Exp Mol Pathol* 2014; 97(3): 315–320. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.09.008.
- Yancovitz M, Litterman A, Yoon J et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity of BRAF(V600E) mutations in primary and metastatic melanoma. *PLoS One* 2012; 7(1): e29336. doi: 10.1371/journal.pone.0029336.
- Dadzie OE, Yang S, Emley A et al. RAS and RAF mutations in banal melanocytic aggregates contiguous with primary cutaneous melanoma: clues to melanomagenesis. *Br J Dermatol* 2009; 160(2): 368–375. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08887.x.
- Busam KJ, Hedvat C, Pulitzer M et al. Immunohistochemical analysis of BRAF(V600E) expression of primary and metastatic melanoma and comparison with mutation status and melanocyte differentiation antigens of metastatic lesions. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(3): 413–420. doi: 10.1097/PAS.0b013e318271249e.
- Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L et al. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer* 2015; 51(18): 2792–2799. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.022.
- Manzano JL, Layos L, Buges C et al. Resistant mechanisms to BRAF inhibitors in melanoma. *Ann Transl Med* 2016; 4(12): 237. doi: 10.21037/atm.2016.06.07.
- Fisher KE, Cohen C, Siddiqui MT et al. Accurate detection of BRAF p.V600E mutations in challenging melanoma specimens requires stringent immunohistochemistry scoring criteria or sensitive molecular assays. *Hum Pathol* 2014; 45(11): 2281–2293. doi: 10.1016/j.humpath.2014.07.014.
- Mai R, Zhou S, Zhong W et al. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2015; 6(29): 28502–28512. doi: 10.18632/oncotarget.4375.
- Queirolo P, Spagnolo F. BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF-mutant advanced melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36(1): 35–42. doi: 10.1007/s10555-017-9660-6.
- Simeone E, Grimaldi AM, Festino L et al. Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma: A New Standard of Care. *BioDrugs* 2017; 31(1): 51–61. doi: 10.1007/s40259-016-0208-z.
- Deken MA, Gadiot J, Jordanova ES et al. Targeting the MAPK and PI3K pathways in combination with PD1 blockade in melanoma. *Oncoimmunology* 2016; 5(12): e1238557. doi: 10.1080/2162402X.2016.1238557.
- Hermel DJ, Ott PA. Combining forces: the promise and peril of synergistic immune checkpoint blockade and targeted therapy in metastatic melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36(1): 43–50. doi: 10.1007/s10555-017-9656-2.
- Hu-Lieskovan S, Mok S, Homet Moreno B et al. Improved antitumor activity of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) melanoma. *Sci Transl Med* 2015; 7(279): 279ra241. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa4691.
- Kim T, Amaria RN, Spencer C et al. Combining targeted therapy and immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic melanoma. *Cancer Biol Med* 2014; 11(4): 237–246. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.04.002.
- Pasquali S, Chiarion-Sileni V, Rossi CR et al. Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for metastatic melanoma: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017; 54: 34–42. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.006.
- Prieto PA, Reuben A, Cooper ZA et al. Targeted Therapies Combined With Immune Checkpoint Therapy. *Cancer J* 2016; 22(2): 138–146. doi: 10.1097/PP0.0000000000000182.

Nové léky v terapii akutní myeloidní leukemie u starších pacientů

New Drugs in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in the Elderly

Šustková Z., Čulen M., Semerád L., Ježíšková I., Dvořáková D., Ráčil Z., Mayer J.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Většina pacientů je v období stanovení diagnózy akutní myeloidní leukemie starší 65 let. Terapie této skupiny nemocných je velmi obtížná, neboť spolu se zvyšujícím se věkem pacientů se zhoršuje i tolerance vůči agresivní léčbě. Intenzivní terapii je schopna podstoupit pouze necelá třetina starších pacientů a analýzy dlouhodobého přežití nejsou ani v případě této skupiny příliš uspokojivé. Většina nemocných s akutní myeloidní leukemií je vzhledem k četným komorbiditám a horšímu celkovému stavu v období stanovení diagnózy léčena paliativně či symptomaticky, což je doprovázeno vysokou mortalitou. Nové terapeutické možnosti, které mají zlepšit přežívání a kvalitu života této skupiny pacientů, zahrnují inhibitory buněčných kináz, nové cytotoxické léky, monoklonální protilátky a epigeneticky působící léky, jako jsou hypometylační látky, inhibitory isocitrát dehydrogenáz a histonových deacetyláz. Všechny tyto nové léky vykazují v monoterapii nižší toxicitu než standardně podávaná chemoterapie, nicméně jejich účinek nevede k dlouhotrvající léčebné odpovědi. Ve snaze o zvýšení terapeutické efektivity jsou proto tyto preparáty velmi často v rámci klinických studií kombinovány, časté jsou i kombinace s již standardně užívanými cytostatiky. Většina těchto klinických studií přináší optimistické výsledky poukazující na skutečnost, že i nízké toxické terapie může vést k vyššímu procentu celkové léčebné odpovědi a delšímu celkovému přežívání nemocných. **Cíl:** Tento článek uvádí stručný přehled nových léků, které jsou hodnoceny v terapii pacientů s akutní myeloidní leukemií, jejich mechanismus účinku, efektivitu a toxicitu.

Klíčová slova

akutní myeloidní leukemie – starší nemocní – FLT3 inhibitory – epigeneticky působící látky – monoklonální protilátky

Summary

Background: At the time of diagnosis, most patients with acute myeloid leukemia are older than 65 years of age. Treatment of this group of patients is challenging because they become less tolerant to aggressive chemotherapy with increasing age. Less than one-third of elderly patients are considered eligible for intensive treatment; nevertheless, the survival analysis for this population remains poor. Due to numerous comorbidities and an overall deteriorating condition, most elderly patients with acute myeloid leukemia receive only palliative or best supportive care, which are associated with a high mortality rate. New therapeutic approaches are expected to improve the overall survival and quality of life of this group of patients. These promising treatments include cell kinase inhibitors, cytotoxic agents, monoclonal antibodies, and epigenetic therapy including hypomethylating agents and inhibitors of isocitrate dehydrogenase and histone deacetylase. In monotherapy, these new drugs show lower levels of toxicity than those commonly used in chemotherapy; however, they do not lead to a better long-lasting treatment response. To enhance therapeutic efficacy, combinations of the above-mentioned treatments are often used, and, during clinical trials, combinations with standard cytostatics are also common. The promising results of these studies show that even low-toxicity therapies can lead to a better overall treatment response and to longer overall survival. **Aim:** This article provides a brief overview of new drugs that are evaluated for their mechanism of effect, efficacy and toxicity in therapy of patients suffering from acute myeloid leukemia.

Key words

acute myeloid leukemia – elderly – FLT3 inhibitors – epigenetic therapy – monoclonal antibodies

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. Zuzana Šustková
Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: Sustkova.Zuzana@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 11. 2016

Přijato/Accepted: 13. 12. 2016

doi: 10.14735/amko2017190

Úvod

Akutní myeloidní leukemie (AML) představuje maligní klonální onemocnění krvetvorby, jehož incidence stoupá s věkem. Většina pacientů je při stanovení diagnózy AML starší 65 let, jedna třetina dokonce 75 let [1]. I přesto, že se jedná o nejpočetnější skupinu pacientů, starší nemocní představují terapeuticky nejkomplikovanější kategorii. K intenzivní léčbě je z nich indikována pouze jedna třetina a i v těchto případech je díky biologické povaze AML ve stáří je-

jich celkové přežití (overall survival – OS) nízké. Zbývající dvě třetiny pacientů jsou léčeny paliativně či symptomaticky. Důvodem jsou především komorbidity a horší performance status snižující toleranci vůči toxické terapii [2,3]. Ve snaze eliminovat nežádoucí účinky a zlepšit přežívání starších nemocných je vývoj nových léků zaměřen především na cílenou terapii zahrnující FLT3 (FMS like tyrosin kinase 3) inhibitory, inhibitory kináz buněčného cyklu, epigeneticky působící látky a monoklonální protilátky.

Vzhledem k tomu, že tyto léky působí na více buněčných úrovních (obr. 1), jsou v rámci klinických studií kombinovány a u některých z těchto kombinací byl popsán synergistický účinek.

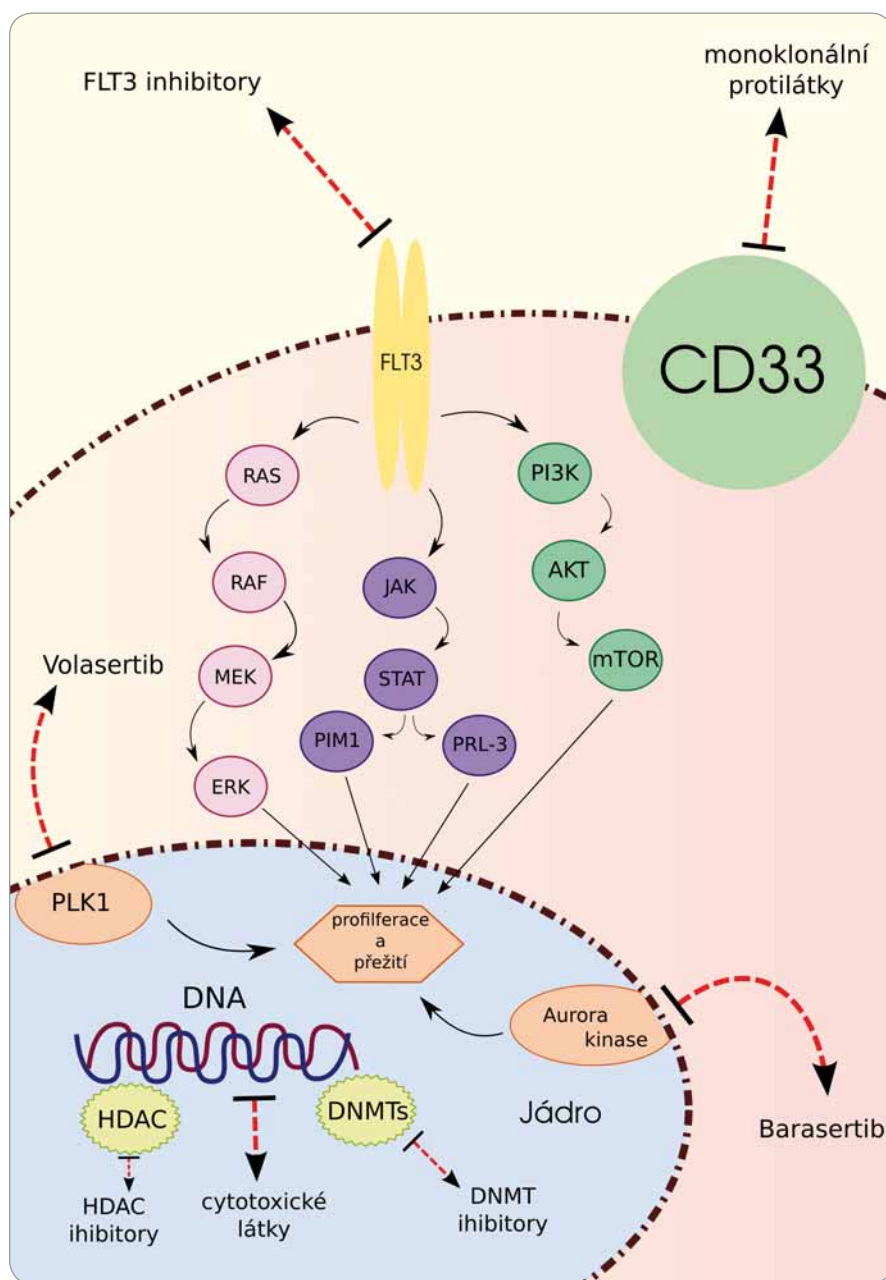
Inhibitory kináz

FLT3 inhibitory

FLT3 je transmembránový receptor s tyrozinkináзовou aktivitou, který je fyziologicky exprimován převážně na povrchu myeloidních a lymfoidních progenitorových buněk a s variabilní expresí i na zralých elementech monocytární řady. Jeho ligandem je cytokin, který spolu s dalšími růstovými faktory a interleukiny synergisticky působí cestou signálních drah MAPK/ERK, PI3K/AKT/mTOR a JAK/STAT-5 na proliferaci a diferenciaci kmenových, dendritických a NK buněk.

FLT3 představuje nejčastěji mutovaný gen u pacientů s AML. Nejčastěji zastoupenou mutací je interní tandemová duplikace (FLT3-ITD), která má za následek spontánní dimerizaci a aktivaci receptoru vedoucí k nezávislé buněčné proliferaci [4,5]. Prevalence jejího výskytu stoupá s věkem, u pacientů starších 60 let se vyskytuje v jedné čtvrtině případů. V této skupině pacientů nelze ale, vzhledem k obecně kratšímu OS, určit jasný prognostický dopad této mutace [6]. Oproti tomu u mladších nemocných s AML byl její negativní prognostický význam opakovaně prokázán. Potenciál dosažení kompletní remise onemocnění je u FLT3-ITD pozitivních pacientů sice stejný jako u pacientů s nemutovaným FLT3 (FLT3-wt), nositelé této mutace ale častěji relabují, mají horší léčebnou odpověď na záchrannou terapii a rovněž i kratší OS [7,8]. Méně častou je bodová mutace v oblasti tzv. activation loop domény, v kodonu 835, která se vyskytuje v 7 % všech případů AML a jejíž výskyt je spojen s časnějším relapsem choroby v porovnání s FLT3-wt pacienty [9].

Do výzkumu FLT3 inhibitorů a jejich využití v terapii AML byly vkládány poslední roky velké naděje. Nejdále v klinickém testování pokročily multikinázové inhibitory **midostaurin**, **sorafenib** a **lestaurtinib**, v ranějších fázích vývoje jsou FLT3 inhibitory druhé generace **quizartinib**, **gilteritinib** a **crenolanib**



Obr. 1. Působení nových léků na jednotlivých buněčných úrovních.

(tab. 1). Všechny tyto léky ale v monoterapii vedou pouze k přechodné a částečné terapeutické odpovědi [10–15]. Příčinou je především rozvoj sekundární lékové rezistence. Jako rozpoznané mechanismy jejího vzniku byly popsány bodové mutace v oblasti kinázové domény FLT3-ITD, konkrétně v pozicích N676, F691, Y842 a D835, protektivní účinek stromálních buněk kostní dřene, vysoké koncentrace ligandu FLT3 vyvolané aplazií dřene po léčbě a inhibiční účinek plazmy [16–18]. Z tohoto důvodu jsou v dalších klinických studiích FLT3 inhibitory kombinovány s konvenčně užívanými cytotoxickými chemoterapeutiky, což je však doprovázeno u starších nemocných s AML zvýšenou toxicitou léčby. Naopak relativně dobře je tolerována kombinace FLT3 inhibitorů s hypometylačními látkami, nicméně tyto kombinace nejsou o moc efektivnější než užití FLT3 inhibitorů v monoterapii (tab. 2) [19–25].

Inhibitory kináz buněčného cyklu

Mezi další kinázy, u kterých byla popsána v buněčných liniích AML abnormální exprese, patří Aurora B a polo like kináza 1 (PLK1). Fyziologicky hrají klíčovou roli v maturaci centrozomu, formaci a stabilizaci bipolárního vřeténka a v separaci chromozomů.

Myšlenka terapeutického využití PLK1 inhibitorů u pacientů s AML byla podpořena *in vitro* studiemi, které prokázaly v leukemických blastech výrazně vyšší expresi této kinázy v porovnání s normálními hematopoetickými progenitorovými buňkami. Leukemické blasty jsou rovněž daleko senzitivnější vůči PLK1 inhibici, která vede k výraznému omezení buněčné proliferace [26]. Slibným lékem v této skupině je **volasertib**, který inhibuje PLK1 již v nanomolárních koncentracích, díky čemuž má velice nízkou toxicitu, a představuje tedy vhodnou terapii pro starší nemocné. V klinických studiích byl prokázán benefit z přidání volasertibu k nízké dávkovanému cytarabinu (LDaraC), a to napříč všemi cytogenetickými skupinami. Tato kombinace vedla v porovnání s LDaraC v monoterapii k vyšší celkové léčebné odpovědi (31 vs. 13 %) a téměř dvojnásobnému OS u pacientů s vysokým cytogenetic-

Tab. 1. Přehled FLT3 inhibitorů.

Název léku	Target	Afinita [pK_d]	Off target	Afinita [pK_d]
midostaurin	FLT3(D385)	8,2	c-KIT	8,1
	FLT3(ITD)	8,0	EGFR	8,1
	FLT3-wt	8,0	PKN1	8,0
quizartinib	FLT3(D385)	8,4	PDGFR	7,0
	FLT3(ITD)	8,1	Ret	8,5
	FLT3-wt	8,9	c-KIT	8,4
sorafenib	FLT3(D385)	7,1	PDGFR	8,1
	FLT3(ITD)	7,1	CSF1R	8,0
	FLT3-wt	7,9	DDR1	8,8
lestaurtinib	FLT3(D385)	9,2	HIPK4	8,5
	FLT3(ITD)	8,8	ZAK	8,2
	FLT3-wt	8,1	RET	8,1
gilteritinib	FLT3(D385)	–	c-KIT	7,8
	FLT3(ITD)	–	PHKG1	9,4
	FLT3-wt	–	YSK4	9,3
crenolanib	FLT3(D385)	9,1	LATS2	9,0
	FLT3(ITD)	9,1	SNARK	9,0
	FLT3-wt	9,1	AXL	–
gilteritinib	FLT3(D385)	–	ALK	–
	FLT3(ITD)	–		
	FLT3-wt	–		

c-KIT – KIT proto-oncogene receptor tyrosin kinase, EGFR – epidermal growth factor receptor, PKN1 – protein kinase N1, PDGFR – platelet derived growth factor receptor, Ret – Ret proto-oncogene, CSF1R – colony stimulating factor 1 receptor, DDR1 – discoidin domain receptor 1, HIPK4 – homeodomain interacting protein kinase 4, ZAK – ZAK sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK, PHKG1 – phosphorylase kinase gamma 1, YSK4 – mitogen-activated protein kinase 19, LATS2 – large tumor suppressor kinase 2, SNARK – SNF-1 like kinase, AXL – AXL receptor tyrosine kinase, ALK – anaplastic lymphoma kinase

kým rizikem [27]. V současné době probíhá III. fáze této studie.

Testovaným inhibitorem Aurora B kinázy je **barsertib**, který prokázal v monoterapii vyšší procento léčebných odpovědí v porovnání s LDaraC u AML pacientů všech cytogenetických rizik. V porovnání se standardně užívanou paliativní terapií měl ale vyšší toxicitu, zejména se jednalo o infekční komplikace a mukozitidu gastrointestinálního traktu [28].

Epigeneticky působící látky

Dysregulace epigenetických mechanismů, které zahrnují metylaci cytozinu nebo modifikaci histonových proteinů, hrají významnou roli v patogenezi AML, zejména u nemocných nad 60 let [29].

Tyto modifikace DNA jsou často reverzibilní a terapeutické využití hypometylačních látek, inhibitorů isocitrát dehydrogenáz a histonových deacetyláz, případně jejich kombinace představují potenciálně účinnou a netoxickou terapii pro starší AML pacienty (tab. 3) [30–39].

Demetylační látky

Metylace DNA spočívá v navázání metylových skupin do 5. pozice na cytozinovém kruhu CpG dinukleotidu za přítomnosti DNA metyltransferáz. Tyto dinukleotidy se nacházejí především v oblastech promotorů genů, tedy v nekódujících, regulačních oblastech DNA. Z tohoto důvodu hraje metylace DNA významnou roli v regulaci genové exprese. U hematologických malignit se metylace

Tab. 2. FLT3 inhibitory – přehled studií.

FLT3 inhibitor	Fáze	Kombinace	Výsledky	Autor	Nežádoucí účinky
midostaurin	IIb	monoterapie	FLT3 mutované: ORR 71 %, CR 0 %, OS 14 měsíců FLT3-wt: ORR 56 %, CR 0 %, OS 23 měsíců	Fisher et al [10]	febrilní neutropenie pneumonie gastrointestinální
	I/II	azacitidin	ORR 33 % CR 2 %	Strati et al [19]	
	I/II	azacitidin	ORR 33 %	Nazha et al [20]	
	I	azacitidin	ORR 21 %	Cooper et al [21]	
quizartinib	II	monoterapie	FLT3 mutované: ORR 72 %, CR 0 %, OS 25 měsíců FLT3-wt: ORR 41 %, CR 2 %, OS 19 měsíců	Cortes et al [11]	myelotoxicita prodloužení QT
	I/II	azacitidin LDaraC	ORR 72 % ORR 63 %	Borthakur et al [25]	
sorafenib	–	monoterapie	FLT3 mutované: ORR 98 %, CR 3 %	Metzelder et al [12]	myelotoxicita hepatotoxicita infekce mukozitida hand-foot syndrom
	II	3 + 7	CR 74 % 2leté OS 28 % 2leté RFS 27 %	Uy et al [22]	
	II	3 + 7	CR 48 % OS 13 měsíců	Serve et al [23]	
	II	azacitidin	ORR 46 % CR 16 % OS 6,2 měsíce	Ravandi et al [24]	
lestaurtinib	II	monoterapie	FLT3 mutované: ORR 60 %, CR 0 % FLT3-wt: 23 %, CR 0 %	Knapper et al [13]	gastrointestinální
gilteritinib	I/II	monoterapie	FLT3 mutované: ORR 65 %, CR 5 % FLT3-wt: ORR 11 %, CR 0 %	Levis et al [14]	myelotoxicita hepatotoxicita gastrointestinální
crenolanib	II	monoterapie	FLT3 mutované: ORR 47 %, CR 0 %, OS 19 měsíců	Randhawa et al [15]	gastrointestinální

ORR – celková léčebná odpověď, CR – kompletní remise, OS – celkové přežití, RFS – přežití bez relapsu, wt – nemutovaný typ

DNA pohybuje v širokém rozmezí, od hypometylace vedoucí k chromozomální nestabilitě až k hypermetylacii, která má za následek potlačení transkripce tumorsupresorových genů a genů regulujících buněčný cyklus. U pacientů s AML a myelodysplastickým syndromem vysokého rizika byla hypermetylace opakovaně popsána jako negativní prognostický faktor. Mezi již v praxi rutinně používané hypometylační látky u nemocných s AML patří **azacitidin** a **decitabin**. Klinickými studiemi bylo opakovaně prokázáno, že účinnost azacitidinu

je u starších pacientů srovnatelná s intenzivní terapií, toxicita je ale výrazně nižší [30,31]. Do současné doby byla jeho aplikace omezena pouze na parenterální podávání. Nové možnosti vč. udržovací terapie otevírá perorální forma azacitidinu CC-486 [33]. Na rozdíl od azacitidinu decitabin nevede v porovnání s ostatními léčebnými možnostmi ke zlepšení OS u všech starších AML pacientů [32]. Benefit byl prokázán pouze u skupiny pacientů s vyšším počtem leukemických blastů v kostní dřeni [40]. Při terapii hypometylačními

látkami může dojít k rozvoji rezistence či terapeutického selhání. Příčiny jejich vzniku nejsou ale zatím přesně objasněny. Jako jeden z možných mechanismů rozvoje rezistence na decitabin byla popsána preexistující či terapeuticky vyvolaná genová nestabilita vedoucí ke snížení exprese transportních proteinů a deoxycytidinkinázy, která je nezbytná pro fosorylaci a tím aktivaci decitabinu a ke zvýšení exprese cytidindeaminázy degradující decitabin [41]. Mezi hypometylační látky druhé generace, které slibují vyšší účinnost a nižší toxicitu, patří

Tab. 3. Přehled epigeneticky působících látek.

Epigenetická regulace	Cíl	Léky	Fáze	Účinnost
methylace DNA	DNMT	azacitidin [31]	III	ORR 27,8 % CR 19,5 % OS 10 měsíců
		decitabin [32]	III	ORR 30,2 % CR 15,7 % OS 8 měsíců
		CC-486 [33]	I/II	ORR 48 %
		guadecitabin [34]	II	ORR 57 % CR 37 % OS 10 měsíců
hydroxymethylace DNA	IDH1	AG-120 [35]	I	ORR 36 % CR 18 %
	IDH2	AG-221 [36]	I/II	ORR 41 % CR 17 %
deacetylace histonů	HDACS	vorinostat [37]	II	+ gentuzumab ozogamicin ORR 22,6 %
		panobinostat [38]	II	+ azacitidin ORR 31 %
		pracinostat [39]	II	+ azacitidin ORR 54 %, CR 46 %

DNMT – DNA metyltransferáza, HDCA – histonové deacetylázy, ORR – celková léčebná odpověď, CR – kompletní remise, OS – celkové přežití

guadecitabin, dinukleotid decitabinu a deoxyadenozinu, který díky své struktuře nepodléhá degradaci cytidindeaminázou [34]; tato látka je momentálně ve III. fázi klinického hodnocení.

Inhibitory isocitrát dehydrogenáz

Isocitrát dehydrogenázy 1 a 2 (IDH1, IDH2) představují klíčové enzymy Krebsova cyklu, které za normálních okolností katalyzují přeměnu isocitrátu na α -ketoglutarát. Jejich mutace se vyskytuje až v 27 % případů karyotypicky normálních AML a vede k produkci aberantního metabolitu 2-hydroxyglutarátu. V důsledku jeho intracelulárního hromadění dochází k inhibici α -ketoglutarát dependentních enzymů, mezi které patří TET (Ten-Eleven-Translocation) rodina a které jsou nezbytné v procesu demethylace DNA [42]. Rané fáze klinických studií s **AG221** (inhibitor IDH2) a **AG120** (inhibitor IDH1) přinášejí příslib účinné terapie, předběžné výsledky ukazují až 50% terapeutickou odpověď, která se zlepšuje v průběhu několika léčebných cyklů, v porovnání s cytotoxickými látkami je trvalejšího charakteru a je spojena s diferenciací a maturací leukemických blastů [35,36].

Inhibitory histonových deacetyláz

Histonové deacetylázy (HDAC) představují evolučně velmi stabilní enzymy, které regulují acetylaci histonů a tím i transkripční aktivitu. Jejich inhibice ovlivňuje přibližně 2 % genů pro regulaci buněčného cyklu, apoptózu a DNA syntézu. U starších AML pacientů byly testovány z inhibitorů histonových deacetyláz **vorinostat**, **panobinostat** a **entinostat**. Ani jeden z těchto léků se v monoterapii neosvědčil, terapeutické odpovědi nedosáhlo ani 5 % pacientů [37,38,43]. Nicméně jejich schopnost rozvolnit terciální strukturu chromatinu a zpřístupnit tak transkripční faktory dělá z této skupiny ideální léky do kombinace zejména s cytostatiky, jejichž mechanismus účinku je založen na poškození DNA. Z tohoto důvodu byla u starších pacientů testována kombinace vorinostatu s gemtuzumab ozogamicinem a duální epigenetická terapie panobinostatu s azacitidinem, které ale prokázaly pouze omezenou účinnost, méně než 20 % pacientů dosáhlo kompletní remise a medián OS nepřesáhl 1,5 roku [44,45]. Naopak ale velmi pozitivní výsledky (42 % kompletních remisí, 1leté OS 62 %) přinesla II. fáze klinické studie pracinostatu s azacitidinem [46].

Cytotoxické léky

Vysoké procento starších nemocných s AML má přítomny komplexní cytogenetické změny. Pro tyto pacienty nepředstavuje cílená terapie optimální léčebné možnosti, profitují spíše z podání cytotoxických látek. Z důvodu komorbidit a nízkého performance statusu však ve většině případů nejsou právě tyto pacienti indikováni k podání standardní indukční terapie a terapie LDaraC je u pacientů s nepříznivými cytogenetickými změnami neúčinná. Ve snaze o snížení extramedulární toxicity kombinované terapie cytarabinu s antracyklinem byla vyvinuta lipozomální forma těchto látek v molárním poměru 5 : 1, CPX-351, která u starších pacientů s AML skutečně vede k poklesu 60denní mortality a delšímu OS v porovnání s indukční terapií, a to i u pacientů se sekundární AML [47]. Další cytotoxické látky s terapeutickým efektem u AML jsou nukleosidová analoga sapacitabin a klofarabin. Ani jedna z těchto látek ale nepřináší v terapii starších AML pacientů lepší výsledky než standardní terapie, pouze v případě klofarabinu byla vyselektována úzká skupina pacientů ve věku 60–70 let se středním cytogenetickým rizikem a primární

AML, která může mít z tohoto léku benefit [48]. U všech ostatních starších AML pacientů má v monoterapii lepší výsledky a nižší toxicitu standardně užívaná paliativní terapie LDaraC [49,50]. Co se týče kombinací s ostatními léky, jako účinná se jeví kombinace sapacitabinu s decitabinem a tato kombinace je momentálně ve III. fázi klinického hodnocení.

Monoklonální protilátky

I přesto, že monoklonální protilátky představují standardizovanou léčbu řady hematologických malignit, jejich terapeutické využití u pacientů s AML je velmi limitované. Doposud totiž nebyl nalezen vhodný antigen exprimovaný ve vysoké míře a pouze leukemickými buňkami všech subtypů AML, který by nebyl přítomen na pluripotentních kmenových buňkách a v jiných tkáních a byl by u něj znám onkogenní potenciál. Nejblíže ke splnění všech těchto kritérií je CD33 molekula, která se vyskytuje na povrchu leukemických blastů u 85–90 % pacientů s AML [51]. Anti-CD33 monoklonální protilátkou, která prošla nejvíce klinickými studiemi, je **gemtuzumab ozogamicin (GO)**. Jedná se o humanizovanou anti-CD33 protilátku konjugovanou s antracyklinovým antibiotikem kalicheamicinem, které vyvolává poškození DNA. Účinnost a bezpečnost této protilátky v monoterapii byla hodnocena třemi klinickými studiemi [52] a na základě výsledků těchto studií byl gemtuzumab ozogamicin schválen americkou FDA (Food and Drug Administration) k terapii relabovaných AML pacientů starších 60 let. Tato registrace ale byla v roce 2010 zrušena a GO byl stažen z trhu. Novou monoklonální protilátkou, která v preklinických modelech vykazuje vyšší leukemický efekt než gemtuzumab ozogamicin, je **va-dastuximab talirine (SGN-CD33A)**, konjugát humanizované anti-CD33 protilátky s pyrrolbenzodiazepinovým dimerem [53]. V současné době probíhají I. fáze klinických studií hodnotící efekt a toxicitu této protilátky v závislosti na dávce. V preklinických studiích vykazuje rovněž vysoký antileukemický efekt bispecifická CD33/CD3 protilátka AMG-330.

Závěr

Trend individualizace onkologické péče je v popředí zájmu výzkumu nových léků již několik desítek let. Ovlivnění konkrétního patologicky změněného buněčného procesu v leukemických blastech má za cíl především snížení toxicity léčby a tím i její zpřístupnění skupině pacientů, která z důvodu vyššího věku, komorbidit a horšího biologického stavu nepředstavuje kandidáty systémové cytotoxické terapie. Všechny nové léky, které jsou nyní v rámci klinických studií hodnoceny u AML pacientů, vykazují v monoterapii nižší toxicitu než standardně podávaná chemoterapie, jejich účinek ale nevede k dlouhotrvající léčebné odpovědi. Vzájemné kombinace těchto léčiv, případně jejich kombinace s novými či již běžně užívanými cytotoxickými látkami vedou u této skupiny pacientů k již znatelnému prodloužení OS a také ke zlepšení počtu celkových léčebných odpovědí. Dá se tedy předpokládat, že již brzy se alespoň část těchto přípravků stane součástí terapeutických protokolů pro starší AML pacienti.

Literatura

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistic Review 1975–2013, National Cancer Institute [online]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/.
- Alibhai SM, Leach M, Minden MD et al. Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years. *Cancer* 2009; 115(13):2903–2911. doi: 10.1002/cncr.24373.
- Juliussen G, Billstrom R, Gruber A et al. Attitude toward remission induction for elderly patients with acute myeloid leukemia influences survival. *Leukemia* 2006; 20(1): 42–47.
- Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 554 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001; 98(6): 1752–1759.
- Gilliland DG, James DG. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002; 100(5): 1532–1542.
- Stirewalt DL, Kopecky KJ, Meshinchi S et al. FLT3, RAS, and TP53 mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97(11): 3589–3595.
- Frohling S, Schlenk RF, Breitbeck J et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2003; 100(13): 4372–4380.
- Thiede C, Steudel C, Mohr B et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; 99(12): 4326–4335.
- Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakamo Y et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood* 2001; 97(8): 2434–2439.

- Fisher T, Stone MR, DeAngelo DJ et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multitarget kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild type or mutated FLT3. *J Clin Oncol* 2010; 28(28): 4339–4345. doi: 10.1200/JCO.2010.28.9678.
- Cortes J, Perl A, Dombret H et al. Final results of a phase 2 open-label, monotherapy efficacy and safety study of quizartinib (AC220) in patients ≥ 60 years of age with FLT3 ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2012; 120(21): abstr. 48.
- Metzelder SK, Schroder T, Finck A et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia* 2012; 26(11): 2353–2359. doi: 10.1038/leu.2012.
- Knapper S, Burnett AK, Littlewood T et al. A phase II of the FLT3 inhibitor Lestaurtinib (CEP701) as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood* 2006; 108(10): 3262–3270.
- Levis MJ, Perl AE, Altman JK et al. Results of a first-in-human, phase I/II trial of ASP2215, a selective, potent inhibitor of FLT3/Axl in patients with relapsed or refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): abstr. 7003.
- Randhawa JK, Kantarjian HM, Borthakur G et al. Results of a phase II of crenolanib in relapsed/refractory acute myeloid leukemia patients (Pts) with activating FLT3 mutations. *Blood* 2014; 124(21): abstr. 389.
- Smith CC, Wang Q, Chin CS et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature* 2012; 485(7397): 260–263. doi: 10.1038/nature11016.
- Parmar A, Marz S, Rushton S et al. Stromal niche cells protect early leukemic FLT3-ITD+ progenitor cells against first generation FLT3 tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Res* 2011; 71(13): 4696–4706. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4136.
- Levis M, Brown P, Smith BD et al. Plasma inhibitory activity (PIA): a pharmacodynamic assay reveals insights into the basis for cytotoxic response to FLT3 inhibitors. *Blood* 2006; 108(10): 3477–3483.
- Strati P, Kantarjian HM, Ravandi F et al. Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Am J Haematol* 2015; 90(4): 276–281. doi: 10.1002/ajh.23924.
- Nazha A, Kantarjian HM, Borthakur G et al. A phase I/II trial of combination of PKC 412 and 5-azacytidine (AZA) for the treatment of patients with refractory or relapsed (R/R) acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). *J Clin Oncol* 2012; 30: abstr. 6589.
- Cooper BW, Kindnall-Keller TL, Lazarus HM et al. Phase I study of midostaurin and azacitidine in relapsed and elderly AML. *J Clin Oncol* 2012; 30: abstr. 6589.
- Uy GL, Mandrekar S, Laumann K et al. Addition of sorafenib to chemotherapy improves the overall survival of older adults with FLT3-ITD mutated acute myeloid leukemia (AML) (ALLIANCE C11001). *Blood* 2015; 126: 319.
- Serve H, Krug U, Wagner R et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(25): 3110–3118. doi: 10.1200/JCO.2012.46.4990.
- Ravandi F, Altart ML, Grunwald MR et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 2013; 121(23): 4655–4662. doi: 10.1182/blood-2013-01-480228.
- Borthakur G, Kantarjian HM, O'Brien S et al. The combination of quizartinib with azacitidine or low dose cytarabine is highly active in patients (pts) with FLT3-ITD mutated

myeloid leukemias: interim report of phase I/II trial. *Blood* 2014; 124: 388–388.

26. Renner AG, Dos SC, Recher C et al. Polo-like kinase 1 is overexpressed in acute myeloid leukemia and its inhibition preferentially targets the proliferation of leukemic cells. *Blood* 2009; 114(3): 659–662. doi: 10.1182/blood-2008-12-195867.

27. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood* 2014; 124(9): 1426–1433. doi: 10.1182/blood-2014-03-560557.

28. Kantarjian HM, Martinelli G, Jabbour EJ et al. Stage I of a phase 2 study assessing the efficacy, safety, and tolerability of barasertib (AZD1152) versus low-dose cytosine arabinoside in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2013; 119(14): 2611–2619. doi: 10.1002/cncr.28113.

29. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcome. *N Engl J Med* 2014; 371(26): 2488–2498. doi: 10.1056/NEJMoa1408617.

30. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 2012; 120(24): 4840–4845. doi: 10.1182/blood-2012-06-436055.

31. Dombert H, Seymour JF, Butrym A et al. International phase III study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood* 2015; 126(3): 291–299. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664.

32. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2670–2677. doi: 10.1200/JCO.2011.38.9429.

33. Savona MR, Gore SD, Kolibaba KS et al. CC-486 (oral azacitidine) monotherapy in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2015; 126: 452–452.

34. Kantarjian HM, Roboz GJ, Kropf PL et al. Comparison of efficacy and safety results in 103 treatment-naïve acute myeloid leukemia (TN-AML) patients not candidates for intensive chemotherapy using 5-day and 10-day regi-

mens of guadecitabine (SGL-110), a novel hypomethylating agent (HMA). *Blood* 2013; 126: 458–458.

35. De Botton S, Pollyea DA, Stein EM et al. Clinical safety and activity of AG-120, a first-in class, potent inhibitor of the IDH1 mutant protein, in a phase 1 study of patients with advanced IDH1-mutant hematologic malignancies. *EHA Annual Meeting Abstracts* 2015 (100704).

36. DiNardo CD, Stein EM, Altman J et al. AG-221, an oral, selective first-in-class, potent inhibitor of the IDH2 mutant enzyme, induced durable responses in a phase I study of IDH2 mutation-positive advanced hematologic malignancies. *EHA Annual Meeting Abstracts* 2015 (100170).

37. Schafer EW, Loaiza-Bonilla A, Juckett M et al. A phase 2 study of vorinostat in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2009; 94(10): 1375–1382. doi: 10.3324/haematol.2009.009217.

38. Giles F, Fischer T, Cortes J et al. A phase I study of intravenous LBH589, a novel cinnamic hydroxamic acid analogue histone deacetylase inhibitor in patients with refractory hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2006; 12(15): 4628–4635.

39. Garcia-Manero G, Atallah E, Khaled SK et al. Final Results from a Phase 2 Study of Pracinostat in Combination with Azacitidine in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood* 2015; 126: 453.

40. Kadia TM, Thomas XG, Dmoszynska A et al. Decitabine improves outcomes in older patients with acute myeloid leukemia and higher blast counts. *Am J Hematol* 2015; 90(7): E139–E141. doi: 10.1002/ajh.24036.

41. Qin T, Jelinek J, Si J et al. Mechanisms of resistance to 5-aza-2-deoxycytidine in human cancer cell lines. *Blood* 2009; 113(3): 659–667. doi: 10.1182/blood-2008-02-140038.

42. Rakheja D, Konoplev S, Medeiros LJ et al. IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Hum Pathol* 2012; 43(10): 1541–1551. doi: 10.1016/j.humpath.2012.05.003.

43. Gojo I, Jiemjit A, Trepel JB et al. Phase 1 and pharmacologic study of MS-275, a histone deacetylase inhibitor, in adults with refractory and relapsed acute leukemias. *Blood* 2007; 109(7): 2781–2790.

44. Walter RB, Medeiros BC, Powell BL et al. Phase II trial of vorinostat and gemtuzumab ozogamicin as induction and post remission therapy in older adults with previously untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2012; 97(5): 739–742. doi: 10.3324/haematol.2011.055822.

45. Tan P, Wei A, Mithraprabhu S et al. Dual epigenetic targeting with panobinostat and azacitidine in acute myeloid leukemia and high risk myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer J* 2014; 4: e170. doi: 10.1038/bcj.2013.68.

46. Garcia-Manero G, Atallah E, Khaled SK et al. Final results from a phase 2 study of pracinostat in combination with azacitidine in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2015; 126: 453–453.

47. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE et al. Phase II, multicenter, randomized, open label trial of CPX-351 (cytarabine: daunorubicin) liposome injection versus cytarabine and daunorubicin in patients with untreated AML 60–75 years of age. *Blood* 2014; 123(21): 3239–3246. doi: 10.1182/blood-2013-12-540971.

48. Foran JM, Sun Z, Claxton DF et al. North american leukemia, intergroup phase III randomized trial of single agent clofarabine as induction and post-remission therapy and decitabine as maintenance therapy in newly-diagnosed acute myeloid leukemia in older adults (age ≥ 60 years): a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2906). *Blood* 2015; 126: 23 (abstr. 217).

49. Burnett AK, Russell N, Hills LK et al. A randomised comparison of the novel nucleoside analogue sapacitabine with low-dose cytarabine in older patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2015; 39(5): 1312–1319. doi: 10.1007/s00268-015-2953-4.

50. Burnett AK, Russell NH, Hunter AE et al. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. *Blood* 2013; 122(8): 1384–1394. doi: 10.1182/blood-2013-04-496596.

51. Taylor VC, Buckley CD, Gouglas M et al. The myeloid-specific sialic acid-binding receptor, CD33, associates with the protein-tyrosine phosphatases, SHP-1 and SHP-2. *J Biol Chem* 1999; 274(17): 11505–11512.

52. Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33 positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer* 2005; 104(7): 1442–1452.

53. Kung Sutherland MS, Walter RB, Jeffrey SC et al. SGN-CD33A: a novel CD33-targeting antibodydrug conjugate using a pyrrolobenzodiazepine dimer is active in models of drug-resistant AML. *Blood* 2013; 122(8): 1455–1463. doi: 10.1182/blood-2013-03-491506.

Basal Cell Carcinoma Multiplicity – a Retrospective Analysis of 899 Biopsy-proven Patients from a Single Institute

Mnohopočetný výskyt bazocelulárneho karcinómu – retrospektívna analýza 899 pacientov s biopticky verifikovanými léziemi na jednom pracovisku

Bartos V.¹, Kullova M.²

¹ Department of Pathology, Faculty Hospital in Žilina, Slovak Republic

² Department of Dermatovenereology, Faculty Hospital in Žilina, Slovak Republic

Summary

Background: An interesting clinical feature of basal cell carcinoma (BCC) of the skin is a marked interpatient variation in tumor number, lesion accrual and anatomic distribution. We analyzed a proportion of patients with multiple BCCs in the cohort of pathology report-confirmed cases of BCC and investigated clinicopathological differences between individuals suffering from multiple tumor lesions and patients with a single tumor. **Material and Methods:** All consecutive patients with primary cutaneous BCCs, who were histologically diagnosed at our Department of Pathology during a 10-year period were enrolled into the study. **Results:** A cohort of 899 participants with a total of 1,239 histologically proven primary BCCs were assessed. Of them, 728 (81%) had single BCC and 171 (19%) had multiple BCCs. Multiple lesions occurred more frequently in men than women. Mean number of tumors per patient was 1.5 in males and 1.2 in females. Among participants with multiple BCC manifestation, there was a steady increase of the male-to-female ratio with rising tumor number per individual. In the multiple BCC subgroup, the tumors were found more commonly in the trunk and upper limbs, and less frequently in the face. Histologically, these BCCs much more commonly included superficial subtype. There was a positive correlation between the non-aggressive histologic phenotype of BCC and multiple tumor presentations on the one hand, and the aggressive histologic phenotype of BCC and a single tumor occurrence on the other. **Conclusion:** Our analysis shows that clinicopathological features associated with multiple BCC manifestations include male gender, tumor location in the trunk and upper extremities, and superficial histological subtype. Focus on this risk profile may be beneficial for clinical screening and may help clinicians in the selection of individuals, who should be followed-up more closely.

Key words

basal cell carcinoma – single and multiple manifestations – clinicopathological differences

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.



Vladimir Bartos, MD, PhD., MSc.
Department of Pathology
Faculty Hospital in Žilina
Vojtecha Spanyola 43
012 07 Žilina
Slovak Republic
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Submitted/Obdržané: 21. 12. 2016

Accepted/Prijaté: 17. 2. 2017

doi: 10.14735/amko2017197

Súhrn

Východiská: Zaujímavou klinickou črtou bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma – BCC) kože je výrazná variabilita v počte lézií, rýchlosti ich vzniku a anatomickej distribúcii medzi pacientmi. V našej štúdii sme sledovali zastúpenie pacientov s viacpočetnými BCC v súbore biopsicky verifikovaných prípadov BCC a hodnotili sme klinicko-patologické rozdiely medzi osobami s viacpočetnými nádorovými léziami a osobami s potvrdeným len jedným nádorom. **Materiál a metodika:** Súčasťou štúdie boli všetci pacienti s primárnymi BCC kože, ktoré boli histologicky diagnostikované na našom pracovisku patológie počas 10-ročného obdobia. **Výsledky:** Súbory pozostával z 899 pacientov s celkom 1 239 histologicky verifikovaných primárnych BCC. Z nich 728 (81 %) osôb malo iba jeden a 171 (19 %) osôb dva a viac BCC. Viacpočetné lézie sa omnoho častejšie vyskytovali u mužov než u žien. Priemerný počet nádorov na jednotlivca bol u mužov 1,5 a u žien 1,2. V podskupine pacientov s viacpočetnými BCC bol zároveň potvrdený kontinuálny vzostup pomeru mužov a žien s narastajúcim počtom lézií na osobu. V tejto podskupine sa nádory častejšie vyskytovali na trupe a horných končatinách a zriedkavejšie na tvári a omnoho častejšie pozostávali zo superficiálneho histologického typu. Potvrdený bol súvis medzi BCC s neagresívnym histologickým fenotypom a viacpočetnou nádorovou manifestáciou a BCC s agresívnym histologickým fenotypom a singulárnym výskytom nádoru. **Záver:** Naša analýza poukázala, že klinicko-patologické črty asociované s viacpočetným výskytom BCC zahŕňajú mužské pohlavie, lokalizáciu lézií na trupe a horných končatinách a superficiálny histologický typ. Zameranie sa na tento rizikový profil môže byť prospešné pre klinický skríning a pomôcť v selekcii tých pacientov, ktorí by mali byť ďalej dôkladnejšie sledovaní.

Kľúčové slová

bazocelulárny karcinóm – jednoduchá a viacpočetná manifestácia – klinicko-patologické rozdiely

Introduction

A striking clinical feature of cutaneous basal cell carcinoma (BCC) is a marked interpatient variation in tumor number, sites and accrual of new lesions [1,2]. While some patients have developed one BCC only, a proportion of patients is affected multiple times by new primary tumor. Further, although most patients demonstrate a single lesion at each presentation, others may suffer from many tumor clusters at different locations [1,2]. The rate and extent to which this occurs is quite unclear. In clinical practice, it would be useful to predict the probability for additional new BCC development in the patients who were affected by a first initial lesion. Information on the frequency and timing of these subsequent BCCs may be crucial for adequate follow-up care. A recent meta-analysis showed that approximately 29% of patients with a first BCC will develop at least one more lesion in their lifetime [3]. Another previous study estimated that 5-year risk for further BCC development in relation to number of prior BCC is rising as follows: 27% in 1 BCC, 49% in 2 BCCs, 68% in 3 BCCs, 73% in 4–5 BCCs, 78% in 6–9 BCCs, and 90% in ≥ 10 BCCs [4]. However, these data cannot be universally accepted and are insufficient for reliable individual prediction in dermatological practice. The main risk factors for sporadic BCC include excessive exposure to sunlight,

age, male gender, phenotypic characteristics and genetic predisposition. In contrast, the risk factor profile of those individuals who develop many subsequent BCCs during their life is less documented [5,6]. Moreover, a recent study gives evidence that the risk factor profile for a second BCC differs from the first BCC [6].

In the current study, we analyzed a proportion of patients with multiple cutaneous BCCs in the cohort of pathology report-confirmed cases of BCC at our institution. Also, we investigated clinico-pathological differences between individuals suffering from multiple BCC lesions and patients with only a single tumor.

Material and methods

We retrospectively reviewed all consecutive patients with BCCs of the skin who were histologically diagnosed at the Department of Pathology at the Faculty Hospital in Žilina from January 2007 through December 2016. All participants were registered in the Pathology Archive Computer Program (PACP), from which required histopathological data were extracted. Baseline clinical data needed for the study were obtained from the medical records. To our knowledge, one man suffered from genetically verified Gorlin-Goltz syndrome, that is well-known for its susceptibility to multiple BCCs development [7,8]. Relapsing tumors, as well as subsequent

re-excisions after inadequate tumor removal, were excluded from the study because they did not represent a primary lesions. A presence of ≥ 2 primary tumors in a single patient already included in the file was considered BCC multiplicity (multiple BCC subgroup). When a patient had only one primary BCC registered in the PACP, the case was assigned to single BCC subgroup. Biopsy samples were obtained from a variety of clinical departments (mostly surgery, dermatology, otorhinolaryngology and ophthalmology) at our hospital. Biopsy material was fixed in buffered formalin, embedded in paraffin blocks and stained with hematoxylin and eosin. If necessary, immunohistochemical staining methods were also applied. The histopathological classification of BCC subtypes was done using the latest World Health Organization classification system of skin cancers [9]. Further, all the cases were simply categorized into non-aggressive and aggressive histologic phenotypes, according to our previous paper [10]. Briefly, while the infiltrative (morpheaform), micronodular and metatypical BCC subtypes were classified as aggressive-growth phenotypes, all others were considered to be indolent. Data were collected in a databank, using the SPSS Statistics software. For the statistical analysis, chi-square test was employed and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Study population and histopathological data

A cohort of 899 patients with a total of 1,239 histologically proven primary BCCs were assessed. Among them, 467 (51.9%) were females and 432 (48.1%) were males resulting in male/female ratio of 1 : 1.08. The average age of participants was 70.4 years without an apparent difference between males (69.8 years) and females (70.4 years). Age ranged from 27 to 97 years and most cases (969; 78.2%) involved patients older than 60 years. The number of pathology report-confirmed lesions per patient ranged from 1 to 17, with a mean of 1.3 and a median of 1. Topographic distribution of BCCs was as follows: head and neck (852 cases; 68.8%), trunk (268 cases; 21.6%), upper extremities (86 cases; 6.9%) and lower extremities (33 cases; 2.7%). The three most frequent histologic subtypes present were nodular (500 cases; 40.3%), mixed nodular-infiltrative (244 cases; 19.7%) and superficial (164 cases; 13.2%). Infiltrative BCC comprised 99 cases (8.0%).

Single vs. multiple BCC presentation

Of all the 899 patients who entered the study, 728 (81.0%) had single BCC and 171 (19.0%) had multiple BCCs. In the second subgroup, 84 people (49.1%) were diagnosed with at least two or more BCCs on the same date. A man suffering from Gorlin-Goltz syndrome was found to have a total of 11 primary lesions. He was 35 years old at the time of the last BCC diagnosis. We have confirmed apparent differences in several clinicopathological parameters between the single and multiple BCC subgroups, summarized in Tab. 1. Multiple BCCs occurred more frequently in men than women ($p = 0.01$) attaining a statistical significance. Mean number of tumors per patient was 1.5 in males and 1.2 in females. Among participants with multiple BCC manifestation, we found a steady increase of the male-to-female ratio with rising tumor number per individual (Tab. 2). While this ratio was nearly equal in the set of patients having two lesions, it reached value of 7 : 1 in the set of members manifesting ≥ 7 primary tu-

Tab. 1. General clinicopathological characteristics of patients with single and multiple BCCs in our study file.

Parameter	Single BCC subgroup	Multiple BCC subgroup
number of patients		
• male (M)	334*	98*
• female (F)	394*	73*
M/F ratio	1 : 1.17	1.34 : 1
number of tumors	728	511
tumor location		
• head (facial part)	348 (47.8%)*	169 (33.1%)*
• head (extrafacial part)	159 (21.9%)	131 (25.6%)
• neck	25 (3.4%)	20 (3.9%)
• trunk	136 (18.7%)*	132 (25.8%)*
• upper extremities	38 (5.2%)*	48 (9.4%)*
• lower extremities	22 (3.0%)	11 (2.2%)
main histological BCC subtype		
• superficial	66 (9.0%)*	98 (19.2%)*
• nodular	309 (42.4%)	191 (37.4%)
• infiltrative	59 (8.1%)	40 (7.8%)
histological BCC phenotype		
• non-aggressive	471 (64.7%)*	364 (71.2%)*
• aggressive	257 (35.3%)*	147 (28.8%)*

BCC – basal cell carcinoma
*indicate statistical significance

Tab. 2. Proportion of all 171 patients with multiple BCCs regarding gender and number of tumors per individual.

	Number of patients	Male (M)	Female (F)	M/F ratio
2 BCC	105 (61.4%)	55	50	1.1/1
3–4 BCC	50 (29.2%)	30	20	1.5/1
5–6 BCC	8 (4.7%)	6	2	3/1
≥ 7 BCC	8 (4.7%)	7	1	7/1

BCC – basal cell carcinoma

mors. There was a strong correlation regarding tumor topographic distribution. Compared to single BCC patient cohort, in the multiple BCC subgroup, the tumors were found more commonly in the trunk ($p < 0.0001$) and upper limbs ($p = 0.02$) and vice versa, much less frequently in the face ($p < 0.0001$). Among 171 patients having ≥ 2 BCCs, 29 subjects (17.0%) had truncal lesions only and 100 (58.4%) subjects had all lesions pre-

sent explicitly in the extratruncal sites. Within these two subsets, male gender was more prone to have solely truncal tumors (Tab. 3). Histologically, in multiple BCC subgroup, tumors included the superficial subtype much more commonly ($p < 0.0001$). Although no statistical significance was found among all other histologic subtypes, there was a positive correlation ($p < 0.02$) between the non-aggressive histologic pheno-

Tab. 3. Gender distribution of patients having multiple BCCs divided into “truncal lesions only” and “extratruncal lesions only” categories.

Remaining cases comprising a simultaneous occurrence of both, truncal and extratruncal lesions in a single individual are not included in table.

	Male (M)	Female (F)	M/F ratio
truncal lesions only	18	11	1.63/1
extratruncal lesions only	49	51	1/1.04

BCC – basal cell carcinoma

type of BCC and multiple tumor presentation on the one hand, and the aggressive histologic phenotype of BCC and a single tumor occurrence on the other.

Discussion

Currently, BCC of the skin is the most common malignancy in humans. In fact, it represents a heterogeneous group of tumors with variable clinical behavior and histomorphology [11]. Many patients are prone to developing multiple primary lesions at different body sites. As a result, the incidence of persons affected by BCC probably underestimates the true incidence of this neoplasia due to the common occurrence of multiple primary lesions within individuals [12]. In the literature, the percentage of patients with more than one primary BCC varied from 12% to 46% [2,5,6,12–16] and mean number of tumors per individual ranged from 1.5 to 1.9 [15,17]. This variability is due to several factors, such as the total number of participants, follow-up periods and active surveillance. In our retrospective analysis, 19% of all 899 patients with biopsy report-confirmed cutaneous BCC registered in our pathology database had $\geq$ primary lesions, and the mean number of tumors per individual was 1.3. These values seem to be slightly lower compared with the studies mentioned above. However, we only aimed to determine a proportion of the individuals with multiple BCCs in defined cohorts of patients without their precise follow-up. We realize that it is a crucial limitation of the study, since we could assess only data that were available within our pathology database. Further, we may have missed BCC diagnoses that

were not made based on histopathology, leading to misclassification bias, although we suppose that such cases comprised a very small percentage.

The risk factor profile of the individuals who develop repeated new BCCs during their life is relatively poorly elucidated. The results of several previous studies suggested that the key predisposing factors for multiple BCC development include younger age and superficial BCC subtype at the time of the first diagnosis [5,6,18], red hair phenotype [5], initial or frequent tumor location in the trunk [1,4,5,6,18] or the upper extremities [5] and clinical manifestation with tumor clusters [2]. Further, some studies [12,16,17] have shown that men have higher risk of developing multiple BCCs than women. On contrary, Mantese et al. did not find statistically significant difference between genders regarding the number of lesions [15].

It seems very unlikely that the differences between single vs multiple BCC development result from different UVR exposure patterns solely. Some authorities [1,2] believe that this reflects the heterogeneity of the BCC case group, faster tumor accrual and initial cluster presentation may suggest reduced effectiveness in immune surveillance. However, the genetic factors and individual characteristics associated with susceptibility to this cancer are still unclear. Even the question on clonality of neoplastic cells in persons suffering from multiple BCC has not been clarified until now. The results of some authors [19] suggested that their origin is polyclonal and may not arise from the same progenitor cell. However, another molecular study [20] contradicts such hypothesis.

Several clinicopathological differences exist depending on whether the patients have single or multiple BCCs during their lifetime. We have found that patients with multiple BCC lesions showed a higher prevalence of male gender. In addition, while there was nearly an equal proportion of men and women in the subset of members with two BCCs, the male-to-female ratio continuously increased with the number of additional lesions. These findings suggest that men are more prone to develop a larger number of BCCs than women, corroborating observations from some previous studies [12,16,17]. Further, we confirmed that in the subgroup of patients with multiple BCCs, the tumors developed more frequently in the back and upper limbs and vice versa, much less frequently in the face. Histologically, these BCCs more commonly consisted of the superficial subtype and less commonly of the nodular and the infiltrative ones. These data are consistent with the results published by Kiiski et al. [5]. Of note, Kiiski et al. [5] observed no associations between both, single vs multiple BCC subgroups and cumulative UVR exposure during one's lifetime. Another recent study [6] demonstrated that no significant influence was found for phenotype status and UVR-related characteristic on the development of a second BCC after a prior one. We are not able to comment on those findings, since we do not have sufficient information on phenotype and lifetime behavior of the patients and our work has not been focused on this topic.

In conclusion, BCC multiplicity is a frequent finding in a routine dermatological practice. Our analysis shows that clinicopathological features associated with multiple BCC manifestations include male gender, tumor location in the trunk and upper extremities and superficial histologic subtype. Since identifying which patients will most probably manifest multiple lesions throughout life allows earlier removal of new lesions with reduced morbidity, focusing on this risk profile may be beneficial for clinical screening and may help clinicians in the selection of individuals, who should be followed-up more closely.

Acknowledgments

The authors wish to thank MUDr. Zacharová Olga and MUDr. Pokorný Dušan for their educational support.

References

1. Ramachandran S, Fryer AA, Smith A et al. Cutaneous basal cell carcinomas: distinct host factors are associated with the development of tumors on the trunk and on the head and neck. *Cancer* 2001; 92(2): 354–358.
2. Ramachandran S, Fryer AA, Smith AG et al. Basal cell carcinoma: tumor clustering is associated with increased accrual in high risk subgroups. *Cancer* 2000; 89(5): 1012–1018.
3. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR et al. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49(10): 2365–2375. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.010.
4. Karagas MR, Greenberg ER. Unresolved issues in the epidemiology of basal cell and squamous cell skin cancer. In: Mukhtar H (ed). *Skin Cancer: Mechanisms and Human Relevance*. Boca Raton: CRC Press 1995: 79–86.
5. Kiiski V, de Vries E, Flohil SC et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 2010; 146(8): 848–855. doi: 10.1001/archdermatol.2010.155.
6. Verkouteren JA, Smedinga H, Steyerberg EW et al. Predicting the risk of a second basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2015; 135(11): 2649–2656. doi: 10.1038/jid.2015.244.
7. Plevová P, Krutílková V, Puchmajerová A et al. Gorlinův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S34–S35.
8. Plevová P, Šilhánová E, Foretová L. Vzácné hereditární syndromy s vyšším rizikem vzniku nádorů. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): S68–S75.
9. LeBoit P, Burg G, Weedon D et al. *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon: IARC Press 2006: 355.
10. Bartos V, Adamicová K, Kullová M et al. Comparison of histological types of primary and subsequent relapsing basal cell carcinomas of the skin. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 262–266.
11. Bartoš V, Adamicová K, Kullová M et al. Basal cell carcinoma of the skin – biological behaviour of the tumor and a review of the most important molecular predictors of disease progression in pathological practice. *Klin Onkol* 2011; 24(1): 8–17.
12. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol* 2009; 129(2): 232–238. doi: 10.1038/jid.2008.234.
13. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK et al. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. *New Hampshire Skin Cancer Study Group. Int J Cancer* 1999; 81(4): 555–559.
14. Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. *Int J Dermatol* 2002; 41(10): 652–658.
15. Mantese OA, Gomides AD, Berbert VC et al. Basal cell carcinoma – analysis of 300 cases observed in Uberlândia – MG, Brazil. *An Bras Dermatol* 2006; 81(2): 136–142.
16. Flohil SC, Koljenović S, de Haas ER et al. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in Netherlands. *Br J Dermatol* 2011; 165(4): 874–881. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10488.x.
17. Souza CF, Thomé EP, Menegotto PF et al. Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retrospective study of 1042 lesions. *An Bras Dermatol* 2011; 86(2): 272–277.
18. Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J et al. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(3 Pt 1): 468–473.
19. Heitzer E, Quhenberger F, Wolf P. Polyclonality of multiple sporadic basal cell carcinomas. *J Invest Dermatol* 2009; 129(6): 1586–1589. doi: 10.1038/jid.2008.411.
20. Shulman O, Laitman Y, Vilan A et al. Monoclonal origin of anatomically distinct basal cell carcinomas. *J Invest Dermatol* 2006; 126(3): 676–679.

Karcinom prsu u mladých žen – korelace klinických, histomorfologických a molekulárně-genetických nálezů karcinomu prsu u žen mladších 35 let

Breast Cancer in Young Women – Correlation of Clinical Histomorphological, and Molecular-genetic Features of Breast Carcinoma in Women Younger than 35 Years of Age

Metelková A.¹, Skálová A.^{2,3}, Fínek J.¹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

³ Biopstická laboratoř s. r. o., Plzeň

Souhrn

Východiska: Karcinom prsu je celosvětově nejčastější ženskou malignitou. Pro ženy premenopauzální, obzvláště ve velmi nízkém věku do 35 let, přináší toto onemocnění velké riziko – mívá agresivnější chování a horší prognózu. **Soubor pacientů a metody:** Skupinu pacientek v naší retrospektivní studii tvořilo 356 žen do 35 let věku, kterým byl v letech 2006–2015 diagnostikován invazivní karcinom prsu. Z této základní kohorty jsme vybrali 92 nemocných, které byly léčeny na Onkologické a radioterapeutické klinice FN Plzeň. Kontrolní skupinu tvořilo 100 postmenopauzálních žen nad 65 let v době stanovení diagnózy invazivního karcinomu prsu. Srovnali jsme prognostické a prediktivní indikátory, léčbu a průběh onemocnění v obou skupinách. **Výsledky:** U mladých pacientek byla častěji přítomna overexprese proteinu HER2/neu, nádory měly častěji triple negativní imunoprofil a bazaloidní fenotyp, byly hůře diferencované. Naopak prognosticky příznivější typy karcinomu nebyly v této skupině tak časté. Co se týče průběhu onemocnění, i zde výsledky hovoří v neprospěch pacientek nízkého věku – méně pacientek dosáhlo remise onemocnění, více bylo zaznamenáno případů generalizace nemoci i počtu úmrtí. **Závěr:** Incidence invazivního karcinomu prsu u mladých žen je nízká, představuje kolem 2 % ze všech případů, tato skupina nemocných je však prognosticky velmi významná. Karcinomy v takto mladém věku bývají agresivnější a častěji bývají zastoupeny prognosticky nepříznivější typy karcinomu, jako triple negativní nebo bazaloidní. Výsledky naší retrospektivní studie tento předpoklad potvrzují. Karcinomy prsu u mladých žen navíc bývají častěji způsobeny genetickou predispozicí (vrozené mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2* a v dalších).

Klíčová slova

karcinom prsu – mladé ženy – triple negativní karcinom prsu – *BRCA* mutace – bazaloidní – tumor supresorové geny

Studie byla zčásti podpořena grantem Univerzity Karlovy pro Specifický studentský výzkum č. projektu SVV-2016-260 282.

This work was partially supported by the Charles University research fund (project number SVV-2016-260 282).

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. Alena Metelková
Onkologická a radioterapeutická
klinika LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: metelkovaa@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 1. 2017

Přijato/Accepted: 15. 3. 2017

doi: 10.14735/amko2017202

Summary

Background: Worldwide, breast cancer is the leading type of malignancy in women. For premenopausal women, the disease brings much higher risk as it is usually more aggressive with worse prognosis. **Patients and Methods:** In this retrospective study, 92 women treated at the Department of Oncology and Radiotherapy in Pilsen were selected from a basic cohort of 356 women under 35 years of age with breast cancer who were diagnosed between 2006 and 2015. The control group comprised 100 postmenopausal women over 65 years of age who were treated for invasive breast cancer. **Results:** Overexpression of HER2/neu protein and a triple-negative immunoprofile and basal-like phenotype of cancer were more frequently seen in the women under 35 years of age. In addition, malignant cells were poorly differentiated and more aggressive, and prognostically favourable types were not often seen, in these women. In terms of the course of disease, the outcome was worse for the younger patients, and complete remission was reached less frequently and more cases of advanced disease and death due to the malignancy were detected. **Conclusion:** The incidence of invasive breast cancer in young women is low, representing around 2% of all cases of the disease, but this group of patients is prognostically very important. The cancers at such a young age are usually more aggressive (higher mitotic activity and higher grade), and prognostically worse types, such as triple-negative or basal-like, are seen significantly more often in younger patients. This retrospective study confirmed this premise. Moreover, breast cancer in young women is more often associated with genetic predisposition (e.g., hereditary mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes) than in older women.

Key words

breast cancer – young women – triple negative breast cancer – *BRCA* mutation – basal-like – tumor-suppressor genes

Východiska

Karcinom prsu představuje nejčastější malignitu u žen ve většině vyspělých zemí světa. Incidence onemocnění je v ČR stále na vzestupu, za posledních 25 let vzrostla téměř dvojnásobně. Karcinom prsu je chronické onemocnění s dlouhodobým mnohaletým průběhem. Nejnovější epidemiologická data Národního onkologického registru (NOR) potvrzují, že zhoubný novo-

tvár prsu je v ČR nejčastějším maligním onemocněním žen a jeho incidence trvale výrazně roste [1]. Poslední data z NOR jsou z roku 2014, kdy bylo hlášeno 7 008 nově diagnostikovaných nádorů prsu, ve stejném roce na toto onemocnění zemřelo 1 940 pacientů. Více než 80 % patientek onemocní v 5.–7. deceniu. Vrchol incidence karcinomu prsu se pohybuje kolem 65. roku života, karcinom prsu u žen mladších než 35 let

představuje přibližně 2 % nově diagnostikovaných případů. Na řadě onkologických pracovišť je pozorován spolu se zvyšujícím se počtem nemocných s karcinomem prsu i čtenější zachyt onemocnění ve skupině mladých žen (ve věku 35 let a méně). Zda se incidence zhoubných nádorů prsu v populaci mladých žen v ČR skutečně zvyšuje, nebylo dosud doloženo s jistotou [1]. Spíše se zdá, že nárůst počtu nově diagnostikovaných karcinomů prsu se týká pouze věkových skupin žen nad 50 let a u žen mladších 35 let je incidence relativně stabilní [2].

Z hlediska epidemiologie nejde v ČR o problém, ale karcinom prsu u mladých žen představuje specifickou a prognosticky závažnou podskupinu nádorových onemocnění, vyžadující nadstandardní postupy v diagnosticko-léčebné praxi. I když je prevalence karcinomu prsu u mladých žen nízká, mladý věk je nepříznivým prognostickým faktorem [3–7]. Incidence karcinomu prsu u mladých žen je sice relativně nízká, ale důsledky této nemoci jsou v této věkové kategorii významné. Průběh onemocnění je podstatně rychlejší a závažnější než u starších žen. Karcinomy prsu u mladých žen jsou většinou agresivní a prognosticky nepříznivé s časným rozvojem vzdálených metastáz do mozku a do plic, kratší celkovou dobou přežití a přežitím bez příznaků nemoci [7–8]. U mladých žen se častěji vyskytují hereditární karcinomy (*BRCA* mutace) [9], karcinomy jsou méně

Tab. 1. Počty žen s karcinomem prsu (C50) diagnostikovaných v období 1. 1. 2006 až 31. 12. 2015 v Biopstické laboratoři a Šiklové ústavu patologie, LF UK a FN Plzeň.

Rok	Ročník narození pacientky	Celkový počet vyšetření žen s C50 v roce	Počet nových dg. C50 v roce	Počet žen C50 do 35 let v roce*	% mladých žen s C50 z celkového počtu
2006	1971+	1 492	1 297	23/22	1,7
2007	1972+	1 620	1 422	25	1,8
2008	1973+	1 585	1 381	25/23	1,7
2009	1974+	2 257	1 406	39/28	2,0
2010	1975+	4 214	1 795	117/68	3,7
2011	1976+	4 144	1 691	75/34	2,0
2012	1977+	4 105	1 695	109/46	2,7
2013	1978+	4 664	1 913	97/43	2,2
2014	1979+	4 961	1 897	51/24	1,3
2015	1980+	4 499	1 797	97/43	2,4
	Celkem	33 541	16 294	658/356	2,2

*Celkový počet vyšetření u mladých žen s C50/nově diagnostikované případy C50 u mladých žen.

diferencované, častěji grade 3, a mají častěji bazaloidní [10] nebo triple negativní profil (ER/PR negativní a HER2/neu negativní) [11]. U mladých žen je také významně vyšší podíl HER2/neu pozitivních karcinomů prsu (17–25 %) oproti celkové frekvenci ve všech věkových kategoriích (kolem 10 %) [12]. Také je vyšší podíl pacientek s primo-diagnózou v pozdějších stadiích (III a IV) než u žen starších. Zaznamenány jsou též častější recidivy [13]. Zčásti může být nepříznivá prognóza způsobena pozdním odhalením karcinomu, kdy se nádorové onemocnění u mladých žen nepředpokládá, ale obecně nejsou důvody této věkové závislosti přesně ve všech aspektech vysvětlené a vycházejí zcela zřejmě z biologické povahy nádorů.

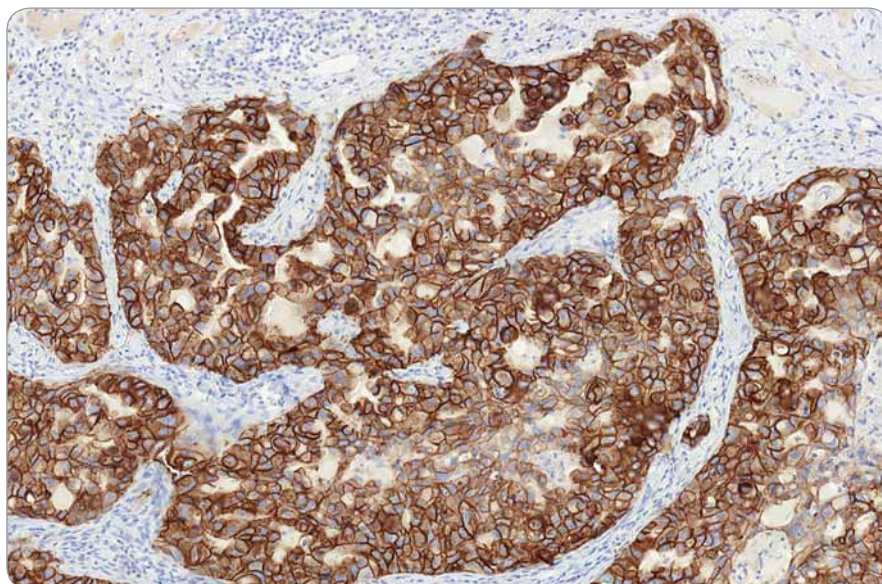
Soubor pacientek a metody

Retrospektivní studie vychází ze souboru celkem 16 294 pacientek, u kterých byl v letech 2006–2015 primárně diagnostikován karcinom prsu (C50). Histologická diagnóza vč. vyšetření prediktivních markerů byla stanovena v Biopstické laboratoři v Plzni a v Šiklově ústavu patologie, LF UK a FN Plzeň. Celkem u 356 pacientek (2,2 %) byla v uvedeném období stanovena diagnóza karcinomu prsu ve věku nižším než 35 let. Počty pacientek v jednotlivých letech 10letého období sledování jsou v detailu uvedeny v tab. 1. Náš vlastní soubor zahrnuje celkem 92 pacientek s diagnózou C50 ve věku 35 let a méně, které onemocněly ve sledovaném období 2006–2015 a byly nebo jsou léčeny na Onkologické a radioterapeutické klinice LF UK a FN Plzeň (ORAK). Jako kontrolní soubor slouží sestava náhodně vybraných postmenopauzálních pacientek léčených na ORAK, u nichž byla ve stejném časovém období let 2006–2015 stanovena diagnóza C50 ve věku 65 let a vyšším. Kontrolní soubor sloužil ke srovnání zastoupení jednotlivých molekulárních typů karcinomu, přítomnosti prognostických a prediktivních faktorů, srovnání léčby a následného průběhu onemocnění. Srovnáním se souborem postmenopauzálních pacientek můžeme sledovat odlišnosti v charakteristice a průběhu karcinomu prsu, který se manifestuje před nástupem menopauzy.

Tab. 2. Detaily imunohistochemické analýzy vybraných prognostických a prediktivních markerů karcinomu prsu.

Primární protilátka	Klon/zdroj protilátky	Ředění	Odkrytí epitopu antigenu
ER	SP1/Ventana	RTU	CC1(pH 8,6), 36 min, 95 °C
PR	1E2/Ventana	RTU	CC1(pH 8,6), 36 min, 95 °C
HER2/neu	4B5/Ventana	RTU	CC1(pH 8,6), 64 min, 95 °C
MIB1/Ki67	30-9/Ventana	RTU	CC1(pH 8,6), 64 min, 95 °C
CK5/6	D5/16 B4/Dako	1 : 50	CC1(pH 8,6), 36 min, 95 °C

ER – estrogenní receptor, PR – progesteronový receptor, RTU – ready to use, CC1 – cell conditioning 1, MIB1/Ki67 – index proliferační aktivity, CD5/6 – cytokeratin 5/6



Obr. 1. Silná pozitivní úplná membránová reakce ve více než 10 % buněk byla hodnocena jako silná nadměrná exprese HER2/neu (skóre 3+).

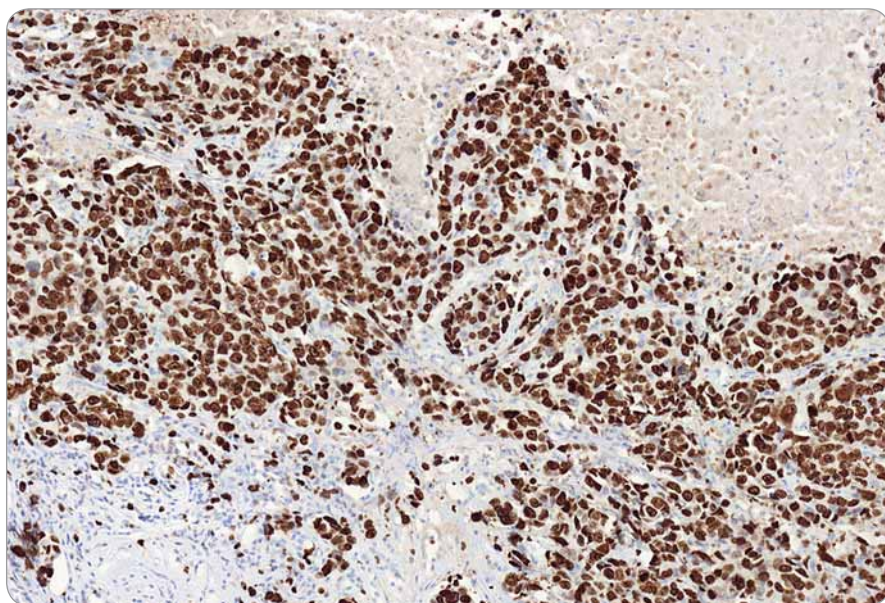
Imunohistochemické vyšetření hormonálních receptorů, exprese HER2/neu a proliferační aktivity

Pro imunohistochemické vyšetření byly použity parafinové řezy ve formalinu fixované a rutinně zpracované tkáně, 4 µm silné, natažené na silanizovaná skla (3-aminopropyltriethoxy-silane, Sigma, St. Louis, MO). Řezy byly rutinním způsobem odparafinovány v xylolu a rehydratovány sestupnou řadou etanolu (od 100 do 70 %). Oživení antigenity tkáně (antigen retrieval) bylo provedeno zahříváním řezů v 0,01 mol/l roztoku citrátového pufru (pH 6,0) v mikrovlnné troubě Micromed TTmega po dobu 40 min. Endogenní peroxidázu blokovalo ponořením řezů v 3% roztoku peroxidu vodíku

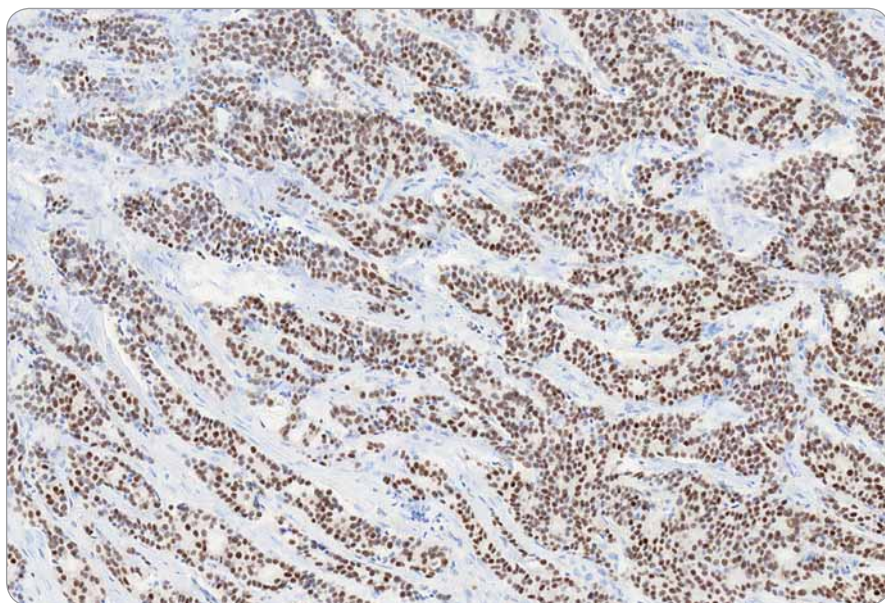
v absolutním metanolu po dobu 5 min. Řezy byly následně inkubovány s primární protilátkou v autostaineru LabVision po dobu 60 min (tab. 2). K zviditelnění proběhlé imunohistochemické reakce byl použit supersenzitivní vizualizační komplex streptavidin-biotin-peroxidáza (Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK) a 3-3'-diaminobenzidine (Sigma) jako chromogen. Nakonec byly řezy lehce dobarveny Mayerovým hematoxylinem. Pro každé vyšetření jsme použili příslušné pozitivní a negativní kontroly.

Interpretace imunohistochemických výsledků

Preparáty byly hodnoceny podle dříve publikovaných standardních krité-



Obr. 2. Index proliferační aktivity nádorové populace odpovídá procentu jader karcinomových buněk pozitivních s MIB1 protilátkou.



Obr. 3. Pozitivní exprese estrogenních receptorů v karcinomu prsu.

rií doporučených k detekci exprese HER2/neu [14–16]. Negativní případy (skóre 0) vykazovaly částečnou slabou membránovou pozitivitu v méně než 10 % buněk nebo byly zcela bez prokazatelné reakce v membránách. Negativní případy (skóre 1+) prokazovaly částečnou slabou pozitivní membránovou reakci ve více než 10 % buněk. Slabá nadměrná exprese (skóre 2+) byla diagnostikována v případech se slabou až středně silnou pozitivní membránovou

reakcí ve více než 10 % buněk, přičemž pozitivní reakce byla patrná v celé buněčné membráně. Silná pozitivní úplná membránová reakce ve více než 10 % buněk byla hodnocena jako silná nadměrná exprese (skóre 3+) (obr. 1).

Index proliferační aktivity nádorové populace odpovídá procentu jader karcinomových buněk pozitivních s MIB1 protilátkou. MIB1 pozitivní jádra byla počítána v mikroskopu Olympus BX50 vybaveném speciálním objektivem

(zvětšení 40×) s vestavěnou mřížkou za pomoci hematologického mechanického kvantifikátoru vždy ve 20 náhodně vybraných histologických polích tak, aby celkový počet hodnocených jader byl nejméně 1 000 (obr. 2).

Imunohistochemické vyšetření a hodnocení výsledků ER/PR vychází z doporučených postupů [17,18]. Pozitivním výsledkem je jaderná exprese ve více než 1 % nádorových buněk (obr. 3).

In situ hybridizační metody na průkaz HER2/neu antigenu

U všech karcinomů s pozitivní imunohistochemickou expresí HER2/neu (skóre 2+ a 3+) byl výsledek doplněn a ověřen před léčbou vyšetřením amplifikace genu *HER2/neu* metodou fluorescenční *in situ* hybridizace. Při absenci hormonálních receptorů v buňkách karcinomu prsu pro možnost diskordantního fenotypu byla amplifikace genu *HER2/neu* studována *in situ* hybridizační metodou i v případech imunohistochemicky negativních (skóre 0 a 1+) [19]. Výsledky těchto vyšetření jsou souhrnně uvedeny v tab. 3.

Výsledky

Ve sledovaném 10letém období mezi roky 2006 a 2015 bylo v Biopstické laboratoři, s.r.o., v Plzni celkem nově diagnostikováno 16 294 karcinomů prsu. Celkem 356 nových případů karcinomu prsu ve skupině mladých žen (do 35 let věku vč.) reprezentuje 2,2 % z celkového počtu za sledované období. V souboru 92 mladých žen (věk v době stanovení diagnózy 35 let a méně) s diagnózou C50, které byly a jsou léčeny na ORAK, celkem 51 pacientek onemocnělo karcinomem, který nevykazoval žádné známky exprese estrogenních (ER) ani progesteronových (PR) hormonálních receptorů (55 %). U 32 pacientek jsme prokázali imuno-overexpresi HER2/neu proteinu a amplifikaci *HER2/neu* genu, což představuje 35 % v uvedeném souboru. Triple negativní imunoprofil (absence obou hormonálních receptorů, ER/PR i HER2/neu) jsme zaznamenali u 30 nemocných (33 %). Bazaloidní fenotyp byl imunohistochemicky prokázán v 18 případech a rysy medulárního karcinomu zmíněny 10×. Ve stejném časovém období bylo na

Tab. 3. Výsledky imunohistochemického vyšetření a FISH/SISH HER2/neu u mladých žen a v kontrolní skupině žen starších 65 let.

Profil/marker	Ženy s C50 ≤ 35 let	%	Ženy s C50 ≥ 65 let	%
ER+/PR+	41/92	45	81/100	81
ER-/PR- (ER+/PR- nebo ER-/PR+)	51/92	55	20/100	20
triple negativní (ER/PR/HER2-)	30/92	33	8/100	8
ER+/PR+/HER2/neu-	28	31	69/100	69
ER+/PR+/HER2/neu+	13/92	14	12/100	12
HER2/neu amplifikovaný (FISH nebo SISH)	32/92	35	18/100	18
HER2/status negativní (IHC a ISH metody)	60/92	65	83/100	83
MIB1 index ≤ 20 %	23/92	25	68/100	68
MIB1 index 20–30	14/92	15	15/100	15
MIB1 index ≥ 30 %	55/92	60	18/100	18
grade 1	15/92	16	40/100	40
grade 2	34/92	37	50/100	50
grade 3	43/92	47	11/100	11

FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace, SISH – silver *in situ* hybridizace, IHC – imunohistochemické, ER – estrogenní receptor, PR – progesteronový receptor

ORAK léčeno 100 patientek s karcinomem prsu, které byly v době diagnózy starší 65 let. V kontrolní skupině žen starších 65 let v době diagnózy vykazovalo pozitivní hormonální status (ER+/PR+) 81 pacientek/100 (81 %). Nadměrná exprese a/nebo amplifikace HER2/neu byla prokázána pouze u 18 starších žen, což představuje 18 %. Triple negativní fenotyp se našel v kontrolní skupině pouze u 8 %. Výsledky imunohistochemického vyšetření a *in situ* hybridizačních metod k průkazu výše uvedených prognostických a prediktivních markerů u mladých žen a v kontrolní skupině jsou v přehledu uvedeny v tab. 3. Vysoká proliferativní aktivita s MIB1 indexem vyšším než 30 % byla stanovena u 60 % mladých žen v porovnání s 18 % žen v kontrolní skupině. Naproti tomu dobře a středně diferencované karcinomy (grade 1 a 2) se ukázaly daleko častější v kontrolní skupině (90 %) než ve skupině žen mladších 35 let (53 %) (tab. 3).

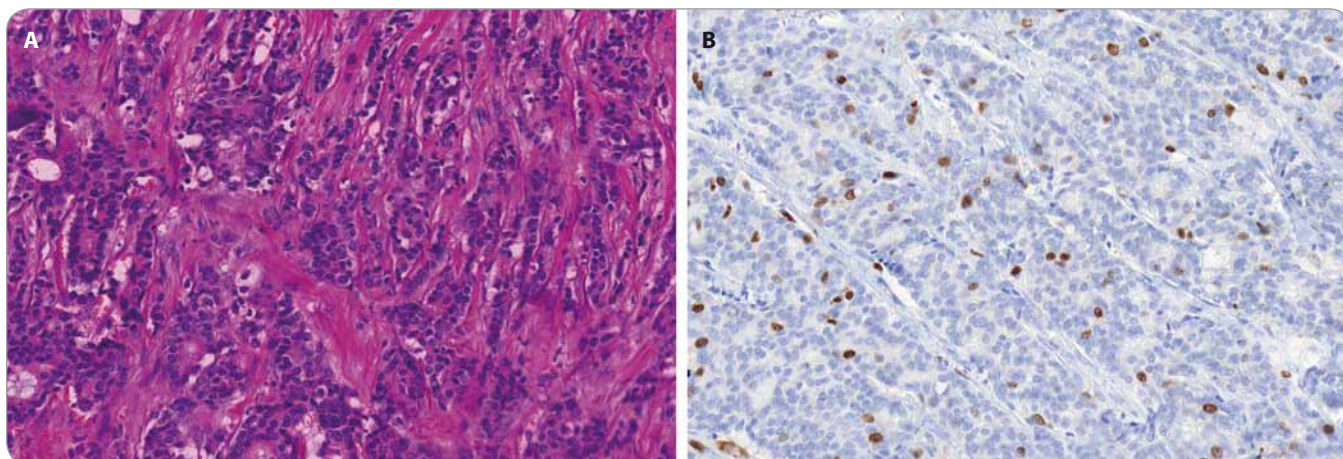
Imunohistochemická analýza ER/PR, index proliferativní aktivity (MIB1 index), a HER2/neu status (imunohistochemicky a *in situ* hybridizačními metodami) byly využity ke stanovení zástupného molekulárního profilu karcinomů prsu ve skupině žen ≤ 35 let a ≥ 65 let [20,21]. Výsledky v korelaci s klinickým prů-

Tab. 4. Stav mizních uzlin v době diagnózy (N) a průběhu onemocnění mladých žen ≤ 35 let a v kontrolní skupině žen ≥ 65 let.

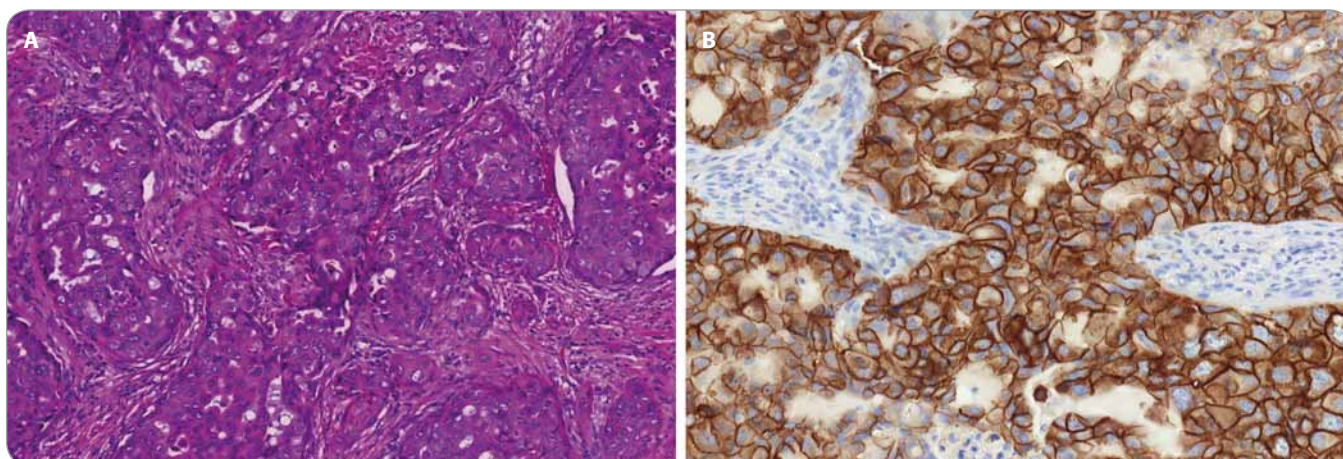
	Ženy s C50 ≤ 35 let počet/%	Ženy s C50 ≥ 65 let počet = %
N0	42/45,6	54
N1	45/48,9	42
Nx	5/5,4	4
kompletní remise	69/75	83
přítomnost vzdálených metastáz (M1)	18/19,6	13
již v době diagnózy	4/4,3	5
recidiva	5/5,4	4
úmrtí v souvislosti s C50	15/16,3	12
úmrtí z jiné příčiny	0	5
Celkem	92/100	100

během jsou uvedeny v tab. 4. Luminální typ A charakterizuje pozitivní exprese ER/PR, nízká proliferativní aktivita s MIB1 indexem ≤ 20 %, grade 1, a HER2/neu negativita (obr. 4). Luminální typ B je stanoven, pokud je karcinom ER pozitivní, PR pozitivní nebo negativní, proliferativní aktivita je středně vysoká s MIB1 indexem ≥ 20 %, grade 2 nebo 3, a je HER2 negativní. HER2/neu pozitivní profil charakterizuje overexpresi a am-

plifikace genu *HER2/neu* bez ohledu na prezenci či absenci hormonálních receptorů (obr. 5). Karcinom má triple negativní profil, pokud v nádorových buňkách chybí oba hormonální receptory i HER2/neu protein/gen. Zatímco prognosticky nejpriznivější luminální A profil byl nalezen u 62 % patientek kontrolní skupiny, ve skupině mladých žen to bylo pouze 16 případů (17 %). Naproti tomu zastoupení prognosticky méně přízni-



Obr. 4. Grade 1 duktální karcinom (A). Luminální typ A charakterizuje pozitivní exprese ER/PR, nízká proliferační aktivita s MIB1 indexem $\leq 20\%$ (B), grade 1, a HER2/neu negativita.



Obr. 5. Grade 3 duktální karcinom (A). HER2/neu pozitivní profil charakterizuje overexpresi a amplifikaci genu HER2/neu bez ohledu na prezenci či absenci hormonálních receptorů (B).

Tab. 5. Molekulární profil karcinomů u mladých žen ≤ 35 let a v kontrolní skupině žen ≥ 65 let.

Molekulární profil	Ženy s C50 ≤ 35 let počet/%	Ženy s C50 ≥ 65 let počet = %
luminální A	16/17	62
luminální B	14/15	13
HER2/neu+	32/35	18
triple negativní	30/33	8
Celkem	92/100	100

- luminální A: ER/PR+, proliferační aktivita s MIB1 indexem $\leq 20\%$, grade 1, HER2 negativní
- luminální B: ER/PR+, proliferační aktivita s MIB1 indexem $\geq 20\%$, grade 2 nebo 3, HER2 negativní
- HER2/neu+ profil: ER/PR+/-, ale HER2/neu+ (skóre 3+ a/nebo amplifikace genu HER2)
- triple negativní: ER/PR-, HER2/neu-

vých profilů bylo opačné, s větším procentem HER2/neu pozitivních a triple negativních karcinomů u mladých žen než v kontrolní skupině (tab. 5).

V našem souboru pacientek s manifestací karcinomu prsu před 35. rokem života bylo u 50 z nich (54 %) provedeno genetické vyšetření, většinou byla vyšetřena mutace v genech *BRCA1* nebo *BRCA2*. Genetická zátěž v podobě mutace genu *BRCA1* byla prokázána u 14 pacientek (28 %) a mutace genu *BRCA2* celkem u 2 pacientek (4 %), 34 nemocných mělo výsledek vyšetření negativní. Ženy kontrolní skupiny nebyly testovány. Pozitivní rodinná anamnéza, tedy diagnostikovaný karcinom prsu u pokrevních příbuzných I. a II. stupně (prarodiče, rodiče a sourozenci), byla zaznamenána u 37 z 92 mladých pacientek (40 %).

Průměrný věk mladých pacientek do 35 let činí 31,7 roku (v kontrolní skupině 70,6 roku) a medián 33 let (v kontrolním souboru 69 let). Negativní nález v lymfatických uzlinách (N0) v době diagnózy byl sledován častěji u žen z kontrolní skupiny (54 %), zatímco u mladých pacientek pouze u 45,6 % (tab. 4). Léčba pacientek obou sledovaných skupin probíhala na ORAK. Proto u nich bylo možno dohledat a sledovat průběh léčby a samotného onemocnění. Ve skupině žen do 35 let byla vstupně diagnostikována čtyři (4,3 %) pokročilá onemocnění s průkazem vzdálených metastáz (M1), v kontrolní skupině byly prokázány vzdálené metastázy onemocnění v době diagnózy celkem v 6 % případů. Ve skupině mladých pacientek s časným karcinomem prsu léčených adjuvantní či neoadjuvantní léčbou dle indikačních kritérií bylo dosaženo kompletní remise bez rozvoje recidivy onemocnění, celkem u 60 z 88 z nich (68 %). V kontrolní skupině postmenopauzálních žen dosáhlo remise onemocnění 82 z 94 primárně lokalizovaných onemocnění, tedy celých 87,2 %.

V obou skupinách adjuvantně léčených žen jsme sledovali dobu do recidivy/relapsu onemocnění. U 28 mladých žen (31,8 %) došlo v průběhu sledování k recidivě či relapsu onemocnění a průměrná doba do progresu činila 28,1 měsíce. V souboru starších žen byla podobná událost zaznamenána pouze u 12 z nich (12,8 %), průměrná doba do progresu tedy činila 38,3 měsíce.

Mortalita byla také vyšší u mladých pacientek. Pokročilý karcinom prsu byl příčinou úmrtí u 15 mladých pacientek (16,3 %) a 12 žen starších než 65 let (12 %) – dalších pět úmrtí v této skupině bylo jednoznačně způsobeno z jiných příčin (2× srdeční selhání, pokročilý ovariální karcinom, komplikace diabetu, maligní mezoteliom).

Při hodnocení rozdílu v molekulárním profilu nádorů mladých nemocných a nemocných v kontrolním souboru zaujme na první pohled rozdíl v relativním počtu prognosticky nejpříznivějších nádorů luminal A, který činí 17 vs. 62 % v neprospěch mladých nemocných, stejně tak poměr zastoupení triple ne-

gativních nádorů 33 vs. 8 % ve prospěch nádorů mladých žen. Pouhá tato čtyři relativní čísla jsou schopna významně osvětlit rozdílnou prognózu onemocnění mezi těmito dvěma věkovými skupinami žen a demonstrovat závažnost onemocnění karcinomem prsu u žen do 35 let věku.

Na základě studia genových expresních profilů nádorových buněk karcinomu prsu, dle kritérií publikovaných dříve [22–23], byly identifikovány čtyři základní skupiny karcinomu prsu, a to karcinomy luminalního typu A, s ER/PR expresí a negativním HER2/neu; luminalního typu B, s vyšší proliferací aktivitou, a/nebo s negativním PR; dále HER2/neu pozitivní karcinomy; a karcinom triple negativní s absencí ER/PR a HER2/neu. U mladých žen je vyšší podíl prognosticky nepříznivých histologických forem karcinomu, např. triple negativního karcinomu než u starších žen – v naší sestavě ve shodě s literárními údaji byl triple negativní karcinom prsu zastoupen u 33 % žen ≤ 35 let vs. 8 % u žen starších 65 let. Karcinom s overexpresí a amplifikací HER2/neu se v našem souboru vyskytl u 35 % mladých žen, u pacientek starších 65 let jen u 18 %.

U mladých žen je naopak výrazně nižší podíl low-grade karcinomů s pomalejší progresí. Karcinom grade 1 byl zachycen u 16 % mladých žen v porovnání se 40 % pacientek kontrolní skupiny. Naproti tomu karcinom grade 3 byl prokázán u 47 % našeho souboru žen mladších 35 let ve srovnání s 11% zastoupením u žen z kontrolní skupiny. Není pochyb o tom, že hormonálně dependentní karcinomy (ER+/PR+) se hojně vyskytují v obou porovnávaných věkových kategoriích, ale v naší skupině mladých žen představoval tento typ karcinomu 45 % případů, zatímco u žen starších 65 let byl podíl téměř dvojnásobný (tab. 3). V jedné recentní srovnávací studii se objevil názor, že estrogen pozitivní karcinomy u mladých žen představují biologicky odlišný typ karcinomu než u žen starších [24]. Naše zkušenost úplně tento názor nepodporuje, hormonálně dependentní karcinomy (ER+/PR+) se současnou expresí HER2/neu se vyskytovaly u mladých (14 %) a starších žen (12 %) téměř identicky (tab. 3).

Nádory prsu u mladých žen vznikají častěji v důsledku vrozené mutace v tumor-supresorových genech, především *BRCA1*

Velkou část skupiny mladých žen s karcinomem prsu představují ženy s předpokladem vyššího rizika genetické zátěže při vzniku onemocnění [25]. Genetická predispozice je způsobena především zárodečnými mutacemi v genech *BRCA1* a *BRCA2*, které zvyšují riziko karcinomu prsu až 10násobně. Je známo, že karcinomy prsu podmíněné mutacemi genů *BRCA1* a *BRCA2* jsou častěji grade 3 s vysokou proliferací aktivitou a vzácně vykazují overexpresi *HER2/neu* onkoproteinu, resp. amplifikaci *HER2/neu* genu. *BRCA1* karcinomy mohou mít mutace v *TP53* genu [26].

Karcinomy mladých žen mají častěji bazaloidní imunoprofil

Karcinomy s fenotypem bazálních buněk mají typicky high-grade morfolologii a vykazují agresivní klinický [27] průběh. Důležitou vlastností těchto karcinomů je současná negativita receptorů pro estrogeny a progesteron společně s absencí exprese proteinu HER2/neu, označovaná jako triple negativita. Bazaloidní karcinom byl jako jednotka nejdříve definován genovým expresním profilem [22–23], později byly popsány hlavní morfologické a imunohistochemické charakteristiky [28]. Jde o high-grade karcinom s četnými mitózami, ložisky geografických nekrotizací a vysokou proliferací aktivitou. Bazaloidní karcinom představuje morfologické spektrum, jehož charakteristickým rysem jsou solidní bohatě celulární ložiska bez žláznové diferenciace, doprovázená hojným lymfoidním infiltrátem ve stromatu (dříve označovaný jako atypický medulární karcinom). V imunoprofilu bazaloidního karcinomu dominuje exprese vysokomolekulárních cytokeratinů bazálních buněk, především cytokeratinů CK14 a CK5/6. Nádorové buňky exprimují i další markery bazaloidních/myoepiteliálních buněk, především p63 protein, vimentin a EGFR (epidermal growth factor receptor). Proliferační aktivita je zpravidla vysoká a velmi často chybí exprese ER/PR a HER2/neu.

Karcinomy mladých žen jsou častěji triple negativní nebo HER2 pozitivní

Triple negativní imunoprofil se nachází přibližně u 10–17 % karcinomů prsu. Je to heterogenní skupina, kterou charakterizuje absence hormonálních receptorů a HER2/neu overexprese, spektrum histomorfologických typů a variabilita prognózy [29]. U mladých žen mají triple negativní karcinomy téměř vždy podobu tzv. atypického medulárního nebo bazaloidního karcinomu a high-grade morfoloii, spojenou s vysokou proliferační aktivitou a nepříznivým klinickým průběhem. U mladých žen je také častěji ve srovnání se staršími pacientkami zastoupen molekulární typ HER2/neu pozitivní spojený s high-grade morfoloii, který je rovněž prognosticky nepříznivý.

Závěr

Ve skupině mladých žen jsou signifikantně častěji zastoupené high-grade invazivní duktální karcinomy (G3 dle Nottinghamské klasifikace), vyšší je podíl karcinomů s bazaloidním a triple negativním imunoprofilem. Karcinomy prsu u mladých žen jsou většinou agresivní a prognosticky nepříznivé nádory s časným rozvojem vzdálených metastáz, vč. mozku a plic. Častěji než u starších žen se setkáváme s hereditárními karcinomy s *BRCA1* a *BRCA2* mutacemi. Přestože je incidence karcinomu prsu u mladých žen relativně nízká (2 %), jde o prognosticky nesmírně závažnou podskupinu nádorových onemocnění, vyžadující specifické postupy v diagnostice i léčbě.

Poznámka

Všechny nemocné podepsaly informovaný souhlas s účastí ve studii. Projekt byl schválen etickou komisí LF UK a FN Plzeň.

Literatura

1. Svod.cz [internetová stránka]. Databáze Národního onkologického registru. [cited 2017 Dec 20]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>.
2. Nová J, Palácová M, Forejtová L et al. Zhoubná nádorová onemocnění prsu u mladých žen v České republice 1989–2004. *Klin Onkol* 2008; 21(1): 35–36.
3. Chung M, Chang HR, Bland KI et al. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996; 77(1): 97–103.
4. Dubsy PF, Gnant MF, Taucher S et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(1): 65–72.
5. Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescent and young women. *Eur J Cancer* 2003; 39(18): 2632–2642.
6. De La Rochefordière A, Asselain B, Campana F et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341(8852): 1039–1043.
7. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1994; 30(1): 23–33.
8. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3324–3330. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2471.
9. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 194.
10. Golshan M, Miron A, Nixon AJ et al. The prevalence of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am J Surg* 2006; 192(1): 58–62.
11. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L et al. Prediction of *BRCA1* status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(14): 5175–5180.
12. Bori R, Cserni G. Basal phenotype in breast carcinoma occurring in women aged 35 or younger. *Pathol Oncol Res* 2009; 15(1): 41–45.
13. Finek J, Holubec L Jr, Topolcan O et al. The importance of prognostic factors in premenopausal women with breast cancer. *Anticancer Res* 2007; 27(4A): 1893–1896.
14. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3997–4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
15. Shah MV, Wiktor AE, Meyer RG et al. Change in Pattern of HER2 Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) Results in Breast Cancers Submitted for FISH Testing: Experience of a Reference Laboratory Using US Food and Drug Administration Criteria and American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Guidelines. *J Clin Oncol* 2016. pii: JCO618983. In press.
16. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138(2): 241–256. doi: 10.5858/arpa.2013-09.53-SA.
17. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(16): 2784–2795. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6529.
18. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: E1–E16.
19. Kinkor Z, Grossman P, Skálová A. Molekulární testování HER2 u karcinomu prsu jako kritérium výběru nemocných k léčbě Herceptinem – jsme optimální? *Breast Cancer News* 2014; 4(2): 10–13.
20. Nielsen TO, Hsu DD, Jensen K et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Research* 2004; 10(16): 5367–5374.
21. Di Palma S, Simpson RH, Marchio C et al. Salivary duct carcinomas can be classified into luminal androgen receptor-positive, HER2 and basal-like phenotypes. *Histopathology* 2012; 61(4): 629–643. doi: 10.1111/j.13652559.2012.04252.x.
22. Perrou CM, Sorie T, Elsen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747–752.
23. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(18): 10393–10398.
24. Bacchi LM, Corpa M, Santos PP et al. Estrogen receptor-positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: a pathological and immunohistochemical study. *Breast* 2010; 19(2): 137–141. doi: 10.1016/j.breast.2010.01.002.
25. Johnson RH, Hu P, Fan C et al. Gene expression in „young adult type” breast cancer: a retrospective analysis. *Oncotarget* 2015; 6(15): 13688–13702.
26. Da Silva L, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. *Mod Pathol* 2010; 23 (Suppl 2): S46–S51. doi: 10.1038/modpathol.2010.37.
27. Ho-Yen C, Bowen RL, Jones JL. Characterization of basal-like breast cancer: an update. *Diagnostic Histopathol* 2012; 18: 104–111.
28. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rahim DM et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol* 2006; 208(4): 495–506.
29. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008; 52(1): 108–118. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x.

Durable Complete Response of Colorectal Cancer Metastasis after Biochemotherapy

Dlouhodobá kompletní odpověď metastázy kolorektálního karcinomu po biochemoterapii

Honzirkova M.¹, Lipska L.², Kohout P.³, Ferda J.⁴, Belohlavek O.⁵, Buchler T.¹

¹ Department of Oncology, First Faculty of Medicine, Charles University and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

² Department of Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

³ Department of Internal Medicine, Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

⁴ Department of Medical Imaging, University Hospital and Faculty of Medicine, Plzen, Czech Republic

⁵ Department of Nuclear Medicine and PET Centre, Na Homolce Hospital, Prague, Czech Republic

Summary

Background: Resection of the metastatic site is indicated but not always possible in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who achieve a partial or complete response (CR) to induction systemic treatment. CR after systemic treatment alone is uncommon, and even patients with radiologic CR after induction chemotherapy harbour persistent macroscopic or microscopic residual disease in more than 80% of cases. Occasionally, some metastatic lesions disappear radiologically but others persist after induction systemic treatment. The indication and extent of metastasectomy in these situations is controversial, especially regarding sites with completely regressed metastases. **Case:** This case report describes a patient with mCRC who achieved a long-term response after biochemotherapy and incomplete metastasectomy. One of the known liver lesions could not be removed due to its disappearance after induction biochemotherapy with FOLFOX and bevacizumab. Further adjuvant chemotherapy using the FOLFOX regimen was administered postoperatively. The patient has been meticulously followed by radiology including repeated positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance scans, clinical examination and tumour markers. No recurrence of cancer has been detected after a follow-up of 5 years. **Results and Conclusion:** CR to systemic treatment is uncommon, but this case report demonstrates that it can be durable in patients with colorectal cancer and liver metastases. This case report indicates that some patients with mCRC can be cured with systemic therapy only, challenging the prevailing paradigm of mCRC therapy.

Key words

colorectal cancer – metastasis – chemotherapy – molecular targeted therapy – diagnostic imaging

This work was supported by grant AZV 15-26535A.

Práce byla podpořena grantem AZV 15-26535A.

Tomas Buchler received lecture honoraria, research and travel grants from Roche. Other authors declare no conflicts of interest.

Tomáš Büchler obdržel honoráře za přednášky, výzkumný grant a cestovní granty od firmy Roche. Ostatní autoři nedeklarují konflikt zájmů.

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.



assoc. prof. Tomas Buchler, MD, PhD.

Department of Oncology
First Faculty of Medicine
Charles University
and Thomayer Hospital
Videnska 800
140 59 Prague
Czech Republic

Submitted/Obdrženo: 19. 10. 2016

Accepted/Přijato: 27. 11. 2016

doi: 10.14735/amko2017210

Souhrn

Východiska: U pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (metastatic colorectal cancer – mCRC), kteří dosáhli částečné nebo úplné odpovědi (complete response – CR) na indukční systémovou léčbu, je resekce metastatické lokalizace indikována, ale ne vždy možná. CR po samotné systémové léčbě je málo častá a dokonce i u pacientů s radiologickou CR po indukční chemoterapii dochází k přetrvávající makroskopické nebo mikroskopické reziduální nemoci ve více než 80 % případů. U některých pacientů dochází po indukční systémové léčbě k vymizení některých metastatických lézí dle radiologického vyšetření, jiné však přetrvávají. Indikace a rozsah metastasektomie v těchto situacích je kontroverzní, zejména pokud jde o místa s kompletně regredovanými metastázami. **Případ:** Kazuistika popisuje léčbu pacientky s mCRC, která dosáhla dlouhodobé kompletní remise po biochemoterapii a neúplné metastasektomii. Jedna ze známých jaterních lézí nemohla být odstraněna z důvodu jejího vymizení po indukční biochemoterapii FOLFOX a bevacizumab. Další adjuvantní chemoterapie režimem FOLFOX byla podána po operaci. Pacientka byla dále pečlivě sledována pomocí zobrazovacích metod vč. opakované pozitronové emisní tomografie a magnetické rezonance, klinickým vyšetřením a sledováním hladin nádorových markerů. Zatím, po 5 letech sledování, nedošlo k recidivě onemocnění. **Výsledky a závěr:** Kompletní odpověď na systémovou léčbu je u mCRC neobvyklá, ale, jak ukazuje naše kazuistika, může být trvalá. Kazuistika demonstruje, že někteří pacienti s mCRC mohou být vyléčeni pouze systémovou terapií, což zpochybňuje převládající paradigma léčby mCRC.

Klíčová slova

kolorektální karcinom – metastázy – chemoterapie – molekulární cílená léčba – diagnostické zobrazování

Introduction

Complete response (CR) to chemotherapy is uncommon in metastatic colorectal cancer (CRC). Even in patients with radiologic CR after induction chemotherapy, resection of the involved metastatic site is indicated if technically feasible. Persistent macroscopic or microscopic residual disease or early recurrence *in situ* occurred in 83% of liver metastases with apparent complete response on imaging in a study by Benoist et al. [1]. If patients with radiological CR of liver metastases do not undergo surgery, the recurrence rates are high [2,3].

We describe a case report of a patient with two liver metastases of CRC. One of the lesions was surgically resected while the other metastasis was not excised after undergoing CR on induction chemotherapy. The case report demonstrates that systemic treatment can only in exceptional patients lead to complete and durable CR ("cure") in metastatic CRC (mCRC).

Case report

A 33-year-old previously healthy woman presented with crampy abdominal pain. There was no weight loss or history of

rectal bleeding. She was referred to a gastroenterologist to exclude possible Crohn's disease. On abdominal ultrasonography, there was a colonic wall thickening of the descending colon and colonoscopy revealed tight stenosis in the area. A biopsy was taken and histology demonstrated grade 3 colorectal adenocarcinoma. Levels of tumour markers, including carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) were not increased. There was no family history of cancer.

Left hemicolectomy with lymphadenectomy and peritoneal sampling was

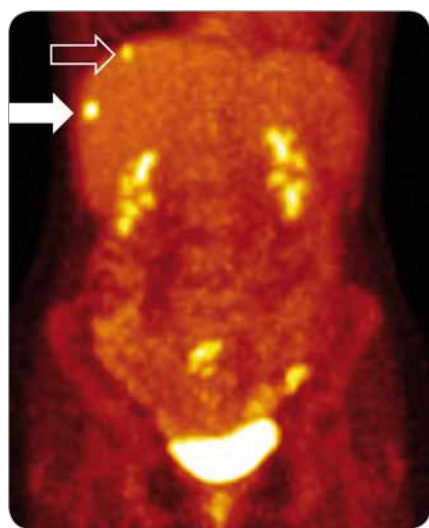


Fig. 1. PET/CT scan at diagnosis clearly showing two liver metastases (arrows). The metastasis that was not resected is marked by full arrow, the metastasis that was resected is marked by hollow arrow.

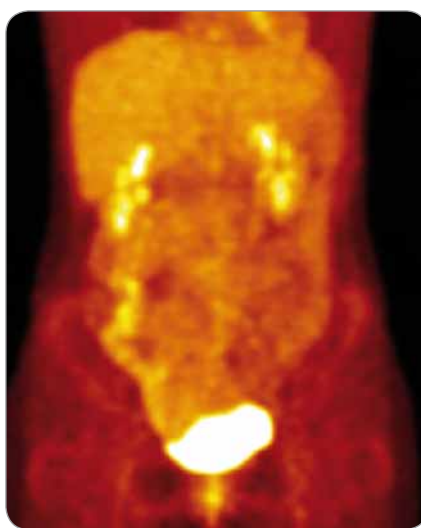


Fig. 2. PET/CT after neoadjuvant biochemotherapy – activity of liver metastases is no longer seen.

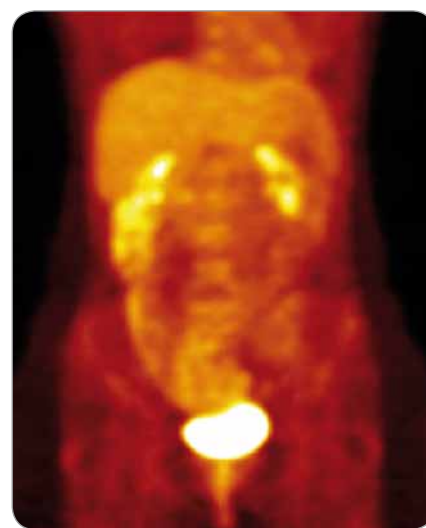


Fig. 3. PET/CT after 5-year follow-up showing ongoing complete response.

performed. The final diagnosis was colorectal carcinoma stage pT3 pN2 (six positive lymph nodes of 32 extracted). Positron emission tomography-computed tomography (PET/CT) scan detected two liver metastases in segments VIII and VI/VII, with diameters of approximately 5 mm and 6 mm, resp. (Fig. 1). Pending evaluation for possible liver metastasectomy, systemic treatment was initiated and the patients received two cycles of infusional 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX) and bevacizumab. Bevacizumab was then discontinued because of the planned hepatic metastasectomy and another cycle of FOLFOX was administered. Four months after presentation, the patient underwent non-anatomic metastasectomy of the lesion in segment VIII, but the lesion in segment VI/VII could no longer be found either by palpation or by intraoperative ultrasound. Consequently, no resection was carried out of the second metastasis. Pathologic examination of the resected liver specimen confirmed metastatic colorectal adenocarcinoma. The patient recovered well from the surgery with no signs of active disease on imaging (Fig. 2) and received a further nine cycles of FOLFOX chemotherapy. Although repeated imaging with MR and PET/CT is not routinely indicated for follow-up of mCRC patients, due to extremely high risk of relapse we did carry out monitoring using these methods which revealed no signs of relapse (Fig. 3). With a follow-up of 5 years after the completion of treatment, the patient is well and remains free of relapse.

Discussion

Most metastatic solid cancers are traditionally considered incurable with systemic treatments. Nevertheless, combination regimens that have been developed for mCRC provide a significant propor-

tion of pathologic CRs (pCRs). The proportion of patients achieving pCR of liver metastases after neoadjuvant/induction chemotherapy is approximately 6–8% and these patients experience prolonged overall survival [1,4]. It is not known whether the addition of a targeted agent increases the rate of pCR in mCRC, although such result would be expected as the response rates increase compared to chemotherapy alone [5]. Certainly, neoadjuvant biochemotherapy is feasible and safe in these patients and pCRs have been reported [6–8].

In contrast to breast cancer, there are no routinely used radiological tissue markers for liver metastases from CRC. Therefore, the disappearance of a liver metastasis can pose a formidable dilemma for the surgeon. A specific problem arises if some liver metastases regress completely on imaging and the remaining ones are resectable. The morbidity and mortality of liver metastasectomy is not negligible, however it represents the only curative option in this situation. Some surgeons would resect only the radiologically visible lesions while others would refrain from operating. Our case report shows that to operate in such circumstances is not unreasonable and cures may result from such a strategy, albeit in a minority of patients.

In addition, other aetiology of liver lesions needs to be considered in patients experiencing long-term CR after chemotherapy and biochemotherapy, such as haemangiomas which probably respond to anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment, although the published results are somewhat contradictory [9,10]. Nevertheless, the likelihood of benign tumours and vascular lesion is small if several imaging modalities point to malignant liver lesions, such as in the patient we describe.

In conclusion, although surgery remains the only curative option for a great majority of patients with CRC, there are rare patients who achieve long-term complete response and are probably cured after combined systemic therapy.

References

1. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3939–3945.
2. Elias D, Goere D, Boige V et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(11): 3188–3194.
3. Tanaka K, Takakura H, Takeda K et al. Importance of complete pathologic response to preoperative chemotherapy for colorectal cancer metastases. *Ann Surg* 2009; 250(6): 935–942.
4. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1635–1641. doi: 10.1200/JCO.2007.13.7471.
5. Holubec L, Liška V, Fínek J. Význam časné nádorové regrese a hloubky léčebné odpovědi při hodnocení účinnosti systémové léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2015; 28(2): 89–93. doi: 10.14735/amko201789.
6. Lang H, Frilling A, Stoeblmacher J et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 38–47. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4.
7. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcome in the BOXER study, a phase II study of capecitabine, oxaliplatin (CAPOX) plus bevacizumab as peri-operative treatment in 45 patients with poor-risk colorectal liver-only metastases unsuitable for upfront resection. *Br J Cancer* 2012; 106(11): 1718–1721. doi: 10.1038/bjc.2012.152.
8. Malavasi N, Ponti G, Depenni R et al. Complete pathological response in a patient with multiple liver metastases from colon cancer treated with Folfex-6 chemotherapy plus bevacizumab: a case report. *J Hematol Oncol* 2009; 2(1): 35. doi: 10.1186/1756-8722-2-35.
9. Mahajan D, Miller C, Hirose K et al. Incidental reduction in the size of liver hemangioma following use of VEGF inhibitor bevacizumab. *J Hepatol* 2008; 49(5): 867–870. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.028.
10. Lee M, Choi JY, Lim JS et al. Lack of anti-tumor activity by anti-VEGF treatments in hepatic hemangiomas. *Angiogenesis* 2016; 19(2): 147–153. doi: 10.1007/s10456-016-9494-9.

Izolovaná perfuze horní končetiny s TNF- α – dvojité kanylace žilního systému

Isolated Perfusion of the Upper Extremity with TNF- α – Double Venous Cannulation

Špaček M.¹, Mitáš P.¹, Vočka M.², Lacina L.³, Hodková G.¹, Špunda R.¹, Kodet O.³, Krajsová I.³, Petruželka L.², Trnka J.^{4,5}, Kubinyi J.⁴, Matějovský Z.⁶, Lambert L.⁷, Lindner J.¹

¹ II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

² Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³ Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁴ Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Oddělení radiační ochrany, VFN v Praze

⁶ Ortopedická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁷ Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Izolovaná perfuze končetin s použitím TNF- α a melfalanu (TM-ILP), v kombinaci s následnou kompletní resekci tumoru, je efektivní metoda léčby u nemocných s neresekovatelným sarkomem měkkých tkání končetin, spojená se záchranou končetiny ve více než 80 % případů. Metoda ILP je indikována též u nemocných s maligním melanomem končetin, s četnými in-tranzitními metastázami. Autoři prezentují technickou variantu kanylace pro mimotělní oběh u vybraných pacientů s postižením horní končetiny. **Soubor pacientů:** Z celkového počtu 55 ILP provedených na našem pracovišti od roku 2009 bylo devět výkonů na horní končetině (v obdobném poměru v indikaci sarkom měkkých tkání (n = 4) i maligní melanom (n = 4 + 1× reoperace)). Standardní technika kanylace brachiální žíly u malého kompartmentu horní končetiny vzhledem k nižším průtokům v systému a relativně velké ploše vzhledem k hmotnosti přináší obtíže s nedostatečným a déle trvajícím ohřátím perfundovaného kompartmentu horní končetiny. Jednoduchá technika „Y“ kanylace žilního systému cestou hluboké brachiální žíly a současně povrchního systému cestou v. basilica přináší až o 20 % vyšší minutový průtok v systému mimotělního oběhu, rychlejší ohřátí horní končetiny a stabilní teplotní prostředí po celou dobu ILP horní končetiny, což je základní podmínkou úspěchu léčby. **Závěr:** Uvedená technika se vzhledem ke svým přednostem stala na našem pracovišti standardní při ILP horní končetiny.

Klíčová slova

izolovaná perfuze končetiny – maligní melanom – sarkom měkkých tkání – horní končetina – mimotělní oběh

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. Miroslav Špaček, Ph.D.

II. chirurgická klinika kardiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
120 00 Praha
e-mail: mirekspacek@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 1. 2017

Přijato/Accepted: 15. 1. 2017

doi: 10.14735/amko2017213

Summary

Background: The authors present a technical variation of the standard cannulation for cardiopulmonary bypass perfusion during hyperthermic isolated limb perfusion (ILP) procedures in selected patients with unresectable soft tissue sarcoma or malignant melanoma. **Patients:** Of 55 ILP procedures performed at our institution since the procedure was established in 2009, nine were performed at the upper extremity. Standard single venous cannulation was used in five cases, and extended, double venous cannulation in the last four. The standard technique for brachial vein cannulation in a small compartment of the upper extremity entails a problematic and longer perfusion of the upper extremity. This is due to the lower flow rate in the venous system and relatively large surface area with respect to weight. We present a simple technique based on a "Y" cannulation of the venous system via the deep brachial vein and superficial venous system via the basilic vein, delivering a 20% increase in flow rate in the extracorporeal circulation. Faster heating of the upper extremity and a stable thermal environment throughout upper-extremity ILP are essential for successful treatment. **Conclusion:** Extended technique of venous cannulation for extracorporeal circulation setting, due to their advantages, became standard in the upper limb ILP procedure at our institution.

Key words

isolated limb perfusion – malignant melanoma – soft tissue sarcoma – upper limb – extracorporeal circulation

Úvod

Izolovaná perfuze končetiny (isolated limb perfusion – ILP) využívá terapeutických účinků hypertermie v ohraničeném kompartmentu končetiny spolu s působením mnohonásobně vyšší koncentrace cytostatika, než by bylo možné dosáhnout v rámci systémové chemoterapie. Metodu uvedli do klinické praxe Creech a Kremenz v roce 1956 u pacientů s neresekovatelným sarkomem měkkých tkání nebo melanomem lokalizovaným na končetině [1]. V průběhu 50leté historie metody bylo testováno podání řady látek pomocí ILP [2–4]. Zlatým standardem se stala hypertermická perfuze končetiny s použitím melfalanu (Alkeran, Aspen Pharma, Irsko), od druhé poloviny 90. let 20. století též v kombinaci s tasonerminem (tumor nekrotizující faktor – TNF- α 1a, Beromun®, Boehringer Ingelheim, Německo) [5,6]. Účinnost této kombinace byla prokázána u senzitivních sarkomů měkkých tkání končetin a u pacientů s tzv. bulky disease postižením končetiny maligním melanomem [7,8]. Přípravek Beromun je produkován rekombinantní technologií prostřednictvím bakterií *E. Coli* a patří do skupiny imunostimulancií.

Charakteristika a působení TNF- α

TNF- α je pleiotropní cytokin. Molekulu poprvé izoloval v roce 1975 Carswell a pro svou schopnost indukci nekrózy buněk sarkomu byl působe nazván tumor nekrotizující faktor. Strukturně je TNF- α homotrimerický protein, aminokyselinový řetězec je složen ze

157 reziduí. Prekursorová molekula (27 kDa) je vázána na buněčnou membránu a následně po odštěpení vzniká definitivní molekula (17 kDa), která může být secernována. Přechod z inaktivní proformy na aktivní formu zajišťuje enzym konvertující TNF- α (TACE). Aktivovaná molekula se dále váže na specifické receptory TNFR-p55 (TNFR-1, CD120a) a TNFR-p75 (TNFR-2, CD120b). TNFR-1 sice vykazuje nižší aviditu vazby TNF- α , je ale přítomen na všech somatických buňkách, a proto je mu připisována většina biologických účinků TNF- α . TNFR-2 váže TNF- α silněji, ale je exprimován jen na buňkách imunitního systému a endotelu. Aktivovat receptor je schopna i membránově vázaná solubilní molekula. Transmembránový receptor je za normálních okolností sekvestrován v Golgiho aparátu uvnitř buňky, v případě stimulace je pak externalizován na povrch cytoplazmatické membrány buňky.

Superrodina TNF účinně reguluje řadu signálních buněčných drah [9]. Jako klíčový se jeví především nukleární faktor B (NF- κ B), mechanismus působení však není doposud přesně popsán. Funkce TNF- α a příbuzných cytokinů jsou neobyčejně široké, ovlivňují většinu tkání lidského organismu. V některých případech je nápadná divergence funkcí v závislosti na situaci organismu. Prolongovaná stimulace TNF- α vede k celkové kachexii organismu, proto je historicky užíváno synonymum kachexin. TNF- α může stimulovat proliferaci polymorfonukleárů během zánětlivé odpovědi, stejně tak ale za jistých okol-

ností může přispívat k indukci jejich apoptózy. Při stimulaci buňky tímto cytokinem dochází k odpoutání konstitutivně vázaného inhibitoru SODD (silencer of death domain) a následně interakci mezi TNFR-1 a TRADD (TNFR1-associated death domain protein) [10]. Další kroky kaskády vedou k aktivaci kaspázy-8 a k apoptóze buňky. Produkce TNF- α je schopno více typů buněk. Za jeho významný zdroj v lidském těle jsou považovány zejména makrofágy, ale i lymfocyty a NK buňky. TNF- α vznikající po stimulaci makrofágů lipopolysacharidem sehrává významnou úlohu např. při septické reakci na bakteriální patogeny. Role TNF je prokázána v celé řadě dalších patologických pochodů.

Tasonermin působí na cílovou tkáň jak přímým, tak i nepřímým mechanismem. Přípravek má výrazný účinek na proliferaci aktivovaných B a T lymfocytů vč. cytotoxických T lymfocytů, které se účastní likvidace nádorových buněk a vedou k aktivaci granulocytů a zesílení fagocytární odpovědi [5]. Lék moduluje produkci dalších cytokinů s protinádorovým účinkem [4]. Tasonermin dále modifikuje expresi sekretorických proteinů a buněčných epitopů, což společně s indukci zánětlivé odpovědi vede k prokoagulačnímu stavu a vzniku mikrovaskulárních trombóz specificky v nádorové tkáni. Lék podstatně zvyšuje vychytávání melfalanu selektivně v nádorové tkáni a umožňuje tak maximalizovat jeho selektivní účinek. Synergie kombinace tasonerminu s melfalanem při hypertermii zvyšuje účinnost léčby ILP, zatímco samotné použití TNF- α efektivitu léčby nezvyšuje [7].

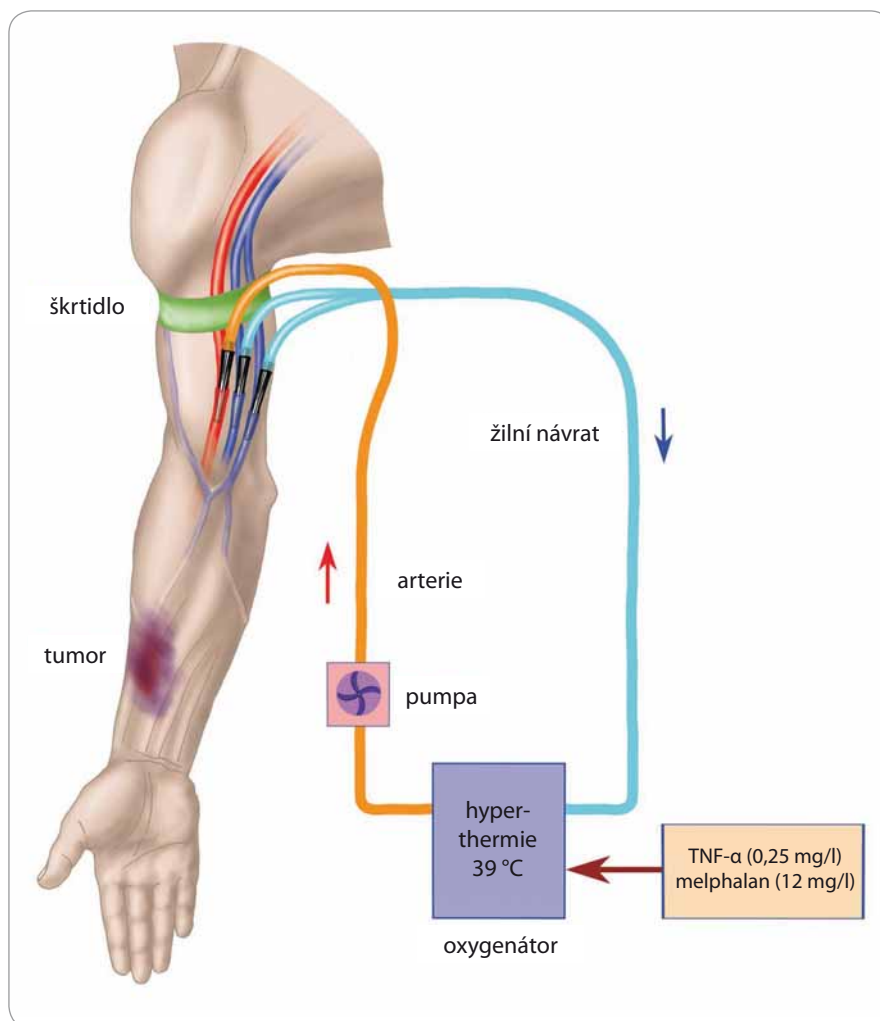
Technika provedení ILP

Technické provedení hypertermické ILP obecně spočívá v preparaci cév dané lokality a následné kanylaci pro zajištění lokálního mimotělního oběhu. Volba místa kanylace závisí na lokalizaci a cévním zásobením nádoru a event. metastáz. Na horní končetině nejčastěji kanylujeme brachiální, event. axilární cévy z krátké, kosmeticky příznivé kožní incize. Současně preparujeme v. basilica, která se průsvitem často vyrovná hluboké brachiální žíle a dle našich zkušeností umožňuje zvýšení minutového průtoku až o 20 % (obr. 1). Při ILP dolních končetin se s problémem nedostatečného průtoku a stability teploty při správné poloze žilní kanyly ve v. femoralis nesetkáváme.

Kanylace zvolených tepen a žil se provádí z příčné tomie cévy asi v rozsahu poloviny jejich obvodu. Centrálně jsou hlavní cévy při plné heparinizaci dočasně uzavřeny svorkami. Součástí přístroje pro mimotělní oběh je oxygenátor zajišťující výměnu plynů, aby se minimalizovalo riziko hypoxie končetiny po dobu její perfuze. Izolace kolaterál se provádí naložením a utažením dvou Esmarchových škrtidel nebo pneumatického turniketu proximálně od perfundované oblasti. Pokud není tumorem postižena vlastní ruka nebo chodidlo, měly by být chráněny bandáží podle Esmarcha (expulzní bandáž) z důvodu ochrany Vater-Paciniho tělísek. I tuto bandáž nakládáme až po celkové heparinizaci pacienta z důvodu prevence trombózy v cévním řečišti ruky, resp. chodidla.

Výměník tepla zajišťuje potřebné ohřátí roztoku tak, aby cílová teplota tkání dosahovala 39 °C. Monitorování cílové teploty je průběžně zajišťováno senzory svalového a podkožního teploměru. Lokální hypertermii napomáhá uložení končetiny do sterilní vodní podložky. Standardní doba ohřevu končetiny je kolem 30 min.

Po dosažení cílové teploty tkání (38–39 °C) je do perfuzátu přidán tasonermin. Perfuzát cirkuluje v kompartmentu končetiny po dobu 10 min a *de facto* slouží ke zvýšení citlivosti cílové tkáně k cytostatickým účinkům melfalanu. Dávkování tasonerminu je standardizováno. Ve starších léčebných schématech byla při perfuzi dolní konč-



Obr. 1. Schéma kanylace pro mimotělní oběh při ILP horní končetiny.

Tepenná linka cestou arteria brachialis, žilní návrat zajištěn kanylací vena basilica a vena brachialis. Centrálně škrtidlo, spolu s centrálním uzavěrem velkých cév, minimalizuje únik perfuzátu do systémového oběhu během výkonu.

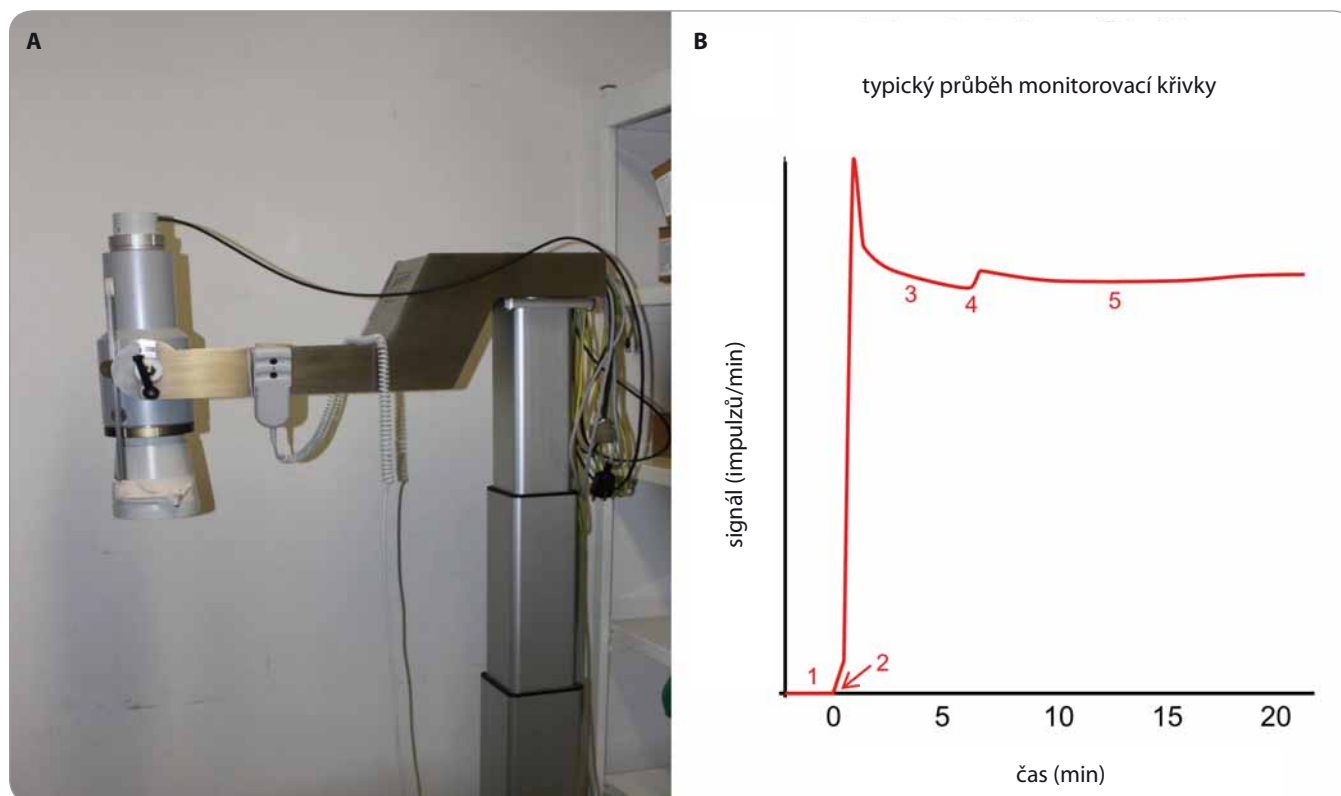
tiny aplikována dávka 3–4 mg (high-dose TNF), při perfuzi horní končetiny dávka 3 mg. Novější schémata snižovala dávku tasonerminu na 2 mg (low-dose TNF), nedoporučuje se však podávat dávku nižší než 0,25 mg/l perfundovaného objemu končetiny. Vyšší dávka je spojena s vyšší četností kompletní odpovědi.

Následně je mírně zvýšena teplota perfuzátu (39–40 °C), přidán roztok cytostatika (melfalan) v množství, které závisí na objemu končetiny. Standardně podáváme 12 mg/l objemu horní končetiny (resp. 10 mg/l objemu dolní končetiny). Objem končetiny je možno stanovit několika metodami, nejběžněji výpočtem objemu válcových segmentů. Plocha rozpadu cytostatika je krátký, proto se jeho

příprava zahajuje současně se zahájením perfuze. Hlavním faktorem určujícím eliminační poločas u pacientů je spontánní degradace spíše než metabolizace. Doba perfuze s cytostatikem je 90 min, a to za dodržení dosažené teploty. Na závěr jsou do arteriální linky přidány 2 l izotonického roztoku k vymytí perfuzátu. Ten je likvidován dle zásad práce s biologickým materiálem a cytostatiky. Po dekanylaci provedeme příčnou suturu arteriotomie a venotomií, event. s jejich rekonstrukcí.

Bezpečnost ILP

Základní podmínkou bezpečnosti ILP při použití tasonerminu je peroperační monitorování úniku perfuzátu z končetiny do systémového oběhu. Krev systémo-



Obr. 2. Scintilační kamera (A) a typický průběh monitorovací křivky (B).

1 – měření pozadí, 2 – aplikace radiofarmaka do systémového oběhu, 3 – homogenizace aktivity v krvi se stabilizací signálu, 4 – aplikace radiofarmaka do perfuzního oběhu s mírným skokovým zvýšením signálu, 5 – perfuze končetiny při konstantním signálu

vého oběhu, stejně jako perfuzát (oběh v kompartmentu končetiny a systému hadic mimotělního oběhu), jsou označeny vypočteným množstvím radiofarmaka na bázi albuminu značeného ^{99m}Tc , avšak v řádově rozdílné koncentraci. Pomocí scintilační sondy (s krystalem na bázi jodidu sodného s příměsí thalia) směřované nad prekordium se sleduje aktivita v systémovém oběhu, která by měla být v ideálním případě konstantní (obr. 2) [11]. Případný únik perfuzátu je charakterizován nárůstem aktivity v prekordiu. Je běžné, že během perfuze dochází k mírnému průniku tekutiny z oběhu izolovaného kompartmentu končetiny do oběhu systémového (např. krevním oběhem dlouhých kostí). Na základě hodnoty rostoucího systémového pozadí lze snadno výpočtem odhadnout aktuální únik i očekávaný celkový únik na konci perfuze. Za předpokladu, že se do kolaterálního oběhu aplikovalo 10× více aktivity a že objem izolovaného kompartmentu končetiny je mnohem menší než objem systémového oběhu,

je maximální dovolený nárůst systémového pozadí roven přesně 2,0, což odpovídá maximálně tolerovanému 10% úniku perfuzátu do systémového oběhu. Reálně je však hodnota úniku během operace menší, ve většině případů mezi 1 a 3 %. Celý řetězec monitoringu je zatížen řadou náhodných i systematických chyb a je třeba uvažovat interval spolehlivosti úniku min. ± 1 procentní bod v okolí odhadované hodnoty. Dále je třeba vést v patrnosti, že tímto postupem se *de facto* monitoruje pouze koncentrace radiofarmaka s předpokladem, že radiofarmakum z kolaterálního oběhu se distribuuje stejně jako účinná látka. Radiační zátěž personálu je vzhledem k malému množství ^{99m}Tc značeného radiofarmaka a nízké frekvenci zákroku prakticky zanedbatelná. Radiační zátěž pacienta je rovněž zanedbatelná.

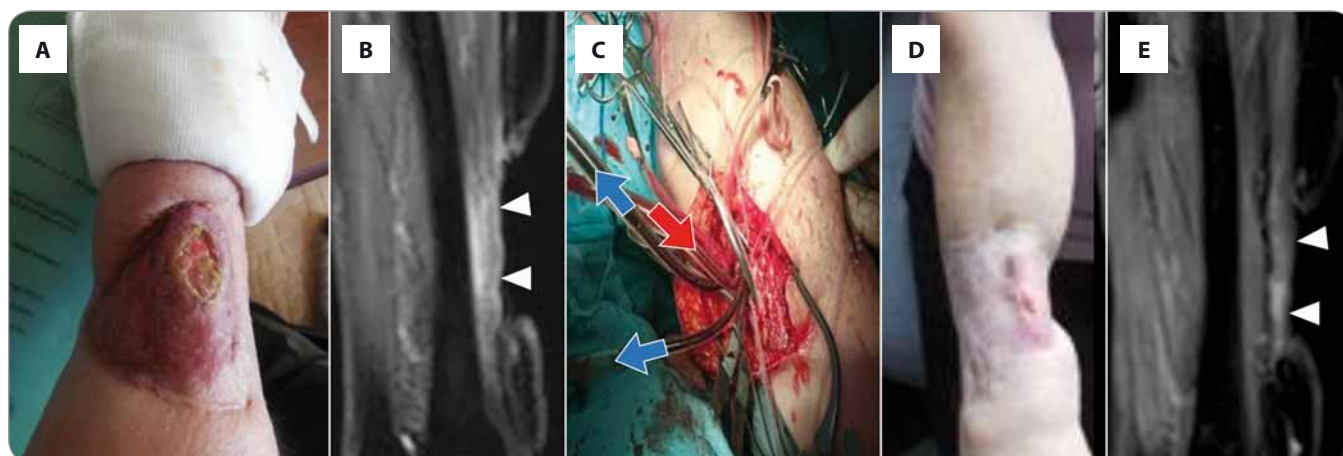
Ilustrační kazuistiky

Z celkového počtu 55 ILP uskutečněných na našem pracovišti od roku 2009 bylo na horní končetině provedeno devět

výkonů. Pacienti se sarkomem měkkých tkání ($n = 4$) tvoří prakticky stejný počet jako pacienti s maligním melanomem horní končetiny ($n = 4 + 1 \times$ reoperace). Pro ilustraci uvádíme případy tří pacientů.

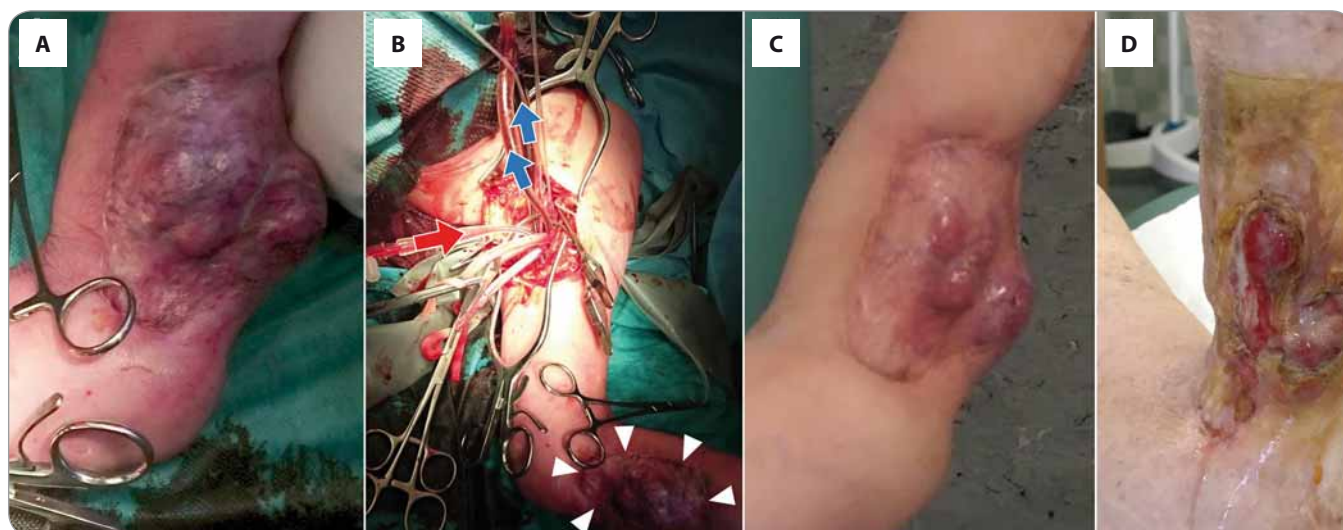
Kazuistika I

U 66leté pacientky s recidivujícím pleomorfním nediferencovaným sarkomem na předloktí pravé horní končetiny po opakovaných resekčních výkonech v průběhu posledních 5 let, která byla indikována k amputaci horní končetiny, jsme provedli ILP jako alternativní výkon požadovaný pacientkou. Před operací byla velikost recidivy tumoru 4×8 cm (viz MRI nález). Jednalo se o plošný tumor, terén předloktí modifikován několika resekčními výkony, které byly provedeny od roku 2011, vč. plastiky defektu na předloktí. Lokální nález a MRI vyšetření shodně ukázaly úplnou regresí nálezů 3 měsíce po výkonu (obr. 3), následně je nemocná tč. sledována 6 měsíců po operaci v dobrém stavu.



Obr. 3. U 66leté pacientky s recidivujícím pleomorfním nediferencovaným sarkomem na předloktí pravé horní končetiny, která byla původně indikována k amputaci horní končetiny, jsme provedli ILP.

Předoperační fotografie (A) a MRI vyšetření (B), peroperační fotografie (C) se zobrazením dvou žilních kanyl (modré šipky) a jedné tepenné kanyly (červená šipka), fotografie (D) a MRI vyšetření (E) 3 měsíce po výkonu ukazující regresi nálezu.



Obr. 4. Pacientka s diagnózou pleomorfního nediferencovaného sarkomu (G III, pT1b M0 N0) předloktí levé horní končetiny, která odmítla amputaci, podstoupila paliativní ILP.

Po 2 měsících od výkonu došlo k částečné regresi a byla provedena lokální resekce reziduálního nádoru. Peroperační fotografie (A), fotografie 2 měsíce po výkonu ukazující regresi nádoru (B), fotografie lokálního nálezu po resekci reziduálního nádoru (C).

Kazuistika II

Druhá pacientka s diagnózou pleomorfního nediferencovaného sarkomu (G III, pT1b M0 N0) předloktí levé horní končetiny, která odmítla amputaci, byla indikována k paliativní ILP (obr. 4). Po 2 měsících od výkonu došlo k částečné regresi a byla provedena lokální resekce reziduálního nádoru.

Kazuistika III

U 89letého pacienta s asi roční anamnézou mokravého nehojícího se ložiska v oblasti distálního článku palce pravé

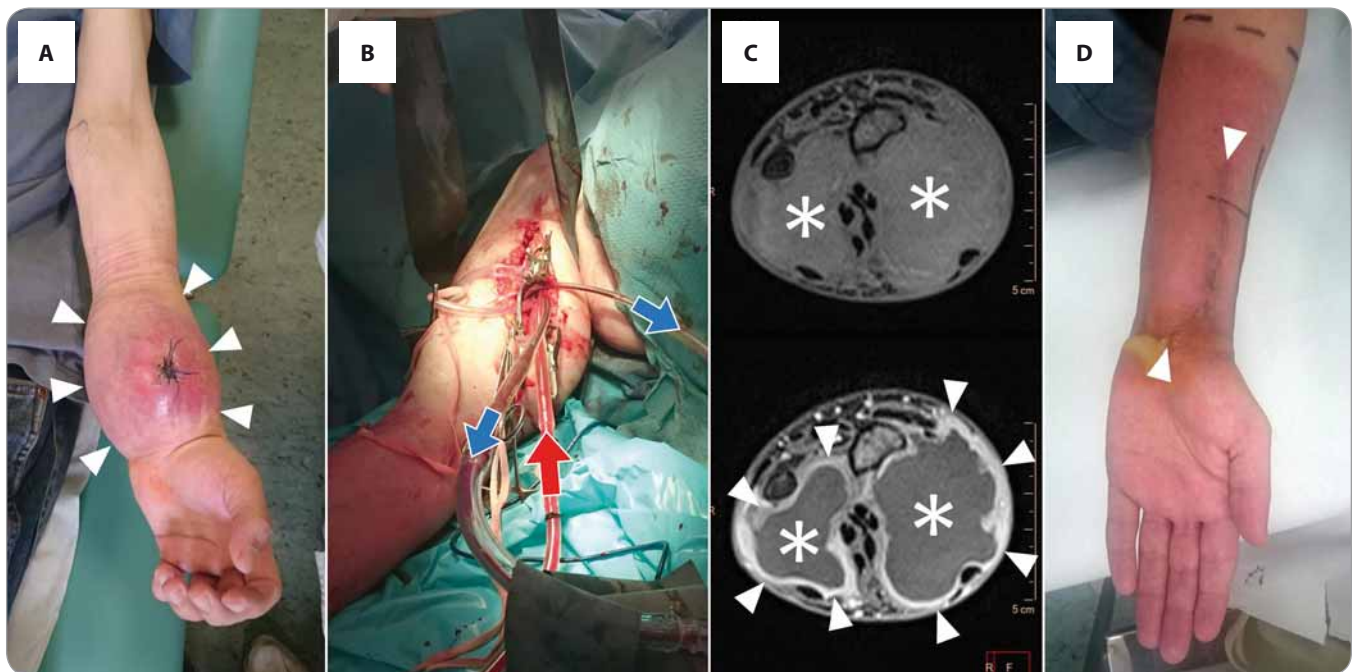
horní končetiny byl diagnostikován akrolentiginózní maligní melanom. Po amputaci palce byl tumor definitivně hodnocen jako Breslow 3,4 mm, Clark IV, s ulcerací, bez známek regrese. V pravé axile byla zastižena jedna sentinelová uzlina, která byla hodnocena jako pozitivní, ostatních sedm uzlin nebylo nádorem infiltrováno, proto s ohledem na věk pacienta nebylo přikročeno k radikální exenteraci. Po 6 měsících od amputace byl zaznamenán výsev mnohočetných intrazitních kožních metastáz (obr. 5). Molekulárně biologickými metodami

nebyla prokázána v nádoru mutace *BRAF* v kodonu 600 a 601, u pacienta tedy byla zvažována systémová chemoterapie. Vzhledem k věku, komorbiditám a současně i v souladu s přáním pacienta byla provedena ILP. Po provedeném výkonu došlo k rychlému oploštění mnohočetných intrazitních metastáz, paradoxně došlo ale i k jejich barevnému zvýraznění. Histologicky ve vyšetřené následně excizi z těchto černých makul však byl zastižen pouze nepříznivý obraz regresivní změny, slučitelný s klinicky zvažovanou regresí melanocytární léze, jejíž



Obr. 5. Pacient, 89 let, s lokálně pokročilým melanomem palce pravé ruky.

Pacient podstoupil amputaci palce – primární nádor (A), foto po zhojení pahýlu (B), s nálezem výsevu četných in-tranzitních metastáz na horní končetině. Stav po provedení ILP pravé horní končetiny, klinický obraz regrese s makulozními reziduálními pigmentacemi (C). V biotickém preparátu (D) je patrný histologický obraz regrese s početnými melanofágy, ale bez zastižení nádorových struktur.



Obr. 6. Pacient, 25 let, s rhabdomyosarkomem na distálním předloktí (A).

Pacient podstoupil ILP (B, peroperační foto). Na kontrolním MRI vyšetření (C, nativní a postkontrastní T1 vážené obrazy) 5 týdnů je patrná kolikvace centrální části nádoru (*) a sycení jeho pouzdra (šipky). Následně provedena extirpace reziduálního nádoru a zahájena radioterapie (D).

reziduální struktury však nebyly zastiženy ani s použitím imunohistochemického vyšetření. V průběhu následujících 18 měsíců u většiny regredovaných ložisek přetrvával tento zcela plošný makulózní charakter, pouze v ojedinělém případě byla patrná růstová aktivita. Tato sporadická aktivní zóna byla excidována, histologicky byl nález slučitelný

s metastázou melanomu do kůže. Ani při opakovaných PET/CT vyšetřeních však nebyla prokázána generalizace onemocnění. V tomto případě byla dosažena jednorázovým výkonem ILP u pacienta ve vysokém věku velmi dobrá kontrola onemocnění bez potřeby následné další onkologické léčby. Bylo současně dosaženo maximálního udržení kvality života

pacienta, uchování kompetence a současně byla minimalizována i nutnost hospitalizační péče.

Kazuistika IV

Pacient, 25 let, s roční anamnézou progresující rezistence na volární straně levého distálního předloktí se bál amputace, a proto navštívil lékaře až poté, co

nemohl používat myš při práci grafika. Histologicky byl ověřen vřetenobuněčný rhabdomyosarkom G3. Pro odmítnutí ablativního výkonu byla na onko-týmu zvažena, vzhledem k příznivé histologické diagnóze, možnost kombinované terapie s využitím ILP. Pacient absolvoval čtyři třídní cykly HD ifosfamid + doxorubicin + etoposid v intervalech 3 týdnů. Následně byl referován k provedení ILP s TNF- α na levé horní končetině. Poté byl podán ještě 5. cyklus stejné chemoterapie, po kterém následovala, v důsledku výrazného zmenšení nádoru, široká, ale v oblasti interoseální membrány jen intraleziózní totální exstirpace nádoru, který histologicky vykazoval 10% vitalitu a na několika místech dosahoval až k hranici resekce. Z tohoto důvodu následovala ještě adjuvantní radioterapie 60 Gy (obr. 6). V současné době je pacient 8 měsíců od zahájení léčby bez známek onemocnění, jen s minimálním omezením supinace, volární a dorzální flexe, pracuje a opět hraje na kytaru. Tato kazuistika je příkladem alternativní indikace ILP v rámci komplexní onkologické péče, kdy pacient jednoznačně odmítá ablativní výkon a má příznivou chemo- a radiosenzitivní histologickou diagnózu, u které lze předpokládat příznivou odpověď na chemoterapii potencovanou ILP. Přes všechny tyto faktory však byla u uvedeného pacienta dosažena jen 90% a nikoli 100% histologická odpověď. Z tohoto důvodu by bylo chybné se domnívat, že kombinace jen chemoterapie s ILP, bez chirurgické a radiační léčby, bude dostatečnou pro dosažení dlouhodobé či trvalé lokální remise sarkomů měkkých tkání.

Závěr

Hypertermická ILP s použitím kombinace tasonerminu (TNF- α) a melfalanu

rozšiřuje terapeutické možnosti u lokálně neresekovatelných nebo obtížně resekovatelných sarkomů měkkých tkání končetin u pacientů, kteří by jinak podstoupili amputaci končetiny. V ČR je indikace k léčbě stanovena v rámci doporučení Modré knihy České onkologické společnosti ČLS JEP. Všeobecně přijímaná je indikace k této léčbě u vybraných pacientů s maligním melanomem, s četnými intrazitními metastázami, které jsou omezené na končetinu. Pracoviště Všeobecné fakultní nemocnice, podílející se na léčbě nemocných pacientů, byla certifikována pro použití TNF- α v rámci ILP končetin v roce 2011. Zatím chybí standardní úhradový mechanismus. Hypertermická ILP by měla být prováděna ve specializovaných centrech s funkčním mezioborovým týmem.

Vzhledem k relativně malé hmotnosti horní končetiny a jejímu většímu povrchu dochází k výraznějším tepelným ztrátám jak ze samotné končetiny, tak i z přívodných a odvodných hadic systému pro mimotělní oběh. Technika současné kanylace povrchního i hlubokého žilního systému horní končetiny zlepšuje drenáž, přináší vyšší minutový průtok přístrojem pro mimotělní oběh, který umožňuje při standardním teplotním gradientu ve výměníku tepla rychlejší ohřátí končetiny (resp. perfuzátu v kompartmentu) a spolehlivě udržet stabilní teplotní prostředí s předpokládaným zlepšením synergického působení teploty, TNF- α a lokálně vysoké koncentrace melfalanu k dosažení maximálního léčebného účinku.

Poděkování

Autoři děkují Mgr. Janu Kacvinskému z Anatomického ústavu 1. LF UK v Praze za zhotovení grafického schéma

matu principu metody. Děkujeme též za poskytnutí MRI dokumentace Radiodiagnostické klinice Nemocnice Na Bulovce v Praze a pracovišti Dr. Magnet, s.r.o., Bratislava, SK.

Literatura

1. Creech O, Krementz ET, Ryan RF et al. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958; 148(4): 616–632.
2. Kooops HS, Garbe C, Hohenberger P. Is isolated limb perfusion of metastatic malignant melanoma of the extremity worthwhile? *Eur J Cancer* 1996; 32A(10): 1633–1640.
3. Krementz ET, Carter RD, Sutherland CM et al. Regional chemotherapy for melanoma. A 35-year experience. *Ann Surg* 1994; 220(4): 520–535.
4. Fraker DL, Alexander HR, Ross M et al. A phase III trial of isolated limb perfusion for extremity melanoma comparing melphalan alone versus melphalan plus tumor necrosis factor (TNF) plus interferon-gamma (IFN). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002: 8.
5. Eggermont AM, Schraffordt Kooops H, Klausner JM et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg* 1996; 224(6): 756–765.
6. Špaček M, Petruželka L, Lacina L et al. Tasonermin jako součást izolované perfuze končetin. [online]. Farmakoterapie 2011; 5. Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/farmakoterapie-clanek/tasonermin-jako-soucast-izolovane-perfuz-koncetiny-36816>.
7. Taeger G, Grabellus F, Podleska LE et al. Effectiveness of regional chemotherapy with TNF-alpha/melphalan in advanced soft tissue sarcoma of the extremities. *Int J Hyperthermia* 2008; 24(3): 193–203. doi: 10.1080/02656730701868387.
8. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L et al. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010; 15(4): 416–427. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0325.
9. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(1): 11–22.
10. Wu Y, Zhou BP. TNF-alpha/NF-kappaB/Snail pathway in cancer cell migration and invasion. *Br J Cancer* 2010; 102(4): 639–644. doi: 10.1038/sj.bjc.6605530.
11. Trnka J, Špaček M, Šírová V et al. Hypertermická izolovaná perfuze končetin v kombinaci s tasonerminem – technika monitorování úniku perfuzátu. *Klin Onkol* 2016; 29(5): 375–379. doi: 10.14735/amko2016375.
12. Kroon HM, Moncrieff M, Kam PC et al. Outcomes following isolated limb infusion for melanoma. A 14-year experience. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(11): 3003–3013. doi: 10.1245/s10434-008-9954-6.

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 akromegálií. Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory. ***Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Dávkování a způsob podání:** 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 dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6% pacientů), středním střevě (35,8 %), zadním střevě (6,9%) nebo jiné/neznámé primární lokalizace (12,7 %). Primárním cílem bylo přežít bez progresse (PFS) měřeno buď jako doba do progresse dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálního hodnocení progresse. **Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progresse** (medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců; $p < 0,001$ podle stratifikovaného log-rank testu; **poměrem rizik progresse nebo úmrtí 0,47** s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30–0,73. Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresse nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálož tumoru v játrech, přechodní chemoterapii, počáteční Ki67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřeném 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.

SAMPUS, MELTUMP and THIMUMP – Diagnostic Categories Characterized by Uncertain Biological Behavior

SAMPUS, MELTUMP a THIMUMP – diagnostické kategorie charakterizované nejistým biologickým chováním

Roncati L.^{1,2}, Pisciolli F.², Pusioli T.²

¹ Department of Diagnostic and Clinical Medicine and of Public Health, Institute of Pathology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

² Provincial Health Care Services, Institute of Pathology, Santa Maria del Carmine Hospital, Rovereto, Italy

Summary

In the dermatopathological practice, there is a group of atypical melanocytic lesions with borderline histological features between benign simulants and malignant melanoma (MM), due to conflicting diagnostic criteria and inter-observer disagreement. In these cases, the dermatopathologist is authorized to seek consult with an established expert in the field, but even the most experienced specialist may not be sure about the correct diagnosis and the subsequent biological behavior. There is general consensus among qualified dermatopathologists that can be helpful to insert these ambiguous cases into two diagnostic categories: SAMPUS (Superficial Atypical Melanocytic Proliferations of Unknown Significance) and MELTUMP (MELanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential). According to the conception of MM progression through two phases, the radial growth phase and the vertical growth phase, it is possible to identify a novel subtype of thin melanoma (THIM) with uncertain metastatic potential, due to the presence of extensive regression ($\geq 75\%$ of the lesion volume), which we here define with the acronym THIMUMP (THIN Melanoma of Uncertain Metastatic Potential) for the first time in literature.

Key words

malignant melanoma – thin melanoma – histology

Souhrn

V dermatopatologické praxi existuje skupina atypických melanocytárních lézí s hraničními histologickými rysy mezi benigními lézemi, podobnými melanomu, a maligním melanomem (MM), při konfliktních diagnostických kritériích a při rozporech mezi jednotlivými vyšetřujícími. V těchto případech je dermatopatolog oprávněn konzultovat s odborníkem v oboru, ale ani nejzkušenější odborník si nemusí být jistý, zda byla stanovena správná diagnóza a následné biologické chování. Existuje obecná shoda mezi kvalifikovanými dermatopatolog, která může pomoci zařadit tyto nejasné případy do dvou diagnostických kategorií: SAMPUS (superficiální atypická melanocytární proliferace nejasného významu) a MELTUMP (melanocytární nádory nejistého maligního potenciálu). Podle koncepce dvoufázové progresse MM, fáze radiálního růstu a fáze vertikálního růstu, je možné identifikovat nový podtyp tenkého melanomu (THIM) s nejistým metastatickým potenciálem v důsledku přítomnosti rozsáhlé regrese ($\geq 75\%$ objemu lézí), které zde poprvé v literatuře definujeme pomocí zkratky THIMUMP (tenký melanom nejistého metastatického potenciálu).

Klíčová slova

maligní melanom – tenký melanom – histologie

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.



Dr. Luca Roncati, MD, PhD

Department of Diagnostic and Clinical Medicine and of Public Health
Institute of Pathology
University of Modena and Reggio Emilia
Policlinico Hospital
I-41124 Modena (MO), Italy
e-mail: emailmedical@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 23. 4. 2017

Accepted/Přijato: 18. 5. 2017

doi: 10.14735/amko2017221

In the dermatopathological practice, there is a group of atypical melanocytic lesions with borderline histological features between benign simulants and malignant melanoma (MM), due to conflicting diagnostic criteria and inter-observer disagreement [1,2]. In these cases, the dermatopathologist is authorized to seek consult with an established expert in the field, but even the most experienced specialist may be not ensured about the correct diagnosis and the subsequent biological behavior [3]. There is general consensus among qualified dermatopathologists that can be helpful to insert these ambiguous cases into two diagnostic categories: SAMPUS (Superficial Atypical Melanocytic Proliferations of Unknown Significance) and MELTUMP (MElanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential) [2,4]. However, some authors have criticized the descriptive provisional value of these diagnostic categories, related to the use of uncertain terminology; therefore, the terms are not universally accepted [5,6]. All primary MMs with a Breslow's depth ≤ 1 mm are defined as thin melanomas (THIMs), while those > 1 mm as thick melanomas [7,8]. According to the conception of MM progression through two phases [9], the radial growth phase (RGP) and the vertical growth phase (VGP), it is possible to identify a novel subtype of THIM with uncertain metastatic potential, due to the presence of extensive regression ($\geq 75\%$ of the lesion volume), which we define with the acronym THIMUMP (THIn Melanoma of Uncertain Metastatic Potential) for the first time in literature.

SAMPUS

SAMPUS category includes ≤ 1 mm thick lesions, in which the distinction lies between *in situ* or THIM and non-tumorigenic epidermal, junctional and/or papillary dermal melanocytic proliferations, such as atypical solar lentigo, junctional or superficial compound dysplastic nevus, pigmented spindle cell nevus of Reed. In these cases, mitoses and tumorigenic dermal growth are absent and, consequently, the lesion is not associated with competence for metastases. The prognosis is excellent and

a wide excision is the curative treatment of choice; if the lesion is not excised, it locally persists and it may evolve towards a frank malignant lesion [1,10].

MELTUMP

MELTUMP category includes dermal melanocytic proliferations > 1 mm in depth that exhibit ill-defined features indicative of possible malignancy, potentially capable of metastatic events, such as atypical Spitz nevus, also designated as Spitz Tumor with Uncertain Malignant Potential (STUMP), pigmented spindle cell nevus with dermal atypia, minimal deviation MM, pigmented epithelioid melanocytoma, atypical blue nevi, dysplastic nevi with dermal atypia, some deep penetrating nevus [1,10]. It is a provisional diagnosis since a definitive diagnosis is not possible at initial presentation, and a long-term clinical follow-up is the only true evidence, in order to clarify its biological behavior. In fact, in these cases, a diagnosis of tumorigenic MM cannot be excluded, due to the presence of increased mitotic activity and cytologic atypia; for this reason, an expert evaluation and an aggressive management with a wide excision, suited for a possible MM, are required, including sentinel lymph node biopsy (SLNB) [1,10]. The above mentioned histological and behavioral ambiguities also reflect molecular aberrations [11], suggesting that these tumors represent a biological entity apart from conventional MM and melanocytic nevus.

THIMUMP

As already stated, two phases of MM growth are scientifically recognized: RGP and VGP. Following this conception, THIM may be classified into three subtypes.

I. Non-metastasizing THIM in RGP (≤ 1 mm in depth): the lesion is characterized by invasion of papillary dermis; there is no evidence of proliferation or tumor node formation; mitoses and regression are absent; a wide excision is the curative treatment of choice, exactly as for SAMPUS; SLNB is not indicated [12–14].

II. Metastasizing THIM in VGP (≤ 1 mm in depth): the lesion is associated with a statistical chance for distant metasta-

ses; a dominant expansive tumor nest of 25–50 cells, largest than any nest within the epidermis, is present in the papillary dermis; mitoses are observable and should be enumerated, employing the “hot spot” method; a wide excision and SLNB are mandatory [15–17].

III. THIM of uncertain metastasizing potential (≤ 1 mm in depth): the lesion is characterized by extensive regression ($\geq 75\%$ of the tumor volume); it is burdened by a significant risk for metastasis, due to the presence of regression, which could contain a VGP clone; a wide excision is mandatory and SLNB is recommended [18,19].

In conclusion, the diagnostic categories here illustrated, even if characterized by an uncertain biological behavior, allow to identify risk categories, which deserve a radical and careful patient management.

References

1. Pusioli T, Piscioli F, Spezioli L et al. Clinical features, dermoscopic patterns, and histological diagnostic model for melanocytic tumors of uncertain malignant potential (MELTUMP). *Acta Dermatovenereol Croat* 2015; 23(3): 185–194.
2. Cerroni L, Barnhill R, Elder D et al. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: results of a tutorial held at the XXIX Symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, October 2008. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3): 314–326. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cf7fa0.
3. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Diagnostic approach to melanocytic lesion of unknown malignant potential. *Melanoma Res* 2016; 26(1): 91–92. doi: 10.1097/CMR.0000000000000215.
4. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Diagnostic disputes regarding atypical melanocytic lesions can be solved by using the term MELTUMP. *Turk Patoloji Derg* 2016; 32(1): 63–64. doi: 10.5146/tjpath.2015.01330.
5. Hurt MA. Diagnosis! (not prognosis, not potential, not risk). *Am J Dermatopathol* 2009; 31(8): 763–765. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181bbc717.
6. Hookerman BJ. Dermatopathology: an abridged compendium of words. A discussion of them and opinions about them. Part 7 (M–O). *Dermatol Pract Concept* 2015; 5(1): 1–9. doi: 10.5826/dpc.0501a01.
7. Roncati L, Piscioli F, Pusioli T. Sentinel lymph node in thin and thick melanoma. *Klin Onkol* 2016; 29(5): 393–394.
8. Roncati L, Piscioli F, Pusioli T. Current controversies on sentinel node biopsy in thin and thick cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(2): 506–507. doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.014.
9. Roncati L, Pusioli T, Piscioli F. Thin melanoma: a generic term including four histological subtypes of cutaneous melanoma. *Acta Dermatovenereol Croat* 2016; 24(4): 169–174.
10. Roncati L, Piscioli F, Pusioli T. Clinical application of the unifying concept of cutaneous melanoma. *Chonnam Med J* 2017; 53(1): 78–80. doi: 10.4068/cmj.2017.53.1.78.
11. Gerami P, Scolyer RA, Xu X et al. Risk assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms using FISH to identify chromosomal copy number aberrations.

tions. Am J Surg Pathol 2013; 37(5): 676–684. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182753de6.

12. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Nowadays a histological sub-typing of thin melanoma is demanded for a proper patient management. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2016; 69(11): 1563–1564. doi: 10.1016/j.bjps.2016.08.026.

13. Roncati L, Pusioli T, Piscioli F. Up-to-date proposal for a histologic subcategorization of thin melanomas. Adv Anat Pathol 2017. doi: 10.1097/PAP.00000000000000148.

14. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Wisely choosing thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. J Am Acad Dermatol 2017; 76(1): e25. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.069.

15. Roncati L, Piscioli F, Pusioli T. Surgical outcomes reflect the histological types of cutaneous malignant melanoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016. doi: 10.1111/jdv.14023.

16. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Thin melanoma sub-typing fits well with the American Joint Committee on Cancer staging system. Melanoma Res 2016; 26(6): 636.

17. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Higher predictive value of sentinel lymph node biopsy in patients with histological subcategorization of thin melanoma. Int J Dermatol 2017; 56(5): e93–e94. doi: 10.1111/ijd.13548.

18. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Critical points of T1 stage in primary melanoma. Melanoma Res 2017. doi: 10.1097/CMR.0000000000000357.

19. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Histopathological determination of thin melanomas at risk for metastasis. Melanoma Res 2016; 26(6): 635.

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.

**KLINICKÁ
ONKOLOGIE**


ambit media®

OPDIVO® dává šanci více pacientům

OPDIVO® (nivolumab)



pacientům s pokročilým maligním melanomem^{1,2,4}



předléčeným pacientům s pokročilým NSCLC^{3,4,5}



předléčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem^{4,6}



pacientům s recidivujícím nebo rezistentním Hodgkinovým lymfomem po předchozí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)^{4,7,8}

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Kvalitativní a kvantitativní složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:*** Melanom: v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom: jako monoterapie k léčbě pokročilého renálního karcinomu po předchozí terapii u dospělých. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): k léčbě recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Dávkování:** V monoterapii: dávka 3 mg/kg podávaná i.v. infuzí po dobu 60 minut každé dva týdny; v kombinaci s ipilimumabem: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí po dobu 60 minut s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí po dobu 90 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek, v další fázi nivolumab i.v. infuzí po dobu 60 minut každé 2 týdny. Léčba má vždy pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. **Způsob podání:** Pouze k intravenóznímu podání, jako intravenózní infuze po dobu 60 minut. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:*** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, není tedy metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Nivolumab se nedoporučuje vylučuje do lidského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem. **Nežádoucí účinky:*** **Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, horečka, a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentráty v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odklápěcím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3PH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** únor 2017.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je od 1. 1. 2017 hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1. Weber, J.S. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 375-84.
2. Robert, C. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
3. Brahmer J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
4. Opdivo® Souhrn údajů o přípravku, 2016
5. Borghaei H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
6. Motzer, J.R. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803-1813
7. Ansell SM et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2015; 372 (4): 311-9.
8. Younes A et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (9): 1283-94.



Aktuality z odborného tisku

Adjuvant chemoradiation in pancreatic cancer: Impact on radiotherapy dose on survival. European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO 2017).

Morganthi AG, Falconi M, Mattiucci GC et al.

Abstract OC-0426, prezentováno 8. 5. 2017, S225.



Radioterapie může zvýšit přežití u časného karcinomu pankreatu, jak uvádí nová studie publikována na konferenci Evropské společnosti pro radioterapii a onkologii (ESTRO) letošního roku. Dle této analýzy platí, že čím vyšší je dávka chemoradiace, tím vyšší je její efekt. Pacienti, kteří dostali nejnižší dávku < 45 Gy, měli celkové přežití 13 měsíců, zatímco přežití bylo více než zdvojnásobeno na 28 měsíců u těch, kteří dostávali radiační dávky ≥ 55 Gy. Tato multicentrická retrospektivní analýza zahrnovala 514 pacientů s adenokarcinomem pankreatu časného stadia (T1–3 N0–1 M0), kteří podstoupili chirurgickou resekci s makroskopicky negativními okraji (R0–1) a kteří byli léčeni radioterapií. Kohorta byla rozdělena do čtyř skupin podle dávky záření: skupina 1 < 45 Gy; skupina 2 ≥ 45 Gy a < 50 Gy; skupina 3 ≥ 50 Gy a < 55 Gy; skupina 4 ≥ 55 Gy. Navíc 141 pacientů bylo léčeno adjuvantní chemoterapií. Vyšší dávky chemoradioterapie byly významně spojeny s delším přežíváním. Medián celkového přežití ve skupině 1 byl 12 měsíců; u skupiny 2 21 měsíců; skupina 3 měla 22 měsíců; a skupina 4 28 měsíců ($p = 0,004$). Radioterapie se v posledních letech těšila z mnoha technologických zlepšení a je stále snazší aplikovat vyšší dávky, které jsou zaměřeny pouze na oblast nádoru. Je otázkou, zda současné techniky radioterapie nemohou být přínosem i pro pacienty s pokročilejším onemocněním, např. v neoadjuvantním podání. Tato studie naznačuje, že dříve testované dávky mohly být příliš nízké. Díky vývoji radioterapie je v posledních letech možno aplikovat vyšší dávky bez zvýšení nežádoucích účinků a pro léčbu zhoubného nádoru s tak špatným přežitím by měly být studovány všechny slibné nové možnosti.

Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pravastatin Added to First-Line Standard Chemotherapy in Small-Cell Lung Cancer (LUNGSTAR)

Seckl MJ, Ottensmeier CH, Cullen M et al.

J Clin Oncol 2017; 35(14): 1506–1514. doi: 10.1200/JCO.2016.69.7391. PMID: 28240967.



Léčba malobuněčného karcinomu plic (small cell lung cancer – SCLC) stále zůstává terapeutickým problémem. Podle výsledků experimentálních studií se zdálo, že by statiny v kombinaci s protinádorovými léky mohly zpomalit průběh nemoci a prodloužit život u pacientů se zhoubnými nádory plic. První velká randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojité zaslepená studie využití statinu v kombinaci se standardní terapií u pacientů s SCLC byla publikována nyní v JCO. Celkem 846 pacientů z 91 nemocnic Spojeného království, s mediánem věku 64 let, s diagnostikovaným SCLC, se stavem výkonnosti 0–3 bylo randomizováno do skupiny s denním podáváním 40 mg pravastatinu nebo placeba, v průběhu šesti cyklů chemoterapie etopozid/cisplatina nebo karboplatina každé 3 týdny až do progresu onemocnění nebo netolerovatelné toxicity. Nebyl nalezen žádný přínos při podávání pravastatin/placebo, 2leté celkové přežití (overall survival – OS) bylo 13,2 % (95% CI 10,0–16,7) vs. 14,1 % (95% CI 10,9–17,7). Medián OS byl 10,6 vs. 10,7 měsíce. Medián přežití bez progresu byl 7,7 vs. 7,3 měsíce. Nežádoucí účinky byly mezi skupinami podobné. Závěrem autoři shrnují, že pravastatin 40 mg/den v kombinaci se standardní léčbou SCLC, i když je bezpečný, nemá pro pacienty žádný benefit.

Perioperative Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy Is Associated With Longer Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Analysis

Groot Koerkamp B, Sadot E, Kemeny NE et al.

J Clin Oncol 2017; JCO2016718346. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8346. PMID: 28426374.



Cílem studie bylo zjistit, zda je hepatální intraarteriální perioperační chemoterapie (HAI) spojena se zlepšeným celkovým přežitím (overall survival – OS) u pacientů, kteří absolvovali resekci kolorektálních jaterních metastáz (colorectal liver metastases – CLM). Pacienti, kteří podstoupili úplnou resekci CLM v letech 1992–2012, byli zařazeni do prospektivně udržované databáze s jedním centrem. Všichni pacienti, kteří dostali HAI, dostávali také systémovou chemoterapii. Celkem 2 368 pacientů podstoupilo kompletní resekci jaterních metastáz s mediánem sledování 55 měsíců. Medián OS pro pacienty s HAI ($n = 785$) byl 67 vs. 44 měsíců bez HAI ($n = 1 583$; $p < 0,001$), i přes pokročilejší onemocnění ve skupině s HAI. OS po 10 letech bylo 38,0 vs. 23,8 % bez HAI. U pacientů, kteří dostávali moderní systémovou chemoterapii (oxaliplatinu, irinotecan) ($n = 1 422$), byl medián OS 67 měsíců s HAI a 47 mě-

síci bez HAI ($p < 0,001$). Výrazný rozdíl v mediánu OS byl nalezen u pacientů s kolorektálním karcinomem s negativními uzlinami (129 měsíců s HAI vs. 51 měsíců bez HAI; $p < 0,001$) a s nízkým počtem klinických rizikových faktorů 0–2 (věk > 65 let, resekce před rokem 2003, pozitivita lymfatických uzlin primárního tumoru, množství resekovaných metastáz, velikost metastáz, předoperační hladina CEA > 200 , extrahepatální onemocnění, pozitivní resekční okraje) (89 měsíců s HAI vs. 53 měsíců bez HAI; $p < 0,001$). Pacienti, kteří byli léčeni HAI, měli medián OS přibližně o 2 roky delší než pacienti bez HAI. Efektivita HAI byla akcentována u pacientů s negativními lymfatickými uzlinami při resekci primárních nádorů nebo s nízkým klinickým rizikovým skóre.

Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Letrozole Versus Anastrozole in Postmenopausal Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Early Breast Cancer: Final Results of the Randomized Phase III Femara Versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) Trial

Smith I, Yardley D, Burris H et al.

J Clin Oncol 2017; 35(10): 1041–1048. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2871. PMID: 28113032.



Studie klinického hodnocení letrozolu vs. anastrozolu (FACE) porovnávala účinnost a bezpečnost adjuvantního podání letrozolu s anastrozolem u postmenopauzálních pacientek s pozitivními hormonálními receptory (SR) a pozitivními lymfatickými uzlinami u časného karcinomu prsu. Postmenopauzální ženy s SR pozitivním a uzlinově pozitivním karcinomem prsu byly náhodně zařazeny do ramene s adjuvantní léčbou buď letrozolem (2,5 mg), nebo anastrozolem (1 mg), podávaném jednou denně po dobu 5 let nebo do recidivy onemocnění. Celkově bylo ze 4 136 pacientek randomizováno k léčbě letrozolem 2 061 a anastrozolem 2 075. Pětileté přežití bez příznaků onemocnění (diseases free survival – DFS) bylo 84,9 % u letrozolu oproti 82,9 % u ramene s anastrozolem (HR 0,93; 95% CI 0,80–1,07; $p = 0,3150$). Pětiletá odhadovaná celková míra přežití byla u letrozolu 89,9 vs. 89,2 % u ramene s anastrozolem (HR 0,98; 95% CI 0,82–1,17; $p = 0,7916$). Nejčastějším nežádoucím účinkem (< 5 % pacientů) stupně 3 a 4 u pacientů léčených letrozolem a anastrozolem byla artralgie (3,9 vs. 3,3 %), hypertenze (1,2 vs. 1 %), myalgie (0,8 vs. 0,7 %), dyspnoe (0,8 vs. 0,5 %) a deprese (0,8 vs. 0,6 %). Letrozol tedy v této studii neprokázal signifikantně vyšší účinnost nebo bezpečnost ve srovnání s anastrozolem u postmenopauzálních pacientek se SR pozitivním karcinomem prsu s pozitivními lymfatickými uzlinami.

Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study

Primrose JN, Fox R, Palmer DH et al.

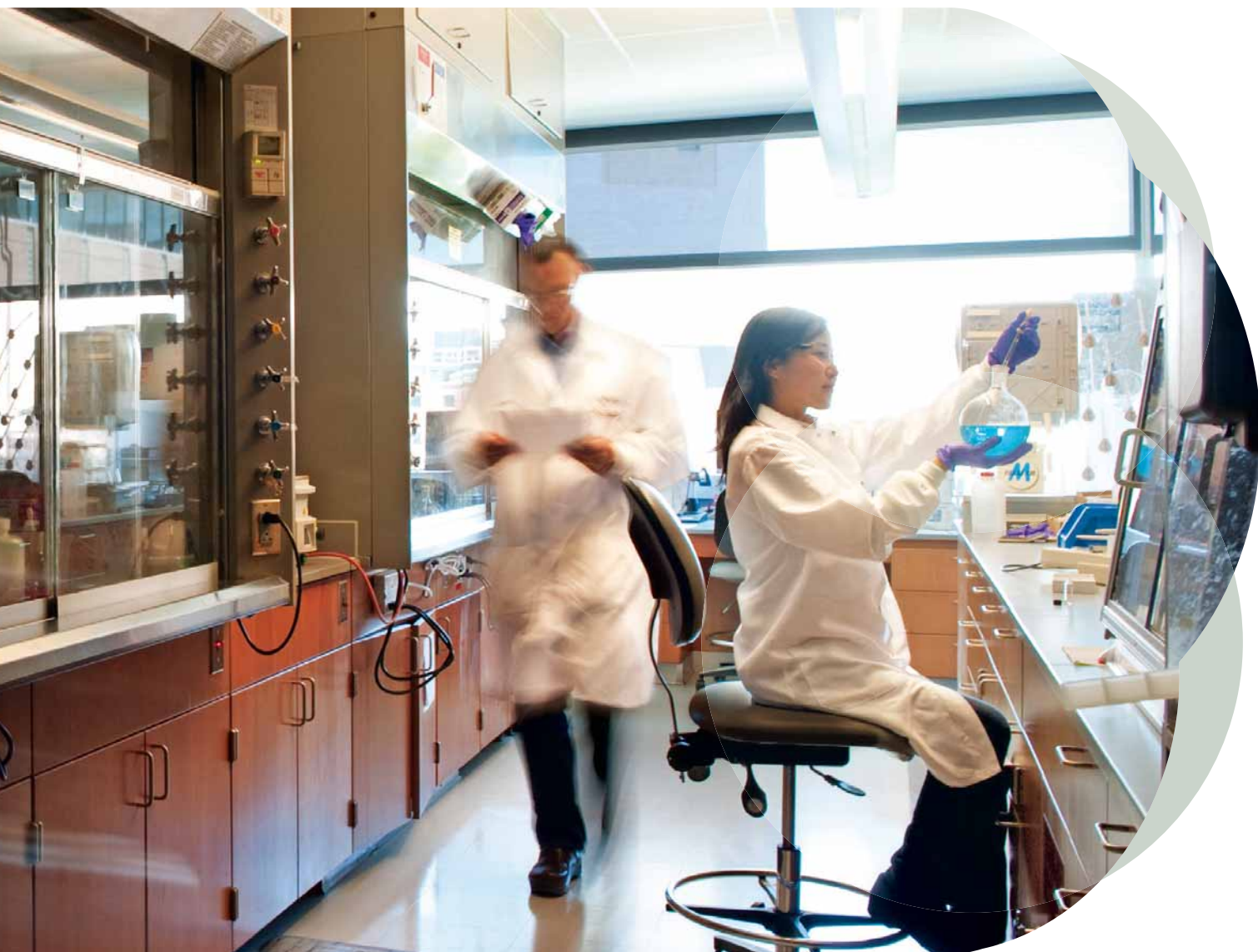
J Clin Oncol 2017; Suppl: abstr. 4006.



Navzdory multidisciplinárnímu přístupu v léčbě karcinomu žlučových cest v posledních letech je stále prognóza těchto pacientů špatná. Pouze kolem 20 % nemocných může absolvovat chirurgickou resekci s 5letým přežitím < 10 %. Cílem studie BILCAP bylo zjistit, zda kapecitabin (Cape) zlepšuje celkové přežití (overall survival – OS) ve srovnání s observací (Obs) u pacientů, kteří absolvovali radikální odstranění zhoubného nádoru žlučových cest. Do studie byli randomizováni pacienti s kompletně resekovaným cholangiokarcinomem nebo karcinomem žlučníku (vč. resekce jater a pankreatu) s odpovídající biliární drenáží, bez probíhající akutní infekce, s přiměřenou renální, hematologickou a jaterní funkcí a ECOG PS ≤ 2 , v poměru 1 : 1, a to buď k léčbě Cape (1 250 mg/m² D1–14 každých 21 dní, po dobu osmi cyklů), nebo ke sledování. Celkem se studii zúčastnilo 447 nemocných (Cape = 223, Obs = 224) v letech 2006–2014. Medián věku byl 63 let, klinický stav dle ECOG byl PS 0 u 201 (45 %), PS 1 u 232 (52 %) a PS 2 u 14 (3 %) pacientů. Primární místo tumoru bylo u 84 (19 %) pacientů v intrahepatálních žlučových cestách, u 128 (28 %) nemocných v lokalitě hilu, u 156 (35 %) pacientů to byl nádor extrahepatálních žlučových cest a 79 (18 %) nemocných mělo karcinom žlučníku. Resekční okraje byly R0 v 279 (62 %) a R1 v 168 (38 %) případech; negativní byly u 207 (46 %) nemocných. Následná léčba byla alespoň 36 měsíců u více než 80 % pacientů. U celkové populace 447 pacientů nedosáhl rozdíl mediánu OS (51 měsíců u Cape vs. 36 měsíců pozorování) statistické významnosti (HR 0,80; $p = 0,097$). Někteří pacienti z ramene s Cape však přestali užívat lék dříve. V podskupině pacientů, kteří užívali Cape po celou dobu 6 měsíců podle protokolu studie, byl rozdíl statisticky významný: medián OS byl 53 měsíců s Cape a 36 měsíců při pozorování (HR 0,75; $p = 0,028$). Medián relaps-free survival (RFS) byl 25 měsíců (95% CI 19, 37) pro Cape a 18 měsíců (95% CI 13, 28) pro sledování. Závěrem autoři uvádějí, že Cape v adjuvantním podání zlepšuje OS u pacientů s karcinomem žlučových cest po chirurgické resekci.

Články vybrala a komentovala
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno



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





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 palonosetronum 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).

Profesor MUDr. Luboš Petruželka, CSc. – životní jubileum

Konopásek B.

*„Jak dlouho žiji, to nezávisí na mně.
Ale jestli skutečně žiji, to na mně závisí.“*
Seneca

Mám před sebou životopis prof. Petruželky a jsou toho dvě normostránky. V roce 1976 Luboš Petruželka přísahal na berlu ve staroslavném Karolinu a stal se lékařem všeobecného lékařství na pražské Karlově univerzitě. Ihned po promoci nastoupil na Onkologickou kliniku 1. LF UK a VFN v Praze, které byly 3 roky, a zůstal jí věrný dodnes. Tehdy jsem již pracoval na klinice a od té doby se známe. Spolu jsme fiškusovali na I. interní klinice u prof. Heřmanského, kterého jsme si nesmírně vážili. V období nepřítomnosti některého z nás jsme se zastupovali a přebírali všechny povinnosti. Celý týden jsem se staral o jednu „Petruželkovu“ pacientku, aby mi položila v pátek otázku, která byla tak trochu překvapením. „Pane Konopásek, vrátil se již prof. Petruželka z Ameriky?“ Byla 70. léta, dr. Petruželka byl sekundárním lékařem a týden trávil dovolenou v Hrusicích. Slova paní Wágnerové však správně věštila.

MUDr. L. Petruželka atestoval z radioterapie I. stupně v roce 1980, v roce 1984 z radioterapie II. stupně, v roce 1988 z klinické onkologie, v roce 1994 obdržel certifikát ESMO (European Society for Medical Oncology), v roce 1997 mu byla udělena vědecká hodnost kandidáta lékařských věd, v roce 1998 pak obhájil habilitaci a stal se docentem onkologie na 1. LF a nakonec byl roku 2008 jmenován profesorem pro obor onkologie Univerzity Karlovy.

Jeho profesní uplatnění bylo též přímočaré. Od sekundárního lékaře onkologické kliniky přes odborného asistenta, zástupce přednosta až k současnému vedoucímu místu na onkolo-



gické klinice. Nesmíme opomenout ani jeho působení v pregraduální výchově studentů medicíny na 1. LF UK a účast na postgraduální výchově na Institutu pro doškolování lékařů a farmaceutů, posléze Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, kde se stal vedoucím katedry. Jeho bohatá publikační a přednášková činnost, dokončené vědecké granty, řada oponentur, posudků, členství v redakčních radách, odborných společnostech jak u nás, tak v zahraničí – to vše vypovídá o jeho vysoké odbornosti. Je uznáván i v zahraničí, kde je jeho jméno spojováno s onkologií u nás. Byl první, který přednášel na prestižním fóru ASCO ve Spojených státech.

Do dnešního dne je nejdéle úřadujícím přednostou onkologické kliniky (od roku 1999). Čeho docílil? Především správně navázal na své předchůdce, podílel se na vytvoření stabilního pracovního kolektivu. Dnes je zcela samozřejmý a nezpochybnitelný týmový charakter práce, ale to i směrem mimo naše pracoviště. Proto rozvíjející se spolupráce s chirurgií v ÚVN

Střešovicích, IKEM v Krči, radioterapií v Pardubicích, radioterapií Na Bulovce a dalšími, kde zastává různá významná postavení. Zasloužil se o renesanci radioterapie na naší klinice (špičková brachyradioterapie a instalace moderního tomotom přístroje).

Mimo pracovní týden je těžko k zastžení. Nikomu nesdělujete, jaké má plány, kam a s kým odjíždí, nezvedá mobil. Je zkrátka někde jinde a dle jeho slov se nestalo, aby nebyl někde jinde. Možná, že byste ho zastihli na tenisovém kurty, fotbalovém hřišti, v zimě na zasněženém svahu, v létě na golfovém hřišti. Nikdy jsem neslyšel, že by nám oznamoval, že spěchá, protože jde na koncert nebo do divadla. Ale podle náhodných svědků či jeho vyjádření tam jistě byl.

Na klinice jsme toho hodně zažili. Čeho si však velmi cením, že se u nás tradičně odmítala teze, že onkologie je smutným a depresivním oborem. Určitý nadhled, rozumný optimismus a jistá dávka humoru se staly nezbytnou součástí naší práce. Nedávno jsem se pro-

bíral starými fotografiemi a našel jednu, kterou přikládám. Bylo to někdy v 80. letech minulého století, kdy jsme točili film o současné radioterapii s cílem využít dokument v pregraduální výuce. Měli jsme skutečného režiséra, skutečného kameramana, ale ostatní jsme byli již my. Film nebyl nikdy oceněn, patrně proto, že nespátřil světlo světa. Zbyla pouze jedna fotografie, která zachycuje současného přednostu a autora článku.

Na závěr jedna vzpomínka, která vypovídá o specifickém humoru prof. Petruželky.

Někdy v počátcích založení kliniky začínal pracovní den jako obvykle ranním setkáním. Každý měl již takřkajíc vysezenou svou židli. Co však nebylo obvyklé, že jsem já i prof. Petruželka přišli onoho dne dříve. Luboš mi navrhnul netradičně porušit nepsaný zasedací pořádek a sednout si jinde. Prý co to udělá? A to

byste museli vidět! Ten zmatek, chaos, štěbetání, z kterého jsme měli potěšení jen my.

Jsem přesvědčen, že slova římského filozofa prof. Petruželka plně naplňuje, a my mu do dalších let přejeme vše nejlepší.

*doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.
Onkologická klinika
1. LF UK a VFN v Praze*

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 18. 4. 2017 v MOÚ v Brně a 16. 5. 2017 ve FN Motol 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**

STUDIO MEDICÍNA

Nový diskuzní televizní pořad
redakce AM Review

V červnu vysíláme:

PACIENTI
S MNOHOČETNÝM
MYELOMEM –
OBĚTI ÚSPĚCHU
MEDICÍNY?

Hosté:

MUDr. Mgr. Jolana Těšinová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.



Premiéra každý měsíc na PRAHA TV
(celostátně v síti O2 TV anebo v Praze
a Středočeském kraji na kanále 46 v rámci
regionálního multiplexu bezplatného
pozemního digitálního vysílání)



Reprízy každý den v různých časech
anebo kdykoli na internetu prahatv.eu

V archivu ke zhlédnutí:

ZABÍJEJÍ
ČESKÉ
SENIORY
JEJICH
LÉKY?

Hosté:

PharmDr. Milada Halačová, Ph.D.
PharmDr. Zdeněk Blahuta

Onkologie v obrazech

Kožní toxicita u cílené léčby dabrafenibem

Kocák I.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno



MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: kocak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 31. 5. 2017

Pacientka ve věku 68 let s diagnózou melanom na krku vlevo. 11/2015 provedena excize prima, histologie Breslow 3,0 mm. 10/2016 zachycen uzlinový relaps na krku vlevo a metastázy do plic. Vyšetřena *BRAF* mutace, zachycena pozitivita. Do systémové léčby zvolen *BRAF* inhibitor – dabrafenib od 10/2016. Do 3 měsíců klinická odpověď – vymizení hmatných ložisek na krku vlevo a na PET/CT i vymizení nálezu na plicích. Častým vedlejším účinkem *BRAF* inhibitorů je indukce sekundárních kožních malignit – spino CA či ložisek cornu cutaneum (obr. 1 a 2). Na obrázku jsou zachyceny morfy typu cornu cutaneum. V případě, že obtěžují, je indikováno jejich odstranění. Po 4 měsících léčby dochází ke spontánnímu odloučení kožních morf. K 5/2016 je pacientka bez známek regionálních metastáz, bez známek viscerální generalizace a bez projevů kožní toxicity, pokračuje v terapii dabrafenibem.



Obr. 1. Indukce sekundárních malignit – spino CA či ložisek cornu cutaneum.



Obr. 2. Indukce sekundárních malignit – spino CA či ložisek cornu cutaneum.

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
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., 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 Klusterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovář, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
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: Pavel Doležal, e-mail: pavel.dolezal@ambitmedia.cz, tel.: +420 602 632 349.

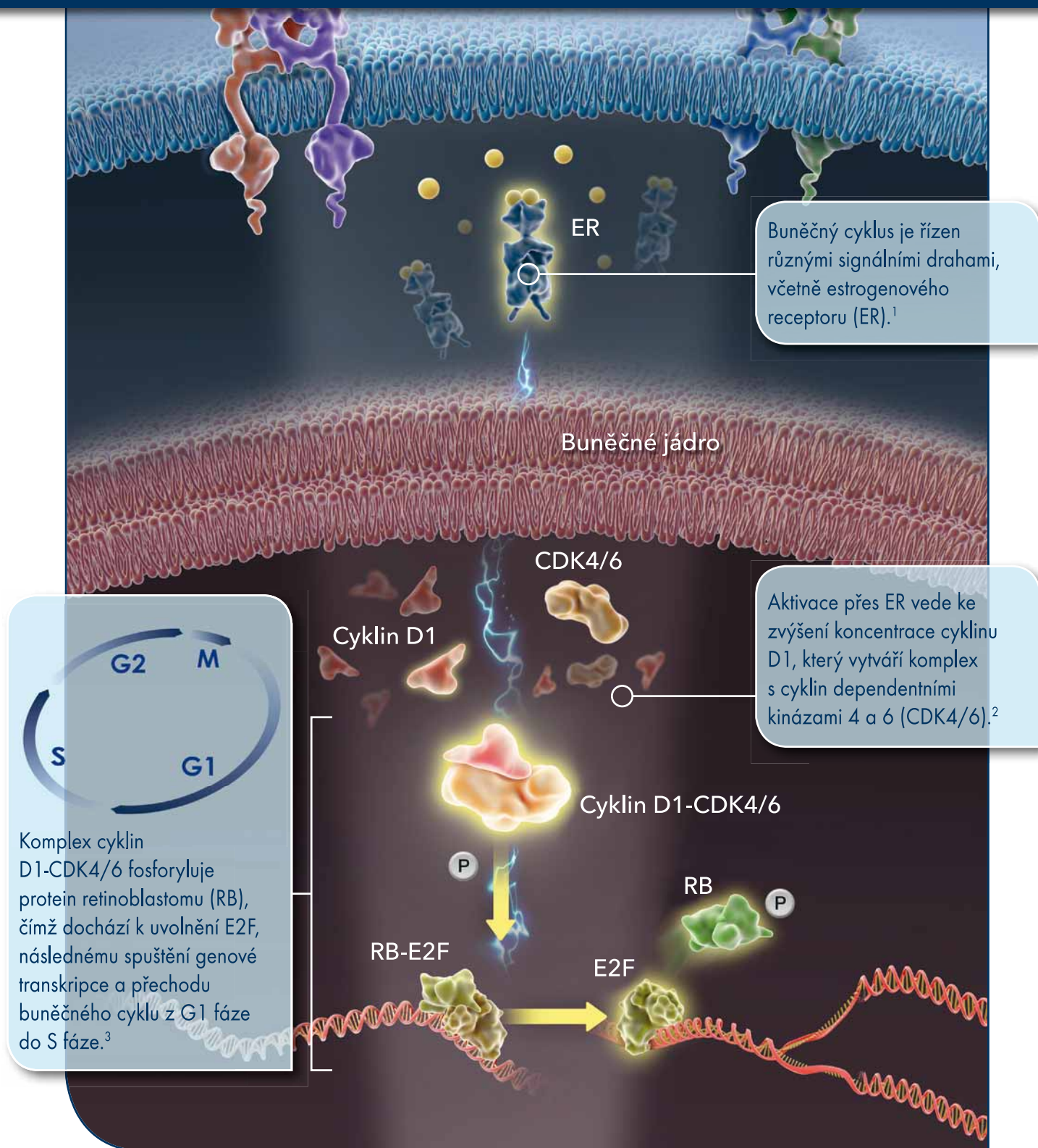
Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz.
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

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

Toto číslo vychází 15. 6. 2017.

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.

KEYTRUDA

je v monoterapii u dospělých pacientů indikována k léčbě:

- pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) **melanomu**
- v první linii metastazujícího **NSCLC*** bez pozitivních nádorových mutací EGFR a ALK a s PD-L1 expresí s TPS ≥ 50 % a v dalších liniích** lokálně pokročilého nebo metastazujícího **NSCLC*** s pozitivní expresí PD-L1 (TPS ≥ 1 %)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: 1. v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých; *2. v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung carcinoma - NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score - TPS) ≥ 50 % bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 3. v monoterapii indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS ≥ 1 %, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; *4. v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL), u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) a brentuximab vedotin (BV), nebo u kterých transplantace není vhodná a BV u nich selhal. ***Dávkování a způsob podání:** KEYTRUDA se podává intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Doporučená dávka je 200 mg u NSCLC v první linii nebo při cHL; u pacientů s předlčeným NSCLC a melanomem pak 2 mg/kg. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progresu nemoci nebo do vzniku nepříjemné 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:** *Mohou se vyskytnout imunitně zprostředkované nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinního, které jsou zvládnuty substitučními hormony; *při hematologické toxicitě pouze u pacientů s cHL, u nichž musí být přípravek vysazen do zlepšení NÚ na stupeň 0-1; 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 ≥ 50 % a trvá ≥ 1 týden; reakci 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 hypofyzitidě; diabetu typu 1 s hyperglykemií stupně > 3 nebo spojeného s ketoacidózou; hypertyroidě 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, únava. **Časté** ($\geq 1/100$ až $1/10$): anémie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrat, dysgeúzie, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, artralgie, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, astenie, edém, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP, zvýšený kreatinin. 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, nesmí být zmrazen a fyzikální a chemická stabilita po otevření byla prokázána při teplotě 2-8 °C maximálně po dobu 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě (≤ 25 °C). **Balení:** 15ml injekční lahvička à 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. Kontaktní e-mail: dpoc_czechslovak@merck.com. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 2.5.2017. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada zatím nebyla stanovena.

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

▽ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To 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-1222901-0000

Reference: 1. SPC LP Keytruda 2017.

* nemalobuněčný karcinom plic

**pacienti předlčení chemoterapií a příslušným tyrozinkinázovým inhibítorem u nádorových mutací EGFR nebo ALK

MSD Oncology