

## RECENZE

**Recenze knihy „Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii“ autorů prof. MUDr. P. Klenera, DrSc. a MUDr. P. Klenera jr., Ph.D.**

Profesor Klener se synem navazují na své úspěšné monografie o protinádorové chemoterapii vydané v letech 1996 a 2003. Monografie „Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii“ je vydána v nakladatelství GRADA v roce 2010, obsahuje 191 stránek vlastního textu, seznam zkratk, rejstřík, 53 barevných obrázků, 12 tabulek a přehled doporučené literatury za každou kapitolou.

Kniha je rozdělena na obecnou a speciální část a má celkem 22 kapitol. V obecné části autoři přinášejí zcela recentní informace o konvenční protinádorové léčbě, kde i u řady klasických a dlouhodobě používaných cytostatik přinesl rozvoj molekulární biologie a poznání patogeneze nádorového bujení nové poznatky o podstatě jejich účinku. Napomohly tomu zejména pokroky v poznání mechanismů apoptózy, role tumor supresorového genu p53 a jiných antionkogenů a onkogenů, poznání detailů buněčného cyklu a role cyklin dependentních kináz, objev nádorových kmenových buněk. Veškeré patofyziologické děje uplatňující se v rozvoji nádoru a účinku protinádorových léků jsou vysvětleny velmi srozumitelně za pomoci názorných obrázků a schémat. Autoři shrnují současný stav poznání o epigenetické chemoterapii, imunoterapii, hormonální léčbě, diferenciací léčbě. Zcela zásadní předností knihy jsou excelentně napsané kapitoly o principu účinku a roli monoklonálních protilátek v protinádorové léčbě a obsáhlé kapitoly věnované cílené léčbě inhibující růst nádoru zástavou proliferace, sebeobnovy, indukci apoptózy, působením na nádorové mikroprostředí

inhibicí angiogeneze a metastatické kaskády. Autoři čtenáři přibližují jednotlivé signální dráhy nádorové buňky a principy jejich ovlivnění cílenou léčbou, vysvětlují proč mimořádný úspěch cílené léčby u chronické myeloidní leukemie není snadné zopakovat u jiných leukemií či solidních nádorů. Detailně rozebírají podstatu angiogeneze a metastazování a možnosti jejich ovlivnění – opět velmi srozumitelně za pomoci obrázků a tabulek. Ve speciální části je pak podán přehled nově zaváděných přípravků cílené léčby i konvenční chemoterapie s indikací podání, přehledem nežádoucích účinků a interakcí včetně názvů obchodních přípravků.

V závěru autoři střízlivě hodnotí současné postavení a možnosti cílené léčby a vymezují její místo v rámci komplexní protinádorové léčby.

**Závěr:** Protinádorová léčba v onkologii solidních nádorů a hematologii prodělává v posledních letech mimořádný rozvoj uváděním desítek nových přípravků cílené léčby do klinického použití. Není lehké pro klinika se v záplavě informací o nových možnostech léčby orientovat. Monografie otce a syna Klenerových je zdrojem přehledně zpracovaných současných informací o podstatě nádorového bujení a možnostech jejího ovlivnění a mimořádně cennou, čtivě a srozumitelně napsanou příručkou nepostradatelnou pro každého klinického onkologa a hematologa.

*Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.*

### **Methotrexate /6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL – 92 study**

*Kjeld Schmiegelow, Ibrahim Al-Modhwahi, Mette Klarskov Andersen, et al.*

Faculty of Medicine, Institute of Gynecology, Obstetrics, and Pediatrics, University of Copenhagen, Denmark; Department of Pediatrics and The Cytogenetic Laboratory, The University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; et al. *Blood*, 11 June 2009, Vol. 113, Number 24, pp. 6077-6084

U dětí s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) dochází v malém procentu k druhotnému malignímu nádorovému onemocnění (SMN). Tato komplikace má špatnou prognózu. Analýzy rizikových faktorů souvisejících s léčbou byly zaměřeny především na léčbu zářením, alkylační látky, inhibitory topoisomerázy II, jako jsou antracykliny a epipodofylotoxiny, které mohou vést k poškození DNK. Málo pozornosti bylo věnováno mechanismům, které se mohou uplatnit v kontrole DNK, včetně látek, které mohou modifikovat obnovu DNK (DNA repair). Zatímco dřívější práce věnovaly pozornost intenzivnější chemoterapii, radioterapii nebo oběma těmito způsoby léčby u dětí s ALL s vyšším rizikovým stupněm

a vyšším rizikem SMN, jen málo studií uvádělo, že také méně intenzivní udržovací terapie 6MP/MTX může zvyšovat riziko SMN. Některé dřívější práce uvádějí vyšší riziko SMN u nemocných dětí, které měly nízkou aktivitu thiopurin-methyltransferázy (TPMT) ve srovnání s dětmi s normální aktivitou TPMT.

V této práci se autoři zabývají kumulativní incidencí SMN v celkovém souboru 1614 pacientů léčených podle protokolu NOPHO ALL-92. Jejich cílem bylo dále prozkoumat možný efekt udržovací terapie 6MP/MTX ve vztahu k riziku SMN. Zabývali se také tím, zda riziko SMN u pacientů léčených podle tohoto protokolu koreluje s aktivitou TPMT nebo intenzitou perorální udržo-

vací léčby 6MP/MTX anebo s oběma těmito možnými vlivy. Od ledna 1992 do října 2001 bylo diagnostikováno ve skandinávských zemích (Dánsko, Finsko, Island, Norsko a Švédsko) celkem 1703 dětí s ALL z prekurzorů B buněk nebo z T buněk. Z nich u 1645 pacientů byla léčba zahájena podle protokolu NOPHO ALL-92. 22 pacientů zemřelo během indukční fáze a 9 pacientů mělo na léčbu rezistentní chorobu, byli proto z další analýzy vyloučeni. Do konečné analýzy vstoupilo celkem 1614 pacientů (875 chlapců a 739 děvčat). Z těchto 1614 pacientů mělo 29 pacientů Downovu chorobu. Podle daného protokolu mělo 562 pacientů standardní riziko (SR-ALL), 590 intermediární riziko (IR-ALL), 239 vysoké riziko (HR-ALL) a 223 velmi vysoké riziko (VHR-ALL). Pacienti s VHR dostávali profylaktické nebo terapeutické ozáření CNS a místo udržovací terapie MTX/6MP udržovací léčbu kombinovanými bloky polychemoterapie LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub>. Indukční léčba byla podrobně popsána v dřívější práci (Leukemia 2000; 14: 2267–2275). Genotyp TPMT (low-activity polymorphisms G460A a A719G) nebo aktivita TPMT v erytrocytech byly k dispozici u 609 pacientů. (Schmiegelow K, Forestier E, Kristinsson J, et al. Thiopurine methyltransferase activity is related to the risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. Leukemia 2009; 23: 557-564). U části pacientů vyšetřen a popsán karyotyp podle ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) 1995.

**Výsledky:** Medián doby sledování pro 1225 pacientů, kteří zůstali v první remisi, byl 10,4 roků (50 % rozmezí pásma 8,0–12,6 roků). Ke konci studie zemřelo 34 pacientů během první kompletní remise (CR1), 335 pacientů mělo relaps ALL za 0,2 až 12,0 roků od diagnózy (medián 2,6 roků) a u 20 pacientů vznikl sekundární maligní nádor. Pravděpodobnost celkového 12letého přežití bez selhání (event-free survival) byla 75 % ( $\pm 1$  %) a celkového přežití 86 % ( $\pm 1$  %). Práce podrobně uvádí charakteristiky 20 sekundárních maligních nádorů, které byly diagnostikovány s mediánem 3,4 roků (rozmezí 0,8–11,6 roků) od počáteční diagnózy, včetně 3 dětí, u nichž došlo k SMN po transplantaci kmenových buněk. U všech ostatních pacientů, u nichž nebyla provedena transplantace, vzniklo sekundární maligní nádorové onemocnění po ukončení udržovací terapie. U žádného pacienta s Downovým syndromem nebyl SMN diagnostikován. 16 pacientů ze 20 pacientů s SMN mělo AML ( $n = 8$ ) nebo MDS ( $n = 8$ ), všichni až na 2 v době 5,5 roků od diagnózy (medián 3,7 roků). U jednoho z těchto AML pacientů vznikl

SMN po transplantaci kmenových buněk. U 4 nemocných byl diagnostikován primitivní neuroektodermální tumor v CNS, orální karcinom a u 2 posttransplantační maligní nádory (posttransplantační lymfoproliferativní onemocnění a papilární karcinom štítné žlázy). 12leté kumulativní riziko vzniku SMN bylo 1,6 %  $\pm$  0,4 %. 13 ze 16 pacientů s AML/MDS bylo transplantováno. 12 ze 20 pacientů zemřelo během 21 měsíců od diagnózy SMN s mediánem doby k úmrtí 8,8 měsíců.

U všech 16 pacientů s AML/MDS byly zjištěny chromozomální aberace, zahrnující jednu aberaci 11q23, monosomii 7 ( $n = 7$ ), delecii 7q ( $n = 2$ ) nebo delecii či translokaci chromozomu 5 ( $n = 5$ ). Kumulativní riziko vzniku SMN bylo 1,7 % ( $\pm 0,4$  %) pro všech 1316 pacientů, u nichž byla zahájena udržovací terapie MTX/MP v první kompletní remisi ve srovnání s 0 % u 169 pacientů s udržovací terapií LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub>. Práce dále analyzuje vliv udržovací terapie MTX/6MP ve vztahu k riziku SMN u 1562 pacientů, u nichž nebyla provedena transplantace v první kompletní remisi. Pacienti byli rozděleni do skupin podle toho, zda dostávali udržovací léčbu MTX/6MP a podle délky trvání v týdnech. V multivariační regresní analýze pacientů dle rizikových skupin (SR, IR/ HR-ALL) byl zjištěn vztah mezi trváním perorální MTX/6MP udržovací terapie v týdnech (regresní koeficient 0,02,  $P = 0,04$ ) a zvýšenému riziku SMN, zatímco ani pohlaví, věk a počet bílých krvinek při diagnóze nebyly statisticky významné. Jestliže analýza zahrnuje přítomnost vysoce hyperploidního karyotypu, bylo pouze trvání MTX/6MP udržovací terapie a přítomnost vysoké hyperdiploidie ve vztahu ke zvýšenému riziku SMN. V rámci jednotlivých rizikových skupin SR, IR a HR-ALL se pacienti nelišili signifikantně v trvání MTX/6MP udržovací terapie, ať u nich vznikl nebo nevznikl SMN ( $P > 0,2$  ve všech srovnáních). Z 524 pacientů, u kterých byla změřena aktivita thiopurin-methyltransferázy v erytrocytech, byl u 9 pacientů s SMN signifikantně nižší medián aktivity TPMT než u 515 pacientů bez SMN. Pacienti s SMN dostali o 10 % až 15 % vyšší dávky 6MP než pacienti bez SMN. Bylo tomu tak jak u pacientů s nízkou aktivitou TPMT tak u pacientů klasifikovaných jako divoký typ genotypu TPMT. Autoři uzavírají studii s tím, že trvání a intenzita udržovací terapie 6MP/MTX u dětí s ALL může mít vliv na vznik druhotného maligního nádorového onemocnění. Vzhledem k nejednotným nálezům o vlivu nízké aktivity TPMT budou potřebné další ověřující studie.

*Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.*