

Subependymální obrovskobuněčný astrocytom u pacientů s tuberózní sklerózou – farmakologická léčba mTOR inhibitory

Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex – Pharmacological Treatment using mTOR Inhibitors

Zitterbart K.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno
Ústav experimentální biologie, PřF MU, Brno
Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Tuberózní skleróza je neurokutánní syndrom vznikající na podkladě zárodečné mutace genu *TSC1* nebo *TSC2*. Patologická aktivace proteinového komplexu mTORC1 má u pacientů s tuberózní sklerózou klíčovou úlohu v tumorigenezi subependymálního obrovskobuněčného astrocytomu. Blokáda deregulované signální dráhy užitím mTOR inhibitorů má potenciál vést ke zmenšení objemu tohoto nádoru mozku o nízkém stupni malignity. V přehledném článku jsou shrnuty současné poznatky o farmakologické léčbě subependymálního obrovskobuněčného astrocytomu. Dlouhodobé sledování a včasná léčebná opatření snižují morbiditu a mortalitu a zlepšují kvalitu života pacientů s nádory spjatými s tuberózní sklerózou.

Klíčová slova

subependymální obrovskobuněčný astrocytom – komplex tuberózní sklerózy – mTOR – everolimus

Summary

Tuberous sclerosis complex is a neurocutaneous syndrome that results from a germline mutation in *TSC1* or *TSC2* genes. The pathogenic activation of mTORC1 leads to the development of subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. Blocking of the dysregulated pathway with mTOR inhibitors has the potential to reduce the volume of this low-grade brain tumor. This article reviews the current knowledge on the pharmacological treatment of subependymal giant cell astrocytomas. A long-term follow-up and early therapeutic intervention should lead to mortality and morbidity reduction and quality of life improvement in patients with tuberous sclerosis complex associated tumors.

Key words

subependymal giant cell astrocytoma – tuberous sclerosis complex – mTOR – everolimus

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky: projekt RECAMO CZ.1.05/2.1.00/03.0101 a projekt CEB CZ.1.07/2.3.00/20.0183.

This study was supported by the European Regional Development Fund as well as by the State Budget of the Czech Republic: project RECAMO CZ.1.05/2.1.00/03.0101 and the project CEB CZ.1.07/2.3.00/20.0183.

V souvislosti s tématem článku obdržel autor v minulém roce honorarium za přednáškovou činnost od firmy Novartis.

The author has received honoraria from Novartis for the lecture with the article-related topic.

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

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



MUDr. Karel Zitterbart, Ph.D.
Klinika dětské onkologie
LF MU a FN Brno
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail: kzitter@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 11. 2014

Přijato/Accepted: 20. 11. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2014401>

Tuberózní skleróza (tuberous sclerosis complex – TSC) je onemocnění ze skupiny **neurokutánních syndromů** (dříve fakomatózy), geneticky podmíněných systémových chorob postihujících typicky nervový systém a kůži. Tuberózní skleróza vzniká na podkladě zárodečné mutace genů *TSC1* nebo *TSC2*, odhadovaný výskyt TSC je přibližně 1 : 6 000 narozených dětí [1–7]. Pro TSC je charakteristický nálezh hamartogenních a benigních nádorových lézí v centrální nervové soustavě a dalších orgánových systémech. Klinické obtíže i míra jejich závažnosti je u jednotlivých pacientů s TSC velmi různorodá. Dnes platná diagnostická kritéria TSC (11 „velkých“ a 6 „malých“ znaků) byla revidována v roce 2012 [3]. Pro klinickou praxi je důležitý vývojový pohled, neboť jednotlivé orgánové manifestace TSC jsou věkově podmíněny, s typickým vzorcem nástupu obtíží v průběhu dětství, dospívání a dospělosti [3–7]. **Rabdomyomy srdce** mohou být nalezeny již při screeningovém ultrazvukovém vyšetření srdce plodu, nalezneme je přibližně u dvou třetin všech případů tuberózní sklerózy [5,8]. **Postižení kůže** je v průběhu života patrné téměř u všech nemocných, do obrazu TSC patří depigmentace (hypomelanotické makuly), typické kožní morfy v obličeji (angiofibromy, *adenoma sebaceum Pringle*), unguální fibromy, névy z pojivové tkáně a další [2,6]. **Neurologické projevy** mohou být u TSC dominující symptomatologií – u mnoha případů TSC jsou prvním projevem nemoci epileptické paroxysmy, typicky se objevují již v průběhu prvního roku života dítěte (infantilní spazmy, parciální paroxysmy, atypické absence). Vedle těchto projevů jsou u jedinců s TSC přítomny často neuropsychiatrické poruchy (postižení intelektu, poruchy autistického spektra, porucha pozornosti s hyperaktivitou, depresivní a úzkostná porucha a další) [9,10]. **Postižení ledvin** je během života přítomno až u 85 % všech osob s TSC a zahrnuje jak výskyt angiomyolipomů ledvin mezenchymálního původu, tak rovněž epiteliální patologii (epiteliální cysty, onkocytomy, renální karcinomy) [2,11–13]. Renální postižení souvisí s řadou předčasných úmrtí pacientů s TSC, proaktivní přístup vedoucí k ochraně reziduální

funkce zdravého ledvinného parenchymu vede k oddálení případného rozvoje chronické renální insuficience a terminálního selhání ledvin (profylaktická/preemptivní embolizace cestou a. renalis, především při průkazu významných aneuryzmat) [14–16]. **Lymfangioleiomyomatóza plic** je primární plicní projev TSC, vyskytuje se téměř výhradně u žen. Až 40 % premenopauzálních žen s TSC má rentgenologické změny na plicích, ale jen u 5 % z nich jde o změny klinicky významné. V nejtěžších případech dochází ke kritické respirační nedostatečnosti vyžadující transplantaci plic. Pro angiomyolipomy ledvin, stejně jako pro lymfangioleiomyomatózu plic je slibnou léčebnou možností mTOR inhibice [11,12,17]. U některých případů TSC byly popsány další vzácné klinické nádorové manifestace, např. chordomy [18].

Subependymální obrovskobuněčný astrocytom

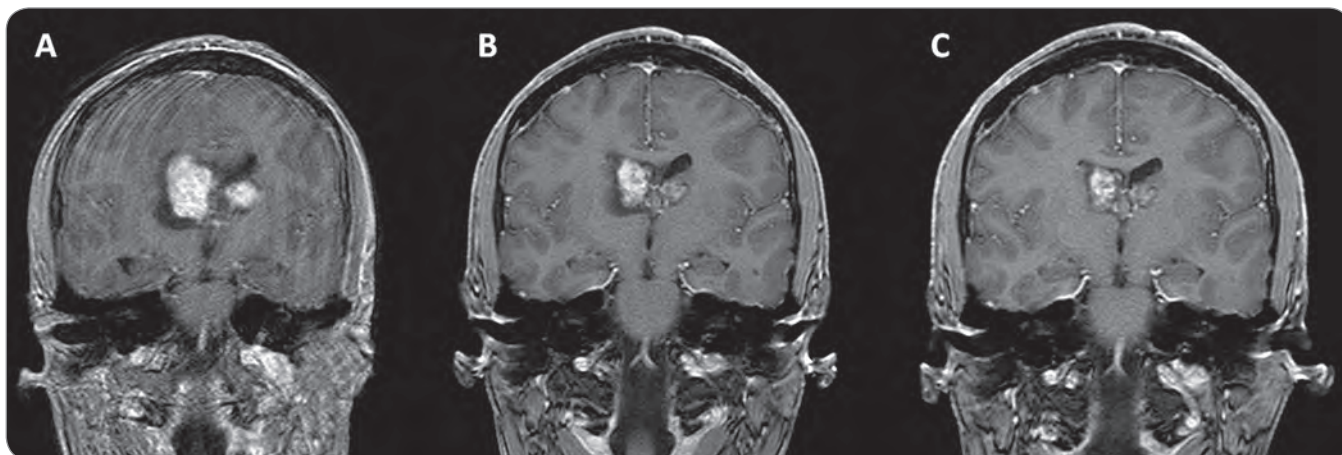
Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (subependymal giant cell astrocytoma – SEGA) je nádor mozku nízkého stupně malignity (stupeň 1) spjatý s TSC. Jde o benigní nádor, přestože v mikroskopickém obraze mohou být u některých případů přítomny vaskulární proliferace, nekrózy a mitotické figury [2,19,20]. Typická je intraventriculární lokalizace SEGA v postranních a třetí mozkové komoře, nejčastěji při *foramen Monroi*. SEGA se v průběhu života vyskytne až u 20 % jedinců s TSC. Růst nádoru je typický pro první dvě dekády života pacientů s TSC, vede ke vzniku obstrukčního hydrocefalu a podmiňuje klinický obraz intrakraniální hypertenze. Postižení SEGA může být i vícečetné či bilaterální [2,19–22]. Subependymální noduly (SEN) jsou zcela obvyklým nálezem při zobrazovacím vyšetření mozku u pacientů s TSC, jsou přítomny v 80–90 % všech případů. SEN však nejsou na rozdíl od SEGA spojovány s klinickými obtížemi [22]. V odlišení SEN od SEGA doposud existují jisté kontroverze. Současný pohled na problematiku shrnují závěry konsenzuální konference z roku 2012 – pomocí zobrazovacích metod nelze spolehlivě odlišit, které ze SEN mají potenciál dalšího růstu v SEGA, rovněž histopatologický obraz

SEN i SEGA je považován za shodný, byť SEN jsou pravděpodobně pouze raritně operovány. Za hlavní kritérium odlišující SEN od SEGA je proto pokládána velikostní progresie při zobrazování magnetickou rezonancí (MRI). SEGA je tedy lézí v růstové progresi, typicky v lokalizaci kaudothalamické rýhy, většinou s postkontrastním syčením při MRI, o velikosti větší než 5–10 mm [22].

Management SEGA

V rámci komplexního sledování pacientů s TSC je doporučeno provádět MRI vyšetření mozku v časových odstupech 1–3 let, a to od dětského věku až do třetí dekády života [2,4,9,21–22]. Typickým věkem, kdy rostoucí SEGA vyvolá klinické obtíže vyžadující léčebný zásah, je druhá dekáda [21–23]. Případy symptomatického SEGA jsou však popsány i u dětí mladších tří let [9]. U klinicky bezpříznakového pacienta a při stabilní velikosti subependymální patologie na MRI lze u jedinců starších 25 let zvažovat prodlužování časových intervalů MRI zobrazování. Naopak jakékoliv nové obtíže pacienta, které by mohly být podmíněny syndromem intrakraniální hypertenze, vyžadují akutní klinické a zobrazovací vyšetření s cílem vyloučit rostoucí SEGA [22].

Chirurgický resekcí výkon je považován u benigních intrakraniálních nádorů za jedinou efektivní léčebnou možnost, zvláště přihlédneme-li k tomu, že u nádorových predispozičních syndromů, včetně případů TSC, mohou radioterapie a chemoterapie signifikantně zvyšovat riziko sekundárních malignit [24]. I přes rozvoj neurochirurgických technik (transkalózní přístup, neuroendoskopické techniky aj.) není ve všech případech radikální chirurgická resekce SEGA možná, a to především u rozsáhlých, bilaterálních či vícečetných lézí, u nichž existuje významné riziko pooperačního neurologického deficitu [22,23,25]. Z chirurgického řešení SEGA profitují pacienti, u nichž je dosaženo primárního cíle bezpečné radikální resekce, což jsou pacienti s jednoznačně rostoucí unilaterální lézí při *foramen Monroi* [23,25]. Recentní metaanalýza chirurgických výsledků léčby SEGA však ukazuje, že časný i pozdní pooperační stav je jednoznačně spjat se zhoršenou kvalitou



Obr. 1. Zmenšení velikosti SEGA u 15letého pacienta s bilaterálním postižením, léčeného everolimem.

A. stav před léčbou; B, C: stav po 3 a 16 měsících léčby (zdroj: archiv autora, zobrazovací dokumentace: MUDr. Miloš Keřkovský, Ph.D., Radiologická klinika FN Brno).

života (statisticky signifikantní zhoršení některých symptomů jako epilepsie, bolesti hlavy, poruchy vizu, poruchy autistického spektra a překvapivě i rekurence hydrocefalu) [26].

Farmakologická léčba SEGA mTOR inhibítorem (everolimus), jak bude diskutováno níže, může být alternativou chirurgické léčby a vést k signifikantnímu zmenšení SEGA, což dokumentují výsledky dvou recentních prospektivních studií [27,28].

mTORC1 jako terapeutický cíl u nádorů spojených s TSC

mTOR (mammalian target of rapamycin) je proteinová kináza, která je hlavní složkou proteinového komplexu označovaného jako mTORC1. Buněčné signály integrující se prostřednictvím mTORC1 vedou fyziologicky k aktivaci anabolických drah, tedy k syntéze lipidů, proteinů a nukleových kyselin, a kontrole buněčného růstu a proliferace [29]. Mutace genů *TSC1* nebo *TSC2* u TSC je podkladem disrupce komplexu TSC1–TSC2 (tuberin-hamartin) a ve svém důsledku hyperaktivity mTORC1. mTORC1 je **farmakologicky ovlivnitelný molekulární terč** [29–32]. Sirolimus (rapamycin) je prototypem mTOR inhibitorů souhrnně označovaných jako rapaloga, která vedou k disociaci mTORC1, a tím inhibici mTOR signální dráhy. Dalšími rapalogy jsou everolimus (RAD001) a temsirolimus (CCI-779). Sirolimus byl izolován z pŕdní

bakterie *Streptomyces hygroscopicus* na ostrově Rapa Nui východní části Polynésie v roce 1975 a byl původně zkoumán jako účinné antimykotikum. Posléze byl odhalen jeho významný antiproliferační a imunosupresivní efekt a rapaloga se dnes užívají v transplantační medicíně. Jde o relativně lipofilní molekuly. Zvířecí modely naznačují, že v případech everolimu může docházet k lepší penetraci léčiva přes hematoencefalickou bariéru ve srovnání se sirolimem [29,31]. První desetiletí nového tisíciletí je érou výzkumu mTOR signální dráhy v patofyziologii orgánového postižení spjatého s TSC, včetně nádorového růstu. Preklinický a následně klinický výzkum potvrdily, že mTOR inhibice může vést k léčebné odpovědi u nádorů spjatých s TSC a rapaloga jsou účinná u pacientů se SEGA, angiomyolipomy ledvin, lymfangioleiomyomatózou plic i kožními angiofibromy [12,29,33–35].

Farmakologická léčba SEGA

První klinická pozorování o účinnosti sirolimu u SEGA dokumentovali Franz et al v roce 2006 – u všech čtyř pacientů léčených mTOR inhibítorem došlo k redukci objemu rostoucího SEGA [33]. První obdobná pediatrická zkušenost byla popsána kanadskými autory v roce 2010 na souboru tří dětských pacientů s TSC ve věku 9, 10 a 13 let, u nichž tříměsíční léčba sirolimem vedla k redukci objemu rostoucího SEGA o 50–65 % [34]. Ve stejném roce jsou publikovány výsledky

první prospektivní studie, v níž byl k mTOR inhibici v léčbě SEGA užit everolimus (open-label fáze I/II s označením C2485, NCT00411619). Léčba vedla v této studii u pacientů s TSC a SEGA v růstové fázi ke klinicky významnému zmenšení objemu SEGA a zlepšení kvality života nemocných. Medián věku pacientů byl 11 let (3–34 let, $n = 28$), cílová koncentrace everolimu 5–15 $\mu\text{g/l}$, 6měsíční léčba vedla u 75 % nemocných k redukci objemu SEGA o více než 30 % [27]. V letošním roce byly publikovány dlouhodobé výsledky – po čtyřech letech trvání studie C2485 byla léčebná odpověď (redukce objemu SEGA o více než 50 %) pozorována u 78 % pacientů [36]. Účinnost a bezpečnost everolimu k léčbě SEGA byla jednoznačně potvrzena v prospektivní mezinárodní multicentrické, placebem kontrolované studii fáze III (studie EXIST-1, NCT00789828), která zahrnila 117 pacientů. Do ramene s everolimem bylo randomizováno 78 nemocných, léčebná odpověď (nejméně 50% zmenšení objemu SEGA ve třech měsících léčby) byla pozorována u 35 % pacientů v experimentálním a u žádného v kontrolním rameni [28]. I zde dlouhodobé výsledky ukazují nárůst léčebných odpovědí s délkou trvání studie (response rate 49 % v 29. měsíci léčby everolimem) [37]. Na základě výše uvedených dat získal everolimus registraci k léčbě SEGA jak v USA, tak v Evropě (v letech 2010, resp. 2011) a je dle SPC indikován k léčbě pacientů se SEGA spo-

jeným TSC, kteří vyžadují terapeutický zásah, ale nejsou vhodné k chirurgickému zákroku (obr. 1) [38]. Akutní nežádoucí účinky léčby everolimem u SEGA jsou dobře zvladatelné, převažují toxicity stomatitida a infekce horního dýchacího traktu [27,28]. Mukoadhezivní pasta s dexamethazonem či triamcinolonem je v případě stomatitidy indukované mTOR inhibitorem velmi efektivním léčebným opatřením [39]. Mezi další časté pozorované nežádoucí účinky léčby everolimem patří porucha metabolismu lipidů (hypertriglyceridemie a hypercholesterolemie), zvladatelná mnohdy samotnými režimovými opatřeními, případně farmakologickou intervencí hypolipidemií [39,40]. Nejasný je dlouhodobý dopad sekundární amenorey pozorovaný u části žen užívajících mTOR inhibitor, stejně tak vliv mTOR inhibice na fertilitu mužů není jednoznačně určen a je doporučeno před zahájením léčby zvážit zamražení spermatu [41]. Optimální doba léčby nebyla doposud stanovena a je předmětem četných diskuzí na mezinárodních setkáních, konsenzu zatím nebylo dosaženo. Jsou pozorovány případy, kdy po vysazení dlouhodobé léčby mTOR inhibitorem došlo k opětovnému nárůstu velikosti SEGA [33]. Lze shrnout, že u pacientů se SEGA léčených mTOR inhibitorem je nutný dlouhodobý monitoring terapeutických hladin léku, akutní a pozdní toxicity léčby a léčebné odpovědi, s cílem vybalancovat efektivní dávku léčiva při akceptovatelných nežádoucích účincích a dobré kvalitě života nemocného [21,22,42].

Závěr

Až pětina pacientů s TSC vyžaduje během svého života, typicky ve druhé dekádě, léčebný zásah pro rostoucí a/nebo již symptomatický SEGA. Rizika radikálního resekcího chirurgického výkonu často přesahují očekávaný přínos operace. V těchto případech bychom měli jednoznačně zvažovat léčbu mTOR inhibitorem (everolimem), což dle publikovaných prospektivních studií vede k signifikantní redukci velikosti SEGA a je efektivním způsobem kontroly onemocnění. Dlouhodobé sledování pacientů se SEGA léčených mTOR inhibitorem přine

nese odpovědi na otázky chronické toxicity a nákladové efektivity léčby.

Literatura

- Lagos JC, Gomez MR. Tuberous sclerosis: reappraisal of a clinical entity. *Mayo Clin Proc* 1967; 42(1): 26–49.
- Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA (ed). *Tuberous sclerosis complex: genes, clinical features and therapeutics*. Weinheim: Wiley-VCH 2010.
- Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 243–254. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
- Vrtěl R, Filipová H, Vodička R et al. Tuberózní skleróza. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S50–S53.
- Petrák B, Gabera A, Filipová H et al. Tuberózní skleróza u dětí sledovaných od novorozeneckého věku pro prenatální nález rhabdomyomů srdce – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(6): 763–768.
- Doležel Z, Ráčilová Z, Pavlovská D et al. Tuberózní skleróza. *Pediatr Prax* 2012; 13: 130.
- Zitterbart K. mTOR inhibice: nové možnosti farmakologické léčby nádorů u pacientů s tuberózní sklerózou. *Postgrad Med* 2014; 16: 880–886.
- Gusman M, Servaes S, Feygin T et al. Multimodal imaging in the prenatal diagnosis of tuberous sclerosis complex. *Case Rep Pediatr* 2012; 2012: 925646. doi: 10.1155/2012/925646.
- Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17(5): 479–485. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.03.002.
- Hallett L, Foster T, Liu Z et al. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(8): 1571–1583. doi: 10.1185/03007995.2011.586687.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9869): 817–824.
- Bissler JJ, McCormack FX, Young LR et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 140–151. doi: 10.1056/NEJMoa063564.
- Úrge T, Hora M, Hes O et al. Renální angiomyolipom, histologie, diagnostika a terapie. *Urol Prax* 2005; 6: 270–272.
- Webb DW, Kabala J, Osborne JP. A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. *Br J Urol* 1994; 74(2): 151–154.
- Schillinger F, Montagnac R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(3): 481–485.
- Chatziioannou A, Gargas D, Malagari K et al. Transcatheter arterial embolization as therapy of renal angiomyolipomas: the evolution in 15 years of experience. *Eur J Radiol* 2012; 81(9): 2308–2312. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.06.003.
- McCormack FX, Travis WD et al. Lymphangioleiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(12): 1210–1212. doi: 10.1164/rccm.201205-0848OE.
- McMaster ML, Goldstein AM, Parry DM. Clinical features distinguish childhood chordoma associated with tuberous sclerosis complex (TSC) from chordoma in the general paediatric population. *J Med Genet* 2011; 48(7): 444–449. doi: 10.1136/jmg.2010.085092.
- Chan JA, Zhang H, Roberts PS et al. Pathogenesis of tuberous sclerosis subependymal giant cell astrocytomas: biallelic inactivation of TSC1 or TSC2 leads to mTOR activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63(12): 1236–1242.
- Svajdler M Jr, Deák L, Rychlý B et al. Subependymal giant cell astrocytoma with atypical clinical and pathological features: a diagnostic pitfall. *Cesk Patol* 2013; 49(2): 76–79.
- Józwiak S, Nabbout R, Curatolo P. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17(4): 348–352. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.12.008.
- Roth J, Roach ES, Bartels U et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013; 49(6): 439–444. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.017.
- Harter DH, Bassani L, Rodgers SD et al. A management strategy for intraventricular subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 13(1): 21–28. doi: 10.3171/2013.9.PEDS13193.
- Matsumura H, Takimoto H, Shimada N et al. Glioblastoma following radiotherapy in a patient with tuberous sclerosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1998; 38(5): 287–291.
- de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery* 2007; 60(1): 83–89.
- Sun P, Krueger D, Liu J et al. Surgical resection of subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) and changes in SEGA-related conditions: a US national claims database study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(4): 651–666. doi: 10.1185/03007995.2012.658908.
- Krueger DA, Care MM, Holland K et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1801–1811. doi: 10.1056/NEJMoa1001671.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9861): 125–132. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9.
- Franz DN. Everolimus: an mTOR inhibitor for the treatment of tuberous sclerosis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11(8): 1181–1192. doi: 10.1586/era.11.93.
- Howell JJ, Ricout SJ, Ben-Sahra I et al. A growing role for mTOR in promoting anabolic metabolism. *Biochem Soc Trans* 2013; 41(4): 906–912. doi: 10.1042/BST20130041.
- Serkova N, Jacobsen W, Niemann CU et al. Sirolimus, but not the structurally related RAD (everolimus), enhances the negative effects of cyclosporine on mitochondrial metabolism in the rat brain. *Br J Pharmacol* 2001; 133(6): 875–885.
- Študentová H, Melichar B. Nový mechanismus v léčbě karcinomu ledviny: m-TOR – nová cílová struktura. *Onkologie* 2010; 4(3): 185–188.
- Franz DN, Leonard J, Tudor C et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006; 59(3): 490–498.

34. Lam C, Bouffet E, Tabori U et al. Rapamycin (sirolimus) in tuberous sclerosis associated pediatric central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(3): 476–479. doi: 10.1002/pbc.22298.
35. Campen CJ, Porter BE. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) treatment update. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13(4): 380–385. doi: 10.1007/s11940-011-0123-z.
36. Franz DN. 11th European Congress on Epileptology; June 29–July 3, 2014; Stockholm, Sweden.
37. Franz DN. 13th International Child Neurology Congress; May 2014, Brazil.
38. European Medicines Agency [homepage on the Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf.
39. Grünwald V, Weikert S, Pavel ME et al. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie* 2013; 36: 295–302.
40. Peterson ME. Management of adverse events in patients with hormone receptor-positive breast cancer treated with everolimus: observations from a phase III clinical trial. *Support Care Cancer* 2013; 21(8): 2341–2349. doi: 10.1007/s00520-013-1826-3.
41. Boobes Y, Bernieh B, Saadi H et al. Gonadal dysfunction and infertility in kidney transplant patients receiving sirolimus. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(2): 493–498. doi: 10.1007/s11255-009-9644-8.
42. Wheless JW, Klimo P Jr. Subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex: considerations for surgical or pharmacotherapeutic intervention. *J Child Neurol* 2014; 29(11): 1562–1571. doi: 10.1177/0883073813501870.

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:

- Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
- Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od června 2014 do června 2015.
- Ve svých článcích zaslanych k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise *Klinická onkologie* (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo www.linkos.cz).
- Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
- 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®