

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Předpokládaná účinnost HPV vakcinace v profylaxi nongenitálních karcinomů

Brazílský příběh mutace *p53* R337H

Dendritic Cell Vaccines Against Non-small Cell Lung Cancer – an Emerging Therapeutic Alternative



Slovenská
onkologická
spoločnosť



Votrient[®]

pazopanib

**Pokročilý renální karcinom v 1. linii
nebo ve 2. linii po cytokinech¹**



**Vybrané subtypy pokročilého sarkomu
měkkých tkání po chemoterapii¹**

Upozornění: Před předepsáním přípravku si prosím pečlivě přečtěte výčet kontraindikací a nežádoucích účinků v platném souhrnu údajů o přípravku (SPC)

ZKŘÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Votrient 200 nebo 400 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Pazopanibum 200 mg. **INDIKACE:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokyiny pro pokročilé onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pazopanibu u obou indikací je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je doporučeno podávat léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle transamináz a hladin sérového bilirubinu dávku sníženou na 200 mg viz SPC. **Přísnější kritérium se vztahuje na pacienty, u kterých dochází k současnému zvýšení transamináz a bilirubinu během léčby, viz SPC (vyjma Gilbertova sy).** Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinu) zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolované bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. **Jaterní testy je třeba provést před zahájením léčby, ve 3., 5., 7. a 9. týdnu léčby, dále ve 3. a ve 4. měsíci a s doporučením pokračovat v jejich pravidelném monitorování i po 4. měsíci.** **INTERAKCE:** Vzhledem k riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorů protonové pumpy (esomeprazol) viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejzávažnějšími závažnými nežádoucími účinky byly tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie a infarkt

myokardu, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace, píštěl, prodloužení QT intervalu, plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení, tromboembolická nemoc a pneumothorax. **Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí souvisejícímu s léčbou pazopanibem zahrnovaly krvácení, trombotické příhody a střevní perforaci.** Jiné nežádoucí účinky - abnormální jaterní funkce, ischemická cévní mozková příhoda, závažná infekce mohly mít souvislost s úmrtím. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly: průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, nově mikroangiopatická angiotenie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor protein kinázy, ATC kód: L01XE11, inhibitor na receptorech VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR- α a - β , SCF. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se neupravují. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/10/628/001-004. **REGISTRACE:** 14. 6. 2010. **REVIZE TEXTU:** 18. 12. 2013. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a pro renální karcinom je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pro sarkom není úhrada stanovena (přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese www.sukl.cz). Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. Poslední aktualizace potvrzené. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com.

SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 2. 2014.

GlaxoSmithKline s.r.o., City Green Court, Hvězdova 1734/2C, Praha 4, Tel: 222 001 111, fax: 222 001 444, e-mail: cz.info@gsk.com, www.gsk.cz, www.zdravi.gsk.cz

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Votrient (pazopanib), GlaxoSmithKline, 2013.



členská
společnost

aifp



Asociace inovativního
farmaceutického průmyslu

Aktuality z odborného tisku

Vážení čtenáři,

redakční rada časopisu pro Vás připravila další **novinku v rubrice „Aktuality“**. Rádi bychom v rámci uvedené rubriky pravidelně přinášeli komentovaný **výběr článků**, které byly v období od posledního vydání Klinické onkologie publikovány v jiných odborných časopisech zabývajících se onkologickou problematikou. Jde o výběr prací, jejichž výsledky mohou potenciálně již v současnosti nebo blízké budoucnosti ovlivnit naši lékařskou praxi. Přestože první vydání **„Aktualit z odborného tisku“** bylo na ukázkou připraveno jednou osobou, cílem je, aby své tipy na články naplňující výše popsanou ideu zasílali kromě členů redakční rady i čtenáři časopisu. Stručný komentář by pak měl čtenářům představit, o čem článek pojednává, a současně i obsahovat vlastní zkušenost autora příspěvku s problematikou včetně jeho postoje k prezentované práci. Jméno komen-

tujícího bude u daného článku vždy uvedeno.

Obecně preferujeme články ze zahraničních médií přinášející původní výsledky, a to včetně metaanalýz, kauzistik nebo kritických komentářů. Přehledové články nebo publikované doporučené postupy by neměly být předmětem této rubriky, výjimečně v případě, kdy obsahují zásadní změnu dosavadní praxe. Návrhy na zajímavé články, doplněné případně i o komentář, zasílejte na naši e-mailovou adresu klinickaonkologie@mou.cz. Finální výběr článků do rubriky bude provádět redakční rada časopisu, čímž chceme garantovat „komerční nezávislost“ výběru.

Současně bychom Vás chtěli informovat, že pokud Vás některý z komentovaných článků zaujme a nemáte možnost, jak ho získat v jeho původní úplné podobě, můžete využít služeb **Knihovny pro studium onkologických oborů** Masarykova onkologického ústavu. Naše knihovna poskytuje zájemcům z řad lé-

kařských i nelékařských profesí a studentům, kteří se věnují onkologické problematice, zdarma rešerše i články v plném znění (podle platných licenčních smluv), a to buď v prostorách knihovny nebo formou meziknihovní výpůjční služby. V rámci projektu RELICEO, který je dotován z prostředků Evropského fondu pro regionální rozvoj MŠMT (operační program VaVpl, č. CZ 1.05/3.2.00/12.0233), knihovna nabízí více než 600 elektronických časopisů, přes 300 elektronických knih a přístup do řady klinických databází. Bližší informace o službách odborné knihovny MOÚ můžete získat na adrese staudova@mou.cz a na telefonu 543 136 915 nebo 543 136 916.

Aktuality z odborného tisku v tomto čísle naleznete na str. 299–301.

S přáním příjemného prožití zbývajících letních dnů

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



Nový dlouhodobě působící pegylovaný G-CSF¹

Unikátní ATC kód: LO3AA14 (lipegfilgrastim)¹

Indikovaný k redukci trvání doby neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů)¹



Fixní dávka 6 mg s. c. 1x za cyklus chemoterapie¹

Rychlé obnovení počtu neutrofilů²



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Lonquex 6 mg injekční roztok

Účinná látka: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 6 mg lipegfilgrastimu v 0,6 ml roztoku. **Indikace:** Zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů). **Dávkování a způsob podání:** V jednom cyklu chemoterapie se doporučuje podat jednu dávku 6 mg lipegfilgrastimu; přípravek se podává přibližně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Roztok se podává subkutánně do břicha, horní části paže nebo stehna. Přípravek Lonquex by si měli podávat sami sobě pouze pacienti, kteří jsou dobře motivovaní, dostatečně zaškolení a je pro ně dostupná rada odborníka. První aplikace přípravku Lonquex má proběhnout pod přímým dohledem lékaře. Pro zlepšení dohledatelnosti by měly být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku jasně zaznamenány do dokumentace pacienta. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. U pacientů, kteří jsou precitlivělí na G-CSF nebo jeho deriváty, existuje rovněž riziko reakcí precitlivělosti na lipegfilgrastim vzhledem k možné zkřížené reaktivitě. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Lipegfilgrastim může způsobit reverzibilní trombocytopenii, doporučuje se kontrolovat pravidelně počet krevních destiček a hematokrit. Lipegfilgrastim může způsobit leukocytózu, jestliže počet bílých krvinek po očekávaném nadiru převyšuje $50 \times 10^9/l$, je třeba podávání lipegfilgrastimu ihned ukončit. Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpověď na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými pozitivními nálezy při zobrazovacích vyšetřeních kostí. Po podávání G-CSF nebo jeho derivátů byl popsán častý, ale obecně asymptomatický výskyt splenomegalie a málo časté případy ruptury sleziny, proto je třeba pečlivě sledovat velikost sleziny. U pacientů se srpkovitou anémií byly v souvislosti s podáváním G-CSF nebo jeho derivátů pozorovány srpkovité krize. Při podávání lipegfilgrastimu může docházet k hypokalémii, doporučuje se proto sledovat hladinu draslíku. Přípravek Lonquex obsahuje sorbitol. Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktózy by tento přípravek neměli užívat. Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Lonquex pacientům s chronickou myeloidní leukémií, myelodysplastickým syndromem nebo sekundární akutní myeloidní leukémií nebyla dosud stanovena, a proto přípravek nesmí být těmto pacientům podáván. **Interakce:** Podání přípravku Lonquex není doporučováno v časovém období 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. Bezpečnost a účinnost přípravku Lonquex nebyla hodnocena u pacientů léčených chemoterapií spojenou s opožděnou myelosupresí, jako jsou například přípravky na bázi nitrosourey. Potenciál pro interakce s lithiem, které rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyl specificky studován. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Lonquex v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Kojení má být během léčby přípravkem Lonquex přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolesti kostí a svalů, které jsou obecně mírné nebo střední intenzity, přechodného charakteru a u většiny pacientů je lze zvládnout běžnými analgetiky. Byl hlášen výskyt trombocytopenie, leukocytózy, hypokalémie a nežádoucí plicní účinky, zejména intersticiální pneumonie, ale i plicní edém, plicní infiltráty, plicní fibróza nebo ARDS. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. Po vyjmutí z chladničky lze uchovávat při teplotě do 25 °C nejvýše po jedno období nepřesahující 3 dny. **Velikost balení:** 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním systémem nebo bez něho **Držitel rozhodnutí o registraci:** Teva Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemsko **Registrační čísla:** EU/1/13/856/001, EU/1/13/856/002 **Datum registrace / poslední revize textu:** 25. 7. 2013 Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Před předepsáním léku se seznamte se Souhrnem údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Lonquex, SÚKL, datum poslední revize: 25. 7. 2013
2. Bondarenko IM, Gladkov OA, Elaeaser R, et al. Efficacy and safety of Lonquex versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC Cancer. 2013;13(1):386. (sekundární cíl studie fáze III: průměrná doba do obnovení počtu neutrofilů v cyklu 1 byla 5,9 dne ($SD \pm 3,4$) u 94 pacientů* léčených 6 mg lipegfilgrastimu podaného do 24 hodin od podání chemoterapie (* populace per protokol)

Obsah | Contents

Editorial	231
PŘEHLEDY REVIEWS	
Předpokládaná účinnost HPV vakcinace v profylaxi nongenitálních karcinomů Anticipated Efficacy of HPV Vaccination in Prophylaxis Against Nongenital Cancers Sehnal B., Vojáčková N., Driák D., Kmoníčková E., Vaňousová D., Maxová K., Neumannová H., Sláma J.	239
Brazilský příběh mutace <i>p53</i> R337H Brazilian Story of the <i>p53</i> Mutation R337H Šmardová J., Koptíková J.	247
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Analýza nákladů na 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu při podání režimů s bevacizumabem – data z reálné klinické praxe v České republice The Cost Study of First-line Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma with Bevacizumab-containing Regimen in the Czech Republic Hradecká I., Říhová B., Horová R., Demlová R.	255
Screening rizika malnutrice versus ukazatelé nutričního stavu a systémové zánětlivé odpovědi u pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem plic Screening of Malnutrition Risk Versus Indicators of Nutritional Status and Systemic Inflammatory Response in Newly Diagnosed Lung Cancer Patients Illa P., Tomášková M., Skříčková J.	261
Vztah mezi sérovou hladinou karboanhydrázy IX, hypoxií a rádiorezistencí nádorů hlavy a krku Relation between Carbonic Anhydrase IX Serum Level, Hypoxia and Radiation Resistance of Head and Neck Cancers Rosenberg V., Pastoreková S., Zatošková M., Slezák P., Waczulíková I., Švec J.	269
Impact of Anakinra Treatment on Cytokine and Lymphocytes/Monocytes Profile of an Erdheim-Chester Patient Vliv anakinry na cytokinové profily a profily lymfocytů/monocytů u pacienta s Erdheim-Chesterovou nemocí Ševčíková S., Kubiczková L., Sedlářková L., Říhová L., Kryukov F., Szturz P., Hájek R., Pour L., Adam Z.	276
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography for Diagnosis of Synchronous Tumors Pozitronová emisní tomografie kombinovaná s počítačovou tomografií pro diagnózu synchronních nádorů Garcheva M., Zlatareva D., Gocheva L.	283
Paraneoplastická vaskulitida u pacientky s karcinómem krčku maternice Paraneoplastic Vasculitis in a Cervical Cancer Patient Kohútek F., Rosík A., Izák N., Tamášová M., Bystrický B.	287

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATIONS

Akupunktura v léčbě symptomů onkologického onemocnění v západním světě 291

Acupuncture in the Treatment of Symptoms of Oncological Diseases in the Western World

Dymáčková R., Sláma O.

Dendritic Cell Vaccines Against Non-small Cell Lung Cancer – an Emerging Therapeutic Alternative 294

Dendritické buněčné vakcíny proti nemalobuněčnému karcinomu plic – nová terapeutická alternativa

Mendoza L.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 299

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech 303Pacient s Cowdenovým syndromem způsobeným mutací v genu *PTEN* (archiv 2. LF UK a FN v Motole)

Puchmajerová A., Vasovčák P., Poláček V.

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



FASLODEXTM v dávce **500mg**
fulvestrant

**VYDRŽTE!
NA CHEMOTERAPII
MÁTE JEŠTĚ ČAS***



AstraZeneca 

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU FASLODEX^{*} 250 mg/5 ml

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna předem naplněná injekční stříkačka obsahuje 250 mg fulvestrantu (fulvestrant) v 5 ml injekčního roztoku. **Terapeutické indikace:** Faslodex je indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním, lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu při relapsu onemocnění v průběhu nebo po adjuvantní antiestrogenové terapii nebo progresi onemocnění při léčbě antiestrogeny. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 500 mg jednou měsíčně s dodatečnou dávkou 500 mg po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky; Faslodex má být podáván jako dvě 5 ml injekce a aplikován pomalu nitrovalově po jedné injekci do každé hýždě (1–2 minuty/injekce). **Kontraindikace:** Faslodex je kontraindikován u pacientek se známou přecitlivělostí na účinnou látku nebo pomocné látky přípravku, v těhotenství, při kojení a při závažném poškození jater. Faslodex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících. **Zvláštní upozornění:** u pacientek s mírným až středním poškozením jater, u pacientek se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientek s krvácející diatézou, trombocytopenií či léčených antikoagulancii je třeba užívat Faslodex opatrně. **Interakce:** pacientkám, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP3A4, není nutné upravovat dávku. **Těhotenství a kojení:** Faslodex je kontraindikován v těhotenství a v době kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě vpichu, slabost, nucení na zvracení a zvýšené jaterní enzymy (ALT, AST, ALP). Dále byly hlášeny infekce močových cest, reakce z přecitlivělosti, anorexie, bolesti hlavy, žilní tromboembolismus, návaly horka, zvracení, průjem, zvýšená hladina bilirubinu, vyrážka a bolest v zádech. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při 2–8 °C (v chladničce). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/269/001. **Datum revize textu SPC:** 18. 12. 2013. **Referenční číslo dokumentu:** 18122013API

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 807 221 nebo na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registrovaná ochranná známka FASLODEX je majetkem AstraZeneca plc.

© AstraZeneca 2014

* Fulvestrant v dávce 500 mg významně snižuje riziko progresu onemocnění o 20 % oproti dávce 250 mg (HR = 0,80; 95% CI 0,68–0,94; p = 0,006)

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- Původní práce
- Přehled
- Kazuistika

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v roce 2014.
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 1/2015.

Nejlepší práce z každé kategorie bude oceněna částkou 10 000 Kč.

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz nebo na stránkách www.klinickaonkologie.cz.
Dotazy můžete zasílat na adresu klinickaonkologie@mou.cz a své příspěvky vkládat do redakčního systému časopisu Klinická onkologie <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica chechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habitační a profesorské řízení.

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

Partner:

AstraZeneca 

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



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

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

Reference

1. SPC přípravku Erbitux
2. Heinemann V, et al. Ann Oncol 2014; 25 (2): ii105–ii117 (abstr. O-0030)
3. Heinemann V, et al. J Clin Oncol 2013; 31 Suppl. (abstr. LBA3506)

ERBITUX[®] 5 mg/ml infuzní roztok

Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/ nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/ nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/ nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX[®] je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí,

které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychium). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

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

U pacientek s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu

AFINITOR[®] (everolimus) tablety

**... více než zdvojnásobuje přežití
bez progresse onemocnění¹**

Indikován v kombinaci s exemestanem u postmeno-
pauzálních pacientek s HR+ HER2- pokročilým kar-
cinomem prsu bez symptomatického viscerálního
postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po
předchozí léčbě NSAI¹



AFINITOR[®] 5 mg tablety AFINITOR[®] 10 mg tablety

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

Indikace: *Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibítor aromátáz. * Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepříjemné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. *U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučena dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučena dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika. * Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášené příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, *deriváty jodu a mateřidousky*. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy P glykoproteinu (PgP). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. Interakce: Inhibitory CYP3A4 nebo PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, *imatinib*, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, *drmedaron*, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** *Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. * Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgeuzie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, zvracení, vyrážka, svědění, únava, periferní otoky, astenie, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin. * Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. Dostupné lékové formy/velikosti balení: 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg. číslo: Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 21.11.2013. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis; indikace léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní, a indikace léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro indikaci léčba pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu nebyla úhrada dosud stanovena.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

¹ Afinitor, souhrn údajů o přípravku, 11/2013

CZ1403191385/03/2014

Předpokládaná účinnost HPV vakcinace v profylaxi nongenitálních karcinomů

Anticipated Efficacy of HPV Vaccination in Prophylaxis Against Nongenital Cancers

Sehnal B.¹, Vojáčková N.², Driák D.¹, Kmoníčková E.³, Vaňousová D.², Maxová K.¹, Neumannová H.¹, Sláma J.⁴

¹ Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

² Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

³ Ústav radiační onkologie, Komplexní onkologické centrum, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁴ Onkogynekologické centrum, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Existuje mnoho studií o účinnosti HPV (human papillomavirus) vakcinace proti rozličným karcinomům, ale podstatné informace jsou publikovány v různých periodikách. Tento článek je přehledem shrnujícím současné znalosti o potenciální účinnosti HPV vakcinace proti všem HPV asociovaným karcinomům. **Cíl:** HPV infekce je pravděpodobně nejčastějším sexuálně přenosným onemocněním. Minimálně 13 HPV genotypů je řazeno mezi kancerogenní nebo pravděpodobně kancerogenní ve vztahu k rakovině děložního hrdla. Prakticky 100 % cervikálních karcinomů je spojeno s HPV infekcí. HPV 16 a HPV 18 jsou nejvíce zastoupenými genotypy a celosvětově způsobují celkem přibližně 70 % cervikálních karcinomů. Perzistující vysoce riziková HPV infekce je zodpovědná za významnou část karcinomů vulvy, vaginy, penisu a anu. Vir je také obviňován z onkogeneze karcinomů hlavy a krku, včetně orofaryngeálních karcinomů. HPV infekce může hrát důležitou roli v karcinogenezi nádorů plic, jícnu, prsu a kolorektálního karcinomu. Na druhou stranu, výsledky dosud publikovaných studií naznačují, že karcinogeneze nádorů prostaty nemá souvislost s HPV infekcí. Vysoká dominance genotypu HPV 16 je uváděna pro všechny HPV asociované malignity. Předpokládá se, že přibližně 5,2 % všech zhoubných nádorů je spojeno s infekcí onkogenními lidskými papilomaviry. V současnosti jsou na trhu dvě vakcíny, kvadrivalentní Silgard® (Gardasil®) a bivalentní Cervarix™. Rozsáhlé studie ukázaly u obou vakcín významnou účinnost proti HPV infekcím a s nimi asociovaným onemocněním. Účinnost byla velmi vysoká převážně proti vakcinovaným genotypům u HPV naivních jedinců. HPV vakcinace je určena pro prevenci cervikálního karcinomu, nicméně její potenciál je v prevenci všech HPV asociovaných karcinomů. ČR patří mezi státy, kde je očkování proti HPV hrazeno pro dívky ve věku 13–14 let ze zdravotního pojištění. Celkový dopad tohoto očkování zatím není stanoven. Diskutovány jsou novinky o roli HPV v onkogenezi a potenciální efekt HPV vakcinace proti nongenitálním karcinomům ve vztahu s HPV infekcí. **Závěr:** Přibližně 5,2 % všech lidských karcinomů je spojeno s onkogenní infekcí lidským papilomavirem. HPV vakcinace proti nejrizikovějším HPV genotypům může způsobit významnou redukci těchto malignit převážně u HPV naivní populace.

Klíčová slova

lidský papilomavirus – rakovina anu – rakovina penisu – karcinomy hlavy a krku – rakovina jícnu – rakovina plic – kolorektální karcinom – rekurentní respirační papilomatóza

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT14079-3/2013 a projektem PRVOUK-P27/LF1/1.

This study was supported by grant of Integral Agency of the Czech Ministry of Health No. NT14079-3/2013 and by project PRVOUK-P27/LF1/1.

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

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

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

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



MUDr. Borek Sehnal

Onkogynekologické centrum
Gynekologicko-porodnická klinika
1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2
180 00 Praha 8
e-mail: boreksehnal@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 2. 2014
Přijato/Accepted: 21. 5. 2014

Summary

Background: There is a considerable number of studies on the efficacy HPV (human papillomavirus) vaccination against different cancers but relevant information is scattered in diverse journals. This paper is a review summarizing current knowledge of the potential of HPV vaccination against all HPV related cancers. **Aim:** HPV infection is probably the most frequent sexually transmitted disease. At least 13 HPV genotypes are classified as carcinogenic or probably carcinogenic in respect to cervical cancer. Almost 100% of cervical cancers are linked to HPV infection. HPV 16 and HPV 18 are the most frequently involved genotypes and account together for approximately 70% of cervical cancer in the world. Persistent high-risk HPV infection is responsible for a significant proportion of vulvar, vaginal, anal and penile carcinomas. The virus has also been implicated in oncogenesis of head and neck cancers, including oropharyngeal cancers. HPV infection can play an important role in cancerogenesis of lung, esophagus, breast, and colon and rectum. On the contrary, published results indicate that HPV infection is not associated with prostate oncogenesis. Strong predominance of HPV 16 has been reported for all HPV-associated cancer sites. Generally, it is estimated that approximately 5.2% of all cancers are associated with oncogenic HPV infection. Currently, there are two vaccines on the market; quadrivalent Silgard® (Gardasil®) and bivalent Cervarix™. Large trials for both vaccines have shown efficacy against HPV-related infection and disease. Efficacy has been very high in HPV naive subjects to vaccine related types. While HPV vaccination is currently approved for the prevention of cervical cancer, it also has the potential in the prevention of all HPV-associated malignancies. The Czech republic belongs to countries that cover HPV vaccination of girls at the age of 13–14 years by general health insurance. Overall impact of this vaccination remains to be evaluated. The new issues of the role of HPV in oncogenesis, as well as the potential effect of HPV vaccination against HPV-related nongenital cancers are discussed. **Conclusion:** Approximately 5.2% of all human cancers are associated with oncogenic human papillomavirus infection. HPV vaccination against the most risky HPV oncotypes may cause a significant reduction of these cancers mainly in the HPV naive population.

Key words

human papillomavirus – anal cancer – penile cancer – head and neck cancer – esophageal cancer – lung cancer – colorectal cancer – recurrent respiratory papillomatosis

Úvod

Infekce lidským papilomavirem (human papillomavirus – HPV) se přenáší nejčastěji během pohlavního styku a postihne alespoň jednou za život 75–80 % sexuálně aktivních osob [1,2].

První zmínka o vztahu mezi stylem pohlavního života a rozvojem rakoviny čípku se objevila již v roce 1847 v práci italského lékaře Rigoni-Sterna, který upozoroval, že onemocněním jsou často postiženy vdané ženy a vdovy, zatímco u panen a řádových sester se téměř neobjevuje. V roce 1907 Ciuffo vyslovil podezření, že výskyt genitálních bradavic způsobují miniaturní mikroby [3]. Ale teprve Della Torre v roce 1978 v Itálii a Laverty v Austrálii našli HPV partikule v kondylomatech vyskytujících se na děložním hrdle [4,5].

Práce německých virologů Dürsta a zur Hausena z počátku 80. let minulého století prokazovaly přítomnost DNA v biopsiích z karcinomů děložního hrdla. Během 90. let proběhly další molekulárně biologické, imunologické a epidemiologické studie, jejichž výsledky umožnily určit perzistující HPV infekci jako kauzální a nezbytnou podmínku pro kancerogenezi děložního hrdla. V roce 1995 International Agency for Research on Cancer (IARC) uzavřela, že je dostatek důkazů, aby byly geno-

typy HPV 16 a 18 klasifikovány jako lidské kancerogeny [6]. Tyto objevy vedly k určení infekce HPV jako příčiny rakoviny děložního hrdla a následně i jiných orgánů [7–9]. Profesor Harald zur Hausen obdržel v roce 2008 za své objevy Nobelovu cenu.

Na výzkumu etiopatogeneze karcinomu děložního hrdla se významně podílela i československá věda. Vonka a jeho spolupracovníci naopak vyloučili jakýkoliv podíl vlivu herpetické infekce (herpes simplex virus 2 – HSV-2) na rozvoji cervikální neoplazie a cervikálních karcinomů [10].

Lidské papilomaviry napadají epitel kůže (viry rodu α) nebo sliznice (viry rodu β) orofaryngeální a anogenitální oblasti přes malé defekty v epitelu [11,12]. Životní cyklus viru probíhá v epitelu infikovaného orgánu a není provázen viremií. Většina infekcí je přechodná a nezanechává žádné nebo jen nízké hladiny protilátek, které nechrání proti opakované infekci [13,14]. Reinfekce dokonce i stejným genotypem HPV probíhá za velmi podobných podmínek, jaké jsou u HPV naivních žen [15].

Dosud bylo identifikováno více než 130 HPV genotypů, které se dělí na nízké rizikové (low-risk – LR) a vysoce rizikové (high-risk – HR) podle potenciálu iniciovat kancerogenezi děložního hrdla [7].

Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation – WHO) řadí mezi HR genotypy HPV zařazené do skupiny 1 (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) a skupiny 2A (HPV 68). Naopak viry ve skupině 2B (HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82), u kterých nejsou přímé důkazy pro kancerogenní potenciál na děložním hrdle, a viry ve skupině 3 (HPV 6, 11) se označují jako LR. Do skupiny 2B patří také genotypy HPV 5 a HPV 8, pro které jsou nepřesvědčivé důkazy, že se uplatňují v etiopatogenezi karcinomů kůže [16]. Podle rozsáhlé epidemiologické studie publikované Muñozovou jsou genotypy HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 považované za kancerogenní a genotypy 26, 53, 66 za pravděpodobně kancerogenní [6]. Do skupiny HR HPV je tedy v současnosti řazeno 13–18 genotypů, ale za nejdůležitější pro vznik lidských malignit jsou považovány genotypy HPV 16, 18, 31, 33 a 45.

Předpokládá se, že přibližně 5,2 % ze všech humánních karcinomů je způsobeno infekcí onkogenními papilomaviry [17]. HPV infekce je v USA příčinou asi 90 % análních karcinomů, 65 % karcinomů pochvy, 50 % karcinomů vulvy, 35 % karcinomů penisu a 45–90 % orofaryngeálních karcinomů [18,19] a je jí přičítán vznik přibližně 25 000 karcinomů ročně (tab. 1) [20].

Primární prevence malignit asociovaných s HPV infekcí

Principem primární prevence zhoubných nádorů asociovaných s HPV infekcí je zábrana rozvoje infekce vyvolávajícím činitelem – papilomavirem. Hlavní cestou přenosu je sexuální styk. Vzhledem k možnému přenosu HPV i pouhým kožním nebo slizničním kontaktem spočívá jediná reálná možnost primární prevence v profylaktické vakcinaci. Aby bylo dosaženo maximální ochrany, je třeba zahájit očkování alespoň 4–6 měsíců před začátkem pohlavního života. Koitarché je však událost zcela individuální. Podle provedených průzkumů v ČR má ve věku 15 let sexuální zkušenost 8,2 % dívek [21]. Aby byly zachyceny i rizikové skupiny dívek s časným zahájením pohlavního života, komise ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) při CDC (Centers for Disease Control and Prevention) v USA doporučuje rutinní očkování dívek ve věku 11–12 let. ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) je pro širší věkové rozmezí 9–13 let. Nedoporučuje se očkovat osoby před dosažením 9. roku života. Imunogenita vakcín v tomto věku nebyla prokázána a není ani dostatek informací o jejich bezpečnosti. Lze však očkovat i jedince starší. Podle studií se dostatečně vysoké hladiny neutralizačních protilátek produkují u všech osob minimálně až do věku 55 let, v Austrálii je CervarixTM registrovaný pro ženy do věku 45 let. Výhodná je aplikace očkovačích látek do stejné oblasti (deltový sval téže paže) pro lepší stimulaci imunologické odpovědi cestou stejných regionálních uzlin.

Vakcíny proti HPV infekci

Identifikace HR HPV jako primární příčiny cervikálního karcinomu a kompletní popis struktury genomu HPV se staly podmínkou pro přípravu rekombinantní vakcíny složené z vysoce purifikovaných, viru podobných částic (virus-like particles – VLPs) tvořených hlavním papilomavirovým kapsidovým proteinem L1 [22]. Bylo objeveno, že je-li v rekombinantních systémech dostatečné množství molekul hlavního kapsidového proteinu L1, tak jejich samovolným shlukováním vznikají viru podobné partikule,

Tab. 1. Karcinomy asociované s HPV infekcí v USA v letech 2004–2007 [20].

Lokalizace	Průměrný počet onemocnění ročně	Asociace HPV infekce	HPV 16/18
děložní hrdlo	11 845	11 370	9 000
vagina	714	460	400
vulva	3 062	1 560	1 350
anus a rektum (ženy)	2 977	2 770	2 590
orofarynx (ženy)	2 306	1 450	1 380
ženy (celkem)	20 903	17 610	14 720
penis	1 000	360	310
anus a rektum (muži)	1 618	1 500	1 410
orofarynx (muži)	8 936	5 630	5 360
muži (celkem)	11 553	7 490	7 080

kteří jsou od virionů v elektronovém mikroskopu morfologicky nerozeznatelné. VLPs neobsahují žádnou virovou DNA a nemohou tak infikovat buňky ani se nemohou množit. Cílem vakcinace je navození tvorby vysokých hladin neutralizačních protilátek. Vývoj vakcín první generace byl zaměřen proti dvěma nejvíce rozšířeným onkogenním genotypům HPV 16 a HPV 18. V současnosti jsou k dispozici na trhu dvě komerčně vyráběné profylaktické vakcíny, kvadrivalentní vakcína Silgard[®] (HPV 6, 11, 16, 18) a bivalentní vakcína CervarixTM (HPV 16, 18). Vakcíny nelze v jednom očkovačím schématu kombinovat, neboť spektrum typů VLPs není stejné a ani použité VLPs nejsou zcela identické. Odlišné jsou rovněž adjuvantní systémy. Jediná potenciální tolerovatelná situace pro záměnu je nežádoucí reakce na první podanou vakcínu. V takovém případě by teoreticky bylo možné očkování dokončit vakcínou druhou [23]. Obě vakcíny jsou bezpečné. Nejčastější nežádoucí účinek je několikadenní lokální reakce v místě vpichu. Ze systémových vedlejších účinků uvádí SPC Silgardu[®] horečku, SPC CervarixuTM cefaleu, únavu a myalgie. V ČR je HPV vakcinace pro dívky ve věku mezi 13 a 14 lety hrazena z prostředků zdravotního pojištění. Základní charakteristiky obou vakcín shrnuje tab. 2.

V poslední době je vývoj očkovačích látek proti HPV zaměřen nejen na vakcíny profylaktické, ale i na vakcíny te-

rapeutické a kombinované. Ve stadiu klinických zkoušek je monovalentní profylaktická vakcína, která by měla vytvářet typově specifické neutralizační protilátky proti dvěma neonkogenním a sedmi onkogenním genotypům HPV. Také se testují alternativní a méně invazivní způsoby aplikace VLPs, a to ve formě nazální (sprej, aerosol) a perorální, pozornost se také věnuje vývoji levnějších rostlinných vakcín [24].

Karcinom děložního hrdla

Incidence karcinomu děložního hrdla v ČR se pohybuje kolem 20 nových onemocnění na 100 000 žen za rok [25]. Dlouhodobě neměnná vysoká incidence je způsobena především nízkou účastí žen na pravidelných gynekologických kontrolách [26]. Aplikace obou vakcín v kohortě HPV naivních dívek zajišťuje prakticky absolutní ochranu proti cervikálním karcinomům asociovaným s HPV 16 a HPV 18 [27,28]. V Evropě byla u dlaždicobuněčných karcinomů děložního hrdla prokázána infekce genotypem HPV 16 u 66,2 % případů a HPV 18 u 10,8 % případů [29]. U obtížně diagnostikovatelných adenokarcinomů děložního hrdla byly detekovány genotypy HPV 16 u 54,2 % případů a HPV 18 dokonce u 40,4 % pacientek [29]. Kromě vysoké ochrany proti vakcinálním genotypům poskytuje vakcinace bivalentní vakcínou širší ochranu díky zkřížené reaktivitě protilátek proti pří-

Tab. 2. Základní charakteristiky obou registrovaných vakcín.

Injekce 0,5 ml i.m.	Silgard® MSD, Merck Sharp & Dohme s. r. o.	Cervarix™ GSK, GlaxoSmithKline, s. r. o.
registrace	červen 2006, USA	květen 2007, Austrálie
L1 HPV	16, 18, 6, 11 40, 20, 20, 40 µg	16, 18 à 20 µg
adjuvantní system	amorfní hydroxyfosfát-sulfát hlinitý (AAHS)	AS04 (MPL na hydroxidu hlinitém)
obsah hliníku	225 µg	500 µg
technologie	expresní systém kvasinek <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	expresní systém bakulovirů, hmyzí buňky <i>Trichoplusia ni</i>
aplikace	deltový sval nebo horní anterola- terální oblast stehna	deltový sval
věk	dívky a ženy ve věku od 9 let, horní věková hranice není stanovena chlapci a muži ve věku 9–26 let	dívky a ženy ve věku od 9 let, horní věková hranice není stanovena
schéma	9–13 let: 0, 6 měsíců (celkem 2 dávky)* od 14 let: 0, 2, 6 měsíců s varia- cemi (celkem 3 dávky) Pozn.: Při podání 2. dávky do 6 měsíců po 1. dávce má být vždy aplikována i 3. dávka.	9–14 let: 0, 6 měsíců s varia- cemi (celkem 2 dávky) od 15 let: 0, 1, 6 měsíců s variacemi (celkem 3 dávky) Pozn.: Při podání 2. dávky do 5 měsíců po 1. dávce má být vždy aplikována i 3. dávka.
prevence	CIN, cervikální karcinom VIN 2/3 VaIN 2/3 condylomata accuminata USA: anální karcinom	CIN, cervikální karcinom VIN 2/3 VaIN 2/3
dobu ochrany	nestanovena, prokázána imunogenita 5 let	nestanovena, prokázána imunogenita 9,4 roku
booster	nestanoven	nestanoven

* V době sepisování článku nebyla tato změna uvedena v českém SPC.

buzným HPV genotypům. Nejvýznamněji se uplatňuje zkřížená ochrana proti HPV 31, 33 a 45. U HPV naivní populace tak Cervarix™ dosahuje účinnosti až 93,2 % [29] proti těžké cervikální intraepiteliální neoplazii adenokarcinomu *in situ* nebo invazivnímu karcinomu děložního hrdla bez ohledu na vyvolávající genotyp HPV.

Karcinom vulvy a vaginy

V ČR jsou diagnostikovány 3–4 nové karcinomy vulvy na 100 000 žen ročně, karcinomy vaginy jsou ještě vzácnější, s incidencí jednoho případu na 100 000 žen ročně [25]. V metaanalýze 93 prací ze

čtyř světadílů byla HPV infekce diagnostikována u 85,3 % těžkých prekanceróz vulvy, u 40,4 % vulválních karcinomů, u 90,1 % těžkých prekanceróz pochvy a u 69,9 % vaginálních karcinomů [18]. Ve všech lézích dominoval genotyp HPV 16. U karcinomu vulvy byl genotyp HPV 16 zjištěn u 32,2 % ze všech vulválních karcinomů včetně neinfikovaných, genotyp HPV 18 byl identifikován mnohem vzácněji (4,4 %). U vaginálního karcinomu byl zjištěn HPV 16 u 53,7 % případů a HPV 18 u 7,6 % pacientek. Autoři metaanalýzy vyvozují, že očkováním účinným pouze proti genotypům HPV 16 a 18 by bylo možno zabránit při-

blíže 40 % vulválních a 60 % vaginálních karcinomů [18]. Prokázaná účinnost HPV vakcinace proti malignitám těchto lokalit se projevila i rozšířením indikačního spektra v SPC obou přípravků [27,28].

Karcinom anu

Anální karcinom není časté onemocnění, jeho incidence se pohybuje okolo jednoho případu na 100 000 obyvatel a rok, ale jeho incidence celosvětově stoupá přibližně o 2 % každým rokem [30,31]. Podle velké metaanalýzy byla HPV infekce zjištěna u 93,9 % těžkých análních prekanceróz (AIN 2/3) a u 84,3 % análních karcinomů [18]. U análního karcinomu převažoval HPV 16 (73,4 %) následovaný v daleko menším zastoupení genotypem HPV 18 (5,2 %). V české populaci na vzorku 22 pacientů s análním karcinomem zjistili Tachezy et al HPV infekci u 81,8 % pacientů, ve všech případech byl přítomen genotyp HPV 16 [32].

Etiopatogeneze karcinomu anu a děložního hrdla vykazuje určité paralely, což je pravděpodobná příčina 2krát vyšší incidence karcinomu anu u žen než u mužů. V roce 2010 bylo v ČR hlášeno celkem 129 případů, z toho 44 u mužů a 85 u žen [25]. Tento rozdíl v incidenci u obou pohlaví není zcela přesně vysvětlen, nicméně histologická stavba anu a děložního hrdla je podobná včetně přítomnosti transformační zóny přechodu dlaždicového a cylindrického epitelu, kde se na podkladě HPV infekce karcinom přes stadia prekanceróz nejčastěji iniciuje [33]. Ženy s prekancerózou dolního genitálního traktu (cervix, vulva, vagina) mají z těchto důvodů vyšší riziko análního karcinomu [34–36]. V case-control studii zahrnující téměř 30 000 žen v dánském registru bylo riziko análního karcinomu zvýšené 5,2krát u pacientek s předchozí diagnózou cervikální prekancerózy [37]. Nejsilněji definované rizikové faktory karcinomu anu – homosexuální praktiky u mužů a přítomnost jiných pohlavně přenosných infekcí – predikují přímou souvislost rizika análního karcinomu se způsobem pohlavního života [38,39]. Na základě prokázané ochrany proti análním prekancerózám schválil Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA (Food and Drug Administration – FDA) vakcínu Silgard®

také k ochraně před karcinomem anu u obou pohlaví [40].

Karcinom penisu

Karcinom penisu je stejně jako karcinom anu vzácný. Incidence se v ČR pohybuje okolo 1,5 nových případů na 100 000 mužů za rok. V roce 2010 bylo hlášeno 85 nových onemocnění [25]. Parkin et al uvádějí, že 40 % penilních karcinomů je asociováno s HPV infekcí [41]. Mezi známé rizikové faktory patří homosexualita, špatná intimní hygiena, kouření, promiskuita, fimóza a jako protektivní faktor se uvádí obřízka [39].

Ve studii zahrnující 2 798 mužů ve věku 16–26 let byla sledována účinnost proti karcinomu penisu po očkování Silgardem®. Celkem 83 % probandů (86 % heterosexuálů a 61 % homosexuálů) bylo při vstupu do studie PCR DNA negativních a séronegativních pro HPV 6, 11, 16 a 18. Ve studované skupině nebyl zaznamenán ani jeden případ prekancerózy penisu (penilní intraepiteliální neoplazie – PIN) způsobený očkovacími genotypy, na rozdíl od čtyř případů v kontrolní skupině (účinnost 100%, 95% CI –52,1–100,0) [27]. Výsledky ale nebyly statisticky signifikantní. Plošná HPV vakcinace mužů by tak pravděpodobně snížila incidenci karcinomu penisu, ale pro jeho řídký výskyt a nedostatek jednoznačně přímých důkazů o asociaci s HPV infekcí není zatím možné doporučit HPV vakcinaci jako efektivní primární prevenci karcinomu penisu [42].

Karcinomy hlavy a krku

Do termínu dlaždicobuněčné karcinomy hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinoma – HNSCC) se zahrnují malignity dutiny ústní, jazyka, dutiny nosní, paranazálních sinů, epifaryngu, orofaryngu, hypofaryngu, laryngu a slinných žláz. Zatímco HNSCC tvoří asi 4 % všech karcinomů v Evropě, celosvětově se jedná o šestou nejčastější skupinu malignit se stoupající tendencí o 0,6–6,7 % ročně [43,44]. K nejvýznamnějším rizikovým faktorům patří kouření a žvýkání tabáku, za kofaktor kancerogeneze se považují HPV, herpes simplex virus typ 1, virus Epstein-Baarové a abúzus alkoholu.

Poprvé ukázali na možnou souvislost mezi HNSCC a HPV infekcí Syrjänen et al

v roce 1983 [45]. Jednotlivé práce z posledních let potvrzují zastoupení HPV infekce u nádorů dutiny ústní a orofaryngu až v 85 %, dříve se udávala asociace výrazně nižší [46–49]. Metaanalýza z roku 2005 uvádí přítomnost HPV u 23–35 % biopsií HNSCC s maximem v oblasti orofaryngu a dutiny ústní (45–90 %) a s dominancí genotypu HPV 16 (68–87 %) [19].

Zatímco incidence HNSCC se u kuřáků snižuje, incidence HPV pozitivních HNSCC se neustále zvyšuje [50]. Tento nárůst je přičítán zvyšující se prevalenci orální HPV infekce v souvislosti se změnami sexuálního chování [51,52]. Například ve Francii se počet žen udávajících aktivní praktikování orálního sexu zvýšil z 51 % v roce 1970 na 91 % v roce 2006. Podobně i u mužů byl zaznamenán nárůst praktikování orálního sexu za stejné období z 55 % na 94 % [53]. Lidé se séropozitivitou HPV 16 mají 2krát vyšší riziko orofaryngeálního karcinomu [54] a HPV infekce je častěji nacházena i u jeho prekanceróz [55]. Pacienti s HPV pozitivními HNSCC jsou v průměru o 10 let mladší, častěji se jedná o nekuřáky a abstinenty [48,50,56,57]. HPV pozitivní nádory bývají méně diferencovány a jsou diagnostikovány v pozdějších stadiích [43,58]. Pacienti s orofaryngeálním karcinomem asociovaným s HPV infekcí umírají 2–5krát častěji než pacienti s tímto karcinomem bez prokázané HPV infekce [43]. Podle jiných studií ale pacienti s HPV asociovanými orofaryngeálním karcinomem žijí déle (OS 82,4 vs 57,1 %; $p < 0,001$) a vykazují i delší bezpříznakové období (73,7 vs 43,5 %; $p < 0,001$) [59]. Přestože stále není zcela jasné, jakou přesně roli hraje HPV infekce v etiologii karcinomů hlavy a krku, existují již první práce, které dokládají snížení prevalence orální HPV infekce po vakcinaci [60].

Karcinom jícnu

Incidence karcinomu jícnu se v různých částech světa velmi liší, nejvyšší je ve střední Asii a v severní Číně [61]. V ČR je v posledních letech hlášeno 5,5 nových onemocnění na 100 000 lidí za rok [25]. Celosvětově je diagnostikováno asi 500 000 nových případů ezofageálního karcinomu ročně, čtyři nemocní

z pěti zemřou [45]. Jako nejvýznamnější rizikové faktory byly definovány gastroezofageální reflux vedoucí k Barrettovu jícnu, silné kouření, těžký alkoholismus, expozice některým chemikáliím, jako jsou nitrosaminy, mykotoxiny, opium, obviňována byla i karence vitamínů A, B, C a dráždění epitelu jícnu horkými nápoji a jídly [62,63]. První zprávy o spojení HPV infekce s benigními i maligními tumory jícnu byly publikovány v roce 1982 [64]. V některých případech byla zaznamenána i infekce herpes simplex virem, cytomegalovirem a Epstein-Baarové virem [62].

Přestože vliv HPV infekce v etiopatogenezi karcinomu ezofagu není zcela objasněn, podle některých hypotéz může HPV infekce navozovat antiapoptické a proliferativní aktivity, které v kombinaci s jinými rizikovými faktory vedou k malignímu zvrhnutí buněk [20]. V metaanalýze zahrnující celkem 1 485 případů byla zjištěna HPV pozitivita u 22,9 % ezofageálních karcinomů s mnohem větší asociací v regionech s jeho vysokou incidencí [20]. Zajímavé je, že genotypy HPV 6, 11, 16 a 18 ale tvořily méně než 40 % infekcí a nejrizikovější genotypy HPV 16 a 18 byly přítomny pouze u 27 % nemocných [65,66]. HPV infekce nebyla prokázána ani u pacientů s Barrettovým jícnem [67]. V této souvislosti se spekuluje, že etiologie karcinomu jícnu může být odlišná v oblastech s jeho vysokou a nízkou prevalencí. Je jisté, že karcinom jícnu se vyvíjí na podkladě vícečetných událostí na úrovni genomu [20]. Infekce některými mikroorganismy včetně HPV způsobí akutní nebo chronický zánět, a tím urychlí buněčnou proliferaci s produkcí kancerogenů nebo promotorů s přímým vlivem na buňky dlaždicovitého epitelu [68]. Podporou pro toto tvrzení je častý nález chronické nerefluxní ezofagitidy v oblastech s nejvyšší incidencí karcinomu jícnu [20,62]. K ověření významu HPV infekce u karcinomu jícnu je však potřeba dalších studií. Teprve vývoj incidence v budoucnosti ukáže, zda plošná HPV vakcinace ovlivní výskyt tohoto zločinného onemocnění.

Karcinom plic

Karcinom plic je celosvětově jedním z nejčastějších příčin úmrtí na ma-

lignitu [69], v ČR je každoročně diagnostikováno více než 60 nových případů na 100 000 obyvatel za rok [25].

Již na konci 80. let minulého století byl zvažován možný vliv HPV infekce na etiologii části plicních karcinomů [70] a stále se polemizuje o významu HPV infekce v etiopatogenezi, zvláště u nekuřáků [20]. Některé studie tuto hypotézu podporují [71–74], jiné tuto souvislost neprokázaly [75–79]. Jasný důkaz pro přímou souvislost HPV infekce s etiologií plicního karcinomu dosud neexistuje. Velká metaanalýza potvrdila široké rozpětí HPV infekce u plicního karcinomu (průměr 22,4 %), které se výrazně lišilo podle regionu, histologického subtypu a podle metody detekce [70]. Prevalence HPV infekce byla signifikantně vyšší v Číně, Taiwanu a dalších zemích Asie a Jižní Ameriky na rozdíl od zemí Evropy, Austrálie a Severní Ameriky [75,80,81]. Největší rozdíly v prevalenci HPV infekce různých oblastí byly pozorovány u adenokarcinomů, dlaždicobuněčných a adenoskvamózních karcinomů, nejmenší u velkobuněčných a malobuněčných karcinomů. Cheng et al zjistili u 55 % nemocných s karcinomem plic pozitivitu HPV 16 nebo HPV 18 s nejvyšší prevalencí ve skupině nekuřáček nad 60 let [82]. HPV pozitivita byla prokázána jen v tumorózních buňkách, sousedící netumorózní buňky byly HPV negativní. Nicméně vztah etiopatogeneze plicních karcinomů a HPV infekce je stále nejasný. Kupříkladu jiná recentní studie vysledovala u 1/3 plicních dlaždicobuněčných karcinomů pozitivitu p16 [83]. Autoři nicméně polemizují, že vzhledem k absenci genotypů HPV 16 a HPV 18 není přítomnost p16 v plicních dlaždicobuněčných karcinomech markerem HPV infekce, jako je tomu v případech cervikálních a ezofageálních dlaždicobuněčných karcinomů [83].

Jen další prospektivní kohortní studie pomůžou lépe osvětlit roli HPV infekce v patogenezi karcinomu plic v souvislosti s pohlavím, kouřením a ostatními rizikovými faktory a tím odhadnout potenciální vliv HPV vakcinace [70].

Karcinom prsu

Karcinom prsu je celosvětově nejrozšířenější malignita u žen, jejíž incidence se

neustále zvyšuje. V ČR je hlášeno v posledních letech přibližně 120 nových nádorů na 100 000 žen a rok [25]. Poznatky o vlivu HPV infekce v etiologii karcinomu prsu jsou stále kontroverzní. Metaanalýza 29 studií z let 1990–2011 uvádí HPV infekci v prsní tkáni u 23,0 % patientek s karcinomem prsu na rozdíl od zdravé populace, kde prevalence dosahovala jen 12,9 %. V prevalenci mamární HPV infekce však byly zaznamenány poměrně velké regionální rozdíly od 13,4 % HPV pozitivních v Evropě až k 42,9 % HPV pozitivních v Severní Americe a Austrálii. V analýze devíti case-control studií autoři deklarovali vyšší riziko karcinomu prsu v souvislosti s přítomností HPV infekce (OR (odds ratio) = 5,9; 95% CI 3,26–10,67). Zjištěná data podporují názor, že HPV infekce by mohla hrát roli v etiologii prsního karcinomu, ale potenciální vliv HPV vakcinace nelze zatím vypočítat [84].

Kolorektální karcinom

Incidence kolorektálního karcinomu dosahuje v ČR téměř 80 nových onemocnění na 100 000 obyvatel za rok [25]. Vliv HPV infekce na kolorektální karcinom hodnotila metaanalýza zpracovávající 16 studií [85]. Přítomnost HPV infekce byla pozorována u 31,9 % pacientů. Nejnížší byla v Evropě (14,1 %) a nejvyšší v Jižní Americe (60,8 %). Genotyp HPV 18 byl nejčastěji detekován u pacientů s kolorektálním karcinomem v Asii (73,3 %) a v Evropě (47,3 %), zatímco genotyp HPV 16 byl nejčastěji nalezen u pacientů v Jižní Americe (58,3 %). Analýza pěti case-control studií poukázala na vysoké riziko kolorektálního karcinomu v souvislosti s HPV pozitivitou (OR = 10,04; 95% CI 3,7–27,5) [85]. Uvedená data sice poskytují kvantitativní důkaz pro vztah mezi HPV infekcí a kolorektálním karcinomem, ale přímá účast viru v patogenezi tohoto karcinomu je dosud neprokázána. Proto ani nelze hodnotit případný přínos profylaktické vakcinace.

Karcinom prostaty

Incidence karcinomu prostaty přesahuje v ČR 130 nových případů na 100 000 mužů za rok [25]. Podíl HPV infekce na vzniku karcinomů urogeni-

tální oblasti mužů je dlouhodobě diskutován. Kromě penilního karcinomu je zkoumána asociace HPV infekce s uroteliálním karcinomem a s karcinomem prostaty. Recentní metaanalýza 25 prací ale zjistila jen velmi malé relativní riziko (OR = 1,09; 95% CI 0,97–1,23) karcinomu prostaty při přítomnosti genotypu HPV 16 a ještě menší relativní riziko pro asociaci s genotypem HPV 18 (OR = 1,05; 95% CI 0,89–1,24) [86]. V souladu s uvedenými výsledky nezjistili ani Tachezy et al v české populaci rozdíl v prevalenci HPV infekce mezi pacienty s benigní hyperplazií prostaty a karcinomem (prevalence 2 % u obou diagnóz; $p = 1,000$) [87]. Také sérologické hladiny se nelišily, s výjimkou hladiny protilátek proti HPV 6 u pacientů s karcinomem ($p = 0,018$). Výsledky všech dostupných studií nepodporují účast HPV infekce v etiopatogenezi karcinomu prostaty. Některé práce ale pracují s hypotézou, že urogenitální trakt včetně prostaty může být rezervoárem HPV infekce k jejímu dalšímu šíření [87].

Rekurentní respiratorní papilomatóza

Laryngeální papilomatóza (rekurentní respiratorní papilomatóza – RRP) je vzácné benigní, ale obtížně léčitelné onemocnění s velmi závažným průběhem. Riziko maligní transformace je asi 2 %, u plicní formy však dosahuje až 80 % [88]. Genotypy HPV 6 a HPV 11, které jsou v 95 % s RRP asociovány, nelze tedy v oblasti dýchacího traktu považovat na nízkorizikové [43]. Juvenilní orální rekurentní respiratorní papilomatóza se obvykle přenáší během porodu z rodičky na plod, v případě výskytu genitálních bradavic v těhotenství riziko onemocnění narůstá až 200krát v porovnání s rodičkami bez přítomnosti genitálních bradavic [89]. Incidence RRP se u dospělých zvyšuje s množstvím sexuálních partnerů a provozováním orálně-genitálních sexuálních praktik [90].

Nemocní trpí stálým nebo opakovaným chrapotem způsobeným laryngeálními papilomy, někdy může nastat až obstrukce laryngu. Bylo zkoušeno mnoho modalit terapie, často se signifikantními nežádoucími účinky a nedostatečnou efektivitou. V léčbě dominují

chirurgické zákroky následované léčbou imunomodulátory, antivirotyky nebo chemoterapeutiky. Léčba je ale často neúčinná a pouze paliativní [1]. Manifestace v útlém dětství do 4. roku života má úpornější průběh a terapie vyžaduje více chirurgických zákroků [91]. Papilomy jsou nejčastěji lokalizovány v hrtanu, ale přibližně 17 % nemocných má postižení tracheu a u 5 % pacientů jsou papilomy přítomny i v plicní tkáni [92]. Paralely mezi charakterem provozovaných sexuálních praktik a výskytem orofaryngeálního karcinomu a rekurentní respirační papilomatózy naznačují, že vakcinace proti genotypům HPV 6 a 11 před počátkem pohlavního života by mohla mít výrazný ochranný vliv [43].

Závěr

Odhaduje se, že HPV infekce je celosvětově každý rok zodpovědná za více než 550 000 nových malignit [20]. Existují jednoznačné důkazy pro spojitost HPV infekce s etiologií karcinomu děložního hrdla a silné důkazy o spojitosti s etiologií části karcinomů vulvy, vaginy, anu a penisu. Popsána je také silná spojitost HPV infekce s dlaždicobuněčnými karcinomy hlavy a krku, intenzivně se studuje role HPV v etiopatogenezi karcinomů jícnu a plic. Účast HPV infekce v etiologii karcinomu prsu a kolorektálního karcinomu je nejasná, přestože u relativně velké části případů byla prokázána HPV infekce. Naopak žádný význam HPV infekce nebyl pozorován při vzniku karcinomu prostaty.

Obě profylaktické vakcíny CervarixTM a Silgard[®] jsou vysoce účinné proti infekci způsobené nejčastějšími onkogenními genotypy HPV 16 a 18, vakcína Silgard[®] působí i proti neonkogenním HPV 6 a 11. Přítomnost neutralizačních protilátek, které jsou indukovány po vakcinaci, by mohla bránit infikování celého organismu. Vzhledem k prokázané signifikantní zkřížené ochraně i proti jiným nevakcinačním onkogenním genotypům, v případě Silgardu[®] proti HPV 31 a v případě CervarixuTM proti HPV 31, 33, 39, 45 a 51, je poskytována širší ochrana proti lidským malignitám, než se původně předpokládalo. Mimo výrazné snížení incidence lézí děložního hrdla je neméně významná i ochrana proti pre-

kancerózám a karcinomům vulvy, vaginy a anu, kde již proběhlé studie potvrdily významnou protekci. Velkou efektivitu vakcinace lze předpokládat u dlaždicobuněčných karcinomů penisu, dutiny ústní a orofaryngu, kde však účinnostní data dosud chybí.

Literatura

1. Spitzer M. Human papillomavirus: epidemiology, natural history, and clinical sequelae. *OBG Management* 2006; 18 (Suppl): S5–S10.
2. Trollfors B. Human papillomavirus vaccines: an outsider's point of view. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7(8): 1131–1133. doi: 10.1586/14760584.7.8.1131.
3. Ciuffo G. Innesso positivo con filtrato di verruca volgare. *Giorn Ital Mal Venereol* 1907; 48: 12–17.
4. Della Torre G, Pilotti S, de Palo G et al. Viral particles in cervical condylomatous lesions. *Tumori* 1978; 64(5): 549–553.
5. Lavery CR, Booth N, Hills E et al. Noncondylomatous wart virus infection of the postmenopausal cervix. *Pathology* 1978; 10(4): 373–378.
6. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 518–527.
7. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account. *Virology* 2009; 384(2): 260–265. doi: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
8. von Knebel Doeberitz M, Rittmüller C, zur Hausen H et al. Inhibition of tumorigenicity of cervical cancer cells in nude mice by HPV E6–E7 anti-sense RNA. *Int J Cancer* 1992; 51(5): 831–834.
9. Yee C, Krishnan-Hewlett I, Baker CC et al. Presence and expression of human papillomavirus sequences in human cervical carcinoma cell lines. *Am J Pathol* 1985; 119(3): 361–366.
10. Vonka V, Kanka J, Hirsch I et al. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. II. Herpes simplex type-2 antibody presence in sera taken at enrollment. *Int J Cancer* 1984; 33(1): 61–66.
11. Fehrman F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; 22(33): 5201–5207.
12. White EA, Sowa ME, Tan MJ et al. Systematic identification of interactions between host cell proteins and E7 oncoproteins from diverse human papillomaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(5): E260–E267. doi: 10.1073/pnas.1116776109.
13. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A et al. Sero-reactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(2): 324–327.
14. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181(6): 1911–1919.
15. Schwarz TF. ASO4-adjuvanted human papillomavirus – 16/18 vaccination: recent advances in cervical cancer prevention. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7(10): 1465–1473. doi: 10.1586/14760584.7.10.1465.
16. Bouvard V, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens – part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10(4): 321–322.
17. Driák D, Sehnal B. Význam infekcí způsobených lidskými papilomaviry. *Cas Lek Cesk* 2013; 152(1): 15–19.
18. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, va-

- gina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124(7): 1626–1636. doi: 10.1002/ijc.24116.
19. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(2): 467–475.
20. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S et al. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1): 57–81. doi: 10.3322/caac.21167.
21. Weiss P, Zvěřina J (eds). *Sexuální chování obyvatel v ČR*. Praha: Dema 2003: 28–32.
22. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ et al. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cell is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185(1): 251–257.
23. Driák D, Dyhrnová M, Tachezy R. Vakcinace proti lidským papilomavírům a její kontroverze – II. *Gynekolog* 2009; 18: 176–181.
24. Tomson TT, Roden RB, Wu TC. Human papillomavirus vaccines for the prevention and treatment of cervical cancer. *Curr Opin Invest Drugs* 2004; 5(12): 1247–1261.
25. Svod.cz [internetová stránka]. Český národní webový portál epidemiologie nádorů. Masarykova univerzita, Česká republika; c2006. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
26. Tachezy R, Rob L. Skrínik pro prevenci karcinomu děložního hrdla v České republice. *Cas Lek Ces* 2007; 146(12): 939–944.
27. Medicines.org.uk [homepage on the Internet]. Silgard SPC. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19016/SPC/gardasil/>.
28. Medicines.org.uk [homepage on the Internet]. Cervarix SPC. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20204/SPC/cervarix/>.
29. Tjalma WA, Fiander A, Reich O et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 2013; 132(4): 854–867. doi: 10.1002/ijc.27713.
30. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer* 2004; 101(2): 281–288.
31. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K et al. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis* 2010; 201(9): 1331–1339. doi: 10.1086/651620.
32. Tachezy R, Smahelova M, Salakova J et al. Human papillomavirus genotype distribution in Czech women and men with diseases etiologically linked to HPV. *PLoS One* 2011; 6(7): e21913. doi: 10.1371/journal.pone.0021913.
33. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML et al. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001; 183(3): 383–391.
34. Frisch M, Olsen JH, Melbye M. Malignancies that occur before and after anal cancer: clues to their etiology. *Am J Epidemiol* 1994; 140(1): 12–19.
35. Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007; 8(4): 311–316.
36. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K et al. Acquisition of anal human papillomavirus (HPV) infection in women: the Hawaii HPV Cohort study. *J Infect Dis* 2008; 197(7): 957–966. doi: 10.1086/529207.
37. Melbye M, Sprogel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. *Lancet* 1991; 338(8768): 657–659.
38. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987; 317(16): 973–977.
39. Daling J, Madeleine M, Johnson L et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and

- smoking in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005; 116(4): 606–616.
40. Fda.gov [homepage on the Internet]. U.S. Food and Drug Administration, USA. Available from: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm094042.htm>.
41. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl 3): S11–S25.
42. Shabbir M, Barod R, Hegarty PK et al. Primary prevention and vaccination for penile cancer. *Ther Adv Urol* 2013; 5(3): 161–169. doi: 10.1177/1756287212465456.
43. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 5): F34–F54. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.05.070.
44. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.
45. Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM et al. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br J Oral Surg* 1983; 21(2): 147–153.
46. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG et al. Molecular classification identifies subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24(5): 736–747.
47. Ostwald C, Müller P, Barten M et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. *J Oral Pathol Med* 1994; 23(5): 220–225.
48. Kozar J, Tachezy R, Rotnáglóvá E et al. Human papillomavirus in head and neck tumors: epidemiological, molecular and clinical aspects. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160(11–12): 305–309. doi: 10.1007/s10354-010-0782-5.
49. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer* 2009; 125(2): 362–366. doi: 10.1002/ijc.24339.
50. Simard EP, Ward EM, Siegel R et al. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 118–128. doi: 10.3322/caac.20141.
51. Mazur S, D'Souza G, Westra WH et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus related cancer epidemic. *Lancet Oncology* 2010; 11(8): 781–789. doi: 10.1016/S1473-2045(10)70017-6.
52. D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med* 2011; 53 (Suppl 1): S5–S11. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.08.001.
53. Bajos N, Bozon M, Beltzer N et al. Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. *AIDS* 2010; 24(8): 1185–1191. doi: 10.1097/QAD.0b013e328336ad52.
54. Mork J, Lie AK, Glatte E et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344(15): 1125–1131.
55. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985–2010. *Oral Oncol* 2011; 47(11): 1048–1054. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.07.009.
56. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4294–4301. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596.
57. Gillison ML, D'Souza G, Westra W et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(6): 407–420. doi: 10.1093/jnci/djn025.
58. Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A et al. Marked differences in survival rate between smokers and non-smokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008; 122(12): 2656–2664. doi: 10.1002/ijc.23458.
59. Ang KK, Harris J, Wheeler R et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(1): 24–35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
60. Herrero R, Quint W, Hildesheim A et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013; 8(7): e68329. doi: 10.1371/journal.pone.0068329.
61. Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. *Dis Esophagus* 2008; 21(4): 322–327. doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00776.x.
62. Chang F, Syrjänen SM, Wang L et al. Infectious agents in the etiology of esophageal cancer. *Gastroenterology* 1992; 103(4): 1336–1348.
63. Franceschi S, Munoz N, Bosch XF et al. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(7): 567–575.
64. Syrjänen K, Pyrhönen S, Auke S et al. Squamous cell papilloma of the esophagus: a tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol* 1982; 5(4): 291–296.
65. Chang F, Syrjänen S, Shen Q et al. Human papillomavirus involvement in esophageal carcinogenesis in the high incidence area of China. A study of 700 cases by screening and type-specific in situ hybridization. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(2): 123–130.
66. Syrjänen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(10): 721–728.
67. El-Serag HB, Hollier JM, Gravitt P et al. Human papillomavirus and the risk of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2013; 26(5): 517–521. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01392.x.
68. Ribeiro U Jr, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV et al. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1996; 83(9): 1174–1185.
69. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 561–570.
70. Syrjänen K. Detection of human papillomavirus in lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 2012; 32(8): 3235–3250.
71. Yu Y, Yang A, Hu S et al. Correlation of HPV-16/18 infection of human papillomavirus with lung squamous cell carcinomas in Western China. *Oncol Rep* 2009; 21(6): 1627–1632.
72. Yu Y, Yang A, Hu S et al. Significance of human papillomavirus 16/18 infection in association with p53 mutation in lung carcinomas. *Clin Respir J* 2013; 7(1): 27–33. doi: 10.1111/j.1752-699X.2011.00277.x.
73. Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65(1): 13–18. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.10.003.
74. Cheng YW, Wu MF, Wang J et al. Human papillomavirus 16/18 E6 oncoprotein is expressed in lung cancer and related with p53 inactivation. *Cancer Res* 2007; 67(22): 10686–10693.
75. Park MS, Chang YS, Shin JH et al. The prevalence of human papillomavirus infection in Korean non-small cell lung cancer patients. *Yonsei Med J* 2007; 48(1): 69–77.
76. Aguayo F, Anwar M, Koriyama C et al. Human papillomavirus-16 presence and physical status in lung carcinomas from Asia. *Infect Agent Cancer* 2010; 5: 20. doi: 10.1186/1750-9378-5-20.
77. Iwakawa R, Kohno T, Enari M et al. Prevalence of human papillomavirus 16/18/33 infection and p53 mutation in lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2010; 101(8): 1891–1896. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01622.x.
78. Simen-Kapeu A, Surcel HM, Koskela P et al. Lack of association between human papillomavirus type 16 and 18 infections and female lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(7): 1879–1881. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0356.
79. Koshiol J, Rotunno M, Gillison ML et al. Assessment of human papillomavirus in lung tumor tissue. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(6): 501–507. doi: 10.1093/jnci/djr003.
80. Srinivasan M, Taioli E, Ragin CC. Human papillomavirus type 16 and 18 in primary lung cancers – a meta-analysis. *Carcinogenesis* 2009; 30(10): 1722–1728. doi: 10.1093/carcin/bgp177.
81. Bishop JA, Ogawa T, Chang X et al. HPV analysis in distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(1): 142–148. doi: 10.1097/PAS.0b013e3283182395c7b.
82. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res* 2001; 61(7): 2799–2803.
83. Doxtader EE, Katzenstein AL. The relationship between p16 expression and high-risk human papillomavirus infection in squamous cell carcinomas from sites other than uterine cervix: a study of 137 cases. *Hum Pathol* 2012; 43(3): 327–332. doi: 10.1016/j.humpath.2011.05.010.
84. Simões PW, Medeiros LR, Simões PD et al. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22(3): 343–347. doi: 10.1097/IGC.0b013e32831823c712e.
85. Damin DC, Ziegelmann PK, Damin AP. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013; 15(8): e420–e428. doi: 10.1111/codi.12257.
86. Lin Y, Mao Q, Zheng X et al. Human papillomavirus 16 or 18 infection and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Ir J Med Sci* 2011; 180(2): 497–503. doi: 10.1007/s11845-011-0692-6.
87. Tachezy R, Hrbacek J, Heracek J et al. HPV persistence and its oncogenic role in prostate tumors. *J Med Virol* 2012; 84(10): 1636–1645. doi: 10.1002/jmv.23367.
88. Dedo HH, Yu KC. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope* 2001; 111(9): 1639–1944.
89. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101(4): 645–652.
90. Kashima HK, Shah F, Lyles A et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1992; 102(1): 9–13.
91. Buchinsky FL, Donfack J, Derkay CS et al. Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One* 2008; 3(5): e2263. doi: 10.1371/journal.pone.0002263.
92. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR et al. Recurrent respiratory papillomatosis: longitudinal study comparing severity associated with papilloma viral type 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 2004; 114 (11 Pt 2 Suppl 104): 1–23.

Brazilský příběh mutace *p53* R337H

Brazilian Story of the R337H *p53* Mutation

Šmardová J.^{1,2}, Koptíková J.³

¹ Ústav patologie, LF MU a FN Brno

² Ústav experimentální biologie, PŘF MU, Brno

³ Institut biostatistiky a analýz, LF a PŘF MU, Brno

Souhrn

Nádorový supresor *p53* patří k „evergreenům“ molekulární onkologie. Byl objeven v roce 1979 a od té doby je intenzivně zkoumán. Protein *p53* má „pouhých“ 393 aminokyselinových zbytků a funkce téměř každého jednoho z nich je pečlivě prozkoumaná a známa. Somatické mutace se vyskytují v téměř všech kodonech *p53*, jsou extrémně časté a vyskytují se téměř ve všech typech nádorů. Vrozené mutace *p53* jsou vzácné, ale výrazně penetrantní a jsou typicky spojeny s rozvojem širokého spektra nádorů. V roce 2001 však v oblasti výzkumu *p53* došlo k nečekanému objevu: v jižní Brazílii byla objevena alela R337H, která byla zcela netypicky spojena s jediným typem nádoru – dětským adrenokortikálním karcinomem – a vyznačovala se nízkou penetrancí. Nastala doslova honba za dalšími informacemi o fungování a důsledcích mutace R337H. Ta během několika málo let přinesla nejenom spoustu poznatků o vlastnostech této konkrétní varianty *p53*, ale i o obecnějších principech fungování mutovaných variant *p53*. Také se ukázalo, že všechny alely R337H, které jsou v jižní Brazílii masivně rozšířené, pocházejí z jediného zdroje, tj. mají společného předka.

Klíčová slova

Li-Fraumeniho syndrom – adrenokortikální karcinomy – gen *p53* – R337H

Summary

The *p53* tumor suppressor is an evergreen of molecular oncology. Since its discovery in 1979, it has been subjected to intensive investigation. The *p53* protein is composed of „only“ 393 amino acid residues, and function of almost each of them has been addressed in detail. Somatic mutations are extremely frequent, they can be found almost in each of the *p53* codons and in all types of tumors. Inherited *p53* mutations are rare but very penetrant, and they are typically associated with development of a broad spectrum of tumors. However, in 2001, the *p53* research provided an unexpected discovery: the R337H allele was found in southern Brazil. This allele was atypically associated with only one type of tumor – childhood adrenocortical carcinoma and it exhibited low penetrance. Therefore, new data on functioning and impact of the R337H mutation were highly desired. The results obtained during a few following years helped to elucidate not only this specific *p53* variant but also provided insight into general principles of mutant *p53* variants function. It also turned out that all R337H alleles that are very frequent in southern Brazil originate from one common ancestor.

Key words

Li-Fraumeni syndrome – adrenocortical carcinoma – *p53* gene – R337H

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT/13784-4/2012.

This study was supported by grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT/13784-4/2012.

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

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

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

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



prof. RNDr. Jana Šmardová, CSc.

Ústav patologie

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: janasmarda@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 4. 2014

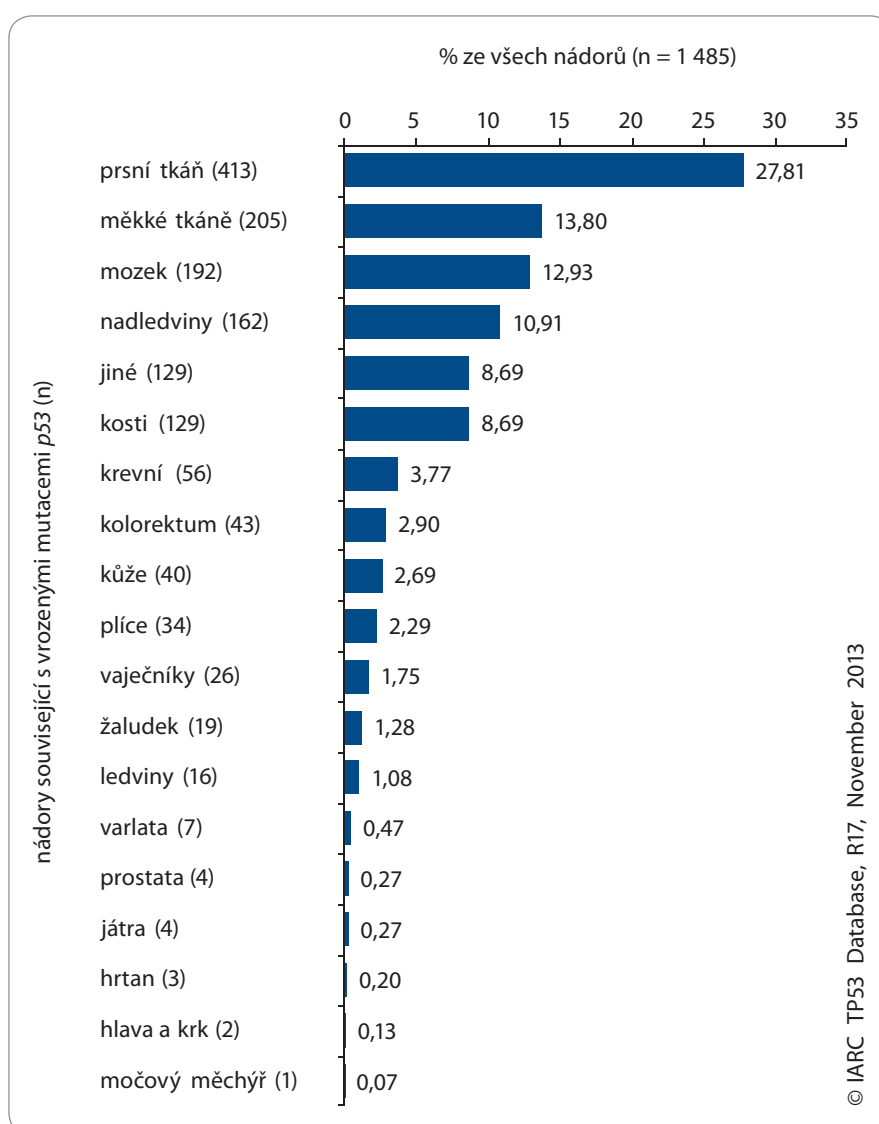
Přijato/Accepted: 19. 5. 2014

Úvod

Nádorový supresor p53 patří k „ever-greenům“ molekulární onkologie. Byl objeven v roce 1979 [1,2] a v roce 2003 se stal molekulou roku. p53 je transkripční faktor, který prostřednictvím svých cílových genů zprostředkovává adekvátní reakci buňky na nejružnější typy stresu. Při poškození DNA, hladovění, nedostatku kyslíku, kritickém zkrácení telomer či vlivem nefyziologicky vysoké exprese některých onkogenů je p53 v buňce stabilizován a aktivuje transkripci svých cílových genů. Může zastavit buněčný cyklus, indukovat mechanismy opravující DNA, vyvolat senescenci nebo apoptózu. Proto je p53 klíčovým nádorovým supresorem, který velmi komplexně chrání buňku před neoplastickou transformací. Svědčí o tom i vysoká frekvence, s jakou se u lidských nádorů vyskytují **somatické** mutace p53. Lze je detekovat asi u 40 % všech nádorů a vyskytují se téměř u všech nádorových typů.

Vrozené mutace nádorového supresoru p53 jsou spojené s Li-Fraumeniho syndromem (LFS). Tento vzácný autosomálně dominantní syndrom predisponuje k vývoji širokého spektra nádorů v mladém věku a u 60–80 % postižených je způsoben mutací p53 v zárodečné linii. Specifické kumulativní riziko vývoje nádorů je u nositelů vrozené mutace p53 18 % pro ženy ve věku 20 let, 49 % pro ženy ve věku 30 let, 77 % pro ženy ve věku 40 let a 93 % pro ženy ve věku 50 let. Pro muže ve stejných věkových kategoriích riziko dosahuje 10 %, 21 %, 33 % a 68 % [3,4]. Mezi typické a nejčastější nádory v rámci LFS patří nádory prsu (27,8 %), sarkomy měkkých tkání (13,8 %), nádory mozku (12,9 %), adrenokortikální karcinomy (10,9 %), osteosarkomy (8,7 %), leukemie (3,8 %) a další (graf 1). Vedle „klasického“ LFS byl definován také Li-Fraumeni-like syndrom (LFLS), který má ve srovnání s LFS méně striktní kritéria, a to jak z hlediska spektra nádorů, tak z hlediska věku pacientů, při kterém se nádory objevují. Také podíl detekovaných vrozených mutací p53 je u rodin s LFLS nižší než u rodin s LFS [4].

Poslední verze R17 databáze mutací p53 IARC (International Agency for Research on Cancer) z listopadu 2013 (<http://www-p53.iarc.fr>) [5,6] za-



Graf 1. Zastoupení jednotlivých typů nádorů mezi pacienty postiženými LFS.

Převzato a upraveno dle databáze <http://www-p53.iarc.fr>, verze R17 z listopadu 2013 [5].

hrnuje 1 360 vrozených a 27 721 somatických mutací p53 a umožňuje srovnání spektra a distribuce zárodečných (graf 2) a somatických (graf 3) mutací genu p53. Podobně jako u somatických, také u vrozených mutací převládají bodové mutace zaměřující v mutovaném proteinu p53 jednu aminokyselinu za jinou (73,2 vs 73,5 %). Nejčastěji se zárodečné i somatické mutace vyskytují v té části genu p53, která kóduje centrální DNA vazebnou doménu, a také většina tzv. „hot-spot“ kodonů, tedy kodonů nejčastěji postižených mutací, je společná pro somatické a zárodečné mutace. Jsou to kodony 175, 245, 248, 273 a 282. U somatických mutací je to navíc kodon 249,

zatímco u zárodečných mutací je vůbec nejčastěji mutovaným – vedle kodonu 248 – kodon 337, který ovlivňuje oligomerizační doménu proteinu p53.

Vrozené mutace p53 – existuje vztah mezi genotypem a fenotypem LFS?

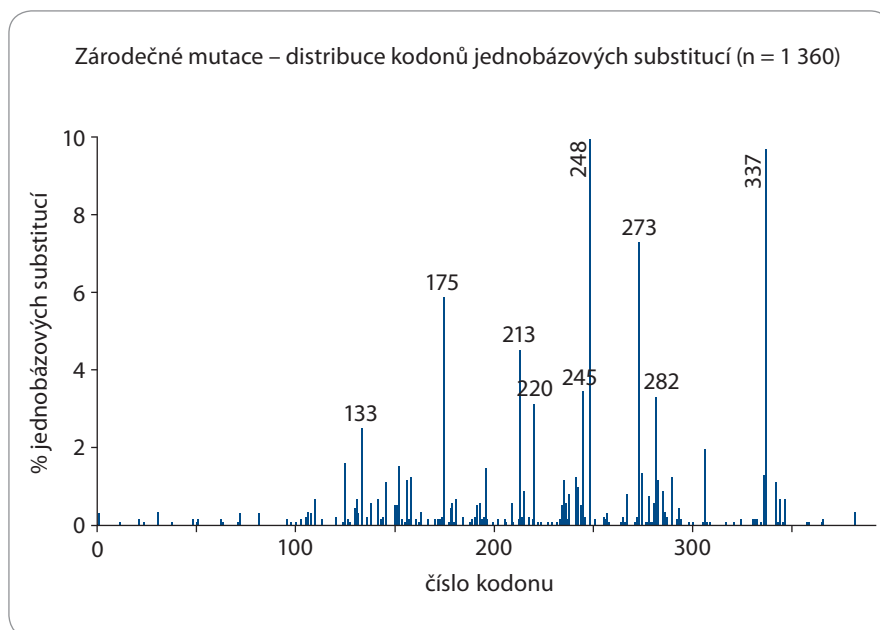
Jednou z prvních prací, která poukázala na možnou souvislost mezi typem zárodečné mutace v genu p53 a fenotypem LFS – tj. spektrem nádorů a věkem pacientů, ve kterém se nádory objevují, byla práce Varleye et al (1998). Autoři zde popsali málo obvyklou tichou mutaci v kodonu 125, která vedla k aberantnímu sestřihu exonu 4 a expresi tří abnor-

málních transkriptů. Spektrum nádorů u postižené rodiny bylo neobvyklé – žádný sarkom, žádný nádor v dětském věku a pro LFS neobvyklý výskyt adrenokortikálního karcinomu v dospělém věku 45 let [7]. Autoři tehdy z literárních údajů dohledali další rodinu se stejnou mutací a povšimli si zarážející podoby fenotypu – ačkoliv v této rodině byly nalezeny nádory v dětském věku (mozku a adrenokortikální), nevyskytl se žádný sarkom a vyskytl se opět adrenokortikální nádor u dospělé ženy staré 33 let [8].

S ohledem na „brazilský příběh“ mutace R337H je velice zajímavá i další práce stejného týmu. Ten v ní publikoval výsledky analýzy genu *p53* u 14 nepříbuzných dětských pacientů s adrenokortikálním karcinomem. U 11 z nich (78,6 %) překvapivě detekovali zárodečnou mutaci v genu *p53*. Ještě překvapivější bylo zjištění, že spektrum mutací *p53* bylo velmi úzké, dvě mutace, P152L a R158H, byly nalezeny u devíti dětí. V rodinách nemocných dětí se další nádory mezi nositeli stejných zárodečných mutací vyskytovaly poměrně vzácně, což naznačovalo, že se jedná o mutace s relativně nízkou penetrancí [9].

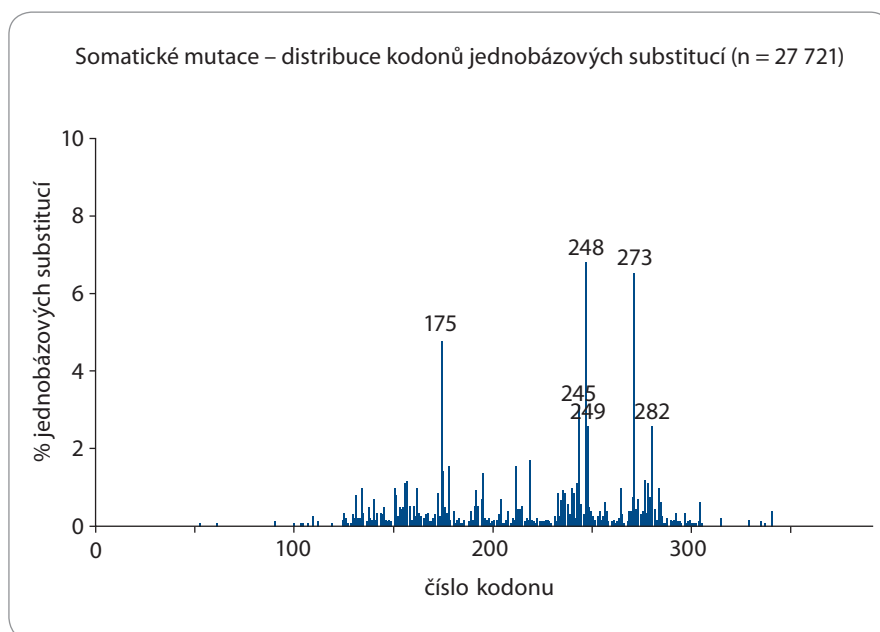
Další příspěvek k otázce vztahu typu zárodečné mutace *p53* a fenotypu LFS přinesli Olivier et al (2003). Analyzovali data z databáze IARC týkající se 265 rodin a 226 mutací *p53*. Zjistili, že nádory mozku se častěji vyskytují v rodinách, které mají mutaci způsobující záměnu aminokyseliny v DNA vazebné oblasti *p53* zajišťující kontakt s malým žlábkem DNA, zatímco adrenokortikální nádory významně častěji souvisejí se změnami aminokyselin umístěných na protilehlé straně proteinu *p53* mimo přímý kontakt s DNA. Mutace *p53*, které způsobují úplnou ztrátu proteinu a funkce 53, jsou významně spojeny s časným výskytem nádorů mozku [10].

Jiný přístup k řešení stejné položené otázky zvolili Monti et al (2007). Tito autoři rozdělili mutace *p53* podle míry zachování transkripčně aktivačních vlastností výsledného proteinu *p53*. Zjistili, že míra transaktivační aktivity proteinu *p53* ovlivňuje míru rizika, tedy penetranci, spektrum nádorů i věk, ve kterém se vyvíjejí [11].



Graf 2. Spektrum zárodečných mutací genu *p53*.

Převzato a upraveno dle databáze <http://www-p53.iarc.fr>, verze R17 z listopadu 2013 [5].



Graf 3. Spektrum somatických mutací genu *p53*.

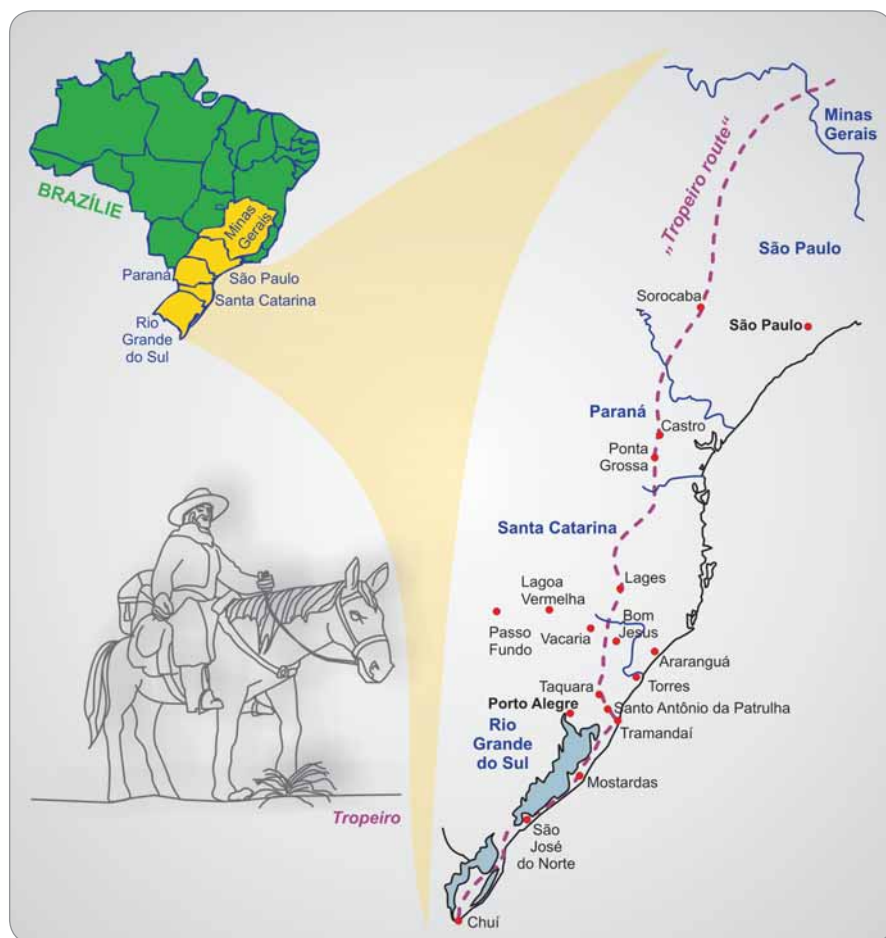
Převzato a upraveno dle databáze <http://www-p53.iarc.fr>, verze R17 z listopadu 2013 [5].

Adrenokortikální karcinomy

Adrenokortikální karcinomy (adrenal cortical carcinoma – ACC) jsou maligní nádory, které vycházejí z buněk kůry nadledvin. Vyskytují se v každém věku s převahou v dětství a poté v dospělosti ve 4.–5. dekádě. Jsou často (až v 50 % případů) hormonálně aktivní. Jejich incidence v ČR dosahuje přibližně 1–2 pří-

padů na 1 mil. obyvatel a rok [12], což odpovídá celosvětové incidenci ACC u dospělých 1,7–2,0 na 1 mil. obyvatel a rok [13].

Dětské ACC se typicky objevují do pátého roku života, přičemž častější jsou u dívek. Pacienti s malými operabilními nádory mají celkové přežití (overall survival – OS) asi 80 %, pacienti s neopera-



Obr. 1. Mapa Brazílie s vyznačenou historickou oblastí „Trapeiro route“.

bilním nádorem mají šanci na přežití jen malou, pacienti s velkými operabilními nádory mají střední výhled. Asi 2/3 pacientů mají operabilní nádor. Dětské ACC bývají velmi často spojeny s mutacemi nádorového supresoru *p53* [14,15], zatímco u dospělých s ACC je výskyt mutací *p53* méně častý [16–18].

Dětské adrenokortikální karcinomy jsou velmi vzácné, incidence se v USA uvádí asi 0,3 případu na 1 mil. dětí do 20 let [19]. V nádorovém registru dětí v Manchesteru bylo mezi lety 1954–1986 zachyceno 12 dětských případů ACC, incidence byla stanovena na 0,38 případů na 1 mil. dětí do 15 let [20]. Odhad incidence ACC ve Francii je 0,2 případu na mil. dětí [21]. Naproti tomu se odhadovalo, že v jižní Brazílii (ve státech São Paulo, Paraná a Minas Gerais; obr. 1) je výskyt dětských ACC podstatně vyšší, dosahuje 3,4–4,2 případu na 1 mil. dětí. Přesnější stanovení incidence bylo provedeno v roce 2006, a to pro stát

Paraná na základě úmrtí na ACC hlášených ve státní nemocnici v Curitiba v letech 1998–2003. Mortalita byla určena na 1,6 případu na 1 mil. dětí do věku 15 let a na základě podílu přežívajících (0,542) byla incidence odhadnuta na 3,5 případu na 1 mil. dětí do 15 let [22], tedy převyšující incidenci v jiných oblastech světa více než 10krát! Populace v jižní Brazílii je velmi heterogenní se silným evropským (portugalským, italským, španělským, německým) zastoupením, spolu s brazilskými indiány a africkými vlivy. Nemoc se vyskytuje u všech etnik. Příčina tak častého výskytu dětských případů ACC byla dlouho nejasná a ani obecnější rodinná genetická predispozice k vývoji nádorů nebyla dlouho zaznamenána.

Brazilský příběh mutace R337H Začátek příběhu – 2001

Příběh mutace R337H začal v roce 2001. Kolektiv autorů [23] tehdy shromáždil

dostupné informace o 92 dětech s ACC léčených v nemocnici v Curitiba mezi roky 1966 a 1999. Na základě získaných dat autoři oslovili 55 rodin a vyzvali je, aby se zúčastnily genetického testování. Následně bylo vyšetřeno 36 probandů s ACC, z toho 29 dívek a 7 chlapců, a celkem 186 členů rodin včetně 21 rodičů a 29 sourozenců. Výsledky analýzy byly doslova šokující. Stejnou zárodečnou mutaci *p53*: R337H mělo 35 ze 36 probandů (97 %!). Tato mutace byla nalezena také u rodičů, sourozenců a dalších příbuzných, ovšem bez výskytu jiných nádorů v rodinné anamnéze. Nádor byl diagnostikován pouze u jediného příbuzného prvního stupně. Pouze jedna rodina (z 25) splňovala kritéria LFS, zbylých 24 rodin nemělo známky zvýšené predispozice k nádorům. Násobný výskyt ACC byl zaznamenán ve čtyřech rodinách. Zdálo se, že celkově je potenciál mutace R337H vyvolávat nádory nízký, má nízkou penetranci a je výrazně orgánově specifický, což je jev v oblasti *p53* zcela výjimečný. Velké rozmanitosti a „nespecifičnosti“ mutací *p53* se vymyká snad jen somatická mutace v kodonu R249S spojená s hepatocelulárním karcinomem a expozicí aflatoxinům a hepatitidě B. V tomto případě se ale jedná o mutaci somatickou a navíc spojenou s konkrétním kancerogenem. Mutace R337H byla u dětí s ACC zděděná a autoři nezaznamenali v postižené oblasti výskyt žádného známého mutagenu.

Funkční a strukturní analýza mutace R337H

Funkční formou proteinu *p53* je tetramer, tj. dimer dimerů. Jak již bylo uvedeno výše, nejčastěji se zárodečné i somatické mutace *p53* projevují záměnami aminokyselin v centrální DNA vazebné doméně. Je ale známo i několik mutací, které narušují strukturu oligomerizační domény (vymezenou kodony 310–360), znemožňují vytvoření tetrameru a tak narušují funkci proteinu *p53*. Mutace R337H spadá do oligomerizační domény. Funkční analýzou tohoto mutantu se zabývali již autoři původní práce z roku 2001. Zjistili, že v transkripčně aktivních testech dosahuje mutant R337H téměř stejné aktivity jako standardní varianta *p53*, zachovává si schopnost in-

dukovat apoptózu a také schopnost suprimovat růst kolonií osteosarkomových buněk SAOS-2 [23]. Vysokou transkripčně aktivační schopnost mutanta R337H potvrdili i další autoři [24].

Podrobná strukturní analýza ukázala, že tetramerizační doména s histidinem v pozici 337 má strukturu velice podobnou standardní variantě, ale je méně stabilní, především je velice citlivá k pH. Mutant R337H ztrácí aktivitu již při fyziologických hodnotách pH nad 7,7 [25]. Také se zjistilo, že protein p53 s histidinem v pozici 337 má oproti standardnímu proteinu výrazně vyšší tendenci tvořit fibrily podobné amyloidu [26]. Autoři těchto poznatků spekulovali, že možná právě extrémní citlivost mutanta R337H k pH vysvětluje jeho výrazné spojení s ACC. Nadledvinky procházejí během prenatálního i postnatálního vývoje rozsáhlou remodelací, která vyžaduje bezchybnou indukci apoptózy. Během apoptózy v buňkách dochází k navýšení pH až na hodnoty kolem 7,9, což je hodnota, která mutanta R337H destabilizuje. Ve vyvíjejících se nadledvinkách se tak může vytvářet mikroprostředí, které narušuje nádorově supresorovou funkci p53 a může přispívat k vývoji nádorů [13,25].

Specifický funkční dopad mutace R337H byl později nalezen také ve vztahu k rozvoji variability v počtu kopií. Variabilita v počtu kopií (copy number variability – CNV) představuje jednu z forem polymorfismu savčího genomu. CNV jsou nerovnováhy – ztráty nebo zisky – DNA, které mění diploidní stav postiženého lokusu. Obvykle mají rozsah od 50 pb do asi 1 Mpb. Odhaduje se, že výskytem CNV může být postiženo asi 15 % lidského genomu a že v průměru každý člověk má ve svém genomu asi 12 CNV [27]. Navýšení počtu CNV v genomu (v zárodečné i somatické linii) může být odrazem zvýšené genetické nestability a může úzce souviset s vývojem nádorů [28,29]. Nositelé vrozené mutace p53 mají zhruba 3násobně zvýšený počet CNV oproti zdravým kontrolám, což může zvyšovat genetickou nestabilitu a tím riziko vývoje nádorů a také vysvětlovat anticipaci mutací p53 [30]. Ačkoliv v pozdější studii nebylo prokázáno zvýšení celkového počtu CNV u no-

sitelů mutace p53 oproti kontrolám bez mutace, bylo detekováno významné (více než 5násobné) navýšení tzv. vzácných CNV. Při porovnání spektra CNV u zdravých kontrol a nositelů různých typů mutací p53 se ukázalo, že spektrum CNV nositelů mutace R337H se výrazně liší od spektra nositelů „hot-spot“ mutací v DNA vazebné doméně a podobá se mnohem více kontrolním vzorkům. To by odpovídalo celkově mírnějšímu dopadu mutace R337H [31].

Dalším příspěvkem k potenciálně specifickému účinku mutace R337H byla práce Maceda et al (2012). Ti prokázali v krvi nositelů mutace R337H vyšší hodnoty indikátorů oxidativního stresu v porovnání s kontrolami bez mutace p53. To by naznačovalo, že právě zvýšený oxidativní stres by mohl být příčinou onkogenních vlastností této varianty p53. Na druhou stranu není zatím jasné, zda je to specifický účinek právě této varianty nebo zda podobné důsledky mají i další mutace p53 [32].

Penetrance alely R337H poprvé

Již původní práce o mutaci R337H silně naznačovala, že se pravděpodobně jedná o alelu p53 s nízkou penetrancí [23]. Ve stejné době byla publikována práce jiných autorů, kteří ve stejné oblasti Brazílie (Sao Paulo) prováděli podobnou analýzu. Vyšetřili 55 pacientů, 37 dospělých a 18 dětí s benigním nebo maligním ACC bez další rodinné historie nádorů, 21 asymptomatických blízkých příbuzných a 60 zdravých nepříbuzných kontrol. Mutaci R337H našli u 19 pacientů, z toho u 14 dětí (14/18 – 77,7 %) a 5 dospělých (5/37 – 13,5 %). Mutaci zachytili i mezi zdravými příbuznými prvního stupně, nedetekovali ji mezi kontrolami [16]. Podobně uspořádaná studie ze stejné oblasti tyto výsledky podpořila [33].

Detailní analýza penetrance alely R337H byla provedena na rozsáhlejší souboru. Byly vyšetřeny rodiny 30 probandů s ACC, nositelů mutace R337H. Celkem bylo vyšetřeno 927 osob, z toho 695 členů rodin probandů. Žádná z vyšetřených rodin nesplnila kritéria LFS, sedm rodin bylo zařazeno mezi LFLS. Z 695 jedinců z rodin probandů bylo 240 (34,5 %) nositelů mutace R337H. Tato

mutace však nebyla nalezena u žádné kontrolní osoby. Mezi rodiči a prarodiči bylo 50 % nositelů mutace, nebyla tedy detekována jediná mutace R337H *de novo*. Mezi příbuznými 1. a 2. stupně bylo nalezeno 31 dalších nádorů. Celková penetrance tak byla odhadnuta na 9,9 %. Jinými slovy, každý 10. nositel mutace R337H onemocní nádorem, a to s největší pravděpodobností právě dětským adrenokortikálním karcinomem, protože mezi nositeli mutace R337H s nádorem představují nemocní s ACC 57 %, zatímco u klasického LFS (jehož penetrance dosahuje celoživotně asi 80 %) ACC představují výrazně menší – 10,9% podíl všech nádorů (graf 1) [34].

Je mutace R337H spojena s LFS a LFLS? Penetrance alely R337H podruhé

K dosti odlišným výsledkům než autoři předchozí studie dospěli Achatz et al (2007), kteří zvolili odlišnou strategii. Studovali 45 brazilských (Sao Paulo, Porto Alegre, Rio de Janeiro) nepříbuzných jedinců z rodin, které splňovaly kritéria LFS nebo LFL. Ve 13 případech (28,9 %) našli zárodečnou mutaci p53, z toho šest pacientů (46,1 %) mělo mutaci R337H. Rodiny s mutací R337H měly široké spektrum nádorů, včetně karcinomů prsu (30,4 %), mozku (10,7 %), sarkomů (10,7 %) a ACC (8,9 %). Mezi 57 jedinci bez nádorové historie nebyla nalezena ani jedna mutace p53. Závěr autorů byl jasný a vůči práci Figueireda et al (2006) významně se vymezující – mutace R337H predisponuje k vývoji širokého spektra nádorů a neliší se tak od jiných mutací p53 [35].

Závěry studie byly ovšem velmi rychle napadeny a zpochybněny. Autoři práce Ribeiro et al (2007) byli přesvědčeni, že žádná ze studovaných rodin [35] nesplňovala kritéria LFS, ale pouze LFLS. Dále upozornili, že studie má jiný design a jinak definuje problém. V původní studii [34] by podle stejných kritérií bylo zahrnuto pouze 7 probandů a jejich rodin ze 30, ostatních 23 dětí/rodin nejevilo žádné znaky zvýšené dispozice k nádorům kromě ACC. Navíc poukázali na další odlišnosti ve spektru nádorů nositelů mutace R337H a nositelů jiných mutací p53 než jen odlišná frekvence

ACC. V této souvislosti byla na místě otázka, zda změněná dispozice k nádorům není dána kombinací R337H a nějakého dalšího kooperujícího genetického faktoru [36].

Obraz o penetranci alely R337H, o jejím vztahu ke spektru nádorů, ke kterým predisponuje, a také o frekvenci jejího výskytu v jižní Brazílii rozšířily další tři studie. V té první byla zárodečná mutace R337H hledána mezi 123 ženami s nádorem prsu a 223 adekvátními zdravotními kontrolami. Mutace byla nalezena u tří žen s nádorem (2,4 %), ale u žádné kontroly. Anamnéza dvou z těchto tří žen odpovídala kritériím LFLS. Závěr autorů? Alela R337H může významně navýšit riziko vývoje nádoru prsu, tedy nejenom ACC, i když pravděpodobně v souvislosti s nějakými dalšími genetickými vlivy [37]. Podobně uspořádaná studie v Rio de Janeiru našla mezi 390 pacientkami s nádorem prsu dvě nositelky mutace R337H (0,5 %), zatímco mutace se nenašla ani u jedné z 324 zdravých žen. Obě nositelky mutace byly s nádorem prsu diagnostikovány v mladém věku (pod 40 let) a uváděly další případy nádoru prsu mezi příbuznými [38]. Ve třetí studii bylo analyzováno 750 zdravých žen – dobrovolnic ve věku 40–69 let – z Porto Alegre. Mutace R337H byla nalezena u dvou žen (0,3 %), které byly příbuzné 4. stupně a udávaly historii výskytu různých nádorů v rodině. Rodiny nesplňovaly kritéria LFS ani LFLS. Dalším testováním v rodinách byli nalezeni tři další nositelé mutace R337H, z toho u jedné ženy se vyvinul karcinom prsu ve 36 letech. Byla tak opakovaně prokázána nízká penetrance alely R337H. Frekvence výskytu této alely v jižní Brazílii byla stanovena na 0,0013, tedy asi 10–20krát vyšší než je výskyt ostatních mutací *p53* souvisejících s vývojem LFS nebo LFLS [39]. Některé zdroje uvádějí frekvenci výskytu dokonce ještě vyšší [40].

Do diskuze o penetranci alely R337H a spektru nádorů, s nimiž je spojena, pak přispěli i autoři, kteří se primárně ve své práci zabývali jiným problémem (viz níže). Analýzou 12 rodin s vrozenou mutací R337H došli k závěru, že spektrum nádorů, které se vyvíjejí v souvislosti s touto mutací, je široké a neome-

zuje se pouze na ACC a že celoživotní míra penetrance alely R337H je srovnatelná s jinými mutacemi *p53*. Upozornili ale na specifickou dynamiku penetrance. Ta podle nich dosahuje asi 15 % ve věku 10–15 let, pak nastává plató a teprve po 30. roku života nastává strmé navýšení výskytu nádorů. Tito autoři tvrdí, že celoživotní riziko vývoje nádoru se tedy zřejmě neliší od ostatních mutací *p53* spojených s LFS a LFLS, ale nádory mají tendenci se objevovat až v relativně vyšším věku [41].

Mají nositelé mutace společného předka?

Diskuzi o možném efektu zakladatele, tedy o možnosti jednoho společného zdroje alely R337H, započali již autoři původní práce Ribeiro et al (2001). Do analýzy zahrnuli 17 nepříbuzných nositelů vrozené mutace R337H a 10 jejich příbuzných. Vyšetřili čtyři polymorfní (intergenové a intragenové) markery a došli k závěru, že efekt zakladatele je nepravděpodobný, že alespoň některé vyšetřené alely vznikly nezávisle [23].

Naproti tomu další práce přinesla zcela opačný výsledek. Ve své práci Pinto et al (2004) vyšetřili dva vysoce polymorfní intragenové markery u 22 pacientů – nepříbuzných nositelů mutace R337H, a 60 kontrol. A došli k závěru, že je velmi pravděpodobné, že existoval jeden společný předek všech nositelů mutace R337H [42]. Jejich výsledek pak významně podpořila práce Garritana et al (2010). Tito autoři provedli velmi detailní haplotypovou analýzu 12 nepříbuzných rodin (celkem 48 nositelů alely R337H) s využitím 29 polymorfních markerů. Jedenáct vyšetřovaných rodin pocházelo z jižní Brazílie, jedna rodina s portugalskými kořeny byla zachycena ve Francii [24]. Závěr práce byl zcela jednoznačný. Všichni nositelé mutace R337H mají stejný haplotyp (A3), což jednoznačně potvrdilo efekt zakladatele. Na základě svých výsledků navíc autoři došli k závěru, že společný předek velmi pravděpodobně pochází z Evropy, nejpravděpodobněji je Portugalec [41].

Mnoho měst a vesnic jižní Brazílie vznikalo v 18. a 19. století podél osy známé jako „tropeiro route“. Tropeiros byli obchodníci, převážně portugalského pů-

vodu, kteří dlouhodobě cestovali mezi Sao Paulem a Porto Alegre a významně se podíleli na osidlování této oblasti (obr. 1). Je tedy možné, že právě tyto specifické historické a demografické okolnosti přispěly k tak rozsáhlému rozšíření alely R337H. K dlouhodobé perzistenci alely R337H v populaci pak mohla významně přispět také její nízká penetrance, případně specifická dynamika penetrance [41].

Efekt zakladatele je také silně podpořen opakovaným zjištěním, že vrozená mutace R337H se zatím nikdy neobjevila *de novo*, vždy je detekována u jednoho z rodičů probanda [16,33,34]. V jedné studii byl dokonce zachycen případ probanda – homozygota, který měl v obou alelách genu *p53* mutaci R337H, oba jeho rodiče byli heterozygoti [16].

Za hranicí brazilského příběhu R337H

Brazilský příběh R337H je příběhem o vztahu mutace R337H a dětských ACC odehrávající se v jižní Brazílii. Na tento sevřený, úzce vymezený a překvapující příběh ale navazují další otázky, které ho přesahují.

Je ACC jediný typ nádoru pevněji spjat s mutací R337H?

Jednou z nich je otázka, zda je ACC jediný typ nádoru, k němuž R337H predisponuje, nebo zda existují další typy nádorů pevněji spjatých s touto konkrétní mutací. Kromě již zmíněného vztahu k vývoji karcinomu prsu [37] byl nalezen další typ nádoru, který je dokonce výrazně – srovnatelně s ACC – spojen s vrozenou mutací R337H. Je to dětský karcinom choroidálního plexu, který se také vyskytuje v jižní Brazílii se zvýšenou incidencí a který je ve více než 60 % případů spojen právě s touto mutací [43,44]. A dále samozřejmě platí i výše zmíněné nálezy Achatzové et al (2007) svědčící o tom, že alela R337H je u mnoha rodin (a pravděpodobně v souvislosti s nějakými dalšími genetickými okolnostmi) spojena s rozvojem širokého spektra nádorů typického pro LFS a LFLS [35].

Je mutace R337H jedinou alelou *p53* výrazněji predisponující k ACC?

Hledání odpovědi na otázky, zda je mutace nádorového supresoru *p53* R337H

jediná, která tak výrazně predisponuje k ACC, a pokud existují další mutace, co mají společného, je složitější. V úvodu je zmíněna práce Varley et al (1999), ve které byly detekovány vrozené mutace P152L a R158H opakovaně se vyskytující u dětských ACC. Obě mutace jsou teplotně závislé, a tedy jen částečně inaktivující [45] a mají nízkou penetranci [9]. Později byly publikovány další případy vrozených mutací *p53*, které měly nízkou penetranci, byly spojeny s dětskými případy ACC, ale nikoliv s LFS či LFLS. Byly to mutace R175L [46] nebo sestřihová mutace vedoucí k expresi proteinu *p53* s pozmeněným C-koncem [47]. Tyto práce zapadaly do představy, že možná právě jen částečná ztráta funkce a nízká penetrance mutací *p53* je to, co takové mutace spojuje přednostně s predispozicí k vývoji CCA v dětství [48]. Na základě hluboké znalosti do značné míry extrémního příběhu mutace R337H a dalších literárních údajů navrhl Zambetti model tzv. gradientového efektu vrozených mutací *p53*. Podle tohoto modelu lze mutace *p53* odstupňovat podle míry zachované funkce, přičemž míra zbytkové aktivity *p53* koreluje s fenotypem, tj. s mírou susceptibility k nádorům. Výsledný dopad typu vrozené mutace *p53* je ale výrazně modifikován dalšími genetickými vlivy, především polymorfismem *MDM2* (SNP309) a několika intragenovými polymorfismy samotného genu *p53* (obr. 2) [48–51].

Recentně byl ustaven mezinárodní registr a tkáňová banka dětských případů ACC. V nádorové tkáni 48 případů, které jsou v bance uloženy, bylo detekováno 23 nezávislých vrozených mutací *p53*. Většina mutací se vyskytovala v typických „hot-spot“ kodonech a pouze tři mutace se vyskytly opakovaně: R175H, R273C a R337H. Celkově se tedy zdá, že mutované alely *p53* s nízkou penetrancí výrazně predisponují k vývoji dětských ACC, ale zároveň se dětské případy ACC často vyskytují v rodinách s LFS či LFLS, které mají v zárodečné linii variantu *p53* s vysokou penetrancí [52].

Závěry I

Odhalení úzkého spojení mezi mutací R337H a vývojem dětských adrenokortikálních karcinomů bylo na poli *p53* zcela

mimořádným objevem. Ač je tento nádorový supresor u lidských nádorů tak často mutován a ačkoliv známe tolik různých mutací tohoto genu, tak specifický vztah mezi jedním typem mutace a konkrétním nádorem, jako je vztah R337H a dětských ACC, je velmi neobvyklý. Hlavní závěry tohoto příběhu lze formulovat v několika bodech:

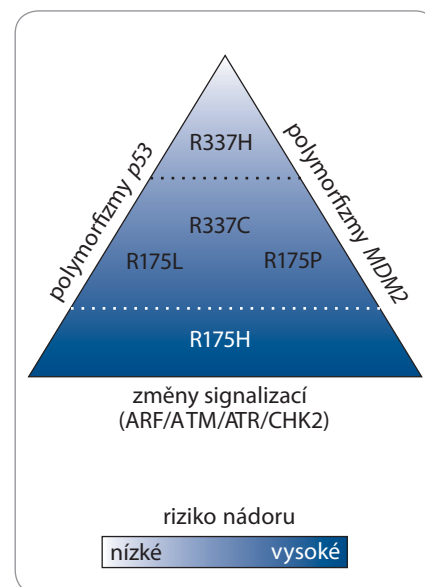
1. Incidence dětských ACC je v jižní Brazílii více než 10krát vyšší než v jiných oblastech světa.
2. Výskyt dětských ACC v jižní Brazílii je extrémně často spojen s vrozenou mutací nádorového supresoru *p53* R337H.
3. Frekvence výskytu alely R337H v jižní Brazílii je 0,0013, tedy asi 10–20krát vyšší, než je výskyt ostatních mutací *p53* souvisejících s vývojem LFS nebo LFLS.
4. Varianta proteinu *p53* nesoucí v pozici 337 histidin namísto argininu (R337H) si zachovává vysokou transkripčně aktivační schopnost, ale je extrémně senzitivní k pH.
5. Penetrance alely R337H je nízká.
6. Všichni nositelé alely R337H mají společného předka, vrozená mutace R337H se neobjevuje *de novo*.

Závěry II

Závěry uvedené v předchozím odstavci jsou výsledkem mnohaletého úsilí několika skvělých vědeckých týmů. Jsou samy o sobě strhující. A přesto lze formulovat ještě závěry další, přerůstající hranice jedné konkrétní badatelské oblasti a přinášející hluboké poučení.

Při pečlivém sběru a studiu prací, které byly postupně publikovány, je čtenář na jedné straně vtažen do dramatického příběhu odhalování souvislostí, na straně druhé chvílemi i zmaten a znejistěn, jak se věci vlastně mají a kde je pravda. Aby posléze zjistil, že odhalování pravdy, nahlížení toho „jak to vlastně doopravdy je“, platnost všech získaných odpovědí je velmi ovlivněna už samotnou formulací otázky, designem studie a přesností interpretace dat. To je jistě poučení uplatnitelné v každé oblasti lidské činnosti.

Neméně obecnou platnost má i další zkušenost související s tímto konkrétním příběhem. V roce 2007 se v Lyonu



Obr. 2. Gradientový efekt dopadu mutací *p53*.

Někteří mutanti *p53* jsou zcela inaktivní (R175H), zatímco jiní si ponechávají částečnou aktivitu, případně se jejich aktivita blíží aktivitě standardní varianty *p53* (R337H). Stupeň aktivity *p53* koresponduje s mírou susceptibility k nádorům. Výsledný dopad mutace *p53* je modifikován dalšími genetickými vlivy, především polymorfismy genu *MDM2* a *p53*. Převzato a upraveno dle [48].

konal mezinárodní workshop o mutacích *p53* a LFS, a v jeho rámci přednáška dvou brazilských autorek, Marie-Isabely Achatz a Patricie Ashton-Prolla, které tehdy hovořily o některých aspektech brazilského příběhu, mimo jiné o efektu zakladatele. Nejenom trochu romantizující úvahy o tom, zda společným předkem všech současných nositelů mutace *p53* byl úspěšný a okouzluující tropeiro, či chrabrý, silný a neméně okouzluující (nebo násilnický?) konkvistador, ale především příležitost dozvědět se podrobnosti přímo z epicentra dění tehdy rozpoutala jiskřivou a vášnivou diskuzi, která nebrala konce. Přednáška byla naštěstí poslední ve své sekci, která byla závěrečnou sekci jednacího dne, a tak nekončí přívalem dotazů a ochota obou žen na ně odpovídat vedly k tomu, že ten den končila konference s dvouhodinovým zpožděním! A zážitek – stimulující, motivující, okouzluující – to byl nepochybně pro všechny účastníky. A i ten

patří do historie a ke vkladům brazilského příběhu mutace p53 R337H.

Literatura

- Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to host protein SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278(5701): 261–263.
- Linzer DI, Levine AJ. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40 transformed cell and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 1979; 17(1): 43–52.
- Robles AI, Harris CC. Clinical outcomes and correlates of TP53 mutations and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(3): a001016. doi: 10.1101/cshperspect.a001016.
- Malkin D. Li-Fraumeni syndrome. *Genes Cancer* 2011; 2(4): 475–484. doi: 10.1177/1947601911413466.
- Petitjean A, Mathe E, Kato S et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat* 2007; 28(6): 622–629.
- Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(1): a001008. doi: 10.1101/cshperspect.a001008.
- Varley JM, Chapman P, McGown G et al. Genetic and functional studies of germline TP53 splicing mutation in a Li-Fraumeni-like family. *Oncogene* 1998; 16(25): 3291–3298.
- Warneford SG, Witton LJ, Townsend ML et al. Germ-line splicing mutation of the p53 gene in a cancer-prone family. *Cell Growth Differ* 1992; 3(11): 839–846.
- Varley JM, McGown G, Thorncroft M et al. Are there low-penetrance TP53 alleles? Evidence from childhood adrenocortical tumors. *Am J Hum Genet* 1999; 65(4): 995–1006.
- Olivier M, Goldgar DE, Sodha N et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res* 2003; 63(20): 6643–6650.
- Monti P, Ciribilli Y, Jordan J et al. Transcriptional functionality of germ line p53 mutants influences cancer phenotype. *Clin Cancer Res* 2007; 13(13): 3789–3795.
- Broul M, Schraml J, Sticova E et al. Adrenokortikální karcinom. *Urol Pro Praxi* 2010; 11(4): 200–203.
- Custodio G, Komechen H, Figueiredo RO et al. Molecular epidemiology of adrenocortical tumors in southern Brazil. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 351(1): 44–51. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.019.
- Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumors. *Eur J Cancer* 2004; 40(8): 1117–1126.
- Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP et al. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(3): 265–273.
- Latronico AC, Pinto EM, Domenice S et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4970–4973.
- Waldmann J, Patsalis N, Fendrich V et al. Clinical impact of TP53 alterations in adrenocortical carcinomas. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397(2): 209–216. doi: 10.1007/s00423-011-0868-6.
- Hermann LJ, Heinze B, Fassnacht M et al. TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): E476–E485. doi: 10.1210/jc.2011-1982.
- Bernstein L, Gurney JG. Carcinoma and other malignant epithelial neoplasm. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG et al (eds). *Cancer and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995*. Bethesda, MD: NIH 1999: 139–147.
- Birch JM, Blair V. Increase in childhood carcinomas in North-West England. *Lancet* 1988; 1(8589): 833.
- Desandes E, Clavel J, Berger C et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43(7): 749–757.
- Pianovski MA, Maluf EM, de Carvalho DS et al. Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(1): 56–60.
- Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(16): 9330–9335.
- Chompret A, Brugieres L, Ronsin M et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000; 82(12): 1932–1937.
- Di Giammarino EL, Lee AS, Cadwell C et al. A novel mechanism of tumorigenesis involving pH-dependent destabilization of a mutant p53 tetramer. *Nat Struct Biol* 2002; 9(1): 12–16.
- Lee AS, Galea C, DiGiammarino EL et al. Reversible anuloid formation by the p53 tetramerization domain and a cancer-associated mutant. *J Mol Biol* 2003; 327(3): 699–709.
- Li W, Olivier M. Current analysis platforms and methods for detecting copy number variation. *Physiol Genomics* 2013; 45(1): 1–16. doi: 10.1152/physiolgenomics.00082.2012.
- Shlien A, Malkin D. Copy number variations and cancer. *Genome Medicine* 2009; 1(6): 62. doi: 10.1186/gm62.
- Kuiper RP, Lichtenberg MJ, Hoogerbrugge N et al. Germline copy number variation and cancer risk. *Curr Opin Genet Dev* 2010; 20(3): 282–289. doi: 10.1016/j.gde.2010.03.005.
- Shlien A, Tabori U, Marshall CR et al. Excessive genomic DNA copy number variation in the Li-Fraumeni cancer predisposition syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(32): 11264–11269. doi: 10.1073/pnas.0802970105.
- Silva AG, Achatz MI, Krepsch AC et al. Number of rare germline CNVs and TP53 mutation types. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 101. doi: 10.1186/1750-1172-7-101.
- Macedo GS, Lisbôa da Motta L, Giacomazzi J et al. Increased oxidative damage in carriers of the germline TP53 p.R337H mutation. *PLOS One* 2012; 7(10): e47010. doi: 10.1371/journal.pone.0047010.
- Sandrini F, Villani DP, Tucci S et al. Inheritance of R337H p53 gene mutation in children with sporadic adrenocortical tumor. *Horm Metab Res* 2005; 37(4): 231–235.
- Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP et al. Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation. *J Med Genet* 2006; 43(1): 91–96.
- Achatz MI, Olivier M, Le Calvez F et al. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Lett* 2007; 245(1–2): 96–102.
- Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC et al. Germline TP53 R337H mutation is not sufficient to establish Li-Fraumeni or Li-Fraumeni-like syndrome. *Cancer Lett* 2007; 247(2): 353–355.
- Assumpção JG, Seidinger AL, Mastellaro MJ et al. Association of the germline TP53 R337H mutation with breast cancer in southern Brazil. *BMC Cancer* 2008; 8: 357. doi: 10.1186/1471-2407-8-357.
- Gomes MC, Kotsopoulos J, Leao de Almeida G et al. The R337H mutation in TP53 and breast cancer in Brazil. *Hered Cancer Clin Pract* 2012; 10(1): 3–6. doi: 10.1186/1897-4287-10-3.
- Palmeto EI, Schuler-Faccini L, Caleffi M et al. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. *Cancer Lett* 2008; 261(1): 21–25. doi: 10.1016/j.canlet.2007.10.044.
- Achatz MI, Hainaut P, Ashton-Prolla P. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *Lancet Oncol* 2009; 10(9): 920–925. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70089-0.
- Garritano S, Gemignani F, Palmeto EI et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Hum Mutat* 2010; 31(2): 143–150. doi: 10.1002/humu.21151.
- Pinto EM, Billerbeck AE, Villares MC et al. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of the tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. *Arg Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48(5): 647–650.
- Seidinger AL, Mastellaro MJ, Fortes FP et al. Association of the highly prevalent TP53 R337H mutation with pediatric choroid plexus carcinoma and osteosarcoma in Southeast Brazil. *Cancer* 2011; 117(10): 2228–2235. doi: 10.1002/cncr.25826.
- Custodio G, Taques GR, Figueiredo BC et al. Increased incidence of choroid plexus carcinoma due to the germline TP53 R337H mutation in Southern Brazil. *PLoS One* 2011; 6(3): e18015. doi: 10.1371/journal.pone.0018015.
- Shiraishi K, Kato S, Han SY et al. Isolation of temperature-sensitive p53 mutations from a comprehensive missense mutation library. *J Biol Chem* 2004; 279(1): 348–355.
- West AN, Ribeiro RC, Jenkins J et al. Identification of a novel germ line variant hotspot mutant p53-R175L in pediatric adrenal cortical carcinoma. *Cancer Res* 2006; 66(10): 5056–5062.
- Pinto EM, Ribeiro RC, Kletter GB et al. Inherited germline TP53 mutation encodes a protein with an aberrant C-terminal motif in a case of pediatric adrenocortical tumor. *Fam Cancer* 2011; 10(1): 141–146. doi: 10.1007/s10689-010-9392-z.
- Zambetti GP. The p53 mutation „gradient effect” and its clinical implications. *J Cell Physiol* 2007; 213(2): 370–373.
- Bond GL, Hu W, Levine A. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 gene: from a molecular and cellular explanation to clinical effect. *Cancer Res* 2005; 65(13): 5481–5484.
- Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I et al. Impact of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 2006; 43(6): 531–533.
- Grochola LF, Zeron-Medina J, Mériaux S et al. Single-nucleotide polymorphisms in the p53 signaling pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(5): a001032. doi: 10.1101/cshperspect.a001032.
- Pinto EM, Ribeiro RC, Figueiredo BC et al. TP53-associated pediatric malignancies. *Genes Cancer* 2011; 2(4): 485–490. doi: 10.1177/1947601911409745.

Analýza nákladů na 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu při podání režimů s bevacizumabem – data z reálné klinické praxe v České republice

The Cost Study of First-line Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma with Bevacizumab-containing Regimen in the Czech Republic

Hradecká I.¹, Říhová B.¹, Horová R.², Demlová R.¹⁻³

¹ Farmakologický ústav, LF MU, Brno

² Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Bevacizumab je rekombinantní chimérická monoklonální protilátka, která se selektivně váže na vaskulární endoteliální růstový faktor. Kombinace bevacizumabu s chemoterapií je hrazena v České republice u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (metastatic colorectal cancer – mCRC) v 1. a vyšších liniích léčby. Pokusili jsme se proto s využitím dat z komplexního onkologického centra náklady na podání bevacizumabu v 1. linii stanovit. **Soubor pacientů a metody:** Celkem bylo v naší analýze hodnoceno 218 pacientů. Finanční náklady na výkony, medikaci a hospitalizaci byly kalkulovány od zahájení léčby bevacizumabem do doby hodnocení odpovědi nádoru na léčbu při využití RECIST kritérií (complete response – CR, partial response – PR, stable disease – SD, progressive disease – PD) a/nebo do úmrtí. Všichni pacienti byli sledováni minimálně po dobu 28 měsíců nebo do úmrtí. **Výsledky:** Progrese byla zaznamenána u 194 pacientů (89% souboru). Průměrné náklady v období do progrese onemocnění (PD; medián doby do progrese 9,1 měsíce) byly 1 002 076,30 Kč, přičemž největší podíl byl vynaložen na medikaci – průměrně 917 048,60 Kč na jednoho pacienta. Medián do dosažení protinádorové odpovědi (PR, SD nebo CR) byl 9,8 měsíce (zaznamenáno u 21 pacientů). Průměrné náklady na jednoho pacienta představovaly 1 105 823,10 Kč, samotná medikace byla 1 023 827,70 Kč. Během sledovaného období zemřelo 170 pacientů (78% souboru). Průměrné náklady od zahájení léčby bevacizumabem do úmrtí (medián celkového přežití 18,8 měsíce) činily 1 338 874,20 Kč, z toho medikace 1 184 251,10 Kč. **Závěr:** Největší podíl přímých nákladů na léčbu mCRC představují náklady na cílenou biologickou léčbu. Náklady na léčbu bevacizumabem v 1. linii léčby byly 687 608,20 Kč na jednoho pacienta (69% nákladů do PD), veškerá biologická léčba indikovaná od začátku léčby do úmrtí (bevacizumab v 1. linii léčby, panitumumab a cetuximab ve vyšších liniích) tvořila 58% všech nákladů (průměrně 778 233,80 Kč na jednoho pacienta).

Klíčová slova

náklady na léky – cílená molekulární terapie – bevacizumab – antitumorózní látky – kolorektální nádory

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

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

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

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



PharmDr. Irena Hradecká
Farmakologický ústav
LF MU
Kamenice 753/5
625 00 Brno
e-mail: irena.hradecka@tiscali.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 3. 2014

Přijato/Accepted: 19. 5. 2014

Summary

Background: Bevacizumab, a humanized monoclonal IgG antibody against the vascular endothelial growth factor (VEGF), is reimbursed in combination with chemotherapy for the first and subsequent-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in the Czech Republic. However, its high cost is a potentially limiting factor. We assessed the cost of bevacizumab in the treatment of mCRC in a comprehensive cancer center. **Patients and Methods:** A total of 218 patients were included in our analysis. Cost data (examination, medication, hospitalization) were collected since the initiation of bevacizumab treatment to any tumor response (RECIST criteria: complete response – CR, partial response – PR, stable disease – SD, progressive disease – PD) and/or to death. Minimal follow-up for all patients was 28 months. Costs were valued in Czech crowns (CZK) and converted to EUR (1€ = 25,14 CZK). **Results:** PD was recorded in 194 patients (89% of patients). The mean cost of treatment to PD (median TTP 9.1 months) was 1,002,076.30 CZK (39,859.84 EUR). The majority of costs to PD was made by medication – 917,048.60 CZK (36,477.67 EUR) per patient. The mean cost to response PR, CR or SD was 1,105,823.10 CZK (43,986.60 EUR) after median 9.8 months of treatment (recorded for 21 patients), medication formed 1,023,827.70 CZK (40,725.05 EUR). During the study, 170 patients (78%) died. The mean of the total costs since initiation of treatment to death (median OS 18.8 months) was 1,338,874.20 CZK (53,256.70 EUR) – out of that, medication was 1,184,251.10 CZK (47,106.25 EUR) per patient. **Conclusion:** Targeted biological therapy is the largest part of the costs of mCRC therapy. Cost of bevacizumab made up to 69% of costs to PD – 687,608.20 CZK (27,351.20 EUR) per patient. The majority of the total cost was formed by targeted drug therapy (bevacizumab in 1st line therapy, cetuximab and panitumumab in 2nd and 3rd line therapy); 58% of total costs since initiation of treatment to death – 778,233.80 CZK (30,956 EUR) per patient.

Key words

drug costs – targeted molecular therapy – bevacizumab – antineoplastic agents – colorectal neoplasms

Východiska

Zhoubný novotvar kolorekta je podle statistik jednou z nejčastějších onkologických diagnóz v ČR. V evropském i celosvětovém srovnání se ČR řadí k zemím s nejčastějším výskytem i úmrtností na toto onemocnění. V roce 2010 bylo nově nahlášeno 8 265 případů zhoubných novotvarů kolorekta (4 951 případů u mužů a 3 314 u žen). Téměř 25 % zjištěných případů zhoubného novotvaru kolorekta je zachyceno ve IV. klinickém stadiu, tedy ve stadiu vzdálených metastáz [1]. Predikce celkové incidence pro rok 2014 předpovídá obdobnou situaci [2]. Prognóza pacientů s metastatickým karcinomem kolorekta (metastatic colorectal cancer – mCRC) není příznivá. Pětileté přežívání u těchto pacientů se pohybuje pod 15 % [3]. V posledních letech došlo k významnému rozvoji nových léčebných možností, kdy kromě standardní chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatinu a irinotekanu jsou tyto režimy kombinovány s cílenými protinádorovými léčivými jako bevacizumab, cetuximab a panitumumab [4]. Cílená léčba, jež prokázala v kombinaci s chemoterapií další prodloužení v přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) i v celkovém přežití (overall survival – OS) pacientů s mCRC [5,6], je v ČR doporučována odbornou společností [2] a hrazena ze zdravotního pojištění pouze na specializovaných pracoviš-

tích v rámci komplexních onkologických center. V naší práci jsme se zaměřili na bevacizumab, který je v ČR registrován od 1. 7. 2005 a v současnosti hrazen u pacientů s performance status (ECOG PS) 0–1 v kombinaci s chemoterapeutickými režimy obsahujícími fluoropyrimidin pro 1. a vyšší linie léčby mCRC [7].

Bevacizumab je rekombinantní chimerická monoklonální protilátka, která se selektivně váže na vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) a tím inhibuje nádorovou neoangiogenezi [8,9]. Kromě mCRC je v protinádorové léčbě podáván i u pokročilého metastazujícího nebo rekurentního plicního karcinomu, u metastazujícího karcinomu prsu a u metastazujícího karcinomu ledviny. Účinnost a bezpečnost terapie mCRC bevacizumabem byla prokázána randomizovanými klinickými studiemi. Studie AVF 2107 (Hurwitz et al), ve které byl bevacizumab podáván v kombinaci s režimem IFL (irinotekan, bolus 5-fluorouracil a leukovorin) v 1. linii léčby prokázala statisticky významné prodloužení celkového přežití (OS), přežití bez známek progresu (PFS) a četnost odpovědí na léčbu (response rate – RR) [5]. Studie N016966 (Saltz et al) hodnotící bevacizumab s režimem XELOX (kapecitabin a oxaliplatin) a FOLFOX (fluorouracil, leukovorin a oxaliplatin) v 1. linii léčby potvrdila statisticky významné prodlou-

žení PFS [10]. Studie zaměřená na ověření bezpečnosti a účinnosti bevacizumabu v 1. linii léčby mCRC v běžné klinické praxi s režimem FOLFIRI (infuzní 5-fluorouracil, leukovorin a irinotekan) zjistila medián PFS 11,1 měsíce a medián OS 22,2 měsíce [11]. Rozsáhlá studie BEAT hodnotící účinnost a bezpečnost bevacizumabu s různými fluoropyrimidinovými režimy (monoterapie fluoropyrimidiny, režimy FOLFIRI, FOLFOX a XELOX v běžné klinické praxi prokázala medián PFS 10,8 měsíce a medián OS 22,7 měsíce, tedy v souladu se závěry předchozích studií fáze III [12]. Byla však publikována i randomizovaná studie fáze III, která neprokázala prodloužení OS u pacientů léčených kombinací irinotekan, leukovorin, 5-fluorouracil a bevacizumab oproti kontrolní skupině bez bevacizumabu [13]. V ČR proběhla menší studie s 16 pacienty hodnotící účinnost a toleranci bevacizumabu v kombinaci s kapecitabinem a irinotekanem (XELIRI), která prokázala vysokou protinádorovou účinnost – 78 % léčebných odpovědí [14].

Léčba bevacizumabem je ovšem i předmětem diskuzí z důvodů její finanční náročnosti ve vztahu k délce přežívání pacientů [15]. Zdravotnické systémy v různých zemích hledají řešení, jakým způsobem rozhodnout o hrazení nákladné cílené biologické léčby. V ČR není zatím stanovena hranice

Tab. 1. Základní charakteristika souboru.

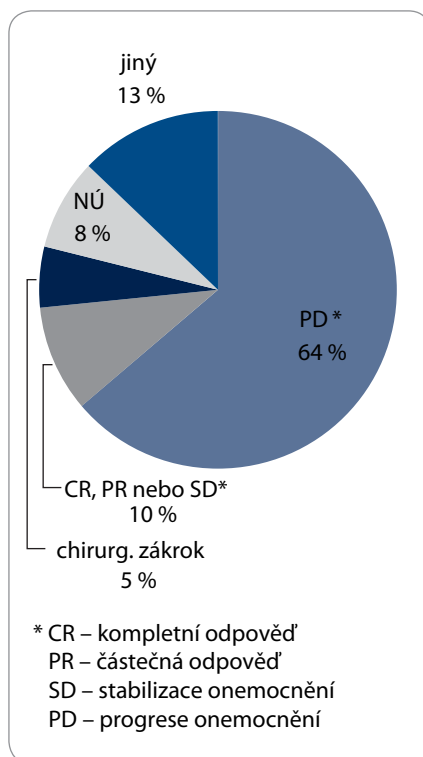
Pacienti (n)	218
muži (%)	132 (60,6 %)
věk (min.–max.)	58,3 let (24–85 let)
druh zahajovací léčby	počet pacientů n = 218 (n %)
XELOX	119 (55)
FOLFOX	56 (26)
FOLFIRI	9 (4)
jiná	34 (15)

ochoty platit, jak je obvyklé v některých zemích.

Cílem naší práce bylo zhodnotit náklady na léčbu bevacizumabem u mCRC v reálné klinické praxi s využitím klinických dat a finančních nákladů získaných z komplexního onkologického centra.

Soubor pacientů a metody

Do naší analýzy bylo zahrnuto 218 pacientů z komplexního onkologického centra, u kterých bylo zahájeno podávání bevacizumabu v 1. linii léčby metastatického karcinomu kolorekta (C18–C20) v období 11/2005–12/2010. Pacienti byli sledováni od zahájení terapie bevacizumabem (podávaným v kombinaci s některým z chemoterapeutických režimů) do progresu onemocnění a/nebo do úmrtí. Ze zdravotnické dokumentace pacientů byly vybrány a hodnoceny tyto údaje: druh zahájené chemoterapie, délka a důvod ukončení podávání bevacizumabu, doba do progresu onemocnění, doba do dosažení protinádorové odpovědi, terapie po progresu onemocnění včetně případného podání další cílené biologické léčby ve vyšších liniích, doba do úmrtí (pokud bylo zaznamenáno). Náklady byly hodnoceny z pohledu plátce zdravotní péče na základě dat získaných z komplexního onkologického centra. Náklady na zdravotnické výkony, medikaci a případnou hospitalizaci byly zaznamenávány od zahájení léčby bevacizumabem do hodnocení odpovědi nádoru na léčbu dle RECIST kritérií (kompletní odpověď, complete

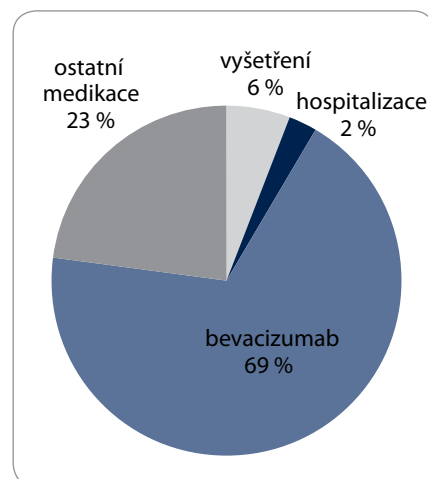
**Graf 1. Důvody ukončení léčby bevacizumabem (n = 218).**

response – CR, částečná odpověď, partial response – PR, stabilizace onemocnění, stable disease – SD, progresse onemocnění, progressive disease – PD) a/nebo do úmrtí. Všichni pacienti byli sledováni minimálně po dobu 28 měsíců nebo do úmrtí.

Výsledky

Z celkového počtu 218 pacientů bylo 132 mužů (60,6 % souboru), průměrný věk pacientů při zahájení léčby byl 58,3 roku. Nejčastěji indikovaným chemoterapeutickým režimem kombinovaným s bevacizumabem byl XELOX u 55 % pacientů, následovaný režimy FOLFOX u 26 % pacientů a FOLFIRI u 4 % pacientů (tab. 1).

U 64 % pacientů byla léčba ukončena z důvodu progresu onemocnění (139 pacientů), u 10 % bylo dosaženo protinádorové odpovědi (celkem 21 pacientů; konkrétně PR – 1 pacient, SD – 10 pacientů a CR – 10 pacientů). Ukončení podávání bevacizumabu při dosažení kompletní nebo parciální remise nebo při stabilizaci onemocnění bylo dáno skutečností současného ukončení chemoterapie z dů-

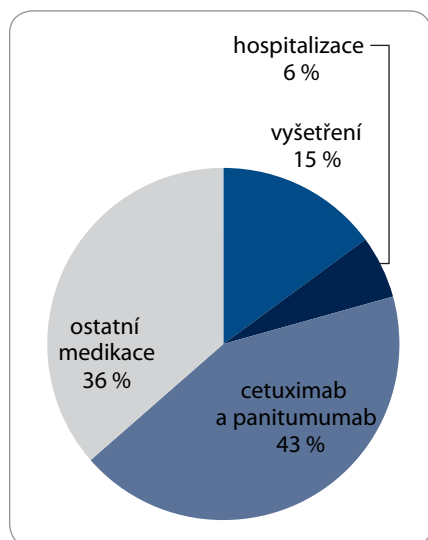
**Graf 2. Struktura nákladů na léčbu do progresu onemocnění (n = 194).**

vodů nežádoucích účinků nebo zhoršujícího se performance status. V případě ukončení chemoterapie bylo nutno ukončit i podávání bevacizumabu, protože tento nelze hradit ze zdravotního pojištění při podávání v monoterapii, přestože došlo k dosažení parciální remise nebo stabilizace onemocnění. U dalších 8 % (18 pacientů) byla léčba ukončena z důvodu nežádoucích účinků a u 5 % (12 pacientů) byla léčba přerušena kvůli indikované chirurgické léčbě (graf 1).

Během sledovaného období byla zaznamenána progresse u 194 pacientů (89 % souboru). Průměrné náklady na období doby do progresu onemocnění (PD; medián 9,1 měsíce) činily 1 002 076,30 Kč. Největší podíl finančních nákladů do PD byl vynaložen na medikaci – průměrně 917 048,60 Kč na jednoho pacienta, přičemž samotný bevacizumab tvořil 69 % celkových nákladů do PD (687 608,20 Kč) (graf 2).

Medián do dosažení protinádorové odpovědi (PR, SD nebo CR) byl 9,8 měsíce. Průměrné náklady na jednoho pacienta od zahájení léčby do zaznamenání protinádorové odpovědi představovaly 1 105 823,10 Kč.

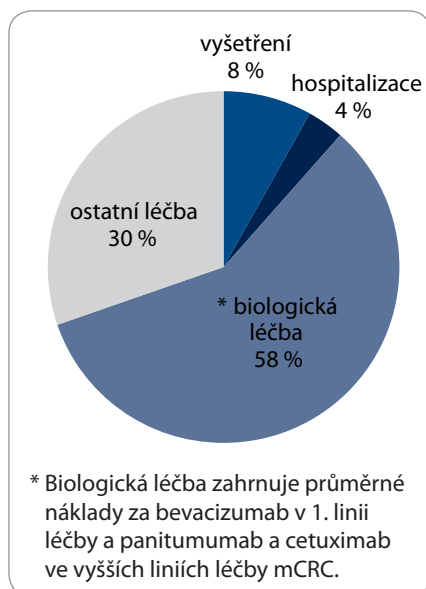
Po zaznamenání PD byla u některých pacientů i v dalších liniích léčby indikována cílená biologická léčba. Z celkového počtu 170 pacientů sledovaných po progresu do úmrtí bylo 34 pacientů (20 %) léčeno cetuximabem a 18 pacientů (10,6 %) panitumumabem.



Graf 3. Struktura nákladů po progresi onemocnění (n = 170).

Náklady na tuto biologickou léčbu vztažené na celý sledovaný soubor byly 144 478,60 Kč na jednoho pacienta a představovaly tak 43 % všech finančních nákladů po progresi onemocnění (graf 3).

Úmrtí bylo během sledovaného období zaznamenáno u 170 pacientů (78 % souboru). Medián OS pacientů byl 18,8 měsíce. Zjištěné průměrné náklady od zahájení léčby bevacizumabem do úmrtí činily 1 338 874,20 Kč. Samotná medikace za celé sledované období od zahájení léčby bevacizumabem do úmrtí byla 1 184 251,10 Kč (88 % nákladů). Cílená biologická léčba (bevacizumab, panitumumab a cetuximab) byla průměrně 778 233,80 Kč a představovala 58 % všech finančních nákladů od zahájení léčby bevacizumabem do úmrtí pacienta (graf 4). Strukturu nákladů uvádí tab. 2.



Graf 4. Struktura nákladů od zahájení léčby do úmrtí (n = 170).

Diskuze

Cílem naší práce bylo zhodnotit finanční náklady na terapii mCRC u pacientů, kterým byla v 1. linii léčby s chemoterapeutickým režimem podávána biologická cílená léčba, v našem případě léčivý přípravek Avastin® (bevacizumab). Cytostatická léčba je z finančního hlediska velmi náročná. Cytostatika (skupina L) zaujímají první místo v distribuci dle finančních objemů. V roce 2012 bylo vydáno na cytostatika 11,56 miliardy Kč, což představovalo 19,7 % všech finančních nákladů vynaložených na léčiva [16]. Samotný bevacizumab obsadil v roce 2012 deváté místo v hodnocení dle finančních objemů distribuovaných přípravků [17]. Cílená biologická léčba představuje novou možnost pro zlepšení nepříznivé prognózy u pacientů

s mCRC. Proběhlé studie prokázaly, že v kombinaci s chemoterapií prodlužuje PFS a OS pacientů [5,10,18].

Účinnost bevacizumabu v 1. linii léčby mCRC ve srovnání s chemoterapeutickými režimy prokázaly randomizované klinické studie AVF 2107 a N016966 [5,10], v běžné klinické praxi pak studie BEAT [12]. V ČR pomáhá hodnotit přínos léčby bevacizumabem u mCRC klinický registr CORECT [19]. Medián PFS byl 10,6 měsíce [5], 9,4 měsíce [10], 10,8 měsíce [12] a 11,3 měsíce [19]. Medián OS byl 20,3 měsíce [5], 21,3 měsíce [10], 22,7 měsíce [12] a 27,2 měsíce [19]. V naší analýze z reálných klinických dat komplexního onkologického centra byl zjištěn obdobný medián doby do progresu (time to progression – TTP) 9,1 měsíce, avšak kratší medián OS 18,8 měsíce, což si vysvětlujeme kratším obdobím follow-up (28 měsíců) v naší analýze zaměřené primárně na náklady na léčbu bevacizumabem, tedy na období do PD.

Analýza přímých nákladů na léčbu metastatického karcinomu kolorekta v klinické praxi nebyla v ČR zatím provedena. Dostupné jsou analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet vycházející z klinických studií podání bevacizumabu ve 2. linii léčby, které držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku Avastin® (bevacizumab) předložil jako součást žádosti o rozšíření indikací hrazených z prostředků zdravotního pojištění [20]. Součástí tohoto správního řízení jsou i analýzy nákladové efektivity vypracované Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Dvě z analýz vypracovaných SÚKL vycházejí z dat studií N016966 a AVF 2107, tedy podání bevacizumabu v 1. linii

Tab. 2. Struktura nákladů na léčbu.

Náklady na léčbu (v Kč)	Náklady celkem	Náklady na vyšetření	Náklady na medikaci	Náklady na hospitalizaci
náklady do PD (medián 9,1 měsíců)	1 002 076,30	58 887,00	917 048,60	26 140,70
náklady do SD, PR nebo CR (medián 9,8 měsíců)	1 105 823,10	57 201,50	1 023 827,70	24 793,90
náklady do úmrtí (medián 18,8 měsíců)	1 338 874,20	109 099,10	1 184 251,10	45 524,00

léčby. Analýza nákladové efektivity podání bevacizumabu s léčebnými režimy XELOX nebo FOLFOX zjistila náklady na medikaci 604 175,10 Kč a inkrementální poměr nákladové efektivity (incremental costs – ICER) 2 206 373 Kč za rok bez progresse onemocnění, přičemž uvažovaná doba podávání terapie byla šest měsíců, tedy významně kratší, než jsme zjistili naší analýzou z reálné klinické praxe. Druhá z analýz nákladové efektivity bevacizumabu byla vypočítána pro režim IFL, kdy náklady na farmakoterapii byly stanoveny ve výši 870 657,50 Kč a ICER činil 1 984 937 Kč za rok bez progresse při délce terapie 9,3 měsíce [20]. Tyto hodnoty již považujeme za srovnatelné s daty našeho souboru pacientů (náklady na medikaci do progresse onemocnění, tj. za 9,1 měsíce, 917 048,55 Kč), avšak je třeba zdůraznit, že v našem souboru aplikace bevacizumabu probíhala až do progresse onemocnění jen u 64 % pacientů.

O úhradě cílené biologické léčby v různých zdravotních systémech ve světě obvykle rozhoduje výsledek inkrementálního poměru nákladové efektivity vyjádřený jako náklady na rok získaného života v plné kvalitě (quality adjusted life year – QALY). Ve Velké Británii byla na žádost NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) vypracována analýza hodnotící přínos bevacizumabu v kombinaci s IFL (irinotecan, 5-fluorouracil a leukovorin) a v kombinaci s 5-FU/LA (5-fluorouracil a leukovorin) v 1. linii léčby u mCRC. Zjištěné hodnoty 62 857 GBP/QALY u režimu bevacizumab plus IFL a 88 436 GBP/QALY pro kombinaci bevacizumab plus 5-FU/LA byly nad hranici ochoty platit (30 000 GBP/QALY) [21]. V Kanadě bylo podání bevacizumabu v 1. i 2. linii léčby v kombinaci s irinotecanem a 5-fluorouracilem hodnoceno jako nákladově efektivní (ICER 62 469 CAD/QALY byl shledán jako akceptovatelný) [22]. Irská studie hodnotící průměrné náklady vynaložené na léčbu mCRC z pohledu plátce zdravotní péče publikovaná v roce 2012 dospěla k částce 39 039 EUR za pacienta diagnostikovaného ve stadiu IV v případě, že 80 % souboru léčených pacientů má indikovanou cílenou biologickou léčbu. Náklady na léčbu pacienta diagnosti-

kovaného ve stadiu IV bez cílené biologické léčby byly 24 040 EUR [23]. V japonské studii nákladové efektivity byla za přijatelnou považována pouze kombinace režimu CAPOX (oxaliplatin, kapecitabin) s bevacizumabem v 1. linii léčby mCRC (ICER 83 000 USD/LYG), i když hranice ochoty platit není v Japonsku stanovena [24]. Podobně studie vypracovaná v Jižní Koreji připouští podání bevacizumabu v kombinaci s režimem FOLFIRI v 1. linii léčby mCRC jako nákladově efektivní, ačkoliv v této zemi není stanovena hranice ochoty platit [25]. Každá země má jiný systém zdravotní péče, a proto nelze závěry zahraničních studií jednoduše přejímat.

Metastatický karcinom kolorekta patří k onemocněním s velmi špatnou prognózou. Léčba bevacizumabem v kombinaci s chemoterapeutickými režimy prodlužuje čas do progresse (TTP) i celkové přežití (OS) pacientů, ale vede ke zvýšení finančních nákladů na léčbu. Je třeba si uvědomit, že náklady na léčbu mCRC se budou pravděpodobně v dalších letech zvyšovat. Statistický model odhadující počet pacientů léčených protinádorovou terapií v roce 2015 v ČR predikuje, že 3 485–4 469 pacientů bude léčeno ve stadiu IV, což by představovalo 34–40 % všech pacientů se zhoubným novotvarem kolorekta, kteří budou v roce 2015 léčeni [26]. Je proto třeba hledat kompromisy pro nejvhodnější využití cílené biologické léčby, protože finanční zdroje zdravotního systému jsou omezené.

Závěr

Přidání bevacizumabu k chemoterapeutickému režimu terapie metastatického kolorektálního karcinomu představuje pro plátce zdravotní péče významnou finanční zátěž. Náklady na medikaci zaznamenané v komplexním onkologickém centru do progresse onemocnění (medián doby do progresse 9,1 měsíce) představovaly průměrně 917 048,60 Kč na jednoho pacienta, z toho samotný bevacizumab 687 608,20 Kč, což bylo 69 % celkových nákladů do progresse onemocnění. Cílená biologická léčba ve vyšších liniích léčby (cetuximab a panitumumab) indikovaná u části pacientů (30,6 %) po progresi onemocnění činila v průměru 144 478,60 Kč na jednoho léčeného pacienta.

Průměrná výše nákladů na cílenou biologickou léčbu mCRC zaznamenaná až do úmrtí pacienta (medián OS 18,8 měsíce) tvořila v našem souboru pacientů více než polovinu (58 %) všech přímých nákladů na léčbu (průměrně 1 338 874,20 Kč od zahájení léčby bevacizumabem do úmrtí). Naše výsledky tak potvrzují, že výdaje na nákladnou cílenou biologickou léčbu jsou nejvýznamnější složkou přímých zdravotnických nákladů na léčbu mCRC.

Literatura

1. Zvolský M (ed.). Zhoubné nádory v roce 2010. [citováno 18. prosince 2013]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/zhoubne-nadory-roce-2010>.
2. Modrá kniha České onkologické společnosti, 18. vyd. Masarykův onkologický ústav 2014. [citováno 1. března 2014]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.
3. Pavlík T, Májek O, Dušek L (eds). Přežití a kvalita péče o pacienty s kolorektálním karcinomem. [citováno 1. března 2014]. Dostupné z: <http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-odborniky--preziti-a-kvalita-pece-o-pacienty-s-kolorektalni-karcinomem>.
4. Grothey A. Optimální léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu. [citováno 1. března 2014]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/asco/chapter/optimalni-lecba-metastazujiciho-kolorektalniho-karcinomu/>.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335–2342.
6. Cutsem EV, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1408–1417. doi: 10.1056/NEJMoa0805019.
7. Sukl.cz [internetová stránka]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Avastin, detail léčivého přípravku, ceny a úhrady, indikační omezení. [citováno 30. září 2013]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0028397&tab=prices>.
8. McCormack PL, Kearn SJ. Bevacizumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2008; 68(4): 487–506.
9. Ema.europa.eu [homepage on the Internet]. Avastin product information. European Medicines Agency [cited 2013 Sep 30]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
10. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase iii study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013–2019. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.
11. Sobrero A, Ackland S, Clarke S et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009; 77(2): 113–119. doi: 10.1159/000229787.
12. Cutsem EV, Rivera F, Berry S et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20(11): 1842–1847. doi: 10.1093/annonc/mdp233.
13. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab:

a phase III study. *Oncology* 2010; 78(5–6): 376–381. doi: 10.1159/000320520.

14. Kocáková I, Kocák I, Svoboda M et al. Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem a irinotekanem (XELIRI) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2009; 22(2): 73–76.

15. Garattini L, van de Vooren K, Zaniboni A. Ethics for end-of-life treatments: metastatic colorectal cancer is one example. *Health Policy* 2013; 109(1): 97–103. doi: 10.1016/j.healthpol.2012.08.017.

16. Uzis.cz [internetová stránka]. Ekonomické informace ve zdravotnictví 2012. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR 2012 [citováno 1. března 2014]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/publikace/ekonomicke-informace-ve-zdravotnictvi-2012>.

17. Sukl.cz [internetová stránka]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Hodnocení dodávek distribuovaných léčivých přípravků za rok 2012 [citováno 1. března 2014]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/hodnoceni-dodavek-distribuuovanych-lecivych-pripravku-za-rok-2>.

18. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3706–3712.

19. Linkos.cz [internetová stránka]. Klinický registr CORECT [citováno 11. března 2014]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/prehled-registru/klinicky-registr-corect/>.

20. Sukl.cz [internetová stránka]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dokumentace tvořící spis správních řízení, které se týkají stanovení maximální ceny, stanovení výše a podmínek úhrady. VaPÚ Avastin SUKL585212/2008 [citováno 18. března 2013]. Dostupné z: www.sukl.cz.

21. Tappenden P, Jones R, Paisley S et al. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer* 2007; 43(17): 2487–2494.

22. Hedden L, Kennecke H, Villa D et al. Incremental cost-effectiveness of the pre- and post-bevacizumab eras of metastatic colorectal cancer therapy in British Colum-

bia, Canada. *Eur J Cancer* 2012; 48(13): 1969–1976. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.012.

23. Tilson L, Sharp C, Usher C et al. Cost of care for colorectal cancer in Ireland: a health care payer perspective. *Eur J Health Econ* 2012; 13(4): 511–524. doi: 10.1007/s10198-011-0325-z.

24. Shiomiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther* 2007; 29(10): 2256–2267.

25. Lee EK, Revil C, Ngoh CA et al. Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. *Clin Ther* 2012; 34(6): 1408–1419. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.05.001.

26. Pavlík T, Májek O, Mužík J et al. Estimating the number of colorectal cancer patients treated with anti-tumour therapy in 2015: the analysis of the Czech National Cancer Registry. *BMC Public Health* 2012; 12(1): 117. doi: 10.1186/1471-2458-12-117.

Screening rizika malnutrice versus ukazatelé nutričního stavu a systémové zánětlivé odpovědi u pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem plic

Screening of Malnutrition Risk Versus Indicators of Nutritional Status and Systemic Inflammatory Response in Newly Diagnosed Lung Cancer Patients

Illa P., Tomíšková M., Skříčková J.

Klinika nemocí plicních a TBC LF MU a FN Brno

Souhrn

Východisko: U pacientů s nádorovým onemocněním plic je častým symptomem proteino-energetická malnutrice, která je zjišťována ještě před zahájením onkologické léčby. Systémová zánětlivá odezva je jedním z nejdůležitějších faktorů vedoucích k metabolickým změnám a prohlubujících nutriční alteraci se všemi svými negativními následky na průběh léčby. **Metody:** V souboru 188 nově diagnostikovaných pacientů s karcinomem plic byla k ohodnocení rizika malnutrice použita validovaná metoda Nutričního rizikového screeningu (NRS) 2002 upraveného pro onkologickou praxi. Dále byly u pacientů hodnoceny předléčebné nutriční charakteristiky a laboratorní hodnoty ukazující na malnutrici/reakci akutní fáze (albumin/C-reaktivní protein – CRP). Výsledné hodnoty byly korelovány s hodnotou skóre NRS. **Výsledky:** „Akceptovatelné“ skóre nutričního screeningu bylo zjištěno u 50,6 % pacientů, zatímco 45,3 % pacientů bylo kategorizováno do „nutričního rizika“. Ačkoliv skoro polovina pacientů byla kategorizována NRS do „nutričního rizika“, pouze 6,6 % všech našich pacientů mělo hodnotu BMI nižší než 20 kg/m². Byl také prokázán statisticky významný rozdíl v hodnotách albuminu i CRP v různých kategoriích NRS. Pacienti spadající do kategorie „nutričního rizika“ mají statisticky významně nižší hodnoty albuminu ($p = 0,001$, $r_s = -0,373$) a vyšší hodnoty CRP ($p = 0,001$, $r_s = 0,290$) než pacienti s „akceptovatelným“ skóre NRS. **Závěr:** Počáteční známky nádorové malnutrice mohou být velmi často přehlédnuty u pacientů, kteří spadají do nebo i nad škálu BMI pro průměrnou hmotnost, ačkoliv jsou tito pacienti ve významném riziku malnutrice. Jednotliví ukazatelé výživového stavu a systémové zánětlivé odpovědi, kteří se v mnoha studiích uplatňují v předpovědi výsledku léčby a celkového přežití, byli signifikantně asociovaní s výslednými hodnotami skóre NRS.

Klíčová slova

výživový stav – nutriční riziko – karcinom plic – systémová zánětlivá odezva

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

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

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

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



Mgr. Petr Illa

Klinika nemocí plicních a TBC
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
635 00 Brno
e-mail: petr.illa@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 1. 2014

Přijato/Accepted: 16. 2. 2014

Summary

Background: Most lung cancers are already advanced at the time of diagnosis. In these patients, a frequent symptom is protein-energy malnutrition, often diagnosed prior to oncological treatment. Malnutrition results in poor tolerance of treatment and increased morbidity and mortality. **Methods:** Nutritional Risk Screening (NRS) 2002 adapted for oncological patients was used to assess the risk of undernutrition in a group of 188 lung cancer patients. The risk was evaluated on a 6-point scale according to common signs of nutritional status and tumor and its treatment risk factors. A score of 3 and more (called „nutritional risk“) means a significant risk of malnutrition. Furthermore, pretreatment nutritional characteristics were evaluated in patients (including the value of BMI) and laboratory values indicating malnutrition/acute phase response (albumin/C-reactive protein – CRP). **Results:** Acceptable NRS score was found in 50.6%, while in 45.3% was suggested into risk of malnutrition („nutritional risk“). Only 6.6% of our patients had a BMI less than 20 kg/m². Significant differences in albumin and CRP values in various categories of NRS were confirmed. **Conclusion:** Initial signs of cancer malnutrition may be overlooked in patients who fall within or above the range of BMI for adequate weight, although these patients may be at significant risk of malnutrition. The indicators of nutritional status and systemic inflammatory responses were significantly associated with resulting values NRS score.

Key words

nutritional status – nutritional risk – lung cancer – acute phase response

Úvod

Častým symptomem u pacientů s nádorovým onemocněním plic je proteino-energetická malnutrice se ztrátou hmotnosti, která se vyskytuje ještě před stanovením diagnózy [1–3]. Ztráta hmotnosti má vliv na zpoždění anebo dokončení protinádorové terapie a je obecně považována za důležitý a nezávislý ukazatel horší prognózy [3–6].

Jak se ztrátou tělesné hmotnosti pacienta, tak i s progresí nádoru a kratším přežitím bývá asociována také systémová zánětlivá odezva [7–9]. Je jedním z nejdůležitějších faktorů vedoucích k metabolickým změnám a je často významným rysem téměř všech druhů solidních nádorů [10]. Asi 80 % pacientů s nově diagnostikovaným inoperabilním nemalobuněčným karcinomem plic

(non small cell lung cancer – NSCLC) vykazuje známky reakce akutní fáze [11]. Mnoho onkologických pacientů s malnutricí má zvýšené sérové hladiny zánětlivých markerů (např. C-reaktivní protein), přičemž plazmatické hladiny jiných jaterních proteinů klesají, příkladem je albumin. Tento vztah je u různých nádorů podobný [12]. Malnutrice spojená s hypoalbuminemií a přítomností systémové zánětlivé odezvy tak může ovlivňovat farmakokinetiku a farmakodynamiku různých protinádorových léčiv [13,14].

Protože malnutrice nepříznivě ovlivňuje prognózu onkologických pacientů, měla by být zabezpečena její včasná identifikace. Jako jednoduchý nástroj schopný spolehlivě identifikovat pacienty v malnutričním riziku se nabízí Nutriční rizikový screening 2002 (Nutritional Risk Screening 2002 – NRS 2002) [15,16]. Pracovní skupina nutriční péče v onkologii při České onkologické společnosti (ČOS) vzala za základ NRS a jeho upravená verze byla v září 2007 ČOS schválena a doporučena pro klinickou onkologickou praxi v ČR [17].

Cílem naší studie bylo definovat v souboru pacientů s nově diagnostikovaným bronchogenním karcinomem míru rizika podvýživy. Dále byla zhodnocena korelace v praxi používaných ukazatelů nutričního stavu (vstupní procentuální ztráta hmotnosti, BMI, sérové hladiny albuminu) a systémové zánětlivé odpovědi (C-reaktivního proteinu – CRP) s výslednou hodnotou skóre nutričního rizikového screeningu. Výše

zmínění ukazatelé (či jejich kombinace) se v hojně publikovaných studiích uplatňují při predikci výsledků léčby a přežití [3–5,9–13].

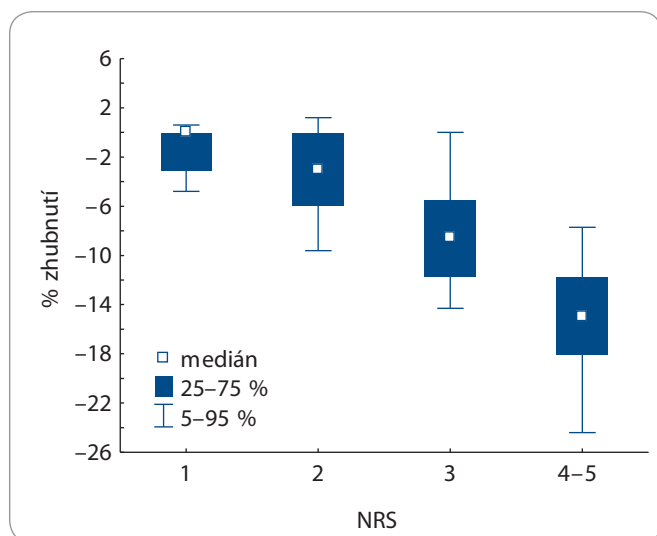
Pacienti a metody

Analýzovaný soubor zahrnoval 188 nemocných s histologicky a/nebo cytologicky nově diagnostikovaným bronchogenním karcinomem. Pacienti, kteří již měli v anamnéze předchozí léčbu nádorového onemocnění, radioterapii a/nebo adjuvantní nebo paliativní chemoterapii, endokrinologické onemocnění nebo měli závažné zhoršení funkce životně důležitých orgánů, nebyli do analyzovaného souboru zahrnuti. Pacienti s chronickým onemocněním, souběžně přítomnou infekcí (zvýšení hladin CRP spolu se zvýšenými hladinami leukocytů), byli vyloučeni z analýzy také. Pacienti, kteří již podstupovali léčbu, která by mohla interferovat s naměřenými laboratorními parametry albuminu a CRP (např. nesteroidní antiflogistika), byli sice do souboru zařazeni, ale byli vyloučeni z analýz těchto laboratorních parametrů.

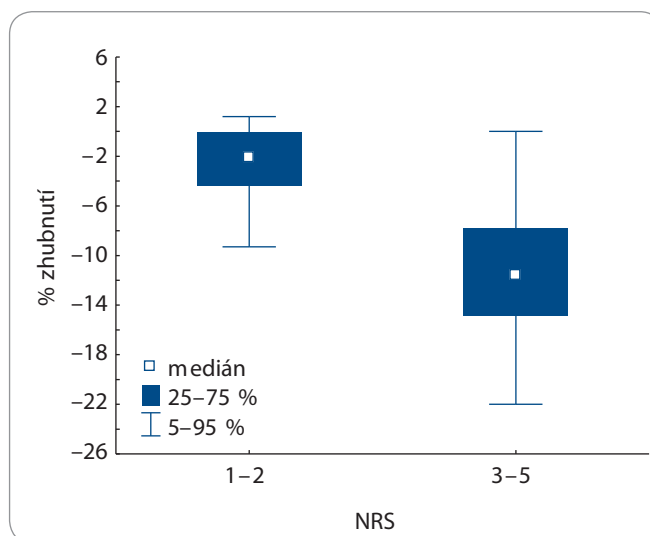
U pacientů jsme hodnotili základní demografické charakteristiky (pohlaví, věk), nutriční charakteristiky (skóre NRS, včetně indexu tělesné hmotnosti – BMI – a hodnoty zhubnutí za posledních šest měsíců), klinické charakteristiky (histologický typ nádoru a klinické stadium onemocnění) a laboratorní hodnoty poukazující na malnutrici/reakci akutní fáze (albumin/CRP). Pacientova výška byla hodnocena pomocí kalibro-

Tab. 1. Vstupní hodnoty procentuální ztráty hmotnosti před zahájením léčby.

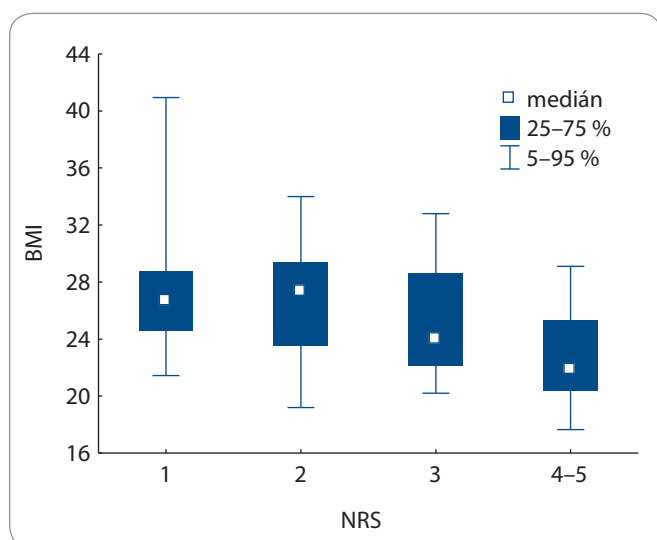
Kategorie procentuální ztráty tělesné hmotnosti	Počet pacientů (%)
do 4,9 %	46,3
5–9,9 %	20,7
10–14,9 %	16,0
15 % a více	10,6
zhubnutí nestanoveno (%)	6,4
celkem (%)	100



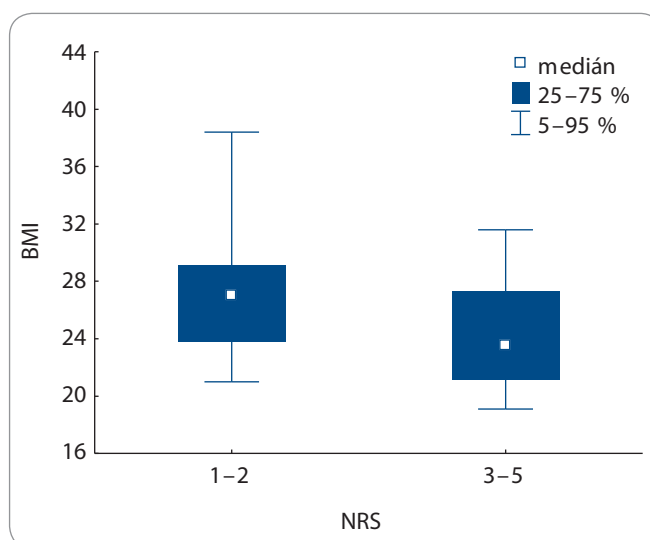
Graf 1. Korelace % zhubnutí s různými hodnotami NRS ($p < 0,001$).



Graf 2. Korelace % zhubnutí dle zařazení pacienta do kategorie NRS ($p < 0,001$).



Graf 3. Korelace hodnoty BMI s různými hodnotami NRS ($p < 0,001$).



Graf 4. Korelace hodnoty BMI dle zařazení pacienta do kategorie NRS ($p < 0,001$).

vané stupnice a hmotnost zjišťována pomocí kalibrované váhy. Pacient byl zvážen nalačno v lehkém oděvu bez obuvi s přesností na 0,5 kg.

K ohodnocení rizika malnutrice byla použita metoda NRS upraveného pro onkologickou praxi [17]. Jednotlivá bodová ohodnocení vycházela z metodiky pro vyhodnocení NRS [15–17]. Výsledná hodnota skóre NRS ≥ 3 označuje „nutriční riziko“. Pacienti s hodnotou skóre NRS < 3 byli kategorizováni do „akceptovatelného“ skóre NRS.

Ohodnocení výživového stavu a výše uvedených laboratorních hodnot pro-

běhlo krátce před začátkem terapie kvůli omezení vlivu léčby na tyto hodnocené parametry.

Metody statistické analýzy

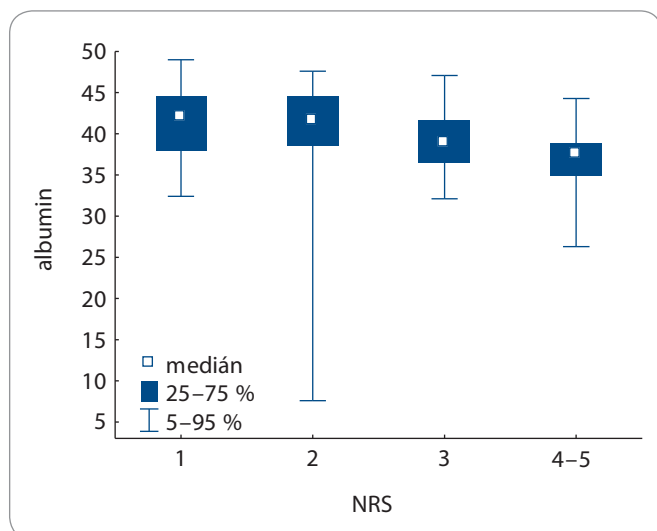
Pro srovnání spojitých proměnných v kategoriích NRS byla použita neparametrická *Kruskal-Wallis* analýza rozdílů (analysis of variance – ANOVA). Pro srovnání kategorizovaných proměnných v kategoriích NRS byl použit *M-L Chi-kvadrát test*. Pro odhad korelačního koeficientu v různých kategoriích NRS byl použit *Spearmanův korelační koeficient*. Za statisticky významné byly považovány

$p < 0,05$. Všechny statistické testy byly oboustranné. Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru STATISTICA.

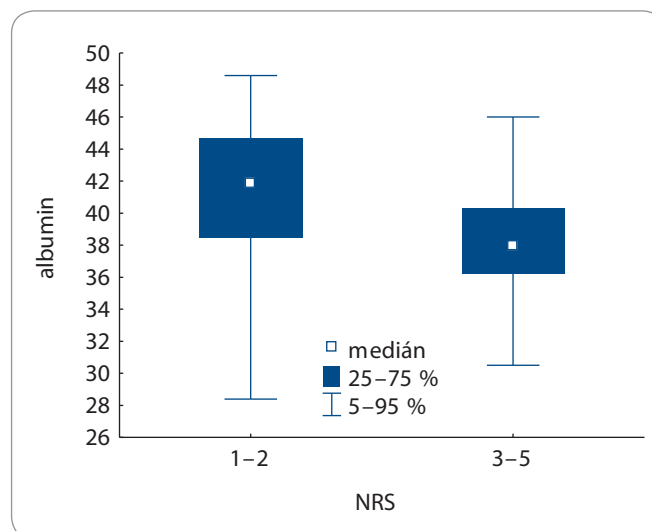
Výsledky

Základní charakteristika souboru

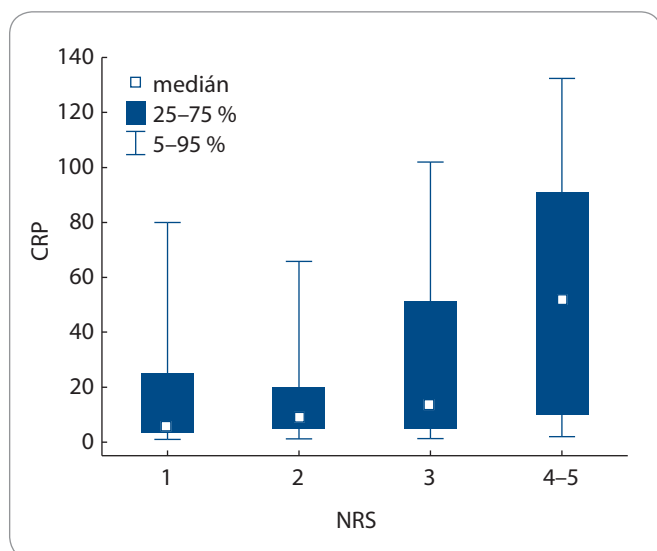
V analyzovaném souboru nemocných s potvrzenou diagnózou bronchogenního karcinomu bylo 133 mužů (70,7 %) a 55 žen (29,3 %), s mediánem věku 64,9 roku (rozmezí 29–83 let). NSCLC byl diagnostikován u 66,0 % pacientů a malobuněčný karcinom plic (small cell lung cancer – SCLC) u 27,7 % pacientů. Klinickým stadiem I bylo klasifikováno 10,6 %



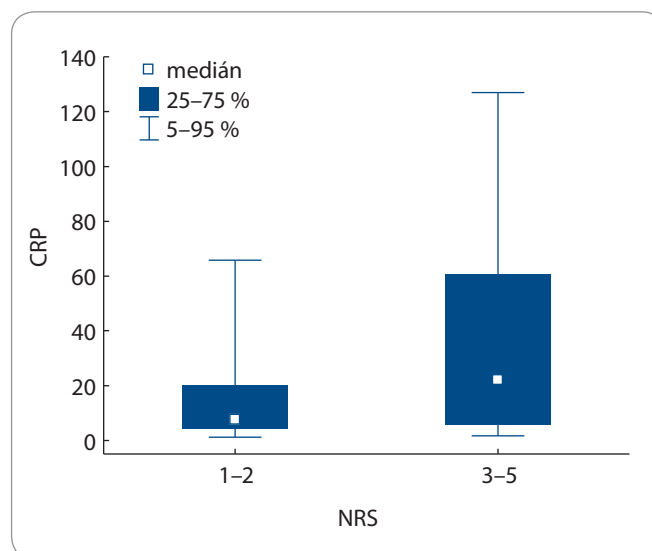
Graf 5. Korelace hodnoty albuminu s hodnotami NRS ($p < 0,001$).



Graf 6. Korelace hodnoty albuminu dle zařazení pacienta do kategorie NRS ($p < 0,001$).



Graf 7. Korelace hodnoty CRP s hodnotami NRS ($p = 0,001$).



Graf 8. Korelace hodnoty CRP dle zařazení pacienta do kategorie NRS ($p = 0,001$).

pacientů, klinickým stadiem II 4,3 % pacientů, klinickým stadiem IIIA 9,6 % a IIIB 25,0 % pacientů. Nejčastěji zastoupeným klinickým stadiem bylo stadium IV (48,6 %). U 2,1 % případů nebylo klinické stadium stanoveno.

Nutriční charakteristika souboru

V období před zahájením léčby byl v analyzovaném souboru nemocných medián aktuální hmotnosti (kg) 74,0 (39,5–117,0), medián výšky (cm) pacientů 172,0 (148,0–193,0), medián BMI (kg/m^2) byl 25,4 (15,4–48,0) a medián ztráty hmotnosti (%) byl –5,3 (–26,7–6,7).

Nutno poukázat, že pouze 6,6 % pacientů mělo BMI nižší než $20 \text{ kg}/\text{m}^2$, ačkoliv asi polovina nemocných (47,3 %) vykazovala před léčbou ztrátu hmotnosti $> 5 \%$ ze své obvyklé stabilní hmotnosti (tab. 1). Ztrátu hmotnosti do 5 % své obvyklé hmotnosti vykazovalo 46,3 % pacientů a u 6,4 % pacientů zhubnutí stanoveno nebylo.

Hodnotou skóre NRS bylo v souboru kategorizováno do „nutričního rizika“ celkem 45,3 % pacientů ($\text{NRS} \geq 3$). Do „akceptovatelného“ skóre ($\text{NRS} < 3$) bylo kategorizováno 50,6 % pacientů. U osmi pacientů (4,3 %) nebylo NRS stanoveno.

Korelace hodnoty zhubnutí (%) a indexu tělesné hmotnosti s hodnotou skóre NRS

V našem analyzovaném souboru byl prokázán statisticky významný rozdíl v hodnotě % zhubnutí v různých kategoriích NRS ($p < 0,001$). Lze tedy říci, že s rostoucí hodnotou skóre NRS rostl i hmotnostní úbytek našich pacientů (graf 1). Pacienti v „nutričním riziku“ měli statisticky významně vyšší hmotnostní úbytek než pacienti s „akceptovatelným“ skóre NRS (graf 2). Byl také prokázán statisticky významný rozdíl v hodnotě BMI v různých kategoriích NRS ($p < 0,001$).

Tab. 2. Závislost hodnoty procentuální ztráty hmotnosti/indexu tělesné hmotnosti na hodnotě skóre NRS.

Korelace		Dle jednotlivých hodnot NRS				Dle kategorií	
NRS		1	2	3	4–5	1–2	3–5
% zhubnutí	průměr (SD)	–1,4 (2,3)	–3,3 (3,7)	–8,0 (4,7)	–15,3 (5,1)	–2,5 (3,3)	–11,4 (6,1)
	medián	0,0	–3,1	–8,6	–15,1	–2,1	–11,6
	95% CI	–2,1 až –0,7	–4,3 až –2,3	–9,5 až –6,6	–17,0 až –13,6	–3,2 až –1,8	–12,8 až –10
	min.–max.	–7,0–3,6	–10,5–6,7	–17,0–1,6	–26,7 až –3,2	–10,5–6,7	–26,7–1,6
rS* = –0,750 (p < 0,001)		p < 0,001					
NRS		1	2	3	4–5	1–2	3–5
BMI	průměr (SD)	27,9 (5,7)	26,6 (4,4)	25,8 (5,0)	22,9 (3,5)	27,2 (5,0)	24,4 (4,5)
	medián	26,7	27,5	24,1	21,9	27,0	23,5
	95% CI	26,0–29,7	25,4–27,8	24,0–27,3	21,8–24,0	26,1–28,2	23,4–25,4
	min.–max.	20,7–48,0	15,4–39,1	19,5–41,2	17,0–30,5	15,4–48,0	17,0–41,2
rS* = –0,354 (p < 0,001)		p < 0,001					

*Spearmanův korelační koeficient

Tab. 3. Závislost hodnoty albuminu a CRP na hodnotě skóre NRS.

NRS		1	2	3	4–5	1–2	3–5
albumin	průměr (SD)	41,9 (4,6)	39,7 (9,3)	39,0 (4,1)	36,9 (4,7)	40,6 (7,8)	38,0 (4,5)
	medián	42,1	41,7	38,9	37,7	41,8	38,0
	95% CI	40,4–43,4	37,2–42,2	37,7–40,2	35,3–38,5	39,0–42,2	37,0–39,0
	min.–max.	31,8–51,4	34,1–48,7	31,2–48,5	23,8–47,8	31,8–51,4	23,8–48,5
rS* = –0,373 (p < 0,001)		p = 0,001					
NRS		1	2	3	4–5	1–2	3–5
CRP	průměr (SD)	18,0 (28,4)	16,6 (20,3)	32,6 (44,8)	60,8 (75,0)	17,1 (23,8)	45,7 (61,9)
	medián	5,8	8,7	13,7	51,5	7,8	22,3
	95% CI	8,8–27,2	11,1–22,0	19,0–46,3	36,1–85,4	12,3–22,0	32,1–59,3
	min.–max.	1,0–155,0	0,9–111,0	1,0–214,0	1,7–432,0	0,9–155,0	1,0–432,0
rS* = 0,290 (p < 0,001)		p = 0,001					

*Spearmanův korelační koeficient

S rostoucím NRS tedy klesala i hodnota BMI (graf 3). Také pacienti v „nutričním riziku“ měli statisticky významně nižší BMI než pacienti s „akceptovatelným“ skóre NRS (p < 0,001) (graf 4). Analýza je shrnuta v tab. 2.

Korelace sérové hladiny albuminu a C-reaktivního proteinu s hodnotou skóre NRS

Při analýze byl prokázán statisticky významný rozdíl v hodnotách albuminu

(p = 0,001) i CRP (p = 0,001) v různých kategoriích NRS. V případě albuminu dochází u pacientů s rostoucí hodnotou NRS k poklesu jeho sérové hladiny (rS = –0,373; p < 0,001; graf 5). Také pacienti v „nutričním riziku“ mají statisticky významně nižší hodnoty albuminu než pacienti s „akceptovatelným“ skóre NRS (p < 0,001; graf 6). V případě CRP dochází u pacientů s rostoucí hodnotou NRS k nárůstu jeho sérové hladiny (rS = 0,290; p < 0,001; graf 7). Také

pacienti v „nutričním riziku“ mají statisticky významně vyšší hodnoty CRP než pacienti s „akceptovatelným“ skóre NRS (p = 0,001; graf 8). Analýza je shrnuta v tab. 3.

Diskuze

V našem souboru pacientů s nově diagnostikovaným bronchogenním karcinomem (n = 188) byl před zahájením léčby 45,3% výskyt „nutričního rizika“, tj. skóre NRS ≥ 3. Ve srovnání s ostat-

ními nástroji screeningu malnutrice je zjištěná hodnota vcelku srovnatelná. Například Arietta et al ve své studii pacientů s pokročilým stadiem karcinomu plic ohlásili, že 51 % pacientů ($n = 100$) ohodnocených prostřednictvím SGA bylo v mírném a závažném stupni malnutrice již před zahájením léčby [18]. Také Gioulbasanis et al ve studii u pacientů s metastatickým karcinomem plic ($n = 171$), jejichž výživový stav před léčbou byl ohodnocený metodou Mini Nutritional Assessment (MNA), poukázali, že 46,2 % pacientů bylo ohroženo rizikem malnutrice [19]. V rozsáhlé studii hodnotící nutriční stav ambulantních pacientů ($n = 1\,453$) napříč spektrem onkologických diagnóz bylo podle skóre NRS celkově 32 % pacientů v „nutričním riziku“ [20]. Tato hodnota je sice odrazem široké variability výskytu malnutrice v populaci ambulantních pacientů, avšak nadále zůstává velmi významná. Orreval et al dokonce poukazují na to, že u onkologických pacientů v paliativní péči ($n = 621$) může výskyt skóre „nutričního rizika“ ohodnoceného metodou NRS vzrůst až na hodnotu kolem 70 % [21]. Prezentované rozsahy výskytu malnutrice (nebo jejího rizika) ať již u ambulantních, nebo hospitalizovaných pacientů si již zaslouží zabývat se nutriční problematikou nejen v pneumoonkologii, ale u onkologických pacientů obecně.

Z některých studií vyplývá, že ztráta hmotnosti jen 5 % mění u pacientů značně imunologickou odpověď, autonomní regulaci, plicní a srdeční funkční testy a má u chemoterapeuticky léčených pacientů signifikantně nepříznivý efekt na přežití [1,3,22]. Tato procentuální hodnota zhubnutí tedy koresponduje s mediánem předléčebné procentuální ztráty hmotnosti v souboru našich pacientů ($-5,3$; rozptyl $-26,7$ – $6,7$ %). Hmotnostní ztrátu > 5 % vykazovala před léčbou asi polovina (47,3 %) našich nemocných.

Co se týká závislosti procentuální ztráty hmotnosti na hodnotě skóre NRS, byl prokázán statisticky významný rozdíl v procentech zhubnutí v různých kategoriích NRS. Pacienti v „nutričním riziku“ měli statisticky významně vyšší medián hmotnostního úbytku (%) před zahájením léčby ($-11,6$ vs $-2,1$; $p < 0,001$) než pa-

cienti s „akceptovatelným“ skóre (graf 2). Můžeme tak říci, že s rostoucím NRS roste i hmotnostní úbytek ($rS = -0,750$; $p < 0,001$). Hodnota zhubnutí před léčbou se tedy nabízí jako alternativa k hodnotě skóre NRS. Na druhou stranu je nutné poznamenat, že přesné procentuální vyčíslení hmotnostní ztráty před léčbou bývá v praxi často poněkud subjektivní hodnotou, a proto přispívá jen k jednomu parametru v multidimenzionálním nutričním ohodnocení. Je tedy potřeba také připustit, že i při vyhodnocování NRS jde o částečně subjektivní zařazení pacienta do příslušné bodové kategorie. Vyhodnocení je tedy limitováno spolehlivým zhodnocením zdravotnickým personálem. Nicméně u NRS bylo studiem prokázáno, že má nízkou observační variabilitu mezi zdravotníky a navíc také vysokou schopnost predikce klinických výsledků [15,20]. Také v naší předchozí studii u pacientů s karcinomem plic se podařilo potvrdit, že hodnota NRS predikuje odpověď nádoru na léčbu [23].

Ačkoliv tedy skoro polovina (45,3 %) našich pacientů s nově diagnostikovaným bronchogenním karcinomem byla kategorizována NRS do „nutričního rizika“, většina měla přiměřenou tělesnou hmotnost. Nasvědčuje tomu medián BMI 25,4 (rozmezí 15,4–48,0) při mediánu věku 64,9 roku (rozmezí 29–83 roků). I když hodnota BMI korelovala s hodnotou NRS ($rS = -0,354$, $p < 0,001$), u pacientů v kategorii NRS ≥ 3 byl medián BMI 23,5 (rozmezí 17,0–41,2). Za normální hodnotu BMI, bez ohledu na pohlaví a věk, se považuje rozmezí 18,5–24,9 kg/m². V pokročilejším věku však bývá hodnota BMI zřetelně vyšší než u mladších jedinců. Proto se považuje u pacientů starších než 65 roků za normální rozmezí BMI 22–29 kg/m², takže pro malnutrici může svědčit již hodnota nižší než 22 kg/m² [16,24]. Vidíme tedy, že medián hodnoty BMI byl i u pacientů v „nutričním riziku“ stále v rozmezí normálu pro BMI. Počáteční známky nádorové malnutrice tedy bývají velmi často přehlédnuty u pacientů, kteří spadají do nebo nad škálu indexu tělesné hmotnosti pro přiměřenou hmotnost i navzdory významné ztrátě předchozí hmotnosti před zahájením léčby.

Segura et al ve své studii ukázali, že ačkoliv 70 % pacientů ($n = 781$) v pokročilém klinickém stadiu nádorového onemocnění (různé diagnózy) před zahájením léčby signifikantně zhublo (medián zhubnutí 5,6 %), jen 6,5 % pacientů mělo BMI nižší než 18,5 kg/m² [25]. Také naší studií u pacientů s bronchogenním karcinomem lze potvrdit, že pouhá hodnota BMI tedy často není schopna identifikovat pacienty v riziku malnutrice. Pouze 6,6 % všech našich pacientů mělo hodnotu BMI nižší než 20 kg/m² (věk 64,9 roku, rozmezí 29–83 roků), což je mezní hodnota rizikové hodnoty BMI při kategorizaci starších pacientů (nad 65 let) dle NRS [16,17].

Protože hodnoty sérových hladin albuminu a CRP hrají svoji roli v predikci nežádoucích účinků a prognóze přežití onkologických pacientů, a to nezávisle na klinickém stadiu nádoru [11,12,26], úkolem této práce bylo ohodnotit korelaci předléčebné sérové koncentrace albuminu a CRP s hodnotou skóre NRS. V úvahu byla brána vylučující kritéria zmíněná v metodice.

Pacienti v „nutričním riziku“ měli statisticky významně nižší hodnoty sérové koncentrace albuminu než pacienti s „akceptovatelným“ skóre NRS ($p = 0,001$). Jednotlivé hodnoty sérových hladin albuminu různých kategorií NRS jsou uvedeny v tab. 3 a grafech 5, 6. Lze pozorovat, že s rostoucí hodnotou skóre NRS klesá hodnota koncentrace albuminu ($rS = -0,373$; $p < 0,001$). Ačkoliv medián hodnoty albuminu u pacientů v „nutričním riziku“ (38,0; rozmezí 23,8–48,5) ještě není na stanovené hranici hypoalbuminemie (fyziologická koncentrace sérového albuminu je 35–53 g/l), této hranici se blíží. Gioulbasanis et al ve své studii u pacientů s metastatickým karcinomem plic, jejichž nutriční stav byl hodnocen screeningovou metodou MNA, ukázali, že medián sérové hladiny albuminu klesal spolu se závažnějším skóre nutričního stavu [19]. Také Forrest et al ve své studii pozorovali menší dysbalance v sérových hladinách albuminu od fyziologické hodnoty, kdy pouze 10 % pacientů ($n = 109$) s inoperabilním karcinomem plic mělo před léčbou sérovou hypoalbuminemii (≤ 35 g/l) [27].

Je nutné ovšem podotknout, že při interpretaci výsledků vyhodnocování sérové hladiny albuminu je potřeba vždy přihlídnout k tomu, že snížení sérového albuminu může také odrážet funkční stav jater nebo stav hydratace pacienta. Sérová hladina albuminu tedy vždy neukazuje jen na stav výživy [28]. Někteří autoři navíc poukazují, že snížené hladiny albuminu mohou být následkem jeho zvýšeného transkapilárního průniku kvůli zvýšené mikrovaskulární propustnosti [29].

Podobná situace nastává při hodnocení sérových hladin CRP. Také byl (stejně tak jako u albuminu) prokázán statisticky významný rozdíl v hladinách CRP v různých kategoriích NRS, kdy se zvyšující se hodnotou skóre NRS rostla i plazmatická hodnota CRP ($r_s = 0,290$; $p = 0,001$). Medián hodnoty CRP u pacientů v „nutričním riziku“ ve srovnání s pacienty s „akceptovatelným skóre“ NRS byl výrazně zvýšený (22,3 vs 7,8; $p < 0,001$). Jednotlivé hodnoty sérových hladin CRP různých kategorií NRS jsou uvedeny v tab. 3 a grafech 7, 8. Není vyloučeno, že u našich pacientů by mohla zvýšená plazmatická hodnota CRP odrážet nepodchycenou přidruženou infekci u některého pacienta. Akutní infekce jsou obvykle spojené s výrazným zvýšením sérové koncentrace CRP společně s navýšením počtu leukocytů během relativně krátké doby. Pokud je tomu tak, byl by tento jev spojen také se zvýšením hladiny leukocytů a takový pacient by pak unikl našim vylučujícím kritériím. Nicméně také ve studii autorů Forresta et al byly sérové koncentrace CRP před zahájením léčby zvýšeny (CRP > 10 mg/l) až u 75 % pacientů s karcinomem plic ($n = 109$). Ačkoli bílé krvinky korelovaly s koncentrací CRP, bylo v této studii také uvedeno, že velikost tohoto vztahu byla malá [27]. To naznačuje, že zde infekce nemusela být hlavním podnětem k zvýšené koncentraci CRP. Slabý stupeň tkáňového stresu kvůli přítomnosti nádorových buněk má za následek zánětlivou odpověď a stává se podnětem pro produkci CRP. Taktéž ve výše zmíněné studii u pacientů s metastatickým karcinomem plic, jejichž nutriční stav byl hodnocen metodou MNA, se ukázalo, že při vyšším skóre nutričního rizika byl rovněž medián sérové hladiny CRP signifi-

kantně zvýšen [19]. Tento výsledek tedy koresponduje s výsledkem naší studie. Scott et al ve své studii u pacientů s pokročilým karcinomem plic ($n = 106$) ukázali, že s rostoucí koncentrací CRP roste i podíl zhoršeného nutričního stavu a horší prognózy [30]. Zvýšené koncentrace CRP vlivem aktivního neoplastického procesu u onkologicky nemocných tak poukazují na vývoj syndromu nádorové kachektizace [10,29]. Mnoho studií ukazuje, že tyto markery systémové zánětlivé odpovědi korelují s tolerancí a klinickými výsledky léčby (včetně přežití) u různých solidních nádorů nezávisle na klinickém stadiu. Můžeme tedy říci, že výše uvedenými signifikantními korelacemi hodnoty skóre NRS s těmito laboratorními markery se potvrzuje použitelnost NRS také při předpovědi výsledků léčby.

Závěr

Ačkoliv se pacienti před zahájením onkologické léčby zdáli být na první pohled v relativně dobrém výživovém stavu, téměř polovina našich pacientů spadala do rizikové kategorie NRS. Při absenci provedení screeningu rizika malnutrice tak mohou být tito pacienti přehlédnuti a v průběhu léčby se u nich může nutriční alterace dále prohlubovat se všemi negativními důsledky. NRS tak nabízí doplňkovou informaci, která může přispět k plánování onkologické léčby u nutričně rizikových pacientů ve smyslu vhodně zvolené podpůrné terapie (včetně zahájení časně nutriční intervence).

Signifikantní korelace hodnoty skóre NRS s často v praxi používanými ukazateli nutričního stavu a systémové zánětlivé odpovědi, které v mnoha studiích korelují s prognózou přežívání u různých onkologických diagnóz, poukazuje také na možnou použitelnost NRS při předpovědi výsledků léčby. NRS tak nabízí standardizovaný, jednoduchý a ověřený přístup screeningu rizika malnutrice v onkologické praxi.

Literatura

1. Dewys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69(4): 491–497.
2. Chute CG, Greenberg ER, Baron J et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by

cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56(8): 2107–2111.

3. Ross PJ, Ashley S, Norton A et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer* 2004; 90(10): 1905–1911.
4. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 34(3): 433–440.
5. Jeremic B, Milicic B, Dagovic A et al. Pretreatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129(2): 114–122.
6. van Eys J. Effect of nutritional status on response to therapy. *Cancer Res* 1982; 42 (Suppl): 747–753.
7. Simons JP, Schols AM, Buurman WA et al. Weight loss and low body cell mass in males with lung cancer: relationship with systemic inflammation, acute phase response, resting energy expenditure and catabolic and anabolic hormones. *Clin Sci* 1999; 97(2): 215–223.
8. Martín F, Santolaria F, Batista N et al. Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. *Cytokine* 1999; 11(1): 80–86.
9. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Prognostic factors in advanced gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2000; 37(1): 36–40.
10. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(11): 862–871.
11. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS et al. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 90(9): 1704–1705.
12. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67(3): 257–262. doi: 10.1017/S0029665108007131.
13. Murry D, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of antineoplastic agents. *Int J Cancer* 1998; 11: 48–51.
14. Watanabe H, Yamamoto N, Tamura T et al. Study of paclitaxel and dose escalation of cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33(12): 626–630.
15. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22(3): 321–336.
16. Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22(4): 415–421.
17. Tomiška M. Nutriční rizikový screening v onkologické ambulanci. *Medical Tribune* 2008; 1: 15.
18. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2010; 50(10). doi: 10.1186/1471-2407-10-50.
19. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z et al. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 835–841. doi: 10.1093/annonc/mdq440.
20. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012; 20(8): 1919–1928. doi: 10.1007/s00520-012-1387-x.
21. Orreval Y, Tishelman C, Permet J et al. Nutritional support and risk status among cancer patients in palliative home care service. *Support Care Cancer* 2009; 17(2): 153–161. doi: 10.1007/s00520-008-0467-4.

22. Deng H, Seidel K, Bruemmer B et al. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(3): 461–468.
23. Tomášková M, Tomáška M, Illa P et al. Nutritional risk screening predicts tumor response in lung cancer patients. *J Thor Oncol* 2009; 4(9): 435–436.
24. Lochs H, Allison SP, Meier R et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 180–186.
25. Segura A, Pardo J, Jara C et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* 2005; 24(5): 801–814.
26. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 89(6): 1028–1030.
27. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS et al. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 90(9): 1704–1706.
28. Doweiko JP, Nompleggi DJ. The role of albumin in human physiology and pathophysiology, Part III: albumin and disease states. *J Parent Enteral Nutr* 1991; 15(4): 476–482.
29. Tomáška M. Syndrom nádorové anorexie a kachexie. *Onkologie* 2008; 2(3): 174–178.
30. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM et al. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002; 87(3): 264–267.

Vzťah medzi sérovou hladinou karboanhydrázy IX, hypoxiou a rádiorezistenciou nádorov hlavy a krku

Relation between Carbonic Anhydrase IX Serum Level, Hypoxia and Radiation Resistance of Head and Neck Cancers

Rosenberg V.¹, Pastoreková S.², Zaťovičová M.², Slezák P.³, Waczulíková I.⁴, Švec J.⁵

¹ Oddelenie radiačnej onkológie, FNŠP J. A. Reimana Prešov, Slovensko

² Virologický ústav SAV, Bratislava, Slovensko

³ Ústav simulačného a virtuálneho medicínskeho vzdelávania, LF UK v Bratislave, Slovensko

⁴ Oddelenie biomedicínskej fyziky, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky UK v Bratislave, Slovensko

⁵ Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava, Slovensko

Súhrn

Východiská: Hypoxia lokálne pokročilých karcinómov hlavy a krku je jednou z hlavných príčin ich rádiorezistencie, ktorá sa klinicky manifestuje perzistenciou reziduálnej nádorovej choroby po liečbe rádioterapiou. Detekcia nádorovej hypoxie teda môže byť dôležitým prediktorom efektivity liečby. Karboanhydráza IX (carbonic anhydrase IX – CA IX) je proteín, kódovaný rovnomeným génom, ktorého expresia sa v nádorových tkanivách za hypoxických podmienok zvyšuje. CA IX preto predstavuje endogénny marker nádorovej hypoxie, identifikovateľný v nádorových tkanivách a jeho rozpustnú extracelulárnu doménu je možné detekovať aj v telesných tekutinách pacienta. Primárnym cieľom tejto štúdie bolo zistiť, či existuje korelácia medzi sérovou hladinou CA IX a reziduálnou nádorovou chorobou po liečbe. Sekundárnym cieľom bolo zistiť, ako sa mení sérová hladina CA IX počas frakcionovanej rádioterapie. **Materiál a metódy:** Táto prospektívna monocentrická klinická štúdia hodnotila súbor 30 pacientov s lokálne pokročilými skvamocelulárnymi karcinómami hlavy a krku, liečených rádioterapiou alebo konkomitantnou chemorádioterapiou s kuratívnym zámerom. Sérová koncentrácia rozpustnej formy CA IX sa vyšetrovala z venózneho krvného pomocou sendvičovej enzýmovej imunoanalýzy (ELISA) pred zahájením rádioterapie, v polovici rádioterapie, pri skončení rádioterapie a šesť týždňov po jej ukončení. **Výsledky:** Zistili sme výraznú variabilitu nameraných hladín CA IX v sledovanej populácii v rozsahu 0–1 696 pg/ml. Významné zmeny v strednej hodnote koncentrácie CA IX sme v priebehu rádioterapie a po nej nezistili. U 11 pacientov (36,7 %) sa liečbou dosiahla kompletná remisia ochorenia. U týchto pacientov sme zaznamenali v priemere nižšie predliečebné hodnoty CA IX v porovnaní s pacientmi s perzistenciou reziduálnej nádorovej choroby (37,57 vs 77,47; $p = 0,154$). **Záver:** Naše výsledky ukazujú, že sérová hladina CA IX sa u pacientov s lokálne pokročilými nádormi hlavy a krku v priebehu frakcionovanej rádioterapie významne nemení. Zistený vzťah medzi sérovou hladinou CA IX a reziduálnou nádorovou chorobou po rádioterapii je potrebné potvrdiť na väčšom súbore pacientov.

Kľúčové slová

nádory hlavy a krku – hypoxia – karboanhydráza IX – rádioterapia – reziduálny nádor

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

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

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

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



MUDr. Viktor Rosenberg

Oddelenie radiačnej onkológie

FNŠP J. A. Reimana Prešov

Hollého 14

080 01 Prešov

Slovensko

e-mail: viktorrosenberg@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 10. 2. 2014

Přijato/Accepted: 4. 3. 2014

Summary

Background: Hypoxia of locally advanced head and neck cancers is one of the main causes of their radiation resistance that presents clinically as a persistence of residual tumor disease after radiation therapy. Therefore, detection of tumor hypoxia could be an important predictor of treatment efficacy. Carbonic anhydrase IX (CA IX) is a protein, coded by a homonymous gene, the expression of which increases in tumor tissues at hypoxic conditions. Hence, CA IX represents an endogenous marker of tumor hypoxia, identifiable in tumor tissues, and its soluble extracellular domain can also be detected in body fluids of the patient. The primary endpoint of this study was to explore whether a correlation exists between CA IX serum level and the residual tumor disease after therapy. The secondary endpoint was to find out how the serum concentration of CA IX changes during the course of fractionated radiation therapy. **Materials and Methods:** The presented prospective monocentric clinical study evaluated a population of 30 patients with locally advanced squamous cell head and neck cancers, treated by radiation therapy or concurrent chemo-radiation therapy with a curative intent. The serum concentration of the soluble form of CA IX was examined from a venous blood sample, using sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The blood samples were obtained before the treatment initiation, in the middle of radiation therapy, at the time of finishing radiation therapy and six weeks after the treatment completion. **Results:** We found a substantial variability in the CA IX levels measured in the examined population, ranging 0–1,696 pg/ml. We found no significant changes in the mean value of CA IX concentration during the course of radiation therapy and after the treatment completion. In 11 patients (36.7%), the treatment resulted in complete remission of the disease. In these patients, lower average pre-treatment levels of CA IX were noted when compared to patients with persistence of residual tumor disease (37.57 vs 77.47; $p = 0.154$). **Conclusion:** The results indicate that serum level of CA IX in patients with locally advanced head and neck cancers does not change significantly during the course of fractionated radiation therapy. The relation between CA IX serum level and residual tumor disease after radiation therapy requires verification on a larger population of patients.

Key words

head and neck cancer – hypoxia – carbonic anhydrase IX – radiation therapy – residual tumor

Východiská

Úvod

I keď nádory hlavy a krku tvoria len asi 5 % všetkých zhubných nádorov, starostlivosť o pacientov s týmto ochorením predstavuje závažný medicínsky a spoločenský problém.

V oblasti hlavy a krku sa nachádzajú zložené orgány, zabezpečujúce základné vitálne funkcie, akými sú dýchanie a príjem potravy, ale aj reč, mimika a sociálne interakcie. Závažnosť tohto problému podčiarkuje aj skutočnosť, že až 60 % pacientov má v čase diagnózy lokálne pokročilé ochorenie, spôsobujúce rôzne anatomické deformity a funkčné defekty. Hlavnou príčinou mortality týchto pacientov však, na rozdiel od väčšiny iných nádorov, nie sú vzdialené metastázy, ale lokálna perzistencia alebo rekurencia ochorenia po primárnej liečbe. Miera lokoregionálneho zlyhania liečby v týchto pokročilých štádiách dosahuje 70–80 % [1]. Liečba týchto pacientov je navyše sama o sebe často mučivá, zhoršuje kvalitu ich života a významne zvyšuje psychosociálnu záťaž [2].

Rádioterapia, či už samostatná alebo potencovaná cytostatickou alebo biologickou liečbou, je ťažiskovou liečebnou modalitou lokálne pokročilých nádorov hlavy a krku. Lokoregionálne zlyhanie liečby sa preto typicky manifestuje perzistenciou rádiorezistentnej reziduálnej nádorovej choroby.

Nádorová hypoxia ako príčina rádiorezistencie nádorov hlavy a krku

Aby mohli solídne nádory rásť, potrebujú si vytvoriť svoje vlastné krvné zásobenie.

Neoangiogenéza nádorov však zvyčajne zaostáva za rýchlosťou pribúdania nových nádorových buniek. Novo vytvorené, morfológicky a funkčne abnormálne cievy nie sú schopné pokryť zvyšujúcu sa spotrebu živín a kyslíka expandujúcou nádorovou masou. Uvedené faktory zapríčínajú vznik mikroregionálnych oblastí vnútri nádoru, ktoré sú nedostatočne zásobené živinami a kyslíkom, vzniká kyslé prostredie, obsahujúce hypoxické nádorové bunky, ktoré sú však (aspoň po obmedzený čas) schopné prežívať aj v týchto nepriaznivých podmienkach [3].

Vnímanosť tkanív voči účinkom ionizujúceho žiarenia výrazne závisí od množstva kyslíka, ktoré sa v nich nachádza. Kyslík pôsobí ako rádiosenzibilizátor, prostredníctvom interakcie s voľnými radikálmi, vytvorenými ionizujúcim žiarením, mechanizmom chemickej fixácie poškodenia DNA. Rádiosenzibilizujúci účinok kyslíka, vyjadrený pomocou hodnoty pomeru zosilňujúceho účinku kyslíka (OER) pre fotónové žiarenie používané v klinickej praxi, predstavuje 2,5–3-násobné zosilnenie rádiobi-

logického účinku žiarenia vplyvom kyslíka v porovnaní so stavom bez prítomnosti kyslíka [4].

Viacere klinické štúdie, skúmajúce efektivitu rádioterapie u pacientov so skvamocelulárnymi karcinómami hlavy a krku, potvrdili horšiu lokoregionálnu kontrolu a kratšie prežívanie u pacientov s hypoxickými nádormi v porovnaní s dobre okysličenými nádormi [5–8]. Okrem rádiorezistencie, indukuje nádorová hypoxia expresiu génov nádorových buniek, ktoré spôsobujú zvýšenú agresivitu týchto nádorov, manifestujúcu sa genetickou instabilitou, stratou apoptotického potenciálu, zvýšeným metastatickým potenciálom a rezistenciou voči chemoterapii [9–11].

Meranie hypoxie nádorov hlavy a krku

Identifikácia a kvantifikácia miery nádorovej hypoxie môže mať nielen prognostický význam, ale môže byť aj prediktorom efektivity liečby rádioterapiou a jedným z kľúčových faktorov determinujúcich výber najvhodnejšieho liečebného postupu. Na rozdiel od relatívne jednoduchých experimentálnych podmienok, využívajúcich tkanivové kultúry a laboratórne zvieratá, meranie hypoxie nádorov v klinickej praxi je oveľa zložitejšie a naráža na mnohé technické, ale aj etické úskalá.

Priame meranie nádorovej hypoxie pomocou Eppendorfovej kyslíkovej elektródy

Princípom tejto metódy je priame meranie parciálneho tlaku kyslíka v rôznych oblastiach nádoru pomocou špeciálnych ihlových elektród, ktoré sa zasúvajú do nádorového tkaniva. Pomocou Eppendorfovej kyslíkovej elektródy sa podarilo dokázať vzťah medzi predliečebnou hypoxiou lokálne pokročilých skvamocelulárnych karcinómov hlavy a krku a lokálnym zlyhaním liečby rádioterapiou u týchto pacientov [7]. Obdobné výsledky boli publikované aj v ďalšej štúdii, hodnotiacej objem hypoxických oblastí lokálne pokročilých nádorov hlavy a krku liečených rádioterapiou alebo chemorádioterapiou. Táto štúdia potvrdila horšie celkové prežívanie (overall survival – OS) u pacientov s relatívne veľkým objemom oblastí nádorovej hypoxie [10].

Aj keď priame meranie parciálneho tlaku kyslíka pomocou Eppendorfovej elektródy sa v súčasnosti považuje za akýsi „zlatý štandard“, táto metodika so sebou nesie aj mnohé obmedzenia. Hlavnou nevýhodou, obmedzujúcou jej používanie v klinickej praxi, je invazivita. Priame meranie elektródou je tiež obmedzené na anatomicky prístupné lokalizácie nádorov. Veľkosť elektródy je rádovo 10–100-násobne väčšia ako je veľkosť nádorových buniek, čo znemožňuje meranie hypoxie na bunkovej úrovni. Stav okysličenosti je teda možné merať len v určitom veľmi obmedzenom objeme a v obmedzenom čase. To znemožňuje sledovanie dynamiky nádorovej hypoxie a reoxygenácie nádorových tkanív v priebehu frakcionovanej rádioterapie. Zásadnou nevýhodou je aj to, že neumožňuje rozlíšiť, či ide o viabilné, klonogénne hypoxické bunky alebo o oblasť nekrózy [12,13].

Markery nádorovej hypoxie

Markery nádorovej hypoxie predstavujú exogénne alebo endogénne látky, umožňujúce identifikáciu a v ideálnom prípade aj kvantifikáciu nádorovej hypoxie.

Exogénne markery nádorovej hypoxie sú látky, arteficiálne podávané pacientovi, ktoré sa v hypoxickom nádorovom

prostredí bioreduktívne metabolizujú a viažu sa na biologické makromolekuly. Takto naviazaný marker je možné kvantitatívne identifikovať v bioptickej vzorke nádorového tkaniva pomocou imuno-histochemického farbenia, alebo *in vivo*, pomocou pozitronovej emisnej tomografie, jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie alebo magnetickej rezonančnej spektroskopie. Typickým predstaviteľom tejto skupiny sú nitroimidazolové rádiosenzibilizátory. Hlavnou prekážkou širšieho klinického využitia exogénnych markerov nádorovej hypoxie je však invazivita tejto metodiky. Medzi ďalšie problémy patrí dostupnosť a reprezentatívnosť bioptickej vzorky, časová a finančná náročnosť špecializovaných zobrazovacích vyšetrení, ako aj ich nízka špecifita a senzitivita [13].

Za **endogénne markery** nádorovej hypoxie možno označiť biologické molekuly, zúčastňujúce sa na odpovedi nádorových buniek na hypoxiu. Ide o zvýšenú expresiu endogénnych proteínov, ktoré sú detekovateľné v bioptických vzorkách, alebo vo vzorkách krvi, moču alebo iných telesných tekutín. Ich najväčšou výhodou je odstránenie invazivity, nevyhnutne spojené s podávaním exogénnych látok. Medzi najviac skúmané endogénne bunkové proteíny v tejto súvislosti patrí najmä hypoxiou indukovaný faktor 1 α (HIF-1 α), enzým karboanhydráza IX (CA IX), prenášač glukózy 1 (GLUT1) a osteopontín [14,15].

Karboanhydráza IX ako endogénny marker nádorovej hypoxie

Karboanhydrázy sú fyziologicky dôležité enzýmy, ktoré katalyzujú reverzibilnú hydratáciu oxidu uhličitého na hydrogenuhličitan: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Podieľajú sa na respirácii, udržiavaní acidobázickej rovnováhy a transporte iónov [16]. Karboanhydráza IX (carbonic anhydrase IX – CA IX) je transmembránový metaloproteín obsahujúci zinok. Je kódovaný rovnomeným génom CA IX, nachádzajúcim sa na 9. ľudskom chromozóme. Jeho expresia sa za hypoxických podmienok výrazne zvyšuje a je pravdepodobne jedným z faktorov, umožňujúcim prežívanie nádorových buniek v hypoxickom prostredí udržiavaním stabilného intracelu-

lárneho pH [17,18]. Hlavným spoločným mechanizmom regulácie génov indukovaných hypoxiou je transkripčný faktor – hypoxiou indukovaný faktor 1 (HIF-1). Jedným z génov závislých od HIF (podjednotky HIF-1 α) je CA IX. Expresia CA IX sa pozorovala u mnohých typov nádorov, vrátane nádorov hlavy a krku, krčka maternice, pažeráka, pľúc, prsníka, hrubého čreva a konečníka. Vo všeobecnosti sa vysoká expresia zaznamenala u skvamocelulárnych karcinómov. Typicky sa pozoruje v perinekrotických oblastiach, čo zodpovedá distribúciou hypoxie, zapríčinenou obmedzenou difúziou [19,20]. Expresia CA IX signifikantne koreluje s úrovňou hypoxie, nameranou u nádorov krčka maternice pomocou ihlových elektród [21], alebo inkorporovaním chemického markera hypoxie – pimonidazolu [22]. Zistila sa tiež súvislosť s nekrozou, mikrovaskulárnou denzitou a pokročilým štádiom ochorenia u karcinómov hlavy a krku [18]. Zvýšená expresia CA IX v nádorových tkanivách bola tiež spojená so signifikantne zníženou mierou kompletných remisí po liečbe lokálne pokročilých skvamocelulárnych karcinómov hlavy a krku chemorádioterapiou [23].

Častá prítomnosť hypoxie v solídnych nádoroch, ktorá je spojená s aktiváciou HIF-1, vysvetľuje vysoký výskyt expresie CA IX proteínu u mnohých typov nádorov. Výnimku predstavujú svetlobunkové karcinómy obličiek, u ktorých je CA IX exprimovaná v dôsledku konštitučne aktivovanej signálnej cesty HIF v nádoroch s defektným von-Hippel-Lindauovým proteínom (VHL) a nesúvisí s hypoxiou, čo potvrdzuje aj difúzny vzorec expresie tohto proteínu u obličkových karcinómov [17].

Rozpustná forma CA IX

Zvýšenú expresiu CA IX v nádorovom tkanive je možné jednoducho detekovať pomocou imunohistochemického vyšetrenia bioptickej vzorky. Takýto prístup sa však v klinickej praxi spája s mnohými negatívami. V prvom rade, biopsia sama o sebe predstavuje invazívny zákrok. Takýmto vyšetrením je navyše možné hodnotiť iba tie oblasti nádoru, ktoré sú dobre prístupné pre odber bioptického materiálu. Expresia endogénnych mar-

kerov hypoxie v biopтической vzorke môže odrážať mieru hypoxie v určitom malom objeme tkaniva v určitom krátkom časovom období. Stav okysličenia odobratej vzorky nádorového tkaniva rozhodne nemusí odrážať stav okysličenia celej nádorovej masy. Pre nedostatočnú efektivitu rádioterapie pritom stačí malý okrsok klonogénnych hypoxických rádiorezistentných buniek. Sledovanie dynamiky nádorovej hypoxie a reoxygénácie tkanív počas frakcionovanej rádioterapie pomocou opakovaných biopsií je v klinickej praxi tiež nemysliteľné.

Uvedené negatíva by bolo možné prekonať vyšetrením rozpustnej formy CA IX. Rozpustná forma CA IX, detekovateľná v sére a v telesných tekutinách pacienta predstavuje proteín, uvoľňovaný z povrchu buniek proteolytickým odštiepovaním extracelulárnej časti transmembránového proteínu CA IX. Túto rozpustnú extracelulárnu doménu CA IX je možné ľahko detekovať v telesných tekutinách pacienta, pomocou metódy ELISA alebo metódou Western blot. Rozpustná forma CA IX sa rýchlo odstraňuje z krvi vylučovaním nezmeneného proteínu do moču a jeho proteolytickou degradáciou [24]. Dôležitým poznatkom je, že v podmienkach hypoxie zostáva rýchlosť bazálneho uvoľňovania extracelulárnej domény CA IX nezmenená, a preto zvýšené množstvo CA IX zaznamenané v extracelulárnom priestore a v telesných tekutinách odráža jeho zvýšenú tvorbu v hypoxických bunkách [25].

Ciele štúdie

Primárnym cieľom štúdie bolo zistiť, či existuje korelácia medzi sérovou hladinou CA IX a reziduálnou nádorovou chorobou nádorov hlavy a krku po liečbe radikálnou rádioterapiou. **Sekundárnym cieľom** bolo zistiť, ako sa mení sérová hladina CA IX počas frakcionovanej rádioterapie.

Materiál a metódy

Charakteristika sledovaného súboru pacientov

Do tejto prospektívnej monocentrickej klinickej štúdie bolo v období od júna 2011 do januára 2013 zaradených 30 dospelých pacientov (29 mužov a 1 žena)

vo veku 50–80 rokov s histologicky verifikovanými lokálne pokročilými skvamocelulárnymi karcinómami hlavy a krku III.–IV.B klinického štádia, definovaného podľa 7. vydania TNM klasifikácie zhubných nádorov [26], primárne liečených na Oddelení radiačnej onkológie FN J. A. Reimana v Prešove radikálnou rádioterapiou s kuratívnym zámerom. Všetci pacienti boli liečení konvenčne frakcionovanou externou rádioterapiou v celkovej dávke 70 Gy aplikovanej v 35 frakciách počas siedmich týždňov na lineárnom urýchľovači. Rádioterapia bola aplikovaná buď samostatne, alebo konkomitantne so systémovou liečbou, ktorú predstavovala buď chemoterapia cisplatinou, alebo cielená biologická liečba cetuximabom. Rozhodnutie o aplikácii a výbere konkomitantnej systémovej liečby bolo ponechané na ošetrojúcom lekárovi a záviselo výlučne od klinického stavu pacienta, nezávisle od jeho zaradenia do štúdie. Pacienti boli do štúdie zaradovaní prospektívne, v poradí v akom prišli na ambulanciu Oddelenia radiačnej onkológie. Všetci pacienti pred zaradením do tejto štúdie boli náležite poučení a podpísali informovaný súhlas. Štúdia bola vopred schválená lokálnou etickou komisiou.

Odber a vyšetrenie biologického materiálu

Všetkým sledovaným pacientom sa za aseptických podmienok odoberalo po 10 ml venóznej krvi z periférnej žily do štandardnej skúmavky, určenej na biochemické vyšetrenie krvného séra. Vzorky krvi sa následne centrifugovali pri 4 000 otáčkach za minútu počas 10 minút. Získané krvné séra boli zmrazené a dočasne uskladnené pri teplote -20°C . Následne boli v zmrazenom stave na suchom ľade transportované na miesto vyšetrenia do Virologického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave. Odbery krvi sa robili bezprostredne pred zahájením rádioterapie, v polovici liečby rádioterapiou (t.j. medzi 3. a 4. týždňom liečby), pri ukončení rádioterapie a pri prvej kontrole, ktorá nasledovala šesť týždňov po ukončení rádioterapie.

Vyšetrenie sérovej koncentrácie rozpustnej formy CA IX sa robilo pomocou

metódy ELISA, za použitia komerčne dostupného systému firmy R&D systems, Inc., USA, katalógové číslo DY2188.

Hodnotenie liečebnej odpovede

Rozsah nádorového postihnutia sa hodnotil pred liečbou a šesť týždňov po ukončení liečby rádioterapiou, a to na základe otorinolaryngologického vyšetrenia, doplneného endoskopickými a zobrazovacími vyšetreniami podľa klinickej situácie, najmä ultrasonografiou, počítačovou tomografiou a magnetickou rezonanciou. V prípade nejednoznačného nálezu sa robilo biopsické vyšetrenie.

Štatistická analýza

Vývoj hladiny CA IX v čase bol analyzovaný Skillings-Mackovým testom. Ide o zovšeobecnenie Friedmanovho testu na prípad chýbajúcich meraní [27]. Rozdiely v strednej hodnote CA IX medzi dvoma skupinami boli analyzované nepárovým t-testom po predchádzajúcej logaritmickú transformácii dát. Hypotézy boli testované na hladine významnosti $\alpha = 5\%$. Na analýzu dát bol použitý software StatsDirect 3.0.95 a Microsoft Excel 2010.

Výsledky

Do štúdie bolo zaradených spolu 30 pacientov s nádormi hlavy a krku. Pacienti s nádormi nosohltana, nosa a prínosových dutín neboli do štúdie zaradovaní. Početné zastúpenie jednotlivých anatomických lokalít stratifikáciu podľa TNM dokumentuje tab. 1.

Konkomitantne cetuximab dostávalo 16 pacientov (53,3 %), 11 pacientov (36,7 %) dostávalo konkomitantne cisplatinu a 3 pacienti (10 %) boli liečení samostatnou rádioterapiou, 28 pacientov (93,3 %) dokončilo rádioterapiu v plánovanej dávke a čase. Iba 20 z týchto pacientov (71,4 %) sa však dostavilo na všetky plánované kontroly a odbery krvi v predpísaných časových intervaloch. U všetkých 30 pacientov však bolo možné vyhodnotiť prítomnosť či neprítomnosť reziduálnej nádorovej choroby po liečbe a asociovať ju s hladinou CA IX pred liečbou.

Analýzou získaných výsledkov sme zistili, že existuje výrazná interindividuálna variabilita medzi hodnotami sé-

rových hladín CA IX medzi pacientmi s nádormi hlavy a krku. Namerané hodnoty CA IX v sérach sa pohybovali od 0 do 1 696 pg/ml. Naproti tomu, zmeny koncentrácie CA IX počas liečby u jednotlivých pacientov (intraindividuálna variabilita) boli štatisticky nesignifikantné – teda bez jednoznačného trendu stúpania alebo klesania koncentrácie ($p = 0,56$; Skillings-Mackov test) (graf 1).

Jedenásť pacientov (36,7 %) dosiahlo po liečbe kompletnú remisiu ochorenia. U týchto pacientov sme zaznamenali posun k nižším predliečebným hodnotám CA IX v porovnaní s pacientmi s perzistujúcou reziduálnou nádorovou chorobou. Aj keď tento rozdiel vzhľadom na malý počet pacientov nedosiahol štatistickú významnosť ($p = 0,154$), 95% CI medziskupinového rozdielu v stredných hodnotách zasahuje do klinicky zaujímavej oblasti ($-18,7$ – $98,7$) (graf 2).

Zmeny koncentrácií CA IX po liečbe rádioterapiou oproti východiskovým hodnotám neboli štatisticky významné a nekorelovali s efektivitou rádioterapie ($p = 0,36$). Nezistila sa ani súvislosť medzi zmenou koncentrácie CA IX a konkomitantne podávanou systémovou liečbou ($p > 0,05$).

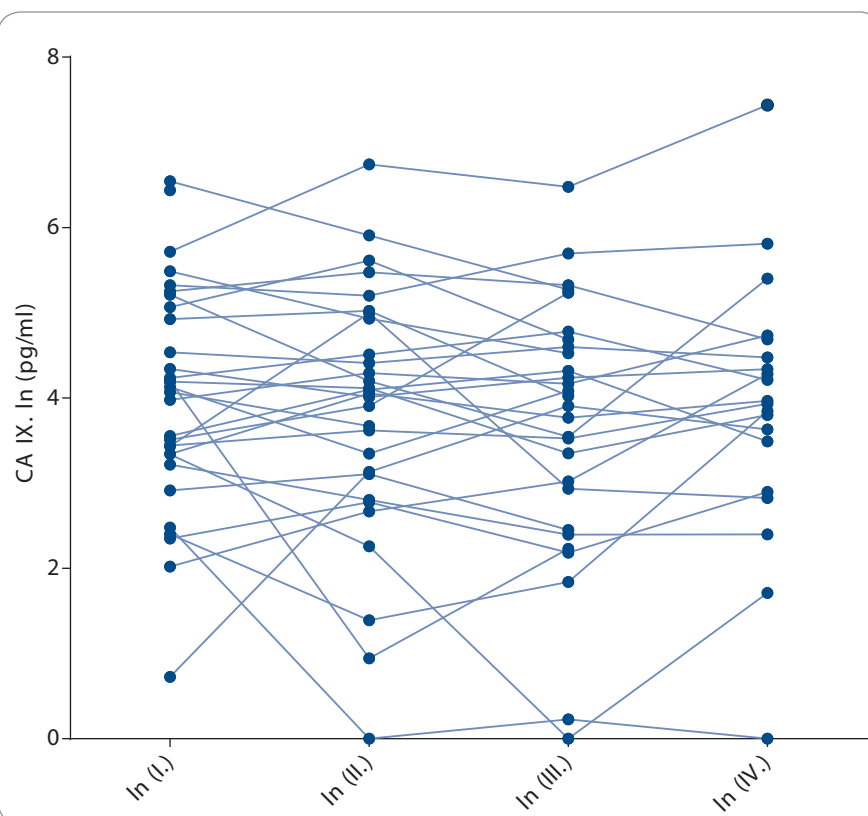
Diskusia

Nádorová hypoxia je jedným z kľúčových mechanizmov rezistencie nádorov na rádioterapiu. Súvislosť medzi hypoxiou nádorov hlavy a krku a ich rádiorezistenciou bola preukázaná viacerými klinickými štúdiami, vrátane priameho merania hypoxie pomocou Eppendorfovej kyslíkovej elektródy [7]. Takéto meranie však naráža na mnohé praktické prekážky a možnosti jeho klinického využitia sú veľmi obmedzené.

Z imunohistochemických štúdií vyplýva, že zvýšená expresia CA IX v nádorových tkanivách sa spája s hypoxiou a so zvýšenou agresivitou a invazivitou nádorov [9–11]. Expresia CA IX v biopotickej vzorke inoperabilného tumoru ale poskytuje informácie len o určitom veľmi malom objeme nádorového tkaniva, a to v konkrétnom čase biopsie. Malígne nádory sú však výrazne heterogénne a stav ich oxygenácie sa v priebehu rádioterapie mení. Vyšetrovanie

Tab. 1. Početné zastúpenie jednotlivých anatomických lokalít nádorov hlavy a krku a stratifikácia podľa TNM. Všetci pacienti boli M0.

Origo	Počet	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T _x	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃
ústna dutina	10	1	2	3	4		1	3	5	1
orofarynx	8	1	1	4	2		1	1	5	1
hypofarynx	3		1	2					3	
larynx	6			5	1		1	1	4	
slinná žľaza	2			1		1			1	1
neznáme	1					1			1	
spolu	30	2	4	15	7	2	3	5	19	3



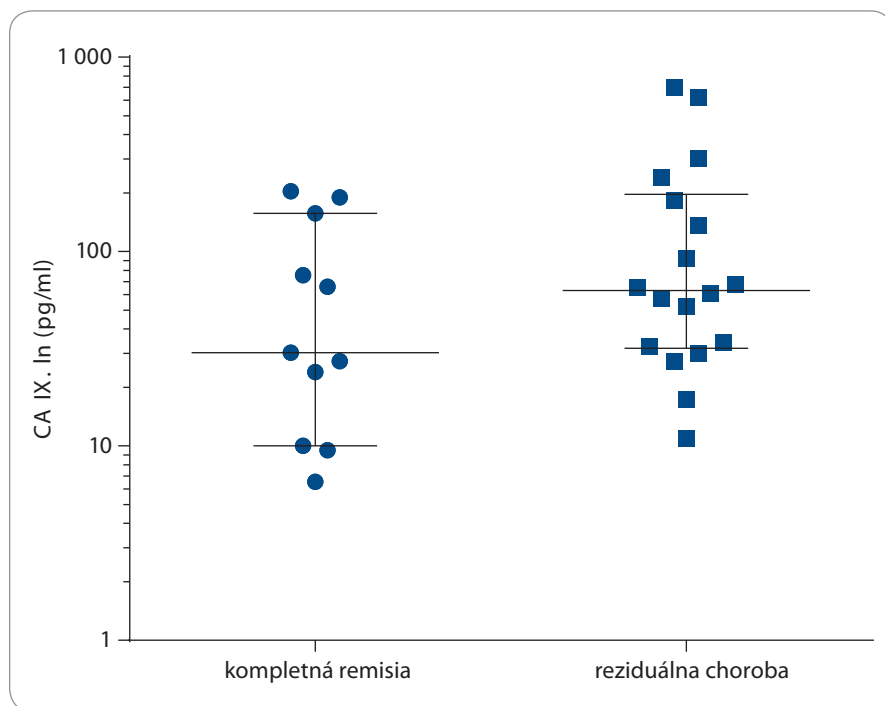
Graf 1. Zmeny koncentrácií CA IX v sérach pacientov počas liečby rádioterapiou a po nej (pre lepšiu prehľadnosť sú koncentrácie zobrazené v logaritmickom mierke).

koncentrácie rozpustnej formy (extracelulárnej domény) CA IX v krvnom sére metódou ELISA naproti tomu predstavuje jednoduché, neinvazívne a v klinickej praxi opakovane uskutočniteľné vyšetrenie. Namerané koncentrácie CA IX v sére by mali tiež odrážať stav expzie v celej nádorovej mase.

Na základe dostupných informácií z biomedicínskych databáz konštatujeme, že ide o vôbec prvú prácu, skú-

majúcu sérovú koncentráciu rozpustnej formy CA IX u pacientov s nádormi hlavy a krku. Ide tiež o prvú prácu, sledujúcu dynamiku sérovej koncentrácie CA IX počas liečby rádioterapiou.

Publikované informácie týkajúce sa významu sérových hladín CA IX u pacientov s neobličkovými karcinómami sú veľmi obmedzené. Štúdia, hodnotiaca súbor 31 pacientok s karcinómami vulvy liečených chirurgicky, zistila vý-



Graf 2. Porovnanie predliečebných sérových koncentrácií CA IX u pacientov, ktorí po liečbe dosiahli kompletnú remisiu ochorenia a pacientov s perzistenciou reziduálnej nádorovej choroby (vyjadrené v logaritmickej mierke).

znamne horšie bezrelapsové prežívanie u pacientok s vysokou sérovou hladinou CA IX pred operáciou. Vysoká hladina CA IX v sére stanovovaná metódou ELISA tiež významne korelovala s vysokou expresiou CA IX v nádorovom tkanive, hodnotenou imunohistochemicky [28]. Naproti tomu, štúdia skúmajúca predoperačné hladiny CA IX v sére 46 pacientok s karcinómami krčka maternice liečených chirurgicky, nezistila žiadnu koreláciu medzi sérovými hladinami CA IX a imunohistochemicky hodnotenou expresiou CA IX v nádorovom tkanive. Nepotvrdil sa ani prognostický význam zvýšenej sérovej hladiny CA IX pred operáciou, aj keď vysoká expresia CA IX v nádorovom tkanive bola spojená s pokročilým štádiom ochorenia, vysokou invazivitou a nízkou diferenciáciou nádorov [29]. Tí istí autori v inej práci, sledujúcej sérové hladiny CA IX u 37 pacientok s epitelovými karcinómami ovárií pred operáciou, po operácii, počas adjuvantnej chemoterapie a po nej, nezistili žiadne významné zmeny hladín CA IX v sére počas tejto liečby, ani súvislosť s prognózou ochorenia, či hladinou markera CA 12-5 [30]. Údaje, týkajúce sa

koncentrácií CA IX v sére pacientov s nádormi hlavy a krku, neboli doteraz publikované. Rovnako nie sú známe informácie, týkajúce sa sérových hladín CA IX u ľudí bez malígneho ochorenia.

Záver

V tejto štúdii sme zistili, že existuje výrazná interindividuálna variabilita medzi sérovými koncentraciami CA IX u pacientov s lokálne pokročilými inoperabilnými nádormi hlavy a krku. Napriek relatívne malému počtu sledovaných pacientov sme zaznamenali tendenciu k vyšším hodnotám sérových hladín CA IX u pacientov s lokálnou perzistenciou reziduálnej nádorovej choroby po liečbe rádioterapiou. Sérovú koncentraciu CA IX je preto možné označiť za potenciálny prediktívny marker hypoxie a rádiorezistencie nádorov hlavy a krku. Vyžaduje si to však overenie formou klinickej štúdie na väčšom súbore pacientov. Táto problematika si rozhodne zasluhuje ďalšiu pozornosť.

Literatúra

1. Šlampa P, Petera J. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén 2007: 457.

2. Bencová V. Komunikácia ako súčasť suportívnej terapie v onkológii. *Klin Onkol* 2013; 26(3): 195–200.
3. Joiner M, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. 4th ed. London: Hodder Arnold 2009: 375.
4. Halperin EC, Perez CA, Brady LW et al. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008: 2106.
5. Brizel DM, Dodge RK, Clough RW et al. Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol* 1999; 53(2): 113–117.
6. Gatenby RA, Kessler HB, Rosenblum JS et al. Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14(5): 831–838.
7. Nordsmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996; 41(1): 31–39.
8. Nordsmark M, Bentzen SM, Rudat V et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol* 2005; 77(1): 18–24.
9. Isa AY, Ward TH, West CM et al. Hypoxia in head and neck cancer. *Br J Radiol* 2006; 79(946): 791–798.
10. Stadler P, Becker A, Feldmann HJ et al. Influence of the hypoxic subvolume on the survival of patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(4): 749–754.
11. Teicher BA. Hypoxia and drug resistance. *Cancer Metastasis Rev* 1994; 13(2): 139–168.
12. Raleigh JA, Dewhirst MW, Thrall DE. Measuring tumor hypoxia. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6(1): 37–45.
13. Gunderson LL, Tepper JE. Clinical radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders 2012: 1638.
14. Vordermark D, Brown JM. Endogenous markers of tumor hypoxia predictors of clinical radiation resistance? *Strahlenther Onkol* 2003; 179(12): 801–811.
15. Hoogsteen LJ, Marres HA, Bussink J et al. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinomas: predictive value and clinical relevance of hypoxic markers. A review. *Head Neck* 2007; 29(6): 591–604.
16. Parkkila S. Significance of pH regulation and carbonic anhydrases in tumour progression and implications for diagnostic and therapeutic approaches. *BJO Int* 2008; 101 (Suppl 4): 16–21. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07643.x.
17. Pastoreková S, Parkkila S, Závada J. Tumor-associated carbonic anhydrases and their clinical significance. *Adv Clin Chem* 2006; 42: 167–216.
18. Beasley NJ, Wykoff CC, Watson PH et al. Carbonic anhydrase IX, an endogenous hypoxia marker, expression in head and neck squamous cell carcinoma and its relationship to hypoxia, necrosis, and microvessel density. *Cancer Res* 2001; 61(13): 5262–5267.
19. Bussink J, Kaanders JH, van der Kogel AJ. Tumor hypoxia at the micro-regional level: clinical relevance and predictive value of exogenous and endogenous hypoxic cell markers. *Radiother Oncol* 2003; 67(1): 3–15.
20. Ivanov S, Liao SY, Ivanova A et al. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer. *Am J Pathol* 2001; 158(3): 905–919.
21. Loncaster JA, Harris AL, Davidson SE et al. Carbonic anhydrase (CA IX) expression, a potential new intrinsic marker of hypoxia: correlations with tumor oxygen measurements and prognosis in locally advanced carcinoma of the cervix. *Cancer Res* 2001; 61(17): 6394–6399.
22. Airley RE, Loncaster J, Raleigh JA et al. GLUT-1 and CA IX as intrinsic markers of hypoxia in carcinoma of the cervix: relationship to pimonidazole binding. *Int J Cancer* 2003; 104(1): 85–91.
23. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E et al. Hypoxia-regulated carbonic anhydrase-9 (CA9) relates to

poor vascularization and resistance of squamous cell head and neck cancer to chemoradiotherapy. Clin Cancer Res 2001; 7(11): 3399–3403.

24. Závada J, Závadová Z, Zaťovičová M et al. Soluble form of carbonic anhydrase IX (CA IX) in the serum and urine of renal carcinoma patients. Br J Cancer 2003; 89(6): 1067–1071.

25. Zaťovičová M, Sedláková O, Švastová E et al. Ecto-domain shedding of the hypoxia-induced carbonic anhydrase IX is a metalloprotease-dependent process re-

gulated by TACE/ADAM17. Br J Cancer 2005; 93(11): 1267–1276.

26. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester: Wiley-Blackwell 2010: 336.

27. Skillings JH, Mack GA. On the use of a Friedman-type statistic in balanced and unbalanced block designs. Technometrics 1981; 23(2): 171–177.

28. Kock L, Mahner S, Choschzick M et al. Serum carbonic anhydrase IX and its prognostic relevance in vulvar

cancer. Int J Gynecol Cancer 2011; 21(1): 141–148. doi: 10.1097/IGC.0b013e318204c34f.

29. Woelber L, Kress K, Kersten JF et al. Carbonic anhydrase IX in tumor tissue and sera of patients with primary cervical cancer. BMC Cancer 2011; 11: 12. doi: 10.1186/1471-2407-11-12.

30. Woelber L, Mueller V, Eulenburg C et al. Serum carbonic anhydrase IX during first-line therapy of ovarian cancer. Gynecol Oncol 2010; 117(2): 183–188. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.11.029.

Redakce časopisu Klinická onkologie a nakladatelství Ambit Media, a.s. vypisuje

SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Odměna pro vítěze: 10 000 Kč

Cíl soutěže:

Podpořit renomé a prestiž časopisu Klinická onkologie – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od června 2014 do června 2015.
3. Ve svých článcích zaslanych k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise Klinická onkologie (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo www.linkos.cz).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

**KLINICKÁ
ONKOLOGIE**


ambit media®

Impact of Anakinra Treatment on Cytokine and Lymphocytes/Monocytes Profile of an Erdheim-Chester Patient

Vliv anakinry na cytokinové profily a profily lymfocytů/monocytů u pacienta s Erdheim-Chesterovou nemocí

Ševčíková S.^{1,*}, Kubiczková L.^{1,*}, Sedlaříková L.¹, Říhová L.¹, Kryukov F.¹, Szturcz P.², Hájek R.¹, Pour L.², Adam Z.²

¹ Babak Myeloma Group, Department of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

² Department of Internal Medicine – Hematooncology, University Hospital Brno, Czech Republic

*These authors contributed equally.

Summary

Background: Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cells histiocytosis associated with intense immune activation. In our clinical center, an ECD patient was treated with anakinra, IL-1RA (interleukin-1 receptor antagonist), resulting in clinical improvement and major decrease of pathological fatigue. The aim of the study was to evaluate changes in cytokine profile and shift of immune cells estimated by flow cytometric analysis of ECD patient before, during initial stages of anakinra treatment as well as after treatment ceased in comparison to healthy donors. **Methods:** Singleplex reactions of 19 individual cytokines from serum of ECD patient were measured by FACS array. Flow cytometric analyses were performed on peripheral blood cells. **Results:** The most striking result is substantial decrease of IL-6 immediately after anakinra treatment started suggesting a major role of IL-1 pathway in ECD pathophysiology. As for flow cytometric analysis, increased number of CD16⁺ monocytes before treatment is a new finding. **Conclusion:** Our results suggest that IL-6 may be a marker of early treatment response of ECD patients treated with anakinra.

Key words

Erdheim-Chester – anakinra – cytokines – flow cytometry – FACS array

Souhrn

Východiska: Erdheim-Chesterova nemoc (Erdheim-Chester disease – ECD) je vzácná histiocytóza tzv. „nelangerhansových buněk“ spojená s intenzivní aktivací imunitního systému. Na našem klinickém pracovišti byl ECD pacient léčen anakinrou. Anakinra je antagonist receptoru pro interleukin-1 (interleukin-1 receptor antagonist – IL-1RA). Tato léčba vedla ke zlepšení klinického stavu a výraznému snížení patologické únavy provázející toto onemocnění. Cílem této práce bylo analyzovat změny cytokinových profilů a změnu v zastoupení buněk imunitního systému pomocí průtokové cytometrie u ECD pacienta na počátku léčby anakinrou i po jejím skončení a srovnat je s profily zdravých dárců. **Metody:** Singleplex reakce 19 jednotlivých cytokinů ze séra ECD pacienta byly měřeny pomocí metody FACS array. Dále byla provedena analýza buněk z periferní krve pomocí průtokové cytometrie. **Výsledky:** Nejzajímavějším výsledkem bylo výrazné snížení hladiny IL-6 bezprostředně po zahájení léčby anakinrou. Tyto výsledky naznačují významnou roli dráhy IL-1 v patofyziologii ECD. Pomocí průtokové cytometrie jsme zaznamenali významné zvýšení počtu CD16⁺ monocytů před zahájením léčby, což je zcela nový poznatek. **Závěr:** Naše výsledky naznačují, že IL-6 by se mohl stát markerem časné odpovědi na léčbu u ECD pacientů léčených anakinrou.

Klíčová slova

Erdheim-Chesterova nemoc – anakinra – cytokiny – průtoková cytometrie – FACS array

This study was supported by grants of the Czech Ministry of Education, Youth and Sport MSM0021622434, grants of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health NT14575, NT12130, grant of the Czech Ministry of Health – conceptual development of research organization (FNBr, 65269705), and grant of Masaryk University MUNI/A/0723/2012.

Práce byla podpořena grantem MŠMT ČR MSM 0021622434, granty IGA MZ ČR NT14575, NT12130, grantem MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a grantem Masarykovy univerzity MUNI/A/0723/2012.

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

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

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

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



RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.

Babak Myeloma Group
Department of Pathological
Physiology
Faculty of Medicine
Masaryk University
Kamenice 5, A4
625 00 Brno
Czech Republic
e-mail: sevcik@med.muni.cz

Submitted/Obdrženo: 21. 2. 2014

Accepted/Přijato: 10. 4. 2014

Introduction

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cells histiocytosis that was first described by Dr. Erdheim's student Dr. Chester in 1930 [1]. It is a heterogeneous systemic disease involving bones, lungs, skin, retro-orbital tissues, central nervous system (CNS), pituitary gland, vessels, kidneys, retroperitoneum and heart. Clinical course of ECD depends on the extent and distribution of the disease, which may range from asymptomatic bone lesions to multisystemic, life-threatening forms with poor prognosis, especially in the case of specific CNS or cardiovascular involvement [2].

ECD diagnosis is currently based on clinical, radiologic and pathologic features with infiltration of organs by CD68⁺/CD1a⁻ foamy histiocytes. ECD treatment includes steroids, cytotoxic agents, such as cladribine, interferon α (IFN- α), recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA), tyrosine kinase inhibitors, bisphosphonates and autologous hematopoietic stem cell transplantation but an optimal therapeutic strategy remains to be defined [3].

ECD is associated with intense systemic immune activation, mainly involving IFN- α , interleukin 1 (IL-1)/IL-1 receptor antagonist (IL-1RA), IL-6, IL-12, and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), consistent with systemic immune Th-1-oriented disturbance associated with this disorder [3]. Increased concentrations of inflammatory cytokines increase also C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation. Increased production of inflammatory cytokines is responsible for crippling fatigue of these patients [4].

A report of an ECD patient treated in our center with anakinra (Kineret, Sobi), a human recombinant IL-1RA, was previously published [4]. In brief, the ECD patient was initially treated with 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine) and later with lenalidomide with some improvement of clinical manifestation of the disease but no change in pathological fatigue. That is why anakinra treatment was used for three months. Anakinra was given to the patient once daily as s.c. injection of 100 mg, which led to impro-

vement of clinical manifestations of the disease as well as significant decrease of pathological fatigue experienced by the patient.

Based on a paper published by Arnaud et al [2], which analyzed effect of IFN- α treatment on a network of 23 serum cytokines of ECD patients, we profiled levels of chosen 19 serum cytokines of a single ECD patient treated with anakinra. Moreover, we performed flow cytometric analysis of lymphocytes and monocytes from peripheral blood of this patient. All samples were obtained before treatment, during initial treatment and after treatment.

To the best of our knowledge, we are the first to measure such a panel of cytokines as well as a flow cytometric panel during the initial phases of anakinra treatment of an ECD patient.

Material and methods

Patients and healthy controls

Serum and peripheral blood mononuclear cells (PBMC) samples were obtained from whole peripheral blood of a male ECD patient during treatment with human recombinant IL-1RA (anakinra). As a control for cytokine profiles, two age-matched healthy males were used. All samples were obtained at the University Hospital Brno, Czech Republic, only after obtaining informed consent approved by the Ethical committee of the Faculty Hospital Brno in accordance with the Helsinki Declaration of 1975. Altogether, 26 samples (serum for cytokines measurements) from the patient were obtained: 4 samples on day 4 and 3 before the treatment. Once anakinra treatment started, 3 serum samples were obtained each day (morning, noon and evening). Anakinra was given to the patient each day immediately after morning sampling. Then, samples were obtained 1, 3 and 4 weeks after hospitalization and then 4 weeks after treatment ceased. At the same time, whole peripheral blood samples from the patient were obtained once per day for flow cytometric analysis during the entire sampling period.

Sample preparation and cytokine measurement

Blood samples were collected and processed immediately. After centrifuga-

tion at 2 000 g for 10 min, serum samples were stored at -80°C and thawed only once for cytokine measurement using Human FlowCytomix Simplex Kits (TNF- α , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17A, IFN- α , IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1 α , MIP- β , all e-Bioscience, San Diego, USA). Samples were measured according to manufacturers' recommendations by two-step incubation assay: first incubation with Biotin-Conjugate mixture and second incubation with Streptavidin-PE solution. For all cytokines, standard dilution curves were prepared, and all samples were measured in triplicates on BD FACS Array using BD FACS Array System Software and further analyzed by FlowCytomix Pro, v3.0. Data were analyzed using standard descriptive statistics (min–max); for analysis of continuous parameters relationship, the Spearman correlation coefficient was adopted.

Flow cytometry

Anticoagulated peripheral blood samples were incubated with the following monoclonal antibodies: CD38-Pacific Blue (Exbio), CD45-Krome Orange (Beckman Coulter), CD3-FITC/CD16⁺56-PE (Beckman Coulter), CD19-PC7 (Beckman Coulter), CD8-PerCP (Exbio), CD4-APC (Exbio), HLA-DR-APC-eFluor780 (eBioscience) and lysed with ammonium chloride. Analyses were done by flow cytometer FACS Canto II (BD Biosciences) equipped with 3 lasers in 8-color setting. About $0.25\text{--}0.3 \times 10^6$ cells per sample were analyzed. Relative counts of lymphocytes, monocytes (according to CD45 vs complexity) and especially CD56⁺ monocytes, were assessed as well as CD3⁺T, CD3⁺CD4⁺ Th, CD3⁺CD8⁺ Tc, CD19⁺ B, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NK, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NKT lymphocytes and subpopulations of CD3⁺HLA-DR⁺ and CD8⁺CD38⁺ activated T lymphocytes were determined.

Results

Flow cytometric analysis

Total of 12 analyses were performed during the patient's follow-up with no significant changes in relative numbers of selected subpopulations when data before (three analyses), during (eight analyses) and after the treatment (one analysis)

were compared. In great detail, relative number of lymphocytes increased during treatment (median 18% (range 14–19)) and after anakinra withdrawal decreased again to similar level (12%) as before treatment (11% (11–15)). Number of monocytes slightly increased during the treatment as well, from 8% (7–8) to 11% (8–12), but more interesting is reduction of slightly increased amount of CD16⁺ monocytes from 11.0% (8.4–12.0) to 8.6% (5.5–13.6) during the treatment to only 4.9% after anakinra withdrawal (Fig. 1). The reduction is also observed when compared with healthy controls (median 9.8% (4.4–14.4)).

As for T cells, number of CD3⁺ T lymphocytes was physiological during the whole time; however, percentage of CD4⁺ Th lymphocytes was reduced when compared with physiological number (18.2% (16.0–19.7) vs 17.9% (14.9–22.5) vs 19.2%) and percentage of CD8⁺ Tc lymphocytes was increased (47.6% (47.3–52.0) vs 47.9% (40.9–52.0) vs 48.7%). Hence, immunoregulatory index (IRI), the ratio of CD4⁺ Th/CD8⁺ Tc lymphocytes (0.4 (0.3–0.4) vs 0.4 (0.3–0.6) vs 0.4) was inversed. Concerning B cells, their number was normal, as well as numbers of activated CD3⁺HLA-DR and CD8⁺CD38⁺ T lymphocytes. Further, number of NK cells (20.2% (17.1–22.3) vs 20.9% (17.4–24.8) vs 21.1%) as well as NKT lymphocytes (20.0% (14.6–21.0) vs 19.6% (16.8–22.9) vs 19.9%) was slightly higher than normal. We assume that there was no considerable effect of treatment on relative count of analyzed immunocompetent cells (Tab. 1).

Cytokine profile during anakinra treatment

Total of 26 analyses of 19 cytokines were performed on serum samples of the ECD patient as well as two age-matched healthy controls (Fig. 2). Levels of macrophage inflammatory protein 1 α and β (MIP-1 α , MIP-1 β), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), interferon- γ -inducible protein-10 (IP-10), IL-1 receptor antagonist (IL-1RA), monokine induced by interferon- γ (MIG), IL-6, IL-8 and interferon- α (IFN- α) were detectable in patient's follow-up serum

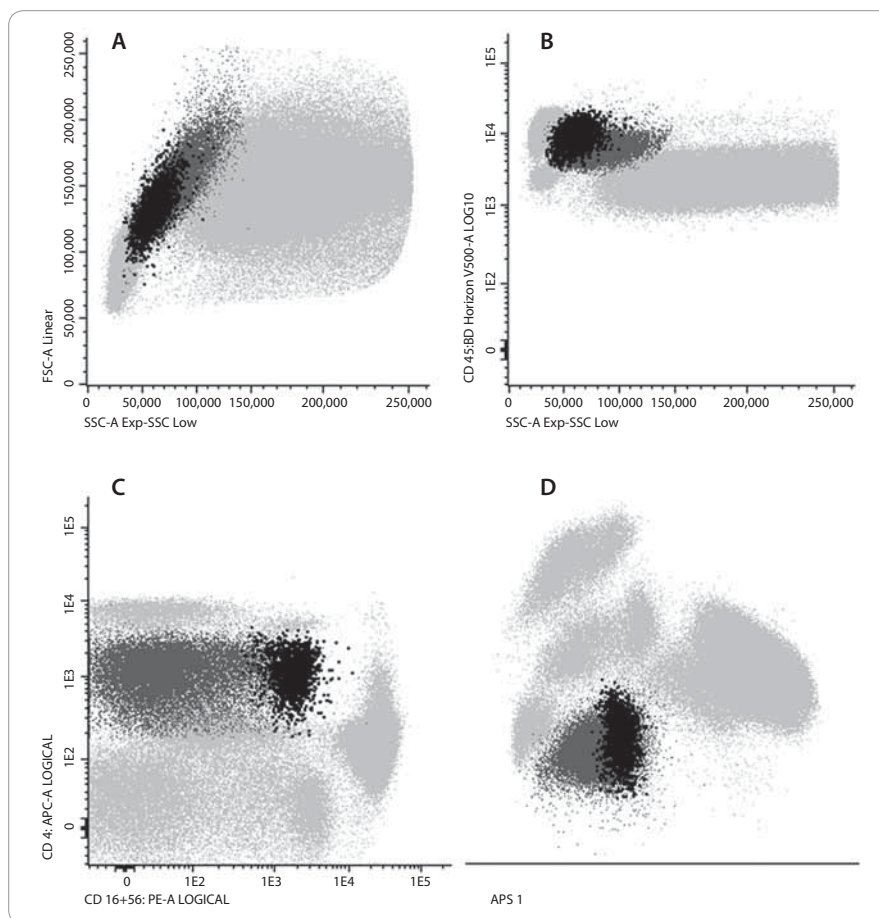


Fig. 1. Detection of CD16⁺ monocytes.

Subpopulation is visualised (black dots) together with rest of cells including monocytes (dark grey dots) and leukocytes (light grey dots) (C). CD16⁺ monocytes create a separate population of monocytes with lower FSC and SSC (A, B). Analyses were done by Infinicyt software (Cytognos). The APS (Automatic Population Separator) dot plot is presented to clearly separate and visualize the events (D).

samples and in healthy controls. However, levels of IL-17A, IL-2, IL-10, IL-4, IL-1 β were present in patient's samples only at three (3/5) time points before the treatment (IL-17A: 23.6–33.1 pg/ml, IL-2: 186.1–252.7 pg/ml, IL-10: 0.41–11.48 pg/ml, 54.7–102.9 pg/ml, 2.75–25.1 pg/ml). Levels of IL-13, IL-5, IL12-p70, IFN- γ and tumor necrosis factor α (TNF- α) were not detectable at all, either in patient or healthy control samples and were excluded from further analyses.

IL-6, IL-8 and IP-10 were found to be reduced in samples obtained during the treatment and increased after treatment withdrawal. There was a decrease of IL-6 in the samples taken during the treatment when compared to the samples taken prior to treatment

(0 pg/ml vs 18.23–6.96 pg/ml resp.), and levels of IL-6 were higher in patient's untreated samples than in healthy controls (18.23–6.96 pg/ml vs 0 pg/ml). IL-8 was present in patient's serum prior to treatment (25.4–82.3 pg/ml); during the treatment, its levels fluctuated between detectable and undetectable levels, and after first five doses of anakinra, its level was stable (14.6–58.9 pg/ml). As for IP-10, there was an increased level of this cytokine in untreated samples (65.7–164.1 pg/ml) when compared with healthy controls (30.0–34.6 pg/ml). IP-10 was further reduced during the first five days of treatment (0–83.4 pg/ml); however, after first five days of therapy, it increased considerably (125.7–189.6 pg/ml); one month after treatment withdrawal, it was com-

Tab. 1. Flow cytometric analysis of ECD patient. Numbers indicate median of percentage of cell population measured from the whole blood and interquartile range.

Subpopulations/time of acquisition	Before treatment (n = 3)	During treatment (n = 8)	After treatment (n = 1)
lymphocytes	11 (11–15)	18 (14–19)	12
monocytes	8 (7–8)	11 (8–12)	10
CD16 ⁺ monocytes	11.0 (8.4–12.0)	8.6 (5.5–13.6)	4.9
CD3 ⁺ T lymphocytes	68.4 (67.2–69.1)	67.6 (63.9–71.1)	68.8
CD3 ⁺ CD4 ⁺ Th lymphocytes	18.2 (16.0–19.7)	17.9 (14.9–22.5)	19.2
CD3 ⁺ CD8 ⁺ Tc lymphocytes	47.6 (47.3–52.0)	47.9 (40.9–52.0)	48.7
CD19 ⁺ B lymphocytes	9.4 (7.3–14.3)	11.5 (9.0–15.6)	9.8
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ NK lymphocytes	20.2 (17.1–22.3)	20.9 (17.4–24.8)	21.1
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ NKT lymphocytes	20.0 (14.6–21.0)	19.6 (16.8–22.9)	19.9
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ activated lymphocytes	6.0 (5.0–6.5)	5.8 (3.3–8.3)	5.2
CD8 ⁺ CD38 ⁺ activated lymphocytes	0.3 (0.2–1.0)	0.2 (0.1–0.3)	0.6
IRI (Th/Tc)	0.4 (0.3–0.4)	0.4 (0.3–0.6)	0.4

parable to levels before the treatment (93.2 pg/ml). Furthermore, IFN- α level was detectable only in two (2/5) samples before treatment (193.6–318.3 pg/ml), it decreased to undetectable level prior the treatment, continued to be undetectable during the treatment and then reappeared again after five doses of treatment (31.3–617.5 pg/ml).

MIP-1 α and MIG levels in patient's samples did not display any visible change between the initial and the follow-up evaluation; however, MIP-1 α levels were increased when compared with healthy controls (1,929.6–2,543.8 pg/ml vs 104.7–216.1 pg/ml), but no change between patient and healthy controls was observed for MIG. Although MIP-1 β , MCP-1 and IL-1RA fluctuated during the follow-up (MIP-1 β : 54.8–145.8 pg/ml; MCP-1: 4,485.5–11,836.9 pg/ml; IL-1RA: 983.7–3,495.6 pg/ml), there was no considerable difference in the cytokines levels connected to the treatment; as for MIP-1 β and MCP-1, there was no difference when compared with healthy controls (MIP-1 β : 41.1–52.6 pg/ml; MCP-1: 5,283.8–5,664.9 pg/ml); however, IL-1RA levels were reduced in healthy controls (364.0–452.9 pg/ml) (Tab. 2).

Markers of inflammation, such as CRP and ferritin, were increased before the treatment (CRP: 19.7–22.1 mg/l, ferritin: 33.3 μ g/l) and then decreased during

anakinra treatment (CRP: 0.0–14.4 mg/l, ferritin: 33.3–11.3 μ g/l) and increased again after treatment withdrawal (CRP: 12.8 mg/l, ferritin 20.2 μ g/l) [4]. We found a significant positive correlation between CRP or ferritin and some of the cytokines. Levels of CRP were associated with levels of MIP-1 α ($p = 0.01$, $r_s = 0.733$) and levels of ferritin with levels of IL-1RA ($p = 0.016$, $r_s = 0.847$).

Discussion

Erdheim-Chester is a rare disease that is hard to treat although currently there are several treatment options. None of them work long-term, and although IFN- α treatment showed some promise, it cannot be used for all patients. There are some studies suggesting a major role of IL-1 in ECD. As IFN- α induces IL-1RA, the natural negative regulator of IL-1, it seems to suggest that IFN- α therapy modulates the IL-1 pathway. Thus, therapy with human recombinant form of IL-1RA has been reported to be effective and safe in several auto-inflammatory diseases, such as cold auto-inflammatory periodic fever and familial Mediterranean fever, in which IL-1 has a pivotal role [5].

Anakinra is a recombinant antagonist of IL-1R. IL-1 is a major inducer of a cascade of inflammatory cytokines. In ECD, after IL-1R is blocked by anakinra, IL-1 produced by histiocytes cannot induce production of

more inflammatory cytokines. Thus, anakinra can significantly decrease systemic inflammatory reaction of these patients as well as major fatigue that is often crippling for these patients [4].

So far, there are only three case reports of using anakinra for ECD patients, including the report from our clinical center. In the first study, Aouba et al [5] showed marked clinical improvement in two ECD patients connected to decrease in CRP and decrease of mean fluorescence intensity of IL-1 α on monocytes. A recent study by Killu et al [6] used anakinra on an ECD patient with cardiac involvement but reported only clinical improvement of the patient.

In our clinical center, an ECD patient was treated with anakinra with major decrease of fatigue of the patient as well as clinical manifestations of the disease; decrease in CRP was also noted [4]. As a follow-up of the clinical study, we analyzed cytokine profile of this ECD patient. Unlike Aouba et al [5] who concentrated only on several cytokines, we decided to analyze serum levels of cytokines based on a study by Arnaud et al [2]. That study is the largest study of ECD patients – in total, 37 ECD patients treated with IFN- α were included in this study. Cytokine levels before and after treatment and in comparison to healthy controls were analyzed in that study.

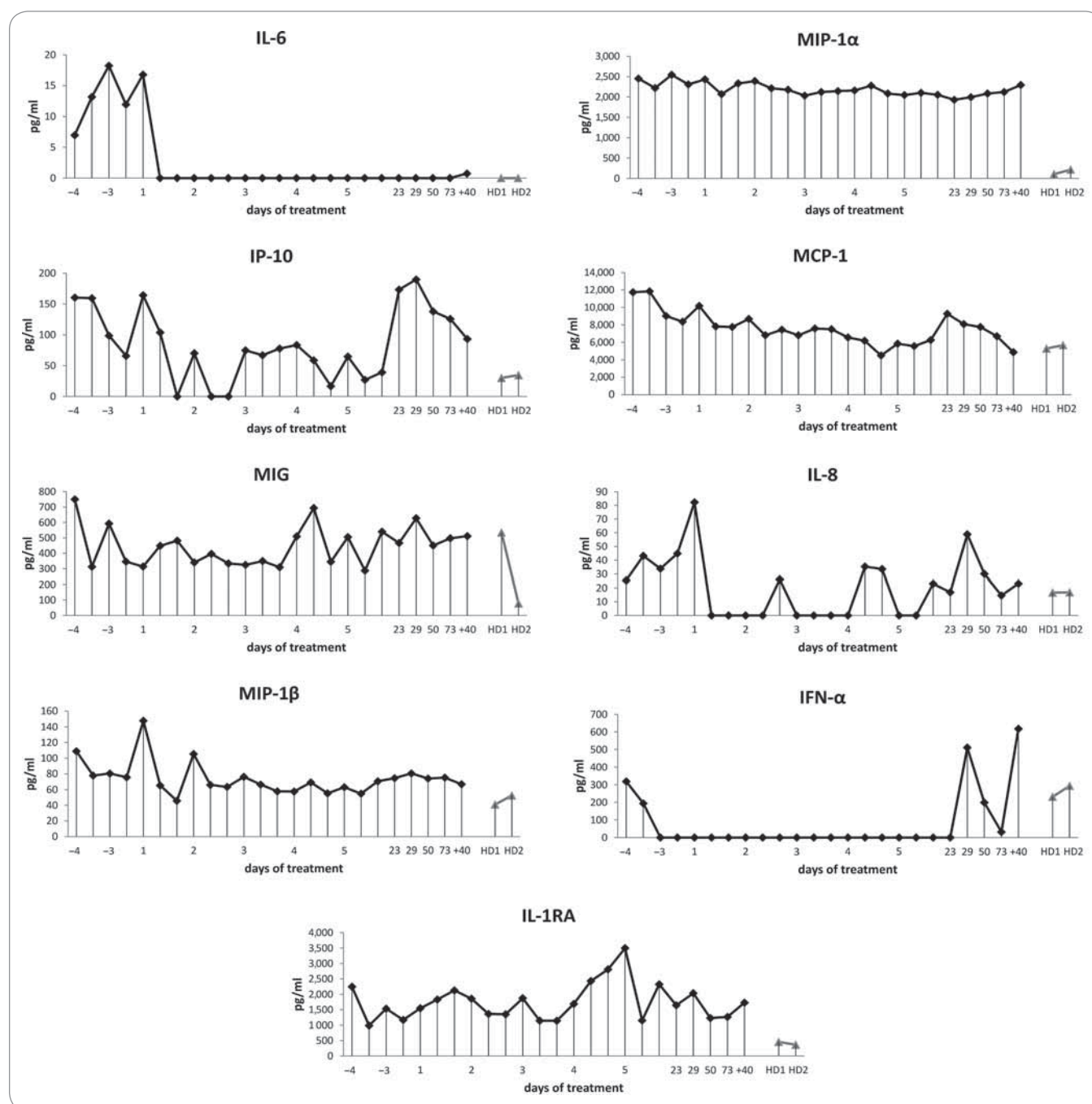


Fig. 2. Cytokine profile of serum samples of ECD patient and two healthy donors (HD).

Cytokine levels in pg/ml before (–4, –3) ECD patient treatment, during the treatment with anakinra (1–73) and 40 days after treatment withdrawal (+40) are expressed. Mean levels of cytokines in healthy donors (HD) are displayed as well.

Unlike Arnaud, we decided to frequently monitor initial cytokine fluctuations using singleplex measurement of each cytokine. Four serum samples were obtained before treatment. Then, while the patient was hospitalized, in the initial phase of treatment, the samples were obtained three times a day

(at 8 am, 12 pm and 6 pm) for seven days, then at several time points after hospitalization and after treatment withdrawal.

In our cytokine analysis of the ECD patient, we were not able to show the ECD cytokine signature as published by Arnaud et al [2]. In their study, they

suggested the existence of a five cytokine profile (IFN- α , IL-12, MCP-1, IL-4 and IL-7) that distinguishes ECD patients from healthy donors. We were not able to detect IL-12p70 in our samples at all, and IL-4 was detectable only at 3/5 time points before treatment. The original analysis of Arnaud exclu-

Tab. 2. Cytokine profile of ECD patient and healthy controls before, during and after anakinra treatment. Numbers indicate mean levels of cytokines in pg/ml in each measurement.

Days of treatment	Cytokines pg/ml								
	MIP-1 β	MCP-1	MIP-1 α	IL-8	IL-6	IFN- α	IP-10	IL-1RA	MIG
-4	108.99	11,731.33	2,450.82	25.44	6.96	318.34	160.32	2,245.16	749.21
	77.94	11,836.88	2,218.41	43.17	13.17	193.64	159.39	983.74	312.43
-3	80.53	9,010.56	2,543.76	33.81	18.23	0.00	98.56	1,531.87	592.10
	75.71	8,355.35	2,307.63	44.88	11.94	0.00	65.73	1,166.86	345.13
1	147.83	10,170.06	2,431.08	82.25	16.78	0.00	164.10	1,546.45	313.51
	65.32	7,808.15	2,067.24	0.00	0.00	0.00	103.74	1,829.67	448.00
	45.77	7,748.09	2,332.43	0.00	0.00	0.00	0.00	2,125.53	481.17
2	105.42	8,674.66	2,389.31	0.00	0.00	0.00	70.11	1,856.12	339.89
	66.00	6,806.08	2,210.34	0.00	0.00	0.00	0.00	1,361.98	395.72
	63.47	7,437.28	2,175.90	26.15	0.00	0.00	0.00	1,349.94	333.33
3	76.35	6,799.39	2,031.59	0.00	0.00	0.00	74.75	1,872.54	324.28
	66.51	7,576.73	2,120.63	0.00	0.00	0.00	66.80	1,143.31	349.18
	57.77	7,495.56	2,142.53	0.00	0.00	0.00	77.71	1,140.68	309.19
4	57.59	6,550.05	2,158.57	0.00	0.00	0.00	83.39	1,687.41	508.95
	69.22	6,175.97	2,276.60	35.33	0.00	0.00	58.54	2,430.54	693.11
	55.27	4,485.54	2,084.57	33.55	0.00	0.00	16.69	2,806.92	344.61
5	63.10	5,835.89	2,046.16	0.00	0.00	0.00	64.69	3,495.64	504.64
	54.85	5,556.90	2,101.39	0.00	0.00	0.00	26.86	1,151.70	287.24
	70.63	6,257.68	2,052.61	23.08	0.00	0.00	39.06	2,322.80	539.61
23	74.63	9,268.55	1,929.64	16.88	0.00	0.00	173.22	1,642.79	466.21
29	80.66	8,080.07	1,993.24	58.88	0.00	510.89	189.64	2,033.70	627.09
50	74.15	7,752.87	2,084.75	30.10	0.00	198.68	137.73	1,228.53	449.92
73	75.37	6,691.78	2,120.06	14.58	0.00	31.31	125.67	1,263.64	496.82
+40 TW	66.89	4,859.19	2,293.57	23.15	0.73	617.48	93.15	1,727.01	510.82
HD1	41.05	5,283.78	104.70	16.69	0.00	231.37	29.95	452.93	533.76
HD2	52.56	5,664.94	216.09	16.88	0.00	293.59	34.58	363.97	77.35

ded 4 ECD samples as they did not have this signature [2]; so it is possible that our patient would fall into this category as well.

Of the measured cytokines, the most interesting findings are undetectable levels of IL-6 during the treatment suggesting that anakinra is able to decrease the intense immune system activation of this patient. The major role of IL-1 pathway in ECD seems to hold true even in the case of our ECD patient. Clinical findings of the patient are in concordance with our measurements, as the

patient reported decreased fatigue on the second day of anakinra treatment.

In general, the cytokine profiles follow clinical findings of the patient that had major improvement in quality of life as the pathological fatigue disappeared during anakinra treatment.

As IL-1 family cytokines are essentially produced by monocytes and macrophages, we analyzed monocytes in detail. Unlike Myra et al [7], we did not find any monocytosis. On the other hand, we found slightly increased presence of CD16⁺ monocytes persisting in the ECD patient be-

fore treatment – a fact that has not been published yet. Population of CD16⁺ monocytes is usually increased during acute inflammatory illness as well as during chronic inflammatory illnesses such as rheumatoid arthritis and HIV infections [8]. Reduced number of these cells in the 1st week of treatment, was followed by their increased number, so the effect of anakinra on this population seems to be only temporary, and this subpopulation is probably not involved in clinical manifestation of ECD. Relative numbers of selected lymphocyte subpopulations, including

activated forms, were not affected by anakinra treatment, so we found no effect of treatment on immunocompetent cells.

Fluctuation of cytokines found in this study mirrors the disappearance of clinical manifestations of the disease; however, this change is only temporary connected to anakinra administration.

Thus, based on this paper as well as the previous clinical study, we believe that anakinra treatment may be a viable option for treatment of ECD patients. While anakinra does not cure the disease, it suppresses ECD consequences and markedly improves the quality of life of

ECD patients. In our opinion, anakinra is showing a great potential for eliminating at least some symptoms of ECD.

References

1. Chester W. Über Lipoidgranulomatose. Virchows archiv für pathologische anatomie und physiologie und für klinische medizin 1930; 279(2): 561–602.
2. Arnaud L, Gorochoff G, Charlotte F et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. Blood 2011; 117(10): 2783–2790. doi: 10.1182/blood-2010-10-313510.
3. Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F et al. Erdheim-Chester disease. Rheum Dis Clin North Am 2013; 39(2): 299–311. doi: 10.1016/j.rdc.2013.02.011.
4. Adam Z, Szturc P, Bučková P et al. Interleukin-1 receptor blockade with anakinra provided cessation of fatigue,

reduction in inflammation markers and regression of retroperitoneal fibrosis in a patient with Erdheim-Chester disease – case study and a review of literature. Vnitr Lek 2012; 58(4): 313–318.

5. Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. Blood 2010; 116: 4070–4076. doi: 10.1182/blood-2010-04-279240.

6. Killu AM, Liang JJ, Jaffe AS. Erdheim-Chester disease with cardiac involvement successfully treated with anakinra. Int J Cardiol 2013; 167(5): e115–e117. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.057.

7. Myra C, Sloper L, Tighe PJ et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. Br J Ophthalmol 2004; 88(6): 844–847.

8. Grip O, Bredberg A, Lindgren S et al. Increased subpopulations of CD16(+) and CD56(+) blood monocytes in patients with active Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2007; 13(5): 566–572.

Zveme vás na

XXI. Biologické dny

Pokroky a výzvy současné
nádorové biologie

4.–5. září 2014, Brno

Masarykova univerzita
Univerzitní kampus Brno-Bohunice

Zaregistrujte se na:

www.biologickedny2014.cz



ČESKOSLOVENSKÁ
BIOLOGICKÁ SPOLEČNOST

Organizační sekretariát

Congress Business Travel

Lidická 43/66, 150 00 Praha 5 - Anděl

Tel.: (+420) 224 942 575, 224 224 646

Fax: (+420) 224 942 550

Email: biologickedny2014@cbtttravel.cz

Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography for Diagnosis of Synchronous Tumors

Pozitronová emisní tomografie kombinovaná s počítačovou tomografií pro diagnózu synchronních nádorů

Garcheva M.¹, Zlatareva D.², Gocheva L.¹

¹ Clinical Center of Nuclear Medicine, Radiotherapy, and Medical Oncology Medical University, Sofia, Bulgaria

² Department of Diagnostic Imaging, Medical University, Sofia, Bulgaria

Summary

Background: The hybrid method 18F-FDG PET/CT has been proven as a method of choice in oncology for diagnostics, staging, restaging of the tumor and evaluation of the therapeutic effect. The aim of the study was to determine the value of 18F-FDG PET/CT for detection of synchronous tumors and consequently the influence on the patients' management. **Material and Methods:** The examinations were performed on Discovery, GE Healthcare PET/CT using standard protocol. Among the patients, examined by 18F-FDG PET/CT for one year (n = 1 408), unsuspected synchronous tumors were detected in 11 cases (0.8%). **Results:** Five pulmonary carcinomas, four head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC), one ovarian carcinoma and one tumor of the sigma were detected as second malignancies. The histology verification was done in five cases (all HNSCC and one sigma carcinoma). In one patient with ovarian carcinoma, histology was obtained after surgery. In the rest of patients, no verification was undertaken because of the patients' refusal and the advanced stage of the diseases, demanding systemic chemotherapy. Four patients (three with HNSCC and one with ovarian secondary malignancy) had favorable outcome during the nine-month follow-up. **Conclusion:** The hybrid method PET/CT, combining the metabolic and morphologic findings, can help detection of synchronous malignancies in a small percentage of cases, but with a positive influence on management of considerable part of such patients.

Key words

PET/CT – synchronous tumors – multidisciplinary cancer care

Souhrn

Východiska: Hybridní metoda 18F-FDG PET/CT byla prokázána jako metoda volby v onkologii pro diagnostiku, staging, restaging nádorových onemocnění a vyhodnocení terapeutického účinku. Cílem této studie bylo zjistit hodnotu 18F-FDG PET/CT pro detekci synchronních nádorů a tedy i vliv na léčbu pacienta. **Materiál a metody:** Vyšetření byla provedena na Discovery, GE Healthcare PET/CT s použitím standardního protokolu. Mezi pacienty, vyšetřenými 18F-FDG PET/CT za jeden rok (n = 1 408), byly neočekávané synchronní nádory detekovány v 11 případech (0,8 %). **Výsledky:** Jako sekundární malignity jsme detekovali pět plicních karcinomů, čtyři spinocelulární karcinomy hlavy a krku (head and neck squamous cell carcinomas – HNSCC), jeden ovariální karcinom a jeden nádor sigma. Ověření histologií bylo provedeno v pěti případech (všechny HNSCC a jeden karcinom sigma). U jednoho pacienta s karcinomem ovaria byla histologie získána po operaci. Ve zbytku pacientů nebyla provedena žádná kontrola, kvůli odmítnutí pacienta a pokročilému stadiu onemocnění, které vyžadovalo náročnou systémovou chemoterapii. Čtyři pacienti (tři s HNSCC a jedna se sekundární malignitou vaječníků) měli příznivý výsledek během devíti měsíců sledování. **Závěr:** Hybridní metoda PET/CT, která kombinuje metabolické a morfologické nálezy, může pomoci detekovat synchronní malignity byť v malém procentu případů, ale s pozitivním vlivem na léčbu části těchto pacientů.

Klíčová slova

PET/CT – synchronní tumory – multidisciplinární péče

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

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

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

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



Assoc. Prof. Dr. Marina Garcheva
Department of Nuclear Medicine
Medical University Sofia
Zdrave Street 2
1431 Sofia
Bulgaria
e-mail: marina.garcheva@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 6. 4. 2014

Accepted/Přijato: 16. 4. 2014

Introduction

¹⁸F-FDG PET/CT is widely used in oncology not only for determination of diagnosis, for staging and therapy planning but also for evaluation of therapeutic effect. Some of examined patients are known to have secondary malignancy. The aim of this study was to evaluate the rate of unexpected synchronous tumors, detected by PET/CT as incidental finding and to determine if it influences patients' management.

Material and methods

The examinations were performed on 16-slice PET/CT scanner Discovery GE Healthcare using F-18 FDG and standardized protocol of examination. The evaluation was generally done by visual assessment and semi quantitatively. PET/CT was interpreted by a specialist in nuclear medicine for PET examination and a radiologist for whole-body CT examination.

Results

Altogether, 1,408 patients were examined in one year; unsuspected syn-

chronous tumors were detected in 11 of them (0.8%) (three men and eight women, mean age 57.9 ± 6 years). We found the following secondary malignancy: lung tumors in five patients, head and neck tumors in four patients, ovarian carcinoma in one patient and colorectal tumor in one patient. A follow-up for nine months was done. From patients with lung carcinoma (primary

or synchronous disease; $n = 6$), four of patients had advanced disease at the time of examination, and two had progression during the follow-up. From patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) as a synchronous tumor ($n = 4$), three had complete re-

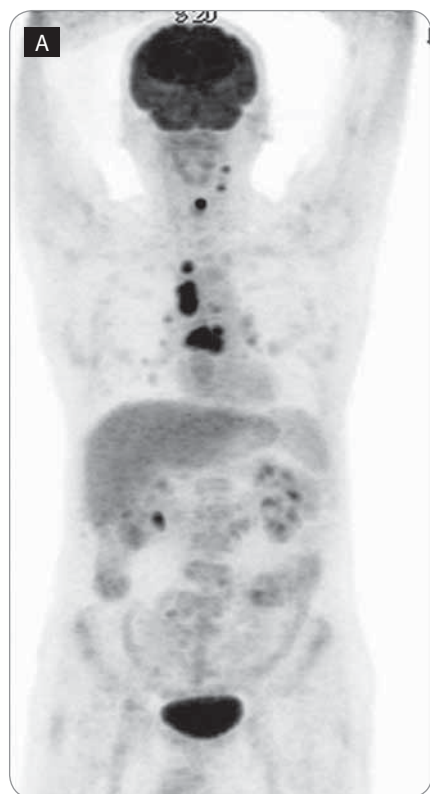


Fig. 1A. Coronal maximum-intensity-projection (MIP) PET.

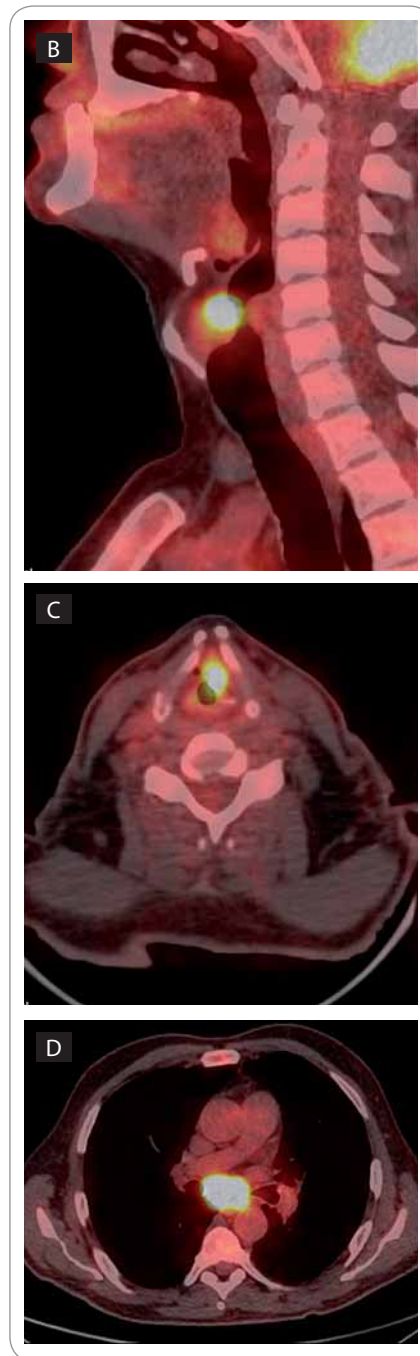


Fig. 1B–D. Sagittal and axial PET/CT image.



Fig. 1E–G. Eight months later on the follow-up PET/CT.

sponse after therapy which was planned for both tumors. The patient with ovarian carcinoma synchronously detected with breast cancer had stable disease after change of management. In four patients, the management was changed in order to include surgery and radiotherapy, or surgery and chemotherapy for the synchronous tumor. The follow-up examinations demonstrated favorable outcome.

Case 1

A 65-year old male after extirpation of small-cell variant of neuroendocrine tumor (NET) in anorectal region

PET/CT was indicated for restaging. Coronal maximum-intensity-projection (MIP) PET image (Fig. 1A), sagittal and axial PET/CT image demonstrate asymmetry of the larynx with increased FDG uptake in the left part SUV max 11.5 (Fig. 1B–D). Increased metabolism is present in enlarged neck, paratracheal, precarinal and subcarinal, aortopulmonary and both hilar lymphonodes. There was a suspicion of another primary tumor of the larynx with dissemination into the neck, mediastinal and hilar lymphonodes. The patient had histologic verification and both radiotherapy of the laryngeal carcinoma and chemotherapy were applied. Eight months later on the follow-up PET/CT, there was a complete response to the applied treatment (Fig. 1E–G).

Case 2

A 66-year old male with diagnosed cancer of the left lung after left upper lobectomy, recurrence, chemotherapy and treatment with cyber knife (Fig. 2A–E)

PET/CT helps to differentiate postoperative and radiation fibrosis of the left lung from recurrence what is impossible only on CT. Both adrenals appear normal. There is a liver metastasis and enlarged abdominal retroperitoneal and perigastric lymphonodes with increase FDG uptake. On PET/CT there is a suspicion of another primary tumor with origin of sigmoid colon which was histologically proven (Fig. 2E).

Discussion

Synchronous malignancies could change the patients' prognosis. According to



Fig. 2A. Coronal PET/CT.

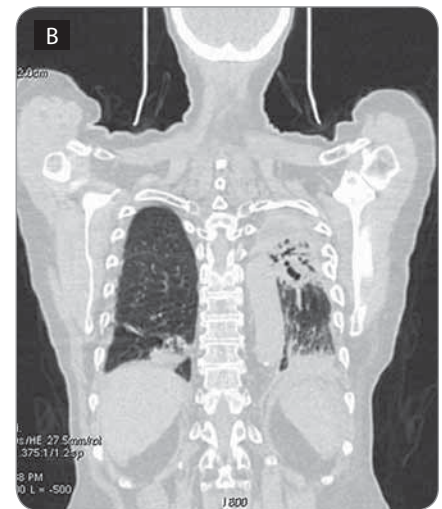


Fig. 2B. Coronal CT image (lung window).

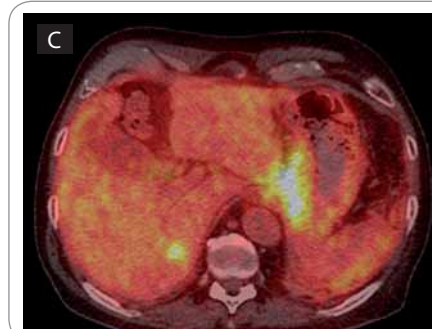
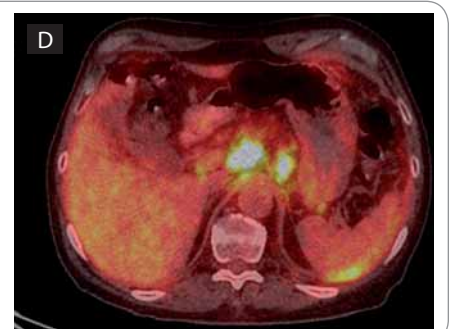


Fig. 2C, D. Axial PET/CT.



publications, synchronous tumors in the „aerodigestive area“ are a well-known phenomenon that has been explained by the concept of „field cancerization“ [1–6]. The mucous epithelium of the head and neck, lung, and esophagus is exposed to common carcinogenic agents, such as tobacco and alcohol which promote carcinogenesis [7]. Published data about incidence of synchronous cancers concern mainly patients with esophageal cancer [8,9]. Frequently reported sites of synchronous tumors are head and neck, stomach, lung, and urinary bladder [10,11]. FDG/PET is reported to be good in detection of occult head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) and lung carcinomas, as were the most of synchronous malignancies detected in this study. In this study, they were frequently related to colorectal tumors (in 4/11 cases, 36%). The co-morbidity of lung carcinoma and breast carcinoma was also frequent, without relationship to the site of performed radiotherapy.



Fig. 2E. Sagittal PET/CT image.

According to literature, FDG-PET is more successful than conventional evaluation [12–19] for HNSCC. The sensitivity of PET was reported to be 10–60% [20], and high even for patients with negative physical and MRI examination [21]. In the early-stage of the disease, 80% of the patients have good prognosis after definitive locoregional

treatment. For patients with advanced stage, the identification of the tumor site is important to guide the resection and to limit the extent of radiotherapy. This improves the locoregional control and overall survival [22,23]. In our patients with incidentally detected HNSCC, the follow-up demonstrated good results from the management of the synchronous tumor. For the ovarian cancer detected incidentally, the follow-up of nine months demonstrated also neither relapse, nor dissemination of the disease.

Conclusion

Knowing the pattern of dissemination of tumors, some of the detected lesions and pathological findings can be addressed to other primary tumor, what can significantly influence management of the patient. The rate of the detected synchronous malignancies is not high, but the careful interpretation, observation and histological confirmation can influence the patients' management and prognosis.

References

1. Poon RT, Law SY, Chu KM et al. Multiple primary cancers in esophageal squamous cell carcinoma: incidence and implications. *Ann Thorac Surg* 1998; 65(6): 1529–1534.
2. Van Rees BP, Cleton-Jansen AM, Cense HA et al. Molecular evidence of field cancerization in a patient with 7 tu-

mors of the aerodigestive tract. *Hum Pathol* 2000; 31(2): 269–271.

3. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC et al. Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(6): 703–707.
4. Keyes JW Jr, Chen MY, Watson NE Jr et al. FDG PET evaluation of head and neck cancer: value of imaging the thorax. *Head Neck* 2000; 22(2): 105–110.
5. Perlow A, Bui C, Shreve P et al. High incidence of chest malignancy detected by FDG PET in patients suspected of recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28(5): 704–709.
6. Quon A, Fischbein NJ, McDougal IR et al. Clinical role of 18F-FDG PET/CT in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2007; 48 (Suppl 1): 58S–67S.
7. Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 2004; 108(5): 741–749.
8. Kagei K, Hosokawa M, Shirato H et al. Efficacy of intense screening and treatment for synchronous second primary cancers in patients with esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32(4): 120–127.
9. Voormolen MH, Van Deelen RA, Tilanus HW et al. Esophageal carcinoma and multiple primary tumors. *Dis Esophagus* 1995; 8: 218–221.
10. Kumagai Y, Kawano T, Nakajima Y et al. Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma. *Surg Today* 2001; 31(10): 872–876.
11. Nagasawa S, Onda M, Sasajima K et al. Multiple primary malignant neoplasms in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2000; 13(3): 226–230.
12. Kole A, Nieweg O, Pruim J et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82(6): 1160–1166.
13. Johansen J, Eigtved A, Buchwald C et al. Implication of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study. *Laryngoscope* 2002; 112(11): 2009–2014.
14. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M et al. 2[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123(3): 294–301.
15. Aassar OS, Fischbein NJ, Caputo GR et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999; 210(1): 177–181.
16. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004; 101(11): 2641–2649.
17. Johansen J, Buus S, Loft A et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor: results from the DA-HANCA-13 study. *Head Neck* 2008; 30(4): 471–478.
18. Nassenstein K, Veit-Haibach P, Stergar H et al. Cervical lymph node metastases of unknown origin: primary tumor detection with whole-body positron emission tomography/computed tomography. *Acta Radiol* 2007; 48(10): 1101–1108.
19. Miller F, Karnad A, Eng T et al. Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck* 2008; 30(1): 28–34.
20. Schoder H, Yeung HW. Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004; 34(3): 180–197.
21. Menda Y, Graham MM. Update on 18F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging of squamous head and neck cancers. *Semin Nucl Med* 2005; 35(4): 214–219.
22. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1937–1944.
23. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1945–1952.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 17. 6. 2014 v Hradci Králové naleznete na www.linkos.cz.

Paraneoplastická vaskulitída u pacientky s karcinómom krčku maternice

Paraneoplastic Vasculitis in a Patient with Cervical Cancer

Kohútek F.¹, Rosík A.¹, Izák N.², Tamášová M.³, Bystrický B.¹

¹ Onkologické oddelenie, FN Trenčín, Slovensko

² Magnetická rezonancia FUTURUM s.r.o., Trenčín, Slovensko

³ Klinika pneumológie a ftizeológie LF UK a UN Bratislava, Slovensko

Súhrn

Východiská: Paraneoplastické syndrómy často predchádzajú diagnózu malignity. Ich včasná diagnostika môže viesť ku skorému rozpoznaní okultného karcinómu ešte v kuratívnom štádiu. Diferenciálna diagnostika zriedkavej paraneoplastickej vaskulitídy vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu medzi internistami-reumatológmi, rádiologmi a onkológmi. **Prípad:** 41-ročná pacientka s karcinómom cervixu uteru IVB štádium (paraaortálna lymfadenopatia) s klinickými i rádiologickými známkami akútnej vaskulitídy bola prijatá na naše oddelenie k onkologickej liečbe. Začalo sa s chemorádioterapiou, súčasne bola podávaná kortikoterapia. Počas liečby sme pozorovali zmiernenie príznakov vaskulitídy. Pri ďalších dispenzárných kontrolách sa stav pacientky viac nezlepšoval, čo nás viedlo k podozreniu relapsu malígneho ochorenia, ktoré sa potvrdilo CT vyšetrením. Zahájená paliatívna chemoterapia však nepriniesla očakávaný efekt a kvôli zhoršujúcemu sa výkonnostnému stavu bola ukončená. **Záver:** Aktivita vaskulitídy bola u našej pacientky pomerne úzko spojená s aktivitou malígneho ochorenia. Rozpoznanie paraneoplastického syndrómu má význam nielen v diagnostike malignity, ale aj počas dispenzárných kontrol.

Kľúčová slová

karcinóm krčka maternice – paraneoplastický syndróm – vaskulitída – angiografia

Summary

Background: Paraneoplastic syndromes precede the diagnosis of malignancy. Early detection of paraneoplastic syndrome may lead to detection of malignancy in its early and potentially curable stage. Differential diagnostic process of rare paraneoplastic vasculitis requires multidisciplinary cooperation between rheumatologists, radiologists and oncologists. **Case:** 41-year-old female patient with cervical cancer in stage IVB (paraaortic lymphadenopathy) and clinical symptoms of acute vasculitis was admitted to our ward for oncological treatment. Chemoradiotherapy was initiated concurrently with corticotherapy. During the treatment we observed alleviation of vasculitis-related symptoms. Ongoing follow-up, however, brought no further improvement in vasculitis-related symptoms. This led us to suspicion of recurrence, confirmed on CT scan. Palliative chemotherapy was without any effect and due to worsening performance status was terminated. **Conclusion:** The activity of vasculitis was closely associated with the activity of primary malignant disease. Early recognition of paraneoplastic syndrome may contribute not only to diagnosis of malignancy, but is helpful during follow-up of these patients.

Key words

cervical cancer – paraneoplastic syndrome – vasculitis – angiography

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

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

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

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



MUDr. Filip Kohútek
Onkologické oddelenie
FN Trenčín
Legionárska 28
911 01 Trenčín
Slovensko
e-mail: filip.kohutek@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 14. 6. 2014

Přijato/Accepted: 6. 7. 2014

Úvod

Paraneoplastický syndróm je syndróm asociovaný s prítomnosťou malígneho ochorenia. Ide o súbor príznakov, ktoré sú spôsobené produktmi, ktoré nádor uvoľňuje do cirkulácie alebo sú spôsobené reakciou imunitného systému pacienta na prítomnosť malígneho ochorenia. Paraneoplastické syndrómy rozdeľujeme podľa lokality manifestácie na: hematologické, endokrinné, vaskulárne, neurologické a neuromuskulárne, reumatologické, očné, kožné a ďalšie, menej časté. Zvláštnu kapitolu predstavujú nešpecifické systémové prejavy malígneho ochorenia (paraneoplastický syndróm v širšom slova zmysle) ako je horúčka, anorexia a kachexia [1].

Vaskulitídy predstavujú heterogénnu skupinu chorôb, charakterizovanú zápalovou infiltráciou a nekrozou cievnej steny. Primárne vaskulitídy sa delia podľa Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) na tri skupiny, postihujúce veľké, stredné a malé cievy [2]. Sú buď mediované bunkami, alebo depozitmi imunokomplexov v bunečnej stene. Sekundárne vaskulitídy rozdeľujeme na infekčné, resp. parainfekčné, vaskulitídy pri systémových ochoreniach spojivového tkaniva, vaskulitídy navodené liekmi, sekundárne vaskulitídy pri zmiešanej esenciálnej kryoglobulinémii, posttransplantačné vaskulitídy, pseudovaskulitický syndróm a paraneoplastické vaskulitídy.

Paraneoplastické vaskulitídy sprevádzajú pomerne často hematologické malignity. U solídnych nádorov je ich manifestácia menej častá. Prebiehajú spravidla ako vaskulitídy malých ciev s charakteristickými kožnými prejavmi ako sú purpura alebo žihľavka, ale popísané sú aj prípady sekundárnych vaskulitíd stredných a veľkých ciev. U paraneoplastických vaskulitíd obvykle chýbajú laboratórne známky primárnych foriem ako napr. prítomnosť autoprotilátok alebo chladových protilátok. Aktivita vaskulitídy pomerne presne koreluje so základným malígnym ochorením; jeho liečba vedie k zmierneniu priebehu vaskulitídy a k zníženiu frekvencie relapsov. Štúdia Solans-Laqué et al študovala na súbore 15 pacientov vývoj aktivity vaskulitídy pri liečbe základného malígneho ochorenia. U trinástich pa-

cientov sledovali konkordanciu aktivity vaskulitídy a základného malígneho ochorenia pri progresii ochorenia a stabilizácii vplyvom liečby [3].

Diagnostika

Diagnostický proces má u sekundárnej vaskulitídy dve zložky: prvou je stanovenie diagnózy vaskulitídy, druhou je detekcia malígneho ochorenia ako primárneho etiologického agens vaskulitídy. Rozvoj vaskulitídy môže predchádzať rozvoju klinicky manifestného malígneho ochorenia aj o niekoľko týždňov až mesiacov, čím môže viesť k pátraniu po malignite. Vaskulitída sa môže tiež manifestovať súbežne s malígnym ochorením alebo môže komplikovať už diagnostikované malígne ochorenie.

Diagnostika vaskulitídy sa opiera o anamnézu, fyzikálne vyšetrenie, vyšetrenie krvi a moču, zobrazovacie metódy a biopsiu postihnutého tkaniva.

Rozsah a zameranie fyzikálneho vyšetrenia sa líši u jednotlivých pacientov podľa rozsahu postihnutia orgánov a orgánových systémov.

Vaskulitídu často sprevádzajú mnohé mimikry, aj iné ochorenia majú podobné prejavy, ale vyžadujú odlišný liečebný prístup, preto je veľmi dôležité vylúčiť iné príčiny zápalu cievnej steny.

V krvnom obraze registrujeme často anémiu, zmenu počtu leukocytov. Zvýšená sedimentácia a elevácia C-reaktívneho proteínu poukazujú na zápalovú aktivitu. V imunologickom vyšetrení môžeme zachytiť protilátky ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies – protilátky proti cytoplazme neutrofilov). Pozitívne môžu byť odbery na ANA (antinuclear antibodies – protilátky proti jadru), anti-ds-DNA (anti-double stranded DNA – protilátky proti dvojvláknovej DNA) cirkulujúce imunokomplexy, stanovenie zložiek komplementu C3 a C4, stanovenie hladín podtypov imunoglobulínov a elektroforéza bielkovín. HLA typizácia môže byť pozitívna na genotyp B27. Tieto odbery sú však špecifické pre iné imunitne podmienené ochorenia a u pacienta nás môžu viesť k primárnej príčine vaskulitídy. V diferenciálnej diagnostike rozvahe je nutné myslieť aj na možný parainfekčný pôvod a na paraneoplastický pôvod ochorenia. Pri ob-

ličkovom poškodení detekujeme erytrocytúriu, proteinúriu (selektivita závisí od stupňa postihnutia) a hematúriu (podľa stupňa postihnutia mikroskopickú alebo makroskopickú) [4].

Úloha diagnostických zobrazovacích metód v diagnostike vaskulitídy

Moderné zobrazovacie metódy dokážu významnou mierou prispieť k diagnostike primárnej a aj sekundárnej vaskulitídy. Zo zobrazovacích vyšetrovacích metód využívame sonografiu, CT, MRI a angiografiu. Angiogram môže byť „normálny“ vo viac ako tretine prípadov potvrdených biopsiou.

Magnetická rezonancia, včítane difúzneho váženia, gradientných sekvencií a MRI angiografia (MRI AG) je metódou voľby pri diagnostike a sledovaní vaskulitídy v CNS.

Určiť etiológiu len na základe morfológických zmien v MRI obraze nie je možné. Prejavy vaskulitídy sú rôznorodé. Dochádza ku vzniku neostro ohraničených lézií (v T2 váženíach hyperintenzívnych, v T1 hypointenzívnych), postihujúcich najčastejšie kortex a subkortikálnu bielu hmotu. Môžu postihovať aj hlbokú bielu hmotu, štruktúry hlbokoj šedej hmoty a cerebelum. Lézie nekorešpondujú s vaskulárnymi teritóriami. V MRI AG sa znázorňuje ružencovitý vzhľad artérií, tzv. „beading“, segmentárne stenózy, napriamenie, resp. „kinking“ artérií, popisovaný je aj fenomén „pruning“, resp. „tree-in-bud“. Zlatým štandardom je však digitálna subtrakčná angiografia (DSA). Táto metóda dokáže totiž v subsekundových intervaloch (t.j. kinematograficky) zachytiť jednotlivé fázy angiogramu od včasnej arteriálnej po neskorú venóznú. Takto umožňuje presné posúdenie konkrétnych častí cievneho systému ešte s vyššou presnosťou ako je to u CT-angiografie a MRI-angiografie.

Zobrazovacie metódy ako CT umožnia zistiť lokalizáciu postihnutia orgánov a aj origo primárneho onkologického ochorenia.

Uvedené vyšetrenia väčšinou supponujú vaskulitídu, ale často iba poukazujú na postihnutý orgán alebo tkanivo. Samotnú diagnózu vaskulitídy potvrdzuje/vylučuje histologický nález z biop-

sie. Najčastejšie využívanou je biopsia kože, obličky, pľúc, nervu, temporálnej artérie. Nie vždy je však s ohľadom na lokalizáciu a celkový stav pacienta možná.

Terapia

Symptomatická terapia sekundárnej vaskulitídy sa v podstate nelíši od terapie primárnej vaskulitídy. Podľa guidelines Európskej ligy proti reumatizmu (European League Against Rheumatism – EULAR) z roku 2009 je liečbou prvej voľby vaskulitídy malých a stredných ciev kombinovaná terapia pozostávajúca z glukokortikoidov a cyklofosfamidu. Ako alternatívu cyklofosfamidu možno podať metotrexát. Pri rýchlo progredujúcom renálnom postihnutí je nutné zvážiť plazmaferézu. V udržiavacej terapii sa odporúča kombinovať nízka dávka glukokortikoidov a imunosupresívum (azathioprin, metotrexát, leflunomid alebo cyklofosamid) po dobu 18–24 mesiacov. Alternatívne postupy zahŕňajú podávanie imunoglobulínov i.v. či biologickú liečbu (skúša sa rituximab, infliximab, antitymocytárny globulín) [5].

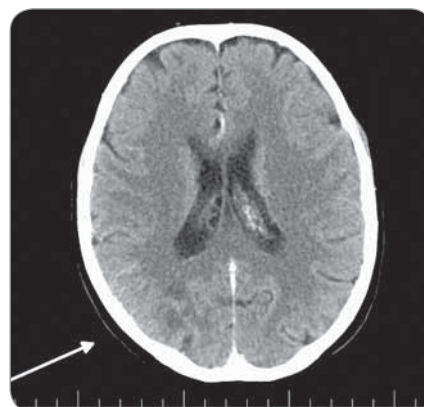
Kauzálna liečba sekundárnej vaskulitídy spočíva v terapii základného ochorenia. Prezентujeme pacientku s karcinómom cervixu uteru T2aN1M1 (paraaortálna lymfadenopatia vpravo) IVB štádium. Podľa medzinárodných odporúčení NCCN (National Comprehensive Cancer Network) je pri takomto rozsahu ochorenia odporúčená rádioterapia s rozšíreným poľom ožarovania (extended-field radiotherapy) kombinovaná s brachyterapiou a chemoterapiou na báze platinového derivátu [6].

Prípad

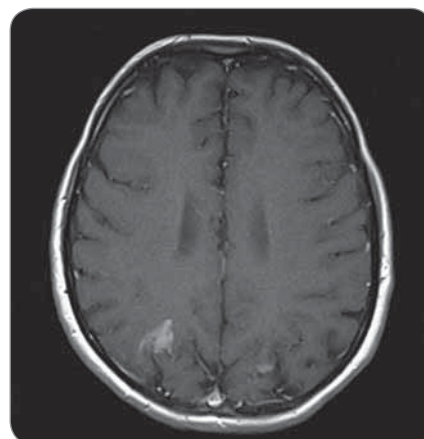
Štyridsaťjedenročná pacientka bez významného predchorobia bola prijatá pre kolaps, vertigo, diplopiu a cefaleu na JIS Neurologického oddelenia. Fyzikálne vyšetrenie pacientky bolo bez nálezu kožných zmien. Bolo realizované vstupné CT vyšetrenie mozgu s nálezom kortikálnej ischemie temporooccipitálne vpravo (obr. 1). Doplnené USG karotických artérií bolo bez nálezu aterosklerotického postihnutia, následná MRI AG mozgu preukázala obraz akútneho ischemie supra- aj infratentoriálne

vs pri sekundárnej vaskulitíde (obr. 2, 3). Pre bolesti na hrudníku bolo realizované EKG vyšetrenie s nálezom ischemických zmien inferolaterálne, s pozitívou kardiošpecifických markerov. Echokardiografické vyšetrenie odhalilo hypokinézu inferolaterálne a mitrálnou regurgitáciu III. stupňa. Pacientke bola podávaná duálna antiagregačná a antikoagulačná liečba, vzhľadom na absenciu známk srdcového zlyhania bola pridaná aj malá dávka β -blokátora. V rámci diferenciálnej diagnostiky akútneho koronárneho syndrómu bola u pacientky realizovaná CT-koronarografia – bez nálezu stenózy v oblasti koronárneho riečiska. Počas liečby pacientka udávala postupné zhoršovanie zraku. Oftalmológ po vyšetrení pacientky konštatoval nález refrakčnej vady, ktorej závažnosť ale nevysvetľovala tak výrazný pokles zrakovej ostroty. Postupne dochádzalo k rozvoju spastickej kvadruparézy. Na kontrolnom MRI vyšetrení mozgu sme zistili výraznú progresiu postihnutia mozgu na podklade vaskulitídy s významným poškodením zrakového kortexu.

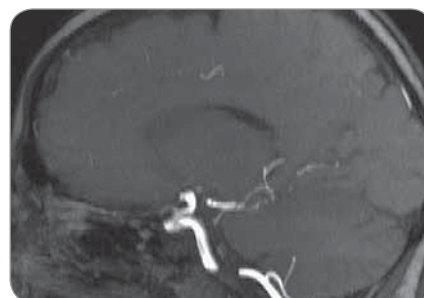
Odbery na antifosfolipidové, ANCA a ANA protilátky boli negatívne. Cirkulujúce imunokomplexy, stanovenie zložiek komplementu C3 a C4, stanovenie hladín podtried imunoglobulínov a elektroforéza bielkovín boli v norme. Hladina antistreptolýzínu O bola signifikantne zvýšená, výtery z hrdla, nosu, kultivačné vyšetrenie moču a hemokultúra boli negatívne. Rovnako boli negatívne aj sérologické vyšetrenia na chlamýdie, mykoplazmy, borrelie, yersinie, ďalej boli negatívne odbory na vírusy hepatitídy B a C, vírus HIV a taktiež screeningové vyšetrenie syfilisu. Výrazne pozitívne však boli onkomarkery Ca 125 a Ca 19-9, pričom SCCA bolo v norme. Pre invazívitu biopstickkej diagnostiky na postihnutých orgánoch (mozog, koronárne cievy) histologizácia nebola realizovaná. Vzhľadom na opakovanú metroragiú mimo pravidelný menštruačný cyklus bola pacientka vyšetrená gynekológom, ktorý nachádza kontaktné krvácajúci exofyticky rastúci tumor cervixu uteru. Histologicky išlo o epidermoidný nerohovatejúci karcinóm, G2. Na základe klinického vyšetrenia a zobrazovacích metód bolo štádium choroby



Obr. 1. CT snímka s nálezom kortiko-subkortikálnej hypodenznej lézie parietookcipitálne vpravo s miernym mass efektom natívne s diskretným periférnym lineárnym enhancement.

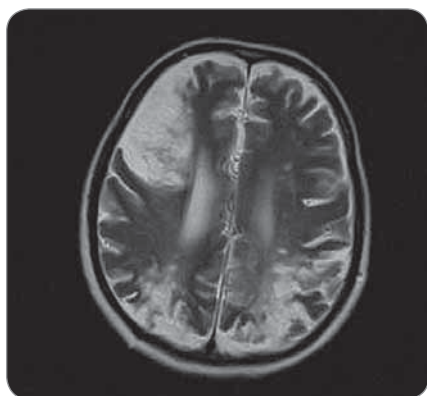


Obr. 2. MRI nález: kortiko-subkortikálne lézie, T1 hyperintenzívne v gyrus occipitalis superior a cuneus bilat., výrazne vpravo, diskretné v gyrus frontalis medius vľavo.



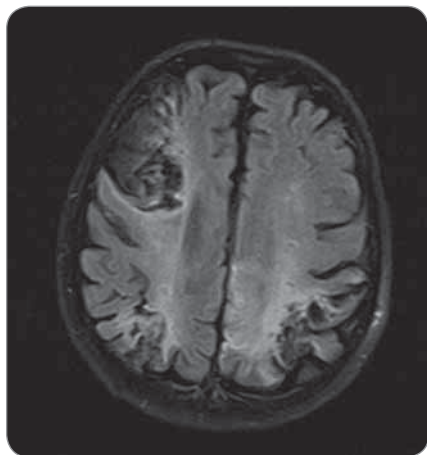
Obr. 3. Multiplicitné segmentárne stenózy na v priebehu a. cerebri posterior I.dx. na MRI-angiograme.

stanovené na T2aN1M1 (paraaortálna lymfadenopatia vpravo), IVB štádium. Po prezentácii na multidisciplinárnom onkologickom mítingu bola indiko-



Obr. 4. Kontrolné vyšetrenie.

MRI nálež progresie rozsahu ischemií v rozličných vaskulárnych teritóriách s prechodom do chronického štádia s tvorbou postmalatických kortiko-subkortikálnych defektov, ohraničené perifokálnou gliózou.



Obr. 5. Kontrolné vyšetrenie.

MRI nálež progresie rozsahu ischemií v rozličných vaskulárnych teritóriách s prechodom do chronického štádia s tvorbou postmalatických kortiko-subkortikálnych defektov, ohraničené perifokálnou gliózou.

vaná kombinovaná externá rádioterapia s brachyterapiou. Konkomitantne podávaná chemoterapia nebola u pacientky vzhľadom na celkový zlý stav podávaná. Súčasne so začatím rádioterapie začala aj terapia metylprednisolónom; podali sme trojdňový pulz v dávke 500 mg denne, následne sme pokračovali tri dni v podávaní dávky 80 mg. Po tejto liečbe došlo len k veľmi

miernemu zlepšeniu zraku a svalovej sily dolných končatín. Pokračovali sme v kortikoterapii prednisonom v dávke 60 mg denne a veľmi pozvoľna sme dávky znižovali. Pacientke bolo aplikovaná externá rádioterapia na oblasť malej panvy a paraaort. uzliny v dávke 46 Gy, súčasne bolo podaná brachyterapia v dávke šiestich frakcií po 5 Gy na bod A. V priebehu onkologickej terapie sa čiastočne lepší svalová sila dolných končatín (pacientka už v sprievode rehabilitačných pracovníkov prešla niekoľko krokov) a mierne sa zlepšuje zraková ostrosť. Opakované kontrolné EKG vyšetrenia boli s nálezom čiastočnej úpravy nálezu vo zvodoch aVF a V4-V6 (oploštenie negatívnych T vln v zmienovaných zvodoch). Pred prepustením pacientky sme na základe klinického vyšetrenia skonštatovali regresiu lokálneho nálezu o cca 25 %.

O tri mesiace po prepustení bola pacientka vyšetrená v rámci dispenzárnej starostlivosti. Fyzikálnym vyšetrením došlo k totálnej regresii nálezu (t.j. bez známk reziduálnej choroby) na cervixe, doplnený ster na cytologické vyšetrenie bol bez záchyty malígnych buniek. Pacientka subjektívne udávala nezlepšenie zraku oproti stavu pri prepustení z oddelenia, taktiež naďalej vyžadovala sprievod pri chôdzi. Na kontrolnom MRI bol nález progresie rozsahu defektov so zmenami, ktoré prechádzali do chronicity a s pretrváváním známk vaskulitídy (obr. 4, 5).

Realizovali sme re-stagingové CT vyšetrenie – s progresiou ochorenia v zmysle nárastu parailiakálnej a paraaortálnej lymfadenopatie, súčasne došlo k ďalšiemu vzostupu onkomarkerov CEA a Ca 19-9. Na multidisciplinárnom mítingu bolo preto rozhodnuté o začatí prvej línie paliatívnej chemoterapie v režime carboplatina, paclitaxel. Počas podávania chemoterapie sa klinický stav pacientky pomaly zhoršoval, bola pripútaná na lôžko s progresiou porúch zraku a reči. Po troch cykloch sme chemoterapiu pre celkové zhoršenie stavu a klinickú neefektivitu ukončili.

Záver

Sekundárna vaskulitída stredných a veľkých ciev ako sprievodný znak solídnych tumorov je zriedkavá. Diagnostika vyžaduje vysoko invazívny zákrok (napr. biopsia mozgového tkaniva u našej pacientky), od ktorej sa často upúšťa ak je potvrdená primárna malignita vyžadujúca onkologickú liečbu. Onkologická liečba u pacientov s paraneoplastickou vaskulitídou často vedie k zlepšeniu príznakov vaskulitídy, ktorej aktivita koreluje s aktivitou nádorového ochorenia. Agresívna onkologická liečba v plných dávkach u takýchto pacientov je však neraz náročná pre komplikácie navodené vaskulitídou alebo dlhotrvajúcou liečbou imunosupresívi.

V súlade s odbornou literatúrou, aj v našom prípade sme pozorovali prechodné zlepšenie vaskulitídy počas kombinovanej onkologickej liečby a liečby kortikosteroidmi. Opakované CT vyšetrenie potvrdilo naše obavy relapsu ochorenia v paraaortálnych a parailiakálnych uzlinách pri postupnom neurologickom zhoršovaní sa pacientky. Začatá paliatívna chemoterapia nepriniesla žiaden klinický benefit pacientke a bola ukončená pre výraznú klinickú progresiu (imobilita, kôrová slepota, mitrálna regurgitácia 4. stupňa).

Literatúra

1. Adam Z, Chlupová G et al. Systémové a paraneoplastické prejavy maligních onemocnění. Vnitř Lék 2007; 53(3): 253–285.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65(1): 1–11. doi: 10.1002/art.37715.
3. Solans-Lagué R1, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. J Rheumatol 2008; 35(2): 294–304.
4. Bečvář R, Rovenský J. Sekundárne vaskulitídy pri systémových ochoreniach spojivového tkaniva a poliekové vaskulitídy. Vaskulárna medicína 2010; 2(3): 120–126.
5. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68(3): 310–317. doi: 10.1136/ard.2008.088096.
6. NCCN.org [homepage on the Internet]. Clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2013 [cited 2013 Nov 1]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.

Akupunktura v léčbě symptomů onkologického onemocnění v západním světě

Acupuncture in the Treatment of Symptoms of Oncological Diseases in the Western World

Dymáčková R.¹, Sláma O.²

¹ Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Akupunktura je jednou z metod tradiční čínské medicíny (traditional Chinese medicine – TCM). V Asii jsou postupy TCM u onkologických pacientů používány v kombinaci s klasickou medicínou poměrně často. Postavení TCM v rámci hlavního proudu medicíny v Evropě a Severní Americe není jasně stanovené. V posledních letech proběhlo několik studií, které měly za úkol vědecky ověřit účinnost akupunktury v léčbě některých symptomů nádorového onemocnění a nežádoucích účinků onkologické léčby. Výsledky naznačují možnost léčebného efektu akupunktury u bolesti, nevolnosti, zvracení a xerostomie. Mezinárodní společnost integrativní onkologie formulovala i rámcová doporučení pro užití metod TCM u onkologických pacientů. V této oblasti je stále velký prostor pro další studie, které by mohly akupunktuře pomoci stát se významnou terapeutickou metodou i v našich podmínkách.

Klíčová slova

akupunktura – tradiční čínská medicína – onkologie – onkologický – nauzea – zvracení – bolest

Summary

Acupuncture is one of the methods of traditional Chinese Medicine (TCM). In Asia, methods of TCM are quite often used in oncological patients in combination with classical medicine. In Europe and North America, the position of the TCM is not so clear. In the last few years, some studies were done which were supposed to verify scientifically the effectiveness of acupuncture in the treatment of some symptoms in oncological patients and adverse effects of oncological treatment. Results of these studies indicate that acupuncture is effective in the treatment of pain, nausea, vomiting and xerostomia. The International Society of Integrative Oncology formulated some recommendations for using methods of TCM in oncological patients. In this field, there is still a lot of possibilities for further studies which could help acupuncture to become an important therapeutic method even in our region.

Key words

acupuncture – traditional Chinese Medicine – oncology – oncological – nausea – vomiting – pain

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

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

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

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



MUDr. Radana Dymáčková
Klinika radiační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
565 53 Brno
e-mail: r.dymackova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 27. 1. 2014

Přijato/Accepted: 15. 4. 2014

Postavení akupunktury v rámci tradiční čínské medicíny

Akupunktura je v Evropě nejčastěji využívanou metodou tradiční čínské medicíny (traditional Chinese medicine – TCM). Součástí TCM je kromě akupunktury také fyto terapie, dietetika, speciální cvičení a životospráva. Tyto metody vycházejí ze specifického pohledu na člověka, orgány, jejich funkce a vztahy a energie proudící tělem i mimo tělo. Tento pohled je diametrálně odlišný od klasického biomedicínského modelu.

Pokud tedy využíváme akupunkturu izolovaně, bez dalších navazujících technik a souvislostí, pracujeme v odlišném léčebném kontextu a výsledky takovéto léčby mohou být odlišné od možností, které poskytuje TCM jako celek. Domníváme se, že i přesto má akupunktura značné možnosti stát se významnou doplňkovou terapií k západní medicíně, a to např. v léčbě bolesti a dalších symptomů u pacientů v paliativní péči.

Akupunktura jako nejčastější metoda TCM u onkologických pacientů v Evropě

Je zajímavé, že v Evropě z metod TCM je to právě akupunktura, jejíž účinky jsou v léčbě onkologických pacientů zkoumány nejčastěji. V Asii je situace velmi odlišná. Studie z roku 2011 [1], která se zabývá čínským registrem pacientů onkologicky nemocných a jeho výstupy, ukazuje, že v Číně při terapii onkologických pacientů převažuje z naprosté většiny léčba bylinami (97,5 %), akupunktura je využívána pouze u menší části pacientů. Postupy klasické (euroamerické) medicíny a tradiční čínské medicíny kombinuje 63 % pacientů, 15 % se léčí pouze pomocí TCM. TCM je v Evropě používána převážně k léčbě symptomatické a léčbě nežádoucích účinků protinádorové léčby.

Jaká je evidence o účinnosti akupunktury při řešení symptomů onkologického onemocnění?

O akupunktuře jako způsobu léčby symptomů u onkologických pacientů bylo publikováno několik studií. Metodologie studií však není jednotná –

někteří autoři používají pro srovnání účinku akupunktury kontrolní rameno, jiné studie jsou pouze souborem kazuistik, bez kontrolního ramene. Interpretace výsledků může být dále komplikována tím, že při hodnocení účinnosti (zmírnění některých symptomů) jsou používány různé nástroje. Některé z nich nebyly validované a standardizované. Design publikovaných kontrolovaných klinických studií bývá různý. Například ve studiích hodnotících efekt akupunktury v terapii bolesti bývají ve studovaném rameni pacienti léčeni buď pouze akupunkturou, nebo akupunkturou kombinovanou s terapií analgetiky, v závislosti na intenzitě bolesti. V kontrolním rameni pak mohou být pacienti léčeni standardní medikamentózní léčbou nebo jsou u pacientů používány aplikace jehel do „neakupunkturních“ bodů či nepenetrující jehly.

V pilotní studii ve Velké Británii [2] zkoušeli efekt akupunktury v léčbě bolesti při metastatickém procesu kostí. Do studie byli zařazeni pacienti s kostní nádorovou bolestí, kteří měli předpokládanou délku přežití nad tři měsíce a kteří neměli předchozí zkušenost s akupunkturou. Jejich dosavadní analgetická léčba nebyla nijak upravována. Akupunktura byla prováděna do nejméně čtyř akupunkturních bodů – body byly vybírány dle lokalizace bolesti, jehly byly ponechány v místě vpichu 20 minut. Bolest na 10bodové škále bolesti byla hodnocena před zahájením akupunktury, 10 minut po ukončení akupunktury, 48 hodin po ukončení akupunktury. Před zahájením akupunktury byla hodnota bolestivosti průměrně 4,3, během akupunktury a 10 minut po akupunktuře 0,8 a dva dny po akupunktuře 3,2. Všichni pacienti v této pilotní studii měli benefit z terapie akupunkturou. Do studie bylo zařazeno 12 pacientů, nakonec ji dokončilo pouze pět pacientů, ostatní pacienti z důvodu progresu choroby studii nemohli dokončit.

Randomizovaná kontrolovaná studie z roku 2010 [3] se zabývala použitím akupunktury na bolest a dysfagii u pacientů po krční discektomii. Do studie bylo zařazeno 58 pacientů, byli rozděleni na dvě skupiny:

1. Skupina AS – léčena akupunkturou.

2. Skupina MS – léčena běžnou terapií (analgetika, fyzioterapie, antirevmatika).

Akupunktura u pacientů byla prováděna 1krát týdně po čtyři týdny, po dobu 30 minut. Hodnotila se bolest pomocí klasického bodového žebříčku bolesti, xerostomie pomocí Xerostomia inventory (XI, 11 otázek) a bolesti ramenou pomocí Constant Murley score (CM score). Výsledky ukázaly, že u pacientů v 1. skupině (léčení akupunkturou) nastalo zlepšení bolesti dle CM score o 14 %, u pacientů v kontrolní skupině pouze o 1,5 %. Při hodnocení xerostomie dle XI byl u pacientů zaznamenán pokles potíží – u 1. skupiny o 7 %, u 2. skupiny pouze o 1,5 %. Při hodnocení bolesti na škále bolesti byl také zaznamenán signifikantně významný rozdíl – u pacientů 1. skupiny byl pokles bolesti o 20 %, u pacientů 2. skupiny pouze 1 %. Do této studie byli zahrnuti i pacienti 39 měsíců po operaci. Také tito pacienti měli lepší výsledky v rameni léčeném akupunkturou.

Ve studii z Číny z roku 2008 [4] byli pacienti s pokročilým stadiem nádoru trpící bolesti rozděleni do tří skupin podle intenzity bolesti. Každá skupina byla rozdělena dále na podskupinu léčenou akupunkturou (bylo používáno 3–5 akupunkturních bodů) a podskupinu, která byla léčena klasickými analgetiky podle žebříčku WHO (slabá bolest – aspirin, střední bolest – kodein, silná bolest – morfin). Skupina pacientů léčených klasickými analgetiky měla bolest uspokojivě kontrolovanou v 87,5 %. Skupina pacientů léčených samostatnou akupunkturou bez analgetické medikamentózní léčby měla bolest uspokojivě kontrolovanou v 94,1 %. Navíc pacienti této skupiny neměli nežádoucí účinky související s terapií klasickými analgetiky.

Ve švédské randomizované kontrolované studii [5] byl hodnocen efekt akupunktury v léčbě nevolnosti a zvracení navozených radioterapií. Studie byla zaslepená, bylo do ní zařazeno 215 pacientů. Pacienti 1. skupiny (109 pacientů) byli léčeni akupunkturou do pravých akupunkturních bodů, pacientům 2. skupiny (106 pacientů) byla prováděna „akupunktura“ nepenetrujícími jehlami. Akupunktura byla prováděna 30 minut, v prvních dvou týdnech ra-

diaterapie 3krát týdně, dále 2krát týdně po celou dobu radioterapie. U všech pacientů byl používán standardizovaný antiemetický bod PC6, a to bilaterálně. Pacienti každé ráno během radioterapie a čtyři týdny po jejím ukončení vyplnili dotazník týkající se nauzey a zvracení v posledních 24 hodinách, hodnotili nauzeu a zvracení na bodové škále. V rameni s pravou akupunkturou trpělo nauzeou 70 % pacientů, zvracením 25 % pacientů ze 103. V kontrolním rameni s nepravou akupunkturou trpělo nauzeou 62 % pacientů, zvracením 28 % pacientů ze 102. Průměrná délka trvání potíží byla v rameni s akupunkturou 10,4 dne, v kontrolním rameni 8,7 dne. Rozdíl mezi oběma rameny nedosáhl statistické významnosti. Autoři uvažovali o tom, že výsledek mohl být ovlivněn skutečností, že všichni tito pacienti měli pozitivní zkušenosti s akupunkturou již před zařazením do studie.

V jiné švédské studii [6] byl hodnocen efekt akupunktury u pacientů v paliativní péči, kteří trpěli chronickou nauzeou. Do studie bylo zařazeno 16 pacientů, z toho čtyři pacienti, kteří při předchozí onkologické léčbě trpěli nekontrolovatelnou nauzeou se zvracením a měli podstoupit další cyklus léčby, a 12 pacientů s probíhající chemoterapií, nauzeou právě trpící. Jeden pacient studii nedokončil. Pacienti absolvovali během tří týdnů probíhajícího cyklu chemoterapie 10 sezení, kdy byla provedena akupunktura a kdy stejně jako v předchozí studii byl použit bod PC6, a to bilaterálně. Na bodové stupnici pacienti hodnotili nauzeu a zvracení, také byl sledován vztah nauzey s bolestí a obštipací. Tři ze čtyř pacientů, kteří v předchozím cyklu chemoterapie trpěli nekontrolovatelnou nauzeou, zůstali bez nauzey po dalším cyklu léčby při akupunkturní léčbě. U ostatních pacientů, těch, co zrovna nauzeou trpěli, byla po akupunktuře na číselné stupnici nauzea hodnocena jako signifikantně nižší. Ve studii nebyl prokázán vztah mezi nauzeou, bolestí a obštipací. Tato studie ukázala, že pro pacienty s pokročilým nádorovým onemocněním by akupunktura jako léčebná modalita mohla mít význam jak u pacientů právě

trpících nauzeou, tak jako prevence při probíhající chemoterapii.

Doporučení Society of Integrative Oncology

Mezinárodní společnost integrativní onkologie (Society of Integrative Oncology – SIO) je společnost sdružující zdravotní pracoviště a výzkumné skupiny. Společnost formulovala rámcová doporučení pro užití metod TCM u onkologických pacientů. SIO doporučuje používat akupunkturu v onkologii pouze v určitých případech. Nedoporučuje ji používat jako protinádorovou modalitu, ale pouze jako podpůrnou terapii. Dle SIO může mít akupunktura své místo v léčbě bolesti, pokud je bolest nedostatečně ovlivnitelná analgetiky nebo pokud pacient trpí závažnými nežádoucími účinky analgetik. Další možnou indikací akupunktury je špatně kontrolovatelná nauzea a zvracení po chemoterapii nebo klinicky signifikantní nežádoucí účinky antiemetické terapie. Další možnou indikací akupunktury je řešení neuropatie a xerostomie, v posledních letech byly o této problematice publikovány studie, jejichž výsledky jsou zatím pozitivní [18]. Společnost integrativní onkologie nedoporučuje používat akupunkturu, pokud má pacient krvácivé sklony.

Závěr

Výsledky výše uvedených studií naznačují, že užití akupunktury v symptomatické terapii může být pro pacienty prospěšné. Pacienti, kteří byli současně s onkologickou terapií léčeni i akupunkturou, vykazovali v některých případech výraznější ústup bolesti a nevolnosti, a tím i lepší kvalitu života. Analýza dat a pramenů naznačuje, že by se akupunktura v budoucnu mohla stát jednou z důležitých metod komplexní podpůrné péče v onkologii i v evropských podmínkách. V této oblasti je stále velký prostor pro další studie, které by mohly akupunktuře pomoci stát se významnou terapeutickou metodou i v našich podmínkách. V Hradci Králové má již v brzké době vzniknout v prostorách státní fakultní nemocnice první klinika tradiční čínské medicíny, která se má zabývat hlavně léčbou bolesti, a to i u onkologických pacientů.

Literatura

1. Liu J, Li X, Liu J et al. Traditional Chinese medicine in cancer care: a review of case reports published in Chinese literature. *Forsch Komplementmed* 2011; 18(5): 257–263. doi: 10.1159/000333065.
2. Paley CA, Johnson MI. Acupuncture for cancer-induced bone pain: a pilot study. *Acupunct Med* 2011; 29(1): 71–73. doi: 10.1136/aim.2010.003087.
3. Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE et al. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(15): 2565–2570. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9860.
4. Chen ZJ, Guo YP, Wu ZC. Observation on the therapeutic effect of acupuncture at pain points on cancer pain. *Zhongguo Zhen Jiu* 2008; 28(4): 251–253.
5. Enblom A, Johnsson A, Hammar M et al. Acupuncture compared with placebo acupuncture in radiotherapy-induced nausea – a randomized controlled study. *Ann Oncol* 2012; 23(5): 1353–1361. doi: 10.1093/annonc/mdr402.
6. Nystrom E, Ridderstrom G, Leffler AS. Manual acupuncture as an adjunctive treatment of nausea in patients with cancer in palliative care – a prospective, observational pilot study. *Acupunct Med* 2008; 26(1): 27–32.
7. Choi TY, Lee MS, Kim TH et al. Acupuncture for the treatment of cancer pain: a systematic review of randomised clinical trials. *Support Care Cancer* 2012; 20(6): 1147–1158. doi: 10.1007/s00520-012-1432-9.
8. Deng GE, Cassileth BR, Cohen L et al. Integrative Oncology Practice Guidelines. *J Soc Integr Oncol* 2007; 5(2): 65–84.
9. Donald GK, Tobin I, Stringer J. Evaluation of acupuncture in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Acupunct Med* 2011; 29(3): 230–233. doi: 10.1136/acupmed.2011.010025.
10. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD002285.
11. Hopkins Hollis AS. Acupuncture as a treatment modality for the management of cancer pain: the state of the science. *Oncol Nurs Forum* 2010; 37(5): E344–E348. doi: 10.1188/10.ONFE344-E348.
12. Johnstone PA. Acupuncture as cancer symptom therapy: what a difference a decade makes. *J Acupunct Meridian Stud* 2011; 4(4): 209–213. doi: 10.1016/j.jams.2011.09.011.
13. Lu W, Rosenthal DS. Acupuncture for cancer pain and related symptoms. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17(3): 321. doi: 10.1007/s11916-013-0321-3.
14. McQuade JL, Meng Z, Chen Z et al. Utilization of attitudes towards traditional Chinese medicine therapies in a Chinese cancer hospital: a survey of patients and physicians. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 504507. doi: 10.1155/2012/504507.
15. O'Regan D, Filshie J. Acupuncture and cancer. *Auton Neurosci* 2010; 157(1–2): 96–100. doi: 10.1016/j.autneu.2010.05.001.
16. Paley CA, Johnson MI, Bennett MI. Should physiotherapists use acupuncture for treating patients with cancer-induced bone pain? A discussion paper. *Physiotherapy* 2001; 97(3): 256–263. doi: 10.1016/j.physio.2010.08.008.
17. Running A, Seright T. Integrative oncology: managing cancer pain with complementary and alternative therapies. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16(4): 325–331. doi: 10.1007/s11916-012-0275-x.
18. Bao T, Ye X, Skinner J et al. The analgesic effect of magnetic acupressure in cancer patients undergoing bone marrow aspiration and biopsy: a randomized, blinded, controlled trial. *J Pain Symptom Manager* 2011; 41(6): 995–1002. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.012.

Dendritic Cell Vaccines Against Non-small Cell Lung Cancer – an Emerging Therapeutic Alternative

Dendritické buněčné vakcíny proti nemalobuněčnému karcinomu plic – nová terapeutická alternativa

Mendoza L.

INC Research, Prague, Czech Republic

Summary

Many clinical trials have been carried out or are in progress to assess the therapeutic potential of dendritic cell-based vaccines on cancer patients. Herewith, we describe the clinical trials of non-small cell lung cancer (NSCLC) published in the literature. Although the number of clinical trials and NSCLC patients enrolled in these studies is small, it is possible to conclude that the administration of dendritic cells (DCs) by any route is safe and that a clinical benefit after their administration can be observed. These initial results encourage continued investigation in clinical trials into the benefit of DCs along with different strategies to enhance their immune response in this deadly disease.

Key words

dendritic cells – non-small cell lung cancer – cancer – immunotherapy

Souhrn

Řada klinických studií byla realizována nebo v současnosti probíhá s cílem ověřit terapeutický potenciál vakcín na bázi dendritických buněk (dendritic cell – DC) u pacientů se zhoubnými nádory. V tomto sdělení se zabýváme publikovanými výsledky uvedených klinických studií u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). Přestože se nejedná o velké počty studií a i počet zařazených pacientů je limitovaný, z dosažených výsledků je možné dojít k závěru, že podávání DC, a to jakýmkoliv způsobem, je bezpečné, a že existují pacienti, u kterých byl po aplikaci pozorován klinický přínos. Tyto počáteční výsledky podporují pokračování výzkumu s DC, v rámci kterého jsou testovány různé strategie použití DC, které by vedly k co největší imunitní odpovědi proti tomuto smrtelnému onemocnění.

Klíčová slova

dendritické buňky – nemalobuněčný karcinom plic – zhoubné novotvary – imunoterapie

The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

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

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



Luis Mendoza, MD, PhD

INC Research

Zeleny pruh 1560/99

140 64 Prague

Czech Republic

e-mail: Lmendoza@incresearch.com

Submitted/Obdrženo: 15. 3. 2014

Accepted/Přijato: 7. 6. 2014

Lung cancer is the leading cause of cancer-related morbidity and mortality, resulting in more than 1 million deaths per year worldwide [1]. Approximately 85% of cases are non-small cell lung cancer (NSCLC), and the majority of patients are diagnosed at an advanced stage, because there is no efficient method to improve early diagnosis [2] and this fact has a huge impact on treatment outcomes. In spite of aggressive treatment with surgery, radiation, chemotherapy and targeted therapies, long-term survival for patients with NSCLC still remains low. Even patients with early stage disease often succumb to lung cancer due to the development of metastases (5-year survival rates average 17% for patients with early disease and 4% for patients diagnosed with metastatic disease), indicating the need for effective and new therapeutic modalities for this condition [3].

Dendritic cells (DCs) are critical for the antigen-specific priming of T cells and activate the immune system against cancer. DCs constitute a heterogeneous population of cells [1], and although the precise ontogeny of DCs remains to be elucidated, they can be differentiated from both bone marrow (BM) and peripheral blood precursors [2]. DCs are readily obtained in large numbers from peripheral blood or CD34⁺ bone marrow progenitors expanded *in vitro* in medium containing various combinations of cytokines, including GM-CSF, interleukin 4 (IL-4), c-kit ligand and tumor necrosis factor α (TNF- α).

The application of autologous DCs to cancer therapy has received much interest [3–5]. Animal models have clearly documented the ability of syngeneic BM-derived DCs pulsed with tumor-derived peptide epitopes or genetically engineered to express immuno-stimulatory cytokines to serve as effective immunogens of antitumor CTLs *in vivo* [6–11].

Historically, NSCLC has not been considered sensitive to immune-based therapies; however, data show lung tumors are recognized by the immune system, and a more robust antitumor immune response is associated with better survival. Several tumor-associated antigens

(TAAs) known to be expressed in a range of tumor types are also found in patients with NSCLC. As examples of such TAAs, there are melanoma-associated antigen A3 (MAGE-A3) [12], mucinous glycoprotein-1 (MUC1) [13], the epidermal growth factor receptor (EGFR) [14], Wilms' tumor gene 1 (WT1) [15], and the carcinoembryonic antigen (CEA) [16] among others [17]. A reasonable approach to activate the immune system is to utilize the faculty of DCs to intake the TAAs and present them to the T cells. This situation, which naturally occurs *in vivo*, can be mimicked *in vitro* pulsing DCs with these antigens or with the tumor cells lysates, which express the tumor antigens and prepare the vaccines against NSCLC.

DCs have been tested in cancer immunotherapy clinical trials for two decades. Over this time, the methods of DC culture (or manufacture) have evolved. The early clinical trials of DC-based cancer immunotherapy established the general safety and feasibility of this cancer vaccine strategy. The good immune response observed *in vivo* in patients treated with DC-based vaccines did not correlate with modest clinical responses. This initially learned experience brought many discussions concerning three aspects: preparation of the most efficient DCs *in vitro* and antigen loading, dose and route of administration, and the avoidance of late-stage metastatic patients that were heavily pretreated with conventional chemotherapeutic drugs [18]. Tab. 1 shows the accumulated experience of DC-based vaccines in NSCLC. We will expand the information regarding them in the order they were published.

In 2004, Hirschowitz et al [19] delivered autologous matured DC vaccines *in vitro* with interferon-gamma to 16 individuals with stage IA and IIIB NSCLC treated with multimodality therapy. To generate a pluripotent vaccine, the adenocarcinoma cell line 1650 was used as a source of TAAs. 1650 overexpresses Her-2/neu, CEA, MAGE 2, WT-115 and survivin to pulsed DCs. A self-limited wheal and flare skin reaction appeared at the injection site 24–48 hours after immunization in 10 of 16 subjects dur-

ing at least one of the two immunizations. Two individuals noted a more profound reaction with the second vaccine. Maximal reaction was 6 cm. Three individuals noted minor fatigue for one to two days following the vaccine. Remarkably, it was reported that one individual with stage IB NSCLC and solitary brain metastasis survived 15 months following surgical resection of stage IV disease and 17 months postvaccine. Another two individuals with unresectable stage III NSCLC showed no signs of disease progression at 35 and 23 months from chemoradiation, respectively. One individual with resected stage IIIB bronchoalveolar cell carcinoma also remained tumor-free 28 months post-surgical resection and 19 months post-vaccine. Years later, the same group reported a continuation study with similar inclusion criteria, immunization protocol, and analysis, using an immature DC vaccine in an additional 14 NSCLC patients [20]. There were no related adverse events. The best responses were observed in three patients with unresectable stage III disease who had radiographically stable disease at 23, 27 and 51 months following initial therapy. The data also indicate that immature DC pulsed with apoptotic tumor cells have similar activity to matured DC preparation delivered in a similar clinical protocol. In another experiment [21], NSCLC patients with positive pathologically diagnosed lymph node (N2) were treated with activated killer cells and DCs obtained from tissue cultures of tumor-draining lymph nodes (TDLN) or from TDLN co-cultured with peripheral blood lymphocytes, which were used for the adoptive transfer of immunotherapy. The patients received four courses of chemotherapy along with immunotherapy every two months for two years intravenous. From 28 cases treated, the main toxicities were fever (78.0%), chill (83.4%), fatigue (23.0%) and nausea (17.0%) observed on the day of cell transfer. The 2- and 5-year survival rates were 88.9% and 52.9%, respectively. Since this was not a randomized study, it was not possible to analyze the benefit of DCs concomitantly with activated killer cells but the prognoses of the se-

Tab. 1. Clinical experience of dendritic cells in patients with NSCLC.

Number of NSCLC patients	Preparation of the vaccine	Dose, frequency and route of administration	Safety	Efficacy	Reference
16 after multi-modality therapy	PBMC-derived DC pulsed with apoptotic bodies from adenocarcinoma cell line 1650	16 prime injections with $\sim 9 \times 10^7$ pulsed DC and 16 boost injections with $\sim 8 \times 10^7$ pulsed DC given 1 month apart intradermally	self-limited wheal and flare skin reaction (83%), mild fatigue for 1 or 2 days (13%)	favourable clinical outcome	[19]
14 inoperable or post-operative relapsed	PBMC-derived DC pulsed with apoptotic bodies from adenocarcinoma cell line 1650 that over-expresses HER2, CEA, WT1, MAGE2 and survivin	14 prime and 14 boost injections given 1 month apart with $\sim 8 \times 10^7$ pulsed DC given intradermally	mild erythema and induration at the injection site post-24 hours	favourable clinical outcome comparing historical data	[20]
31 locally-advanced (N2)	dendritic cells obtained from tumor-draining lymph nodes with activated killer cells (AKC)	every 2 months for 2 years, the mean number of cells (DC and AKC) for a patient was 5×3.410^9 (12.5–221.6) IV	fever (78%), chills (83.4%), fatigue (23%), nausea 917%)	2 and 5 year survival rates were 88.9% and 52.9%, respectively	[21]
5 advanced	PBMC-derived DC differentiated with interferon gamma and pulsed with WT1, CEA, MAGE-1 and HER-2 peptides	5×10^7 given SC and IV 2 times at 2-week intervals	1 patient developed fatigue and chills G2, leukopenia G3, thrombocytopenia G3 and hyponatremia G3	favourable clinical outcome in 60% of patients	[22]
22 loco-advanced or metastatic	PBMC-derived DC pulsed with allogeneic cell lysate prepared from melanoma cell line DDM-1	5 vaccinations weekly interval and additional vaccination 3 weeks after the 5 th vaccine intradermal, additional 4 vaccinations were given if either SD or PR or CR was achieved	mild moderate events and 1 case of fatigue G3	SD (32%) 3 months after the first vaccination	[23]
62 inoperable or post-operative relapsed	PBMC-derived DC stimulated with OK-432 and prostaglandin E2 pulsed tumor lysate or one or more antigen peptides	1×10^7 cells/dose administration was intradermal biweekly near the axilla and/or inguinal lymph node	fever grade 1 (21%), fever grade 2 (3%), erythema G1 (42%)	CR (2.3%), PR (9.1%), SD (57%) in patients who received > 5 vaccinations at 3 months survival benefit	[24]

PBMC – peripheral bone marrow cell, OK-432 – lyophilized incubation mixture of group A *Streptococcus pyogenes* of human origin, HER2 – human epidermal growth factor 2, CEA – carcinoembryonic antigen, WT1 – Wilms tumor 1, MAGE2 – melanoma antigen family E, 2

lected N2 patients were comparable to historical data. In that experience, it was noted that prognoses of the patients who received more than 5×10^{10} cells were better than those of patients who received less, indicating that the effect is dependent on the number of administered cells. In a small pilot study with five patients with inoperable stage III or

IV NSCLC after chemotherapy treatment were selected to receive two doses of 5×10^7 DC cells administered subcutaneously and intravenously two times at two week intervals [22]. The DCs were pulsed with different tumoral peptides: WT1 peptide (RMFPNAPYL), CEA peptide (YLSGANLNL), MAGE-1 peptide (KVAEL-VHFL), and HER-2 peptide (KIFGSLAFL)

at day 9 of the culture. A prime vaccine and a single boost were given 15 days apart. For each dose of vaccine, two aliquots were prepared in separate syringes with saline solution (500 μ l/dose) containing 5×10^7 cells. First, a dose was subcutaneously administered in the arm and one hour later, a second dose was given intravenously in the other arm.

No local reaction was observed at the vaccine site of application. One patient presented systemic reactions with fever and chills that required hospitalization after immunotherapy. Although it was too small a study to reach conclusions, it was observed that three of the patients had a longer survival time than expected for their TNM stage and two of these survived almost twice as long as the expected average. A recent publication, Noerregaard et al, sponsored by a Denmark biotech company (Dandrit Biotech, Copenhagen, Denmark), reported the clinical and immunological effects of autologous DCs which were pulsed with a MAGE containing allogeneic melanoma cell lysate in pre-treated loco-advanced or metastatic NSCLC patients not eligible for further treatment [23]. Twenty-two patients participated in the vaccination program, consisting of 10 vaccinations. The treatment was well tolerated and only minor adverse events were reported. Seven patients remained in stable disease (SD) three months after the first vaccination. After ten vaccinations (six months), four patients still showed SD and continued vaccinations on a monthly basis. These four patients received a total of 12, 16, 26 and 35 vaccinations, respectively. Five patients showed an unexpectedly prolonged survival. Another recent publication reported that a large number of Japanese patients with inoperable disseminated or postoperative relapse NSCLC had been treated with pulsed DC vaccine intradermally and biweekly near the axillar and/or inguinal lymph nodes. DCs were pulsed with autologous tumor lysate (50 lg/mL) or, if that was not available, with one or more peptide antigens according to the HLA-A pattern [24]. No serious adverse event related to the vaccination was observed. Transient Grade 1–2 fever within a few days after vaccination was observed in 15 patients. Transient erythema at the vaccinated sites was also observed in 26 patients within a few days, and all of them were categorized as grade 1. Clinical responses based on response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) were found in 31 (50%) patients at three months after

the first DC vaccine (complete response: 1 (1.6%), partial response: 4 (6.5%), stable disease: 26 (41.9%)). Median survival time was 27 months (82% in one year and 54% in two years) from initial diagnosis, and that was 12 months (48% in one year and 22% in two years) from the first DC vaccination.

None of the above mentioned clinical trials, which studied the *in vitro* immunological assessment of DC efficacy, reported a correlation of such results with the clinical outcome. This observation has been reported in different DC trials in different malignancies. This is probably related to the breadth and quality of the induced T cell response, resulting in the frequent observation of induction of anti-vaccine immune responses in the absence of an objective clinical response [25]. However, what seems clear from these trials is that DC vaccination by any route is safe and that a clinical benefit has been reported. From these studies, it is also possible to suggest that an antigen-pulsed DC vaccine could demonstrate a survival benefit in patients with advanced NSCLCs and that DC-based cancer vaccines offer the potential for an effective, non-toxic, and outpatient-based approach to cancer therapy. What has been shown in NSCLC patients so far is that DCs pulsed with tumor lysate and with known tumor antigen peptides are efficient. However, future clinical trials should investigate the efficacy of DCs pulsed with tumor epitopes derived from newly identified tumor-associated peptides, RNA, apoptotic bodies or genetically modified with cDNAs encoding, for example, immunostimulatory cytokines, such as IL-12 to augment the generation of effective anti-tumor CTL responses, or with full-length cDNAs encoding TAAs. Although there are many paradigms still to be resolved, such as the best route and schedule of DC administration, other approaches to enhance the immune therapy of DCs are being investigated, including the concomitant use of bevacizumab and metronomic chemotherapy [26]. Many academic centers around the world together with a few biotech companies are searching for the answers to these questions. We firmly believe that results from future clinical trials will con-

firm the benefit of DC-based vaccines against NSCLC.

References

1. O'Mahony D, Kumar S, Gutierrez ME. Non-small-cell lung cancer vaccine therapy: a concise review. *J Clin Oncol* 2005; 23(35): 9022–9028.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clinic Proceedings* 2008; 83(5): 584–594. doi: 10.4065/83.5.584.
3. Baleeiro RB, Anselmo LB, Soares FA et al. High frequency of immature dendritic cells and altered *in situ* production of interleukin-4 and tumor necrosis factor- α in lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57(9): 1335–1345. doi: 10.1007/s00262-008-0468-7.
4. Caux C, Liu YJ, Banchereau J. Recent advances in the study of dendritic cells and follicular dendritic cells. *Immunol Today* 1995; 16(1): 2–4.
5. Peters JH, Gieseeler R, Thiele B et al. Dendritic cells: from ontogenic orphans to myelomonocytic descendants. *Immunol Today* 1996; 17(6): 273–278.
6. Knight SC, Hunt R, Dore C et al. Influence of dendritic cells on tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82(13): 4495–4497.
7. Young JW, Inaba K. Dendritic cells as adjuvants for class I major histocompatibility complex-restricted anti-tumor immunity. *J Exp Med* 1996; 183(1): 7–11.
8. Paglia P, Chiodoni C, Rodolfo M et al. Murine dendritic cells loaded *in vitro* with soluble protein prime cytotoxic T lymphocytes against tumor antigen *in vivo*. *J Exp Med* 1996; 183(1): 317–322.
9. Zou JP, Shimizu J, Ikegami K et al. Tumor-immunotherapy with the use of tumor-antigen-pulsed antigen-presenting cells. *Cancer Immunol Immunother* 1992; 35(1): 1–6.
10. Mayordomo JI, Zorina T, Storkus WJ et al. Bone marrow derived dendritic cells pulsed with synthetic tumor peptides elicit protective and therapeutic anti-tumor immunity. *Nat Med* 1995; 1(12): 1297–1302.
11. Celluzzi CM, Mayordomo JI, Storkus WJ et al. Peptide-pulsed dendritic cells induce antigen-specific, CTL-mediated protective tumor immunity. *J Exp Med* 1996; 183(1): 283–287.
12. Sienel W, Varwerk C, Linder A et al. Melanoma associated antigen (MAGE)-A3 expression in stages I and II non-small cell lung cancer: results of a multi-center study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(1): 131–134.
13. Reck M, Vansteenkiste J, Brahmer JR. Targeting the immune system for management of NSCLC: the revival? *Curr Respir Care Rep* 2013; 2(1): 22–39. doi: 10.1007/s13665-012-0038-5.
14. Jänne PA, Engelman JA, Johnson BE. Epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology. *J Clin Oncol* 2005; 23(14): 3227–3234.
15. Sugiyama H. WT1 (Wilms' tumor gene 1): biology and cancer immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(5): 377–387. doi: 10.1093/jco/hyp194.
16. Coligan JE, Henkart PA, Todd CW et al. Heterogeneity of the carcinoembryonic antigen. *Immunochimistry* 1973; 10(9): 591–599.
17. Babiak A, Steinhilber M, Götz M et al. Frequent T cell responses against immunogenic targets in lung cancer patients for targeted immunotherapy. *J Oncol Rep* 2014; 31(1): 384–390. doi: 10.3892/or.2013.2804.
18. Butterfield LH. Dendritic cells in cancer immunotherapy clinical trials: Are we making progress? *Front Immunol* 2013; 4: 454. doi: 10.3389/fimmu.2013.00454.

19. Edward A. Hirschowitz, Terry Foody et al. Autologous dendritic cell vaccines for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2808–2815.

20. Hirschowitz EA, Foody T et al. Immunization of NSCLC patients with antigen-pulsed immature autologous dendritic cells. *Lung Cancer* 2007; 57(3): 365–372.

21. Kimura H, Iizasa T, Ishikawa A et al. Prospective phase II study of post-surgical adjuvant chemo-immunotherapy using autologous dendritic cells and activated killer cells from tissue culture of tumor-draining lymph nodes in primary lung cancer patients. *Anticancer Res* 2008; 28(2B): 1229–1238.

22. Perroud MW Jr, Honma HN, Barbeiro AS et al. Mature autologous dendritic cell vaccines in advanced non-small cell lung cancer: a phase I pilot study. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 65. doi: 10.1186/1756-9966-30-65.

23. Noerregaard L, Kvistborg P, Zocca M et al. Clinical and immunological effects in patients with advanced non-small cell lung-cancer after vaccination with dendritic cells exposed to an allogeneic tumor cell lysate. *W J V* 2013; 3(2): 68–76. doi: 10.4236/wjv.2013.32011.

24. Takahashi H, Okamoto M, Shimodaira S et al. Impact of dendritic cell vaccines pulsed with Wilms' tumour-1 peptide antigen on the survival of patients with advanced non-small cell lung cancers. *Eur J Cancer* 2013; 49(4): 852–859. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.005.

25. Tuyaerts S, Aerts J, Corthals J et al. Current approaches in dendritic cell generation and future implications for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56(10): 1513–1537.

26. Kandalaft LE, Chiang Ch, Tanyi J et al. A Phase I vaccine trial using dendritic cells pulsed with autologous oxidized lysate for recurrent ovarian cancer. *J Transl Med* 2013; 11: 149. doi: 10.1186/1479-5876-11-149.



Prague 2015 ONCO cooperation
oncology cooperation

První anonce

1. LF UK pořádá ve spolupráci s 2. a 3. LF UK
6. pražské mezioborové onkologické kolokvium
 „ 21. - 23. leden 2015 | Clarion Congress Hotel Prague ****

Témata pro šestý ročník kolokvia:

- Genomika, imunoterapie
- Karcinom prsu
- Karcinom plic
- Hematoonkologie
- ASCO GI
- Onkogynekologie
- Karcinom prostaty

Paralelní sekce:
 Neuroonkologická
 Sesterská
 Paliativní

we make media

Organizátor:
 We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475
 e-mail: info@wemakemedia.cz / www.PragueONCO.cz

Roche
 Diamantový partner:

MERCK
 Merck Serono
 Generální partner:

Aktuality z odborného tisku

Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Breast Cancer: Who and What?

Muss HB.

J Clin Oncol 2014; 32(19): 1996–2000. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8586. PubMed PMID: 24868030.

Komentář

Velmi zajímavý článek profesora Mussiho, který ukazuje v kazuistice 73leté pacientky s karcinomem prsu N0M0/ER+/PR-/HER-2-/RS skóre 28, jakým způsobem se vyvíjí jeho rozvaha o možnostech adjuvantní systémové onkologické léčby. Velký důraz přitom klade na představení pomocných nástrojů, které lze v dnešní době použít k odhadu pravděpodobné délky života pacientů (např. ePrognosis: <http://eprognosis.ucsf.edu> a CDC: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lifexp.htm>). Tyto ukazatele u výše uvedené pacientky konfrontuje s výsledky prognostických testů (např. Adjuvant!: www.adjuvantonline.com a PREDICT: www.predict.nhs.uk), s údaji o toxicitě protinádorové léčby a z nich plynoucí nutnosti hospitalizace, které se týkají patientek ve věku nad 65 let (zde navazuje na článek zveřejněný ve stejném čísle *JCO Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer* autorů Barcenás CH et al). Oba uvedené články byly pro mě velmi poučné a na několika případech ze své vlastní ambulantní praxe jsem si bezprostředně vyzkoušel i popsané prognostické nástroje, přičemž jsem zjistil jednu zajímavou skutečnost. Ve všech případech, kdy jsem zadával do systému pacientky nad 65 let věku a jejichž zdravotní stav byl komplikován dalšími středně či více závažnými chorobami, se můj vlastní odhad pravděpodobné délky života dosti lišil od „počítačového“ odhadu, který byl vždy příznivější. Například u své 67leté polymorbidní pacientky jsem odhadoval pravděpodobnost úmrtí v následujících 10 letech mezi 34 a 43 %, on-line prognostické systémy odhadly toto riziko mezi 19 a 26 %. Přitom program ePrognosis se dotazuje na celou řadu faktorů, jejichž vztah k délce života je vědecky podložený, a vychází z údajů vedených sociálními a zdravotními úřady o 35 000 amerických občanech. Nicméně právě rasové, ekonomické a sociálně-kulturní odlišnosti mezi naší a americkou populací, mohou být zdrojem diskrépance, kterou jsem pozoroval. Přece jenom rozdíl mezi „českým“ a „západoevropským/americkým“ důchodcem je stále patrný, a to lze objektivizovat i dosaženou střední délkou života (při srovnání stejné rasy). Na straně druhé, a to si musím připustit, může stát za mým horším odhadem pravděpodobné délky života u konkrétních patientek i moje vlastní profese onkologa.

Distant Invasive Breast Cancer Recurrence Risk in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive T1a and T1b Node-negative Localized Breast Cancer Diagnosed from 2000 to 2006: a Cohort from an Integrated Health Care Delivery System

Fehrenbacher L, Capra AM, Quesenberry CP Jr et al.

J Clin Oncol 2014; 32(20): 2151–2158. doi: 10.1200/JCO.2013.52.0858. PubMed PMID: 24888815.

Komentář

Červencové číslo JCO je skutečně zajímavé zejména pro onkology zabývající se mammární problematikou. Článek Fehrenbachera et al poukazuje na relativně nízké riziko rekurence onemocnění u patientek s HER-2+ karcinomem prsu, jejichž onemocnění je N0M0 a vlastní tumor nepřekračuje rozměr 9 mm (tj. T1a a část T1b) a které přitom nebyly léčené adjuvantní chemoterapií ani trastuzumabem. Jako rizikové se chovají T1b tumory dosahující 10 mm velikosti. Autoři vychází z údajů získaných na vlastním souboru a výsledky pak diskutují v kontextu jiných studií a pozorování. V závěru se zamýšlí nad indikací adjuvantní chemoterapie a anti-HER-2 cílené léčby u skupiny nádorů T1a/b (< 10 mm) N0M0 a T1b (= 10 mm) N0M0, a to i s ohledem na toxicitu uvedené léčby a prostor, který se zde klinickým onkologům nabízí.

Role of Neoadjuvant Therapy in the Multimodality Treatment of Older Patients with Pancreatic Cancer

Cooper AB, Holmes HM, des Bordes JK et al.

J Am Coll Surg 2014; 219(1): 111–121. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.02.023. PubMed PMID: 24856952.

Komentář

Autoři se zaměřili na analýzu skupiny pacientů s karcinomem pankreatu diagnostikovaných ve věku 70 a více let, kteří byli v jejich instituci léčeni s původně kurativním záměrem. Ze 179 pacientů zahájilo 153 (85 %) onkologickou léčbu neoadjuvancí, 26 (15 %)

bylo primárně operováno. Ze skupiny léčených neoadjuvancí mělo 74 (48 %) pacientů provedeno pankreatektomii a 79 (52 %) nikoliv, přičemž nejčastěji z důvodu progresu choroby (46 pacientů) nebo zhoršení stavu pacienta (41 pacientů). Přitom výsledky celkového přežití (OS) byly stejné (16,6 (neoadjuvance) vs 15,1 měsíce (prim. operace) stat. nesignifikantní) při 2% mortalitě v období operačního zákroku a navazující hospitalizace. Pacienti, kteří podstoupili radikální operační zákrok po neoadjuvantní léčbě měli OS výrazně lepší, než pacienti iniciálně chirurgicky léčení (33,8 vs 15,1 měsíce). Z výsledků tedy vyplývá, že u uvedené skupiny pacientů je výhodnější zahájit léčbu neoadjuvancí a na základě vývoje onemocnění a celkového stavu pacienta pak vyselektovat případy potenciálně vhodné k radikálnímu chirurgickému zákroku, než prvně operovat, a to s rizikem, že se jedná o pacienty subklinicky diseminované, nebo u kterých adjuvantní systémová léčba nepřinese benefit, nebo ji nebude možné pro pooperační komplikace podat.

Surgery Alone Versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFCD 9901

Mariette C, Dahan L, Mornex F et al.

J Clin Oncol 2014. doi: JCO.2013.53.6532. PubMed PMID: 24982463.

Komentář

Článek přináší finální analýzu randomizované klinické studie fáze III FFCD 9901 (medián sledování 93,6 měsíce), ve které bylo 195 pacientů s primárně operabilním ezofageálním karcinomem klinického stadia I a II randomizováno buď do ramene chirurgické léčby, nebo neoadjuvantní chemoradioterapie (45Gy/25 frakcí + 5-FU/cDDP) s následnou resekci. Primárním cílem bylo celkové přežití (OS), dalšími cíly bylo období do progresu choroby, pooperační morbidita a mortalita související s léčbou probíhající za hospitalizace. Převažovali pacienti IIA klinického stadia (53,3 %), obě ramena byla velmi dobře balancována, včetně zastoupení jednotlivých histologických subtypů (cca 70 % byly spinocelulární karcinomy). Mezi skupinou pacientů léčených s nebo bez neoadjuvance nebyl nalezen rozdíl v počtu dosažených R0 resekcí (93,8 vs 92,1 %), v mediánu DFS a OS (DFS: 27,8 vs 26,7; OS: 31,8 vs 41,2 měsíce), v 3letém DFS a OS (DFS: 47,5 vs 53,0 %; OS: 47,5 vs 53,0 %) ani 5letém DFS a OS (DFS: 35,6 vs 27,7 %; OS: 41,1 vs 33,8 %), ale pooperační mortalita byla významně vyšší v neoadjuvantní skupině (11,1 vs 3,4 %; $p = 0,049$). Žádný z analyzovaných faktorů (PS, T, N, chemoradioterapie) neovlivnil výsledky přežití v uni- i multivariační analýze. Autoři diskutují své výsledky v kontextu výsledků studie CROSS a publikovaných metaanalýz, zabývají se diagnostickými metodami a rizikem falešného „downstagingu“ a dalšími rozdíly v diskutovaných pracích (osobně bych z nich vyzvedl ten, že FFCD 9901 studie měla ve srovnání se studií CROSS více pacientů se spinocelulárním karcinomem ze střední části jícnu a méně adenokarcinomů z dolní třetiny jícnu). V závěru konstatují, že pro zkoumanou skupinu pacientů nepřinesl neoadjuvantní přístup benefit ani v podobě OS, ani v počtu R0 resekcí. Naopak nesl riziko vyšší pooperační mortality, a proto vybízí k přehodnocení léčebného algoritmu u těchto pacientů.

Outcome Following Sentinel Node Biopsy Plus Wide Local Excision Versus Wide Local Excision Only for Primary Cutaneous Melanoma: Analysis of 5840 Patients Treated at a Single Institution

van der Ploeg AP, Haydu LE, Spillane AJ et al.

Ann Surg 2014; 260(1): 149–157. doi: 10.1097/SLA.0000000000000500. PubMed PMID: 24633018.

Komentář

Autoři provedli retrospektivní analýzu na souboru 5 840 pacientů léčených v letech 1992–2008 v jejich instituci pro kožní melanom (velikost léze 1 mm a více a/nebo s ulcerací, Clark IV nebo V, nebo mitózy 1 a více na mm²) a srovnávali, zda provedení SNB přineslo pro tyto pacienty nějaký benefit ve srovnání se skupinou pacientů léčených „pouze“ širokou excizí primární léze. Přestože obě skupiny byly početně podobné (SNB: 2 909 vs noSNB: 2 931), ve skupině SNB bylo více mladších pacientů, více pacientů s nodulárními a širšími melanomy, s melanomy s vyšším mitotickým indexem, naopak méně zde bylo melanomů z oblasti hlavy a krku. Prvním místem rekurence byly ve skupině SNB vzdálené metastázy, ve skupině bez SNB svodné lymfatické oblasti. V multivariační analýze měli pacienti v SNB skupině lepší DFS a v případě melanomů o tloušťce 1–4 mm i DFS pro vzdálené metastázy. Nicméně celkové přežití (OS_{mel}), ve vztahu k úmrtí na melanom, se mezi oběma skupinami nelišilo. Výjimkou byl pouze jeden výsledek v jednorozměrné analýze OS_{mel}, kdy ve skupině pacientů s melanomem 1–4 mm silným, byl prokázán benefit v OS_{mel} u pacientů se SNB (nikoliv však v multivariační analýze). Tyto výsledky jsou ve shodě s randomizovanou klinickou studií MSLT-1, která rovněž neprokázala zlepšení OS_{mel} u pacientů, kteří podstoupili kromě široké excize i SNB s případnou disekcí při nálezů postižené uzliny ve srovnání se skupinou, která měla iniciálně pouze širokou excizi a disekci provedenou až při průkazu regionálního relapsu. Nicméně i tato studie prokázala, že pacienti, u kterých melanom dosahoval hloubky invaze (Breslow) 1,2–3,5 mm,

časná léčba, včetně provedení SNB a případné disekce, vedla k lepšímu 10letému DFS pro vzdálené relapsy i 10letému specifickému OSmel. Osobně si však myslím, že přínos SNB bude do budoucna podstatně větší. K tomu mě vedou výsledky probíhajících randomizovaných studií s imunoterapií u primárně chirurgicky léčených melanomů s vysokým rizikem relapsu (N+), které v prvních analýzách ukazují na čtvrtinovou redukci výskytu recidiv v rameni s imunoterapií (ASCO 2014). Přitom zobrazovací metody v současnosti nelze využít k detekci minimálního postižení regionálních lymfatických uzlin a nenahradí tak patologický staging sentinelové ulziny. Vyčkejme ale i zde na výsledky s delším časovým odstupem a podrobnější analýzy zohledňující i další prognostické faktory.

Capecitabine and Oxaliplatin in the Preoperative Multimodality Treatment of Rectal Cancer: Surgical End Points From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04

O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW et al.

J Clin Oncol 2014; 32(18): 1927–1934. doi: 10.1200/JCO.2013.53.7753. PubMed PMID: 24799484.

Komentář

Autoři publikovali výsledky studie NSABP R-04, ve které v letech 2004–2010 randomizovali více než 1 600 pacientů s karcinomem rekta klinického stadia II a III. Všichni pacienti prodělali v rámci neoadjuvance radioterapii (45 Gy/25 fr) a kromě toho byli randomizováni buď do ramene s kontinuálním 5-FU (225 mg/m², 5 dnů v týdnu) ± oxaliplatinou 50 mg/m², 1× týdně i.v., nebo s capecitabinem (825 mg/m², 2× denně, 5 dnů v týdnu) ± oxaliplatinou 50 mg/m², 1× týdně i.v. Výsledky neprokázaly statisticky významný rozdíl co do výskytu patologické kompletní remise, „downstagingu“ tumoru a sfinktery zachovávající operace, a to ani mezi režimy 5-FU vs capecitabin, ani mezi režimy s nebo bez oxaliplatiny. Na druhou stranu, pacienti léčení oxaliplatinou měli mnohem častěji průjem stupně 3 a 4 ($p < 0,001$). Přidání oxaliplatiny nezlepšilo léčebné výsledky, ale zhoršilo toxicitu léčby. Tyto výsledky mě osobně nepřekvapily. Obecně již víme, že předpoklady pro určitý postup a léčivo vyplývající z použití u metastatického onemocnění a/nebo adjuvance se nemusí vždy naplnit v neoadjuvantním podání. Nicméně, tato práce nepublikovala výsledky DFS a OS, které by teoreticky mohly být zajímavější, i když ani zde nemám velká očekávání, neboť z další recentně publikované práce (Glynne-Jones R et al, *Ann Oncol*) vyplývá, že zařazení režimu XELOX do adjuvantní léčby pacientů s karcinomem rekta léčených neoadjuvantní chemoradioterapií nevedlo ke statisticky signifikantnímu zlepšení DFS ani OS, a to ve srovnání s observací. Navíc, z vlastní praxe víme, jakou míru nejistoty s sebou přináší klinický staging karcinomu rekta, obzvláště u souboru, který byl sestavován sedm let. Capecitabin proto nadále považuji za zlatý standard v neoadjuvantním konkomitantním podání s radioterapií u dané populace pacientů.

Randomized Controlled Trial of Early Zoledronic Acid in Men with Castration-Sensitive Prostate Cancer and Bone Metastases: Results of CALGB 90202 (Alliance)

Smith MR, Halabi S, Ryan CJ et al.

J Clin Oncol 2014; 32(11): 1143–1150. doi: 10.1200/JCO.2013.51.6500. PubMed PMID: 24590644.

Komentář

Výsledky studie, ve které pacienti s kastročně senzitivním karcinomem prostaty diseminovaným do skeletu, u kterých byla zahájena androgen deprivační léčba do šesti měsíců od vstupu do randomizovaného zaslepeného klinického hodnocení, ve kterém polovina z nich dostávala bisfosfonát kys. zoledronovou a druhá polovina placebo, neprokazují benefit z této podpůrné léčby. Ani počet kostních příhod (patologická zlomenina, komprese míšní, chirurgické nebo radioterapeutické řešení postižení skeletu), ani celkové přežití specifické ke karcinomu prostaty, se mezi rameny nelišily. Opět výsledky, které ukazují, že každou hypotézu je nutné potvrdit (nebo vyvrátit). Předpoklady z úspěšného použití bisfosfonátů u pacientů s kastročně-rezistentním karcinomem prostaty diseminovaným do skeltu tak nebyly naplněny.

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

Liga proti rakovině Praha je nezisková organizace, jejíž náplní je již více než 24 let snaha o snížení úmrtnosti na zhoubné nádory v České republice. K dosažení tohoto cíle volí tři hlavní dlouhodobé programy:

1. soustavnou informovanost veřejnosti o nádorové prevenci,
2. snahu o zlepšení kvality života onkologických pacientů,
3. podporu onkologického výzkumu, kvalitní výuky a investiční modernizaci či kompletizaci onkologických pracovišť.

Liga je členem mezinárodních společností ECL a UICC.

V průběhu celého roku Liga organizuje preventivní a osvětové akce. Mezi největší patří únorové Sympozium pro laickou i odbornou veřejnost, které se koná u příležitosti Světového dne proti rakovině, v květnu pak sbírka Český den proti rakovině a od poloviny září do půli října putujeme po českých a moravských městech s výstavou o nádorové prevenci s názvem „Každý svého zdraví strůjcem“.

Liga provozuje Nádorovou telefonní linku (+420 224 920 935), vydává více než 45 titulů informačních a poradenských publikací, organizuje a přispívá na rekondiční pobyty onkologicky nemocných, podporuje výukové a výchovné programy pro MŠ a 1. stupeň ZŠ, přispívá na hospicovou péči apod.

Liga proti rakovině Praha vyhlašuje již od roku 2000 soutěž o **Cenu LPR Praha** pro nejhodnotnější publikaci z oblasti onkologie, uveřejněnou v předešlém roce. Do soutěže jsou přijímány práce nebo soubory prací, publikované v domácím nebo zahraničním odborném tisku, které jsou věnovány prevenci nebo screeningu zhoubných nádorů nebo jsou věnovány některým aspektům jejich léčby. Vítány jsou práce, které mohou obohatit onkologickou klinickou praxi. Cena LPR je dotována částkou 50 000,- Kč.

Návrhy na udělení ceny se zasílají se dvěma přiloženými separátními otisky, krátkým profesním životopisem a kontaktem (telefon, e-mail) na adresu Liga proti rakovině Praha, Ústav radiační onkologie, Na Truhlářce 100/60, 180 81, e-mail: lpr@lpr.cz **do 31. srpna 2014**. Práce bude posuzovat výbor Ligy proti rakovině Praha.

Celkový přehled udělených cen za nejlepší vědeckou publikaci z oblasti onkologie je k dispozici na webových stránkách www.lpr.cz

MUDr. Michaela Fridrichová
předsedkyně



Liga proti rakovině Praha

Onkologie v obrazech

Pacient s Cowdenovým syndromem způsobeným mutací v genu *PTEN* (archiv 2. LF UK a FN v Motole)

Puchmajerová A.¹, Vasovčák P.¹, Poláček V.²

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

² Klinika plastické chirurgie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Cowdenův syndrom je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s charakteristickými mukokutánními lézemi, makrocefalií, hamartomatózní polypózou gastrointestinálního (GI) traktu a zvýšeným rizikem nádorů štítné žlázy, především folikulárních, prsu a endometria. Riziko nádorů zažívacího traktu je mírně zvýšené. Mohou se však objevit i jiné typy nádorů a vaskulární malformace. Příčinou jsou většinou mutace v genu *PTEN*.

Šestatřicetiletý pacient před plastickou operací rtů vzhledem k mukoku-

tánní papilomatóze. V GI traktu byla zjištěna difuzní hamartomatózní polypóza žaludku s velkými polypy, polypóza i v duodenu, kolon a rektu. Pacient je nosičem zárodečné mutace v genu *PTEN* [1,2].

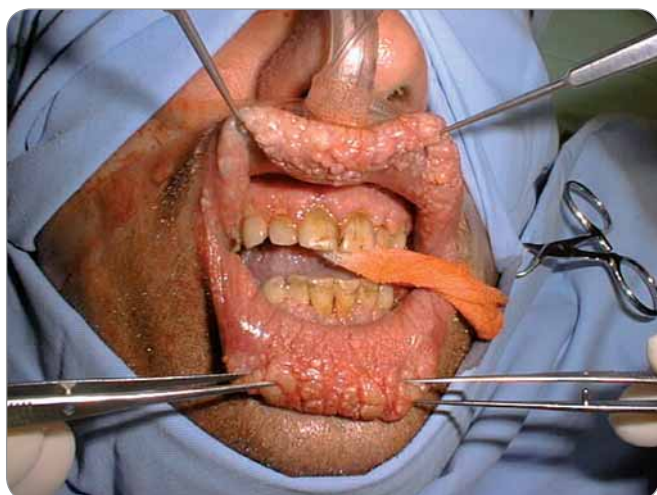
Literatura

1. Vasovcak P, Krepelova A, Puchmajerova A et al. A novel mutation of *PTEN* gene in a patient with Cowden syndrome with excessive papillomatosis of the lips, discrete cutaneous lesions, and gastrointestinal polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(6): 513–517.
2. Puchmajerová A, Vasovčák P, Křepelová A et al. Cowdenův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S56–S57.



MUDr. Alena Puchmajerová
Ústav biologie a lékařské genetiky
2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail:
alena.puchmajerova@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 7. 2014



Obr. 1. Mnohočetná papilomatóza sliznice a rtů před plastickou operací rtů (foto: archiv MUDr. Poláčka).



Obr. 2. Typický zvrásněný jazyk (foto: archiv RNDr. Vasovčáka).



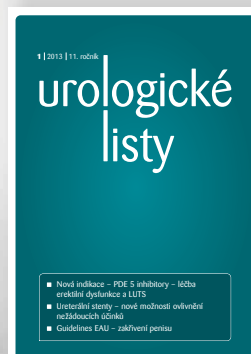
22 × ročně, 590 Kč
www.zdravky.cz



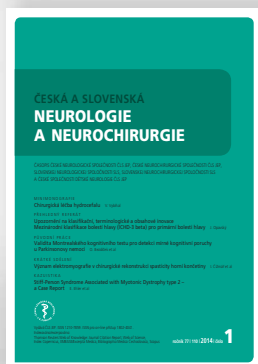
10 × ročně, 570 Kč
www.florence.cz



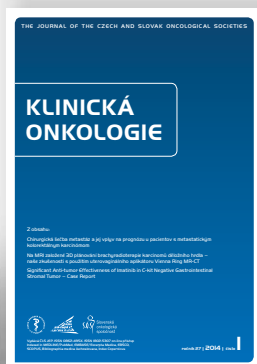
4 × ročně, 600 Kč
www.urologickelisty.cz



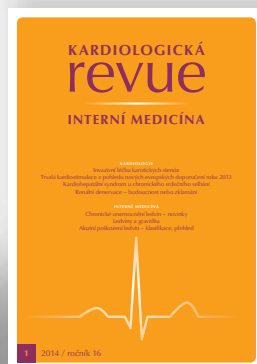
6 × ročně, 750 Kč
www.csnn.eu



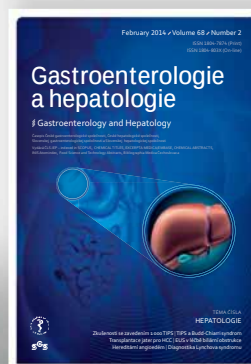
6 × ročně, 540 Kč
www.eonkologie.cz



6 × ročně, 690 Kč
www.kardiologickarevue.cz



6 × ročně, 600 Kč
www.csgh.info



10 × ročně, 855 Kč
www.artcasopis.cz



1 × ročně, 139 Kč
www.artplus.cz



1 990 Kč
www.artplus.cz



Vyberte si...



Sandostatin® LAR®
octreotidum/i.m. injekce

Když přemýšlíte
o svých pacientech
s GEP NET...

Od léčby symptomů k protinádorové terapii pacientů s GEP-NET
Prokázané 66% snížení rizika progresu nádoru oproti placebu¹



SÍLA, POSTAVENÁ NA DŮKAZECH

Sandostatin® LAR 20 mg, Sandostatin® LAR 30 mg - prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Složení: Léčivá látka: octreotidum 20 mg nebo 30 mg. **Indikace:** Léčba pacientů s akromegalií, kteří adekvátně reagovali na léčbu Sandostatinem. Léčba pacientů s akromegalií, u kterých je chirurgická léčba nebo radioterapie nevhodná nebo neúčinná nebo v mezidobí, než nastoupí plný účinek radioterapie. Potlačení symptomů souvisejících s funkčními gastro-entero-pankreatickými endokrinními nádory: karcinoidy vyvolávajícími karcinoidní syndrom, VIPomy, glukagonomy, gastrinomy/Zollinger-Ellisonův syndrom, inzulinomy, GRFomy. Pokročilé neuroendokrinní nádory středního stěva nebo neznámé lokalizace primárního nádoru. **Dávkování:** 20 mg nebo 30 mg každé 4 týdny formou i.m. injekce hluboko do gluteálního svalu. *U pacientů s akromegalií může být při nedostatečné odpovědi na léčbu dávka zvýšena až na 40 mg každé 4 týdny. * **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Ženy s akromegalií ve fertilním věku by měly během léčby octreotidem užívat adekvátní antikoncepci. *Během léčby octreotidem musí být sledovány funkce jater. * U pacientů dlouhodobě léčených octreotidem by měla být sledována funkce štítné žlázy. Byly hlášeny méně časté případy bradykardie. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků jako jsou např. beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu nebo látky kontroly rovnováhy tekutin a elektrolytů. Před zahájením léčby a dále pak v 6měsíčních intervalech se doporučuje provádět UZ vyšetření žlučníku na přítomnost žlučových kamenů. Octreotid může ovlivňovat regulaci glykemie. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů s diabetem mellitus I. a II. typu a pacientů s inzulinomy. Octreotid může u některých pacientů měnit absorpci tuků. U některých pacientů léčených octreotidem byly pozorovány snížené hladiny vitamínu B12 a abnormální Schillingův test. **Interakce:** Zhoršené vstřebávání cyklosporinu, cimetidinu; zvýšená biologická dostupnost bromokriptinu. Octreotid může snižovat metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450. **Těhotenství a kojení:** U těhotných a kojících žen smí být octreotid podáván jen v krajně naléhavých případech. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: průjem, bolesti břicha, nauzea, zácpa, nadýmání, bolesti hlavy, cholelitiáza, hyperglykemie, lokální bolest v místě injekce. Časté: dyspepsie, zvracení, nadmutí břicha, steatorea, únik stolice, změna barvy stolice, závratě, hypotyreóza, porucha funkce štítné žlázy (např. pokles TSH, pokles celkového T4 a pokles volného T4), cholecystitis, žlučový písek, hyperbilirubinemie, hypoglykemie, porušená glukózová tolerance, anorexie, zvýšené hladiny transamináz, svědění, vyrážka, alopecie, dyspnoe, bradykardie.

Podmínky uchovávání: Při teplotě 2 až 8°C (v chladničce), v původním obalu, chráněný před světlem. V den aplikace lze přípravek uchovávat při teplotě pod 25°C v původním obalu, suspenze musí být připravena bezprostředně před podáním. **Dostupné léčivé formy/balení:** 1x 20 mg a 1x 30 mg (1 lahvička s lyofilizátem + 1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem).

Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg.č.:** Sandostatin LAR 20 mg: 56/125/00-C, Sandostatin LAR 30 mg: 56/126/00-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 1. 3. 2000/9. 10. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 29. 1. 2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis s.r.o., Praha, ČR.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikaci „Pokročilé neuroendokrinní nádory středního stěva nebo neznámou lokalizaci primárního nádoru“ dosud nebyla stanovena.

* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

NOVARTIS
ONCOLOGY

Novartis, s. r. o. Pharma
Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
Czech Republic, Phone: +420 225 775 197

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. Roman Hájek, CSc.

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Jiří Novák
prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., Bratislava
prof. 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. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Brno

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapest
prof. Jan Klasterský, Brusel

prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno

MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc., Bratislava
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2014

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 2014 činí 540 Kč (22 eur).

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

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, e-mail: blanka.turinova@ambitmedia.cz, tel.: +420 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na 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. 8. 2014.

Prokázaná účinnost

Kontrolou angiogeneze
k prodloužení kvalitního života¹



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

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie, **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Nemocní, kteří byli v posledních 12 měsících léčení režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. Avastin přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Avastin v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován jako léčba první linie u nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. Avastin v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě pokročilého (stádia III B, III C a IV dle FIGO) epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinibu malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelisti. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nauzea a jinak nespecifikované bolesti, selhání vaječníků, ve většině případů reversibilní. Dávkování a způsob podání – Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena, nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: Viz platný Souhrn údajů o přípravku (viz www.sukl.cz). **Dostupná balení přípravku:** 1x100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 22. 5. 2014. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz.**

Další informace získáte na adrese Roche s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, tel. 220 382 111.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Avastin (datum poslední revize textu 22. 5. 2014)

 **AVASTIN®**
bevacizumab

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

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

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



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

Složení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitory aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** U pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitemorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a mateřídoušky. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické effluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klaritromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin,

imatinib, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, *dromedaron*, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/ nebo PgP. *Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému.* Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitemorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dysgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, zvracení, vyrážka, svědění, únava, periferní otoky, astenie, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaxe, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin. * Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 16.05.2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis; indikace léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní, a indikace léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro indikaci léčba pokročilého HR pozitivního HER2 negativního karcinomu prsu nebyla úhrada dosud stanovena.

* Všímnete si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Literatura: 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther, 9(6), 705-717 (2009). 2. J of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6. June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 5/2014

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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