

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic

Czech National Cancer Screening Programmes in 2010

^{18}F -FDG PET/CT v diagnostice mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu: srovnání s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafií





Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Ve světě pacientů vytváříme dějiny

U POKROČILÉHO KARCINOMU LEDVINY (RCC)*
U HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU (HCC)

 **Nexavar**[®]
sorafenibum (tablety)



2010 ČR – ÚHRADA V 1. LINII RCC**

2009 ČR – ÚHRADA V LÉČBĚ HCC**

2008 ČR – NOVÁ ŠANCE PRO PACIENTY S HCC

2007 ČR – POPRVÉ V LÉČBĚ RCC*

2006 EVROPA – POPRVÉ V LÉČBĚ RCC*

2005 PRVNÍ PERORÁLNÍ LÉK U RCC* NA SVĚTĚ

Zkrácený souhrn údajů o přípravku Nexavar[®] 200 mg potahované tablety

Složení: Sorafenibum 200 mg (ve formě tosylátu) v jedné potahované tabletě.
Indikace: Hepatocelulární karcinom. Pokročilý zhoubný nádor ledvin, u kterého léčba založená na interferonu- α nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro něj nevhodná. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je 800 mg (dvě tablety po 200 mg 2x denně p.o.). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Po zahájení léčby sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence kožních reakcí na dlaních a chodidlech a kožní vyrážka, arteriální hypertenze mírného až středně závažného charakteru, ischémie/infarkt myokardu a krvácivé příhody. Sorafenib by neměli užívat pacienti s těžkým poškozením funkce jater. U pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současné léčbě warfarinem. Přerušení léčby se doporučuje u pacientů, kteří podstupují závažný chirurgický zákrok a nebo pokud by došlo k výskytu gastrointestinální perforace, která byla hlášena u < 1 % pacientů užívajících sorafenib. **Interakce:** Přípravky snižující aciditu, induktory CYP3A4 a/nebo glukuronizace, inhibitory CYP3A4, substráty CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, UGT1A1, UGT1A9, P-gp, doxorubicin, irinotekan, docetaxel. **Těhotenství a kojení:** Přípravek by neměl být během těhotenství a kojení podáván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** O tom, že by přípravek Nexavar[®] ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje není zatím nic známo. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími NÚ byly průjem, vyrážka, alopecie a palmoplantární syndrom. Zaznamenané abnormality laboratorních testů: hypofosfatémie, zvýšené hladiny lipáz a amyláz, lymfopenie, neutropenie, anémie a trombocytopenie. **Předávkování:** Není žádná specifická terapie, v případě potřeby je doporučeno zahájit standardní podpůrnou léčbu. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C. **Balení:** 112 (4x28) tablet v průhledných (PP/Aluminium) blistrech. **Registrační číslo:** EU/1/06/342/001. **Datum registrace:** červen 2006. **Datum revize textu:** 19. 7. 2010. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Německo. **Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.** Další informace získáte na adrese: Bayer Schering Pharma, BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 80 Praha 5, tel.: 266 101 111, fax: 266 101 957, www.bayerscheringpharma.cz.

* Přípravek Nexavar[®] je indikován pro léčbu pacientů s pokročilým zhoubným nádorem ledvin, u nichž předchozí léčba založená na interferonu-alfa nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro ně nevhodná; ** www.sukl.cz

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

- Úskalí diagnostiky Kaposiho sarkomu sdruženého s HIV infekcí** 285
 Diagnostic Pitfalls of HIV-Associated Kaposi's Sarcoma
 Vaňousová D., Jilich D., Machala L., Hósová M., Pock L., Rozsypal H., Staňková M. Hercogová J.
- Detekcia hypermetylácie DNA ako potenciálny biomarker pre karcinóm prostaty** 293
 Detection of DNA Hypermethylation as a Potential Biomarker for Prostate Cancer
 Tilandytová P., Kajo K., Kliment J., Plank L., Lasabová Z.
- Hand-foot syndrom po podání inhibitorů tyrozinkinázové aktivity** 300
 Hand-Foot Syndrome after Administration of Tyrosinkinase Inhibitors
 Bednaříková D., Kocák I.
- Role membránových transportérů v chemorezistenci karcinomu pankreatu při terapii gemcitabinem** 306
 The Role of Membrane Transporters in Cellular Resistance of Pancreatic Carcinoma to Gemcitabine
 Mohelníková-Duchoňová B., Souček P.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

- Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic** 311
 Incidence a mortalita nádorových onemocnění v České republice
 L. Dušek, J. Mužík, E. Gelnarová, J. Fínek, R. Vyzula, J. Abrahámová
- ¹⁸F-FDG PET/CT v diagnostice mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu: srovnání s ^{99m}Tc-MIBI scintigrafií** 325
¹⁸F-FDG PET/CT and ^{99m}Tc-MIBI Scintigraphy in Evaluation of Patients with Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance: Comparison of Methods
 Mysliveček M., Bačovský J., Ščudla V., Koranda P., Minařík J., Buriánková E., Formánek R., Zapletalová J.
- Léčebné výsledky pacientů léčených v letech 1980–2004 na jediném pracovišti pro nefroblastom** 332
 Treatment Results in Patients Treated from 1980 to 2004 for Wilms' Tumour in a Single Centre
 Malíš J., Radvanská J., Slabý K., Eckschlagler T., Procházka M., Malinová B., Pýcha K., Kodetová D., Radvanský J.
- Czech National Cancer Screening Programmes in 2010** 343
 České programy screeningu zhoubných nádorů v roce 2010
 Májek, O., Daneš J., Zavoral M., Dvořák V., Suchánek Š., Seifert B., Kožený P., Pánová S., Dušek L.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

- Mucoepidermoid Carcinoma of a Nasal Cavity – a Rare Tumour** 354
 Mukoepidermoidní karcinom dutiny nosní – vzácný nádor
 Subramaniam V., Kumar P., Thahir M.
- Kazuistika pacientky s triple negativním karcinomem prsu, která při léčbě paklitaxelem a bevacizumabem dosáhla kompletní remise plicního, uzlinového a kostního metastatického postižení** 358
 A Case of a Patient with a Triple Negative Breast Cancer and Complete Response of Lung, Mediastinal and Skeletal Metastases after Treatment with Paclitaxel and Bevacizumab
 Bravencová Z.

AKTUALITY Z REGISTRŮ | REPORTS FROM CLINICAL REGISTRIES

Klinický registr TARCEVA

TARCEVA Clinical Registry

Skříčková J., Pešek M., Zatloukal P., Kolek V., Salajka F., Koubková L., Krejčí J., Tomišková M., Grygárková Y., Havel L., Hrnčiarik M., Skalová B., Štícha M.

361

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Gefitinib v monoterapii u nemocných s pokročilým NSCLC nesoucím aktivující mutaci EGFR zlepšuje významně léčebné výsledky oproti standardní chemoterapii – aktualita z klinické praxe

Zemanová M.

365

OSOBNÍ ZPRÁVY | PERSONALIA

Profesor Koutecký osmdesátiletý

Eckschlager T., Starý J.

367

RŮZNÉ | VARIOUS

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 21. 9. 2010 v Liberci

371

Citujete články z časopisu Klinická onkologie ve svých publikacích?

Pokud ANO, pak máte velkou šanci získat finanční podporu pro Vaše publikační aktivity. Podrobné informace budou zveřejněny již v příštím čísle.

Připomínáme, že na internetových stránkách časopisu Klinická onkologie „www.linkos.cz“ naleznete pod odkazem „Hledání článků“ jednoduchý vyhledávač článků publikovaných v časopisu od roku 1988. Vyhledávač Vám umožní vygenerovat název vybraného článku přímo v citačním formátu použitelném pro Vaše publikace.

ERBITUX – účinná individualizovaná léčba

- 1. linie léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu
Významné prodloužení přežití bez progresu onemocnění a zvýšení odpovědi na léčbu u pacientů s nemutovanou formou genu KRAS* 1,2
- 1. linie léčby recidivujícího a/nebo metastazujícího karcinomu hlavy a krku
Erbitux přidáný k chemoterapii na bázi platiny významně zvyšuje celkové přežití 3



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux je možné použít v kombinaci s chemoterapií a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován 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 opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** *Hypersenzitivní reakce:* Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychium). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušování léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzemi 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 7/2010. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

* v kombinaci se standardní chemoterapií

KRAS protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem *et al.* KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. ASCO Annual Meeting 2008; Abstract 2.
2. Bokemeyer *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; epub ahead of print <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2008.20.8397>
3. Vermorken *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Eng J Med 2008; 359:1116-27.

Úplnou informací 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, erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

Biologická léčba solidních nádorů je standardní součástí léčebných postupů

	česká folková skupina	spojka odporovací	zde	jméno hudebního skladatele Nedbala		dehet	nedopalek	slitina železa, niklu a kobaltu	symetrála		bidla, kde nocuje drůbež	francouzský určitý člen	druh pepře	věnovaný předmět
římský mravokárc					africký pták se silným zobákem					nejlepší kuchař SPZ Trenčína				
1. díl tajenky					vystouplá část kartotéč. listku									
značka oerstedu			pouštní výprava									plošná míra		
			lihovina									judský král		
a síce		otrok				Heyerdahlův vor			americká zubařská asociace (zkr)				ženský zpěvní hlas	nervový záškrb v obličejí
		královna vil				kojenecká potřeba			Olga (zdrobněle)					
kaprovitá ryba					psací náčíní					výtažek z léčivých bylin				
					pádová otáčka					řecké písmeno				
na tom místě				chuchvalec				označení dlouhohrajících desek			Janinský paša			
				vojenský zákop				ruské počítadlo			stupeň kambria			
sibiřská řeka			předložka					jméno zpěvačky Sklovské				tlak krve (zkr)		
			staročeské zájmeno					jihoafrický golfista				zámořská velmoc		
popěvek		2. díl tajenky chem. zn. hliníku											iniciály prezidenta Novotného	značka miliampéru
silný provaz					dlouhý plášť bez rukávů					německý malíř				
asijský sokolník					jméno fenky					jméno herečky Medřické				

Avastin (bevacizumab) je léčivý přípravek k biologické léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem (viz tajenka).

Indikace Avastinu je soustředěna do Komplexních onkologických center. Jejich seznam a kontaktní údaje jsou k dispozici na www.linkos.cz a www.onconet.cz



Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/04/300/001-002. **Schválené indikace pro použití:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. 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. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látku produkovanou 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 (nízkou hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních trombo-

embolických 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. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokiniku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (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. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jinak nespecifikované bolesti. **Dávování 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

podávána 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. **Dostupná balení přípravku:** 1× 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1× 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 krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 6. 7. 2010. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic a karcinom ledviny – přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). **Další informace** o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Literatura: 1) Hurwitz H et al. NEJM 2004; 350:2335-2342; 2) Hurwitz H et al. The Oncologist. 2009 Jan;14(1):22-8. Epub 2009 Jan 14. 3) Van Cutsem E 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 - in press. 4) Van Cutsem, et al. Safety and efficacy of bevacizumab plus standard first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: First BEAT; ESMO 2008. 5) Cassidy J et al. Surgery with curative intent in patients (pts) treated with first-line chemotherapy (CT) + bevacizumab (BEV) for metastatic colorectal cancer (mCRC): First BEAT and NO16966 abstr. 4022., ASCO 2008.

Úskalí diagnostiky Kaposiho sarkomu sdruženého s HIV infekcí

Diagnostic Pitfalls of HIV-Associated Kaposi's Sarcoma

Vaňousová D.¹, Jilich D.², Machala L.^{3,4}, Hósová M.⁵, Pock L.⁶, Rozsypal H.², Staňková M.⁷, Hercogová J.¹

¹ Dermatovenerologická klinika FN Na Bulovce, Praha

² Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK v Praze a FN na Bulovce, Praha

³ 1. infekční klinika 2. LF UK a IPVZ, Praha

⁴ Patologicko-anatomické oddělení FN Na Bulovce, Praha

⁵ Klinika infekčních nemocí, 3. LF UK, Praha

⁶ Dermatohistopatologická laboratoř s.r.o., Praha

⁷ Infekční klinika FN Na Bulovce, Praha

Souhrn

Kaposiho sarkom byl jedním z prvních onemocnění, které upozornilo na příchod pandemie AIDS. Přes výrazný pokles výskytu díky zavedení kombinované antiretrovirové terapie zůstává Kaposiho sarkom nejčastějším oportunním tumorem postihujícím HIV pozitivní pacienty a stále představuje značný diagnostický i terapeutický problém. Zvláště v počátečních stadiích může být jak makroskopický, tak i histopatologický obraz Kaposiho sarkomu netypický, což může vést k diagnostickému omylu v době, kdy je největší naděje na úspěch léčby. Aby se zlepšila diagnostika i terapie Kaposiho sarkomu u osob s HIV infekcí, je nutná úzká spolupráce odborníků poskytujících těmto osobám zdravotní péči, především infektologů, dermatologů a patologů.

Klíčová slova

Kaposiho sarkom – HIV – AIDS – histopatologie – diferenciální diagnóza

Summary

Kaposi's sarcoma was one of the very first diseases which indicated the advent of the AIDS pandemic. Despite the marked fall in its occurrence thanks to the introduction of the cART, Kaposi's sarcoma remains the most frequent tumour in HIV-positive patients and still represents a major diagnostic and therapeutic problem. Particularly in the early stages both the macroscopic and histopathological picture of Kaposi's sarcoma may be very atypical, which can cause diagnostic difficulties right at the time when an early therapy may be most successful. In order to improve both the diagnostics and therapy of Kaposi's sarcoma, close collaboration between physicians taking care of HIV-positive patients – mainly infectologists, dermatologists and pathologists, is necessary.

Key words

Kaposi's sarcoma – HIV – AIDS – histopathology – differential diagnosis

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.



doc. MUDr. Ladislav Machala, Ph.D.

I. infekční klinika 2. LF UK a Klinika
infekčních nemocí 3. LF UK
Budínova 2

180 81 Praha 8

e-mail: ladimachala@centrum.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 4. 2010

Přijato/Accepted: 28. 6. 2010

Úvod

Kaposiho sarkom (KS, též haemangioma haemorrhagicum multiplex) je multifokální systémové onemocnění projevující se maligními vaskulárními nádory. Náhlé zvýšení výskytu KS počátkem 80. let minulého století bylo jedním z prvních signálů příchodu nového onemocnění AIDS [1–3].

Poprvé byl KS popsán vídeňským dermatologem Moritzem Kohnem-Kaposim v roce 1872 jako tzv. idiopatický mnohočetný pigmentovaný sarkom. Byl dlouho považován za raritní tumor postihující především starší muže z oblasti východní Evropy a Středozeří [4,5].

V současné době se rozlišují čtyři klinické varianty KS [6]. Klasický KS (idiopatický) se vyskytuje u osob pocházejících z východní Evropy a Středozeří. Muži jsou postiženi 10–15krát častěji než ženy, věk pacientů je obvykle nad 50 let. Klinický obraz tvoří noduly a ložiska převážně na dolních končetinách a doba přežití je 10–20 let [7,8]. Endemický (africký) KS domorodých obyvatel centrální Afriky se vyskytuje zvláště u mladších dospělých jedinců a má podobný průběh jako klasický KS, ovšem u dětských pacientů bývá často pozorována fulminantní forma onemocnění klinicky připomínající lymfom [9,10]. Iatrogenní KS postihuje imunosuprimované osoby, zejména po transplantaci [11]. Poslední variantou je KS sdrúžený s HIV infekcí, který bývá přítomen především u mužů s homosexuální orientací. V současné době se jedná o nejčastější typ KS [12,13].

KS začala být systematicky věnována větší pozornost až od doby vzniku pandemie AIDS, kdy se KS stal nejčastější malignitou sdrúženou s tímto onemocněním. Jeho výskyt byl tehdy u těchto pacientů přibližně 20 000krát častější v porovnání s ostatní populací a asi 300krát častější než u osob s jinými typy imunodeficitu [14]. Od zavedení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy – cART) v polovině 90. let minulého století výskyt KS sice poklesl o více než 90 %, přesto diagnostika i léčba zůstává spojena s řadou problémů [12,15,16].

V České republice je dosud prevalence i incidence HIV infekce poměrně nízká, podle údajů Národní referenční labo-

ratoře pro AIDS Státního zdravotního ústavu Praha bylo k 31. 12. 2009 potvrzeno celkem 1 344 případů HIV infekce (1 071 mužů a 273 žen) [17]. Také výskyt KS je u HIV pozitivních osob dosud nízký – v AIDS Centru FN Na Bulovce, kde je dispenzarizována naprostá většina HIV pozitivních osob (k 31. 12. 2009 kumulativní počet celkem 816 osob), byl dosud KS diagnostikován u celkem 10 osob [18]. Protože jsme se však při péči o HIV pozitivní pacienty AIDS Centra FN Na Bulovce opakovaně setkali s obtížemi při hodnocení jak makroskopického, tj. klinického, tak i mikroskopického obrazu KS, dovolujeme si v následujícím textu předložit přehled některých problémů spojených s diagnostikou KS a doprovodit jej kazuistikou z naší praxe.

Etiologie a patogenese

Za původce všech forem KS je považován lidský herpetický virus 8 (HHV-8) [19–23]. Pro účast viru HHV-8 na vzniku KS svědčí také výrazně vyšší výskyt sérových protilátek proti HHV-8 u osob s KS [24]. Samotná infekce HHV-8 však není dostatečující k rozvoji KS, důležitou roli hraje imunitní stav pacienta a v samotné tumorigenezi chronický zánět [25]. HHV-8 infikuje endoteliální buňky lymfatických i krevních cév [26]. Zánětlivě změněné buňky pod vlivem infekce HHV-8 produkují určité prozánětlivé mediátory a angiogenní cytokiny, jako např. IL-6 nebo chemokiny, jejichž receptory jsou přítomny na povrchu vřetenitých buněk cév. Velký význam v rozvoji KS má virový receptor G (G-protein Coupled Receptor – vGPCR), který indukuje řadu signálních molekul, jež vedou k produkci dalších cytokinů, jako např. interleukinů IL-1 β , IL-2, IL-8, dále TNF- α , adhezních molekul VCAM-1, ICAM-1 a E-selektinu [27–29]. Tato neustávající produkce vycházející z nádorové tkáně má za následek proliferaci a lymfocytární infiltraci [30]. Tyto lymfocyty produkují další cytokiny, chemokiny, enzymy a růstové faktory, které podporují růst buněk infikovaných HHV-8 a zároveň se podílejí na progresi KS. Koinfekce HIV s HHV-8 synergisticky podporuje tumorigenezi jak nepřímo ovlivněním imunitního systému, tak stimulací proliferace endotelových buněk účinkem Tat proteinů viru HIV [31].

Významným faktorem vzniku KS je snížení obranyschopnosti organismu, ovšem výskyt u HIV pozitivních pacientů není striktně vázán na stav hlubokého imunodeficitu [32]. KS se objevuje často již při poklesu CD4+ T lymfocytů pod 300/ μ l, nebo dokonce i pod 400/ μ l [33]. Paradoxně může dojít k rozvoji KS také v rámci tzv. IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) v souvislosti s úspěšným zahájením terapie cART [34]. IRIS je zvláštní typ patologické prudké zánětlivé reakce, která způsobuje zhoršení preexistujících latentních oportunních infekcí či nádorů, jako je KS či lymfom [35,36]. Mechanismus vzniku IRIS není dosud zcela jasný, příčinou je pravděpodobně robustní imunologická odpověď podmíněná prudkým zlepšením funkce celulární imunity vedoucí k lokální nebo systémové intenzivní zánětlivé reakci na preexistující latentní noxu [37,38].

Klinický obraz

KS je maligní neoplazie s mnohočetnými vaskulárními kožními a slizničními uzly, které se vyskytují též v lymfatických uzlinách a orgánech [39]. Průběh onemocnění je rozmanitý, od ojedinělých kožních lézí až k rychle progredujícímu diseminovanému onemocnění kůže, sliznic a orgánů. Kožní projevy KS postupně procházejí stadiem makulózním, plakovým a tumorózním [40]. Nejprve se na kůži objevují diskrétní světle červené až lividní skvrny (makuly) oválného či nepravidelného tvaru v liniích štěpitelnosti kůže, často symetricky bilaterálně na dolních končetinách. Tyto skvrny se postupně vyvyšují nad niveau kůže a přecházejí v plaky, které progredují v uzly (noduly). Projevy se zvětšují plošně i do hloubky, mohou splývat a formovat se v tumorózní masy. Tato stadia jsou identická pro kožní i slizniční léze. U stejné osoby mohou být ve stejné době různé léze v různých stadiích, v určitých případech lze nalézt více než jedno stadium u jedné samotné léze. Projevy jsou palpovatelné již od makulózního stadia. Barva projevů zahrnuje poměrně širokou škálu od světle červené přes syté červenou, tmavě modrou, červenohnědou až po lividní či lividněčernou. Hnědavé zbarvení bývá často na dolních

končetinách a je dáno ukládáním hemosiderinu ve tkáni tumoru. Na povrchu kožních lézí bývají přítomny hemoragie, teleangiiektazie, eroze, ulcerace, hyperkeratózy. Léze se mohou iniciálně objevovat v místech traumatu, což je charakteristické zejména pro akrální lokalizace [40].

Podle míry agresivního chování tumoru rozlišujeme KS lokalizovaný, lokálně agresivní a generalizovaný lymfadenopatický. Lokalizovaný KS se může chovat lokálně agresivním způsobem a penetrovat k hlouběji uloženým anatomickým strukturám včetně kostí [12]. Na rozdíl od lokalizovaného KS je lokálně agresivní KS nedestruktivní. Lymfadenopatický KS je klinicky agresivní forma asociovaná s postižením lymfatických uzlin a kůže.

Prvními projevy KS u HIV pozitivních pacientů jsou obvykle mnohočetné noduly na horní polovině těla, hlavě a krku s tendencí rozvinout se rychle na kůži i na sliznicích a postupně diseminovat do orgánů. To vede k orgánové dysfunkci a mortalitě. Velikost projevů bývá od několika milimetrů až do několika centimetrů. Projevy nesvědčí, mohou být však palpačně citlivé. Postižena může být kterákoliv část kožního povrchu, predilekční oblastí je obličej, zvláště nos, dále trup, genitál a končetiny. Projevy v obličejí vedou ke kosmeticky závažným deformitám. Na končetinách mohou být příčinou poruchy funkce. Další komplikací je riziko vzniku lymfedému. Modré až lividní makuly, plaky a tumory se často vyskytují na orální a konjunktivální sliznici. Na kůži penisu se KS může projevovat jako solitární necharakteristické ložisko [41]. KS u HIV pozitivních pacientů často postihuje lymfatické uzliny a z vnitřních orgánů plíce a gastrointestinální trakt, ovšem izolované postižení vnitřních orgánů bez přítomnosti kožních projevů se objevuje zřídka [42–44]. Metastázy do CNS jsou vzácné [45,46]. Výjimečně může dojít ke spontánnímu vymizení kožní léze, která pak zanechává pigmentovanou jizvu [47].

Histopatologie

KS je multifokální neoplastický proces vycházející z cévních a lymfatických endotelií, které se nacházejí převážně

v dermis. Histopatologický obraz KS se významně neliší v klinických varietách, ale liší se podle stadia léze [48].

Makulární stadium je charakterizováno superficiální dermální proliferací malých kapilár, které jsou ohraničené nenápadnými endoteliálními buňkami. Může se jednat i o proliferaci lymfatických cév. Charakteristickým znakem je tzv. „promotory sign“, který lze charakterizovat jako vsunování původních krevních cév a struktur kožních adnex do novotvořených cév. Tyto novotvořené kapiláry mohou rozvolňovat kolagenní vlákna, často je přítomný zánětlivý infiltrát s lymfocyty a plazmatickými buňkami, nalézány mohou být též extravazální erythrocyty a hemosiderin, hnědý pigment z rozpadlých erythrocytů. V pozdějším makulárním stadiu nacházíme novotvořené cévy, které jsou rozeklané, mají silnější cévní stěnu a obraz připomíná granulační tkáň [49].

Ve stadiu plaků dochází k výraznější vaskulární proliferaci, která prostupuje do hlubších částí dermis, někdy až do podkoží. Vřetenité buňky, které exprimují endoteliální markery (CD31 a CD34), se nacházejí ve stromatu mezi novotvořenými abnormálními cévami a jsou pravděpodobně klíčové pro tumorogenezi KS. Již v tomto stadiu, častěji u HIV pozitivních pacientů, nacházíme intracytoplazmatické hyalinní PAS pozitivní globule, které vznikají při degradaci erythrocytů. Vřetenité buňky proliferují, nahrazují kolagen v dermis a projevy se mění v nodulární. Buněčný pleomorfismus a mitotické figury chybí [50].

Pro nodulární stadium KS jsou charakteristické dobře ohraničené uzly tvořené vaskulárními prostory, které připomínají pláštěv. Krví vyplněné štěrbiny jsou stlačené těsně k sobě („back to back“) a jsou lemované nevinně vyhlížejícími vřetenitými buňkami a hemosiderinovými depozity. V okolí se nacházejí lymfocyty a plazmatické buňky. Jádra vřetenitých buněk jsou oválná či plochá, jsou uložena v podélné ose buněk, obsahují jemný chromatin a mají nenápadná jádérka. Nukleární atypie nejsou přítomné, mitotická aktivita buněk je nevýznamná, přítomné jsou hyalinní globule velikosti 1–7 μm uložené intracelulárně a extracelulárně, epidermis a kožní adnexa zůstávají intaktní [50].

Agresivní léze pozdního stadia rozvinutého KS vykazují sarkomatózní charakter s redukcí či absencí vaskulární komponenty, vřetenité buňky vykazují vyšší stupeň atypii co do velikosti, tvaru a jaderných charakteristik s častými mitózami [51].

Diagnóza

KS je třeba diferenciatně diagnosticky zvažovat při nálezu diskretních červených až lividních nepravidelných skvrn, papul a uzlů lokalizovaných nejčastěji na horní polovině trupu, na genitálu, na dolních končetinách. Papuly až noduly mohou být prvními klinickými projevy HIV infekce, se kterými pacient přichází k lékaři.

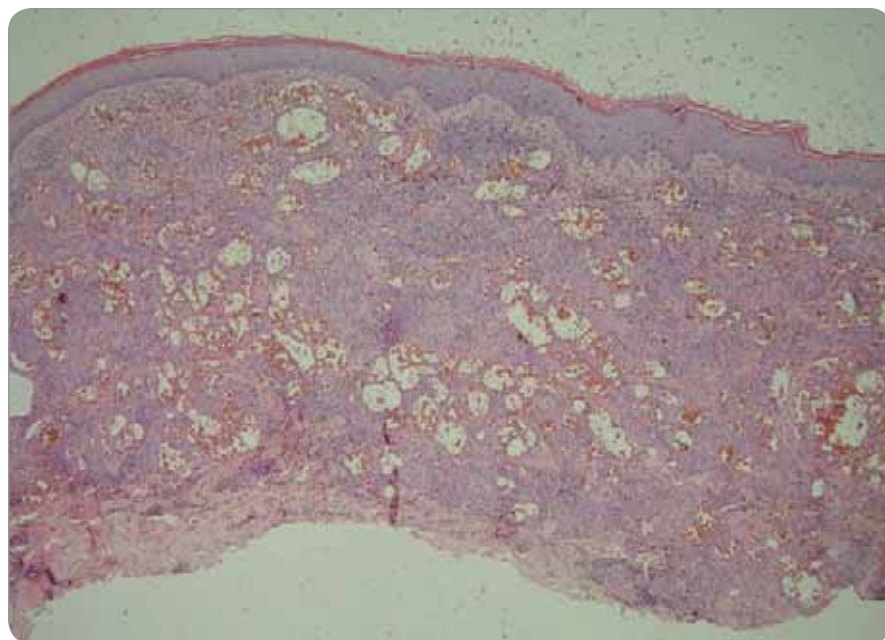
Ve srovnání s ostatními AIDS-asociovanými tumory, které se vyskytují až ve fázi hlubšího imunodeficitu, se KS objevuje časněji, někdy již při poklesu CD4+ T lymfocytů k hodnotám kolem 300–400 buněk/ μl , výjimkou ale nejsou ani případy, kdy se KS objeví i při výrazně vyšších počtech CD4+ T lymfocytů [52–55].

Na postižení vnitřních orgánů upozorní příslušné příznaky, při postižení GIT např. hemateméza, meléna či enteroragie, při plicním postižení hemoptýza, chronický kašel, dušnost či progredující respirační selhání. Přítomnost lézí ve vnitřních orgánech odhalí vyšetření zobrazovacími metodami či endoskopií, která však může být riskantní z důvodu nebezpečí krvácení slizničních lézí. V krvi pacientů s KS a v lézích je možno prokazovat přítomnost HHV-8 pomocí PCR metody [56–59].

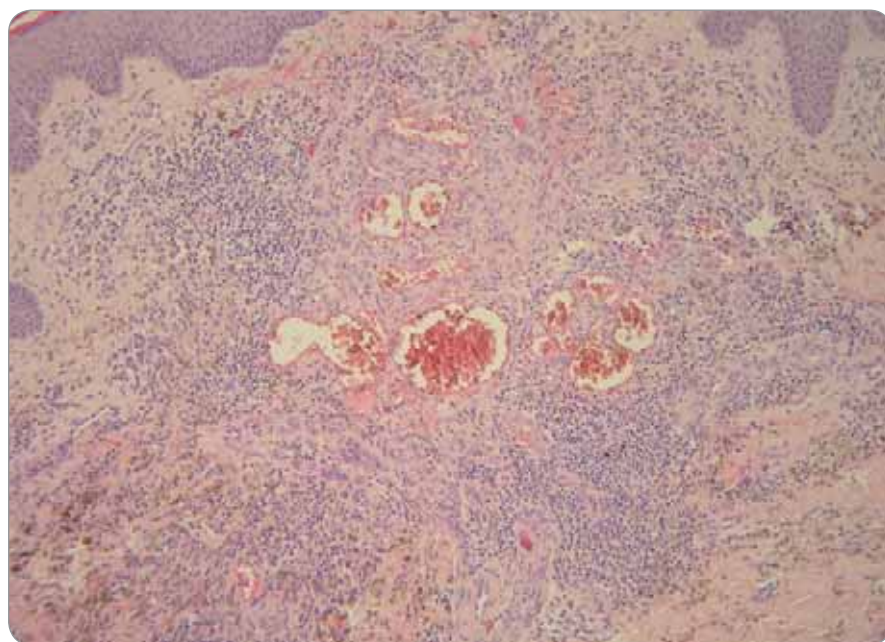
Typickými rysy KS je postupný vývoj kožní léze – z makuly vzniká plak, uzlík a uzel, charakteristická barva a multifokální distribuce. Na končetinách se projevy někdy vyskytují symetricky. Klíčem k určení diagnózy je histopatologické vyšetření bioptického vzorku léze erudovaným histopatologem. Bioptický vzorek lze získat excizí z kůže a sliznice, extirpací suspektních zvětšených lymfatických uzlin nebo biopsií měkkých tkání. Je třeba mít na paměti, že v místě jizvy po excidovaném projevu KS může dojít k recidivě [43].

Terapie

Prevence vzniku KS u HIV pozitivních pacientů spočívá především v úpravě



Obr. 1. Histologický obraz léze na zadní straně levého stehna. Celé korium je prostoupeno nepravidelnými krevními cévy, v jejichž okolí je zánětlivý infiltrát (HE, zvětšení 40krát). Foto: doc. MUDr. L. Pock, CSc.



Obr. 2. V prominující části léze je skupina nepravidelně tvarovaných a velikých cév obklopená zánětlivým infiltrátem, extravazálními erythrocyty a depozity hemosiderinu. Kolagenní vazivo je ložiskovitě zhrubělé (HE, zvětšení 200krát). Foto: doc. MUDr. L. Pock, CSc.

imunodeficitu pomocí včasné zahájené cART. Základem léčby KS je kombinace cART a lokální nebo systémové protinádorové terapie podle stadia a rozsahu lézí [60]. Ve stadiu superficiálních projevů – makul a plaků – lze k odstranění

použít kryoterapii (tekutý dusík o teplotě $-197\text{ }^{\circ}\text{C}$), po jejíž aplikaci dojde k nekróze, která se zhojí jizvou. Možná je i fotodynamická terapie (aplikujeme fotosenzibilizátor a viditelné světlo 630 nm), cévní laser či lokální léčba tre-

tinoinem (0,1% gel). U izolovaných lézí je možné i chirurgické odstranění. Radioterapie měkkým zářením je vhodná u pacientů s mnohočetnými, ale relativně lokalizovanými projevy KS. Aplikují se jednotlivé dávky záření (8–12 Gy) jednou týdně po dobu 6–8 týdnů [61]. Další možností je intralezionální aplikace vin-kristinu [62].

Celkové podávání chemoterapie je indikováno u pacientů s rozsáhlejším kožním (> 25 lézí) nebo viscerálním postižením. Doporučenými chemoterapeutiky jsou pegylovaný lipozomální doxorubicin (20 mg/m^2 každé 3 týdny i.v.), lipozomální daunorubicin (40 mg/m^2 každé 2–3 týdny i.v.), paclitaxel (135 mg/m^2 každé 3 týdny i.v.) nebo interferon- α v různých dávkách, např. 20–30 mil. IU/den s.c. po dobu 12 týdnů, možné je i podávání nižších dávek po delší dobu [33,63–66].

Prognóza pacientů s izolovanými kožními lézemi KS, kteří mohou být léčeni cART, je vcelku příznivá a může dojít i ke kompletní remisi tumoru. Naproti tomu prognóza u pacientů s viscerálním postižením, zvláště mnohočetným, je značně nepříznivá [67–69].

Kazuistika

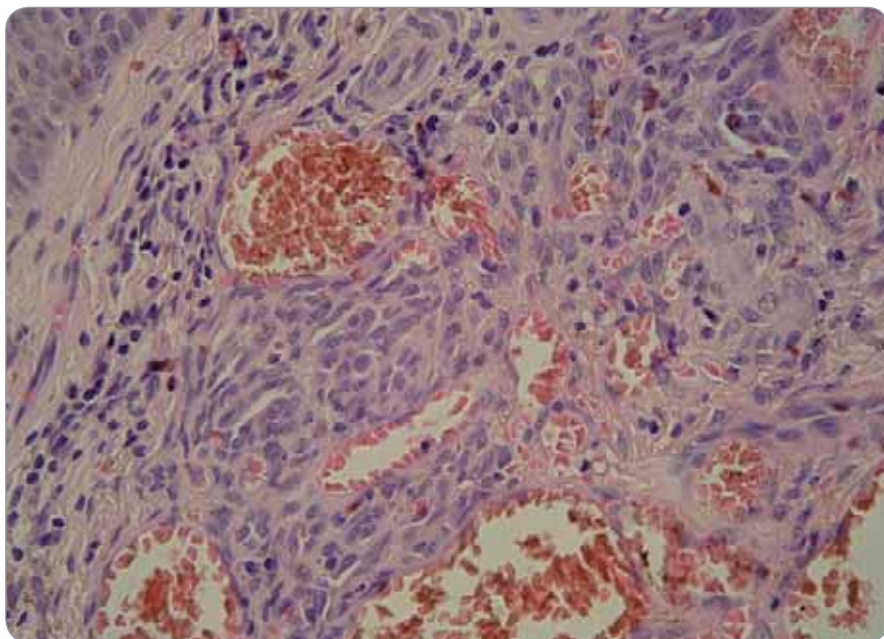
U 32letého muže homosexuální orientace, který měl poslední negativní výsledek HIV testu v roce 1999, byla HIV infekce diagnostikována v únoru 2007. Test byl proveden na jeho vlastní žádost.

V době zjištění HIV infekce byl pacient bez klinických projevů onemocnění, počet CD4+ T lymfocytů byl $310/\mu\text{l}$ a virová nálož HIV RNA byla 37 500 kopií/ml. Pacientovi bylo doporučeno zahájit cART, kterou odmítl, ale pravidelně docházel na kontroly v AIDS Centru FN Na Bulovce. V červenci 2008 byla při pravidelné dispenzární kontrole zjištěna přítomnost suspektních kožních lézí na trupu, předkožce, 3. prstu levé horní končetiny, zadní straně stehna levé dolní končetiny a na gingivě. Na kůži se jednalo o papuly červenolividní barvy velikost lézí byla V-7, na gingivě bylo nepravidelné ložisko velikosti 8 mm. Aktuální počet CD4+ T lymfocytů byl $348/\mu\text{l}$ a virová nálož HIV RNA 49 500 kopií/ml. Pro klinické podezření na KS bylo pacientovi doporučeno bioptické vyšetření, které odmítl. Souhlasil však se zahájením cART

standardní kombinací emtricitabin + tenofovir + lopinavir boostovaný ritonavirem. Do ledna 2009 vzrostla hodnota CD4+ T lymfocytů na 473/ μ l a došlo ke kompletní regresi projevu na gingivě a na předkožce. Léze na hrudi se zmenšila, ložiska na 3. prstu levé horní končetiny a na levém stehně zůstala stacionární. Vzhledem k přetrvávajícím projevům na končetinách pacient souhlasil s bioptickým vyšetřením. Byla provedena totální excize tužší papule lividní barvy velikosti 7 mm na stehně levé dolní končetiny. Biopstické vyšetření (obr. 1–3) bylo hodnoceno jako hemangiom. V dalším průběhu se vytvořily nové léze v jizvě z mládí na vnitřní straně stehna (obr. 4) a v pravé kubitě. Pro jednoznačné klinické podezření na KS bylo indikováno druhé histopatologické čtení, které potvrdilo diagnózu incipientního nodulárního KS. Následně byla za pokračování cART zahájena kryoterapie tekutým dusíkem, která byla po dobu jednoho měsíce aplikována v týdenním a posléze ve 14denním odstupu. Efekt léčby byl dobrý, po sedmi aplikacích došlo ke zhojení všech projevů jizvami (obr. 5). V současné době pacient pokračuje v antiretrovirové terapii, kterou toleruje velmi dobře, a nové projevy KS se netvoří.

Diskuze

Klinická diferenciální diagnostika KS zahrnuje nejčastěji hemangiomy a angiosarkomy. V časných stádiích se klinické projevy nejnáze zamění za traumatické



Obr. 3. Zmnožené, velké, často vřetenité endotelie s extravazálními erytrocyty a zánětlivým infiltrátem. Mezi endotelii jsou jen nevýrazné štěrby (HE, zvětšení 400krát). Foto: doc. MUDr. L. Pock, CSc.

hematomy, ekchymózy (červené lividní až modrofialové skvrny vzniklé krvácením do kůže) či eflorescence vzniklé po poštipání hmyzem (většinou mnohočetné červené skvrny až pomfy s patrným centrálním vpichem) [70]. Časně stadium KS může připomínat též granuloma anulare, zejména diseminovanou formu s tvorbou hnědolividních makul, které jeví tendenci ke splývání. Histopatologicky nacházíme v lézi granuloma anulare nekrobiotické granulomy,

shluky histiocytů v těsné blízkosti degenerovaného vaziva.

Ojedinelé léze mohou být klinicky mylně diagnostikovány jako benigní vaskulární proliferace. Většinou pozorujeme mnohočetné červené až fialové papuly, které se vyskytují často na dolních končetinách, jedná se však o tenkostěnné cévní malformace. Mezi další nádory, které mohou připomínat KS, patří benigní kapilární hemangiom, který tvoří většinou mnohočetné



Obr. 4. Ložisko KS v jizvě z mládí na vnitřní straně levého stehna, stav před léčbou.



Obr. 5. Ložisko KS v jizvě z mládí na vnitřní straně levého stehna zhojené jizvou, stav po kryolizaci.

světlo až tmavočervené papuly do velikosti 6 mm. Hemangiomy se nacházejí převážně na trupu, histopatologicky se jedná o seskupení nově vzniklých kapilár subpapilárního plexu. Podobně vypadají i verukózní angiomy, zvláštní formy hemangiomů, které pod kůží prosvítají červeně až modře, jde o venózně-arteriální cévní konvoluty. Angiosarkom je vysoce maligní neoplazie endoteliálního původu, která se klinicky manifestuje jako lividní skvrna na obličeji. Starší projevy mají fialové zbarvení. Histopatologicky je charakteristická endoteliální atypie a mitotická aktivita, která chybí u KS [71,72]. Pyogenní granulom (lobulární hemangiom) je další afekcí zaměnitelnou za KS. Je to sytý červený, polokulovitý, rychle rostoucí nádor, nachází se většinou na akrech ve spojitosti s předchozím traumatem. Histopatologicky je typická kapilární proliferace a leukocytární infiltrace s erozí na povrchu. Podobně může vyhlížet také histiocytom – solitární či mnohočetný projev hnědé až lividní barvy, jeví se jako v kůži hmatná papule a vyskytuje se u mladších lidí, nejčastěji na dolních končetinách. Vzniká jako reaktivní zánět po štípnutí hmyzem. Histopatologicky se jedná o neostře ohraničené nahromadění histiocytů a fibroblastů [73]. KS mohou připomínat i nevoidní afekce, např. névy u pacientů se syndromem dysplastických névů, dále modrý névus nebo maligní melanom.

Mnohočetné léze lze zaměnit za bacilární angiomatózu, infekční onemocnění působené rickettsií *Rochalimaea henselae*, které je časté u HIV pozitivních pacientů. Bacilární angiomatóza se projevuje jednotlivými i mnohočetnými červenými, lehce krvácejícími papulami. Postižena bývá nejen kůže, ale též sliznice a orgány, přítomny jsou celkové příznaky, febrilie až septický stav [74].

Pozdní stadia KS mohou připomínat akroangiodermatitidu, která vzniká při chronické venózní insuficienci. Na bérkách se nacházejí ostře ohraničená, pásovitá, někdy nepravidelně lehce vyvýšená červenolividní až hnědavá ložiska. Jedná se o hyperplastické projevy při chronické hypostáze. Obraz připomíná KS nejen klinicky, ale i histologicky, proto synonymum této jednotky je pseudosar-

coma Kaposi. Erythema elevatum et diutinum je chronická dermatóza s tvorbou zánětlivých papul a plaků na končetinách, které vznikají na podkladě vaskulitidy. Dále přicházejí v úvahu nádorové procesy, zejména avaskulární vřetenité sarkomy – fibrosarkom a leiomyosarkom. Odlišit je třeba také kožní metastázy, zvláště karcinomu ledvin, dále leukemie a kožní lymfomy. Při projevech na genitálu, zejména na penisu, je nutné vyloučit dlaždicobuněčný karcinom.

Histopatologická diferenciální diagnostika KS je též velmi široká. Obecně platí, že plně vyvinuté noduly KS nečiní diagnostický problém. Úskalím jsou časná makulární stadia, kdy časné histopatologické změny jsou nespecifické a mohou uniknout pozornosti. Též může dojít k chybnému zhodnocení zánětu či některých angiomatózních nebo lymfatických anomálií. Obtížné bývá odlišení hyperplazie původní vaskulatury, jejíž příčinou je hypostáza a zvýšený venózní tlak, zejména u lézí dolních končetin [48].

Diferenciálně diagnosticky je u časných makulárních lézí třeba odlišit zánětlivé a nenádorové procesy. Nejčastěji vylučujeme na buňky chudý (atrofický) histiocytom; při jeho diagnostice pomůže imunohistochemické vyšetření. Histiocytom obsahuje histiocyty pozitivní v CD68, zatímco endotelie v KS jsou pozitivní v CD31 a CD34 [75].

U pozdních makulárních lézí musíme odlišit dobře diferencovaný angiosarkom, pro který jsou charakteristické atypie a hyperchromazie jader. Progresivní lymfangiom je téměř neodlišitelný od KS, ale nemá doprovodný infiltrát lymfocytů a plazmocytů [76,77]. Mikrovenulární hemangiom má přítomné pericyty a aktin pozitivní buňky hladkého svalstva.

Nodulární léze se mohou histopatologicky podobat nodulárnímu vřetenobuněčnému hemangiomu, charakteristickým znakem jsou kavernózní nebo široce dilatované prostory a kolekce epiteloidních buněk s přítomností intracytoplazmatických štěrbin nebo bez ní. Odlišit je třeba také kaposiformní hemangioendoteliom vyskytující se u dětí, který se nachází v hlubokých měkkých tkáních, roste lobulárně, na periferii lézí bývají přítomné ložiskovité trombózy a chybí hyalinní globule [78]. V úvahu

přichází i méně diferencovaný angiosarkom s vřetenobuněčnou diferenciací (charakteristické jsou buněčné atypie).

V diferenciální diagnostice agresivních lézí pozdního stadia přicházejí v úvahu především nádorové procesy, k jejichž odlišení používáme imunohistochemická vyšetření. Pro KS je typický pozitivní průkaz endoteliálních markerů CD31 a CD34, zatímco fibrosarkom má pozitivní pouze vimentin, leiomyosarkom bývá pozitivní na aktin a desmin, monofazický synoviální sarkom vykazuje pozitivitu cytokeratinu a vimentinu a maligní celulární modrý névus či desmoplastický maligní melanom vykazuje pozitivitu proteinu S100 [75,79,80].

Z výše uvedeného přehledu klinické i histopatologické diferenciální diagnostiky je zřejmé, že stanovení diagnózy KS není jednoduché. V naší kazuistice byly sice léze na sliznici typické, na kůži se však jednalo o projevy počínající. Rovněž histologický obraz kožního projevu na stehně nebyl zcela typický, protože se jednalo o počínající lézi. V takovéto lézi obvykle bývají štěrbinovité prostory velmi nenápadné a jsou orientované paralelně s epidermis. V našem preparátu se nacházejí cévní prostory různé velikosti vystlané plochými nenápadnými endoteliemi. Buněčnost mezi prostory je výraznější, ale provedené imunohistochemické vyšetření prokázalo, že se jedná o buňky na endoteliální markery většinou negativní, čili o histiocyty, které jsou součástí doprovodného zánětlivého infiltrátu. Endotelie se barvily převážně jen jako lem štěrbinovitých cévních prostor. Právě tato skutečnost vedla histopatologa při prvním čtení k diagnóze hemangiomu. Jediná zachycená mitóza se jeví jako mitóza typická a nelze spolehlivě určit, zda se jedná o mitózu endoteliální buňky. Mohlo se jednat o histiocyt přítomný v reaktivním zánětlivém infiltrátu. Přítomnost intracytoplazmatických hyalinních PAS pozitivních globulí vzniklých při degradaci erytrocytů je charakteristickým znakem pro KS, nejedná se však o znak patognomický [48,49].

Závěr

Základem správné a včasné diagnózy je pečlivé klinické vyšetřování HIV pozitivních pacientů spojené s pravidelným

monitoringem imunologických a virologických markerů progresu HIV infekce optimálně v intervalu 3–4 měsíců. Při podezření na KS musí lékař pečující o HIV pozitivního pacienta odeslat pacienta k dermatologovi. Patologovi je nutné poskytnout maximum informací o klinickém stavu pacienta včetně informace o případné antiretrovirové léčbě, stejně jako výsledky imunologických a dalších laboratorních vyšetření. Klinický i histopatologický obraz KS je pestrý, a diferenciální diagnostika je proto velmi široká.

Histopatologický závěr vyšetření, které je klíčem k diagnóze KS, může být vzhledem k obtížnosti odlišení od jiných zánětlivých a zejména cévních nádorových projevů velmi složitý. V některých případech je proto nutné opakování histopatologického vyšetření tkáně z dalších lézí.

I přes klesající výskyt představuje KS u HIV pozitivních pacientů závažnou příčinu morbiditu i mortality. Včasná stanovení diagnózy může být rozhodující pro prognózu pacienta, protože adekvátní léčba v počátečních stádiích vývoje nádoru má velkou naději na kompletní vyléčení.

Dále je třeba si rovněž uvědomit, že projevy KS mohou být prvním projevem HIV infekce, a proto by sérologické vyšetření HIV protilátek mělo být nedílnou součástí laboratorního screeningu. Toto vyšetření je důležité zejména u mužů majících sex s muži, kteří patří mezi nejvíce ohroženou skupinu v České republice.

Literatura

- Gottlieb GJ, Ragaz A, Vogel JV et al. A preliminary communication on extensively disseminated Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Am J Dermatopathol* 1981; 3(2): 111–114.
- Hymes KB, Cheung T, Greene JB et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men – a report of eight cases. *Lancet* 1981; 2(8247): 598–600.
- Friedman-Kien AE, Laubenstein LJ, Rubinstein P et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 96(6 Pt 1): 693–700.
- Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch Dermatol Syph* 1872; 4: 265–273.
- Vorlíček J, Slavík M. Kaposiho sarkom po sto dvaceti letech. *Klin Onkol* 1991; 4(3): 75–83.
- Ziegler JL, Templeton AC, Vogel CL. Kaposi's sarcoma: a comparison of classical, endemic, and epidemic forms. *Semin Oncol* 1984; 11(1): 47–52.
- Goedert JJ, Vitale F, Lauria C et al. Classical Kaposi's Sarcoma Working Group. Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(22): 1712–1718.
- Guttman-Yassky E, Bar-Chana M, Yukelson A et al. Epidemiology of classic Kaposi's sarcoma in the Israeli Jewish

population between 1960 and 1998. *Br J Cancer* 2003; 89(9): 1657–1660.

- Chang Y, Ziegler J, Wabinga H et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and Kaposi's sarcoma in Africa. Uganda Kaposi's Sarcoma Study Group. *Arch Intern Med* 1996; 156(2): 202–204.
- Amir H, Kaaya EE, Manji KP et al. Kaposi's sarcoma before and during a human immunodeficiency virus epidemic in Tanzanian children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20(5): 518–521.
- Lebbé C, Legendre C, Frances C. Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2008; 22(4): 252–261.
- Schwartz RA, Micali G, Nasca MR et al. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(2): 179–206; quiz 207–208.
- Šlampa P. Maligní nádory při syndromu získaného sehlání imunity (AIDS). *Klin Onkol* 1989; 2(6): 183–185.
- Gallafent JH, Buskin SE, De Turk PB et al. Profile of patients with Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(6): 1253–1260.
- Macroft A, Kirk O, Clumeck N et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994–2003: the EuroSIDA Study. *Cancer* 2004; 100(12): 2644–2654.
- Yarchoan R, Tosato G, Little RF. Therapy insight: AIDS-related malignancies – the influence of antiviral therapy on pathogenesis and management. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2(8): 406–415; quiz 423.
- NRL pro AIDS, SZÚ, Praha. Nové případy HIV infekce a onemocnění AIDS, údaje ke dni 31. 12. 2009. [<http://www.aids-hiv.cz/nove09/J512-2009.pdf>]. Accessed April 1, 2010.
- Dvořáková K, Hercogová J, Rozsypal H et al. Kožní projevy u HIV-pozitivních pacientů (studie z období 1985 – 1998). *Čes-slov Derm* 2001; 76(5): 227–236.
- Humphrey RW, Davis DA, Newcomb FM et al. Human herpesvirus 8 (HHV-8) in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma and other diseases. *Leuk Lymphoma* 1998; 28(3–4): 255–264.
- Ablashi DV, Chatlynne LG, Whitman JE jr. et al. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(3): 439–464.
- Wen KW, Damania B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV): Molecular biology and oncogenesis. *Cancer Lett* 2010; 289(2): 140–150.
- Cannon MJ, Laney AS, Pellett PE. Human herpesvirus 8: current issues. *Clin Infect Dis* 2003; 37(1): 82–87.
- Martin JN, Ganem DE, Osmond DH et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 1998; 338(14): 948–954.
- Suchankova A, Stankova M, Roubalova K et al. Seroprevalence of HHV 8 antibodies among the general population and HIV positive persons in the Czech Republic. *J Clin Virol* 2003; 28(1): 70–76.
- Pantanowitz L, Moses AV, Dezube BJ. The inflammatory component of Kaposi sarcoma. *Exp Mol Pathol* 2009; 87(2): 163–165.
- Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nat Med* 1995; 1(12): 1274–1278.
- Foster CB, Lehrnbecher T, Samuels S et al. An IL6 promoter polymorphism is associated with a lifetime risk of development of Kaposi sarcoma in men infected with human immunodeficiency virus. *Blood* 2000; 96(7): 2562–2567.
- Lehrnbecher TL, Foster CB, Zhu S et al. Variant genotypes of FcγRIIIA influence the development of Kaposi's sarcoma in HIV-infected men. *Blood* 2000; 95(7): 2386–2390.
- Bottero V, Sharma-Walia N, Kerur N et al. Kaposi sarcoma-associated herpes virus (KSHV) G protein-coupled receptor (vGPCR) activates the ORF50 lytic switch pro-

moter: a potential positive feedback loop for sustained ORF50 gene expression. *Virology* 2009; 392(1): 34–51.

- Hong YK, Foreman K, Shin JW et al. Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Nat Genet* 2004; 36(7): 683–685.
- Chen X, Cheng L, Jia X et al. Human immunodeficiency virus type 1 Tat accelerates Kaposi sarcoma-associated herpesvirus Kaposin A-mediated tumorigenesis of transformed fibroblasts in vitro as well as in nude and immunocompetent mice. *Neoplasia* 2009; 11(12): 1272–1284.
- Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ et al. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(5): 527–533.
- Bartlett J, Gallant J. Medical management of HIV infection. Baltimore: Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group 2004.
- DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133(6): 447–454.
- Bower M, Nelson M, Young AM et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5224–5228.
- Letang E, Almeida JM, Miró JM et al. Predictors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome-Associated With Kaposi Sarcoma in Mozambique: A Prospective Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53(5): 581–591.
- Price P, Mathiot N, Krueger R et al. Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *J Clin Virol* 2001; 22(3): 279–287.
- Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38(8): 1159–1166.
- Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: advances and perspectives. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(5 Pt 1): 804–814.
- Simonart T, Dobbelaer GD, Peny M et al. Pre-Kaposi's sarcoma: an expansion of the spectrum of Kaposi's sarcoma lesions. *Eur J Dermatol* 1999; 9(6): 480–482.
- Micali G, Nasca MR, De Pasquale R et al. Primary classic Kaposi's sarcoma of the penis: report of a case and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17(3): 320–323.
- Gasparetto TD, Marchiori E, Lourenco S et al. Pulmonary involvement in Kaposi sarcoma: correlation between imaging and pathology. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 18.
- Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer* 2008; 8: 190.
- Lemlich G, Schwam L, Leibold M. Kaposi's sarcoma and acquired immunodeficiency syndrome. Postmortem findings in twenty-four cases. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(2 Pt 1): 319–325.
- Gorin FA, Bale JF jr, Halks-Miller M et al. Kaposi's sarcoma metastatic to the CNS. *Arch Neurol* 1985; 42(2): 162–165.
- Eberly LE, Ohman PA, Neaton JD et al. Kaposi's sarcoma and central nervous system disease: a real association or an artifact of the control group? Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Aids* 2000; 14(8): 995–1000.
- Real FX, Krown SE. Spontaneous regression of Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1985; 313(26): 1659.
- Grayson W, Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn Pathol* 2008; 3: 31.
- Niedt GW, Myskowski PL, Urmacher C et al. Histology of early lesions of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Mod Pathol* 1990; 3(1): 64–70.
- Sangüeza OP, Requena L. Malignant neoplasms. Kaposi's sarcoma. In: Sangüeza OP, Requena L (eds). Pathology of vascular skin lesions. Clinicopathological correlations. New Jersey: Humana Press 2003; 217–235.

51. Satta R, Cossu S, Massarelli G et al. Anaplastic transformation of classic Kaposi's sarcoma: clinicopathological study of five cases. *Br J Dermatol* 2001; 145(5): 847–849.
52. Cannon MJ, Dollard SC, Black JB et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma in men seropositive for both human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus. *AIDS* 2003; 17(2): 215–222.
53. Acharya S, Ross JD. Kaposi's sarcoma of the recto sigmoid colon in a patient with HIV infection and a high CD4 count. *Int J STD AIDS* 2007; 18(7): 499–500.
54. Mocroft A, Youle M, Phillips AN et al. The incidence of AIDS-defining illnesses in 4 883 patients with human immunodeficiency virus infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals Collaborative Group. *Arch Intern Med* 1998; 158(5): 491–497.
55. Clifford GM, Franceschi S. Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4(+) count. *Future Oncol* 2009; 5(5): 669–678.
56. Polstra AM, Van Den Burg R, Goudsmit J et al. Human herpesvirus 8 load in matched serum and plasma samples of patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Microbiol* 2003; 41(12): 5488–5491.
57. Engels EA, Biggar RJ, Marshall VA et al. Detection and quantification of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus to predict AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2003; 17(12): 1847–1851.
58. Nuovo M, Nuovo G. Utility of HHV8 RNA detection for differentiating Kaposi's sarcoma from its mimics. *J Cutan Pathol* 2001; 28(5): 248–255.
59. Alkan S, Eltoun IA, Tabbara S et al. Usefulness of molecular detection of human herpesvirus-8 in the diagnosis of Kaposi sarcoma by fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol* 1999; 111(1): 91–96.
60. Martellotta F, Berretta M, Vaccher E et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies. *Curr HIV Res* 2009; 7(6): 634–638.
61. Hauerstock D, Gerstein W, Vuong T. Results of radiation therapy for treatment of classic Kaposi sarcoma. *J Cutan Med Surg* 2009; 13(1): 18–21.
62. Brambilla L, Bellinva M, Turlaki A et al. Intralesional vincristine as first-line therapy for nodular lesions in classic Kaposi sarcoma: a prospective study in 151 patients. *Br J Dermatol* 2010; 162(4): 854–859.
63. Presant CA, Scolaro M, Kennedy P et al. Liposomal daunorubicin treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1993; 341(8855): 1242–1243.
64. Tulpule A, Groopman J, Saville MW et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002; 95(1): 147–154.
65. Uneda S, Murata S, Sonoki T et al. Successful treatment with liposomal doxorubicin for widespread Kaposi's sarcoma and human herpesvirus-8 related severe hemophagocytic syndrome in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Hematol* 2009; 89(2): 195–200.
66. Adam Z, Vorlíček J. Biologie, farmakologie a přehled léčebného užití interferonů. *Klin Onkol* 1996; 9(4): 115–120.
67. Biggar RJ, Engels EA, Ly S et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(3): 293–299.
68. Stebbing J, Sanitt A, Nelson M et al. A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2006; 367(9521): 1495–1502.
69. Martin-Carbonero L, Palacios R, Valencia E et al. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 410–417.
70. Schwartz RA, Spicer MS, Thomas I et al. Ecchymotic Kaposi's sarcoma. *Cutis* 1995; 56(2): 104–106.
71. Schmid H, Zietz C. Human herpesvirus 8 and angiosarcoma: analysis of 40 cases and review of the literature. *Pathology* 2005; 37(4): 284–287.
72. Kang GH, Kwon GY, Kim CW. Human herpesvirus 8 in Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-mimicking vascular tumors. *J Korean Med Sci* 1998; 13(1): 54–59.
73. Santa Cruz DJ, Kyriakos M. Aneurysmal („angioma-toid“) fibrous histiocytoma of the skin. *Cancer* 1981; 47(8): 2053–2061.
74. Ramirez Ramirez CR, Saavedra S, Ramirez Ronda CH. Bacillary angiomatosis: microbiology, histopathology, clinical presentation, diagnosis and management. *Bol Asoc Med P R* 1996; 88(4–6): 46–51.
75. Kanitakis J, Narvaez D, Claudy A. Expression of the CD34 antigen distinguishes Kaposi's sarcoma from pseudo-Kaposi's sarcoma (acroangiodermatitis). *Br J Dermatol* 1996; 134(1): 44–46.
76. Posada Garcia C, Garcia-Cruz A, Garcia-Doval I et al. Lymphangioma-like Kaposi sarcoma: case report. *Dermatol Online J* 2009; 15(9): 13.
77. Guillou L, Fletcher CD. Benign lymphoendothelioma (acquired progressive lymphangioma): a lesion not to be confused with well-differentiated angiosarcoma and patch stage Kaposi's sarcoma: clinicopathologic analysis of a series. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(8): 1047–1057.
78. Lyons LL, North PE, Mac-Moune Lai F et al. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(5): 559–568.
79. Armah HB, Parwani AV. Epithelioid sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(5): 814–819.
80. Bolander A, Agnarsson M, Wagenius G et al. Serological and immunohistochemical analysis of S100 and new derivatives as markers for prognosis in patients with malignant melanoma. *Melanoma Res* 2008; 18(6): 412–419.

Detekcia hypermetylácie DNA ako potenciálny biomarker pre karcinóm prostaty

Detection of DNA Hypermethylation as a Potential Biomarker for Prostate Cancer

Tilandyová P.¹, Kajo K.¹, Kliment J.², Plank L.¹, Lasabová Z.³

¹Ústav patologickej anatómie JLF UK a VNM, Martin, Slovenská republika

²Urologická klinika JLF UK a VNM, Martin, Slovenská republika

³Ústav molekulovej biológie JLF UK a VNM, Martin, Slovenská republika

Súhrn

Karcinóm prostaty patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce nádorové ochorenia mužov vo veku nad 50 rokov. Na vzniku ochorenia sa podieľajú genetická predispozícia ako aj získané genetické a epigenetické zmeny. Najviac študovanou epigenetickou zmenou pri karcinóme prostaty je metylácia cytozínu v CpG ostrovcích promótorových oblastí rôznych génov pomocou metylačne špecifickej PCR. Kvôli hypermetylácii DNA dochádza pomerne často a relatívne špecificky v tkanivách karcinómu prostaty k vypnutiu génov ako *GSTP1*, *APC* alebo *RAS1*. Detekciu metylácie DNA je však možné prevádzať nielen na vzorkách tkanív, ale aj v moči, ejakuláte alebo sére. Translačný výskum preto ďalej hľadá nové biomarkery pre včasnú detekciu a prognózu karcinómu prostaty, vzhľadom na pomerne veľké rozdiely v použitých metódach ako aj v patientskych súboroch však boli získané tak slubné, tak aj kontroverzné výsledky. Preto sú na zistenie skutočného významu detekcie hypermetylácie DNA pre diagnostiku a prognózu karcinómu prostaty potrebné ďalšie randomizované prospektívne klinické štúdie a štandardizácia použitých metód.

Kľúčové slová

karcinóm prostaty – biomarker – DNA metylácia – CpG ostrovčeky – PCR metóda

Summary

Prostate cancer is one of the most common malignant diseases in men above the age of 50. A genetic predisposition and/or acquired genetic and epigenetic changes together with lifestyle contribute to the development of the disease. The most studied epigenetic modification in prostate cancer is the methylation of the cytosine located within the dinucleotide CpG of promoter regions of different genes by methylation specific PCR. The evidence of gene silencing by DNA methylation in genes like *GSTP1*, *APC* or *RAS1* is a common and relatively specific event in prostate cancer. DNA methylation testing can be performed on tissue samples or urine, ejaculate or serum. Translational research is searching for new biomarkers for early detection and prognosis of prostate cancer, but because of large methodological differences in applied techniques and patient cohorts, the investigations have yielded promising, but also some controversial results. More prospective randomized trials and standardized methods are needed to assess the true value of methylation for the diagnosis and prognosis of prostate cancer.

Key words

prostate cancer – biomarkers – DNA methylation – CpG islands – PCR

Práca bola podporená grantom UK/54/2009 a projektom „Centrum excelentnosti pre perinatologický výskum“, ktorý je spolufinancovaný zo zdrojov ES (ITMS code 26220120016).

This work was supported in part by the grant No. UK/54/2009 and by the project „Centrum excelentnosti pre perinatologický výskum“ which is supported by ES (ITMS code 26220120016) financial resources.

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.



RNDr. Zora Lasabová, PhD.
Ústav molekulovej biológie
JLF UK a VNM v Martine
Záborského 2
03601 Martin
Slovenská republika
e-mail: lasabova@jfmmed.uniba.sk

Obdrženo/Submitted: 3. 9. 2009
Přijato/Accepted: 15. 7. 2010

Úvod

Karcinóm prostaty (KP) patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce onkologické ochorenia mužov s narastajúcim trendom výskytu. Slovensko sa hodnotami incidencie karcinómu prostaty zaraďuje medzi štáty so stredne vysokým výskytom tohto ochorenia v Európe. V roku 2003 bolo v Slovenskej republike diagnostikovaných 1 033 mužov s karcinómom prostaty, ktorý je s incidenciou 31/100 000 mužov štvrtým najčastejším zhubným nádorom mužov na Slovensku [1]. Diagnóza včasného štádia karcinómu prostaty je nevyhnutná pre úspešnú liečbu a detekcia prostatického špecifického antigénu (PSA) v sérach pacientov s karcinómom prostaty umožnila zlepšenie diagnostiky a vyšší záchyt včasných štádií tohto ochorenia. Napriek svojim určitým limitom sú preoperatívna hodnota PSA a zdvojnásobenie hodnoty PSA považované za prognostický marker [2,3]. Ďalšími základnými metódami na diagnostiku karcinómu prostaty sú digitálne rektálne vyšetrenia a bioptická diagnostika [4,5], pričom staging a Gleason scoring [GS] sú najspoľahlivejšími prognostickými markermi [2–6]. Predpokladá sa, že približne u 30 % mužov s diagnózou klinicky lokalizovaného ochorenia dôjde ku biochemickej (zvýšenie hodnoty PSA) a/alebo klinickej rekurencii a progresii k metastatickému androgén-nezávislému nádoru prostaty [7]. Vyhľadávanie efektívnych biomarkerov pre nádory všeobecne a nádory prostaty konkrétne patrí medzi oblasti intenzívneho výskumu.

Molekulová biológia karcinómu prostaty je veľmi komplexná a do patogenezy tohto ochorenia je zapojených mnoho génov [8,9], pričom vplyv na vznik genetických zmien majú aj faktory, ako sú životný štýl a zápal. Z hľadiska etiológie je možné rozdeliť karcinómy prostaty na hereditárne a sporadické, ale zatiaľ ich takto nie je možné rozlišovať aj na molekulovej úrovni, pretože na rozdiel od iných nádorov (ako sú napr. nádory hrubého čreva alebo mliečnej žľazy) nepoznáme vysokopenetranté gény zodpovedné za dedičnú formu karcinómu. Predpokladá sa, že hereditárne faktory sa zúčastňujú na vzniku a vývoji približne 5–10 % KP a v súčasnosti je známych viac ako 10 génov,

ktorých alterácie sú spojené so vznikom a progresiou familiárneho KP, pričom najčastejšie sú mutované gény *HKP2/ELAC2*, *RNASEL* a *MSR1* [9]. Nedávno bola identifikovaná asociácia vnímavosti pre adenokarcinóm prostaty na chromozómovom lókuse 5q13q12 s dokázateľne zvýšeným rizikom vzniku hereditárneho a sporadického karcinómu prostaty [10]. Bolo identifikovaných niekoľko polymorfizmov génov, ktoré sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu a zvýšeným rizikom progresie [8,11]. Tkanivá karcinómu prostaty sa vyznačujú mnohými genetickými zmenami v protonkógenoch, tumorsupresorových génoch, génoch zodpovedných za reguláciu bunkového cyklu – apoptózu, bunkovú senescenciu, v génoch zodpovedných za odpoveď na bunkový stres a za detoxikáciu [8,9]. V súčasnosti už vieme, že okrem genetických mechanizmov zohrávajú pri vzniku nádorov dôležitú úlohu aj epigenetické mechanizmy, medzi ktoré patria metylácia DNA a modifikácia histónov [12–15].

V tomto článku sa chceme zaoberať rastúcim významom detekcie hypermetylácie promótorových oblastí génov v tkanivách a telových tekutinách pacientov s karcinómom prostaty a poukázať na ich potenciálny diagnostický a prognostický potenciál.

Metódy na detekciu hypermetylácie CpG ostrovčiek

Metylácia DNA je kovalentná modifikácia DNA spôsobená väzbou metylovej skupiny na cytozín v dvojici báz CpG, pričom metylovanému cytozínu sa hovorí aj piata báza v DNA [16]. Dvojice CpG sú roztrúsené po celom genóme a určitá časť vytvára tzv. CpG ostrovčeky v tých častiach génov, ktoré kontrolujú génovú expresiu a ich súčasťou môže byť samotný promótor, 5' neprekladaná oblasť a prvý exón [16]. Promótorové CpG ostrovčeky sú väčšinou nemetylované, čo vedie ku génovej expresii, dôsledkom ich metylácie môže byť potom transkripcné vypnutie génov [17].

V princípe môžeme metódy na štúdium stupňa metylačného stavu DNA v špecifických sekvenciách rozdeliť do troch hlavných skupín: nebisulfidové a bisulfidové metódy a selektívne

zachytenie sekvencií, ktoré obsahujú metylovaný cytozín (^{5-me}C), pomocou ^{5-me}C-viažucimi proteínmi alebo anti-^{5-me}C protilátkami [18]. Ako prvé sa začali využívať metylačne senzitivné restriktčné endonukleázy kombinované so Southern blottingom alebo PCR detekciou, čo je však obmedzené len na prípady výskytu štiepných miest pre vhodné restriktčné endonukleázy. Etablovanie bisulfidovej modifikácie DNA [20], pri ktorej dochádza ku premene nemetylovaného cytozínu na uracil, zatiaľ čo metylovaný cytozín nereaguje a ostáva cytozínom, umožnilo vývoj základných metód na detekciu metylácie DNA – kombinovanej metódy bisulfidovej modifikácie a restriktčnej analýzy (COBRA) [21] a metylačne špecifickej PCR (MSP) pomocou metylačne špecifických primerov [22].

Práce základného epigenetického a epigenomického výskumu, ktoré vyhladávajú nové relevantné epigenetické zmeny a identifikujú kandidátne gény, využívajú na detekciu celkových zmien v genóme metódy, ktoré sú podrobne preberané v prehľadných článkoch, ktoré publikovali autori Shames et al (2007) a Ho and Tang (2007) [19,23]. Sú to genómové skenovanie na základe restriktčných miest (restriction landmark genomic scanning – RLGS) s nadväzujúcou analýzou pomocou microarray technológie, profilovanie génovej expresie na microarrayoch, inhibícia expresie enzýmov DNA metyltransferáz geneticky alebo RNA interferenciou (RNAi), metylačne senzitivné oligonukleotidové microrarraye, detekcia diferenciálnej metylácie pomocou hybridizácie na CpG microarrayoch, imunoprecipitácia metylovanej DNA alebo metylačne senzitivná restriktčná analýza fingerprint (methylation sensitive restriction fingerprinting – MSRF). Tieto metódy sú veľmi efektívne a umožnili detekciu mnohých nových kandidátnych génov ako možných biomarkerov ochorení. V súčasnosti sa presadzujú vysokokapacitné technológie, ktoré okrem identifikácie nových cieľových génov umožňujú aj vysokokapacitnú analýzu veľkého množstva vzoriek. Medzi tieto nové technológie patrí pyrosekvenácia [24], LUMA (luminometric methylation assay, využívajúca pyrosekvenáciu) [25] a MALDI-TOF [26].

Kedže bisulfidová modifikácia je časovo aj metodicky relatívne nenáročný postup, testovanie metylačného stavu rôznych génov sa stalo súčasťou mnohých výskumných projektov na univerzitných pracoviskách. Najčastejšia metóda, ktorá sa využíva pri týchto štúdiách, je bisulfidová modifikácia, po ktorej nasleduje metylačne špecifická PCR. Po bisulfidovej modifikácii je totiž podstatne zmenená sekvencia modifikovanej DNA a metylačne špecifické primery sú navrhované tak, aby sa viazali buď na DNA, ktorá je metylovaná (a kde cytozín po modifikácii ostal cytozínom), alebo na nemetylovanú DNA (cytozín sa po modifikácii zmenil na uracil, čo znamená tymín v PCR produkte) [22]. Jedna vzorka je potom analyzovaná pomocou oboch typov primerov v dvoch nezávislých PCR reakciách a vyhodnotená v agarózovej elektroforéze zafarbenej etídiom bromidom. Ďalšou metódou, ktorá našla uplatnenie v klinickom výskume, je COBRA [21]. Pri nej sa po bisulfidovej modifikácii DNA prevedie klasická PCR, ktorej primery sa neprekývajú s CpG ostrovcami, a následne sa prevedie restričná analýza PCR produktu, pričom k štiepeniu dôjde, len ak nebol cytozín kvôli metylácii zmenený [21]. PCR na bisulfidom modifikovanej DNA, ktorá nerozlišuje medzi metylovanými a nemetylovanými alelami, je východiskovou metódou ďalších aplikácií – bisulfidovej sekvenácie [20], nester MSP [27], metylačne špecifickej SSCP analýzy [28] a kvantitatívnej MSP (QMSP) označovanej často aj MethyLigt a jej rôznych modifikácií [29,30], ktoré sa najčastejšie využívajú na konfirmáciu výsledkov získaných v celogenómových štúdiách. Relatívna hladina metylovanej DNA v promótorovej oblasti každej vzorky sa pri QMSP stanovuje ako pomer cieľového génu ku vnútornému referenčnému génu, ktorý je amplifikovaný v modifikovanej DNA bez ohľadu na metylačný stav. Fluorescenčná detekcia značne zvyšuje senzitivitu metódy a umožňuje detekovať jednotlivé metylované alely v 105 nemetylovaných alelách. Táto metóda umožňuje porovnávanie normálnych tkanivových vzoriek s nízkym stupňom metylácie pri testovaní týchto sekvencií a tumo-

rov so značne väčším množstvom metylácie, čo umožňuje kvantitatívne stanovenie metylácie DNA v špecifických sekvenciách.

Hypermetylácia promótorových oblastí DNA v tkanivách karcinómu prostaty – potenciálny biomarker ochorenia

Najlepšie charakterizovaným génom v karcinóme prostaty ohľadne metylácie je glutathion *s*-transferáza π (*GSTP1*). *GSTP1* patrí do rodiny biotransformačných enzýmov, ktoré zohrávajú významnú úlohu pri detoxifikácii bunky katalyzáciou premeny lipofilných metabolitov na lipofóbne, ktoré sú pre bunku menej toxické. Už dávnejšie bola publikovaná práca, kde bola metylácia cytidínu v *GSTP1* detekovaná pomocou metylačne senzitivných restričných endonuleáz, ktorá bola asociovaná so stratou expresie *GSTP1* v histologických preparátoch aj v bunkových kultúrach [31]. Až vyvinutie bisulfidovej modifikácie DNA a metylačne špecifickej PCR rozlišujúcej metylované a nemetylované cytozíny umožnilo ďalší rozvoj intenzívnejších štúdií hypermetylácie CpG ostrovcov aj u *GSTP1* pri karcinómoch prostaty. Pomocou metylačne špecifickej PCR, konfirmovanej sekvenáciou bisulfidom modifikovanej DNA, bola potvrdená nielen metylácia cytidínu v promótoře *GSTP1*, ale bola detekovaná hypermetylácia celého CpG ostrovčeka promótoru, pričom v normálnom prostatickom tkanive takáto hypermetylácia detekovaná nebola [32]. Promótorová hypermetylácia sprevádzaná stratou funkcie *GSTP1* je jednou z najčastejších a najbežnejších somatických epigenetických zmien pri karcinóme prostaty, ktorá sa vyskytuje už aj v prostatickej intraepitelovej neoplázii (PIN) [32,33] a v 36–94,2% karcinómoch prostaty [34–37]. V prácach boli publikované aj rôzne frekvencie hypermetylácie v závislosti od toho, či bolo vyšetované formalínom fixované a do parafínu zaliate (FFPE) tkanivo, kde bola metylácia detekovaná v 73% [36], alebo nefixované, na -80°C zamrazené tkanivo, kde bola metylácia detekovaná v 94,2% [37], ako aj v závislosti od použitej metódy [34,36,37]. Kombináciou laserovej mikrodisekcie nádorového tkaniva

a MSP sa podarilo detekovať metyláciu *GSTP1* v 6% lézií proliferatívnej zápalovej atrofie (PIA) u pacientov s karcinómom prostaty [32]. Hoci zvýšená *GSTP1* expresia, ktorá má ochraňujúci efekt pred oxidatívnym poškodením génomu, je charakteristickým znakom PIA, tak strata aktivity *GSTP1* v časti lézií môže odštartovať transformáciu na high-grade PIN a/alebo adenokarcinóm [38]. Tieto údaje ukazujú, že hypermetylácia *GSTP1* sa vyskytuje už aj v skorej karcinogenéze prostaty. Pri porovnávaní frekvencie *GSTP1* imunoreaktívnych buniek v benígnom prostatickom epiteli, primárnom nádore a k nemu patriacim metastázam v lymfatických uzlinách bol dokázaný progresívny úbytok expresie *GSTP1* v biopsických vzorkách vyšetovaných imunohistochemicky, čo sa považuje za dôkaz medzi hypermetyláciou a vypnutím génu [38]. Ako vyplýva z hore uvedených štúdií, metylácia promótorovej oblasti *GSTP1* je charakteristickým znakom karcinómu prostaty. Vzhľadom na to, že sa nachádza v prekurzoroch PIN, uvažuje sa o hypermetylacii *GSTP1* ako včasnom biomarkeri prostatického karcinómu.

K ďalším génom, kde bola detekovaná signifikantne vyššia hypermetylácia promótorových oblastí v nádorovom tkanive prostaty ako v tkanive normálnom, patria tumor supresorový gén zodpovedný za dedičnú formu kolorektálneho nádoru a familiárnej adenomatóznej polypózy *APC* [34,39,40], gén pre P-glykoproteín zodpovedný za mnohopočetnú liekovú rezistenciu *MDR1* [40,41], receptory steroidných hormónov *ER α* , *ER β* , *RAR β 2* [42–45], gény kódujúce proteíny zúčastňujúce sa bunkovej adhézie *CD44* [46], *TIG1* [45] a E-cadherin [47], gény kódujúce proteíny podieľajúce sa na bunkovom raste a proliferácii *ZNF185* [48], *NTRK2* [49], na apoptóze ako *CRBP1* [50], na zápale ako *PTGS2/COX2* [40,47]. Podrobne sú tieto gény opísané v prehľadných článkoch Perryho et al (2006, 2008) [12,51]. Na bunkových liniách boli identifikované ďalšie hypermetylované gény v karcinómoch prostaty – *NKX2-5*, *CLSTN1*, *SPOCK2*, *SLC16A12*, *DPYS* a *NSE1*, ktoré boli potom pomocou metód COBRA a pyrosekvenácie

konfirmované aj v patientskych tkanivách [52]. Podobne ako predchádzajúce, tak aj ďalšie nové hypermetylované gény (ako napr. *IGFB3*, ktorý bol hypermetylovaný v tkanivách nádoru prostaty ako aj v high-grade PIN, ale tiež v benígnej hyperplázii, pričom v normálnom prostatickom tkanive nebol metylovaný vôbec [53] a spolu s *GSTP1* vykazoval koreláciu s GS) potrebujú rozsiahlejšiu konfirmáciu v ďalších štúdiách, aby sa o nich mohlo uvažovať ako o nových biomarkeroch KP.

Hypermetylácia génov, ktoré by mohli slúžiť ako včasný marker nádorového ochorenia, však musí spĺňať aj ďalšie podmienky, a síce, mala by byť pre daný nádor čo najšpecifickejšia. Príkladom signifikantnej hypermetylácie a nádorovej nešpecificity môže byť napríklad gén *CDKN2*, ktorý je síce hypermetylovaný už aj v HGPIN [34], ale zároveň bola detekovaná jeho hypermetylácia v celom rade ďalších nádorov [54]. Práve preto nie je ani detekcia hypermetylácie samotného génu *GSTP1* ako skorého biomarkera karcinómu prostaty dostatočná, pretože *GSTP1* môže byť, aj keď s nižšou frekvenciou, hypermetylovaný aj v iných typoch nádorov, napr. mliečnej žľazy, obličiek a pečene [54]. Z tohto dôvodu môže metylačný profil viacerých génov, ktoré majú nižšie individuálne frekvencie metylácií ako *GSTP1*, zlepšiť špecifickosť detekcie karcinómu prostaty a poskytovať lepší diagnostický alebo prognostický význam. Rôzne štúdie sledovali metyláciu promótorových oblastí týchto génov, pričom sa snažili rozlíšiť gény, ktoré sú metylované už v prekursoroch (napr. v HGPIN alebo PIA), čo sa týka hlavne génov *GSTP1*, *APC*, *RARβ2*, *CRBP1* a *COX2* [34,39,44,47,55,56], ktoré by mohli byť aj biomarkermi včasného ochorenia a prognózy. Bolo dokázané, že kombinácia hypermetylácie *GSTP1* a *APC* je vysoko špecifická pre karcinóm prostaty (v porovnaní s benígnou prostatou) a môže správne identifikovať 77–98% tumorov [40]. Gén *MDR1* kóduje P-glykoproteín (PGP), ktorý podobne ako *GSTP1* patrí takisto k detoxikačným enzýmom a zabezpečuje vyplavovanie škodlivých metabolitov z bunky. Jeho zvýšená expresia je asociovaná s rezistenciou voči

nádorovej terapii substrátmi PGP. Rozsiahla štúdia, ktorá kvantifikovala metyláciu šestnástich rozdielnych génov, opísala panel štyroch génov (*GSTP1*, *APC*, *PTGS2* a *MDR1*), ktoré vedú rozlíšiť primárny karcinóm prostaty od benígneho tkaniva prostaty s 92% presnosťou a citlivosťou blížiacu sa 100% [57]. Bolo dokázané, že kombinácia hypermetylácie *NSE1* a *SPOCK2*, ktorá je špecifická v 95% pre bunkové línie karcinómu prostaty, môže správne identifikovať 80% tumorov [52]. Gén pre FYN tyrozínovú kinázu je tiež hypermetylovaný v primárnom karcinóme, pričom v nenádorových tkanivách prostaty a benígnej hyperplázii (BHP) hypermetylácia nebola detekovaná [59].

Ako sme už uviedli vyššie, tak niektoré práce zaznamenali veľké rozdiely v detekcii hypermetylácie, ktoré môžu byť výsledkom biologických rozdielov v študovaných populáciách a študovaných patientskych súboroch, ako aj rozdielov v preparácii klinických vzoriek a v použití rozdielnych metodických prístupov. Sú to najmä metódy ako QMSP alebo konvenčná MSP a nested MSP, ktoré sa v klinických štúdiách využívajú najčastejšie. Pri QMSP (ktorá sa zdá byť najvyužívanejšou metódou na testovanie klinických vzoriek pri relatívnej kvantifikácii hypermetylácie) je dôležitou časťou interpretácie výsledku stanovenie prahovej hodnoty a porovnanie s benígnymi tkanivami [36,37,39]. QMSP je najčastejšie dizajnovaná tak, že detekuje relatívne množstvo metylovanej DNA v porovnaní s metyláciou *MYOD1* génu, ktorý slúži ako referenčný gén a kde nebola preukázaná stúpajúca metylácia s vekom [29,39]. Pri detekcii metylácie *GSTP1* a porovnaní tkanív s BPH, PIN a KP bolo množstvo detekovanej metylácie medzi týmito jednotlivými štádiami signifikantne odlišné. Stredné hodnoty logaritmu pomeru *GSTP1*/*MYOD1* boli pre BPH 0 (interval 0–0,1), pre PIN 1,4 (interval 0–45,9), pre karcinóm prostaty 250,8 (rozsah 53,5–697,5), hraničná hodnota pre negatívu cut-off bola určená 10 [31]. Z uvedeného je zrejmé, že aj keď bola dokázaná minimálna metylácia aj v BPH alebo PIN, tak v nádorovom tkanive je úroveň metylácie výrazne vyššia [36,37,39].

Význam detekcie hypermetylácie DNA v nádorovom tkanive – diagnostický a prognostický potenciál

Jedným z faktorov, ktoré môžu ovplyvniť bioptickú diagnostiku karcinómu prostaty, je falošne negatívny výsledok ihlovej biopsie, ktorá minie samotný nádor. QMSP analýza *GSTP1* spoločne s bioptickou diagnostikou vzoriek ihlovej biopsie ukázala zlepšenie citlivosti detekcie tumoru vo vyhodnocovanom nádore prostaty o 11%, a to bez negatívneho vplyvu na špecifickosť [37]. Pri tejto štúdii boli využité tkanivá pacientov po prostatektómii s určenou diagnózou karcinómu prostaty a tkanivá pacientov po cystoprostatektómii kvôli nádoru močového mechúra. Z týchto tkanív boli urobené sextantové biopsie, ktoré však boli zmrazené na –80 °C a neskôr v slepej analýze vyhodnocované skúseným uropatológom. Predtým však už bol známy staging a grading týchto nádorov. V takto postavenom experimente QMSP *GSTP1* detekovala 9 prípadov karcinómu prostaty, ktoré boli histologicky nespoznané, a histológia naopak identifikovala 2 prípady, ktoré boli prehliadané QMSP *GSTP1*. Autori práce tieto výsledky interpretujú ako dôkaz potreby skombinovať obe metódy pri detekcii karcinómu prostaty [37].

Zisťovanie efektívnosti multigénového metylačného panelu pre zlepšenie citlivosti histopatologickej detekcie karcinómu pri ihlových biopsiách na paneli štyroch lokusov (*GSTP1*, *APC*, *TIG1*, *RARB2*) zlepšilo citlivosť diagnostiky karcinómu prostaty o 33% v porovnaní s histológiou samotnou [56]. Avšak autori tiež potvrdzujú, že použitie mrazených bioptických rezov je oveľa obtiažnejšie pre histologické zhodnotenie, než je hodnotenie štandardných parafínových rezov. Niektoré štúdie sa zaoberajú analýzou metylácie panelov viacerých génov, pričom v niektorých štúdiách sa porovnáva ich metylácia a vypočítavajú sa rôzne skórovacie systémy na zlepšenie špecificity a senzitivity daných testov [34,47,56]. Jedným z nich je metylačný index (MI) definovaný ako pomer metylovaných génov a celkového počtu analyzovaných génov. Pri porovnávaní metylácie panelu až 10 génov a Gleaso-

novho skóre (GS) bola dokázaná korelácia medzi výškou MI a Gleasonovým skóre väčším ako 7 [34]. Analýza prognostického významu metylácie promotora malého panelu génov (*APC*, *CCND2*, *GSTP1*, *RARB2* a *RASSF1*) pomocou QMSP z tkanív pacientov s histologicky potvrdeným karcinómom prostaty ukázala, že vysoký stupeň metylácie promotora *APC* je nezávislým prediktorom nepriaznivej prognózy v biotických vzorkách prostaty a mohol by poskytovať dôležitú informáciu o prognóze pre zlepšenie manažmentu pacientov [58]. Vysoké frekvencie metylácie génov *APC*, *GSTP1*, *MGMT* a *RASSF1A* (56,8%, 86,5%, 75,7% a 83,8%) boli detekované v nádoroch prostaty a korelované s hladinami PSA a GS, pričom bola dokázaná zvýšená metylácia génov *APC*, *RASSF1A* a *RUNX3* v nádoroch pri vyššom GS a vyššími hodnotami PSA [47]. Pri porovnávaní prognostickej hodnoty hypermetylácie promotórov u génov *PTGS2*, *RAR-beta* a *EDNRB* sa ukázalo, že kombinácia viacerých génov zvyšuje diagnostickú efektivitu, pričom hypermetylácia *PTGS2* korelovala s infiltráciou seminálnych vačkov, infiltráciou púzdra a pT štádiom TNM klasifikácie a *RAR* metylácia bola spojená s vyšším GS [60]. Analýza hypermetylácií *CD44* a *PTGS2* zase poukázala na ich spojitost s biochemickou rekurenciou po prostatektómii [61]. QMSP bola použitá k analýze metylačného panelu 9 génov (*Annexin2*, *APC*, *EDNRB*, *GSTP1*, *PTGS2*, *MDR1*, *RARBeta*, *Reprimo* a *TIG1*), kde frekvencia metylácie v KP bola značne vyššia ako v BHP, pričom kombinácia hypermetylácie *TIG1* a *GSTP1* odlišovala KP od BHP so špecifitou väčšou ako 85% a senzitivitou väčšou ako 93% [62]. Hypermetylácia dvoch génov (napr. *APC* a *TIG1*, *APC* a *GSTP1*, *APC* a *PTGS2*, *APC* alebo *MDR*, *GSTP1* alebo *PTGS2*) signifikantne korelovala s pT štádiom a/alebo GS. K vzostupu hypermetylácie panelu týchto génov dochádzalo počas progresie karcinómu prostaty a vzostup indikoval skorú biochemickú rekurenciu po radikálnej prostatektómii [62]. V ďalšej štúdii bola pomocou QMSP kvantifikovaná metylácia 12 génov (*MDR1*, *APC*, *BCL2*, *GSTP1*, *PTGS2*, *ASC*, *RARB*, *RARRES1*, *RASSF1*, *RBP1*, *TNFRSF10C* a *THBS1*) v normálnom tkanive prostaty, PIN a KP. Tri

skupiny génov boli rozpoznateľné podľa ich „metylačného správania“ počas mnohokrokovej karcinogenézy. Prvou skupinou boli gény metylované v tkanive prostaty bez neoplastických zmien (*MDR1*, *RARRES1* a *RASSF1*; frekvencia metylácie v normálnom tkanive prostaty > 60%). Druhou skupinu tvorili gény metylované v skorom štádiu neoplázie (*APC*, *GSTP1*, *PTGS2* a *RARB* – neprítomnosť metylácie v normálnom tkanive prostaty, ale prítomnosť metylácie v PIN a KP) a tretiu gény metylované v pokročilom štádiu neoplázie (*ASC*, *BCL2*, *RBP1* a *THBS1* – výskyt metylácie iba v KP). Počet metylovaných génov u jedného pacienta koreloval s výškou hladiny PSA, GS a TNM štádiom [63]. Prevedením celogenómovej analýzy bolo vybratých 62 kandidátnych génov, ktoré boli analyzované v zamrazených tkanivách nádoru prostaty pomocou microarrayas. Metylačná úroveň troch markerových kandidátov *GPR7*, *ABHD9* a exprimovanej sekvencie tag na chromozóme č. 3 (*CHR3-EST*) bola signifikantne zvýšená u pacientov s PSA pozitívnou rekurenciou, pričom najlepšie predpovedali rekurentnosť pri GS 6 alebo 7 [64].

QMSP analýzou bola porovnaná frekvencia metylácie *MCAM* génu v primárnom karcinóme, BHP a v PIN (80%; 12,5% a 23%), pričom bola dokázaná korelácia primárneho karcinómu s GS a pT štádiom (pT3 + pT4). Vysoký stupeň promotórovej metylácie *MCAM* v pokročilom karcinóme prostaty zdôrazňuje jeho využitie ako markera závažnosti nepriaznivej prognózy [65]. Analýza promotórovej metylácie proapoptického génu *HRK* poukázala na jej spojitost so stratou expresie *HRK* dokázanej pomocou imunohistochemie, ktorá bola zase asociovaná so zníženou apoptózou v tumoroch s GS 5–GS 7 [66]. Pomocou MSP bola detekovaná metylácia CpG ostrovčekov promotórových oblastí *TGFBI* v 82% tkanív s karcinómom prostaty, ktorá korelovala s redukovanou expresiou tohto génu v bunkových líniiach tumoru prostaty. Autori tejto štúdie tvrdia, že detekcia metylácie promotora génu *TGFBI* u pacientov s karcinómom prostaty môže byť použitá ako potenciálny prognostický marker pre invazivitu a budúci vývoj metastáz [67].

Najnovšia štúdia odhalila hypermetyláciu promotórovej oblasti ďalšieho génu *EphA7*, kde bola porovnaná jeho frekvencia metylácie v CaP, BHP a normálnom tkanive prostaty (41,7%; 19,3% a 0%), ktorá korelovala s vyšším GS (GS 7–GS 10) [68]. Pomocou QMSP bola detekovaná hypermetylácia ssDNA-väzbového proteínu 2 (*SSBP2*) v 61,4% primárneho karcinómu prostaty, ktorá bola asociovaná s vyšším štádiom, pričom v BHP táto metylácia detekovaná nebola [69]. Zároveň bolo preukázané, že demetylačný liek 5-aza-2'-deoxycytidín reaktivuje expresiu *SSBP2* v bunkových kultúrach a táto obnovená expresia viedla ku inhibícii tvorby bunkových kolónii v teste na tvorbu kolónii (colony formation assay – CFA) [69]. Ďalšia rozsiahla štúdia na 605 pacientoch s karcinómom prostaty sa zaoberala koreláciou biochemickej rekurencie a hypermetylácie génov *ABDH9*, *Chr3-EST*, *GPR7*, *HIST2H2BF* a *PITX2* pomocou QPCR, ktoré sú signifikantne asociované s biochemickou rekurenciou, pričom najvýznamnejšiu koreláciu v QPCR vykázal gén *PITX2* [70].

Význam detekcie hypermetylácie DNA v telových tekutinách – skríningový potenciál

Ako sme už uviedli, štúdium hypermetylácie v tkanivách nádorov prostaty je súčasťou intenzívneho translačného výskumu a uvažuje sa o nich ako o sľubných biomarkeroch ochorenia a prognostických faktoroch. Aj keď význam mnohých nových poznatkov musí byť potvrdený v ďalších štúdiách a významná je tu aj úloha štandardizácie metód, tak zaujímavou sa v tejto súvislosti javí aj zodpovedanie otázok, či by detekcia hypermetylácie určitých génov v telesných tekutinách, ako napr. sedimentoch moču a extracelulárnej DNA prítomnej v periférnej krvnej plazme a sére, mohla poslúžiť ako nový biomarker karcinómu prostaty vhodný aj pre skríningové vyšetrenia.

Viaceré štúdie publikovali detekciu hypermetylácie DNA v moči. Metylácia *GSPT1* v sére aj moči vykazuje veľké rozdiely v senzitivite, a síce medzi 32 a 72% v plazme [71–74]. V moči sú rozdiely podobné a hypermetylácia bola dokázaná v rozsahu 19 až 54% [71,75]. Tieto diskre-

pancie sú výsledkom využívania rozličných metód, ale aj dôsledkom spôsobu tvorby patientskych súborov. Ak boli pacienti rozdelení do skupiny s progresiou ochorenia a bez nej, tak pacienti bez progresie mali nižší výskyt metylovaných *GSTP*, *RAS1 alpha*, *APC* a *RAR beta* [76]. V pokročilej chorobe sa detekčná schopnosť metylovaného *GSTP1* pohybovala medzi 32 % (73) až 70 % (77). Autori, ktorí tu sledovali aj iné hypermetylované gény, dospeli k záveru, že je potrebné optimalizovať určitý panel génov vhodný pre detekciu nádoru prostaty a sledovanie priebehu ochorenia v sérach. Najčastejšie sú testované okrem *GSTP1* gény *APC*, *RAR beta*, *MDR1*, *PTSG2*, *ARF*, *p16*, *MGMT* a *RASFF1* [73,74,76,78–81]. Štúdiá zaoberajúca sa možnosťou využitia neinvazívneho skríningu KP pomocou QMSP vo vzorkách moču zistila, že detekcia hypermetylácie minimálne jedného zo štyroch génov (*GSTP1*, *ARF*, *P16*, *MGMT*) by teoreticky mohla byť schopná identifikovať 87 % pacientov s karcinómom prostaty so 100% špecifickosťou [81]. Autori sú presvedčení, že vzorky moču môžu byť doplnkom k skríningu PSA. Analýza metylačného panelu ôsmich génov (*MDR1*, *EDNRB*, *CD44*, *NEP*, *PTGS2*, *RASSF1A*, *RARβ* a *ESR1*) detekovala v sére pacientov s hormonálne nezávislým metastatickým karcinómom prostaty hypermetyláciu génov *MDR1* (83,3%), *EDNRB* (50%), *RARβ* (38,9%), *GSTP1* (27,8%) a *NEP* alebo *RASSF1A* (16,7%). Hypermetylácia CpG ostrovčekov v génoch *CD44*, *PTGS2* a *ESR* nebola prítomná vôbec. Podľa názoru týchto autorov môže byť detekcia hypermetylácie CpG ostrovčekov definovaného panelu génov užitočným biomarkerom pre mužov s hormonálne nezávislým KP [78]. Minuloročná štúdiá zaoberajúca sa metylačnou analýzou viacerých génov (*GSTP1*, *PTGS2*, *Reprimo* a *TIG1*) v bezbunkovom sére pacientov s KP, BPH a zdravých jedincov, odhalila pomocou QMSP signifikantne vyššiu hypermetyláciu promótorových oblastí génov *GSTP1* a *TIG1* u pacientov s KP, pričom hypermetylácia *GSTP1* detekovaná v sére pacientov s KP bola signifikantne vyššia ako u pacientov s BPH a špecifická testu medzi týmito dvoma skupinami bola 92 %, ale jej senzitivita iba 42–47 % [74]. Nedávno zverej-

nená multicentrická štúdiá využila multiplexnú QMSP na princípe sond škorpión na detekciu 3 epigenetických markerov – *GSTP1*, *RARB* a *APC* – z moča pacientov s KP [80]. Kombinácia týchto troch markerov, ktorá vykazovala 55% citlivosť a 80% špecifitu a bola realizovaná v 9 centrách, predstavuje prototyp klinického testu ako pomôcku pre urológov.

Využitie detekcie hypermetylácie v klinickej praxi

Vzhľadom na dostupnosť rôznych metód na detekciu hypermetylácie promótorov génov došlo v poslednom období k významnému nárastu vedeckých publikácií v tejto oblasti. Výsledkom týchto analýz je narastajúce množstvo poznatkov o epigenetických zmenách v nádoroch prostaty, ale aj úvahy o klinickom využití týchto poznatkov. Pri karcinóme prostaty bolo detekovaných niekoľko sľubných biomarkerov, ako *GSTP1* alebo kombinácia *GSTP1* s *APC* a *RARB*. Než však dôjde k rutinnej aplikácii uvedených markerov do klinickej praxe, sú potrebné ďalšie validačné prospektívne štúdie. Mnohé ďalšie gény, ako *PITX2*, *MCAM*, *TGFBI*, vykazujú asociáciu s prognostickými faktormi pri KP. Ako sme ukázali aj v našej práci, jedným z hlavných problémov je potreba štandardizácie a zjednodušenia metód a hodnotenie výsledkov v externých kontrolách kvality. Podľa nedávnej publikácie pracovnej skupiny Pathobiology pri EORTC je bisulfidová sekvenácia považovaná za optimálnu metódu na detekciu CpG metylácie v nových génoch a pyrosekvenácia je považovaná za metódu voľby pri kvantifikácii rozsahu metylácie jednotlivých CpG dunukleotidov, QMSP je zase považovaná za najsenzitívnejšiu metódu na detekciu metylovaných alel pri štandardizovaných postupoch [82]. Títo autori však zároveň tvrdia, že zatiaľ nie je možné jednoznačne povedať, ktorá z týchto metód a či vôbec bude využívaná na rutinnú klinickú aplikáciu [82]. Detekcia metylácie ako potenciálneho biomarkera by mala byť testovaná aj na základe odporúčania Early Detection Research Network (EDRN) [83].

Stále viacej vedcov a lekárov si uvedomuje, že metylácia DNA môže byť sľubným biomarkerom včasného záchytu

nádorového ochorenia ako aj prognostickým a prediktívnym parametrom a potenciálnym terapeutickým cieľom. Z tohto pohľadu sú potrebné nielen retrospektívne analýzy, ale aj prospektívne klinické štúdie, ktoré sa budú sústreďovať na detekciu a validáciu nových biomarkerov nádorových ochorení, vrátane prostatických nádorov.

Literatúra

1. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2003. Bratislava: NCZI 2006: 31.
2. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277(18): 1445–1451.
3. Ondruš D. Karcinóm prostaty – Epidemiológia, Etiológia, Diagnostika, Klinické prejavy. *Skrínung. Onkológia* 2006; 1(1): 14–18.
4. Kajo K. Biopické vyšetrenie prostaty I. Punkčná biopsia, transuretrálna resekcia a radikálna prostatektómia. *Klin Urol* 2005; 1(1): 8–11.
5. Kajo K, Machálek K. Biopické vyšetrenie prostaty II. Histomorfológické ukazovatele pri karcinóme prostaty. *Klin Urol* 2005; 1(1): 13–17.
6. Liska J, Repiska V, Galbavy S et al. Prostate tumours – histological classification and molecular aspects of prostate tumorigenesis. *Endocr Regul* 2007; 41(1): 45–57.
7. Roberts WW, Bergstralh EJ, Blute ML et al. Contemporary identification of patients at high risk of early prostate cancer recurrence after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2001; 57(6): 1033–1037.
8. Kajo K, Machálek K, Tilandýová P et al. Molekulová patológia karcinómu prostaty (1. časť). *Onkológia* 2009; 4(3): 178–180.
9. Hughes C, Murphy A, Martin C et al. Molecular pathology of prostate cancer. *J Clin Pathol* 2005; 58(7): 673–684.
10. FitzGerald LM, Patterson B, Thomson R et al. Identification of a prostate cancer susceptibility gene on chromosome 5p13q12 associated with risk of both familial and sporadic disease. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(3): 368–377.
11. Sivonova M, Waczulikova I, Dobrota D et al. Polymorphisms of glutathione-S-transferase M1, T1, P1 and the risk of prostate cancer: a case-control study. *J Exp Clin Res* 2009; 28: 32.
12. Perry AS, Foley R, Woodson K et al. The emerging roles of DNA methylation in the clinical management of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2): 357–377.
13. Seligson DB, Horvath S, Shi T et al. Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence. *Nature* 2005; 435(7046): 1262–1266.
14. Baylin S, Bestor TH. Altered methylation patterns in cancer cell genomes: cause or consequence? *Cancer Cell* 2002; 1(4): 299–305.
15. Kurdiani SK. Histone modification as markers of cancer prognosis: a cellular view. *Br J Cancer* 2007; 97(1): 1–5.
16. Das PM, Singal R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(22): 4632–4642.
17. Merlo A, Herman JG, Mao L et al. 5 CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumor suppressor gene p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. *Nat Med* 1995; 1(7): 686–692.
18. Fraga MF, Esteller M. DNA methylation: a profile of methods and applications. *Biotechniques* 2002; 33(3): 632–649.
19. Shames DS, Minna JD, Gazdar AF. Methods for detecting DNA methylation in tumors: from bench to bedside. *Cancer Lett* 2007; 251(2): 187–198.
20. Frommer M, McDonald LE, Millar DS et al. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-meth-

lycytosine residues in individual DNA strands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(5): 1827–1831.

21. Xiong Z, Laird PW. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay. *Nucleic Acids Res* 1997; 25(12): 2532–2534.

22. Herman JG, Graff JR, Myöhänen S et al. Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(18): 9821–9826.

23. Ho SM, Tang WY. Techniques used in studies of epigenome dysregulation due to aberrant DNA methylation: an emphasis on fetal-based adult diseases. *Reprod Toxicol* 2007; 23(3): 267–282.

24. Colella S, Shen L, Baggerly KA et al. Sensitive and quantitative universal Pyrosequencing methylation analysis of CpG sites. *Biotechniques* 2003; 35(1): 146–150.

25. Tost J, El Abdalaoui H, Gut IG. Serial pyrosequencing for quantitative DNA methylation analysis. *Biotechniques* 2006; 40(6): 721–722.

26. Ehrlich M, Nelson MR, Stanssens P et al. Quantitative high-throughput analysis of DNA methylation patterns by base-specific cleavage and mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(44): 15785–15790.

27. House MG, Guo M, Efron DT et al. Tumor suppressor gene hypermethylation as a predictor of gastric stromal tumor behaviour. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(8): 1004–1014.

28. Bian YS, Yan P, Osterheld MC et al. Promoter methylation analysis on microdissected paraffin-embedded tissues using bisulfite treatment and PCR-SSCP. *Biotechniques* 2001; 30(1): 66–72.

29. Eads CA, Danenberg KD, Kawakami K et al. MethyLight: a high-throughput assay to measure DNA methylation. *Nucleic Acids Res* 2000; 28(8): E32.

30. Swift-Scanlan T, Blackford A, Argani P et al. Two-color quantitative multiplex methylation-specific PCR. *Biotechniques* 2006; 40(2): 210–219.

31. Lee WH, Morton RA, Epstein JI et al. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(24): 11733–11737.

32. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL et al. Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am J Pathol* 2003; 163(3): 923–933.

33. Brooks JD, Weinstein M, Lin X et al. CG Island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(6): 531–536.

34. Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO et al. Aberrant promoter methylation profile of prostate cancers and its relationship to clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 2002; 8(2): 514–519.

35. Woodson K, Gillespie J, Hanson J et al. Heterogeneous gene methylation patterns among pre-invasive and cancerous lesions of the prostate: a histopathologic study of whole mount prostate specimens. *Prostate* 2004; 60(1): 25–31.

36. Jerónimo C, Usadel H, Henrique R et al. Quantitation of GSTP1 methylation in non-neoplastic prostatic tissue and organ-confined prostate adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(22): 1747–1752.

37. Harden SV, Sanderson H, Goodman SN et al. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(21): 1634–1637.

38. Meiers I, Shanks JH, Bostwick DG. Glutathione S-transferase pi (GSTP1) hypermethylation in prostate cancer: review 2007. *Pathology* 2007; 39(3): 299–304.

39. Jerónimo C, Henrique R, Hoque MO et al. A quantitative promoter methylation profile of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(24): 8472–8478.

40. Yegnasubramanian S, Kowalski J, Gonzalgo ML et al. Hypermethylation of CpG islands in primary and metastatic human prostate cancer. *Cancer Res* 2004; 64(6): 1975–1986.

41. Enokida H, Shiina H, Igawa M et al. CpG hypermethylation of MDR1 gene contributes to the pathogenesis and progression of human prostate cancer. *Cancer Res* 2004; 64(17): 5956–5962.

42. Sasaki M, Tanaka Y, Perinchery G et al. Methylation and inactivation of estrogen, progesterone, and androgen receptors in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(5): 384–390.

43. Zhu X, Leav I, Leung YK et al. Dynamic regulation of estrogen receptor-beta expression by DNA methylation during prostate cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2004; 164(6): 2003–2012.

44. Jerónimo C, Henrique R, Hoque MO et al. Quantitative RARbeta2 hypermethylation: a promising prostate cancer marker. *Clin Cancer Res* 2004; 10(12 Pt 1): 4010–4014.

45. Zhang J, Liu L, Pfeifer GP. Methylation of the retinoid response gene TIG1 in prostate cancer correlates with methylation of the retinoic acid receptor beta gene. *Oncogene* 2004; 23(12): 2241–2249.

46. Kito H, Suzuki H, Ichikawa T et al. Hypermethylation of the CD44 gene is associated with progression and metastasis of human prostate cancer. *Prostate* 2001; 49(2): 110–115.

47. Kang GH, Lee S, Lee HJ et al. Aberrant CpG island hypermethylation of multiple genes in prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia. *J Pathol* 2004; 202(2): 233–240.

48. Vanaja DK, Chevillat JC, Iturria SJ et al. Transcriptional silencing of zinc finger protein 185 identified by expression profiling is associated with prostate cancer progression. *Cancer Res* 2003; 63(14): 3877–3882.

49. Yamada Y, Toyota M, Hirokawa Y et al. Identification of differentially methylated CpG islands in prostate cancer. *Int J Cancer* 2004; 112(5): 840–845.

50. Jerónimo C, Henrique R, Oliveira J et al. Aberrant cellular retinol binding protein 1 (CRBP1) gene expression and promoter methylation in prostate cancer. *J Clin Pathol* 2004; 57(8): 872–876.

51. Murphy TM, Perry AS, Lawler M. The emergence of DNA methylation as a key modulator of aberrant cell death in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(1): 11–25.

52. Chung W, Kwabi-Addo B, Ittmann M et al. Identification of novel tumor markers in prostate, colon and breast cancer by unbiased methylation profiling. *PLoS One* 2008; 3(4): e2079.

53. Perry AS, Loftus B, Moroese R et al. In silico mining identifies IGFBP3 as a novel target of methylation in prostate cancer. *Cancer* 2007; 96(10): 1587–1594.

54. Esteller M, Corn PG, Baylin SB et al. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res* 2001; 61(8): 3225–3229.

55. Jerónimo C, Henrique R, Hoque MO et al. Quantitative RARbeta2 hypermethylation: a promising prostate cancer marker. *Clin Cancer Res* 2004; 10(12 Pt 1): 4010–4014.

56. Tokumaru Y, Harden SV, Sun DI et al. Optimal use of a panel of methylation markers with GSTP1 hypermethylation in the diagnosis of prostate adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5518–5522.

57. Yamanaka M, Watanabe M, Yamada Y et al. Altered methylation of multiple genes in carcinogenesis of the prostate. *Int J Cancer* 2003; 106(3): 382–387.

58. Henrique R, Ribeiro FR, Fonseca D et al. High promoter methylation levels of APC predict poor prognosis in sextant biopsies from prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13(20): 6122–6129.

59. Sørensen KD, Borre M, Ørntoft TF et al. Chromosomal deletion, promoter hypermethylation and downregulation of FYN in prostate cancer. *Int J Cancer* 2008; 122(3): 509–519.

60. Bastian PJ, Ellinger J, Heukamp LC et al. Prognostic value of CpG island hypermethylation at PTGS2, RAR-beta, EDNRB, and other gene loci in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology* 2007; 51(3): 665–674.

61. Woodson K, O'Reilly KJ, Ward DE et al. CD44 and PTGS2 methylation are independent prognostic markers for biochemical recurrence among prostate cancer patients with clinically localized disease. *Epigenetics* 2006; 1(4): 183–186.

62. Ellinger J, Bastian PJ, Jurgan T et al. CpG island hypermethylation at multiple gene sites in diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Urology* 2008; 71(1): 161–167.

63. Cho NY, Kim JH, Moon KC et al. Genomic hypomethylation and CpG island hypermethylation in prostatic intraepithelial neoplasm. *Virchows Arch* 2009; 454(1): 17–23.

64. Cottrell S, Jung K, Kristiansen G et al. Discovery and validation of 3 novel DNA methylation markers of prostate cancer prognosis. *Urology* 2007; 177(5): 1753–1758.

65. Liu JW, Nagpal JK, Jeronimo C et al. Hypermethylation of MCAM gene is associated with advanced tumor stage in prostate cancer. *Prostate* 2008; 68(4): 418–26.

66. Higuchi T, Nakamura M, Shimada K et al. HRK inactivation associated with promoter methylation and LOH in prostate cancer. *Prostate* 2008; 68(1): 105–113.

67. Shah JN, Shao G, Hei TK et al. Methylation screening of the TGFB1 promoter in human lung and prostate cancer by methylation-specific PCR. *BMC Cancer* 2008; 8: 284.

68. Guan M, Xu C, Zhang F et al. Aberrant methylation of EphA7 in human prostate cancer and its relation to clinicopathological features. *Int J Cancer* 2009; 124(1): 88–94.

69. Liu JW, Nagpal JK, Sun W et al. ssDNA-binding protein 2 is frequently hypermethylated and suppresses cell growth in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(12): 3754–3760.

70. Weiss G, Cottrell S, Distler J et al. DNA methylation of the PITX2 gene promoter region is strong independent prognostic marker of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2009; 181(4): 1678–1685.

71. Jerónimo C, Usadel H, Henrique R et al. Quantitative GSTP1 hypermethylation in bodily fluids of patients with prostate cancer. *Urology* 2002; 60(6): 1131–1135.

72. Goessl C, Müller M, Heicappell R et al. DNA-based detection of prostate cancer in blood, urine, and ejaculates. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 945: 51–58.

73. Reibenwein J, Pils D, Horak P et al. Promoter hypermethylation of GSTP1, AR, and 14-3-3sigma in serum of prostate cancer patients and its clinical relevance. *Prostate* 2007; 67(4): 427–432.

74. Ellinger J, Haan K, Heukamp LC et al. CpG island hypermethylation in cell-free serum DNA identifies patients with localized prostate cancer. *Prostate* 2008; 68(1): 42–49.

75. Goessl C, Krause H, Müller M et al. Fluorescent methylation-specific polymerase chain reaction for DNA-based detection of prostate cancer in bodily fluids. *Cancer Res* 2000; 60(21): 5941–5945.

76. Roupert M, Hupertan V, Catto JW et al. Promoter hypermethylation in circulating blood cells identifies prostate cancer progression. *Int J Cancer* 2008; 122(4): 952–956.

77. Gonzalgo ML, Pavlovich CP, Lee SM et al. Prostate cancer detection by GSTP1 methylation analysis of postbiopsy urine specimens. *Clin Cancer Res* 2003; 9(7): 2673–2677.

78. Bastian PJ, Palapattu GS, Yegnasubramanian S et al. CpG island hypermethylation profile in the serum of men with clinically localized and hormone refractory metastatic prostate cancer. *Urology* 2008; 179(2): 529–534.

79. Woodson K, O'Reilly KJ, Hanson JC et al. The usefulness of the detection of GSTP1 methylation in urine as a biomarker in the diagnosis of prostate cancer. *Urology* 2008; 179(2): 508–511.

80. Vener T, Derecho C, Baden J et al. Development of a multiplexed urine assay for prostate cancer diagnosis. *Clin Chem* 2009; 54(5): 874–882.

81. Hoque MO, Topaloglu O, Begum S et al. Quantitative methylation-specific polymerase chain reaction gene patterns in urine sediment distinguish prostate cancer patients from control subjects. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6569–6575.

82. Duffy MJ, Napieralski R, Martens JW et al. Methylated genes as new cancer biomarkers. *Eur J Cancer* 2009; 45(3): 335–346.

83. Pepe MS, Feng Z, Janes H et al. Pivotal evaluation of the accuracy of a biomarker used for classification or prediction: standards for study design. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(20): 1432–1438.

Hand-foot syndrom po podání inhibitorů tyrozinkinázové aktivity

Hand-Foot Syndrome after Administration of Tyrosinkinase Inhibitors

Bednaříková D.¹, Kocák I.²

¹ Privátní kožní ambulance, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

Souhrn

V současné době se u onkologických pacientů stále častěji setkáváme s kožní toxicitou protinádorových léčiv. K tomuto jevu dochází zejména v souvislosti s nárůstem podávání cílené protinádorové léčby, a to především monoklonálních protilátek a inhibitorů tyrozinkinázové aktivity (TKI) vůči různým receptorům růstových faktorů, které se uplatňují v etiopatogenezi nádorové buňky. Náš článek je zaměřen na syndrom palmoplantární dysestezie, označovaný rovněž jako syndrom dlaní a chodidel (hand-foot skin reaction – HFSR), k jehož vzniku dochází nejčastěji u pacientů léčených TKI sorafenibem a sunitinibem. Rozvinutý HFSR může být pro pacienty výrazně vnímaným nežádoucím účinkem a může vést k ohrožení dávkové intenzity cílené léčby, případně až k ukončení jejího podávání. Přitom správný přístup ze strany onkologa a dermatologa, včetně poučení pacienta, jak lze rozvinutí těžkého stupně HFSR předcházet, může zabezpečit plynulou protinádorovou léčbu a uspokojivou kvalitu života onkologických pacientů.

Klíčová slova

cílená léčba – inhibitory tyrozinkinázové aktivity – sorafenib – sunitinib – kůže – toxicita – hand-foot syndrom

Summary

At present, the dermal toxicity of anti-cancer drugs is ever more apparent in cancer patients. This phenomenon appears, in particular, in relation to the increased administration of targeted anti-cancer treatment, especially of monoclonal antibodies and tyrosinkinase inhibitors (TKI), towards various receptors of growth factors which are applied in the etiopathogenesis of a tumour cell. Our article focuses on the palmoplantar erythrodysesthesia syndrome, designated also as the hand-foot skin reaction (HFSR), which most frequently occurs in patients treated with TKI sorafenib and sunitinib. Developed HFSR may be a strongly perceived adverse effect for patients and may lead to dose intensity reduction in the targeted treatment, or to its interruption if necessary. However, a correct approach from the oncologist and dermatologist, including instructions to be provided to the patient on how to prevent a serious grade of HFSR from being developed, may ensure a smooth anti-cancer treatment and a satisfactory quality of life for cancer patients.

Key words

targeted therapy – tyrosinkinase inhibitor – sorafenib – sunitinib – skin – toxicity – hand-foot syndrome

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. Dagmar Bednaříková
Privátní kožní ambulance
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: dagmar.b@centrum.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 7. 2010
Přijato/Accepted: 14. 9. 2010

Úvod

Kožní toxicity po použití cílené protinádorové léčby, zvláště pak inhibitorů tyrozinkinázové aktivity, jsou poměrně častým jevem a je pro ně charakteristické široké spektrum často zaměnitelných projevů a přístupů k jejich zvládnutí. Jde o projevy zpravidla neobvyklé, se kterými se dermatologie doposud nesekala. Cílem tohoto článku je vnést podrobný pohled na jednu z častých kožních toxicit cílené léčby tzv. hand-foot syndromu (syndrom palmoplantární erytrodysestézie, hand-foot syndrom, hand-foot skin reaction – HFSR).

Syndrom HFSR byl poprvé popsán v roce 1974 v souvislosti s podáváním protinádorového léčiva mitotanu (1-chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophenyl)-ethyl]-benzene), derivátu DDT [1]. HFSR je charakterizován bolestivými erytematózními lézemi, které postihují především akrální části končetin, nejvíce pak dlaně a chodidla. S ohledem na publikovaná data se zdá, že častěji bývají postižena chodidla [2]. Ačkoli HFSR není život ohrožující nežádoucí účinek (NÚ), závažným způsobem ovlivňuje kvalitu života, a vede tak ke snižování dávek, přerušování až ukončení terapie, což již může negativním způsobem ovlivnit život prodlužující účinky jakékoli protinádorové léčby.

Klinická manifestace HFSR

Běžně HFSR zahrnuje následující symptomy:

- znečistlivění, palčivá bolest nebo pocit „mravenčení“
- zvýšená citlivost kůže
- bolest při doteku horkých předmětů
- pocit pálení

- zarudnutí
- otok
- tvorba tvrdé kůže nebo otlaků v tlakových bodech jako paty nebo vypoukliny na chodidlech
- tvorba puchýřů
- suchá, popřípadě popraskaná pokožka
- odlupování, případně šupinatění pokožky

Prozatím je stále nejisté, zda se jedná o jednu entitu onemocnění, nebo zda je tato porucha složena z kombinace více onemocnění na podkladě různých etiologií [3]. Léze se objevují zpravidla v tlakových bodech a místech vystavených mechanickému dráždění [4,5].

Výskyt a kritéria k hodnocení HFSR

HFSR je jedním z nejčastějších nežádoucích účinků po podání tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) sorafenibu a sunitinibu. Jeho výskyt u pokročilého renálního karcinomu (mRCC) dosahuje až 62% (medián výskytu u všech malignit 33,8%) u sorafenibu a 18,9% po podání sunitinibu [6–8]. Relativní riziko rozvoje HFSR je 6,6 pro sorafenib a 9,9 pro sunitinib.

Výskyt HFSR je též zaznamenán často po podání antracyklinových antineoplastik (doxorubicin), pyrimidinových derivátů (cytarabin, deriváty 5-FU – kapecitabin). Méně často byl HFSR reportován při užívání paklitaxelu, hydroxyurey, metotrexátu, 6-merkaptopurinu, cyklofosfamidu, cisplatinu, etoposidu, vinorelbinu, irinotekanu a epirubicinu [9].

Klinickou závažnost popisujeme třemi stupni dle NCI CTCAE v 4.0 (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events) (obr. 1) [10]:

1. minimální kožní změny nebo dermatitida (např. erytém, edém nebo hyperkeratóza) bez bolesti
2. bolestivé kožní změny (např. olupování pokožky, puchýře, krvácení nebo hyperkeratóza), mírně limitující obvyklé denní činnosti
3. bolestivé závažné kožní změny (např. olupování pokožky, puchýře, krvácení nebo hyperkeratóza), výrazně limitující základní sebeobsluhu

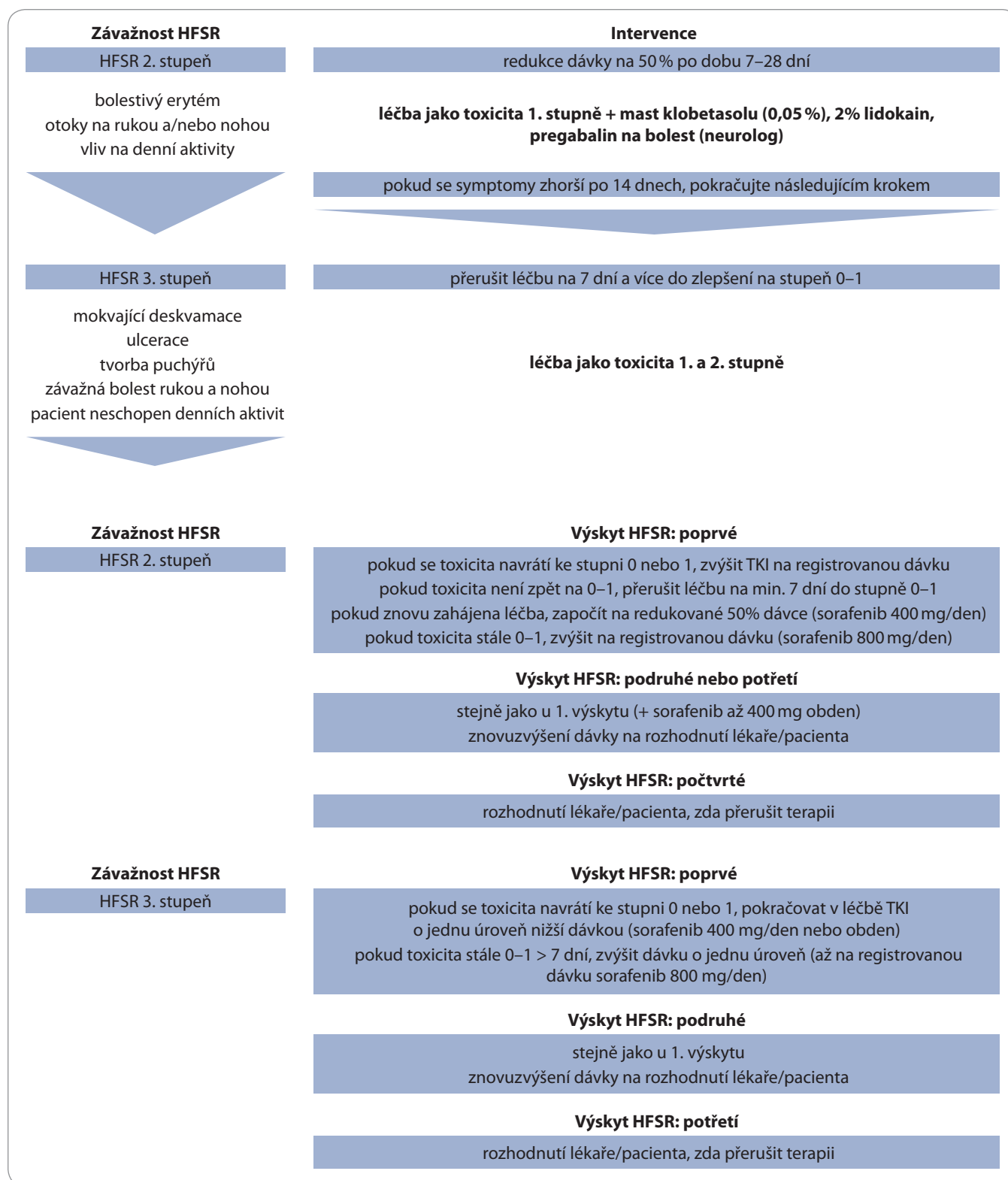
Při terapii sorafenibem dochází k výskytu HFSR obvykle v průběhu prvních týdnů, zatímco v případě sunitinibu se tento nežádoucí účinek objevuje i po několika měsících léčby [11]. Medián do objevení prvních příznaků HFSR je zaznamenán pro sorafenib v délce 18,4 dnů (rozpětí 3–56 dní) po zahájení terapie, pro sunitinib pak 32,4 dní (rozpětí 5–82 dní). Po vysazení léčby HFSR v průběhu 1–2 týdnů obvykle odeznívá [12].

Na rozdíl od HFSR způsobeného chemoterapií většinou nebyly zaznamenány u TKI žádné léze na dorzálních částech rukou a nohou nebo intertriginózních oblastech. Klinická prezentace HFSR po podání TKI zahrnuje počáteční dysestézii a erytém, obzvláště následkem mechanického nebo termického dráždění. Poté následuje obvykle zhoršení ostře ohraničeného erytému, který se stává bolestivý. Ztluštění (mozolnatění) erytematózních oblastí probíhá v dalším kroku (tento jev bývá často pojmenován jako „palmoplantární epidermální hyperplazie“) [13].

V ztluštělých zatvrdlých vrstvách pokožky se mohou objevit puchýře s napjatou kryptou. Klinický stav HFSR se může významně zhoršovat řádově v průběhu dní. Histologicky můžeme pozorovat po-



Obr. 1. Příklady HFSR: 1A. Erytém a lamelární olupování, 1. stupeň HFSR; 1B. Erytém a ložiskové hyperkeratózy, 2. stupeň HFSR; 1C. Erytém a ložiskové hyperkeratózy, 2. stupeň HFSR; 1D. Erytém a výrazné ložiskové hyperkeratózy s tvorbou puchýřů, 3. stupeň HFSR.



Tab. 1. HFSR: doporučení pro zvládnání dermatologické toxicity.

škození keratinocytů v epidermis a dilatované cévy v dermis a mírný až středně rozvinutým perivaskulárním lymfoplazmocytním infiltrátem, ojediněle potom

ekrinní skvamózní mataplazii. Lze též znamenat zvýšenou epidermální buněčnou proliferaci s akantózou, papilomatózu, hyperkeratózu a parakeratózu [4,5,13].

Etiologie HFSR

Mechanismus rozvoje HFSR indukovaného TKI není ještě definitivně prokázán. Jednou z příčin se zdá vlastní PDGFR

Tab. 2. Sumarizace redukce dávky sorafenibu v návaznosti na výskyt kožních reakcí dle Lacouture 2008 [11].

Příhoda	Stupeň závažnosti		
	1	2	3
1	dodržovat doporučení k prevenci kožních reakcí bez snížení DDD (800 mg denně) a zahájit topickou léčbu	dodržovat doporučení k prevenci kožních reakcí, zahájit topickou léčbu a zvážit snížení DDD na polovinu po dobu 7–28 dní (400 mg denně)	dodržovat doporučení k prevenci kožních reakcí, zahájit topickou léčbu a přerušit terapii na ≥ 7 dní do doby potlačení kožních reakcí (tj. 0.–1. stupeň)
		kožní reakce po snížení dávky odpovídají: 0.–1. stupeň	kožní reakce po snížení dávky odpovídají: $> 1.$ stupeň
	přejít na plnou DDD (800 mg denně)	přerušit terapii na ≥ 7 dní do doby potlačení kožních reakcí (tj. 0.–1. stupeň)	zahájit terapii při poloviční DDD (400 mg denně)
	všechny případy	kožní reakce po přerušení terapie odpovídají: 0.–1. stupeň	kožní reakce při poloviční dávce ≥ 7 dní odpovídají: 0.–1. stupeň
		zahájit terapii poloviční DDD (400 mg denně) a po 7 dnech přejít na plnou DDD (800 mg denně)	přejít na plnou DDD (800 mg denně)
2		snížit DDD na polovinu (400 mg denně) a dále postupovat dle doporučení „2. stupeň/1. příhoda“	postupovat dle doporučení „3. stupeň/1. příhoda“
3		snížit DDD na polovinu (400 mg denně) a dále postupovat dle doporučení „2. stupeň/1. příhoda“	zvážit pokračování terapie s ohledem na klinické zhodnocení přínosu léčby a rozhodnutí pacienta
4	DDD = denní definovaná dávka	zvážit pokračování terapie s ohledem na klinické zhodnocení přínosu léčby a rozhodnutí pacienta	

a VEGFR inhibice, kdy jsou narušeny vasculární reparační mechanismy, a častá mikrotraumata cév na mechanicky více zatěžovaných dlaních a chodidlech tak tuto teorii podporují. Byl zaznamenán případ, kdy u pacienta s amputovanou dolní končetinou došlo při pravidelném používání protézy k rozvoji HFSR na pahýlu [14]. K výskytu HFSR ovšem dochází i na tlaku a mechanickému dráždění nevystavovaných místech, a tak se oprávněně můžeme domnívat, že patogeneze HFSR je multifaktoriální [15].

Je pravděpodobné, že pro indukci HFSR je nutné kombinované ovlivnění PDGRF a VEGFR, neboť po podání léčiv s cílenou inhibicí pouze jedné z těchto drah (jako např. PDGRF inhibitor – imatinib nebo VEGF protilátka – bevacizumab) k tomuto NÚ nedochází [15].

Vyšší výskyt HFSR po administraci sorafenibu může doplňovat též poškození keratinocytů v důsledku inhibice c-kit

a RAF kinázy, která je právě pro sorafenib charakteristická [16].

Podání sorafenibu modifikuje expresi cytokeratinu (CK) a zdá se, že sorafenib ovlivňuje diferenciaci keratinocytů [17].

Rizikové faktory HFSR

Zvyšující se dávka sorafenibu zvyšuje pravděpodobnost výskytu HFSR i jeho závažnost [18] při dávkování < 300 mg 2krát denně byl výskyt HFSR 4,7% (stupeň 3 – 0%), 300–400 mg 2krát denně pak 31,7% (stupeň 3 – 7,7%) a při dávce 600–800 mg 2krát denně dokonce 53,8% (stupeň 3 – 25%) [19]. Přidání bevacizumabu do léčebného režimu k sorafenibu též eskalovalo přítomnost HFSR [20].

Metaanalýza provedená na 4 883 pacientech prokázala po sorafenibu vyšší výskyt HFSR u mRCC ve srovnání s ostatními malignitami (relativní riziko 1,52, 95% CI: 1,32–1,75, $p < 0,001$) [6].

Dle recentního reportu nebyla nalezena jakákoli spojitost s exkrecí sorafenibu potem a výskytem/závažností HFSR (sorafenib se do potu pravděpodobně vůbec nevyklučuje) [21].

Nezávislými rizikovými faktory jsou též vyšší věk, ženské pohlaví, performance status, ozařování, etnicita (častější výskyt u Asijců) [22–26].

Přítomnost specifického VEGFR genotypu (VEGFR2 alela H472Q) zvyšuje riziko HFSR (OR = 2,7, 95% CI: 1,3–5,6, $p = 0,0136$) [27].

HFSR a odpověď na léčbu

Je vysoce pravděpodobné, že HFSR je nezávislým prediktorem úspěchu léčby. Pacienti léčení sorafenibem, kteří zároveň měli HFSR, zaznamenali dvojnásobný PFS ve srovnání s pacienty bez tohoto nežádoucího účinku (PFS 6,1 vs 3,7 měsíce, $n = 113$, $p = 0,0003$) [27]. Další data „dvojnásobného účinku“

tuto hypotézu jen potvrzují: TTP (doba do progresu) byl u nemocných léčených sorafenibem pro HCC (hepatocelulární karcinom) signifikantně delší, pokud byla opět současně přítomná časná kožní toxicita (8,1 vs 4,0 měsíce, $p = 0,006$) [28].

Terapie HFSR

Prozatím nebyla provedena žádná randomizovaná studie prevence nebo terapie HFSR po použití TKI, musíme se proto zatím opírat o data ze sérií případů či jednotlivé kazuistiky a osobní zkušenosti [11].

S opatřeními pro zvládnutí HFSR lze započít již preventivně před jeho objevením. Existuje několik opatření, kterými lze závažnost HFSR předcházet nebo snížit.

1. Otlaky: Jakmile je zahájena cílená léčba, je doporučeno odstranit veškeré již existující otlaky, resp. hyperkeratotické oblasti na ruce nebo nohou.
2. Tlakové body: Jde o body nebo exponovaná místa na ruce nebo nohou. Při práci např. s nářadím nebo noži apod., které mohou pokožku rukou rozdírat nebo poškozovat, se doporučuje používat měkké rukavice. K ochraně odřených nebo otláčených míst na nohou je vhodné nosit měkkou obuv, bavlněné ponožky, popřípadě používat vnitřní výstelky.
3. Krémy: Je vhodné aplikovat zvlhčující krémy, případně exfoliační přípravky (Excipial U-Lipolotio, Excipial U-Hydrolyotio, Dexeryl krém, Kerasal ung.)

Bylo též s úspěchem sledováno profylaktivní podávání pyridoxinu (vitamin B6), ovšem pouze u HFSR indikovaného léčbou kapecitabinem [29–31].

Zároveň je doporučeno vyhýbat se styku s horkou vodou a pobytu v prostředí se zvýšenou teplotou (např. saunování). Je vhodné též zamezit vystavování pokožky přímému slunečnímu záření. V současné době probíhá extenzivní výzkum možností prevence HFSR u pacientů léčených sorafenibem [32].

Terapie HFSR po jeho vzniku zahrnuje symptomatickou léčbu a úpravu dávkování cílené léčby (tab. 1, 2).

Preventivně před vznikem HFSR doporučujeme pravidelné ošetřování kůže dlaní a nohou hydratačními krémy (Excipial krém, Excipial mastný krém) a emulzemi s obsahem glycerolu (např. Dexeryl krém) a urey (Excipial U-Lipolotio).

Při vzniku ložiskových hyperkeratóz lamelárního olupování doporučujeme k dosavadní terapii přidat externa keratolytická (např. Kerasal ung. nebo magistraliter vyrobené masti s obsahem urey 10–20 %).

Při vzniku ragád, puchýřů a erodovaných ploch pod ložiskovými hyperkeratózami doporučujeme epitelizační prostředky (Calcium pantothenicum ung., Infadolon ung.) v kombinaci s prostředky dezinfekčními (např. Cyteal sol., Dermacyn sol., Fucidin ung.) a silnými topickými kortikoidy (např. Elocom ung., Advantan mastný krém).

Ošetřování postižené kůže se provádí 2krát denně (ráno a večer po provedení osobní hygieny).

Závěr

Hlavním cílem protinádorové léčby by měl být její příznivý účinek jak ve smyslu ovlivnění nádorové choroby, tak i ve smyslu celkové snášenlivosti léčby. Míra klinických projevů HFSR ovlivňuje dávkovací schémata cílené protinádorové léčby a také celkové výsledky terapie. Správným zvládnutím a předcházením tomtuto nežádoucímu účinku tak můžeme významně přispět k celkovému úspěchu cílené protinádorové léčby. V současné době probíhá extenzivní výzkum možností prevence HFSR u pacientů léčených sorafenibem a lze předpokládat, že tyto výsledky budou obecně použitelné u všech přípravků s podobným mechanismem účinku.

Literatura

1. Zuehlke RL. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica* 1974; 148(2): 90–92.
2. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9544): 1329–1338.
3. Baack BR, Burgdorf WH. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24(3): 457–461.
4. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P et al. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol* 2008; 19(11): 1955–1961.

5. Yang CH, Lin WC, Chuang CK et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *Br J Dermatol* 2008; 158(3): 592–596.
6. Chu D, Lacouture ME, Fillos T et al. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2008; 47(2): 176–186.
7. Chu D, Lacouture ME, Weiner E et al. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2009; 7(1): 11–19.
8. Autier J, Escudier B, Wechsler J et al. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol* 2008; 144(7): 886–892.
9. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(4): 225–234.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v 4.03: June 14, 2010). Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
11. Lacouture ME, Wu S, Robert C et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008; 13(9): 1001–1011.
12. Lee WJ, Lee JL, Chang SE et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009; 161(5): 1045–1051.
13. Beldner M, Jacobson M, Burges GE et al. Localized palmar-plantar epidermal hyperplasia: a previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib. *Oncologist* 2007; 12(10): 1178–1182.
14. Lai SE, Kuzel T, Lacouture ME. Hand-foot and stump syndrome to sorafenib. *J Clin Oncol* 2007; 25(3): 341–343.
15. Thompson DS, Greco FA, Spigel DR et al. Bevacizumab, erlotinib, and imatinib in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: Update of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18): 4594.
16. Yang CH, Chuang CK, Hsieh JJ et al. Targeted therapy and hand-foot skin reaction in advanced renal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9(3): 459–470.
17. Robert C, Mateus C, Spatz A et al. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(2): 299–305.
18. Robert C, Escudier B. Cutaneous side effects of multikinase inhibitors used in renal cell cancer. *Oncology News International* 2007; 5: 1–20.
19. Strumberg D, Clark JW, Awada A et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist* 2007; 12(4): 426–437.
20. Azad NS, Aragon-Ching JB, Dahut WL et al. Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15(4): 1411–1416.
21. Jain L, Gardner ER, Figg WD et al. Lack of association between excretion of sorafenib in sweat and hand-foot skin reaction. *Pharmacotherapy* 2010; 30(1): 52–56.
22. Meta-Analysis Group In Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998; 16(11): 3537–3541.
23. Keohan M, D'Adamo D, Qin L et al. Analysis of toxicity in a phase II study of sorafenib in soft tissue sarcoma (STS). *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl 18): 10061.
24. Kampmann KK, Graves T, Rogers SD. Acral erythema secondary to high-dose cytosine arabinoside with pain

worsened by cyclosporine infusions. *Cancer* 1989; 63(12): 2482–2485.

25. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(26): 4293–4300.

26. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 25–34.

27. Jain L, Sissung TM, Danesi R et al. Hypertension and hand-foot skin reactions related to VEGFR2 genotype and

improved clinical outcome following bevacizumab and sorafenib. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 95.

28. Vincenzi B, Santini D, Russo A et al. Early skin toxicity as a predictive factor for tumor control in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncologist* 2010; 15(1): 85–92.

29. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12(3): 131–141.

30. Lee S, Lee S, Chun Y et al. Pyridoxine is not effective for the prevention of hand foot syndrome (HFS) associated with capecitabine therapy: Results of a randomi-

zed double-blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 9007.

31. Mortimer JE, Lauman M, Tan B et al. Pyridoxine treatment and prevention of hand-and-foot syndrome in patients receiving capecitabine. *J Oncol Pharm Practice* 2003; 9: 161–166.

32. Holečková P. Studie PRESSO 1. Prevence hand – foot skin reaction = kožní reakce na dlaních a chodidlech při terapii Nexavarem (sorafenibem) a korelace stupně hand – foot skin reaction a hladiny neopterinu. Multicentrická randomizovaná nezaslepená prospektivní studie. Data u autorů.

Role membránových transportérů v chemorezistenci karcinomu pankreatu při terapii gemcitabinem

The Role of Membrane Transporters in Cellular Resistance of Pancreatic Carcinoma to Gemcitabine

Mohelníková-Duchoňová B.^{1,2}, Souček P.¹

¹Laboratoře toxikogenomiky, Státní zdravotní ústav, Praha

²I. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Souhrn

Východiska: Karcinom pankreatu je jednou z nejzávažnějších forem nádorového onemocnění s velmi vysokou mortalitou, která ho v ČR řadí na čtvrtou příčku v příčinách úmrtí na nádorová onemocnění. Cytostatikum ze skupiny nukleosidových analog – gemcitabin – patří v současné době mezi široce užívané preparáty v onkologické léčbě a zejména u karcinomu pankreatu. Existují však významné interindividuální rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice gemcitabinu, které mohou významně ovlivnit výsledek terapie u takto léčených pacientů. Vznik lékové rezistence výrazně limituje klinické využití gemcitabinu, stejně jako ostatních cytostatik. **Cíl:** V tomto článku jsou shrnuty základní dostupné informace o významných membránových proteinech účastnících se transportu gemcitabinu přes buněčnou membránu a jejich role při vzniku chemorezistence u nádorových buněk pankreatu.

Klíčová slova

karcinom pankreatu – membránové transportní proteiny – ABC přenašeče – proteiny přenášející nukleosidy – gemcitabin

Summary

Backgrounds: Pancreatic carcinoma is one of the most serious forms of cancer, with a very high mortality rate, and is the fourth leading cause of cancer-related death in the Czech Republic. The etiology and molecular pathogenesis of the disease is still poorly understood. Gemcitabine is a cytotoxic nucleoside analog, which is widely used in the treatment of malignancies, and in particular in pancreatic carcinoma. Interindividual differences in gemcitabine pharmacokinetics and pharmacodynamics have been demonstrated, which can significantly influence the outcome of the therapy in thus treated patients. Resistance developed to nucleoside analogs limits their clinical use, just like in the case of any other cytostatics. **Aim:** This review summarizes available data concerning the membrane proteins involved in the transport mechanism of gemcitabine through cellular membrane, and their role in the cellular resistance of pancreatic carcinoma to gemcitabine.

Key words

pancreatic cancer – membrane transport proteins – ATP-binding cassette transporters – nucleoside transport proteins – gemcitabine

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. Beatrice
Mohelníková-Duchoňová
Laboratoře toxikogenomiky
Státní zdravotní ústav v Praze
Šrobárova 48
100 42 Praha 10
e-mail: mohelnikova@szu.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 3. 2010

Přijato/Accepted: 10. 6. 2010

Úvod

Karcinom pankreatu (MKN-10 : C.25; OMIM : 260350) je jednou z nejzávažnějších forem nádorového onemocnění s velmi vysokou mortalitou, která ho v ČR řadí na čtvrtou příčku v příčinách úmrtí na nádorová onemocnění (zdroj ÚZIS 2010, www.novis.cz). Etiologie a molekulární patogeneze tohoto onemocnění nejsou stále objasněny. Mezi publikované rizikové faktory patří věk, pohlaví, diabetes, chronická pankreatitida, dietní návyky, kouření a infekce *Helicobacter pylori* [1,2]. Navíc genetická variabilita genů kódujících enzymy metabolismu cizorodných látek může rovněž hrát důležitou roli při vzniku a rozvoji této malignity.

Mezi základní prognostické faktory patří stadium onemocnění (staging), provedení radikálního chirurgického výkonu a výkonnostní stav pacienta (performance status) [3].

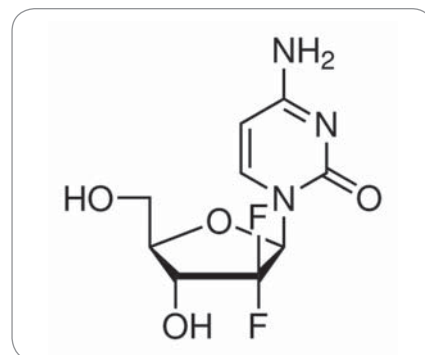
Molekulárně biologické prognostické faktory jsou intenzivně studovány, ale zatím bez uplatnění v klinické praxi [4].

Mutace v genu *KRAS* jsou přítomny přibližně v 85 % sporadických nádorů pankreatu [4]. Frekvence výskytu *KRAS* mutací jsou asociovány s kouřením, alkoholem a expozicí organickým rozpouštědly [5,6]. Tyto mutace lze detekovat již na samém počátku nádorového procesu [7]. Mutace v kodonu 12 působí změnu funkce *KRAS* proteinu, který setrvává v aktivovaném stavu, a umožňuje tak funkci signálních drah (MAPK, PI3K, NF- κ B a RAL-GTP), což vede k zastavení buněčného cyklu v G1 fázi a následné kumulaci pozdějších alterací v dalších genech, jako *CDKN2A*, *TP53* apod. [8]. Studie s využitím inhibice exprese pomocí siRNA poukázaly na zásadní úlohu *KRAS* při udržení nádorové populace [9,10]. *KRAS*-negativní tumory vykazují, co se týče přežívání pacientů po radioterapii, lepší výsledky než tumory s přítomnými mutacemi. Analýzou podtypů *KRAS* mutací u karcinomu pankreatu bylo v souladu s výše zmíněnou studií prokázáno, že na výsledné přežívání nemocných mají vliv zejména mutace cGT, GcT a GaT v kodonu 12 (wild type GGT) [11]. Tumory s mutacemi v kodonu 13 mají menší tendenci k lokální progresi i ke vzdálenému metastazování [12].

Prognóza tohoto onemocnění je vzhledem k mortalitě rovnající se incidenci infaustní. Chemoterapií pokročilého karcinomu pankreatu je dosahováno mediánu přežití jen kolem 5–8 měsíců. V kontrolních skupinách bez chemoterapie se pohybuje medián přežití pouze mezi 2 a 4 měsíci [3]. Jednou z příčin pozdní diagnostiky tohoto typu onemocnění. Klinické příznaky se objevují až v pozdních stadiích a v době diagnózy je již 50 % pacientů s metastatickým postižením. Jediným dnes potenciálně kurativním přístupem je radikální resekce. S ohledem na pozdní diagnózu a špatný výkonnostní stav nemocných podstupuje radikální výkon jen kolem 15–20 % pacientů [13]. V adjuvanci i paliativní chemoterapii se uplatňují zejména nukleotidové antimetabolity. Dnes je uváděn jako lék první volby gemcitabin (2',2'-difluordeoxycytidin).

Gemcitabin

Gemcitabin – 2',2'-difluordeoxycytidin (obr. 1) patří ke druhé generaci nukleosidových analogů. K léčbě karcinomu pankreatu je standardně používán preparát Gemzar, který je využíván i při léčbě NSCLC a karcinomu močového měchýře, v druhé linii i pro nádory ovaria a prsu. Přestože je monoterapie gemcitabinem uváděna jako zlatý standard v léčbě pokročilého adenokarcinomu pankreatu (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma V.1.2009. National Comprehensive Cancer Network), je odpověď na terapii gemcitabinem u nádorových buněk pankreatického duktálního adenokarcinomu v některých studiích uváděna jen 12 % a výsledky léčby mezi jednotlivými pacienty se významně liší. V současnosti je vyvíjena maximální snaha o nalezení prediktivních faktorů odpovědi na léčbu gemcitabinem u pacientů s karcinomem pankreatu a individualizaci léčby. Matsubara et al [14] vytvořili skórovací systém (normogram), který v jejich kohortě 304 pacientů s pokročilým karcinomem pankreatu léčených gemcitabinem dokázal rozlišit vysoce rizikovou skupinu pacientů s krátkým mediánem přežívání do 150 dní ($p = 2 \times 10^{-15}$). Sledovanými parametry tohoto normogramu byly hladiny α 1-antitrypsinu a al-



Obr. 1. Gemcitabin.

kalické fosfatázy v plazmě pacientů, počet leukocytů a performance status.

Chemorezistence je způsobena mnoha různými, pravděpodobně na sobě nezávislými mechanismy. Gemcitabin je transportován do intracelulárního prostoru pomocí nukleosidových transportérů [3], naopak transportéry rodiny ABC způsobují jeho eflux ven z buňky [4]. Intracelulárně dochází k jeho metabolické aktivaci. Preparát je fosforylován deoxycytosinkinázou na gemcitabin-monofosfát a dále konvertován na dFd-dCDP a dFd-dCTP. Vzniklé metabolity gemcitabin-trifosfát a gemcitabin-difosfát [15] zodpovídají za vlastní cytostatický efekt léku.

Na fosforylaci gemcitabinu se může podílet i mitochondriální tymidinkináza (TK2). Substrátová specifita TK2 je však pro gemcitabin výrazně nižší než pro přírodní formy nukleosidů.

Metabolická inaktivace probíhá zejména cestou cytidindeaminázy anebo po fosforylaci cestou deoxycytidindeaminázy (DCTD) [16]. DCTD se účastní reakce, při které vzniká 2'-2' difluordeoxyuridin. Mezi dalšími faktory, které velmi pravděpodobně ovlivňují citlivost, jsou zvýšená oprava DNA a alterace cesty apoptózy [17]. V poslední době je věnováno velké úsilí studiu možností ovlivnění cest buněčné signalizace a úloze genů regulujících buněčný cyklus.

Nukleosidové transportéry

Přestože gemcitabin je hydrofilní látka, pravděpodobně nedochází k jeho významnému průniku přes plazmatickou membránu prostou difúzí. Nukleosidový transport se vyskytuje jako Na^+ -independentní, obousměrný prováděný hENT (human Equilibrative Nucleoside Trans-

porter, označovaný také jako rodina SLC29), nebo jako Na⁺-dependentní, prováděný hCNT (human Concentrative Nucleoside Transporter, rodina SLC28). Zatím je známo sedm nukleosidových transportérů, které se dělí do dvou rodin proteinů: SLC29 (SLC29A2, SLC29A3, SLC29A4, známé rovněž jako hENT1, hENT2, hENT3 a hENT4) a SLC28 (SLC28A1, SLC28A2, SLC28A3, také označovány jako hCNT1, hCNT2 a hCNT3) [18,19].

Současný výzkum prokázal, že buňky, které nejsou schopny transportu pomocí těchto proteinů, jsou k inhibici gemcitabinem významně rezistentní. Příkladem je např. inhibice nukleosidových transportérů inhibitory typu dipyridamolu [20].

Gemcitabin je podáván jako i.v. bolus v infuzi trvající cca 30 min, a to první, osmý a patnáctý den 28denního cyklu, nebo jednou týdně po dobu dvou měsíců. Peak v séru dosahuje maximálně 50mM a deaminace způsobí rychlý pokles plazmatické koncentrace, takže v průběhu 2 hod spadne pod hranici stanovitelnosti. Předpoklad, který z toho vyplývá, je, že buňky jsou vystaveny gemcitabinu v signifikantní koncentraci jen krátkou dobu a neúčinný buněčný uptake je s největší pravděpodobností jedním z mechanismů chemorezistence [20].

Gemcitabinový uptake je zajišťován 4 transportéry: hENT1 \cong hCNT1 > hENT2 > hCNT3 [20]. Ve tkáních pankreatu je exprimován hENT1, hENT2 [19], ale vyskytují se zde i hCNT transportéry (hCNT1, hCNT2, hCNT3), jejichž exprese v nádorových tkáních je velmi variabilní [20]. Hlavní mechanismus příjmu gemcitabinu buňkou je tedy pravděpodobně zajišťován hENT transportéry, protože aktivita hCNT1 byla demonstrována pouze v ledvinách, játrech, střevu a hCNT3 jen v leukemických buňkách a v buňkách kolořektálního karcinomu [22].

Studie *in vitro* ukázaly, že gemcitabin je do buněk transportován převážně díky hENT1 transportéru [21] a použití inhibitorů, jako je nitrobenzyl-merkaptopurin-ribosid či dipyridamol, snížilo více než 20násobně citlivost ke gemcitabinu [20]. Imunohistochemická studie na nádorových tkáních od 21 pacientů s pokročilým karcinomem pankreatu ukázala, že pacienti s expresí hENT1 měli významně

delší medián přežití než ti s nízkou expresí či absencí hENT1 (13 vs 4 měsíce, $p = 0,01$) [23]. Podobné výsledky ukazuje i farmakogenetická studie na 83 pacientech, kdy byla exprese analyzována pomocí PCR. Dle autorů bylo celkové přežívání delší u pacientů s vysokou hladinou transkriptů hENT1 (25,7 vs 8,5 měsíce) [24].

ABC transportéry

Chemorezistence je způsobena mnoha různými, pravděpodobně na sobě nezávislými mechanismy. Jedním z důležitých mechanismů je snížená akumulace léčiva v nádorových buňkách způsobená jeho zvýšeným únikem (eflux). Ten je zprostředkován proteiny, které z velké části přísluší k nadrodině ABC transportérů (human ATP-binding cassette transporters). K dnešnímu datu bylo v lidském genomu identifikováno 49 různých ABC transportérů. Dělí se do 7 tříd (A-G) na základě sekvenční podobnosti. Prvním popsaným lidským ABC transportérem byl P-glykoprotein (ABCB1) [25]. Následně byl izolován z buněk buněčné linie bronchogenního karcinomu MRP1 (ABCC1) [26]. Ukázalo se, že zejména zástupci rodiny ABCB, ke které se řadí i P-glykoprotein [22] a rodiny ABCC [27], jsou zodpovědné za mnohočetnou lékovou rezistenci, tzv. MDR (multiple drug resistance). Kromě uvedených transportérů lze jmenovat i další transportéry, např. BCRP (ABCG2) [28].

ABCB1 (MDR1, P-glykoprotein)

ABCB1, nazývaný také MDR1 či P-glykoprotein, je nejdéle známý a v současnosti nejlépe prostudovaný zástupce ABC transportérů. Substrátem ABCB1 jsou obecně hydrofobní léky s polyaromatickým jádrem a neutrálním nebo kladným nábojem, např. etoposid, adriamycin, vinblastin [29]. Dříve provedené studie prokázaly, že genetické polymorfizmy v *ABCB1* genu jsou důležitou determinantou jeho exprese a funkce [30] a obecně ovlivňují odpověď na farmakoterapii [31]. Dle závěrů japonských studií [32,33] vykazují haplotypy *ABCB1* významnější vztah k míře exprese než jednotlivé polymorfizmy. Proto lze předpokládat, že haplotypy mohou lépe určit vztah mezi genotypem a fenotypem tohoto trans-

portéru a velmi pravděpodobně bude tento princip univerzální. Vysoce pozitivní imunohistochemické barvení pro P-glykoprotein bylo nalezeno u 73 % duktálních adenokarcinomů pankreatu ($n = 103$), přičemž exprese *ABCB1* genu byla detekována ve všech vyšetřených tumorech, a to ve zvýšené míře oproti normální tkáni slinivky břišní. Vyšší míra exprese *ABCB1* dle autorů významně korelovala s lepší prognózou a byla uvedena do souvislosti s menší biologickou agresivitou nádoru. Dále byla nalezena vyšší exprese *ABCB1* v dobře diferencovaných nádorech oproti těm hůře diferencovaným [34]. Na tuto studii navázala skupina autorů [35], v jejichž studii bylo 75 % vzorků karcinomu pankreatu imunohistochemicky pozitivních na přítomnost proteinu ABCB1 ($n = 63$). Pacienti s nízkou či střední expresí proteinu vykazovali delší dobu přežití než pacienti s negativní expresí. Velmi zajímavé bylo, že u případů s vysokým stupněm exprese genu *ABCB1* bylo nalezeno kratší přežívání než u těch s nižší expresí [35]. Exprese *ABCB1* se tedy projevuje jako obecný fenomén vyskytující se v nenádorové i nádorové tkáni, jehož klinický dopad není stále jasný, a jeví se jako aktuální pro podrobné studium v jednotlivých typech nádorů. Na našem pracovišti již probíhá studium *ABCB1* v nádorové tkáni prsu. Mezi první publikované výsledky patří prokázaný vztah mezi jednotlivými polymorfizmy genu *ABCB1* a mírou exprese tohoto genu (resp. hladinou transkriptu v nádorech prsu). Výskyt funkčních polymorfizmů navíc koreloval s prognózou onemocnění (stav estrogenních receptorů) [36].

ABCC (MRP) rodina

ABCC rodina zahrnuje 13 členů, přičemž 9 z nich se řadí mezi tzv. multidrug resistance proteins (MRP1-MRP9, resp. ABCC1-ABCC6 a ABCC10-ABCC12). ABCC transportéry jsou integrální membránové proteiny způsobující ATP-dependentní export organických iontů ven z buněk. ABCC1-6 transportují lipofilní složky konjugované s glutathionem, glukuronátem či sulfátem. Substráty pro ABCC4, ABCC5 a ABCC11 zahrnují také cyklické nukleotidy a nukleotidová analoga [37–39]. ABCC4 byl navíc iden-

Tab. 1. Známé údaje o expresi a účincích ABCB1, ABCG2 a ABCC rodiny u nádorů pankreatu.

Gen	Protein	OMIM	Lokus	Vztah k rezistenci/citlivosti ke skupině léčiv – nukleotidová analoga	Přítomnost ve zdravé tkáni pankreatu	Přítomnost ve tkáni karcinomu pankreatu	Reference
ABCB1	MDR1	171050	7q21	zvýšení citlivosti	ano	ano	41,35,34
ABCC1	MRP1	158343	16p13	zvýšení citlivosti	ano	ano	41,40
ABCC2	MRP2	601107	10q24	neprokázán	ano	ano	40
ABCC3	MRP3	604323	17q22	neprokázán	ano	ano	40
ABCC4	MRP4	605250	13q32	navození rezistence	ano	ano	51,40,37
ABCC5	MRP5	605251	3q27	navození rezistence	ano	ano	40,42,37
ABCC6	MRP6	603234	16p13	neznámý	ano	ano	40
ABCC10	MRP7	není	6p12	neznámý	ano	ano	40
ABCC11	MRP8	607040	16q12	navození rezistence	ne	ne	50,40
ABCC12	MRP9	607041	16q12	neznámý	ano	ne	40
ABCG2	BCRP	603756	4q22	jsou substrátem	ano	ano	47,52,40,28

tifikován jako kotransportér pro redukováný glutathion se žlučovými solemi a transportér prostaglandinů a DHEAS (dihydroepiandrosteron-3-sulfát).

Ve zdravé tkáni pankreatu i v ductálním adenokarcinomu jsou exprimovány geny *ABCC1-6* a *ABCC10*, zatímco gen *ABCC12* (kódující protein MRP9) byl prozatím detekován jen v normálním parenchymu slinivky břišní. Exprese *ABCC3* proteinu je v nádorových vzorcích zvýšená a koreluje s gradíngem nádoru [40]. *In vitro* studie prokázala, že zvýšená exprese *ABCB1* a *ABCC1* způsobuje buněčný stres, jehož důsledkem je i zvýšený metabolismus gemcitabinu a zvýšená vnímavost buněk k jeho působení [22]. Oguri et al [42] prověřili expresi genu *ABCC5* na buněčných liniích NSCLC (non-small cell lung cancer) a poukázali na korelaci mezi jeho expresí a rezistencí vůči gemcitabinu. Při inkubaci s inhibitorem *ABCC5* (zaprinast) dochází ke zvýšení citlivosti buněk (tj. cytotoxicity gemcitabinu), což bylo potvrzeno i užitím siRNA.

Dosud známé údaje o expresi a účincích *ABCB1*, *ABCG2* a *ABCC* rodiny u nádorů pankreatu jsou shrnuty v tab. 1.

ABCG2 (BCRP – breast cancer resistance protein)

Podobně jako u *ABCB1* vede i v případě genu *ABCG1* jeho zvýšená exprese ke vzniku mnohočetné lékové rezistence v nádorových buňkách. *ABCG2* je polo-

vičním transportérem a k jeho správné funkci je třeba vytvoření homodimerní nebo oligomerní efluxní membránové pumpy spojením dvou anebo více proteinů [43].

Substrátem pro *ABCG2* je řada cytostatik, např. topotekan, irinotekan metotrexát, a většina nukleosidových analog včetně gemcitabinu [44,45]. *ABCG2* je exprimován v řadě zdravých tkání včetně slinivky a jeho exprese byla detekována i v nádorových buňkách karcinomu pankreatu [40]. Zhou et al demonstrovali přítomnost tzv. side population cells v buněčné linii PANC-1. Tato buněčná linie měla výrazně vyšší expresi *ABCB1* a *ABCG2* transportérů, což může významně přispívat k její známé lékové rezistenci. Po třídní kultivaci s gemcitabinem došlo k nárůstu populace těchto buněk. Autoři usuzují, že se může jednat o kandidátní nádorové kmenové buňky, které se účastní relapsu onemocnění [46].

ABCG2 navíc vykazuje spolu s P-glykoproteinem silnou tendenci k interakcím s klinicky významnými inhibitory kináz včetně erlotinibu [47].

Erlotinib (Tarceva) inhibuje receptor typu 1 pro epidermální růstový faktor (EGFR, známý také jako HER1) mechanismem selektivní intracelulární inhibice fosforylace EGFR-asociovaných tyrozin-kináz, čímž vyvolává změnu proliferační aktivity buněk.

Erlotinib je aktivně transportován do buněk pomocí *ABCB1* a *ABCG2* transportérů *in vitro* [48]. V souladu s tímto tvrzením byla i *in vivo* nalezena vyšší biologická dostupnost erlotinibu po perorálním podání u myši, které měly tyto dva transportéry inaktivovány, oproti zvířatům, která měla tyto transportéry aktivní [48].

Závěr

Karcinom pankreatu patří k nádorovým onemocněním s velmi vážnou prognózou a pětiletým přežitím pod 5%, a to i přes celosvětovou snahu o hledání účinnější léčby, včetně léčby biologické. V současnosti se za neúčinnější dostupnou léčbu považuje kombinovaná terapie: gemcitabin (Gemzar) a erlotinib (Tarceva). Pacienti s pokročilým karcinomem pankreatu léčení touto kombinací dosahují jednoletého přežití až ve 20% [49].

Chemorezistence je způsobena mnoha různými, pravděpodobně na sobě nezávislými mechanismy. Nicméně jak u gemcitabinu, tak i u erlotinibu byl *in vitro* i *in vivo* prokázán významný vliv membránových transportérů na biologickou dostupnost a účinnost těchto preparátů.

Gemcitabin je transportován do intracelulárního prostoru pomocí nukleosidových transportérů. Transportéry rodiny ABC pak způsobují vypumpování jak gemcitabinu, tak i erlotinibu ven z buňky.

Genetické alterace v genech, které kódují transportéry, mohou být u pacientů s karcinomem pankreatu jedním z potenciálních prediktivních faktorů pro individualizovanou chemoterapii.

Literatura

- Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273(20): 1605–1609.
- Mukesh V. Pancreatic cancer epidemiology. *Technol Cancer Res Treat* 2005; 4: 295–301.
- Klener P et al. *Klinická onkologie*. Praha: Galén 2002: 429–433.
- Almoguera C, Shibata D, Forrester K et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell* 1988; 53(4): 49–54.
- Li D, Xie K, Wolff R et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363(9414): 1049–1057.
- Porta M, Malats N, Jarrod M et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Lancet* 1999; 354(9196): 2125–2129.
- Terhune PG, Phifer DM, Tosteson TDet al. K-ras mutation in focal proliferative lesions of human pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(6): 515–521.
- Serrano M, Lin AW, McCurrach ME et al. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell* 1997; 88(5): 593–602.
- Hirano T, Shino Y, Saito T et al. Dominant negative MEKK1 inhibits survival of pancreatic cancer cells. *Oncogene* 2002; 21(38): 5923–5928.
- Brummelkamp TR, Bernards R, Agami R. A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells. *Science* 2002; 296(5567): 550–553.
- Kawesha A, Ghaneh P, Skar R et al. K-ras oncogene subtype mutations are associated with survival but not expression of p53, p16(INK4A), p21(WAF-1), cyclin D1, erbB-2 and erbB-3 in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2000; 89(6): 469–474.
- Finkelstein SD, Przygodzki R, Pricolo VE et al. Genotypic classification of colorectal adenocarcinoma. Biologic behavior correlates with K-ras-2 mutation type. *Cancer* 1993; 71(12): 3827–3888.
- Pannala R, Basu A, Petersen GM et al. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10(1): 88–95.
- Matsubara J, Ono M, Honda K et al. Survival prediction for pancreatic cancer patients receiving gemcitabine treatment. *Mol Cell Proteomics* 2010; 9(4): 695–704.
- Heinemann V, Hertel LW, Grindley GB et al. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* 1988; 48(14): 4024–4031.
- Plunkett W, Huang P, Xu YZ et al. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential. *Semin Oncol* 1995; 22: 3–10.
- Erkan M, Kleeff J, Esposito I et al. Loss of BNIP3 expression is a late event in pancreatic cancer contributing to chemoresistance and worsened prognosis. *Oncogene* 2005; 24(27): 4421–4432.
- Baldwin SA, Beal PR, Yao SY et al. The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29. *Pflugers Arch* 2004; 447: 735–743.
- Gray JH, Owen RP, Giacomini KM. The concentrative nucleoside transporter family, SLC28. *Pflugers Arch* 2004; 447(5): 728–734.
- Mackey JR, Mani RS, Selner M et al. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Res* 1998; 58(19): 4349–4357.
- García-Manteiga J, Molina-Arcas M, Casado FJ et al. Nucleoside transporter profiles in human pancreatic cancer cells: role of hCNT1 in 2',2'-difluorodeoxycytidine-induced cytotoxicity. *Clin Can Res* 2003; 9(13): 5000–5008.
- Bergman AM, Pinedo HM, Talianidis I et al. Increased sensitivity to gemcitabine of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein-overexpressing human cancer cell lines. *Br J Cancer* 2003; 88(12): 1963–1970.
- Spratlin J, Sangha R, Glubrecht D et al. The absence of human equilibrative nucleoside transporter 1 is associated with reduced survival in patients with gemcitabine-treated pancreas adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(20): 6956–6961.
- Giovannetti E, Del Tacca M, Mey V et al. Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine. *Cancer Res* 2006; 66(7): 3928–3935.
- Chen CJ, Chin JE, Ueda K et al. Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the mdr1 (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells. *Cell* 1986; 47(3): 381–389.
- Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* 1992; 258(5088): 1650–1654.
- Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty CH, Sauna ZE et al. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003; 22(47): 7468–7485.
- Borst P, Evers R, Kool M et al. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(16): 1295–1302.
- Olempska M, Eisenach PA, Ammerpohl O et al. Detection of tumor stem cell markers in pancreatic carcinoma cell lines. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6(1): 92–97.
- Rabow AA, Shoemaker RH, Sausville EA et al. Mining the National Cancer Institute's tumor-screening database: identification of compounds with similar cellular activities. *J Med Chem* 2002; 45(4): 818–840.
- Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(1): 48–58.
- Marzolini C, Paus E, Buclin T et al. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(1): 13–33.
- Takane H, Kobayashi D, Hirota T et al. Haplotype-oriented genetic analysis and functional assessment of promoter variants in the MDR1 (ABCB1) gene. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311(3): 1179–1187.
- Taniguchi S, Mochida Y, Uchiyama T et al. Genetic polymorphism at the 5' regulatory region of multidrug resistance 1 (MDR1) and its association with interindividual variation of expression level in the colon. *Mol Cancer Ther* 2003; 2(12): 1351–1359.
- Suwa H, Ohshio G, Shinji A et al. Immunohistochemical localization of P-glycoprotein and expression of the multidrug resistance-1 gene in human pancreatic cancer: relevance to indicator of better prognosis. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87(6): 641–649.
- Lu Z, Kleeff J, Shrikhande S et al. Expression of the multidrug-resistance 1 (MDR1) gene and prognosis in human pancreatic cancer. *Pancreas* 2000; 21(3): 240–247.
- Václavíková R, Nordgard SH, Alnaes GI et al. Single nucleotide polymorphisms in the multidrug resistance gene 1 (ABCB1): effects on its expression and clinicopathological characteristics in breast cancer patients. *Pharmacogenomics* 2008; 18(3): 263–273.
- Reid G, Wieling P, Zelcer N et al. The human multidrug resistance protein MRP4 functions as a prostaglandin efflux transporter and is inhibited by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 1094–1103.
- Chen ZS, Guo Y, Belinsky MG et al. Transport of bile acids, sulfated steroids, estradiol 17-beta-D-glucuronide, and leukotriene C4 by human multidrug resistance protein 8 (ABCC11). *Mol Cancer Ther* 2005; 6(2): 545–557.
- Wijnholds J, Mol CA, van Deemter L et al. Multidrug-resistance protein 5 is a multispecific organic anion transporter able to transport nucleotide analogs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(13): 7476–7481.
- Konig J, Hartel M, Nies AT et al. Expression and localization of human multidrug resistance protein (ABCC) family members in pancreatic carcinoma. *Int J Cancer* 2005; 115(3): 359–367.
- Oguri T, Achiwa H, Sato S et al. The determinants of sensitivity and acquired resistance to gemcitabine differ in non-small cell lung cancer: a role of ABCC5 in gemcitabine sensitivity. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(7): 1800–1806.
- Kage K, Fujita T, Sugimoto Y. Role of Cys-603 in dimer/oligodimer formation of the breast cancer resistance protein BCRP/ACG2. *Cancer Sci* 2005; 96(12): 866–872.
- de Wolf C, Jansen R, Yamaguchi H et al. Contribution of the drug transporter ABCG2 (breast cancer resistance protein) to resistance against anticancer nucleosides. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(9): 3092–3102.
- Doyle LA, Ross DD. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). *Oncogene* 2003; 22(47): 7340–7358.
- Zhou J, Wang CY, Liu T et al. Persistence of side population cells with high drug efflux capacity in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14(6): 925–930.
- Shi Z, Peng XX, Kim IW et al. Erlotinib (Tarceva, OSI-774) antagonizes ATP-binding cassette subfamily B member 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2-mediated drug resistance. *Cancer Res* 2007; 67(22): 11012–11020.
- Marchetti S, de Vries NA, Buckle T et al. Effect of the ATP-binding cassette drug transporters ABCB1, ABCG2, and ABCG2 on erlotinib hydrochloride (Tarceva) disposition in in vitro and in vivo pharmacokinetic studies employing Bcrp1-/-/Mdr1a/1b-/- (triple-knockout) and wild-type mice. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(8): 2280–2287.
- Ardavanis A, Kountourakis P, Karagiannis A et al. Biweekly gemcitabine (GEM) in combination with erlotinib (ERL): an active and convenient regimen for advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2009; 29(12): 5211–5217.
- Guo Y, Kotova E, Chen Z et al. MRP8, ATP-binding cassette C11 (ABCC11), is a cyclic nucleotide efflux pump and a resistance factor for fluoropyrimidines 2',3'-dideoxycytidine and 9'-(2'-phosphonylmethoxyethyl)adenine. *J Biol Chem* 2003; 278(32): 29509–29514.
- Takenaka K, Morgan JA, Scheffer GL et al. Substrate overlap between MRP4 and Abcg2/Bcrp affects purine analogue drug cytotoxicity and tissue distribution. *Cancer Res* 2007; 67(14): 6965–6972.
- Okazaki T, Javle M, Tanaka M et al. Single nucleotide polymorphisms of gemcitabine metabolic genes and pancreatic cancer survival and drug toxicity. *Clin Cancer Res* 2010; 16(1): 320–329.

Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic

Incidence a mortalita nádorových onemocnění v České republice

L. Dušek¹, J. Mužík¹, E. Gelnarová¹, J. Fínek², R. Vyzula³, J. Abrahámová⁴

¹Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine and Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

²Department of Oncology and Radiotherapy, University Hospital, Plzeň, Czech Republic

³Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁴Department of Oncology, Thomayer University Hospital, Prague, Czech Republic

Summary

Backgrounds: The Czech Republic is ranked among those countries with the highest cancer burden in Europe and worldwide. The purpose of this study is to summarize long-term trends in the cancer burden and to provide up-to-date estimates of incidence and mortality rates from 2007. **Material and Methods:** The Czech National Cancer Registry (CNCR) was instituted in 1977 and contains information over a 30-year period of standardized registration covering 100% of cancer diagnoses and the entire Czech population. The analysis of CNCR is supported by demographic data of the Czech Republic and by the Death Records Database as civil registration systems. The epidemiology of malignant tumours in the Czech population is available online at www.svod.cz. **Results:** All neoplasms, including non-melanoma skin cancer, reached a crude incidence rate of almost 736 cases per 100,000 men and 648 cases per 100,000 women in 2007. The annual mortality rate exceeded 263 deaths per 100,000 population; each year, more than 27,000 persons die of cancer. The overall incidence of malignancies has increased during the last decade with growth index + 26.4% (1997–2007) while the mortality rate has stabilized over this time span (growth index in 1977–2007: –2.5%). Consequently, the prevalence has significantly increased in the registration period and in 2007 it exceeded 400,000 cases. In addition to the demographic ageing of the Czech population, the cancer burden is increased by the growing incidence of multiple primary tumours (recently more than 11% of the total incidence). The most frequent diagnoses include colorectal cancer, lung cancer, breast cancer and prostate cancer. Although some neoplasms are increasingly diagnosed at an early stage (e.g. proportion of stage I + II in female breast cancer: 71.9%, skin melanoma: 81.3%), in general early diagnostics is insufficient in the Czech Republic. This is the case even for highly prevalent colorectal carcinoma (only 43.2% of incident cases recently diagnosed at stage I or II). **Conclusion:** The Czech Republic is well equipped with high-quality and functional facilities for collecting and analysing population-based data on malignant tumours. The data survey has enabled the priorities of cancer management in the Czech Republic to be defined. This will undoubtedly lead to a sustained reduction in late diagnosed cases and a reduction in the remarkable regional differences in diagnostic efficiency.

Key words

cancer epidemiology – incidence – mortality – Czech Republic

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. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Institute of Biostatistics and Analyses
Faculty of Medicine and Faculty of Science
Masaryk University in Brno
Kamenice 126/3
625 00 Brno
Czech Republic
e-mail: dusek@iba.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 9. 2010

Přijato/Accepted: 16. 9. 2010

Souhrn

Východiska: Česká republika patří mezi onkologicky nejzátěženější státy v evropském i celosvětovém měřítku. Cílem této studie je shrnout dlouhodobé trendy v epidemiologii nádorů, včetně nových odhadů incidence a mortality za rok 2007. **Materiál a metody:** Český národní onkologický registr (NOR) byl založen v roce 1977 a zpřístupňuje informace o epidemiologii nádorů za 30 let při 100% pokrytí onkologických diagnóz a české populace. Analýza epidemiologie nádorů se dále opírá o demografická data a o data Registru zemřelých ČR. Epidemiologická data jsou dostupná on-line na portálu www.svod.cz. **Výsledky.** Hrubá incidence zhoubných nádorů (včetně jiných nádorů kůže) dosáhla v roce 2007 hodnoty 736/100 000 mužů a 648/100 000 žen. Roční hrubá mortalita přesáhla 263 úmrtí /100 000 obyvatel; každoročně umírá z příčiny zhoubného nádoru více než 27 000 osob. Celková incidence nádorových onemocnění setrvale roste, růstový index dosáhl za období 1997–2007 hodnoty + 26,4%. Naopak mortalita je ve stejném období stabilizována (růstový index – 2,5%). Důsledkem rostoucí incidence a stabilizované mortality je růst prevalence, která v roce 2007 přesáhla 400 000 osob. K růstu populační zátěže přispívá kromě demografického stárnutí populace také rostoucí incidence vícečetných primárních nádorů u téhož pacienta (v recentním období více než 11% z celkové incidence). Mezi nejčastější malignity české populace patří nádory kolorekta, prsu, plic a prostaty. Ačkoli je řada onkologických diagnóz stále častěji zachytávána v méně pokročilých stadiích (např. stadium I + II u nádorů prsu: 71,9%, u zhoubného melanomu: 81,3%), celkově je včasná diagnostika zhoubných v ČR nedostatečná. To se týká i velmi častých typů nádorových onemocnění, jako je kolorektální karcinom (pouze 43,2% nově diagnostikovaných pacientů ve stadiu I + II). **Závěr:** Česká republika je vybavena kvalitním a funkčním zázemím pro sběr a analýzu onkologických populačních dat. Dostupná data napomáhají definovat priority organizace onkologické péče, kterými jsou jednoznačně posílení záchytu časných stadií onkologických onemocnění a redukce existujících rozdílů mezi regiony ČR.

Klíčová slova

epidemiologie nádorových onemocnění – incidence – mortalita – Česká republika

Acknowledgements

Validation of the Czech National Cancer Registry and population-based monitoring of cancer disparities are supported by grant "Addressing Cancer Disparities in Central and Eastern Europe" Bristol-Myers Squibb Foundation, 2009–2011 (Project: National Information System for the Assessment and Communication of Cancer Care Results and Quality in the Czech Republic). The authors also greatly acknowledge professional support of data managers of the Czech National Cancer Registry, as well as excellent collaboration with the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (IHIS).

Backgrounds

Cancer epidemiology is of an ever growing importance due to the high incidence rates of malignant tumors [1,2]. In recent years, several comprehensive worldwide and European summaries of cancer incidence and prevalence have been published [3–5]. These reports are unambiguous data-based evidence of a rapid increase of cancer incidence in most of European countries. According to Ferlay et al [5] there were 3,191,000 diagnosed cancer cases (excluding nonmelanoma skin cancer) and 1,703,000 deaths from cancer in Europe in 2006. The same authors concluded that the total number of new cases of cancer in Europe appears to have in-

creased by 300,000 since 2004. Therefore, the cancer is an important public health problem in Europe with only partially effective measures how to diminish the continuous growth of burden. The Czech Republic represents no exception in this respect; quite the opposite, the Czech population ranks among the most burdened countries worldwide [6].

The current role of epidemiology is not purely descriptive. Knowledge on age-specific or stage-specific trends is necessary to evaluate effectiveness of diagnostic processes, to identify weak points in the management of cancer care or to analyze associations with therapeutic outcomes [7]. Among all health care end-points of population-based cancer registries, survival occupies dominant position. Recently, a series of excellent articles summarizing cancer-related survival in European countries has been published [8–11]. Although significant improvement in reached survival rates have been reported for most of the European countries, there are still apparent regional differences, mostly associated with late diagnosis of advanced disease stage and with more or less specific care disparities. Based on current epidemiological trends, it seems that promising modern research technologies and onset of personalized medicine have not yet been effectively translated into cancer control. Epidemiologic data can thus

strategically contribute to the management of this field of medicine [12].

Relevant epidemiologic analyses supporting control and planning of cancer prevention, diagnostics and therapy require population data rich in available parameters. Particularly records identifying morphology and clinical stage of tumors are important. Such clinical registries enable monitoring of early detection of cancer which is currently major area of interest in Europe [13], closely related to survival of cancer patients. Cancer population registries form an indispensable component of functional information systems for monitoring of organized screening programmes [14].

However, not all national cancer registries can provide such complex information and therefore many epidemiologic summaries covering large geographic areas cannot address the health care topics adequately. International epidemiologic surveys also often suffer from partially inconsistent data from participating countries or from interruption in time as it was the case of the Europe Against Cancer Programme of the European Commission [15]. Therefore separate processing of national databases leading to extraction of clinically relevant knowledge is still of a great value. That is why we prepared this overview of recent cancer epidemiology in the Czech Republic. This article presents cancer incidence and mortality in the Czech po-

population, utilizing more than 30 years experience with nationwide cancer data collection. Up-to-date estimates of incidence and mortality rates from period 2006–2007 are presented in the context of long-term trends. We take not only general descriptive approach, detailed stage-specific trends and regional differences are discussed as well.

Data sources and methods

Demographic data

As a standard part of population monitoring, the Czech Statistical Office administers data on the demographic structure of the Czech population and makes it available on its website [16,17]. This fully consolidated data source describes the main demographic characteristics of the Czech population, such as the total population, the age structure, life expectancy, as well as predictions up to 2050. Basic demographic characteristics of the Czech population are summarized in Tab. 1.

Czech National Cancer Registry (CNCR)

The CNCR has been maintained since 1977 when it was instituted as a na-

Tab. 1. Demographic and cancer-related characteristics of the Czech population [16,17].

Parameter	Male	Female	Total
Population Size	5,082,934	5,298,196	10,381,130
Fertility rate	–	–	1.438
Age (2007)			
• Mean/median (years)	38.8/37.0	41.8/40.5	40.3/38.6
• 25 th –75 th percentile (years)	22.1–54.8	23.8–58.9	22.9–56.9
• > 50 years (in %)	31.4%	37.3%	34.4%
Life expectancy at birth (years)	73.7	79.9	–
Annual overall mortality	52,719	51,917	104,636
Causes of death (%)			
• Diseases of the circulatory system (I00–I99)	44.7%	55.7%	50.1%
• Neoplasms (C00–D48)	29.1%	23.8%	26.5%
• External causes of morbidity and mortality (V01–Y98)	8.0%	3.6%	5.8%
• Diseases of the respiratory system (J00–J99)	5.9%	5.0%	5.5%
• Diseases of the digestive system (K00–K93)	5.1%	3.9%	4.5%
• Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00–E90)	2.1%	2.9%	2.5%
• Other causes	5.1%	5.1%	5.1%

Tab. 2. Causes of death in the Czech Republic in 2007 according to age [16,17].

	0–14 yrs N = 561	15–29 yrs N = 1,192	30–49 yrs N = 4,702	50–64 yrs N = 19,798	65+ yrs N = 78,383	Total N = 104,636
Neoplasms (C00–D48)	41 (7.3%)	111 (9.3%)	1,185 (25.2%)	8,093 (40.9%)	18,279 (23.3%)	27,709 (26.5%)
Diseases of the circulatory system (I00–I99)	2 (0.4%)	14 (1.2%)	890 (18.9%)	6,259 (31.6%)	45,299 (57.8%)	52,464 (50.1%)
External causes of morbidity and mortality (V01–Y98)	101 (18.0%)	828 (69.5%)	1,464 (31.1%)	1,464 (7.4%)	2,223 (2.8%)	6,080 (5.8%)
Diseases of the respiratory system (J00–J99)	24 (4.3%)	42 (3.5%)	153 (3.3%)	944 (4.8%)	4,552 (5.8%)	5,715 (5.5%)
Diseases of the digestive system (K00–K93)	7 (1.2%)	20 (1.7%)	522 (11.1%)	1,648 (8.3%)	2,550 (3.3%)	4,747 (4.5%)
Endocrine, nutritional and metabolic diseases (E00–E90)	14 (2.5%)	12 (1.0%)	58 (1.2%)	394 (2.0%)	2,145 (2.7%)	2,623 (2.5%)
Diseases of the nervous system (G00–G99)	33 (5.9%)	56 (4.7%)	123 (2.6%)	237 (1.2%)	806 (1.0%)	1,255 (1.2%)
Diseases of the genitourinary system (N00–N99)	1 (0.2%)	3 (0.3%)	28 (0.6%)	164 (0.8%)	1,056 (1.3%)	1,252 (1.2%)
Other diseases, disorders and conditions	338 (60.2%)	106 (8.9%)	279 (5.9%)	595 (3.0%)	1,473 (1.9%)	2,791 (2.7%)

Tab. 3. Cancer epidemiology in the Czech Republic (all cancers including skin neoplasms C00–C97, data from 2007) [16–19].

Parameter	Male	Female	Total
Overall incidence			
• Absolute number	37,405	34,352	71,757
• Rate per 100 000	735.9	648.4	691.2
Incidence – ranking of Czech Republic worldwide (ASR, estimate from 2008) ¹	7.	15.	12.
Lifetime cumulative risk of cancer (age 0–75 years) ¹	33.8	24.8	28.9
Overall mortality²			
• Absolute number	15,179	12,180	27,359
• Cases per 100,000 population	298.6	229.9	263.5
Mortality – ranking of Czech Republic worldwide (ASR, estimate from 2008) ¹	18.	36.	17.
Mortality/incidence Ratio ²	0.41	0.35	0.38
Prevalence			
• Absolute number	170,216	230,048	400,264
• Cases per 100,000 population	3,349	4,342	3,856
Growth index (1997–2007)			
• Incidence	27.1%	25.6%	26.4%
• Mortality ²	–3.4%	–1.6%	–2.5%
• Prevalence	67.9%	59.2%	62.6%

¹ All cancers excluding non-melanoma skin cancer (C00–C97) in age 0–75. Adapted from Ferlay et al [2]; ² Mortality statistics: Czech Statistical Office [17]

tional database covering 100% of cancer diagnoses and the entire Czech population. The most recent validated out-

comes are from 2007 and the CNCR database contains more than 1.6 million records. The registration of malignant

neoplasms is stipulated by the legislation and is obligatory. The CNCR is a part of the National Health Information System (NHIS) and is administered by the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic [18]. The CNCR is accepted as a key database component of the Czech National Cancer Control Programme, designated to report regular and timely estimates of the cancer burden in the Czech population. For the purpose, automated analytic tools with outputs in the final form were developed. The CNCR is equipped with an information system which, among others, provides free accessible an analytical web portal (www.svod.cz) [19].

Incidence data and associated attributes

The CNCR contains personal data on patients, data describing malignant tumors and diagnostic details (including morphology classification and stage), data on patients' treatment, as well as data on post-treatment follow-ups. The registration of a new incident case begins with the cancer diagnosis, its morphological verification and an accurate staging. Subsequently, basic records on primary therapy (employed modalities), reasoning of therapeutic strategy, follow-up data and/or deaths are transferred into the registration forms. The forms are directly linked to the database on the basis of standardized data model and data processing rules [20]. Malignant neoplasms were recorded accor-

Tab. 4. Trends in incidence rates of malignant tumours excluding non-melanoma skin cancer (C00–C97 excluding C44) in the Czech Republic.

	Male		Female		Whole population	
	Number of neoplasms	Rate per 100,000 male	Number of neoplasms	Rate per 100,000 female	Number of neoplasms	Rate per 100,000 persons
1980	16,750	333.9	14,536	273.3	31,286	302.7
1990	19,309	383.4	17,652	331.4	36,961	356.6
2000	23,697	474.0	22,481	426.3	46,178	449.5
2005	27,636	552.4	24,191	460.9	51,827	505.6
2007	27,694	544.8	25,335	478.2	53,029	510.8
Growth index: 1980–1990	114.8%		121.3%		117.8%	
Growth index: 1990–2007	142.1%		144.3%		143.2%	

ding to the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O, tenth revision) [21]. Tumours are staged on the basis of TNM classification system [22]. For the purposes of this article, all cases recorded in the CNCR, including DCO records, were included among incident cases. Identification of multiple cancers in the same person was accurately controlled in the CNCR database, based on strict recognition of individual code of a patient, date of the diagnosis and diagnostic typology of multiple cancers.

Mortality data

The Czech legislation requires all deaths in the Czech Republic to be registered in the Death Records Database, a civil registration system [17]. For this purpose, standardized Death Certificates (internationally recommended by WHO, [23]) are designed to collect precise data on the cause of death in each individual, typically performed and proved by general practitioner. The causes of death are classified according to the International Classification of Diseases (ICD-10), which provides standardized nomenclature in this field [21]. This system ensures comparability of official Czech mortality data [17] with common international reporting. The coding of underlying cause of death can be controlled against independently and timely filled National Cancer Registry. The CNCR serves as

another source of mortality data in the Czech Republic. Here, the individual records on the cause of death according to the Death Certificate are directly linked to diagnostic data on decedents, which can be used to code cause-specific mortality with respect to different cancer diagnoses. Death of a given person from malignant tumour is accurately indexed with respect to the main cancer diagnosis in accord with the immediate or the primary cause of death. So the Czech system allows the data managers to code distinct cancer entities and the records on causes of death are finally kept separately in two information systems. The system makes it possible to check the correctness of CNCR data retrospectively, and to verify the validity of mortality data on cancer patients according to internationally accepted rules [24,25], as discussed in [5].

Data analysis

Basic epidemiologic measures as crude incidence and mortality rates, age standardized rates and lifetime cumulative cancer rates were calculated according to widely accepted international guidelines [26,27]. Cumulative risk is expressed as the probability that an individual will develop the given cancer type during age span 0–74 years, in the absence of other competing causes of death. Annual incidence and mortality rates per

100,000 population (crude incidence) were calculated by gender and related to the Czech population structure in 2007 [16]. Age-standardized rates adjusted for the World and European population were calculated using age standards according to Waterhouse et al [28].

Results

Czech Republic belongs to the group of countries with the highest cancer burden, mortality from cancer contributes to the overall population mortality by 26.5% (Tab. 1). The highest relative proportion of mortality from cancer in relation to the other competing causes of death is registered in age group 50–64 years (Tab. 2). Male population is ranked worldwide in the 7th position in cancer incidence and in the 18th position in cancer mortality, women population occupies 15th place in worldwide statistics of incidence and 36th position in mortality ranking (Tab. 3). In 2007, there were 71 757 (691.2 per 100 000 people) new incident cases of all cancers including skin neoplasms (C00–C97). In total, 27 359 cancer deaths were registered in 2007 (263.5 per 100 000 population) (Tab. 3). Crude incidence rate continuously increases with the growth index in the last decade 26.4% (1997–2007) while the crude mortality rate was stabilized in late 1990s and recently it has become to decrease with

Tab. 5. Incidence and mortality of malignant neoplasms in the Czech Republic according to diagnosis – male population in 2007 [16–19]. Mortality statistics: Czech Statistical Office [17].

Cancer diagnosis		No. of cases		Age-standardized rate		Lifetime cumulative risk (0–74 years)
		Absolute	Per 100,000 male	ASR(W)	ASR(E)	
Oral cavity and pharynx (C00–14)	Incidence	969	19.1	12.4	17.2	1.45
	Mortality	523	10.3	6.7	9.4	
Oesophagus (C15)	Incidence	417	8.2	5.2	7.4	0.66
	Mortality	337	6.6	4.2	6.0	
Stomach (C16)	Incidence	938	18.5	11.2	16.9	1.30
	Mortality	696	13.7	8.3	12.6	
Colorectum (C18–21)	Incidence	4,638	91.2	54.4	81.7	6.44
	Mortality	2,271	44.7	25.7	40.0	
Liver (C22)	Incidence	558	11.0	6.6	9.9	0.80
	Mortality	497	9.8	5.8	8.8	

Tab. 5 (Sequel). Incidence and mortality of malignant neoplasms in the Czech Republic according to diagnosis – male population in 2007 [16–19]. Mortality statistics: Czech Statistical Office [17].

Cancer diagnosis		No. of cases		Age-standardized rate		Lifetime cumulative risk (0–74 years)
		Absolute	Per 100,000 male	ASR(W)	ASR(E)	
Gallbladder etc. (C23–24)	Incidence	312	6.1	3.6	5.6	0.39
	Mortality	255	5.0	2.9	4.6	
Pancreas (C25)	Incidence	964	19.0	11.3	16.9	1.36
	Mortality	897	17.6	10.6	15.8	
Larynx (C32)	Incidence	464	9.1	5.8	8.2	0.72
	Mortality	227	4.5	2.8	4.1	
Trachea, bronchus and lung (C33–34)	Incidence	4,630	91.1	54.8	80.4	6.82
	Mortality	4,032	79.3	47.5	70.3	
Melanoma of skin (C43)	Incidence	993	19.5	12.4	17.6	1.36
	Mortality	201	4.0	2.4	3.6	
Other skin (C44)	Incidence	9,711	191.1	110.5	173.1	7.69
	Mortality	85	1.7	0.9	1.6	
Connective and soft tissue (C47+C49)	Incidence	135	2.7	1.9	2.5	0.19
	Mortality	43	0.8	0.6	0.8	
Prostate (C61)	Incidence	5,094	100.2	58.7	89.8	7.31
	Mortality	1,275	25.1	13.6	23.6	
Testis (C62)	Incidence	482	9.5	7.9	8.5	0.60
	Mortality	35	0.7	0.6	0.6	
Kidney (C64)	Incidence	1,756	34.5	21.4	30.9	2.58
	Mortality	668	13.1	7.8	11.9	
Bladder (C67)	Incidence	1,788	35.2	20.8	31.6	2.26
	Mortality	502	9.9	5.6	9.1	
Brain, nervous system (C70–C72)	Incidence	406	8.0	5.8	7.4	0.59
	Mortality	344	6.8	4.7	6.1	
Thyroid (C73)	Incidence	186	3.7	2.6	3.3	0.27
	Mortality	19	0.4	0.2	0.3	
Hodgkin lymphoma (C81)	Incidence	139	2.7	2.2	2.5	0.19
	Mortality	25	0.5	0.3	0.4	
Non-Hodgkin's Lymphoma (C82–85, C96)	Incidence	611	12.0	7.7	10.8	0.85
	Mortality	262	5.2	3.1	4.8	
Multiple myeloma (C90)	Incidence	209	4.1	2.4	3.7	0.28
	Mortality	155	3.0	1.8	2.8	
Leukaemia (C91–95)	Incidence	650	12.8	8.8	12.0	0.88
	Mortality	415	8.2	5.0	7.6	
All malignant but skin (C00–C97 but C44)	Incidence	27,694	544.8	334.6	488.9	32.59
	Mortality	15,094	297.0	176.8	268.6	
All malignant	Incidence	37,405	735.9	445.1	662.0	39.50
	Mortality	15,179	298.6	177.7	270.1	

growth index -5.4% over time range 1997-2007 (Fig. 1, Tab. 3-4). Growing incidence and stabilized mortality necessarily increase prevalence which exceeded 400,000 of cases in 2007 (Tab. 3).

The age-standardized incidence and mortality rates (World and European age standard) as well as crude incidence and mortality rates are presented in Tab. 5-6 by sex and for all main can-

cer diagnostic groups. Following types of cancer are most frequent in men population (absolute number in 2007): prostate cancer (5,094), followed by nearly equally incident colorectal can-

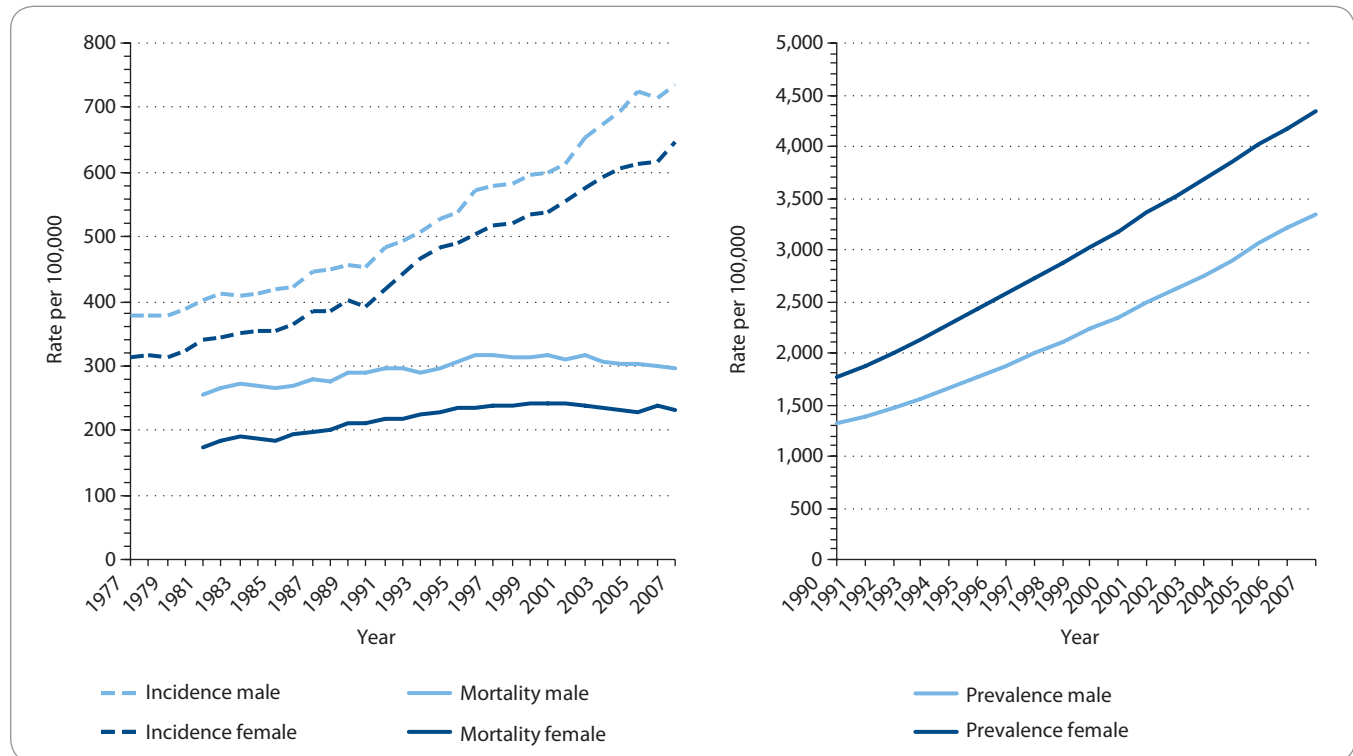


Fig. 1. Overall incidence, mortality and prevalence of all cancer diagnoses (C00-C97) in time trend (National Cancer Registry of the Czech Republic, 1977-2007).

Tab. 6. Incidence and mortality of malignant neoplasms in the Czech Republic according to diagnosis – female population in 2007 [16-19]. Mortality statistics: Czech Statistical Office [17].

Cancer diagnosis		No. of cases		Age-standardized rate		Lifetime cumulative risk (0-74 years)
		Absolute	Per 100,000 female	ASR(W)	ASR(E)	
Oral cavity and pharynx (C00-14)	Incidence	349	6.6	3.6	5.0	0.42
	Mortality	143	2.7	1.4	2.0	
Oesophagus (C15)	Incidence	96	1.8	0.9	1.3	0.10
	Mortality	73	1.4	0.6	0.9	
Stomach (C16)	Incidence	661	12.5	5.5	8.3	0.59
	Mortality	521	9.8	4.0	6.2	
Colorectum (C18-21)	Incidence	3,188	60.2	27.4	40.8	3.13
	Mortality	1,638	30.9	12.2	19.3	
Liver (C22)	Incidence	326	6.2	2.7	4.0	0.30
	Mortality	325	6.1	2.7	4.0	
Gallbladder etc. (C23-24)	Incidence	630	11.9	4.9	7.6	0.58
	Mortality	548	10.3	4.2	6.6	

Tab. 6 (Sequel). Incidence and mortality of malignant neoplasms in the Czech Republic according to diagnosis – female population in 2007 [16–19]. Mortality statistics: Czech Statistical Office [17].

Cancer diagnosis		No. of cases		Age-standardized rate		Lifetime cumulative risk (0–74 years)
		Absolute	Per 100,000 female	ASR(W)	ASR(E)	
Pancreas (C25)	Incidence	962	18.2	7.7	11.8	0.89
	Mortality	884	16.7	6.9	10.7	
Larynx (C32)	Incidence	43	0.8	0.5	0.6	0.05
	Mortality	17	0.3	0.2	0.2	
Trachea, bronchus and lung (C33–34)	Incidence	1,762	33.3	16.6	24.0	2.08
	Mortality	1,444	27.3	12.8	18.9	
Melanoma of skin (C43)	Incidence	1,023	19.3	11.5	15.3	1.18
	Mortality	128	2.4	1.2	1.7	
Other skin (C44)	Incidence	9,017	170.2	77.2	115.1	6.33
	Mortality	51	1.0	0.3	0.6	
Connective and soft tissue (C47+C49)	Incidence	104	2.0	1.3	1.6	0.12
	Mortality	51	1.0	0.6	0.7	
Female breast (C50)	Incidence	6,500	122.7	69.8	96.3	7.75
	Mortality	1,680	31.7	14.7	21.8	
Cervix uteri (C53)	Incidence	990	18.7	12.7	16.1	1.30
	Mortality	314	5.9	3.4	4.7	
Uterus (C54–C55)	Incidence	1,771	33.4	17.6	25.0	2.17
	Mortality	430	8.1	3.5	5.4	
Ovary (C56)	Incidence	1,087	20.5	11.4	15.8	1.31
	Mortality	700	13.2	6.4	9.3	
Kidney (C64)	Incidence	1,039	19.6	9.7	14.1	1.18
	Mortality	398	7.5	3.2	4.9	
Bladder (C67)	Incidence	699	13.2	6.2	9.1	0.63
	Mortality	195	3.7	1.4	2.2	
Brain, nervous system (C70–C72)	Incidence	380	7.2	4.6	5.8	0.47
	Mortality	338	6.4	3.7	4.9	
Thyroid (C73)	Incidence	674	12.7	8.9	11.1	0.90
	Mortality	52	1.0	0.4	0.6	
Hodgkin lymphoma (C81)	Incidence	108	2.0	1.9	1.9	0.14
	Mortality	28	0.5	0.2	0.4	
Non-Hodgkin's Lymphoma (C82–85, C96)	Incidence	619	11.7	6.0	8.5	0.70
	Mortality	249	4.7	2.1	3.1	
Multiple myeloma (C90)	Incidence	234	4.4	1.9	2.9	0.24
	Mortality	177	3.3	1.4	2.2	
Leukaemia (C91–95)	Incidence	507	9.6	5.5	7.1	0.56
	Mortality	379	7.2	3.2	4.7	
All malignant but skin (C00–C97 but C44)	Incidence	25,335	478.2	252.9	354.6	24.88
	Mortality	12,129	228.9	101.5	152.6	
All malignant	Incidence	34,352	648.4	330.2	469.6	30.74
	Mortality	12,180	229.9	101.8	153.2	

Tab. 7. Multiple primary cancers diagnosed in period 1977–2007, documented on records of selected most frequent cancer diagnoses.

		Period 1977–1987	Period 1988–1997	Period 1998–2007
		Annual absolute number (% new cases)		
Colo-rectal cancer	Primary tumors	4,350 (95.5%)	5,804 (91.6%)	6,761 (86.4%)
	Multiple primary tumors diagnosed in patients already treated for some other type of cancer	204 (4.5%)	536 (8.4%)	1,062 (13.6%)
Breast cancer	Primary tumors	2,900 (95.6%)	3,754 (91.8%)	4,887 (88.4%)
	Multiple primary tumors diagnosed in patients already treated for some other type of cancer	133 (4.4%)	335 (8.2%)	644 (11.6%)
Prostate cancer	Primary tumors	1,256 (94.6%)	1,840 (90.4%)	3,300 (85.9%)
	Multiple primary tumors diagnosed in patients already treated for some other type of cancer	71 (5.4%)	195 (9.6%)	544 (14.1%)

cer (4,638) and lung cancer (4,630). In women, the breast cancer is significantly most frequently diagnosed (6,500 incident cases in 2007), followed by colorectal cancer (3,188), uterus cancer (1,771) and lung cancer (1,762). The highest value of lifetime cumulative risk (0–74 years) was observed in breast cancer (women: 7.75), prostate cancer (men: 7.31), lung cancer (men: 6.82) and colorectal cancer (men: 6.44).

In addition to demographic ageing of the Czech population, the cancer burden is increased by growing incidence of multiple primary tumors. Data in Tab. 7 documents significantly growing contribution of multiple incident cases (both synchronous and metachronous) to the overall incidence. In most prevalent cancers, the rate of multiple diagnoses in the same patients forms more than 11% of the overall incidence (1998–2007).

The database of CNCR offers accurate stratification of newly diagnosed cases according to clinical stage (Fig. 2, Tab. 8). It is evident that early detection of the disease is a weak point of the Czech cancer management, particularly in the following diagnoses: cancer of oesophagus, liver, gallbladder and pancreas. Relatively low proportion of early detected cases can also be observed in highly prevalent cancers like colorectal cancer (stage I + II: 43.2%) and lung cancer (stage I + II: 14.6%). Furthermore, in all mentioned diagnoses there is no signal of improving situation over a wide time

span 1998–2007 (Fig. 2). On the other hand, our survey revealed also prevalent cancers with continuous increase of early diagnosed cases. It is the case of female breast cancer, male testicular and prostate cancer and bladder cancer in both sexes; all these diagnoses have recently exceeded 70% of incident cases in stage I or II (Tab. 8, Fig. 2).

Problems with accessibility of early diagnostics in cancer management are indicated also in regional survey presented in Tab. 9. Significant regional heterogeneity in early detection rate was found in nearly all listed diagnoses, including most prevalent colorectal cancer (inter regional range in proportion of early diagnosed cases: 37.4%–53.0%), prostate cancer (41.4%–74.3%) or bladder cancer (62.1%–89.6%). It should be emphasized here, that even generally calculated cancer burden significantly differs among regions of the Czech Republic. Crude incidence estimated in 2007 regionally ranges from 444.5 to 604.9 and crude mortality ranges from 236.7 to 301.4 (Tab. 9). Such heterogeneity cannot be explained only by different population structure of the regions. In selected types of cancer the regional distribution of age-standardized incidence rather indicates potential influence of some external, environmental factors (Fig. 3).

Discussion

The cancer burden of the Czech population ranks among the highest world-

wide and has been growing continuously [4,6]. During 1990s and 2000s, the incidence of all major cancers was constantly increasing in the Czech population [19] and the growth dynamic was consistent with recently published international data [2–5]. Also relative profile of most prevalent cancer types (breast cancer in women, prostate cancer in men, colorectal and lung cancer in both sexes) corresponds to the outcomes of most recent European epidemiology summaries [5]. In agreement with international reports, lung cancer is the most frequent cause of death from cancer. In the Czech male and female population it means 4,032 and 1,444 deaths.

The growing trend in cancer burden can be generally attributed to widely known risk factors, like apparent demographic ageing of the Czech population, life style factors or more specifically, to changes in reproductive behavior (female breast cancer) [29].

Further growth in cancer incidence can be expected also in future, due to the demographic structure and ageing of the Czech population. In 1995, the average age was 35.6 years for men and 38.9 years for women. Within twelve years, these values shifted to 38.8 years for men and 41.8 years for women (data from 2007). During the period 1995–2007, the proportion of inhabitants aged over 50 years increased by 6.6%.

The increasing trend in incidence is remarkable also in preventable cancers, particularly in breast and colo-

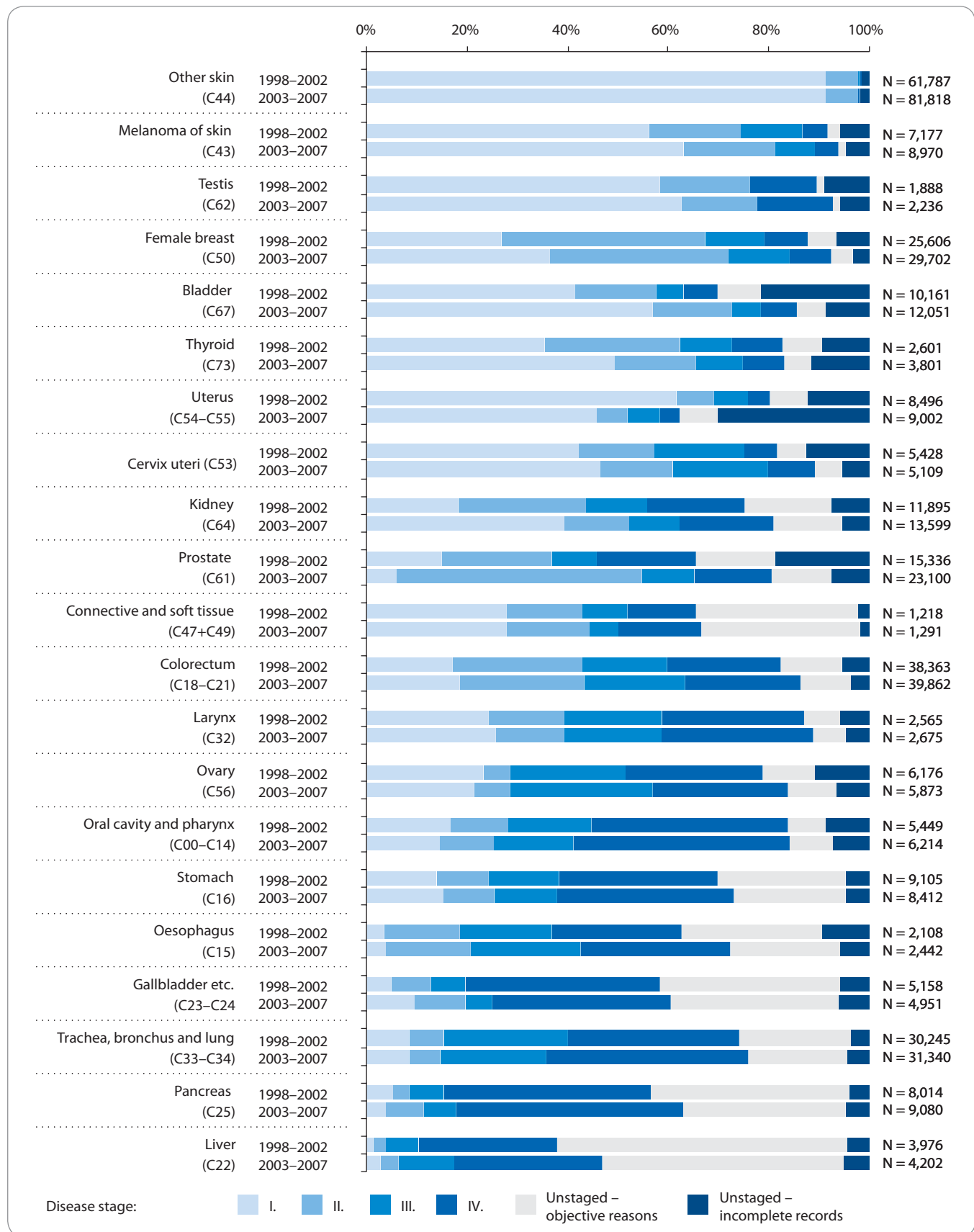


Fig. 2. Proportion of clinical stages in malignant diagnoses (sorted by proportion of stage I + II; National Cancer Registry of the Czech Republic, 1998-2007).

rectal carcinoma. Latest IARC database [2] even shows the Czech Republic to have the highest male colorectal cancer incidence worldwide. The growing incidence of colorectal cancer (growth index 1997–2007: 6.8%) is accompanied with relatively weak early detection of the disease (only 43.2% of incident cases in stage I or II). Furthermore, the relative rate of early detected cases greatly varied among regions (37.4–53.0%) which indicates some disparities in the cancer control. These facts are challengeable for the Czech programme of colorectal screening which has well documented history [30,31].

International trials promise decrease in CRC mortality by more than 30% due to organized screening based on annual guaiac faecal occult blood test (gFOBT) [32,33]. However, recent Czech data indicates only 16% coverage of target adult population by gFOBT screening which is insufficient to initiate population changes.

The recent situation in epidemiology of breast cancer in the Czech women population is better than in colorectal cancer. Although the incidence of breast carcinoma is significantly increasing (growth index 1997–2007: 41.4%), it is accompanied with continuous increase of early diagnosed cases (recently 72% of incident cases diagnosed in stage I or II). These positive changes are due to increasing power of the Czech national screening for breast cancer which already reached more than 50% coverage of target women population (> 45 years). Similarly, as a consequence of widely used PSA test, we can observe growing incidence of early detected prostate cancer (Tab. 8, Fig. 2) although no organized screening for this type of cancer exists in the Czech Republic.

The cancer burden in the Czech Republic has also been increasing due to growing incidence rate of multiple primary malignancies, diagnosed in the same patient. Although the registration of multiple tumors was discussed in literature as rather complicated topic [34], it is not the case of the Czech cancer registry. The CNCR database makes it possible to identify a specific patient; therefore, recurring malignancy in the

Tab. 8. Classification of malignant neoplasms in the Czech Republic according to trends in incidence rates and clinical stage at the time of diagnosis.

Classification according to trends in incidence rates		
Diagnoses of malignant tumours with raising incidence rates	Diagnoses of malignant tumours with stabilised incidence rates	Diagnoses of malignant tumours with decreasing incidence rates
C61 (GI: +88.2%) C73 (GI: +85.3%) C43 (GI: +63.6%) C44 (GI: +62.8%) C50 (GI: +41.4%) C67 (GI: +32.6%) C00–C14 (GI: +32.3%) C25 (GI: +20.8%) C62 (GI: +20.2%) C82–C85, C96 (GI: +19.9%) C64 (GI: +17.4%) C70–C72 (GI: +16.3%) C15 (GI: +15.0%) C33, C34 (GI: +7.5%) C18–C21 (GI: +6.8%)	C54, C55 (GI: +4.4%) C22 (GI: +4.2%) C90 (GI: +3.5%) C91–C95 (GI: +2.3%) C32 (GI: –0.8%) C47, C49 (GI: –4.0%) C53 (GI: –5.8%) C23, C24 (GI: –6.0%)	C81 (GI: –10.8%) C56 (GI: –11.2%) C16 (GI: –20.9%)

Classification according to detection rates of less advanced stages of malignant tumours

Low frequency of detection rates at stages (S) I and II	Middle frequency of detection rates at stages (S) I and II	High frequency of detection rates at stages (S) I and II
C15 (S I + II: 20.6%) C23, C24 (S I + II: 19.7%) C33, C34 (S I + II: 14.6%) C25 (S I + II: 11.4%) C22 (S I + II: 6.4%)	C47, C49 (S I + II: 44.6%) C18–C21 (S I + II: 43.2%) C32 (S I + II: 39.5%) C56 (S I + II: 28.5%) C00–C14 (S I + II: 25.5%) C16 (S I + II: 25.4%)	C44 (S I + II: 97.8%) C43 (S I + II: 81.3%) C62 (S I + II: 77.8%) C67 (S I + II: 72.8%) C50 (S I + II: 71.9%) C73 (S I + II: 65.4%) C53 (S I + II: 60.9%) C61 (S I + II: 54.7%) C64 (S I + II: 52.3%) C54, C55 (S I + II: 52.0%)

C00–C14: oral cavity and pharynx; C15: oesophagus; C16: stomach; C18–C21: colon and rectum; C22: liver and intrahepatic bile ducts; C23, C24: gallbladder and biliary tract; C25: pancreas; C32: pharynx; C33, C34: trachea, bronchus and lung; C43: skin melanoma; C44: other malignant neoplasm of the skin; C47, C49: connective and soft tissues; C50: breast (women); C53: cervix uteri; C54, C55: uterus; C56: ovary; C61: prostate; C62: testis; C64: kidney; C67: bladder; C70–C72: brain and spinal cord; C73: thyroid gland; C81: Hodgkin's lymphoma; C82–C85, C96: non-Hodgkin's lymphoma; C90: multiple myeloma; C91–C95: leukaemia; GI: growth index related to the period 1997–2007; S I+II: proportion of clinical stages I+II in the overall incidence of the disease, data from period 2003–2007

same person can be accurately identified, whether it is in the same location or another. The chronological order of recurring malignancies can also be measured. Tab. 7 sums up the overall data, showing that multiple malignan-

cies are relatively common, although they differ markedly among diagnoses. If non-melanoma skin cancers (C44) and malignant neoplasms of uncertain behavior (D37–D48) are not taken into account, the relative frequency of recur-

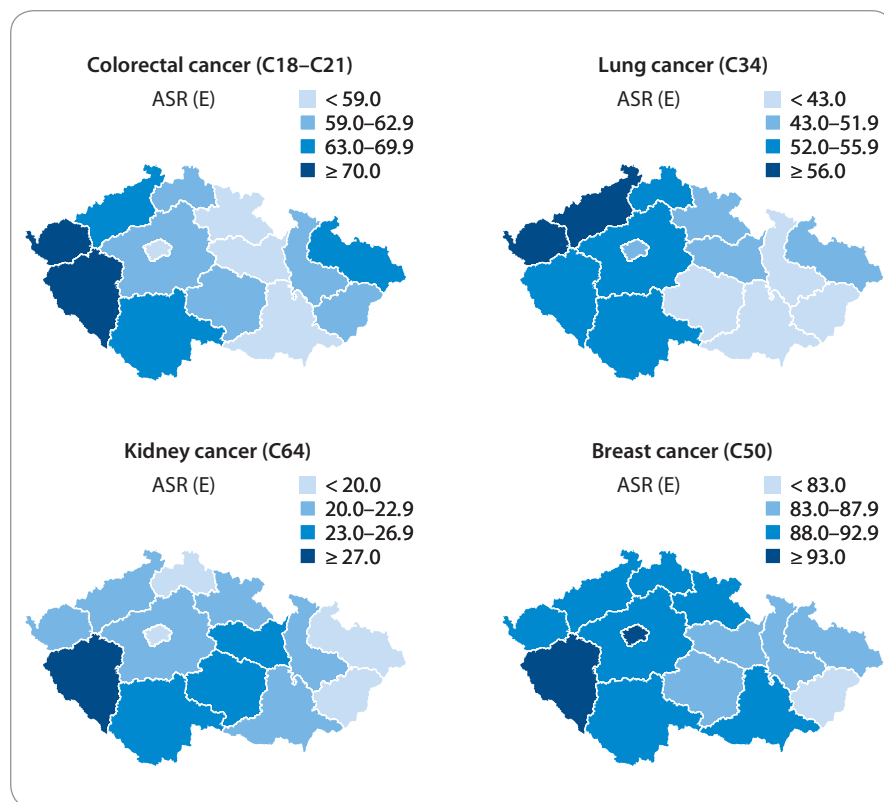


Fig. 3. Examples of regional differences in cancer incidence in period 2003–2007 (National Cancer Registry of the Czech Republic).

ring malignancies ranges from 12 to 14%, the overwhelming majority (96%) of recurring malignancies belonging to other diagnostic group than the primary tumor. Recurring malignancy of the same diagnostic group is more common in breast cancer (C50), bladder cancer (C67) and partly in testicular cancer (C62). This field is very compelling because of it offers a new dimension for cancer burden causation. Additionally, it represents an opportunity for prevention and for better targeting of already diagnosed and treated cancer patients [35,36].

In addition to insufficient early detection of many cancers and related disparity in cancer diagnostics, the Czech cancer care is faced with high regional variability in epidemiologic measures. Although we cannot exclude the influence of under-registration in some regions, its real impact is highly probably limited, particularly in recent period since 2000. This assumption is based on the regional profiles of mortality rates which fully correspond to that obser-

ved for the incidence profiles. Mortality estimates are double controlled in the Czech Republic using two independent sources of information on death events, i.e. cancer registry and Death Records Database [17,18]. Furthermore, the CNCR management closely respects the administrative division of the country into 14 regions and is collected with the same operation in each of them. Moreover, observed regional differences in cancer burden are different for various cancers and do not reveal any consistent pattern (Fig. 3).

Therefore, in view of regional differences (Tab. 9, Fig. 3), we cannot neglect influence of environmental factors, although their contribution to aetiology of human cancer is disputably discussed in literature [37,38]. Czech adults who come to risk age categories 50–60 years or older were probably at least partially exposed with environmental pollutants including DDT, PCBs, PAHs and pesticides in 1960s–1970s [6]. This hypothesis however cannot be exactly quantified due to the lack of environmental data

from the period of communist government before 1989. Although we cannot address the role of environment in cancer causation, some birth-cohort effects should be studied as indirect population indicator of some unspecified harmful effect in past. This information should be translated into well designed future studies focused on space variability of cancer epidemiology in the Czech Republic.

This work is based on 30-year experience of a nationwide, fully representative cancer registry. It supports the idea that cancer registries can be accepted as one of the main strategies for improving our understanding of cancer and its causation. Representative registries may reveal factors underlying trends in cancer incidence; moreover, they can detect significant changes over time in the main diagnostic measures (such as morphology and staging). This information is necessary to promote prevention which might ultimately lead to better control of the disease. The Czech National Cancer Registry contains complete and comprehensive records on the clinical stage at the time of diagnosis, including detailed records on individual components of TNM classification. The overall CNCR assessment has revealed only 5.8% of records which unfoundedly miss information on both TNM classification and clinical stage (Fig. 2). The completeness of CNCR data increases in time and the most recent period provides high-quality data. The CNCR is equipped by web-based analytic tool which allows the user to perform comprehensive analyses in user-friendly environment [19]. We regard the CNCR database and associated software as one of the most influential product of the Czech National Cancer Control Program. These products also support wider international collaboration which is preferred also by other, similarly equipped cancer control programs [39].

Conclusion

With the epidemiological data accessible, the cancer burden in the Czech Republic can be assessed throughout the population and for individual regions. The proportion of clinical stages as well

Tab. 9. Regional differences in the main epidemiological trends of malignant neoplasms excluding non-melanoma skin cancer (C00–C97 excluding C44) in the Czech Republic [16–19]. Mortality statistics: Czech Statistical Office [17].

Indicator	Data from period	Average value over the whole population	Range of values in regions (Min; Max; n = 14 regions)
Incidence rate per 100,000 population	2003–2007	501.6	(444.5; 604.9)
Age standardized incidence rate, ASR(E)	2003–2007	409.4	(364.3; 480.4)
Incidence growth index related to 1997	1997–2007	17.4%	(7.5%; 32.4%)
Mortality rate per 100,000 population ¹	2003–2007	274.6	(236.7; 301.4)
Age standardized mortality rate, ASR(E) ¹	2003–2007	216.5	(187.2; 250.1)
Mortality growth index related to 1997 ¹	1997–2007	-2.6%	(-7.3%; + 3.5%)
Prevalence rate per 100,000 population	2007	2,791	(2,565; 3,071)
Prevalence growth index related to 1997	1997–2007	65.2%	(51.3%; 80.1%)
Mortality/incidence index	2003–2007	0.55	(0.49; 0.60)
Main diagnostic groups – proportion of detection at clinical stages I + II	2003–2007		
Stomach (C16)		25.4%	(17.8%; 35.6%)
Colon and rectum (C18–C21)		43.2%	(37.4%; 53.0%)
Pancreas (C25)		11.4%	(7.3%; 16.6%)
Trachea, bronchus and lung (C33,C34)		14.6%	(11.5%; 18.3%)
Skin melanoma (C43)		81.3%	(74.6%; 88.5%)
Breast – women (C50)		71.9%	(68.9%; 76.6%)
Uterus (C54,C55)		52.0%	(37.4%; 69.0%)
Prostate (C61)		54.7%	(41.4%; 74.3%)
Kidney (C64)		52.3%	(45.6%; 58.1%)
Bladder (C67)		72.8%	(62.1%; 89.6%)
Proportion of detection during autopsy and from DCO	2003–2007	4.9%	(3.2%; 7.2%)

as the success rate of early detection can be analyzed, and the time trends can then be drawn from all assembled data. The most impressive aspect of our study is the accessibility of information over a 30-year period of continuous and standardized registration covering 100% of cancer diagnoses and the entire Czech

population; also available in an on-line working, interactive tool [19]. The main challenge for the future is to achieve the unaccomplished objective of lowering cancer mortality, particularly by sustained reduction of late diagnosed cases and of remarkable regional differences in diagnostic efficiency.

References

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. Version 2.0. Lyon: IARC 2004. [cited 2010 Sep 22]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No. 10. Lyon: IARC 2010. [cited 2010 Sep 22]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16(3): 481–488.
4. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC 2007. [cited 2010 Sep 22]. Available from: <http://ci5.iarc.fr>.
5. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581–592.
6. Dušek L. Czech Cancer Care in Numbers, 2008–2009. Praha: GRADA Publishing 2009.
7. Franco EL, Correa P, Santella RM et al. Role and limitations of epidemiology in establishing a causal association. *Semin Cancer Biol* 2004; 14(6): 413–426.
8. Berrino F, De Angelis R, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–1999: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 773–783.
9. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–2002 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 784–796.
10. Brenner H, Gondos A, Arndt V. Recent major progress in long-term cancer patient survival disclosed by modelled period analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3274–3280.
11. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9(8): 730–756.
12. Ponz de Leon M, Rossi G, di Gregorio C et al. Epidemiology of colorectal cancer: the 21-year experience of a specialised registry. *Intern Emerg Med* 2007; 2(4): 269–279.
13. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Official J Eur Union* 2003; L 327/34: 85–89.
14. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC 2005.
15. Bray F, Sankila R, Ferlay J et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38(1): 99–166.
16. Czech Statistical Office. Demographic data of the Czech Republic and Death Records Database of the Czech Republic [cited 2010 Aug 18]. Available from: <http://www.czso.cz/eng/redakce.nsf/i/population>.
17. Czech Statistical Office. Demographic Yearbook of the Czech Republic 2007 [cited 2010 Aug 18]. Available from: <http://www.czso.cz>.
18. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (IHIS). National Health Information System (NHIS), Czech National Cancer Registry [cited 2007 Dec 20]. Available from: http://www.uzis.cz/info.php?article=368&mnu_id=7300.
19. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiology of malignant tumours in the Czech Republic [online]. Masaryk University 2005 [cited 2008 Dec 15]. Available from: <http://www.svod.cz>.
20. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (IHIS). Binding instructions of the National Health Information System (NHIS): Czech National Cancer Registry – instruction for the contents of data structure, version 051–20060101/2. Prague, IHIS 2006 [cited 2007 Jun 18]. Available from: <http://www.uzis.cz>, section IHIS, part Binding instructions.

21. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization 1992.
22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH. TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell 2009.
23. World Health Organization. WHO Statistical Information System. Geneva, Switzerland: WHO Databank [cited 2010 Sep 4]. Available from: <http://www.who.int/whosis>.
24. Comparability and Quality Improvement of European Causes of Death Statistics, EDC DGV/F3 SOC 98 20108-IN-SERM SC8/Ce'piDc-Final Report. July 2001.
25. Percy C, Muir C. The international comparability of cancer mortality data. Results of an international death certificate study. *Am J Epidemiol* 1989; 129(5): 934–946.
26. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publication no. 42. Lyon: IARC 1982.
27. Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of cancer epidemiology. New York: Oxford University Press 2002.
28. Waterhouse J, Muir C, Correa P et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. III. IARC Scientific Publications No. 15. Lyon: IARC 1976.
29. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44(10): 1345–1389.
30. Frič P. The use of haemoccult test in the early diagnosis of colorectal cancer – experience from six pilot studies in Czechoslovakia. In: Hardcastle JV (ed). Haemoccult screening for the early detection of colorectal cancer. Stuttgart: Schattauer 1986: 73–74.
31. Zavoral M, Suchánek S, Závada F et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009; 15(47): 5907–5915.
32. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328(19): 1365–1371.
33. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348(9040): 1472–1477.
34. Flannery JT, Boice JD Jr, Devesa SS et al. Cancer registration in Connecticut and the study of multiple primary cancers, 1935–1982. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985; 68: 13–24.
35. Anderson WF, Guyton KZ, Hiatt RA et al. Colorectal cancer screening for persons at average risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(15): 1126–1133.
36. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124(2): 544–560.
37. Boffetta P, McLaughlin JK, la Vecchia C et al. 'Environment' in cancer causation and etiological fraction: limitations and ambiguities. *Carcinogenesis* 2007; 28(5): 913–915.
38. Wild CP. Environmental exposure measurement in cancer epidemiology. *Mutagenesis* 2009; 24(2): 117–125.
39. Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Prediction in the Nordic Countries, Version 3.5. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society 2009 [cited 2010 Sep 24]. Available from: <http://www.ancre.nu>.

^{18}F -FDG PET/CT v diagnostice mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu: srovnání s $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafií

^{18}F -FDG PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI Scintigraphy in Evaluation of Patients with Multiple Myeloma and Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance: Comparison of Methods

Myslivoček M.², Bačovský J.¹, Ščudla V.¹, Koranda P.², Minařík J.¹, Buriánková E.², Formánek R.², Zapletalová J.³

¹ III. interní klinika, FN a LF UP Olomouc

² Klinika nukleární medicíny, FN a LF UP Olomouc

³ Ústav lékařské biofyziky, LF UP Olomouc

Souhrn

Východiska: V nedávné době byly zavedeny ke zhodnocení aktivity a rozsahu onemocnění u pacientů s mnohočetným myelomem (MM) a monoklonální gamapatií nejistého významu (MGNV) novější zobrazovací modalita: ^{18}F -FDG PET/CT a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie. Cílem naší práce bylo zhodnotit a srovnat přínos těchto metod v diagnostice MM a MGNV. **Materiál a metody:** Do studie bylo zařazeno celkem 101 pacientů – 81 s MM a 20 s MGNV. Nemocní s MM byli rozděleni na skupiny s asymptomatickým (16) a symptomatickým (65) myelomem vyžadujícím léčbu. Ze skupiny pacientů se symptomatickým MM bylo 21 nově diagnostikovaných a 44 s podezřením na relaps. Všem pacientům byly provedeny $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie a ^{18}F -FDG PET/CT. Časový odstup mezi oběma vyšetřeními nepřesahoval dva týdny. Výsledky obou vyšetření byly hodnoceny jako N (normální), D (difuzní) a F-FD (ložiskové nebo kombinované ložiskové a difuzní). **Výsledky:** Mezi oběma srovnávanými metodami nebyl v detekci nově diagnostikovaného MM a relapsu zaznamenán signifikantní rozdíl. ^{18}F -FDG PET/CT detekovala s vyšší frekvencí než $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie F-FD typ nálezu ($p < 0,039$), naopak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie detekovala přesněji D typ nálezu ($p = 0,042$). ^{18}F -FDG PET/CT vizualizovala signifikantně více fokálních lézí než $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie ($p = 0,002$), a to jak celkově v souboru, tak při srovnání počtu fokálních lézí na pacienta. Obě srovnávané metody samotné nebo v kombinaci ovlivnily terapeutický postup u 17 % pacientů. ^{18}F -FDG PET/CT detekovala u více pacientů než $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie u asymptomatických MM a u pacientů s MGNV častěji přechod do agresivnějších forem choroby s nutností terapie. **Závěr:** ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření je díky kombinaci poskytovaných morfologických a funkčních informací a celotělovému charakteru vyšetření velmi cennou metodou v detekci fokálních lézí MM a jeví se jako vhodná metoda v primárním stážování choroby. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigrafie zůstává přes své limity vedoucí k podhodnocování stadia MM nejdostupnější a relativně levnou celotělovou vyšetřovací metodou a je alternativní volbou zejména v případech, kdy ^{18}F -FDG PET/CT vyšetření není k dispozici.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – monoklonální gamapatie nejistého významu – Tc-MIBI – scintigrafie – PET vyšetření – CT vyšetření – ^{18}F -FDG

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NR 9489-3.

This work was supported by the grant No. IGA MZ ČR č. NR 9489-3.

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.



doc. MUDr. Miroslav Mysliveček, Ph.D.
Klinika nukleární medicíny
FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: miroslav.myslivocek@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 1. 2010

Přijato/Accepted: 12. 8. 2010

Summary

Backgrounds: Newer imaging modalities, such as ¹⁸F-FDG PET/CT and ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy, have been recently introduced to assess the activity and extent of disease in patients with multiple myeloma (MM) and gammopathy of undetermined significance (MGUS). The aim of our study was to compare the impact of these imaging modalities in the evaluation of MM and MGUS patients. **Materials and Methods:** A total of 101 patients with MM (81 patients) and MGUS (20 patients) were enrolled in the study (21 newly diagnosed and 44 relapsed patients with symptomatic MM, 16 with asymptomatic MM and 20 with MGUS). All patients were without therapy and underwent ¹⁸F-FDG PET/CT and ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy within a maximum interval of 14 days. The scans were classified as normal (N), diffuse (D), and focal or combined (F-FD) pattern. **Results:** There was no significant difference in the detection of newly diagnosed MM and relapsed patients between the compared methods. ¹⁸F-FDG PET/CT performed better than ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in the detection of focal lesions ($p < 0.039$), whereas ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy was superior in the visualization of diffuse disease ($p = 0.042$). ¹⁸F-FDG PET/CT visualised significantly more focal lesions than ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy ($p = 0.002$), both generally in the cohort and when comparing the number of focal lesions per patient. Both the imaging modalities singly or in combination influenced the subsequent clinical management in 17% of patients. In our study, ¹⁸F-FDG PET/CT predicted asymptomatic MM and MGUS transformation into more aggressive forms with the necessity to start therapy more often than ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy. **Conclusion:** ¹⁸F-FDG PET/CT appeared to be a better imaging technique than ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in the detection of focal lesions in patients with symptomatic MM. ^{99m}Tc-MIBI was superior in the visualization of diffuse disease. On the other hand, despite its limited capacity in detecting focal lesions, ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy still remains the most rapid and inexpensive technique for whole-body evaluation and may be an alternative option when a PET/CT facility is not available.

Key words

multiple myeloma – monoclonal gammopathy of undetermined significance – Tc-MIBI – scintigraphy – PET scan – CT scan – ¹⁸F-FDG

Úvod

Mnohočetný myelom (MM) je maligní hematologické onemocnění charakterizované proliferací klonálních plazmatických buněk a nadprodukcí monoklonálních imunoglobulinů [1,2]. Diagnóza a stážování MM jsou založeny na standardních kritériích zahrnujících mj. zhodnocení infiltrace kostní dřene (KD) plazmatickými buňkami, detekci osteolytických lézí (OL) a detekci monoklonální komponenty v séru a moči [3,4].

V současné době je ke stážování nejčastěji používán Durie-Salmon systém, který byl zaveden již v roce 1975 [3]. Podle tohoto systému jsou myelomové kostní léze detekovány celotělovým přehledným RTG vyšetřením. Je známo, že toto vyšetření může signifikantně podhodnocovat rozsah kostního postižení a postižení KD, a to zejména v časných fázích onemocnění [5]. Ke zlepšení neinvazivní diagnostiky, terapie a sledování pacientů s MM byly nedávno zavedeny novější zobrazovací modalita zahrnující celotělovou ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii, hybridní pozitronovou emisní tomografii s použitím analogu glukózy značeného izotopem fluoru – 2-[fluorin-18] fluoro-2-deoxy-D-glukózy kombinovanou s výpočetní tomografií (¹⁸F-FDG PET/CT) a magnetickou rezonancí (MR) [6,7]. Lipofilní kationt ^{99m}Tc-MIBI je v diagnostice MM využíván zejména v hodnocení aktivity a rozsahu onemocnění jak při diagnostice, tak při sledování pa-

cientů [8–21]. ¹⁸F-FDG PET/CT je celotělová zobrazovací modalita poskytující funkční i morfologické informace, která je v současnosti rutinně používána v diagnostice mnoha nádorů. Její význam v detekci kostních i mimokostních myelomových lézí potvrdila řada autorů [22–25]. MR umožňuje vysoce kontrastní a senzitivní vizualizaci kostní dřene a jejích komponent a stala se metodou volby v zobrazování kostní dřene [26,27].

V nedávné době byl navržen nový systém ke stážování MM nazvaný „Durie and Salmon PLUS“, který je založen na tradičním Durie-Salmon systému, do kterého jsou integrovány ¹⁸F-FDG PET/CT a MR [6]. Tento systém přikládá oběma modalitám v detekci myelomového postižení páteře stejnou důležitost. Jejich relativní přínos, preference některé z nich ve specifickém klinickém kontextu a eventuální potřeba využití obou však nebyly autory blíže specifikovány [25]. ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie vykazovala v detekci aktivity a rozsahu MM v řadě studií vysokou senzitivitu a specifitu [28].

Cílem naší práce bylo zhodnotit přínos ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření v diagnostice pacientů s MM a monoklonální gamapatií nejistého významu (MGNV), srovnat výsledky této modalita s celotělovou ^{99m}Tc-MIBI scintografií a posoudit, zda přes opakovaně prokázanou užitečnost obou metod by mohla být ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie plně nahrazena ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetřením.

Materiál a metodika

Do studie bylo zařazeno 101 pacientů, 81 s diagnózou MM a 20 s diagnózou MGNV.

Z 81 pacientů s MM vykazovalo 65 symptomatické onemocnění ve stadiu I, II a III a 16 pacientů bylo asymptomatických (stadium I). Ze skupiny 65 pacientů se symptomatickým MM bylo 21 nově diagnostikovaných (10 mužů, 11 žen, průměrný věk 63 let, rozmezí 34–77 let, 9 ve stadiu II a 12 ve stadiu III) a 44 pacientů s laboratorním a klinickým podezřením na relaps onemocnění (26 mužů, 18 žen, průměrný věk 63 let, rozmezí 43–80 let, 22 ve stadiu II a 22 ve stadiu III). Z 16 asymptomatických pacientů byli všichni ve stadiu I (7 mužů, 9 žen, průměrný věk 64 let, rozmezí 36–81 let).

Z 20 pacientů s diagnózou MGNV bylo 10 mužů a 10 žen, průměrný věk 61 let, rozmezí 39–76 let.

Žádný z pacientů nebyl v době vyšetření léčen. Diagnóza a stadium onemocnění byly stanoveny na základě standardních kritérií [4]. Všichni nemocní podstoupili přehledné RTG vyšetření skeletu, biopsii kostní dřene se stanovením procenta plazmatické infiltrace (PB), indexu apoptózy PC-AI/CD138, proliferanční aktivity plazmocytů PC-PI/CD138, dále byl stanoven paraprotein (MIG) v séru a v moči, C-reaktivní protein (CRP), beta-2-mikroglobulin v séru (B2M), tymidinkináza v séru (sTK), LDH, hemoglobin (HB), kalcium v séru (Ca), marker kostní

Tab. 1. Srovnání typu nálezů ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie ve skupině symptomatických MM pacientů (N = 65).

Typ nálezu	¹⁸ F-FDG PET/CT (počet pacientů)	^{99m} Tc-MIBI scintigrafie (počet pacientů)	Fischerův exaktní test
N	14 (21,5 %)	19 (29,2 %)	p = 0,267
D	1 (1,5 %)	12 (18,5 %)	p = 0,039
F-FD	50 (76,9 %)	34 (52,3 %)	p = 0,042

Tab. 2. Srovnání celkového počtu fokálních lézí detekovaných pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie ve skupině symptomatických pacientů (N = 65).

Celkový počet fokálních lézí	¹⁸ F-FDG PET/CT	^{99m} Tc-MIBI scintigrafie
	614 (46 EM*)	285 (10 EM)

*EM – extramedulární léze v měkkých tkáních

Tab. 3. Srovnání počtu fokálních lézí na pacienta detekovaných pomocí ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie ve skupině symptomatických pacientů (N = 65).

¹⁸ F-FDG PET/CT	^{99m} Tc-MIBI scintigrafie	Wilcoxonův test
14,2 ± 11,3	6,2 ± 7,6	p = 0,002

resorpce (1CTP) a kostní novotvorby (P1CP).

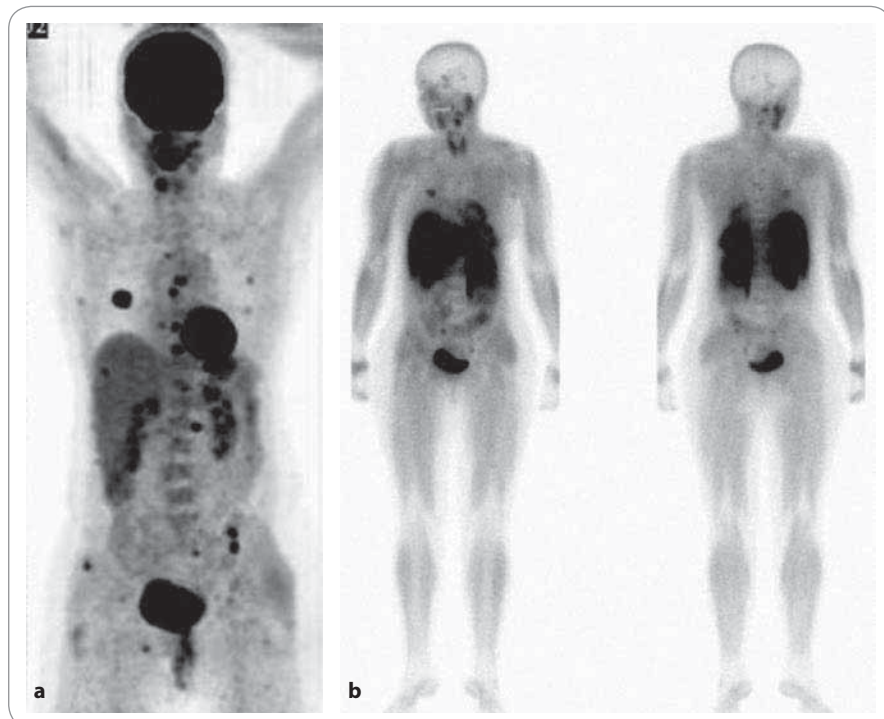
Všichni pacienti byli vyšetřeni pomocí celotělového ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření

a celotělové ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie doplněné celotělovou jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (SPECT).

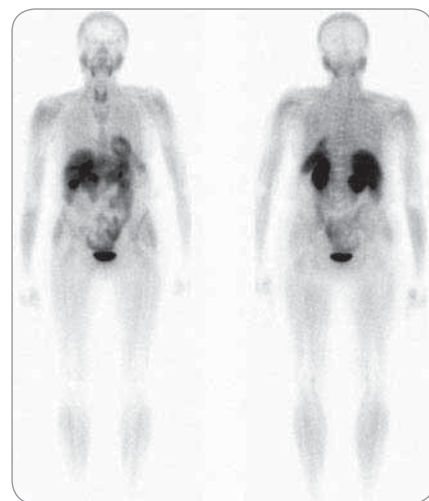
Pacienti se k celotělovému ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření dostavili lační (nejméně 6 hod) a byla jim změřena hladina krevní glukózy. Pokud glykemie nepřesahovala 8 mmol/l, bylo pacientům nitrožilně podáno 400 MBq ¹⁸F-FDG na 70 kg hmotnosti pacienta s přepočtem aplikované aktivity na hmotnost aktuální.

60 min po aplikaci radiofarmaka, perorálním podání roztoku kontrastní látky a těsně po vyprázdnění močového měchýře pacientem bylo zahájeno PET/CT vyšetření na skeneru Biograph 16 HI-REZ firmy Siemens. CT bylo prováděno po nitrožilní aplikaci neionické kontrastní látky. Snímání ¹⁸F-FDG PET/CT bylo prováděno typicky v rozsahu od vertexu lebky do poloviny bérců s připaženými horními končetinami. Data z PET vyšetření byla zpracována za použití iterativní rekonstrukce, transmisní korekce na zeslabení záření gama byla prováděna pomocí CT.

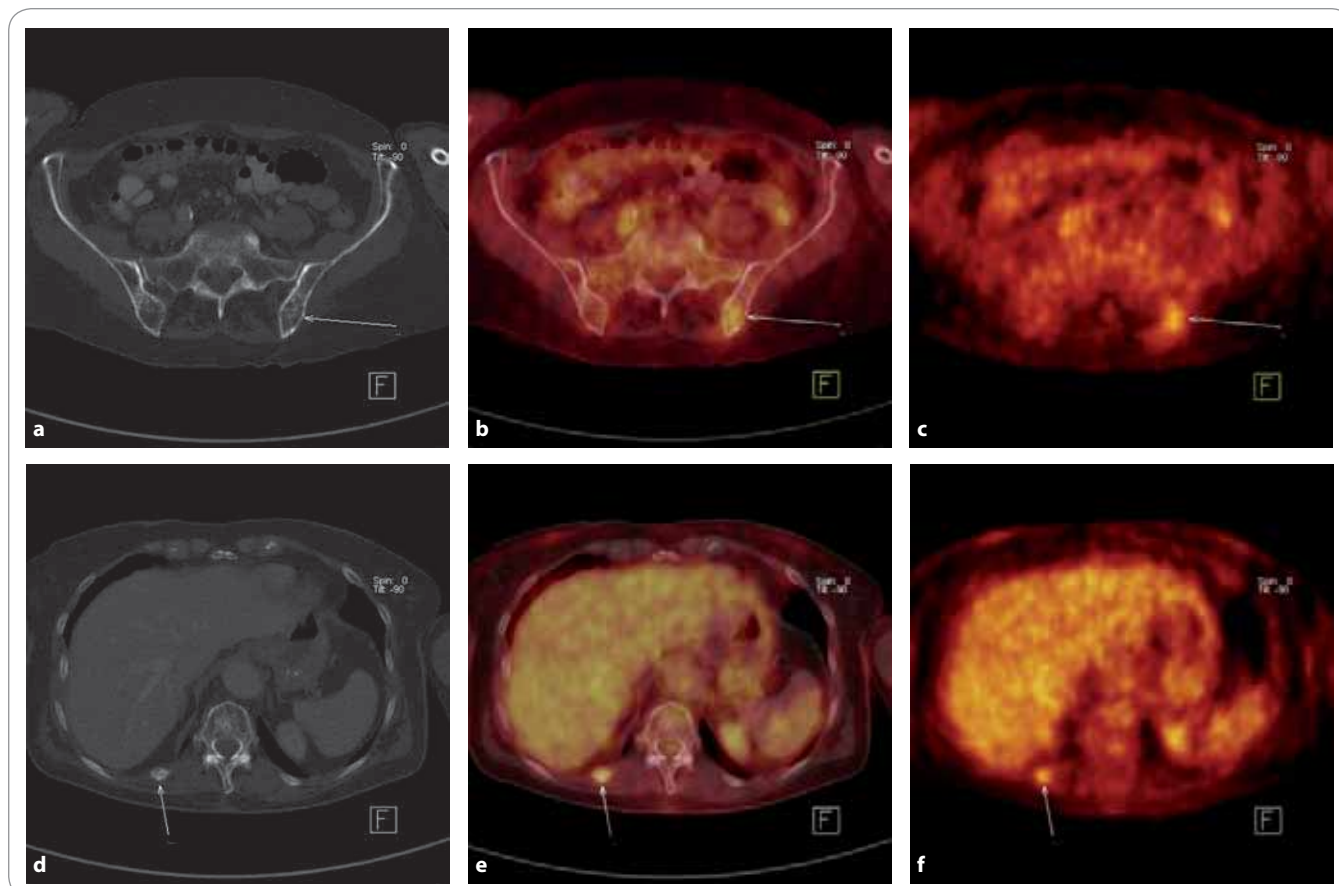
Celotělová ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie v přední a zadní projekci byla prováděna 10 min po i.v. aplikaci 800 MBq ^{99m}Tc-MIBI



Obr. 1. Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom ve stadiu III. ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření – MIP obraz – „maximum intenzity projection“ (a) a celotělová ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie (b). Na obrazu MIP lze diferencovat vícečetná ložiska hypermetabolizmu glukózy v oblasti hrudníku, páteře a pánve, při ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii je počet fokálních lézí evidentně nižší.



Obr. 2. Mnohočetný myelom ve stadiu III, suspektní relaps. Na celotělových ^{99m}Tc-MIBI scintigramech neprokázána patologická akumulace radiofarmaka v kostní dřeni ani extramedulárně. Relaps neprokázán.



Obr. 3. Mnohočetný myelom ve stadiu III, suspektní relaps – stejný pacient jako na obr. 2. Při ¹⁸F-FDG PET/CT je patrné ložisko zvýšené konzumpce glukózy v lopatě levé kosti kyčelní, na CT osteoporóza. Další ložisko je lokalizováno v 11. žebrou paravertebrálně vpravo, kde je na CT fraktura. Zvýšená akumulace FDG ve frakturách bývá obvyklým nálezem, a nádorovou tkáň zde tedy nelze vyloučit ani potvrdit. Nález v levé kyčelní kosti však byl hodnocen jako ložisko viabilní nádorové tkáně a byla zahájena chemoterapie.

na scintilační kameře E-CAM, Siemens, se dvěma detektory vybavenými nízkenergetickými paralelními kolimátory s vysokým rozlišením. Rychlost posunu vyšetřovacího lůžka byla 12 cm/min, bylo použito matice 256 × 1 024, u všech pacientů byla dále provedena celotělová jednofotonová emisní tomografie (SPECT) s použitím iterativní rekonstrukce (8 subsetsů, 8 iterací, Gaussův filtr 5 mm FWHM).

¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI nálezy byly hodnoceny jako typy N, D a F-FD. Jako typ N byly hodnoceny nálezy s fyziologickou distribucí ¹⁸F-FDG a ^{99m}Tc-MIBI, typ D vykazoval difuzní akumulaci radiofarmaka v kostní dřeni. Jako typ F byly hodnoceny nálezy v případě přítomnosti fokální akumulace ¹⁸F-FDG a ^{99m}Tc-MIBI v kostní dřeni nebo extramedulárně (F-FD při kombinaci obou předchozích typů).

Časový odstup ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie nepřesahoval 2 týdny.

Nemocní podepsali informovaný souhlas s vyšetřením a s anonymním zpracováním dat o svém onemocnění.

Ke statistickému hodnocení byl pro srovnání typu nálezů obou prováděných vyšetření použit Fischerův exaktní test a pro srovnání počtu fokálních lézí neparametrický párový Wilcoxonův test. Za signifikantní byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

Výsledky

Ve skupině 65 pacientů se symptomatickým MM nebyl v detekci MM a jeho relapsu prokázán statisticky významný rozdíl – N typ nálezu byl detekován u 14 pacientů (21,5%) při ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření a u 19 pacientů (29,2%) při ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii ($p = 0,267$). Sta-

tisticky významné rozdíly mezi oběma metodami však byly zaznamenány v detekci D a F-FD nálezů. Zatímco ¹⁸F-FDG PET/CT detekovala F-FD typ nálezu u 50 pacientů (76,9%), ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie pouze u 34 pacientů (52,3%, $p = 0,039$). D typ distribuce radiofarmaka v kostní dřeni byl při ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření nalezen pouze u jednoho pacienta (1,5%), při ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii u 12 pacientů (18,5%, $p = 0,042$, tab. 1).

Při srovnání obou zobrazovacích modalit v detekci celkového počtu fokálních lézí ve skupině 65 symptomatických pacientů jich ¹⁸F-FDG PET/CT vizualizovala 614 včetně 46 s extramedulární lokalizací v měkkých tkáních, ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie pouze 285, z toho 10 lokalizovaných extramedulárně. Rozdíl mezi oběma metodami je statisticky významný ($p = 0,002$, tab. 2 a 3, obr. 1–5).

¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie ovlivnily v této skupině pacientů hodnocení stadia („upstage“) a terapeutický postup v 11 (17%) případech a rozhodly o indikaci radioterapie a chemoterapie; ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření samotné nebo v kombinaci s ^{99m}Tc-MIBI scintigrafií u 10 pacientů, ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie samotná u jednoho pacienta.

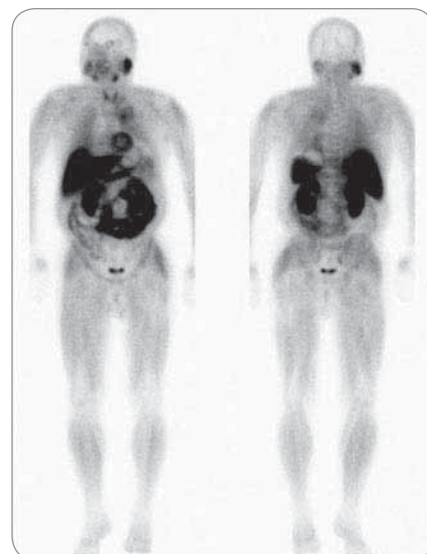
Při srovnání výsledků obou zobrazovacích modalit ve skupině 16 pacientů s asymptomatickým MM (stadium I) bez nutnosti terapie (tab. 4) byl detekován N typ nálezu při ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření u 13 a při ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii u 15 pacientů. ¹⁸F-FDG PET/CT zaznamenala přechod do agresivnější formy MM s nutností zahájit léčbu u 3 pacientů (u jednoho D typ a u dvou F-FD typ nálezu), zatímco ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie totéž zaznamenala u jednoho pacienta (D typ scintigramu).

Ve skupině 20 pacientů s MGNV (tab. 5) jsme našli podobný nález jako u předchozí skupiny asymptomatických myelomů – ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření zjistilo

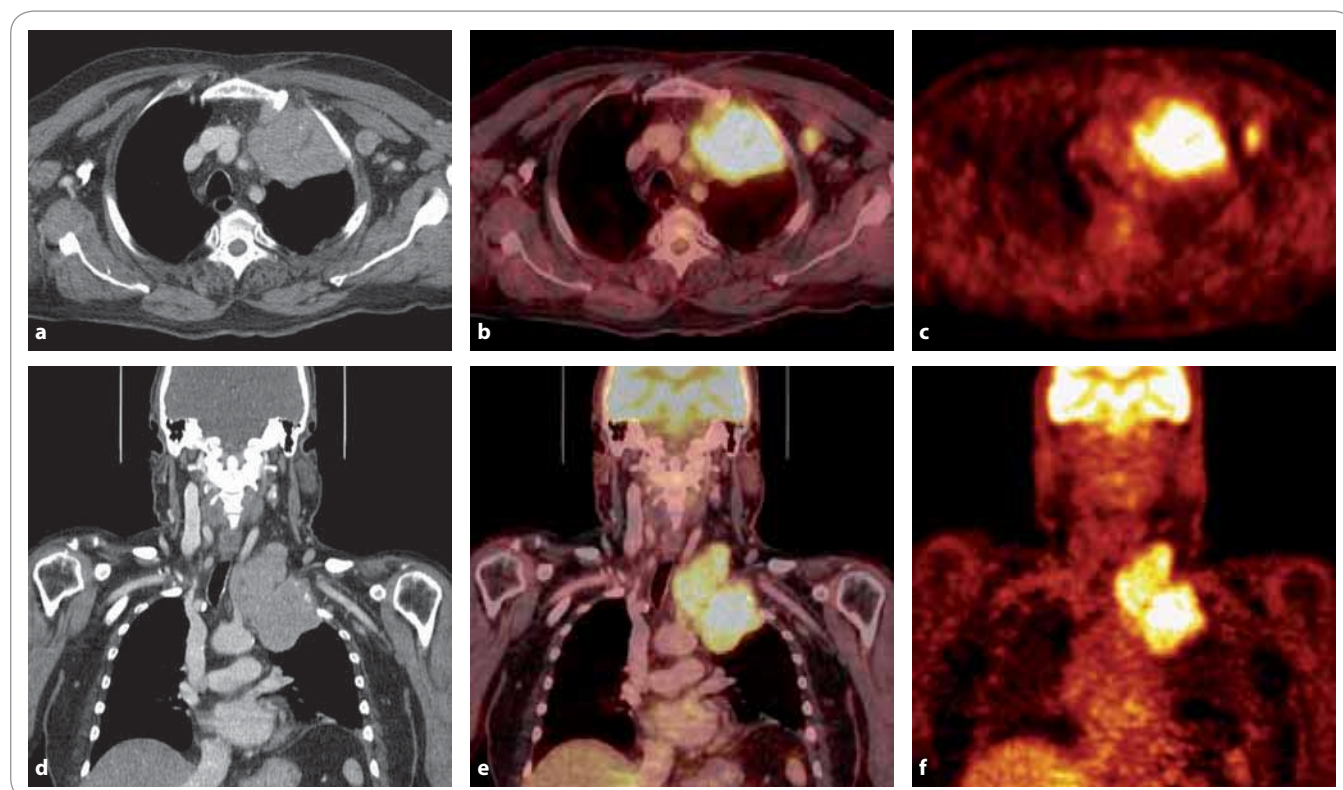
přechod MGNV do MM s nutností léčby u 3 pacientů (F-FD typ nálezu), ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie tuto transformaci detekovala u jednoho pacienta (D typ scintigramu).

Diskuze

Tak jako v ostatních podobných studiích, ani v tomto hodnocení nebyly všechny patologické nálezy při ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii potvrzovány cytologickým či histologickým vyšetřením, protože takový postup by nebyl z etického ani medicínského hlediska přijatelný ani technicky možný. Naše nálezy získané při těchto vyšetřeních byly interpretovány ve vztahu ke klinickému a laboratornímu kontextu a analyzovány zejména z hlediska simultánního srovnání dvou zobrazovacích modalit. Předchozí studie navíc ukázaly, že přehledné RTG vyšetření skeletu, které je zahrnuto do systému stážování podle Durie-Salmona k detekci osteolytických ložisek, může signifikantně podhodnocovat postižení kostí a kostní dřeně, zejména u nově diagnostikovaných pacientů [5]. Proto



Obr. 4. Celotělová ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie u pacienta se solitárním plazmocytem levého femuru s osteolýzou, progresse do mnohočetného myelomu. Patologická akumulace radiofarmaka ložiskového typu je patrná v oblasti apexu levé plic. K bližší anatomické lokalizaci a ke vztahu léze k okolním strukturám se nelze při tomto funkčním vyšetření vyjádřit.



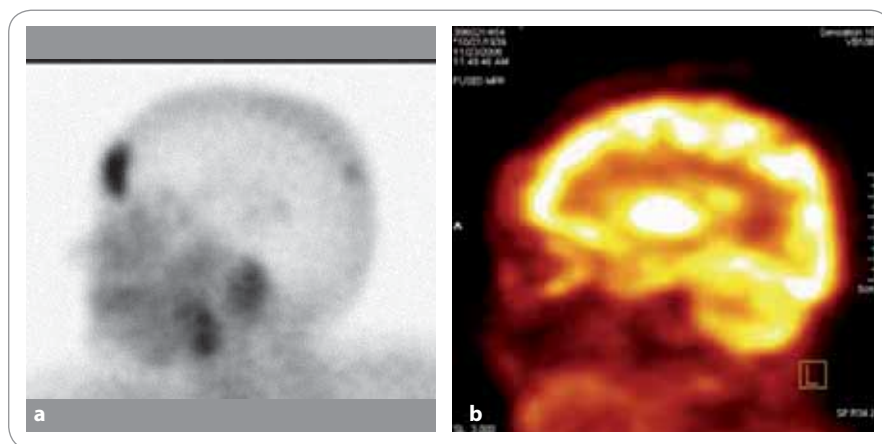
Obr. 5. ¹⁸F-FDG PET/CT u stejného nemocného jako na obr. 4. Lze diferencovat objemnou měkkotkáňovou masu v apexu levé plic se supraklavikulárním zásahem vykazující zvýšenou akumulaci FDG a centrální fotopenii odpovídající patrně nekróze. Dále osteolýza ventrálního konce 1. žebra vlevo. Laterálně je patrná zvýšená konzumpce glukózy v axilární lymfatické uzlině. Ve srovnání s ^{99m}Tc-MIBI scintigrafií (obr. 4) bylo ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření přínosnější.

Tab. 4. Srovnání výsledků ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie ve skupině asymptomatických pacientů s MM (st. I) bez nutnosti léčby (n = 16).

Typ nálezu	¹⁸ F-FDG PET/CT (počet pacientů)	^{99m} Tc-MIBI scintigrafie (počet pacientů)
N	13	15
D	1	1
F-FD	2	0

Tab. 5. Srovnání výsledků ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie ve skupině pacientů s MGNV (n = 20).

Typ nálezu	¹⁸ F-FDG PET/CT (počet pacientů)	^{99m} Tc-MIBI scintigrafie (počet pacientů)
N	17	19
D	0	1
F-FD	3	0



Obr. 6. Na ^{99m}Tc-MIBI scintigramu hlavy (a) lze dobře diferencovat ložisko patologické akumulace radiofarmaka v kalvě frontální. Při ¹⁸F-FDG PET vyšetření téhož pacienta (b) není ložisko dobře patrné kvůli vysoké fyziologické akumulaci FDG v mozkové tkáni. Při FDG-PET vyšetření by mohlo toto ložisko uniknout detekci.

u tohoto onemocnění nelze výsledky zobrazovacích modalit srovnávat s jednoznačným „zlatým standardem“.

Z výsledků naší práce je zřejmé, že při srovnání ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v četnosti nově diagnostikovaných MM ani v průkazu jejich relapsu.

¹⁸F-FDG PET/CT však detekovala ve skupině symptomatických MM s významně vyšší přesností ložiskové léze. Tato skutečnost může souviset s mechanismem ¹⁸F-FDG akumulace, který reflektuje zvýšenou glykolýzu obvyklou v nádorových buňkách, jejich rychlý růst a invazivní charakter [10,25,29]. S nádorovou proliferací bývají také často spojeny zánětlivé změny, které mohou rovněž přispívat ke zvýšené akumulaci glukózy. Hybridní systém navíc umožňuje fúzi obrazů získaných při PET a CT a dovoluje detekci malých nebo jen lehce aktivních ložisek, která by byla jen stěží rozpoznatelná od okolní normální tkáně na základě PET vyšetření samot-

ného [30]. Hybridní systém také umožňuje preciznější anatomickou lokalizaci hypermetabolických lézí a z toho plynoucí lepší diferenciaci kostních a měkkotkáňových ložisek [22,24]. V naší práci detekovala ¹⁸F-FDG PET/CT 46 měkkotkáňových extramedulárních ložisek, ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie pouze 10 z nich, a to i přes použití SPECT, která zlepšuje prostorové rozlišení. Rozlišovací schopnost použitého PET skeneru se při klinických vyšetřeních pohybuje okolo 7 mm, ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie je schopna detekovat většinou pouze ložiska přesahující velikost 10 mm. K horší detekci fokálních lézí při ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii přispívá rovněž fakt, že v oblasti páteře (zejména v dolním Th, L a S úsecích) a pánve je vysoká akumulace ^{99m}Tc-MIBI, způsobená fyziologickou exkrecí tohoto radiofarmaka žlučovými cestami do střeva, která může patologická ložiska ve zmíněných úsecích skeletu překrývat [15,25]. Naopak v detekci aktivních osteolytických lézí kalvy > 10mm může být přesnější metodou ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie.

Vysoká fyziologická akumulace ¹⁸F-FDG v mozku totiž může v některých případech jejich vizualizaci zhoršit (obr. 6a, b).

^{99m}Tc-MIBI scintigrafie byla v našem souboru statisticky významně přesnější než ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření v detekci difuzního myelomového postižení kostní dřeně. Význam difuzní akumulace ¹⁸F-FDG v kostní dřeni není v současné době zcela jasný, protože mírná difuzní akumulace ¹⁸F-FDG v této lokalizaci bývá nacházena u mladých nebo anemických pacientů bez přítomnosti MM. K objasnění této otázky je potřeba dalších studií [28,29]. Předchozí práce již prokázaly, že difuzní akumulace ^{99m}Tc-MIBI v kostní dřeni koreluje s procentem její infiltrace plazmatickými buňkami a množstvím monoklonální komponenty [13,15]. Navíc bylo prokázáno, že akumulace ^{99m}Tc-MIBI v kostní dřeni identifikuje aktivní MM a že rozsah a stupeň této akumulace koreluje s klinickým stavem a stadiem onemocnění [13]. Akumulace tohoto radiofarmaka nízkého stupně se však může vyskytovat i u pacientů s přítomností jiné patologie než MM a v určité míře i fyziologicky [31]. Pokud byl stupeň difuzní akumulace ^{99m}Tc-MIBI analyzován podle kritérií navržených autory Pace et al [10], specifita tohoto nálezu se významně zvýšila [17].

¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie ovlivnily ve skupině se symptomatickým MM u 11 (17%) pacientů hodnocení stadia („upstage“) a vedly ke změně terapeutického postupu (indikace radioterapie a chemoterapie): ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření samotné nebo v kombinaci s ^{99m}Tc-MIBI scintigrafii u 10 pacientů, ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie samotná u 1 pacienta. Fonti et al [25] ve své studii zaznamenali tuto skutečnost u 18% pacientů.

¹⁸F-FDG PET/CT přispěla k časné detekci transformace asymptomatických forem choroby (MGNV, MM stadium I)

ve formy agresivnější s nutností terapie u více pacientů než ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie. Vzhledem k jen malému počtu pacientů však nelze z těchto výsledků činit jednoznačné závěry. U většiny pacientů této skupiny nevykazovaly obě srovnávané modality patologické nálezy. V několika studiích [8,28,32] však autoři dospěli k odlišným závěrům – možnost predikce transformace MGNV do aktivního myelomu pomocí ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie neprokázali a nepovažují tuto modalitu, zejména pak u MGNV, za užitečnou.

¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie jsou užitečné diagnostické zobrazovací modalit v detekci MM. Nedávná rozsáhlá studie NOPR (National Oncologic PET Registry) [33] zaměřená na relativní přínos ¹⁸F-FDG-PET vyšetření pro pacienty s 18 různými typy známých karcinomů v iniciálním stážování, restážování a při podezření na relaps zjistila, že pokud byla zamýšlená rozhodování lékařů klasifikována, zda zahájit terapii, nebo ponechat pacienty bez terapie, byl na základě použití ¹⁸F-FDG-PET vyšetření záměr změněn u MM téměř ve 49%.

Z výsledků naší práce je zřejmé, že ¹⁸F-FDG PET/CT se jeví jako vhodná metoda v primárním stážování (Durie and Salmon PLUS) i v detekci relapsu onemocnění. ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie zůstává přes limitace vedoucí v detekci medulárních i extramedulárních fokálních lézí k podhodnocování stadia MM nejdostupnější a relativně levnou celotělovou vyšetřovací metodou a představuje i nadále alternativní volbu zejména v případech, kdy ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření není dostupné.

Závěry

V naší práci jsme hodnotili a srovnávali přínos dvou novějších zobrazovacích modalit – ¹⁸F-FDG PET/CT a ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie – v diagnostice pacientů s MM a monoklonální gamapatií nejistého významu (MGNV).

¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření je díky kombinaci poskytovaných morfoloických a funkčních informací a celotělovému

charakteru velmi cennou metodou v detekci medulárních a extramedulárních lézí, aktivity a určení rozsahu MM a jeví se jako vhodná metoda v primárním stážování choroby (Durie and Salmon PLUS).

^{99m}Tc-MIBI scintigrafie zůstává přes své limitace vedoucí k podhodnocování stadia MM nejdostupnější a relativně levnou celotělovou vyšetřovací metodou a představuje i nadále alternativní volbu zejména v případech, kdy ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření není k dispozici.

Literatura

1. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC et al. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998; 91(1): 3–21.
2. Klein B, Bataille R. Cytokine network in human multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6(2): 273–284.
3. Angtuaco EJ, Fassas AB, Walker R et al. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology* 2004; 231(1): 11–23.
4. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975; 36(3): 842–854.
5. Durie BG, Waxman AD, D'Agno A et al. Whole-body ¹⁸F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med* 2002; 43(11): 1457–1463.
6. Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer* 2006; 42(11): 1539–1543.
7. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J et al. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol* 2007; 137(1): 49–63.
8. Tirovola EB, Biassoni L, Britton KE et al. The use of ^{99m}Tc-MIBI scanning in multiple myeloma. *Br J Cancer* 1996; 74(11): 1815–1820.
9. el-Shirbiny AM, Yeung H, Imbriaco M et al. Technetium-99m-MIBI versus fluorine-18-FDG in diffuse multiple myeloma. *J Nucl Med* 1997; 38(8): 1208–1210.
10. Pace L, Catalano L, Pinto A et al. Different patterns of technetium-99m sestamibi uptake in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(7): 714–720.
11. Catalano L, Pace L, Califano C et al. Detection of focal myeloma lesions by technetium-99m-sestamibi scintigraphy. *Haematologica* 1999; 84(2): 119–124.
12. Fonti R, Del Vecchio S, Zannetti et al. Bone marrow uptake of ^{99m}Tc-MIBI in patients with multiple myeloma. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(2): 214–220.
13. Mileskin L, Blum R, Seymour JF et al. A comparison of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose PET and technetium-99m sestamibi in assessing patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2004; 72(1): 32–37.
14. Pace L, Catalano L, Del Vecchio S et al. Washout of (^{99m}Tc) sestamibi in predicting response to chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49(3): 281–285.
15. Hung GU, Tsai CC, Tsai SC et al. Comparison of Tc-99m sestamibi and F-18 FDG PET in the assessment of multiple myeloma. *Anticancer Res* 2005; 25(6C): 4737–4741.

16. Martín MG, Romero Colás MS, Dourdil Sahún MV et al. Baseline Tc-99m-MIBI scanning predicts survival in multiple myeloma and helps to differentiate this disease from monoclonal gammopathy of unknown significance. *Haematologica* 2005; 90(8): 1141–1143.

17. Nandurkar D, Kalff V, Turlakow A et al. Focal MIBI uptake is better indicator of active myeloma than diffuse uptake. *Eur J Haematol* 2006; 76(2): 141–146.

18. Mele A, Offidani M, Visani G et al. Technetium-99m sestamibi scintigraphy is sensitive and specific for the staging and the follow-up of patients with multiple myeloma: a multicentre study on 397 scans. *Br J Haematol* 2007; 136(5): 729–735.

19. Erten N, Saka B, Berberoglu K et al. Technetium-99m 2-methoxy-isobutyl-isonitrile uptake scintigraphy in detection of bone marrow infiltration in multiple myeloma: correlation with MRI and other prognostic factors. *Ann Haematol* 2007; 86(11): 805–813.

20. Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M et al. Scintigrafie pomocí ^{99m}Tc-MIBI v diagnostice mnohočetného myelomu: senzitivní ukazatel biologické aktivity choroby. *Klin Onkol* 2004; 17(1): 13–17.

21. Mysliveček M, Bačovský J, Kamínek M et al. Prediktivní cena ^{99m}Tc-MIBI scintigrafie u nemocných s mnohočetným myelomem a potenciální úloha metody při jejich sledování po terapii. *Klin Onkol* 2005; 18(2): 46–50.

22. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F et al. A prospective comparison of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography – computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92(1): 50–55.

23. Mulligan ME, Badros AZ. PET/CT and MR imaging in myeloma. *Skeletal Radiol* 2007; 36(1): 5–16.

24. Breyer RJ 3rd, Mulligan ME, Smith SE et al. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. *Skeletal Radiol* 2006; 35(9): 632–640.

25. Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M et al. ¹⁸F-FDG PET/CT, ^{99m}Tc-MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* 2008; 49(2): 195–200.

26. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol* 2005; 55(1): 33–40.

27. Lucignani G. Bone and marrow imaging: do we know what we see and do we see what we want to know? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(7): 1123–1126.

28. Villa G, Balleari E, Carletto M et al. Staging and therapy monitoring of multiple myeloma by ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy: a five year single center experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24(3): 355–361.

29. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(4): 1199–1204.

30. Nanni C, Zamagni E, Farsad M et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(5): 525–531.

31. Wakasugi S, Noguti A, Katuda T et al. Potential of (^{99m}Tc)MIBI for detecting bone marrow metastases. *J Nucl Med* 2002; 43(5): 596–602.

32. Giovanella L, Taborelli M, Ceriani L et al. ^{99m}Tc-sestamibi imaging and bone marrow karyotyping in the assessment of multiple myeloma and MGUS. *Nucl Med Commun* 2008; 29(6): 535–541.

33. Hillner BE, Siegel AF, Liu D et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med* 2008; 49(12): 1928–1935.

Léčebné výsledky pacientů léčených v letech 1980–2004 na jediném pracovišti pro nefroblastom

Treatment Results in Patients Treated from 1980 to 2004 for Wilms' Tumour in a Single Centre

Mališ J.¹, Radvanská J.¹, Slabý K.², Eckschlager T.¹, Procházka M.², Malinová B.¹, Pýcha K.³, Kodetová D.⁴, Radvanský J.²

¹Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha

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

Souhrn

Východiska: Základ léčby nefroblastomu je obdobný přinejmenším již čtyři dekády – vinkristin a daktinomycin, v indikovaných případech radioterapie. V posledních třech dekáдах je snaha redukovat délku a intenzitu v principu podstatně nezměněné léčby. **Cíl studie:** Retrospektivně zhodnotit léčebný úspěch a výskyt závažných komplikací na populaci pacientů mladších 19 let, léčených na jediném pracovišti v letech 1980–2004. **Materiál a metody:** Vyhodnotili jsme výsledky pěti léčebných schémat: dvě původní z let 1980–1988, poté postupně přejatá tři další schémata evropské pracovní skupiny: SIOP9, SIOP93 a SIOP2001. **Výsledky:** Léčebný úspěch byl hodnocen Kaplan-Meierovými funkcemi přežití, a to jak pro celkové přežití, tak pro přežití bez následků. Základní soubor má 315 pacientů, z toho 52,7% žen. Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl $3,9 \pm 2,9$ roku, medián 3,3, rozsah 0,01–17,2 roku, 2,2% nad 12 let. Průměrná délka sledování byla $13,1 \pm 7,8$, medián 13,6, rozsah 0,2–27,8 roku. Původní dvouletý protokol KDO86 měl 10leté celkové přežití $91,9\% \pm 3,2\%$. Redukcí radioterapie u nižších klinických stadií a postupnou diverzifikací protokolů s podstatně kratší dobou léčby celkové přežití kleslo a k původní hodnotě se vrátilo až od roku 1994 s přechodem na protokol SIOP93 s 10letým celkovým přežitím $92,47\% \pm 3,0$. Přežití bez následků protokolu SIOP93 dosahuje 85%, trend přežití bez následků dosud užívaného protokolu SIOP2001 je obdobný. V celém souboru se vyskytly dvě duplicitní malignity (1krát B lymfom, 1krát neuroblastom), sekundárně 1krát plošně se šířící melanom. **Závěr:** Ze zpětného pohledu ukazuje přejatý protokol SIOP9 signifikantně horší celkové přežití i přežití bez následků proti původní terapii. Teprve protokoly SIOP93 a SIOP2001 používané po roce 1993 mají příznivé 10leté celkové přežití okolo 92% i přežití bez následků (85%) při podstatně redukované délce i intenzitě léčby snižující riziko pozdních následků onemocnění.

Klíčová slova

nefroblastom – přežití – léčebné protokoly

Práce vznikla za podpory grantu NR 8796-3 IGA MZČR.

This work was supported by the grant No. NR 8796-3 IGA of the Czech Ministry of Health.

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. Josef Mališ
Klinika dětské hematologie
a onkologie
2. LF UK a FN Motol
V úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: josef.malis@lfmotol.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 12. 2008
Přijato/Accepted: 9. 1. 2009

Summary

Backgrounds: The principle behind the treatment of nephroblastoma has been similar for at least 4 decades, based on vincristine and dactinomycin, radiotherapy in selected stages. The last three decades have been characterised by the aim to reduce the intensity and length of treatment. **Design:** To retrospectively compare survival rates and treatment success in a cohort of patients aged under 19 years, treated from 1980 to 2004 at a single centre by five consecutive treatment protocols. **Materials and Methods:** The outcome was evaluated in patients treated consecutively by two protocols established at the centre before 1980 and modified in 1986, and from 1988 consecutively by three accepted protocols, SIOP9, SIOP93 and SIOP2001. **Results:** Overall survival as well as event-free survival rates were evaluated by Kaplan-Meier functions in 315 patients (52.7% women). The average age at diagnosis was 3.9 ± 2.9 years, median 3.3, range 0.01–17.2 years. Age over 12 years in 2.2% patients. The average follow-up time was 13.1 ± 7.8 , median 13.6, range 0.2–27.8 years. The original 104 weeks of protocol KDO86 treatment had a 10-year overall survival rate of $91.9 \pm 3.2\%$. Overall survival significantly fell with radiotherapy reduction in lower clinical stages and treatment diversification in protocols with substantial treatment length reduction. Overall survival returned to the original value of KDO86 only in 1994, when SIOP93 was accepted with a 10-year overall survival rate of $92.47 \pm 3.0\%$ and event-free survival 85%, with similar trends in the latest protocol, SIOP2001. In the entire cohort two coincident malignancies (tumour duplicities) were found: one B-lymphoma, one neuroblastoma. A second malignancy occurred in one patient – superficial spreading melanoma. **Conclusion:** from the retrospective view the accepted SIOP9 protocol has a significantly worse outcome in both the overall survival and in event-free survival rate compared with the original therapy. Only the SIOP93 and SIOP2001 protocols accepted after 2003 have an acceptable 10-year overall survival rate (around 92%) as well as event-free survival (85%) with substantially reduced length and intensity of treatment, lowering the risk of late effects.

Key words

nephroblastoma – survival – treatment protocols

Východiska

Nefroblastom je jeden ze čtyř nejčastějších solidních nádorů dětského věku, s poměrně dobrou kurabilitou již od 70. let 20. století, s výrazně horším přežitím u vyšších klinických a histopatologicky nepříznivých stadií, která jsou poměrně méně četná. Pouze okolo 6% pacientů mívá postižení bilaterální a dalších 12% pacientů mívá více ložisek v jedné ledvině nebo metastázy. Zatímco klinické stadium I s příznivým histopatologickým nálezem má dobrou prognózu s vysokým celkovým přežitím již více dekád, vyšší klinická stadia, histopatologicky nepříznivé typy a zejména „non-Wilms“ nádory ledvin dětského věku mají prognózu dodnes významně horší, a to i za použití podstatně

agresivnější léčby. Na rozdíl od jiných solidních nádorů dětského věku neprošla chemoterapie zásadní změnou kvalitativní, ale spíše procesem kvantitativním s upřesňováním dávek a kombinace s radioterapií dle klinického stadia choroby za použití stejných základních cytostatik.

Historicky vznikly dva rozdílné přístupy k léčebné strategii. Hlavním rozdílem je zařazování definitivní operace – americká NWTS (National Wilms Tumor Study Group) používá nefrektomii jako iniciální terapii a podle rozsahu onemocnění a histopatologického typu nádoru pokračuje v pooperační léčbě. SIOP, evropská pracovní skupina (Nephroblastoma Study & Trial), řadí nefrektomii až po předoperační – neoadjuvantní chemoterapii, v jejímž průběhu se nádor

významně změní a snižuje se riziko perioperačních komplikací.

Problém stanovení optimální léčby vzniká již při diagnostice nádoru. Neoadjuvantní chemoterapie významně mění histopatologické vlastnosti Wilmsova tumoru (WT) [1], odlišné histopatologické vlastnosti při použití a bez použití neoadjuvantní chemoterapie jsou znázorněny v tab. 1.

Pro tyto odlišné nálezy vznikl zásadní a dodnes plně nedořešený spor, zda neoadjuvantní chemoterapie nezastíní jasně patrný trend obdobný pro většinu malignit – snahu velmi přesně stratifikovat léčbu podle klinického stadia, histopatologického typu, případně odpovědi na předoperační léčbu [2].

Ať už je správnější cesta s neoadjuvantní terapií nebo bez ní, výsledkem doporučení evropské i americké skupiny je omezené a přesně indikované použití radioterapie a rezervování intenzivní chemoterapie, včetně antracyklinů, pouze na prognosticky méně příznivé typy WT. Celkové léčebné výsledky obou skupin se však v současné době od sebe významně neliší, a proto obě pokračují v odlišném léčebném schématu; diskuze nad sjednocujícím přístupem již začíná [3]. Ve Velké Británii dokonce existuje „intermediární“ názor, některá pracoviště zde dodnes provádějí punkční biopsii in-taktního tumoru. Zdůvodňují to benefitem věrného histopatologického obrazu

Tab. 1. Rozdíly histologického nálezu v závislosti na použití neoadjuvantní chemoterapie [2].

Histologický obraz	Výskyt u primárně operovaného nádoru	Výskyt u nádorů, které byly předlčeny chemoterapií
predominantně epitelální	15,5 %	3,1 %
predominantně stromální	0	14,0 %
predominantně blastemový	39,4 %	9,3 %
smíšený typ	45,1 %	29,4 %
predominantně regresivní	0	37,6 %
kompletně nekrotický	0	6,6 %

pro stanovení strategie léčby, zejména diagnózu non-WT nádorů, a přesnější morfologickou diagnostikou s nasazením adekvátní terapie. Soudí, že benefit je vyšší než riziko možného nádorového rozsevu biopsií [4]. Pro současnou optimalizaci léčby je charakteristické, že NWTs i SIOP ve svých doporučeních výrazně zkrátily pooperační chemoterapii z počátečních dvou let až na současně, v některých situacích pouze čtyřtýdenní trvání [2]. Dříve paušálně používaná radioterapie se omezila pouze na vysoce rizikové typy nádorů a celkově se dnes používá u asi 15 % pacientů s WT, což významně snižuje riziko postiradiačních komplikací. V naprosté většině případů již pacienti nejsou zářeni, ale léčení kombinací daktinomycinu a vinkristinu a ve vyšších stadiích je dávka radioterapie snížena většinou z původních 30 na 10 Gy s tím, že zbylá třetina dostává ještě doxorubicin, který snižuje četnost lokálních relapsů nepříznivých stadií [5]. Kromě klasických nefroblastomů se vyčlenila skupina vysoce rizikových a prognosticky horších nádorů ledvin, např. do kostí metastazující nádor ledviny (sarkom z jasných buněk), které vyžadují zcela odlišnou, intenzivní polyvalentní chemoterapii, často i radioterapii.

U pacientů s relapsem bylo historicky dlouhodobé přežití velmi nízké – méně než 30 %, ale po zavedení moderních cytostatik do onkologické léčby se ukázalo, že na nefroblastom mají značnou protinádorovou účinnost cyklofosfamid, ifosfamid, karboplatina, etoposid. Záchranná léčba tak zlepšila dlouhodobé přežití i u pacientů s relapsem na dnešních 50–60 a více procent. Lepší prognózu mají ti pacienti, kteří měli nádor v klinickém stadiu I–II, byli původně léčení pouze vinkristinem a daktinomycinem, nebyli původně zářeni, měli histologicky příznivý typ a u kterých relaps vznikl déle než 6 měsíců po původním stanovení diagnózy. Ale i pro pacienty s nepříznivou prognózou při relapsu se ukazují slibné výsledky při vysokodávkované chemoterapii s převodem autologních kmenových buněk [6].

Vývoj radioterapie

Radioterapie nefroblastomu prodělala vývoj obdobný jako u dalších malig-

nit dětského věku. Zatímco začátkem 80. let byly zářeny kobaltovým zářičem všechny děti s WT, ukázala první studie, že pacienti pod 2 roky věku s nefroblastomem klinického stadia I neměli vyšší léčebný úspěch při kombinované chemoterapii a radioterapii proti skupině, která byla léčena 15 měsíců daktinomycinem bez radioterapie. Tato studie prokázala, že není nutné u pacientů s nefroblastomem stadia III s lokálním porušením nádoru nebo po biopsii používat radioterapii celého břicha. Studie NWTs-2 později ukázala, že radioterapie může být z léčebného protokolu vypuštěna u všech dětí s klinickým stadiem I, pokud jsou léčeny kombinací vinkristinu a daktinomycinu. Již v té době byla radioterapie limitována na 18–24 Gy pro děti ve věku pod 8 měsíců, 24–30 Gy pro děti ve věku 19–30 měsíců, 30–35 Gy pro děti ve věku 31–40 měsíců a 35–40 Gy pro děti nad 40 měsíců věku. Třetí studie NWTsG ukázala, že radioterapie může být vypuštěna i u dětí s klinickým stadiem II, pokud byly léčeny kombinací vinkristinu a daktinomycinu. Tato studie prokázala podobný účinek pro terapii pacientů s klinickým stadiem III, pokud dostali dávku 11 Gy + trojkombinaci vinkristinu, daktinomycinu a doxorubicinu jako při protokolu s 20 Gy radioterapie a dvojkombinací chemoterapie vinkristin – daktinomycin [2,6].

Kromě zdroje ionizujícího zařízení se významně změnila technologie zaměření ozařovaného pole. Od použití kobaltového zářiče bylo zcela upuštěno a radioterapie je prováděna lineárními urychlovači s velmi přesnou modelací ozařovacího pole, jehož cílem je ozařovat jen nádorem postižené tkáň a minimalizovat dopad záření na okolní zdravé struktury. Děti s nefroblastomem jsou vyvíjející se a rostoucí organizmy a nejčastějším a nejviditelnějším pozdním následkem je postižení muskuloskeletálního systému (skolióza). Právě postižení fyziologického růstu mělo významný vliv na tvorbu ozařovacího pole. V počátcích radioterapie až do počátku 80. let respektovalo radioterapeutem vytvářené ozařovací pole zcela stranové postižení s tím, že kopírovalo iniciální rozsah nádoru a končilo ve střední čáře. Polovina

obratlového těla tak byla ozařena a dále se nevyvíjela a druhostranná část byla zářením nepostižena a vyvíjela se takřka normálně. Výsledkem byla velmi závažná skolióza s následky nejen kosmetickými, ale také funkčními. Proto se posléze ozařovací pole rozšířilo tak, že překročilo střední čáru na druhostrannou polovinu, aby se do ozařovací oblasti dostala celá oblast obratlového těla, takže se pak vyvíjelo symetricky a výsledná skolióza pak byla zvýrazněna méně. V současné době používaná lineární technika dokáže významně snížit dávku záření, kterou obratlová těla obdrží, a rozvoj skoliózy je ještě méně pravděpodobný.

Ke změnám léčebného algoritmu v posledních 3 dekadách je nutno přiřadit také dramatické změny v diagnostice – neprovádí se angiografie, kavografie, plicní tomografie. Základní diagnózu lze stanovit z klinického a sonografického, eventuálně CT vyšetření a sumačního RTG snímku a CT plic.

Cíle práce

Při optimalizaci strategie léčby každého zhoubného nádoru je hlavním cílem vysoký léčebný úspěch při minimalizaci pozdních následků léčby. Základním cílem této práce bylo ověřit na datech z jediného pracoviště v období 1980–2004, zda tento trend je platný i pro převzaté modifikace léčebných protokolů nefroblastomu.

Další cíle:

- Ukázat úspěšnost léčby v závislosti na klinickém stadiu a použitém léčebném protokolu.
- Ověřit počet a strukturu onkologických událostí (úmrť, relaps či recidiva, sekundární malignita).
- Zjistit příčiny smrti jiné než z progresu choroby. Nefatální pozdní následky jsou předmětem samostatného sdělení [7].

Soubor pacientů a metody

Měřená skupina

Do základního souboru pacientů jsme zařadili všechny léčené od 1. 1. 1980 do 31. 12. 2004 na Klinice dětské onkologie (dnes Klinice dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol) splňující následující kritéria:

Tab. 2. Léčebné protokoly používané v období 1980–2004.

Protokol (období používání)	Klinické stadium	Nefrektomie	Neoadjuvantní chemoterapie [týdny]	Celková délka léčby [týdny]	Radioterapie	Chemoterapie	
KDO86 (do XI/1986)	I.–II.	primární UNE	0	104	všichni lůžko	VCR, AMD	
		neoadj. CHT	4	104	všichni lůžko	VCR, AMD	
	III.–IV.	primární UNE	0	104	všichni lůžko	VCR, AMD, DOX	
		primární CHT	6	104	všichni lůžko	VCR, AMD, DOX	
KDO88 (XII/86 až VI/88)	I.–II.	primární UNE	0	52		VCR, AMD	
		neoadj. CHT	4	52		VCR, AMD	
	III.–IV.	primární UNE	0	52	jen lokální III	VCR, AMD, DOX	
		neoadj. CHT	6	52	jen lokální III	VCR, AMD, DOX	
SIOP9 (VII/88 až XII/93)	I.–II.	primární UNE	0	26		VCR, AMD	
		neoadj. CHT	4	26		VCR, AMD	
	III.–IV.	primární UNE	0	52	jen lokální III	VCR, AMD, DOX	
		neoadj. CHT	6	52	jen lokální III	VCR, AMD, DOX	
SIOP93 (I/94 až XII/01)	I.–II.	primární UNE	0	26		VCR, AMD	
		neoadj. CHT	4	26		VCR, AMD	
	III.–IV.	primární UNE	0	26	jen lokální III	VCR, AMD, DOX	
		neoadj. CHT	6	26	jen lokální III	VCR, AMD, DOX	
SIOP2001 (od I/2002)	I.–II.	high risk	neoadj. CHT	6	32	lokální RT	VP-16, Carbo, CYC, DOX
		intermed. risk	primární UNE	0	10	bez RT	VCR, AMD
			neoadj. CHT	4	8	bez RT	VCR, AMD
		high risk	primární UNE	0	27	lokální RT	VCR, AMD, DOX
	neoadj. CHT		4	31	lokální RT	VCR, AMD, DOX	
	III.	low risk	primární UNE	0	27	lokální RT	VCR, AMD,
			neoadj. CHT	4	31	lokální RT	VCR, AMD,
		intermed. risk	primární UNE	0	27	lokální RT	VCR, AMD, DOX
			neoadj. CHT	4	31	lokální RT	VCR, AMD, DOX
	high risk	primární UNE	0	34	lokální RT	VP-16, Carbo, CYC, DOX	
		neoadj. CHT	4	38	lokální RT	VP-16, Carbo, CYC, DOX	
	IV.	intermed. risk	primární UNE	0	27		VCR, AMD, DOX
			neoadj. CHT	6	33		VCR, AMD, DOX
		high risk	primární UNE	0	34		VP-16, Carbo, CYC, DOX
			neoadj. CHT	6	40		VP-16, Carbo, CYC, DOX

UNE – primární nefrektomie, RT – radioterapie

1. U pacienta byla diagnostikována a následně histologicky potvrzena diagnóza WT.
2. V době hospitalizace byl občanem České republiky.

Základním zdrojem informací pro zpracovanou databázi byly původní chorobopisy pacientů a data z příjmových knih pracoviště. Fáze verifikace dat: Podskupinu těch pacientů,

jejichž údaje jsou již součástí vnitřní databáze klinických dat pracoviště, jsme konfrontovali s chorobopisy, výsledky jsme konfrontovali i s výsledky z ÚZIS.

Sledované parametry:

- data relevantní pro potvrzení diagnózy nefroblastomu (ze základního souboru jsme vyřadili pacienty s non-nefroblastomovou diagnózou při primárním postižení ledviny a pacienty, u kterých nebyl prokázán maligní nádor ledviny),
- data relevantní pro určení klinického stadia, datum stanovení diagnózy, začátku a konce léčby, typ a lateralitu operace,
- případné události („events“): relapsy nebo recidivy, neodpovídavost na léčbu, data úmrtí s daty pro určení přežití bez následků (events free survival – EFS) a celkového přežití (overall survival – OS),
- typ léčebného protokolu zařazení do jednoho z pěti schémat používaných v letech 1980–2004 a případnou nutnost jeho změn,
- komplikace léčby, informace o případné sekundární malignitě či souběhu malignit,
- poslední data kontrol a poslední známá adresa bydliště.

Sporná či neúplná data: O jednom pacientovi nevíme vůbec, zda žije. U dalších šesti známe jen přibližně datum události (relaps, smrt). U jednoho pacienta nebylo možno určit klinické stadium zejména kvůli duplicitnímu nádoru (ipsilaterální suparenální neuroblastom), a tudíž i ne-standardnímu léčebnému postupu.

Léčebná schémata na Klinice dětské onkologie

Vývoj léčby na pracovišti lze charakterizovat následovně:

- V období 1980–1985 vzniká dominantní centrum léčby pro ČSSR. Již tehdy byla chemoterapie založena na dvojkombinaci vinkristin–aktinomycin, u nepříznivých stadií doxorubicin.
- Původní klasické schéma s předoperační radioterapií a chemoterapií bylo nahrazeno koncem roku 1986.
- Od roku 1985 se KDO aktivně zúčastnila tří celoevropských klinických studií a podle toho se také odvíjel léčebný postup se zkracováním délky zajišťující chemoterapie.

1. období (1. 1. 1980 až 30. 11. 1986) – protokol KDO86

Stručná charakteristika: Invazivní diagnostické metody – břišní angiografie,

popř. dolní kavografie, tomografie plic, paušální radioterapie na oblast primárního nádoru, chemoterapie trvající 2 roky.

2. období (1. 12. 1986 až 30. 6. 1988) – protokol KDO88

Stručná charakteristika: Zavedení moderních diagnostických metod: ultrazvuk a CT, radioterapie indikována jen u neradikálně odoperovaných nádorů, chemoterapie zkrácena na dobu 1 roku.

3. období (1. 7. 1988 až 31. 12. 1993) – SIOP Nephroblastoma Study 9

Stručná charakteristika: Standardní diagnostika ultrazvukovým a CT vyšetřením, participace pracoviště v probíhající studii. Randomizace předoperační chemoterapie 4 vs 8 týdnů.

4. období (1. 1. 1994 až 31. 12. 2001) – SIOP Nephroblastoma Study 93-01

Stručná charakteristika: Standardní diagnostika ultrazvukovým a CT vyšetřením, participace pracoviště v probíhající studii. Další zkrácení pooperační chemoterapie.

5. období (1. 1. 2002 až 31. 12. 2004) – SIOP Nephroblastoma Study 2001

Stručná charakteristika: Standardní diagnostika ultrazvukovým a CT vyšetřením, participace pracoviště v probíhající studii. Další zkrácení pooperační chemoterapie, stratifikace léčby podle histopatologických typů.

Výsledné léčebné protokoly jsou uvedeny v tab. 2.

Kdy u pacientů s WT nebyla použita neoadjuvantní chemoterapie:

- diagnóza nefroblastomu nebyla jednoznačná,
- v nádoru převažovaly cystické podíly s minimem nádorové tkáně, a tudíž byla šance na zmenšení malá,
- u dětí mladších jednoho roku,
- u dětí starších šesti let,
- jestliže nádor spontánně perforoval a byl řešen jako urgentní situace.

Statistické zpracování

Léčebný úspěch jsme hodnotili následujícími parametry – celkové přežití (overall

survival – OS) a přežití bez události (events free survival – EFS). Přežití bylo dokumentováno pomocí Kaplan-Meierovy neparametrické metody analýzy přežívání. Metodiku jsme podrobněji popsali v práci v roce 2004 [8]. Doba přežití byla počítána od data diagnózy do data zjištění současného zdravotního stavu pacienta, nebo do úmrtí. Pro výpočty křivek přežití jsme započítali poslední známé datum.

Výsledky**Primární soubor pacientů**

Do studie jsme zahrnuli 315 pacientů, z toho 166 žen (52,7% souboru). Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl $3,9 \pm 2,9$ roku (medián 3,3, rozsah 0,01–17,2 roku). Průměrná délka sledování byla $13,1 \pm 7,8$ (medián 13,6, rozsah 0,2–27,8 roku). Výskyt diagnóz ve vyšším věku: 2,2% souboru bylo diagnostikováno ve věku nad 12 let.

V klinickém stadiu I bylo 60,6% pacientů, v klinickém stadiu II bylo 7,0%, v klinickém stadiu III bylo 11,7%, v klinickém stadiu IV bylo 13,7%, v klinickém stadiu V (bilaterální nádor) bylo 6,3%.

Lateralita postižení: 148 (46,9%) levostranných, 145 (46,0%) pravostranných postižení, 20 (6,4%) bilaterálních a dva (0,7%) extrarenální projev.

Zemřelo 47 pacientů (14,9%), z toho jeden na sepsi zřejmě z jiné příčiny než WT, jeden při léčbě duplicitní malignity (B-nonhodgkinský lymfom). Devatenáct pacientů zemřelo v důsledku recidivy či relapsu. Zbýlých 26 pacientů zemřelo v souvislosti s progresí základního onemocnění při selhání terapie. Recidiva či relaps se vyskytly celkem u 31 pacientů, jejich mortalita tedy činila 61%.

Lokalizace relapsů byla následující: plíce v 16 případech, lůžko po nefrektomii 9, zbývající ledvina 4 (z toho dva případy u pacientů s pátým klinickým stadiem), játra 3, mozek 1. Počet relapsů podle klinického stadia byl následující: 18 u stadia I (9,4%), 4 u stadia II (17,4%), 2 u stadia III (5,4%), 3 u stadia IV (7,0%) a 4 u stadia V (20,0%). V závislosti na léčebném protokolu je počet relapsů následující: 3 u KDO86 (4,0%), 4 u KDO88 (13,3%), 13 u SIOP9 (13,5%), 9 u SIOP93 (11,1%) a 2 u SIOP2001 (6,1%). Celkově se ve 13 případech (43,3%) jednalo o časný relaps.

Tab. 3. Zastoupení jednotlivých klinických stadií v jednotlivých léčebných protokolech.

		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Stadium V	Celkem
KDO86	počet	45	7	9	9	4	74
	% v rámci protokolu	60,81	9,46	12,16	12,16	5,41	100
KDO88	počet	17	2	5	3	3	30
	% v rámci protokolu	56,67	6,67	16,67	10,00	10,00	100
SIOP9	počet	55	5	13	16	7	96
	% v rámci protokolu	57,29	5,21	13,54	16,67	7,29	100
SIOP93	počet	54	6	7	10	4	81
	% v rámci protokolu	66,67	7,41	8,64	12,35	4,94	100
SIOP2001	počet	20	3	3	5	2	33
	% v rámci protokolu	60,61	9,09	9,09	15,15	6,06	100
celkem	počet	191	23	37	43	20	314
	% v rámci protokolu	60,83	7,32	11,78	13,69	6,37	100

Nádorové duplicity:

- 1krát nádorová duplicita se suprarénálním neuroblastomem na straně postižené ledviny (žije, v remisi).
- 1krát B-NHL během léčby (zemřel na sepsi při zahájení terapie pro NHL).

Sekundární malignity:

Nalezli jsme jedinou malignitu, jejíž zařazení do sekundárních malignit není typické, a je otázkou, zda je v souvislosti s nefroblastomem nebo jeho terapií: povrchově se šířící melanom (nádor mimo oblast záření, pacientka žije, v remisi).

Progrese při léčbě

Pacienti s progresí choroby v průběhu léčby, která proto musela být měněna ještě během základního schématu léčby před uvedením do remise – 34 pacientů (z toho 15 žen), přežilo 5 pacientů (14,7%):

1. Žena, narozená 1974. V 6 letech diagnostikován WT pravé ledviny

Tab. 4. Celkové přežití souboru v závislosti na odstupu od stanovení diagnózy.

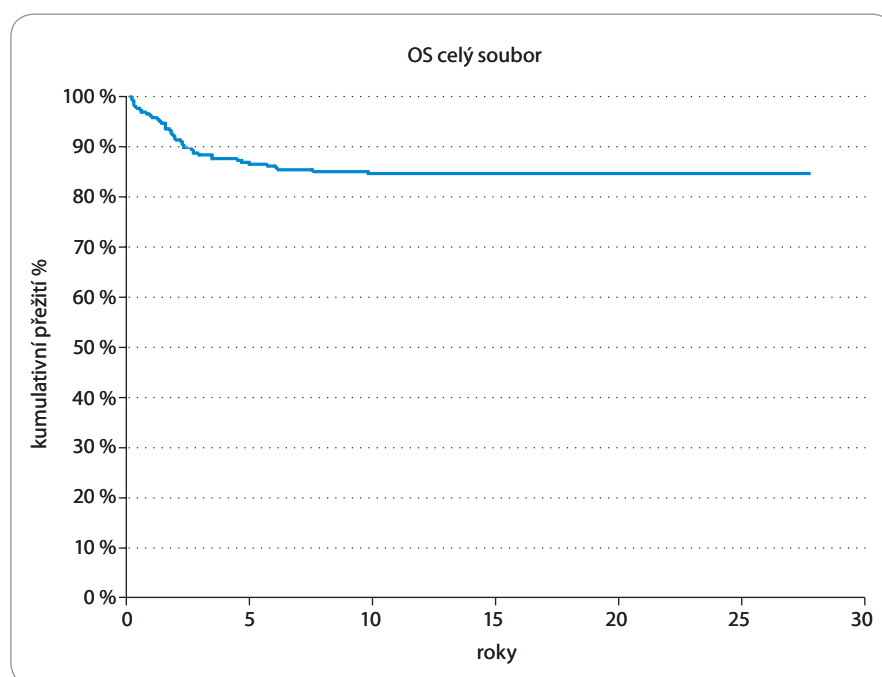
1 rok	96,18 %
2 roky	91,72 %
3 roky	88,22 %
4 roky	87,56 %
5 let	86,88 %
10 let	84,62 %

a metastáza do plic, klinické stadium IV. Předoperačně zářena na ledvinu, při léčbě podle protokolu KDO86 progrese plicního nálezu, proto byla změna terapie. O druhém eventu (události) – plicní recidivě – není dokumentace.

2. Muž, narozen 1978, původně diagnostikován před 3. rokem věku jako WT klinického stadia I, vpravo, protokol KDO86. Pro progresi WT na léčbě (me-

tastáza v plicích) byla aplikována RT na plíce a změněna chemoterapie. Terapie ukončena po třech letech. Trvá kompletní remise.

3. Žena, narozená 1981. V necelých 2 letech byl diagnostikován WT levé ledviny, původně první klinické stadium, byla zahájena terapie podle protokolu KDO86, po roce od nefrektomie ještě v průběhu chemoterapie byla zjištěna plicní metastáza. Řešeno radioterapií.



Graf 1. Kaplan-Meierův graf celkového přežití celého základního souboru pacientů.

Tab. 5. Přežití bez události celého základního souboru.

1 rok	87,26 %
2 roky	82,80 %
3 roky	81,85 %
4 roky	80,87 %
5 let	79,85 %
10 let	78,75 %

píí na plíce, změnou terapie a chirurgicky. Konec terapie po 3,7 roku od diagnózy. Trvá kompletní remise.

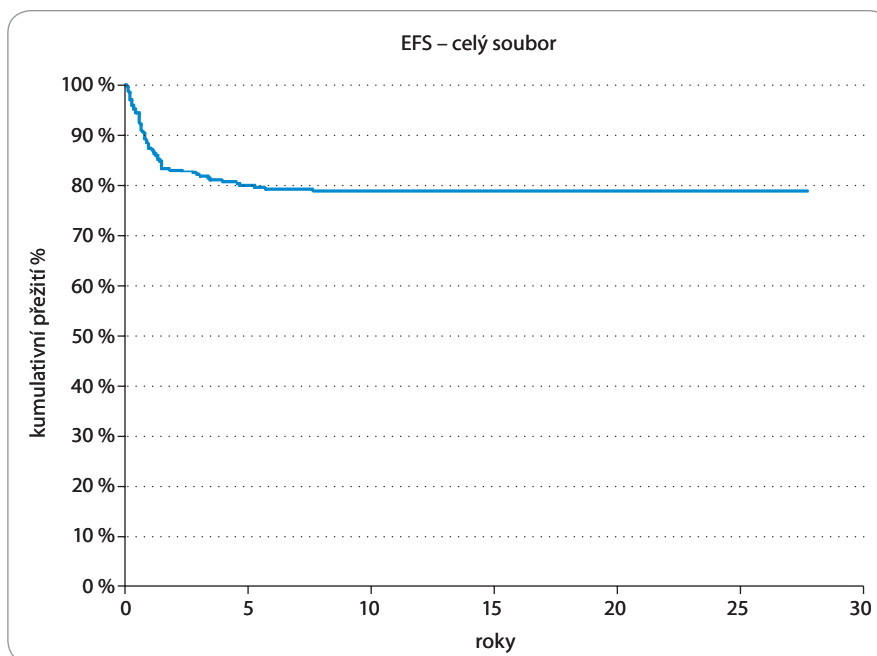
4. Muž, narozen 1987. V půl roce věku nalezen bilaterální WT, klinické stadium V. Léčen protokolem SIOP9. Na sonografii byla zjištěna progresse nálezů v levé ledvině ještě v průběhu chemoterapie. Po změně chemoterapie resekcí a radioterapie. Léčba ukončena po 2,2 roku. Trvá kompletní remise.
5. Muž, narozen 1990. Ve věku 3,3 roku byl zjištěn WT třetího klinického stadia vpravo, léčen protokolem SIOP9. Tři měsíce po primární nefrektomii ještě na terapii byla zjištěna progresse choroby – WT v lůžku, léčený chemoterapií a radioterapií.

Genderové rozdíly v primárním souboru

V základním souboru je 166 žen (52,7%).

Ženy a muži se významně liší ($p < 0,01$) ve věku diagnózy nefroblastomu: ženy $4,3 \pm 2,8$ roku (medián 3,91 roku), muži $3,4 \pm 2,9$ roku (medián 2,81 roku).

Neliší se zastoupením klinických stadií, procentem přeživších, procentem zastoupení v „events“ ani zastoupením mužů a žen v jednotlivých léčebných protokolech.

**Graf 2. Kaplan-Meierův graf EFS celého základního souboru.**

Označíme-li za recidivu nález po více než 3 měsících po ukončení léčby (což je datum v chorobopise přesněji zjistitelné než uvedení do remise), pak jich měly ženy 19 ze 166 (11,4%) a muži 5 ze 149 (3,4%), což je signifikantní rozdíl ($p < 0,01$). Kaplan-Meierovy grafy EFS však statisticky významně odlišné pro muže a ženy nejsou, zahrnují ale všechny události, nejen recidivy.

Porovnání zastoupení jednotlivých stadií v různých typech léčebného protokolu je znázorněno v tab. 3.

Zastoupení jednotlivých stadií ve skupinách podle protokolu se signifikantně neliší.

Obdobně jsme nezjistili ani rozdíly v zastoupení mužů a žen u jednotlivých protokolů.

Křivky přežití

V tab. 4 je znázorněno celkové přežití základního souboru v závislosti na odstupu od diagnózy.

Graf 1 ukazuje Kaplan-Meierův graf celkového přežití celého základního souboru pacientů.

V tab. 5 je znázorněno přežití bez události (EFS) celého základního souboru.

Graf 2 znázorňuje Kaplan-Meierův graf EFS celého základního souboru.

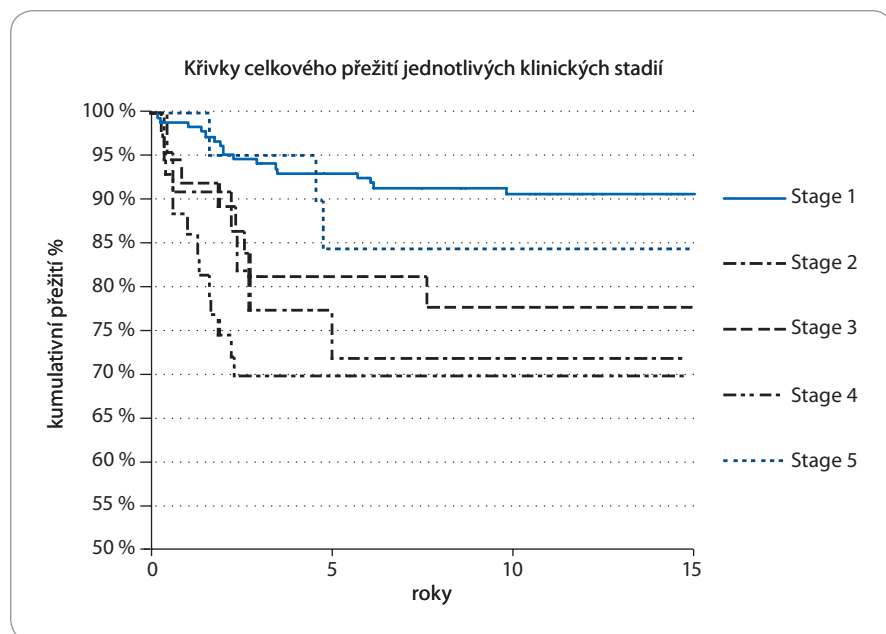
Celkové přežití podle klinického stadia

Log-Rank Test 20,3, $p = 0,00045$. Zamítá se hypotéza o shodném průběhu křivek přežití pro všechna klinická stadia.

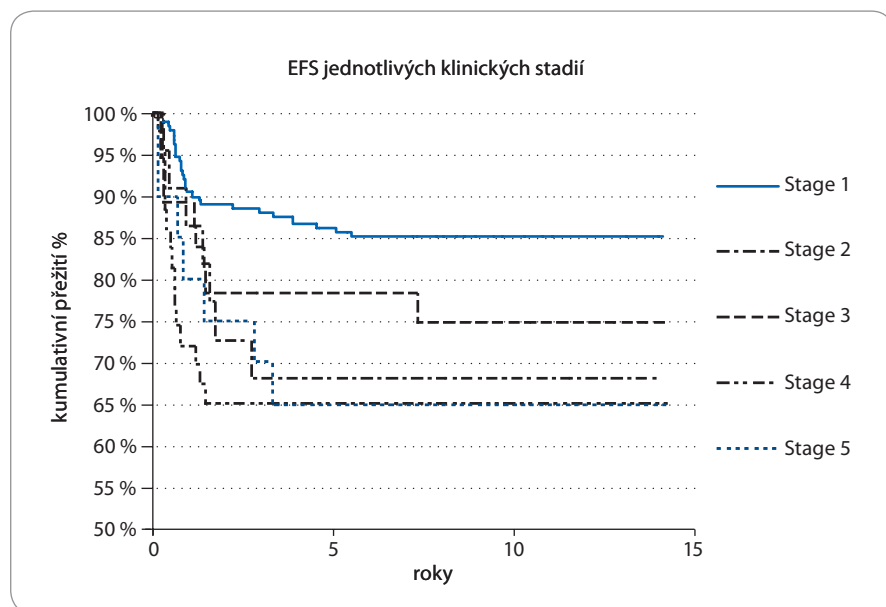
V tab. 6 je znázorněno procento a standardní chyba přežití jednotlivých klinických stadií.

Tab. 6. Procento přežití podle jednotlivých klinických stadií.

Přežití	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Stadium V
1 rok	98,95 % ± 0,74	90,91 % ± 6,1	91,89 % ± 4,5	88,37 % ± 4,9	100,00 %
2 roky	95,81 % ± 1,4	90,91 % ± 6,1	89,19 % ± 5,1	74,42 % ± 6,7	95,0 % ± 4,9
3 roky	94,24 % ± 1,7	77,27 % ± 8,9	81,08 % ± 6,4	69,77 % ± 7,0	95,0 % ± 4,9
4 roky	93,17 % ± 1,8	77,27 % ± 8,9	81,08 % ± 6,4	69,77 % ± 7,0	95,0 % ± 4,9
5 let	93,17 % ± 1,8	77,27 % ± 8,9	81,08 % ± 6,4	69,77 % ± 7,0	84,38 % ± 8,3
10 let	90,71 % ± 2,1	71,75 % ± 9,9	77,56 % ± 7,1	69,77 % ± 7,0	84,38 % ± 8,3



Graf 3. Kaplan-Meierův graf celkového přežití u jednotlivých klinických stadií.



Graf 4. Kaplan-Meierovy grafy EFS u jednotlivých klinických stadií.

Graf 3 znázorňuje Kaplan-Meierův graf celkového přežití u jednotlivých klinických stadií.

Statisticky významně rozdílné jsou křivky celkového přežití pro stadium I vs II ($p = 0,006$), I vs III ($p = 0,015$) a I vs IV ($p = 0,00004$).

Přežití bez události podle klinického stadia

Log-Rank statistika 15,8, $p = 0,0042$. Zamítá se hypotéza o shodném průběhu křivek EFS u všech klinických stadií choroby.

V tab. 7 je znázorněno procento a standardní chyba přežití bez události (EFS) jednotlivých klinických stadií.

Signifikantně se liší pouze stadium I vs II ($p = 0,039$), I vs IV ($p = ,0005$) a I vs V ($p = 0,028$).

Graf 4 znázorňuje Kaplan-Meierovy křivky EFS u jednotlivých klinických stadií.

Celkové přežití podle typu použitého léčebného protokolu

Log-Rank statistika 10,4, $p = 0,034$. Zamítá se hypotéza o shodném průběhu křivek OS u jednotlivých typů léčebného protokolu.

Statisticky významný je pouze rozdíl mezi lepším přežitím u původního, 2 roky dlouhého protokolu KDO86 a horším OS jak dlouhého protokolu bez záření prvního klinického stadia KDO88 ($p = 0,012$), tak i mezi KDO86 a podstatně zkráceným převzatým protokolem SIOP9 ($p = 0,031$), dále rozdíl mezi lepším OS novějšího protokolu SIOP93 a horším OS staršího protokolu KDO88 ($p = 0,0096$) a SIOP9 ($p = 0,0023$).

Kaplan-Meierovy grafy celkového přežití u jednotlivých léčebných protokolů jsou znázorněny v grafu 5.

Tab. 7. EFS jednotlivých klinických stadií.

Přežití	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Stadium V
1 rok	90,58 % ± 2,1	86,36 % ± 7,3	89,19 % ± 5,1	72,1 % ± 6,8	80,0 % ± 8,9
2 roky	89,01 % ± 2,3	72,73 % ± 9,5	78,38 % ± 6,8	65,12 % ± 7,3	75,0 % ± 9,7
3 roky	88,48 % ± 2,3	68,18 % ± 9,9	78,38 % ± 6,8	65,12 % ± 7,3	70,0 % ± 10,2
4 roky	87,42 % ± 2,4	68,18 % ± 9,9	78,38 % ± 6,8	65,12 % ± 7,3	65,0 % ± 10,7
5 let	86,33 % ± 2,5	68,18 % ± 9,9	78,38 % ± 6,8	65,12 % ± 7,3	65,0 % ± 10,7
10 let	85,17 % ± 2,6	68,18 % ± 9,9	74,82 % ± 7,3	65,12 % ± 7,3	65,0 % ± 10,7

Tab. 8. Celkové přežití a jeho standardní chyba závislosti na době od diagnózy.

Přežití	KDO86	KDO88	SIOP9	SIOP93	SIOP2001
1 rok	98,65 % ± 1,3	90,0 % ± 5,5	94,79 % ± 2,3	97,53 % ± 1,7	96,97 % ± 3,0
2 roky	97,3 % ± 1,9	90,0 % ± 5,5	83,3 % ± 3,8	96,3 % ± 2,1	93,94 % ± 4,29
3 roky	93,24 % ± 2,9	83,3 % ± 6,8	79,17 % ± 4,1	95,06 % ± 2,4	90,91 % ± 5,0
4 roky	93,24 % ± 2,9	83,3 % ± 6,8	78,12 % ± 4,2	93,83 % ± 2,7	90,91 % ± 5,0
5 let	93,24 % ± 2,9	80,0 % ± 7,3	77,08 % ± 4,3	93,83 % ± 2,7	90,91 % ± 5,0
10 let	91,9 % ± 3,2	73,3 % ± 8,1	74,97 % ± 4,4	92,47 % ± 3,0	

Tab. 9. EFS a jeho standardní chyba v závislosti na době od diagnózy.

Přežití	KDO86	KDO88	SIOP9	SIOP93	SIOP2001
1 rok	93,24 % ± 2,9	86,67 % ± 6,2	81,25 % ± 4,0	88,89 % ± 3,5	87,88 % ± 5,7
2 roky	87,84 % ± 3,8	83,3 % ± 6,8	75,0 % ± 4,4	85,19 % ± 3,9	87,88 % ± 5,7
3 roky	86,49 % ± 4,0	80,0 % ± 7,3	73,96 % ± 4,5	85,19 % ± 3,9	87,88 % ± 5,7
4 roky	86,49 % ± 4,0	80,0 % ± 7,3	70,83 % ± 4,6	85,19 % ± 3,9	87,88 % ± 5,7
5 let	86,49 % ± 4,0	76,67 % ± 7,7	68,75 % ± 4,7	85,19 % ± 3,9	87,88 % ± 5,7
10 let	85,14 % ± 4,1	73,3 % ± 8,1	68,75 % ± 4,7	85,19 % ± 3,9	

Standardizované celkové přežití a jeho standardní chyba v závislosti na době od diagnózy jsou znázorněny v tab. 8.

EFS podle typu použitého léčebného protokolu

Log-Rank Test 10,4, $p = 0,034$. Zamítá se hypotéza o shodném průběhu křivek EFS u různých typů léčebného protokolu.

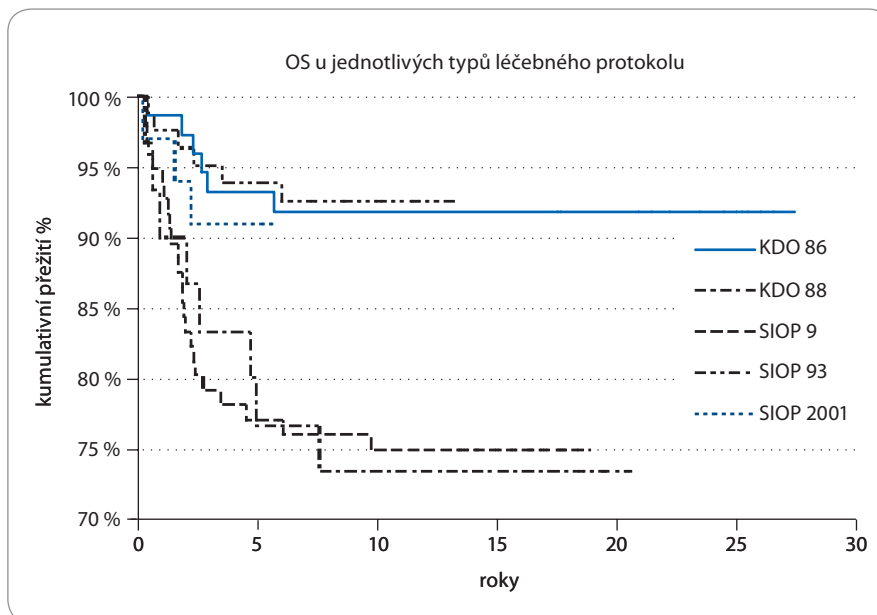
Porovnáním dvojic typů léčebného protokolu navzájem jsme našli signifikantní rozdíl EFS pouze pro protokoly KDO86 vs SIOP9 ($p = 0,0087$) a SIOP9 vs SIOP93 ($p = 0,016$).

Kaplan-Meierovy grafy EFS u jednotlivých léčebných protokolů jsou znázorněny v grafu 6.

Přežití bez události a jeho standardní chyba v závislosti na době od diagnózy jsou znázorněny v tab. 9.

Srovnání vlivu více proměnných na celkovou dobu přežití

Pomocí Coxova regresního modelu (viz tab. 10) jsme srovnali vliv jednotlivých proměnných na celkové přežití pacientů. Věk v době diagnózy jsme vzali jako nezávislou spojitou veličinu, klinické stadium jsme jako kategoričnou veličinu



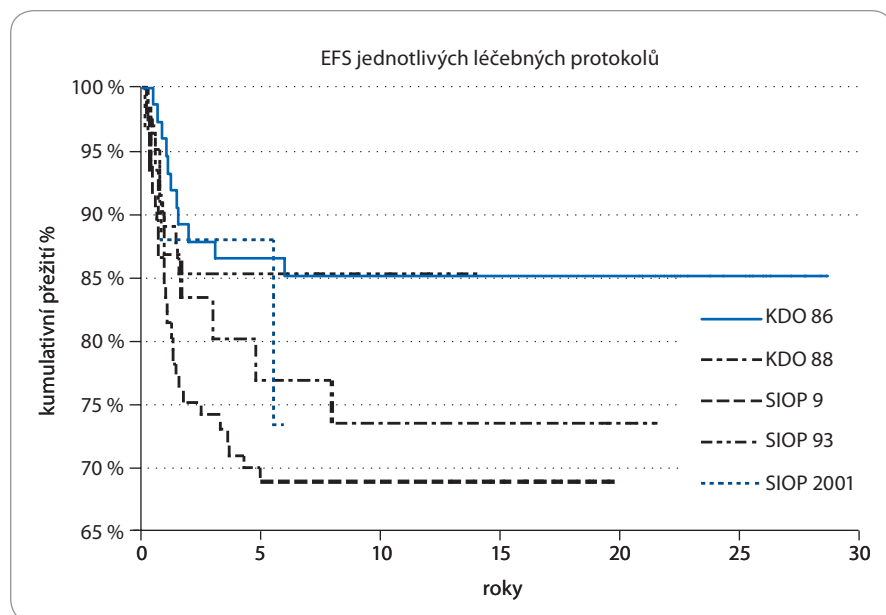
Graf 5. Kaplan-Meierovy grafy celkového přežití u jednotlivých léčebných protokolů.

srovnali s referenčním vlivem stadia I, léčebné protokoly jsme srovnali jako kategoričnou veličinu s referenčním vlivem původního dlouhého protokolu KDO86.

- Zamítá se nulová hypotéza, že věk v době diagnózy neovlivňuje riziko úmrtí ($p = 0,002$). Každé zvýšení věku diagnózy

o 1 rok zvyšuje riziko úmrtí 1,1krát (95% interval spolehlivosti 1,047–1,236).

- Nulová hypotéza – riziko úmrtí je shodné ve všech klinických stadiích – se zamítá ($p = 0,003$).
- Stadium II zvyšuje signifikantně proti stadiu I riziko úmrtí ($p = 0,015$). Rela-



Graf 6. Kaplan-Meierovy grafy EFS u jednotlivých léčebných protokolů.

tní riziko úmrtí stoupá 3,2krát (95% interval spolehlivosti 1,26–8,33).

- Stadium IV zvyšuje signifikantně proti stadiu I riziko úmrtí ($p = 0,0002$). Relativní riziko úmrtí stoupá 4,07krát (95% interval spolehlivosti 1,97–8,43).
- Nulová hypotéza – riziko úmrtí je shodné u všech pěti protokolů léčby – se zamítá ($p = 0,001$).
- Protokol KDO88 zvyšuje riziko úmrtí proti protokolu KDO86 signifikantně

($p = 0,014$). Relativní riziko úmrtí stoupá 3,83krát (95% interval spolehlivosti 1,32–11,098).

Diskuze

Protokol KDO86 se jeví jako překvapivě dobrý jak v OS, tak v EFS. Nebereme ovšem v úvahu, že děti byly léčeny 2 roky s vyšší kumulativní dávkou chemoterapie a zejména s radioterapií při nejčtenějším, prvním klinickém sta-

diu. Sekundárních malignit je v našem souboru zatím zanedbatelné množství – jedna. Takto malý výskyt neumožňuje statistické hodnocení. Při průměrné době sledování 13,1 roku je prevalence okolo 0,32 %. To přibližně odpovídá udávanému kumulativnímu riziku malignity 0,65 % pro 15leté přežití u pacientů zahrnutých do studie SIOP mezi roky 1971 a 1987. Severoamerická studie NWTSG udává kumulativní riziko malignity za 15 let 1,6 % [9].

Tentýž zdroj udává incidenci sekundárních malignit především v první dekádě (zkoumá ovšem jejich výskyt za první tři dekády života pacientů). Očekávat postupné horšení křivek přežití u protokolu KDO86 proti novějším, šetrnějším léčebným protokolům není příliš pravděpodobné. Otázkou je vývoj přežití s odstupem více dekad.

Gatta et al [10] srovnali pětiletá přežití nefroblastomu diagnostikovaného v letech 1985–1989 u pacientů pod 15 let věku. Evropa $N = 951$, odhad přežití 83 % s intervalem spolehlivosti 80–85 %, v západních zemích Evropy odhad přežití 85 % s intervalem spolehlivosti 82–87 %, naproti tomu v USA bylo přežití signifikantně vyšší – odhad 90 % s intervalem spolehlivosti 86–94 % (ovšem při ne zcela reprezentativním nízkém počtu dětí, $N = 221$). Stanovili jsme proto pě-

Tab. 10. Vliv jednotlivých explanatorních proměnných na OS.

	Signifikance	Relativní riziko	Meze 95% intervalu spolehlivosti	
			dolní	horní
věk	0,002	1,138	1,047	1,236
stadium – vliv celkem	0,003			
stadium II vs I	0,015	3,234	1,256	8,329
stadium III vs I	0,079	2,143	0,914	5,020
stadium IV vs I	0,0002	4,073	1,969	8,428
stadium V vs I	0,455	1,601	0,465	5,512
protokol – vliv celkem	0,001			
protokol KDO88 vs KDO86	0,014	3,826	1,319	11,098
protokol SIOP9 vs KDO86	0,003	3,934	1,589	9,739
protokol SIOP93 vs KDO86	0,890	0,923	0,296	2,878
protokol SIOP2001 vs KDO86	0,696	1,322	0,326	5,364

Pozn.: Signifikantně významné ($p < 0,05$) parametry jsou zvýrazněny.

tiletý odhad přežití našich pacientů diagnostikovaných v identickém období, kteří byli v den diagnózy mladší 15 let. Odhad přežití je 84,7% s intervalem spolehlivosti 76–93%. Výsledek není signifikantně odlišný ani od Evropy, ani od USA.

Porovnání odhadů pětiletého přežití (v tab. 8) ukazuje přechodný pokles, vyrovnaný zřejmě až s protokolem SIOP93, používaným v letech 1994–2001. Protokol SIOP9, používaný u nás v letech 1988–1993, má signifikantně horší celkové přežití jak proti původnímu protokolu KDO86, tak proti novějšímu SIOP93.

Ve srovnání s multicentrickou studií ze SRN [11] hodnotící podstatně větší soubor 440 pacientů (proti našim 96) léčených protokolem SIOP9 jsou naše výsledky horší: pětileté přežití německých pacientů 89,5% (CI 86,6–92,4%) proti našemu 77,1 ± 4,3%. Statistika malých čísel ale může být zavádějící. Protokol SIOP93 už má v našich datech signifikantně lepší OS než jeho předchůdce SIOP9. OS všech stadií dosahuje 93,83% ± 2,7, což je hodnota srovnatelná s evropskými výsledky [2].

Výsledky USA (zdroj National Cancer Institute – SEER [12]) přitom udávají pro období 1985–1994 pětiletý OS 92% u pacientů s WT ve věku do 15 let, tedy hodnoty obdobné protokolu KDO86 a posledním dvěma protokoly používaným od roku 1994 dodnes.

Také EFS se významně neliší od výsledků publikovaných De Krakerem et al [13]. Protokolem SIOP2001 nebylo léčeno dost pacientů na to, abychom mohli zjistit statisticky významný rozdíl, trend OS jej řadí do skupiny podobné protokolu SIOP93 s další redukcí délky terapie převažujících nižších klinických stadií.

Závěr

Ze zpětného pohledu na výsledky našeho pracoviště se může jevit krok ke změně protokolu z KDO86 na KDO88 (nezářit lůžko ledviny při klinickém stadiu I a II) a dále na SIOP9, zkracující délku léčby, sporný. Po přijetí protokolu SIOP9 se oproti očekávání založenému na výsledcích multicentrických studií signifikantně zhoršilo jak celkové přežití, tak přežití bez události. Přesnou příčinu neznáme, výsledky mohou být zatíženy chybou malých čísel nebo přesností určení klinického stadia a histologického typu. Porovnání s německými výsledky ukazuje, že od roku 1994 jsou naše léčebné výsledky srovnatelné [11]. Horší výsledky v předchozím období lze vysvětlit hlavně obtížnou dostupností některých zobrazovacích metod nezbytných k určení klinického stadia, které bylo vyrovnáno až počátkem 90. let. To by mohlo být v budoucnu podstatně usnadněno novými genetickými metodami dále zpřesňujícími stratifikaci léčby [6]. Percentuální zastoupení pacientů podle klinických stadií v jednotlivých obdobích odpovídajících léčebnému protokolu není signifikantně rozdílné. Data ale ukazují signifikantní zlepšení celkového přežití předposledního protokolu (SIOP93) a trend obdobného výsledku posledního protokolu (SIOP2001) proti hodnotám původní dvouleté, radioterapií zatěžující léčby. Minimalizace pozdních následků je přitom patrná i v našich datech [7]. To v dlouhodobém důsledku jasně kvalifikuje více dekad trvajícím úsilím o optimalizaci léčby na základě multicentrických studií jako opodstatněné. Za nutné považujeme v souladu s písemnictvím také důsledně sjednotit klasifikaci a staging WT (které nejsou podle

NWTS a SIOP zcela shodné) i popisnou statistiku úspěšnosti léčby WT všech klinických stadií současně u multicentrických studií.

Literatura

1. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ et al. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol* 2004; 5(1): 37–46.
2. Metzger ML, Dome JS. Current Therapy for Wilms' Tumor. *The Oncologist* 2005; 10(6): 815–826.
3. D'Angio JG. Pre- or Postoperative Therapy for Wilms' Tumor? *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4055–4057.
4. Vujančić GM, Kelsey A, Mitchell C et al. The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: Results of the UKCCSG Wilms tumor study 3. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40(1): 18–22.
5. Breslow NE, Ou SS, Beckwith JB et al. Doxorubicin for favorable histology, Stage II–III Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Studies. *Cancer* 2004; 101(5): 1072–1080.
6. Kaste SC, Dome JS, Babyn PS et al. Wilms tumour. prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol* 2008; 38(1): 2–17.
7. Radvanský J, Radvanská J, Slabý K et al. Pozdní následky Wilmsova tumoru a jeho léčby u pacientů léčených v letech 1980–2001 na jediném pracovišti. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 245–255.
8. Radvanská J, Slabý K, Hladíková M et al. Léčebný úspěch onkologické léčby pacientů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby léčených v letech 1980–1999 na klinice dětské onkologie. *Klin Onkol* 2004; 17(2): 51–56.
9. Carli M, Fancelli E, Tournande MF et al. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilms tumour studies and trials 1, 2, 5, and 6. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29(8): 239–244.
10. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP et al. Childhood cancer Survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002; 95(8): 1767–1772.
11. Weirich A, Ludwig R, Graf N et al. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Ann Oncol* 2004; 15(5): 808–820.
12. SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results. SEER Pediatric Monograph. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute 2004. [<http://seer.cancer.gov/publications/childhood>].
13. De Kraker J, Graf N, Van Tinteren H et al. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP93-01 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(6): 1229–1235.

Czech National Cancer Screening Programmes in 2010

České programy screeningu zhoubných nádorů v roce 2010

Májek, O.¹, Daneš J.², Zavoral M.³, Dvořák V.⁴, Suchánek Š.³, Seifert B.⁵, Kožený P.⁶, Pánová S.⁷, Dušek L.¹

¹Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University, Brno, Czech Republic

²Department of Radiodiagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

³Department of Internal Medicine, Charles University, First Faculty of Medicine, Central Military Hospital, Prague, Czech Republic

⁴Czech Gynecological and Obstetrical Society, Brno, Czech Republic

⁵Department of General Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

⁶National Reference Centre, Prague, Czech Republic

⁷Ministry of Health Care, Prague, Czech Republic

Summary

Backgrounds: All three cancer screening programmes recommended by the Council of the EU are available to defined target age groups in the Czech Republic. Organized programmes for screening of breast, colorectal and cervical cancer have been initiated in the last decade.

Materials and Methods: A system for information support, as an essential component of organized screening programmes, has been implemented in all screening programmes. It comprises the Czech National Cancer Registry to monitor the cancer burden and population impact of the programmes, the National Reference Centre as a provider of nationwide insurance claims data, and the specialised databases of all three programmes, which collect information on screening, diagnostics and final diagnoses. **Results:** Early diagnostics of malignant neoplasms and progress in therapy have helped to stabilize mortality, even in diagnoses with increasing incidence. The coverage of the Czech screening programmes has constantly been rising; however, it is still insufficient: 51.2%, 17.9% and 48.4% of the target population was covered at the end of 2008 in breast, colorectal and cervical screening programmes, respectively. In 2008, a total of 468,419 women underwent screening mammography and 2,128 tumours were detected (4.5 per 1,000 screened). According to the screening colonoscopy registry, more than 13,000 men and women underwent preventive colonoscopy in 2009, 4,085 patients were diagnosed with adenoma and 619 with colorectal cancer, mostly in the early stages. The information system for cervical screening was implemented in 2009 and has been running in pilot mode; the first results are expected at the end of 2010. **Conclusion:** The system for information support within organised cancer screening programmes enables monitoring of the performance of screening and diagnostic centres and thus helps to maintain continuous quality improvements, which are a necessary presumption for replicating the promising results of clinical trials. To achieve a substantial impact on population incidence and mortality, a large increase in test coverage in target populations will be necessary. The programmes should be transformed to a population-based form, which involves inviting all people in the target population to be screened.

Key words

cancer screening – malignant neoplasms – information system

This work was supported by the Grant Agency of the Czech Ministry of Health Care (grant no. 10650-3).

Práce vznikla za podpory grantu č. 10650-3 GA AV ČR MZ ČR.

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. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Institute of Biostatistics and Analyses
Masaryk University in Brno
Faculty of Medicine and Faculty of Science
Kamenice 126/3
625 00 Brno
Czech Republic
e-mail: dusek@iba.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 9. 2010

Přijato/Accepted: 16. 9. 2010

Souhrn

Východiska: V České republice jsou mužům a ženám v definovaných cílových skupinách dostupné programy pro screening zhoubných nádorů dle doporučení Rady EU. V posledním desetiletí byly postupně zahájeny organizované programy screeningu karcinomu prsu, kolorektálního karcinomu a karcinomu děložního hrdla. **Materiál a metody:** Systém informační podpory, který je klíčovou součástí organizovaných screeningových programů, byl zaveden ve všech programech. Systém zahrnuje Národní onkologický registr ČR pro sledování populační zátěže zhoubnými nádory a vlivu screeningových programů, Národní referenční centrum jako poskytovatele údajů získaných sběrem dokladů plátců zdravotní péče a specializované databáze jednotlivých screeningových programů, které sbírají údaje o screeningu, diagnostice a konečných diagnózách. **Výsledky:** Silící včasný záchyt zhoubných nádorů a pokroky v léčbě pomáhají stabilizovat mortalitu, a to i u diagnóz se stoupající incidencí. Pokrytí české populace screeningovými vyšetřeními setrvale roste, nicméně je stále nedostatečné: v programech screeningu karcinomu prsu, kolorekta a děložního hrdla činilo pokrytí na konci roku 51,2%, 17,9% a 48,4% cílové populace. V roce 2008 podstoupilo screeningovou mamografii 468 419 žen a bylo nalezeno 2 128 nádorů prsu (4,5 na 1 000 vyšetřených žen). Dle Registru screeningových kolonoskopií podstoupilo toto preventivní vyšetření v roce 2009 přes 13 000 mužů a žen, 4 085 jich bylo dignostikováno s adenomovým polypem a 619 kolorektálním karcinomem, většinou v časném stadiu. Informační systém pro cervikální screening pracuje v pilotním provozu od roku 2009 a první výsledky přinese na konci roku 2010. **Závěry:** Systém informační podpory v organizovaných screeningových programech umožňuje monitoring kvality jednotlivých center, a tak pomáhá soustavnému zlepšování kvality, což je nezbytný předpoklad zopakování slibných výsledků klinických studií. Aby mohl být dosažen výrazný populační dopad na populační incidenci a mortalitu, bude nezbytně významně zvýšit pokrytí screeningovými vyšetřeními v cílové populaci. Programy by měly být transformovány na populační, což zahrnuje adresné zvaní všech osob v cílové populaci.

Klíčová slova

screening – zhoubné nádory – informační systém

Backgrounds

With regards to evidence from clinical and epidemiological studies, the Council of the European Union recommends cervical cancer, breast cancer and colorectal cancer screening to be offered to citizens of the European Union by its member states [1].

Breast cancer screening with mammography can decrease breast cancer mortality in target population by 25–30% [2], as demonstrated in randomised controlled trials in the United States and Europe and in several meta-analyses; the results were successfully replicated in many European programmes: Denmark [3], Finland [4], Iceland [5], Italy [6], the Netherlands [7], Spain [8], Sweden [9,10] and United Kingdom [11].

Colorectal cancer (CRC) screening with annual guaiac faecal occult blood test (gFOBT) was demonstrated to decrease the CRC mortality by 33 percent in U.S. randomized trial [12]. European trials showed reduction of the CRC mortality by 15% [13] and 18% [14] with biennial gFOBT. The reduction persisted after 9 rounds and reached 43% in all-rounds participants [15], emphasising importance of regular attendance by participants. Including also the unpublished results of the Göteborg trial, the mortality reduction of 16% was estimated in Cochrane systematic review [16]. Annual or biennial FOBT screening also significantly decreases CRC incidence [17].

Immunochemical faecal occult blood test (iFOBT) seems to have even better performance than gFOBT [18,19] and first promising results from randomized trials have been published [20]. Colonoscopy seems to be a powerful screening tool, with estimated decrease of CRC incidence up to 90% [21–24]; however, direct evidence is necessary to estimate its effectiveness [25]. The low risk of CRC after colonoscopy persists for more than 10 years [26–28], which potentially enables a long interval between screening examinations.

Screening for cervical cancer based on cytology was not evaluated using randomized controlled trial assessing decrease in the disease mortality and evi-

dence was derived from cohort and case-control studies [29]. Nevertheless, these observational studies showed outstanding decrease in cervical cancer incidence by up to 80% [30]. Decrease in mortality ranging from 25–80% was confirmed in the subsequent international study [31]. This study also confirmed that unorganized cervical cancer screening may completely fail to show the outlined benefit. Finnish case control study comparing organised and spontaneous pap-smear screening concluded that the latter is less effective, costs more and results in more harm in screened women [32].

Organization is equally important in breast and colorectal cancer screening

Tab. 1. Screening tests and target populations in the Czech cancer screening programmes.

Screening programme	Target population (size, end of 2008)	Screening test and interval
Breast cancer screening programme	Women aged over 45 (2,391,574 women)	Mammography, biennial
Colorectal cancer screening programme	Men and women aged over 50 (1,689,159 men + 2,069,800 women)	50–54 years annual faecal occult blood test over 55 years biennial faecal occult blood test OR primary screening colonoscopy every 10 years
Cervical cancer screening programme	Women aged over 15 (4,611,111 women)	Cytological examination of cervical smear, annual

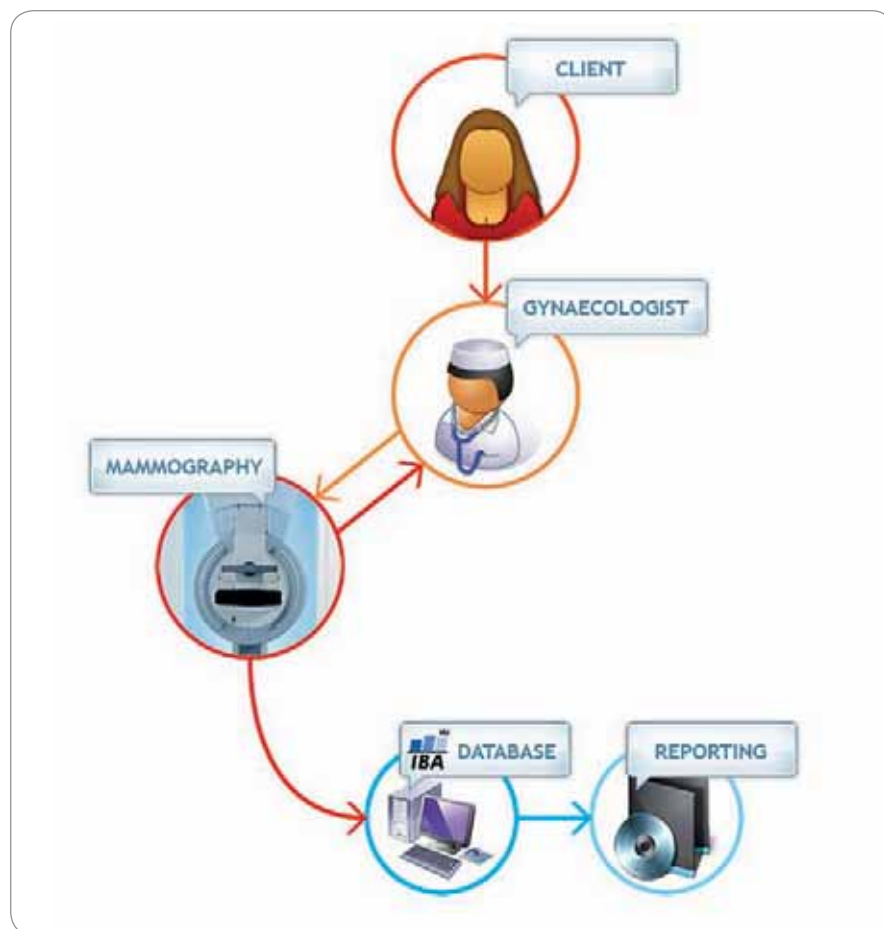


Fig. 1. Scheme of breast cancer screening process in the Czech Republic.

as well. IARC Handbooks of cancer prevention [29,33] state six characteristics of organised screening programme: a policy specifying target population, screening method and interval; a defined target population; a team responsible for overseeing screening centres; a decision structure and responsibility for health care management; a quality assurance system utilizing relevant data; and a monitoring of cancer occurrence in target population.

Cancer screening programmes have been implemented in most countries of the European Union [34]. In the Czech Republic, recommended screening modalities were offered to target population even before publication of the Council Recommendation. However, large efforts to organize the screening programmes have been undertaken just recently and led to complete offer of screening modalities, as recommended by the Council, and proper moni-

toring of the screening process (Tab. 1, Fig. 1–3).

This article summarizes the status and latest results of all three cancer screening programmes in the Czech Republic and outlines potential future improvement. The results are generated from unified information system, which is implemented in all screening programmes.

Material and methods

The system for information support is a vital part of organized screening programmes. Czech system for the information support facilitates effective configuration and monitoring of screening process and outcomes. Its components include monitoring of cancer epidemiology, performance monitoring of screening centres and monitoring of screening programme using administrative data (Fig. 4). The system is operated by an independent academic body – Institute of Biostatistics and Analyses

of Masaryk University in Brno, Czech Republic.

The Czech National Cancer Registry (CNCR) is an essential source of cancer burden data. Registration of cancer cases is obligatory and stipulated by the legislation; the registry therefore covers the entire population of the Czech Republic since 1976. CNCR can be combined with demographic data and with Death Records Database, provided by the Czech Statistical Office, and thus enables to estimate disease incidence and mortality, monitor distribution of clinical stages, cancer treatment, survival, etc. Information on cancer epidemiology are available on-line for wide public at <http://www.svod.cz> [35].

The system of mammodiagnostic screening centres was established in 2002 [36], at the same time when the programme started. These centres regularly send data to the Breast Cancer Screening Registry. This database includes information on screening mammography, additional imaging or invasive diagnostic procedures and final diagnosis. Reporting of screening performance indicators according to European Guidelines [37] is provided to ensure high quality and efficiency of the programme.

After pilot studies on colorectal cancer screening feasibility performed in the Czech Republic both before [38] and after fall of the communist regime in 1989, organized service screening programme was initiated in 2000 [39,40] using biennial FOBT as a screening test. Starting from 2009, primary screening colonoscopy has been introduced as a screening test [41]. Therefore, persons aged over 55 years can now attend a gastroenterologist directly to obtain their colonoscopy, without need for prior positive FOBT test.

A pilot organized collection of records on screening colonoscopy examination after positive FOBT was initiated in 2007. The data collected in the Screening Colonoscopy Registry include information on macroscopic and microscopic results of colonoscopy, final diagnosis and information on adverse events during the procedure. Monitoring of screening performance was proposed in colorectal cancer screening [42]. U.S. review priori-

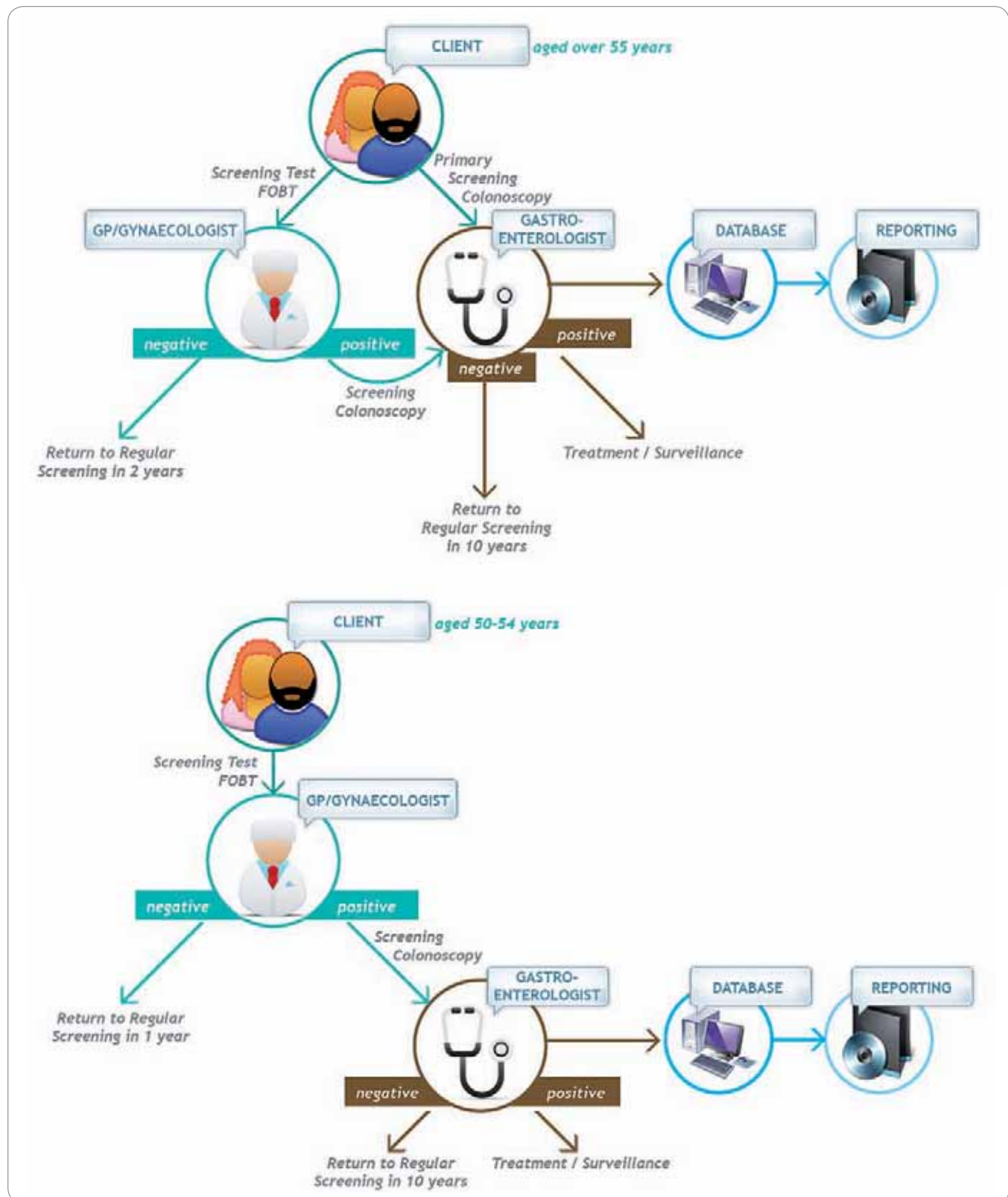


Fig. 2. Scheme of colorectal cancer screening process in the Czech Republic.

tized two performance measures in colonoscopy: caecal intubation rate and adenoma detection rate [43], which are

measurable, apart from many others, in the Screening Colonoscopy Registry. Adenoma detection rate has been re-

cently proven to directly affect interval cancer rate, and therefore programme sensitivity [44].

Pilot collection of records on screening cervical cytology was initiated in 2009 by establishing the Cervical Cancer Screening Registry (CCSR). The collected data include information on screening examination, its results and results of indicated histopathology examination. Such data should provide a basis for performance evaluation according to the European Guidelines [45].

In the Czech Republic, most of the medical procedures relevant to secondary cancer prevention are reimbursed within public health insurance. After aggregation of the data by the National Reference Centre (NRC), it is possible to use these health insurance data in monitoring of the screening programmes. The breast cancer screening programme can use the data for verification of information obtained by its own information system. Besides that, data can be extracted to credibly estimate prevalence of opportunistic screening examinations. Health insurance data contains information on all faecal occult blood tests performed. Therefore, this data source can reliably supplement individual information systems to obtain complete picture of the screening process. In a similar fashion, health insurance data can be employed in cervical cancer screening as well.

Incidence of invasive breast cancer has been rising in the Czech Republic since the early 1990s and peaked in 2003, when prevalent round of breast cancer screening occurred (Fig. 5). Breast cancer is an example of cancer diagnosis with successfully improving early detection (Fig. 6). Further improvement occurred after initiation of breast cancer screening programme. Coverage by screening mammography gradually increased in 2002–2008 and recently exceeds 50% for two-year period 2007–2008 (Fig. 7). However, no decreasing trend is observable in breast cancer mortality, which remains stable over 1990s and 2000s (Fig. 8).

The Breast Cancer Screening Registry allows the monitoring of the screening process using key performance indicators. Total of 468,419 women underwent screening examination in 2008. Breast cancer detection rate (num-

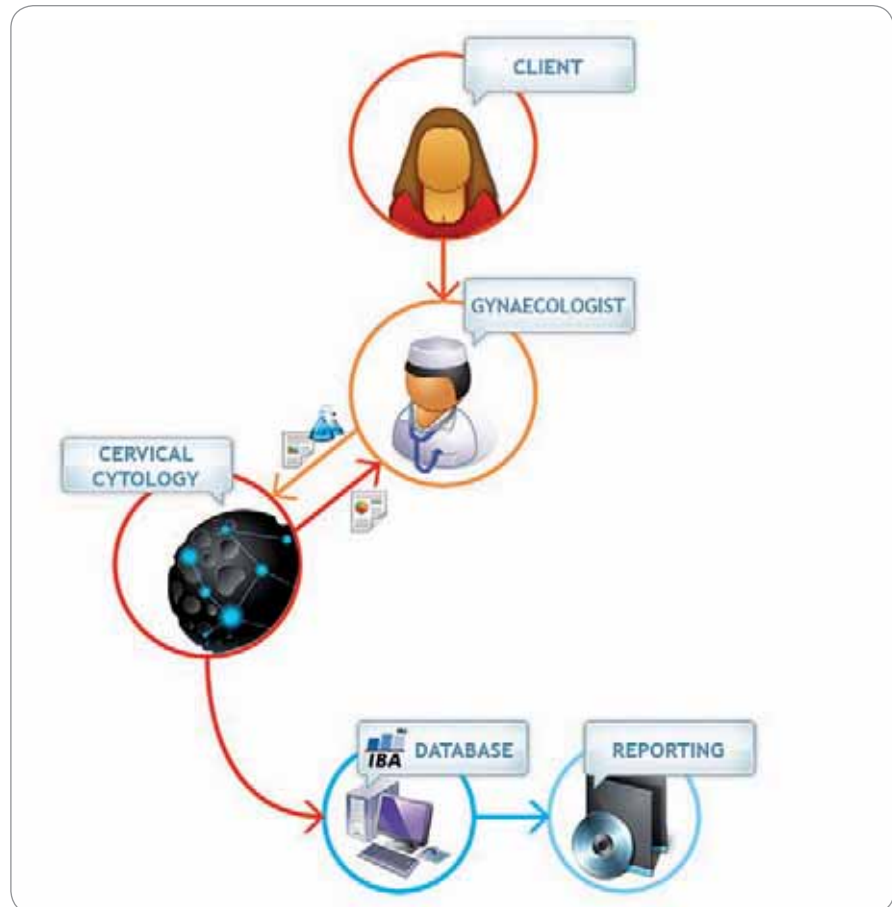


Fig. 3. Scheme of cervical cancer screening process in the Czech Republic.

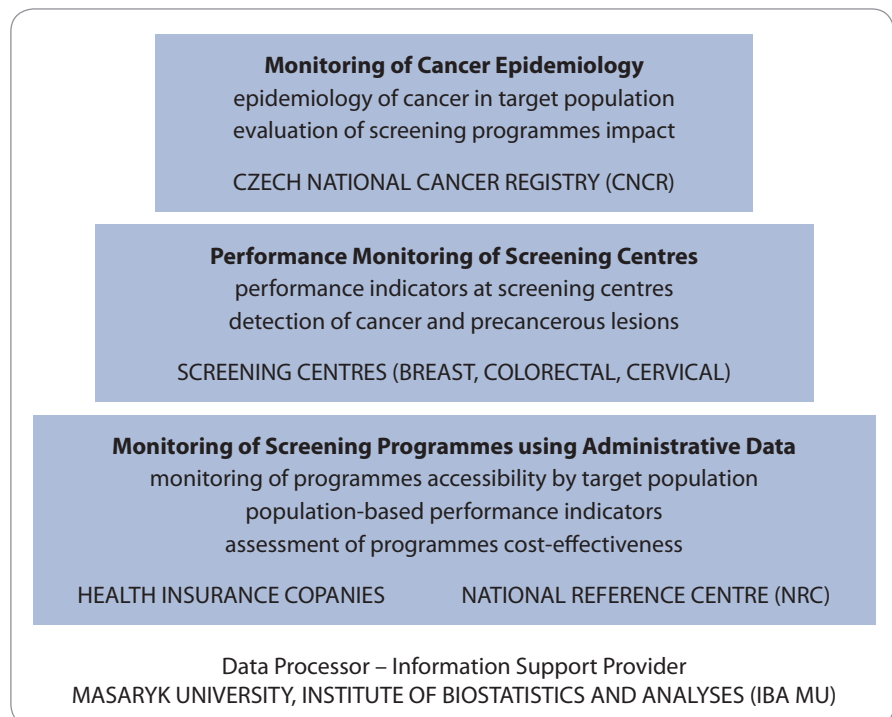


Fig. 4. System for information support in the Czech national cancer screening programmes – components, administrators and objectives.

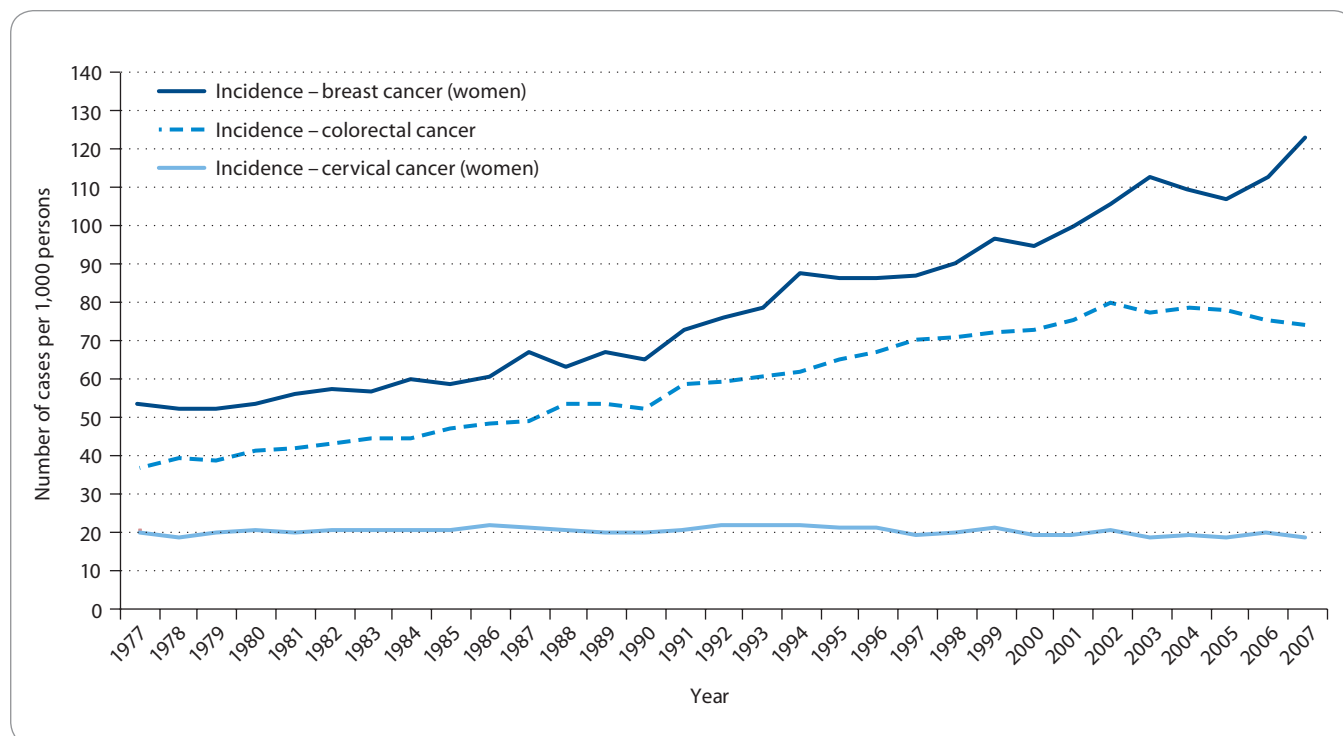


Fig. 5. Incidence of cancer diagnoses targeted by cancer screening programmes. Sources of data: Czech National Cancer Registry, Czech Statistical Office.

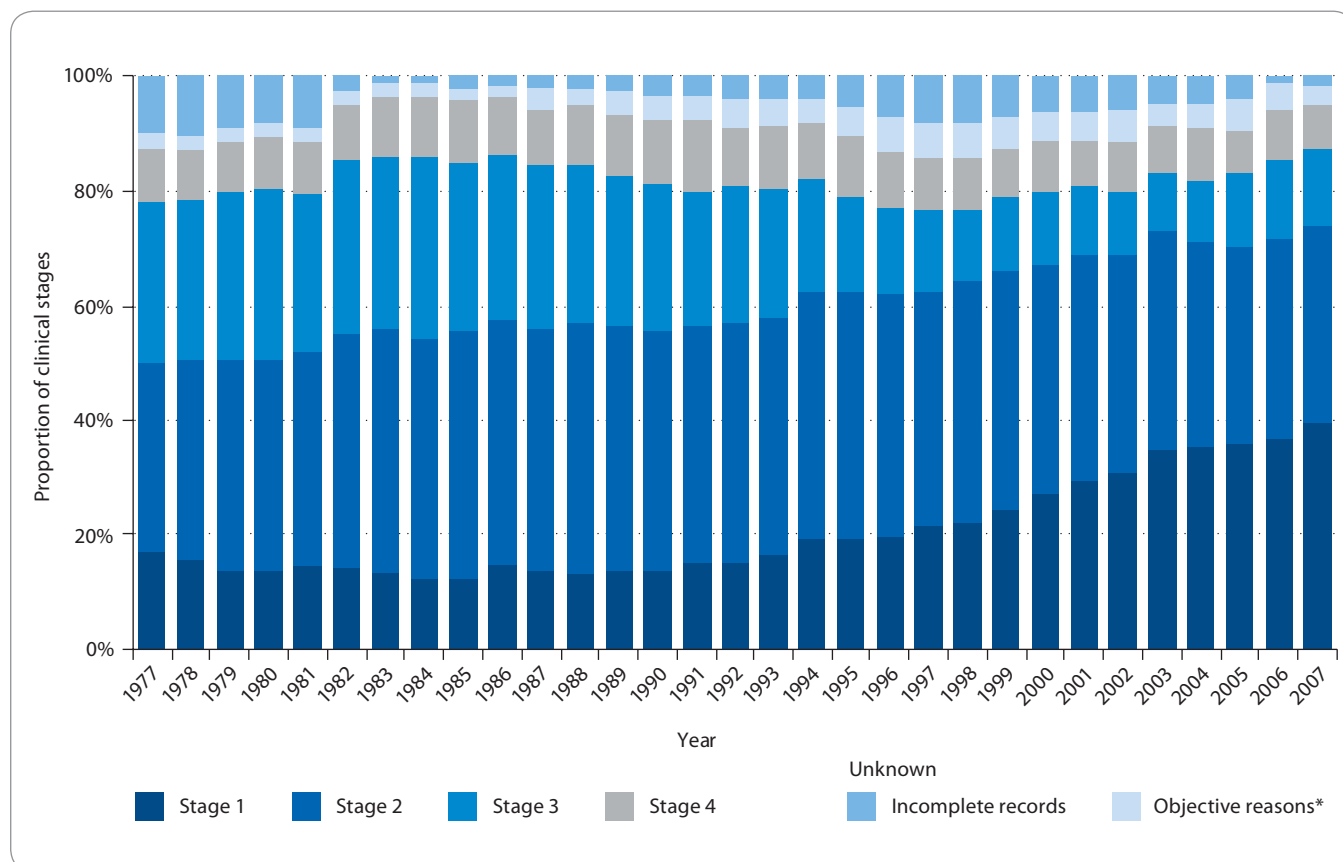


Fig. 6. Distribution of clinical stages in newly diagnosed breast cancer cases. Source of data: Czech National Cancer Registry; *objective reasons: DCO, cases diagnosed by autopsy, early deaths, therapy not initiated due to objective reasons etc.

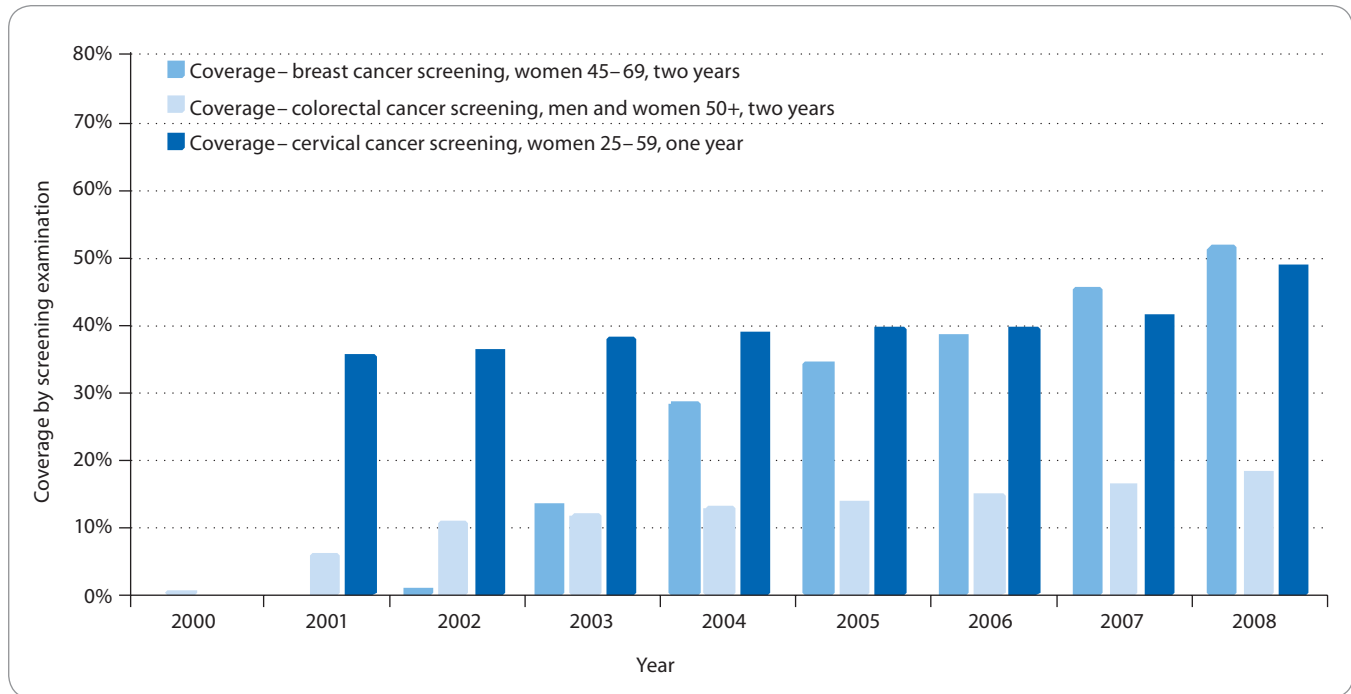


Fig. 7. Coverage of the target population by screening programmes. Sources of data: Czech Statistical Office, National Reference Centre, Breast Cancer Screening Registry.

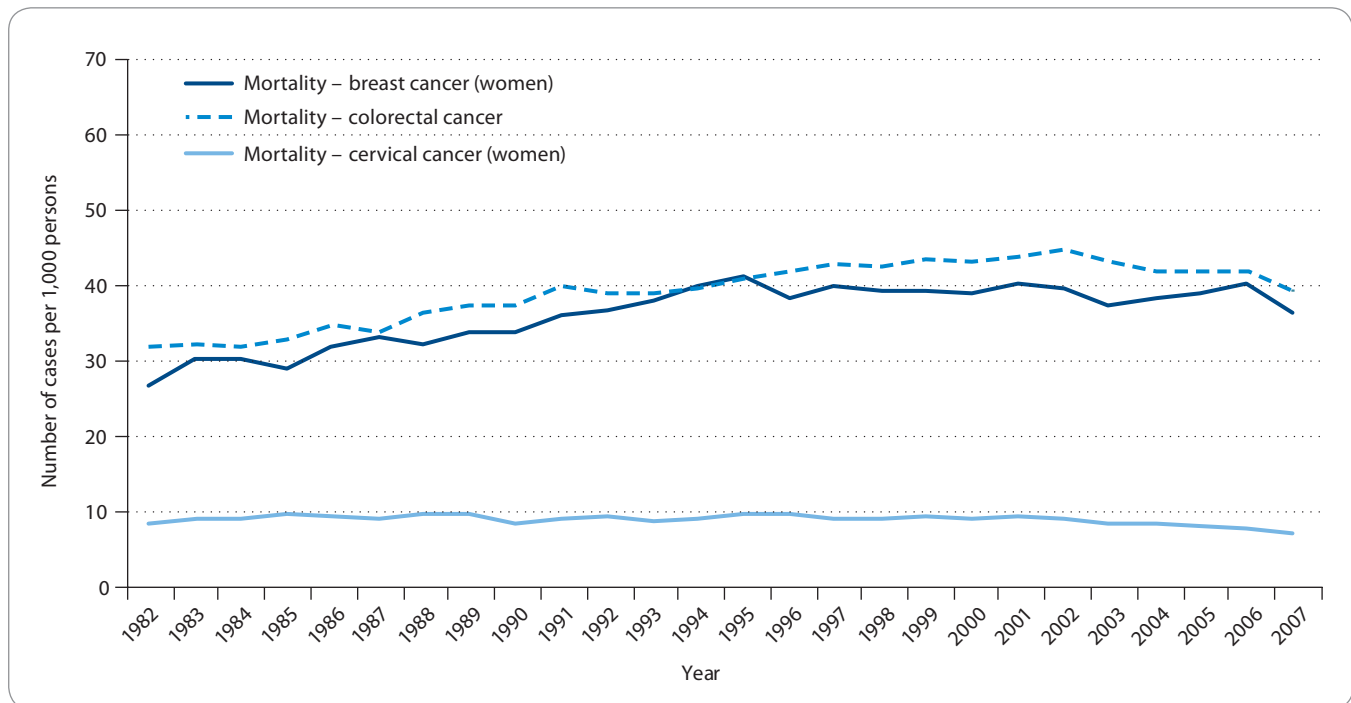


Fig. 8. Mortality of cancer diagnoses targeted by cancer screening programmes. Sources of data: Czech National Cancer Registry, Czech Statistical Office.

ber of breast cancer cases detected per 1,000 women screened) is an indirect indicator of mammography sensitivity. In 2008, 6.1 breast cancers were detected in 1,000 women initially screened.

This number decreases in women attending their subsequent screening examination: 3.7 breast cancers were found per 1,000 screened women. Over 70% of tumours detected in the screening

programme are in situ cases or invasive cases smaller than 2 cm (pT1). Further assessment rate (proportion of women undergoing additional diagnostic examination after positive result of scree-

Tab. 2. Results of breast cancer screening programme. Sources of data: Czech Statistical Office, Breast Cancer Screening Registry.

Year	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total							
Number of women screened	10,055	212,537	265,217	317,194	340,564	469,299	468,419
Coverage by examination (aged 45–69)	0.6%	13.1%	27.9%	33.8%	38.1%	44.8%	51.2%
Number of women with detected breast cancer	48	1,053	1,250	1,445	1,570	2,542	2,128
Breast cancer detection rate (per 1,000)	4.8	5.0	4.7	4.6	4.6	5.4	4.5
By tumour size							
Carcinoma in situ	7 (14.6%)	98 (9.3%)	115 (9.2%)	117 (8.1%)	152 (9.7%)	259 (10.2%)	208 (9.8%)
T1	28 (58.3%)	645 (61.3%)	768 (61.4%)	960 (66.4%)	1,026 (65.4%)	1,630 (64.1%)	1,372 (64.5%)
T2	12 (25%)	170 (16.1%)	206 (16.5%)	215 (14.9%)	198 (12.6%)	315 (12.4%)	232 (10.9%)
T3	0 (0%)	13 (1.2%)	14 (1.1%)	15 (1%)	16 (1%)	16 (0.6%)	15 (0.7%)
T4	0 (0%)	5 (0.5%)	10 (0.8%)	6 (0.4%)	6 (0.4%)	4 (0.2%)	12 (0.6%)
Neoadjuvant therapy	0 (0%)	22 (2.1%)	38 (3%)	45 (3.1%)	48 (3.1%)	72 (2.8%)	89 (4.2%)
Unknown	1 (2.1%)	100 (9.5%)	99 (7.9%)	87 (6%)	124 (7.9%)	246 (9.7%)	200 (9.4%)
Initial screening							
Number of women screened	10,055	212,514	258,635	220,897	170,717	232,509	159,273
No. of women with detected breast cancer	48	1,053	1,220	1,153	935	1,662	974
Breast cancer detection rate (per 1,000)	4.8	5.0	4.7	5.2	5.5	7.1	6.1
No. of women undergoing further assessment	1,768	46,973	56,961	44,919	33,135	39,921	30,239
Further assessment rate	17.6%	22.1%	22.0%	20.3%	19.4%	17.2%	19.0%
Subsequent screening							
Number of women screened		23	6,582	96,297	169,847	236,790	309,146
No. of women with detected breast cancer			30	292	635	880	1,154
Breast cancer detection rate (per 1,000)			4.6	3.0	3.7	3.7	3.7
No. of women undergoing further assessment			964	11,931	20,445	23,494	29,786
Further assessment rate			14.6%	12.4%	12.0%	9.9%	9.6%

ning test) is rather decreasing in initially and subsequently screened women, showing improving specificity of the screening test and therefore better efficiency of the programme; however, it still remains high compared to organised programmes abroad (Tab. 2).

Despite operation of the organized screening programme, the incidence and mortality of colorectal cancer has been very stable in recent years (Fig. 5, 8).

Reason for the lack of effect on population cancer burden is certainly a low participation of the target population at the screening examination (Fig. 7) – only 18% proportion of the target population was screened in 2007–2008. Screening colonoscopy registry, however, shows very promising development in number of screening and primary screening colonoscopies in the target population (Tab. 3). The number of men and women

undergoing colonoscopy almost doubled in 2009 compared to previous year. Caecal intubation rate constantly increases and reaches 95.6% in 2010. During period 2006–2010 (preliminary results), 12,822 patients were diagnosed with adenoma and 2,090 with colorectal cancer. One half of the adenoma patients were diagnosed and treated for advanced adenoma, which would have significant risk of progression to colo-

Tab. 3. Results of colorectal screening and primary screening colonoscopies. Source of data: Screening Colonoscopy Registry; *preliminary data.

Year	2006	2007	2008	2009	2010*	Total
Number of patients undergoing screening or primary screening colonoscopy	5,334	5,678	7,458	13,007	10,462	41,939
Number of patients with caecal intubation	4,840	5,208	6,951	12,299	9,998	39,296
Caecal intubation rate	90.7%	91.7%	93.2%	94.6%	95.6%	93.7%
Number of patients with detected adenoma	1,578	1,635	2,368	4,085	3,156	12,822
Adenoma detection rate	29.6%	28.8%	31.8%	31.4%	30.2%	30.6%
Number of patients with detected CRC	334	337	445	619	355	2,090
CRC detection rate	6.3%	5.9%	6.0%	4.8%	3.4%	5.0%

rectal cancer if untreated. About 20% of patients with colorectal cancer are diagnosed with advanced stage III–IV disease, compared to about 50% in population cancer registry. Screening programme is therefore able to detect colorectal cancer earlier or even to prevent the disease in patients through removing high-risk adenomas.

Despite the long-time utilization of preventive cervical cytology examinations, incidence and mortality of cervical cancer has not been changing in the Czech Republic. Incidence rate of approximately 20 cases per 100,000 women has been observed for almost 30 years (Fig. 5). No time trend is observable in mortality rate (Fig. 8). About 50% of the woman target population attends regular annual gynaecological check-up with collection and cytological examination of cervical smear (Fig. 7). Comprehensive results from Cervical Cancer Screening Registry on performance of screening cytology will be available at the end of 2010. Thorough monitoring will hopefully help to improve screening performance with more apparent impact on cervical cancer burden.

Discussion

The Czech Republic ranks among countries with highest cancer burden in the world. Latest IARC database [46] even shows the Czech Republic to have the highest male colorectal cancer incidence worldwide. During 1990s and 2000s, the incidence of breast and colorectal cancer was constantly increasing. Apart

from apparent ageing of the Czech population, this increase could be probably attributed to transition towards 'westernized' lifestyle, e.g. changes in reproductive behaviour (breast cancer), increased consumption of sugar, red meat or decreased physical activity (colorectal cancer) [47]. Absence of organized, population-based cervical cancer screening programme precluded significant decrease in cervical cancer incidence and mortality similar to Scandinavian countries [31,48].

System for information support was developed to facilitate monitoring of performance measures, as recommended by the EU Council [1], IARC [29,33] and the European Commission in official Guidelines [37,45]. Adhering to common definitions of process measures enables comparison to guideline targets and reports published on performance of organized screening programmes abroad (e.g. [49–51]). Similarly, the screening performance, as measured by defined indicators, is a necessary prerequisite to replicate promising results of randomized controlled trials in preventing death from cancer [52].

In addition to data based monitoring of well organized screening programmes, controlled in the network of accredited screening centres, the attendance of target population is the most important task.

To increase coverage by breast cancer screening, the pilot project for centralized invitation of non-attendees was undertaken in the Czech Republic in

2007–2008 by the General Health Insurance Company. Although the overall participation rate after invitation was rather low, this project helped the mammography coverage to exceed 50% level in 2007–2008. The coverage improved particularly in elder age groups of women and confirmed that transformation to population-based programme inviting every eligible person will be necessary to increase participation to 70% or more, as it is usual in successful programmes in western and northern Europe [49,53,54].

Women over 70 years of age were also invited during the pilot project in order to assess characteristics of screening process in this age group. High rates of detection and low further assessment rates were observed in women over 70 years of age, promising high quality and good effectiveness of performed examinations. Following progress in the Netherlands [55], where the upper age limit for invitation to breast cancer screening was set to 75 years, and in England, where women can continue to request routine mammography every three years after they reach 70 years of age, the Czech Republic has extended the upper age limit for access to screening mammography since 2010.

Not all colorectal cancer screening tests are acceptable for all men and women and it is therefore important for improving uptake to consider patients' preference [56]. Accordingly, starting in January 2009, primary screening colonoscopy and annual FOBT were offered

to the Czech target population. Improved participation could be also expected with wider use of iFOBT instead of gFOBT [57] and with involvement of gynaecologists to recruit women, starting in 2009.

Information strategy and dissemination of information on cancer risk and potential benefits of screening are equally important. As a principal source of information on breast, colorectal and cervical cancer prevention, national web portals www.mamo.cz, www.kolorektum.cz and www.cervix.cz were launched to enable communication with wide public and also health professionals offering cancer screening examinations. Combining direct invitation with mass media campaigns seems to be the most successful strategy to improve attendance in cancer screening programmes [58], celebrity promotional campaign can also help to substantially improve participation [59].

Conclusion

All three cancer screening programmes with evidence on effectiveness are available in the Czech Republic. Programmes are organized, with strictly defined screening test, interval and target population, and with nominated network of screening centres based on quality assurance. Data on screening tests and outcome diagnoses are collected in the system for information support, which thoroughly monitors the screening process and maps cancer burden and impact of the prevention. This system ensures quality comparable to clinical trials, which is necessary to achieve effectiveness observed in successful screening programmes abroad. To achieve substantial impact, significant increase in attendance is necessary. This should be facilitated by transformation to population-based programmes with centralised invitation of target population, along with effective mass-media campaigns.

Acknowledgements and funding

The authors want to thank all screening centres of the organised screening programmes, Institute for Health Informatics and Statistics (administrator of the

Czech National Cancer Registry) and public health insurance companies for devoted cooperation in system for information support.

References

1. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Official J Eur Union 2003; L 327/34: 85–89.
2. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. Eur J Cancer 2009; 45(11): 1916–1923.
3. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. BMJ 2005; 330(7485): 220.
4. Sarkeala T, Heinävaara S, Anttila A. Organised mammography screening reduces breast cancer mortality: a cohort study from Finland. Int J Cancer 2008; 122(3): 614–619.
5. Gabe R, Tryggvadóttir L, Sigfússon BF et al. A case-control study to estimate the impact of the Icelandic population-based mammography screening program on breast cancer death. Acta Radiol 2007; 48(9): 948–955.
6. Paci E, Coviello E, Miccinesi G et al. Evaluation of service mammography screening impact in Italy. The contribution of hazard analysis. Eur J Cancer 2008; 44(6): 858–865.
7. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. Lancet 2003; 361(9367): 1411–1417.
8. Asuncion EN, Moreno-Iribas C, Barcos Urriaga A et al. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. J Med Screen 2007; 14(1): 14–20.
9. SOSSEG. Reduction in breast cancer mortality from the organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(1): 45–51.
10. SOSSEG. Reduction in breast cancer mortality from the organised service screening with mammography: 2. Validation with alternative analytic methods. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(1): 52–56.
11. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE et al. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990–1998: comparison of observed with predicted mortality. BMJ 2000; 321(7262): 665–669.
12. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med 1993; 328(19): 1365–1371.
13. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996; 348(9040): 1472–1477.
14. Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet 1996; 348(9040): 1467–1471.
15. Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C et al. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. Scand J Gastroenterol 2004; 39(9): 846–851.
16. Hewitson P, Glasziou P, Watson E et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. Am J Gastroenterol 2008; 103(6): 1541–1549.
17. Mandel JS, Church TR, Bond JH et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343(22): 1603–1607.
18. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. Gut 2007; 56(2): 210–214.
19. Levi Z, Rozen P, Hazazi R et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. Ann Intern Med 2007; 146(4): 244–255.
20. Zheng S, Chen K, Liu X et al. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2003; 46(1): 51–58.
21. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. Ann Intern Med 2009; 150(1): 1–8.
22. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V et al. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. J Natl Cancer Inst 2010; 102(2): 89–95.
23. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE et al. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(7): 770–775.
24. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993; 329(27): 1977–1981.
25. Ransohoff DF. How much does colonoscopy reduce colon cancer mortality? Ann Intern Med 2009; 150(1): 50–52.
26. Brenner H, Haug U, Arndt V et al. Low risk of colorectal cancer and advanced adenomas more than 10 years after negative colonoscopy. Gastroenterology 2010; 138(3): 870–876.
27. Singh H, Turner D, Xue L et al. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. JAMA 2006; 295(20): 2366–2373.
28. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM et al. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? Gut 2006; 55(8): 1145–1150.
29. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Cervix Cancer Screening. Lyon: IARC-Press; 2005.
30. Hakama M, Räsänen-Virtanen U. Effect of a mass screening program on the risk of cervical cancer. Am J Epidemiol 1976; 103(5): 512–517.
31. Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. Lancet 1987; 1(8544): 1247–1249.
32. Nieminen P, Kallio M, Anttila A et al. Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. Int J Cancer 1999; 83(1): 55–58.
33. Vainio H, Bianchini F. Breast Cancer Screening. Lyon: IARC-Press 2002.
34. Karsa L, Anttila A, Ronco G et al. Cancer Screening in the European Union. Luxembourg: European Communities 2008.
35. Dušek L, Mužík J, Kubáček M et al. Epidemiology of Malignant Tumours in the Czech Republic 2007 [cited 2010 22 Sep]. Available from: <http://www.svod.cz/>.
36. Svobodník A, Daneš J, Skovajsová M et al. Current Results of the National Breast Cancer Screening Program in the Czech Republic. Klin Onkol 2007; 20 (Suppl 1): 161–165.
37. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the EC 2006.
38. Frič P. The use of haemoccult test in the early diagnosis of colorectal cancer – experience from six pilot studies in Czechoslovakia. In: Hardcastle JD (ed). Haemoccult screening for the early detection of colorectal cancer. Stuttgart: Schattauer 1986: 73–74.
39. Šachlová M, Novák J. Reflection about the Colorectal Carcinoma Screening Evolution. Klin Onkol 2009; 22(5): 242.

40. Zavoral M, Závada F, Frič P. Český národní program sekundární prevence kolorektálního karcinomu. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2005; 59(1): 7–10.
41. Zavoral M, Suchanek S, Závada F et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009; 15(47): 5907–5915.
42. Lieberman D. A call to action – measuring the quality of colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2588–2589.
43. Rex DK. Quality in colonoscopy: cecal intubation first, then what? *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4): 732–734.
44. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1795–1803.
45. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: European Communities 2008.
46. Ferlay J, Shin H, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10, 2010 [cited 2010 22 Sep]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
47. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44(10): 1345–1389.
48. Dušková J, Povýšil C, Juliš I et al. National Cervical Cancer Screening Program from the Pathologists' point of view. *Klin Onkol* 2006; 19(1): 33–34.
49. Sarkeala T, Anttila A, Forsman H et al. Process indicators from ten centres in the Finnish breast cancer screening programme from 1991 to 2000. *Eur J Cancer* 2004; 40(14): 2116–2125.
50. Lynge E, Olsen AH, Fracheboud J et al. Reporting of performance indicators of mammography screening in Europe. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12(3): 213–222.
51. Hofvind S, Geller B, Vacek PM et al. Using the European guidelines to evaluate the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(7): 447–455.
52. Day NE, Williams DR, Khaw KT. Breast cancer screening programmes: the development of a monitoring and evaluation system. *Br J Cancer* 1989; 59(6): 954–958.
53. Bennett RL, Blanks RG, Patnick J et al. Results from the UK NHS Breast Screening Programme 2000–2005. *J Med Screen* 2007; 14(4): 200–204.
54. Vejborg I, Olsen AH, Jensen MB et al. Early outcome of mammography screening in Copenhagen 1991–1999. *J Med Screen* 2002; 9(3): 115–119.
55. Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R et al. Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. *Int J Cancer* 2006; 118(8): 2020–2025.
56. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149(9): 627–637.
57. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P et al. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen* 2005; 12(2): 83–88.
58. Black ME, Yamada J, Mann V. A systematic literature review of the effectiveness of community-based strategies to increase cervical cancer screening. *Can J Public Health* 2002; 93(5): 386–393.
59. Cram P, Fendrick AM, Inadomi J et al. The impact of a celebrity promotional campaign on the use of colon cancer screening: the Katie Couric effect. *Arch Intern Med* 2003; 163(13): 1601–1605.

Mucoepidermoid Carcinoma of a Nasal Cavity – a Rare Tumour

Mukoepidermoidní karcinom dutiny nosní – vzácný nádor

Subramaniam V., Kumar P., Thahir M.

Department of Otorhinolaryngology, Yenepoya Medical College, Yenepoya University, Deralakatte, Mangalore, Karnataka, India

Summary

Backgrounds: Mucoepidermoid tumours arise from the ductal cells of the salivary glands, most commonly the parotid. The occurrence of these tumours in the mucus glands of the air passages is extremely rare. They are very aggressive tumours with poor prognosis. **Case:** A case of nasal mucoepidermoid carcinoma with probable origin from the middle turbinate is reported. **Conclusion:** Nasal mucoepidermoid carcinomas are extremely rare. They usually present with symptoms similar to sinusitis. When dealing with a recurrent/aggressive tumour in the ethmoids, the possibility of mucoepidermoid carcinoma can be considered in the differential diagnosis. They are aggressive tumours with a poor prognosis.

Key words

mucoepidermoid carcinoma – nasal cavity – turbinates – epistaxis

Souhrn

Východiska: Mukoepidermoidní nádory vznikají z duktálních buněk slinných žláz, nejčastěji parotis. Výskyt těchto nádorů v mukózních žlázách dýchacích cest je velmi vzácný. Jedná se o agresivní nádory se špatnou prognózou. **Případ:** Je uváděn případ mukoepidermoidního karcinomu dutiny nosní, který pravděpodobně vznikl ze střední skořepy. **Závěr:** Mukoepidermoidní karcinomy dutiny nosní jsou velmi vzácné. Obvykle mají obdobné příznaky jako sinusitida. Objeví-li se recidivující/agresivní nádor v kosti čichové, lze v diferenciální diagnostice uvažovat o možnosti mukoepidermoidního karcinomu. Jedná se o agresivní nádory se špatnou prognózou.

Klíčová slova

mukoepidermoidní karcinom – dutina nosní – střední skořepa – epistaxe

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.



Dr. Vijayalakshmi Subramaniam,
MBBS, DLO, Dip NB
Department of Otorhinolaryngology
Yenepoya Medical College
Yenepoya University Campus
Deralakatte, Mangalore 575 018
Karnataka, India
e-mail: vijisubbu@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 12. 8. 2010

Přijato/Accepted: 5. 9. 2010

Introduction

Although the existence of mucoepidermoid tumours of the salivary glands has been known since 1895, it became a well defined entity only in 1945. The original authors felt mucoepidermoid tumours could be either benign or malignant [1]. In the light of later evidence, it became evident that so-called benign tumours exhibited aggressive clinical behaviour. So the more appropriate name of mucoepidermoid carcinoma was widely accepted [2].

Mucoepidermoid tumours arise from the ductal cells of the salivary glands [3]. They represent 5–8% of all salivary gland tumours [2,4]. Of all anatomical sites, the parotid is the most common, followed by a much lower incidence in the palate [4]. Glands of similar architecture are found in the nasal cavity, paranasal sinuses, mouth and pharynx, but occurrence of this tumour in them is rare [2–4]. They have been variously reported in the nasal cavity [5], ethmoid [2,3], larynx [5], maxilla [6,7] and mandible [8]. Only a handful of such reports exist in literature. A probable origin from the middle turbinate (as in our case) has not been previously reported.

Case Report

A 48-year-old male patient presented to the outpatient department with complaints of headache, facial pain and nasal obstruction that had lasted for 10 days. Clinical examination showed a purulent discharge in the left middle meatus and pain over the left maxillary sinus. Radiological examination suggested left maxillary sinusitis. He improved with antibiotics and nasal decongestants

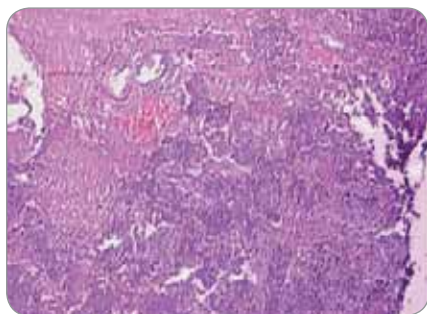


Fig. 1. Microphotograph showing mucous glands and malignant squamoid elements. H & E × 120.

but came back with complaints of increasing nasal obstruction two weeks later. Rhinoscopy showed an intranasal polypoidal mass arising from the middle meatus of the left side. The patient underwent endoscopic intranasal polypectomy. Histopathology of the excised mass was reported as a polyp lined with respiratory epithelium with dense eosinophilic infiltrate. The patient continued to be symptomatic for nasal obstruction and rhinorrhoea, which persisted despite therapy. Five months later, the patient was re-evaluated due to the development of bloodstained nasal discharge along with persistence of the previous symptoms. Examination showed a mucosa-covered swelling arising from the middle turbinate. A provisional diagnosis of a left inverted papilloma of the middle turbinate was made. He underwent repeat endoscopic removal of the intranasal mass. Histopathology showed an infiltrating neoplasm with a glandular and nest-like pattern. The glands had a signet ring cell lining with mild to moderate dysplastic nucleus. The stroma showed necrosis and inflammatory infiltrates. Stromal infiltrate showed polygo-

nal to spindle cells with hyperchromatic, anaplastic nuclei with many abnormal mitotic figures and scanty cytoplasm (Fig. 1). Histopathological features were suggestive of a high-grade mucoepidermoid carcinoma.

The patient did not appear for follow-up for six months. He presented again with a history of recurrent bouts of epistaxis and was admitted with a severe nasal bleed. Clinical examination showed a residual tumour only around the middle turbinate. CT evaluation of the Ostio Meatal Complex (OMC) showed a residual soft tissue density around the region of the left middle turbinate and the adjoining part of the septum (Fig. 2,3). The maxillary sinuses showed bilateral mucosal thickening. The rest of the nose was normal. The patient refused the option of surgery as he did not want a post-operative facial scar. Other modalities of treatment were also refused despite counselling.

He again did not appear for follow-up for 6 months till he presented with massive epistaxis, proptosis and headache. Contrast-enhanced CT scan of the OMC showed a heterogeneous enhancing

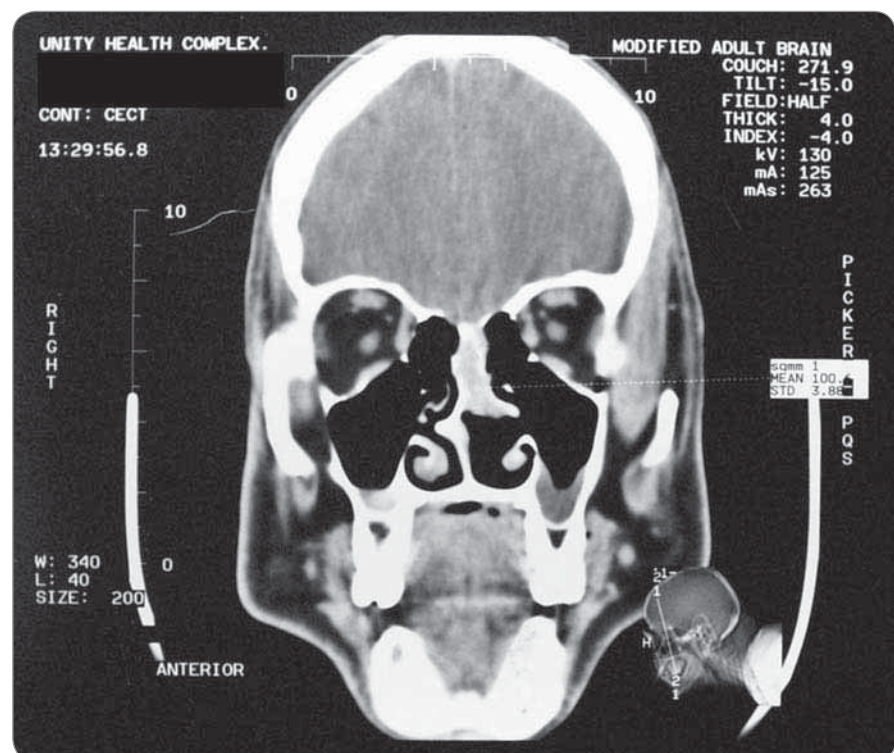


Fig. 2. CT scan showing soft tissue density medial to middle turbinate in the coronal plane.

tumour completely occupying the left nasal cavity with extension into the left frontal, ethmoidal, maxillary and sphenoid sinuses. There was an extension into the medial half of the left orbit, cribriform plate, left frontal lobe, septum, right nasal cavity, right ethmoids and the medial wall of the right orbit (Fig. 4). MRI confirmed intracranial and orbital involvement (Fig. 5). Oncological treatment was commenced with 200 cGy of radiotherapy with lateral opposed fields. After the first dose, the patient developed cerebral oedema and convulsions of a generalized tonic clonic type. He expired of cardio-respiratory failure two days later.

Discussion

Of the malignancies affecting the sinonasal region, the vast majority are squamous cell carcinomas. Malignancies of mucous gland origin constitute 4% of all tumours, of which adenoid cystic carcinoma is the most frequent [9,10].

Although mucoepidermoid carcinoma is the commonest malignant tumour in the salivary glands, the reason why the respiratory tract is immune to these tumours is unknown [11]. Fewer than 40 cases have been described to date [12]. In the sinonasal tract, it is most common in the maxilla, followed by decreasing incidence in the nose, nasopharynx and ethmoids [12].

No definite etiology/risk factors have been identified for sinonasal mucoepidermoid carcinoma. The most common symptoms are nasal obstruction and epistaxis [3,5,12]. Radiological investigations like CT and MRI are useful in detecting early tumours and possible intracranial extension.

One common feature which has been seen in previously reported data and in our case is the highly aggressive nature of the lesion. One peculiarity noted in our case was the behaviour of the tumour. The tumour was fairly quiescent for 6 months from the time of diagnosis, as was seen by the CT scan done 6 months after the diagnosis. Over the next 6 months, the tumour turned very aggressive and grew to massive proportions.

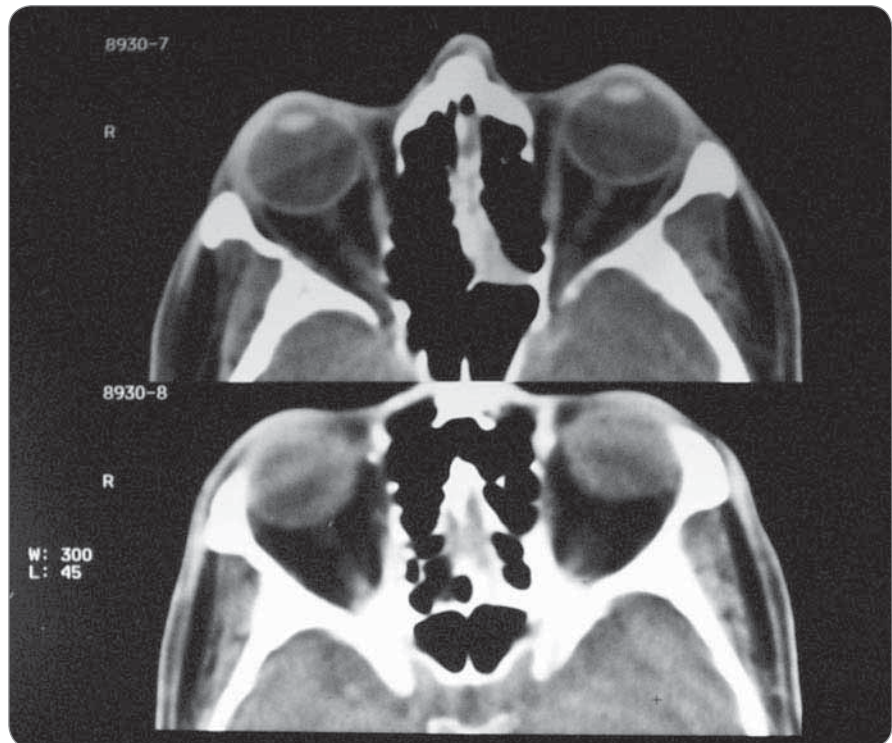


Fig. 3. CT scan showing soft tissue density medial to middle turbinate in the axial plane.

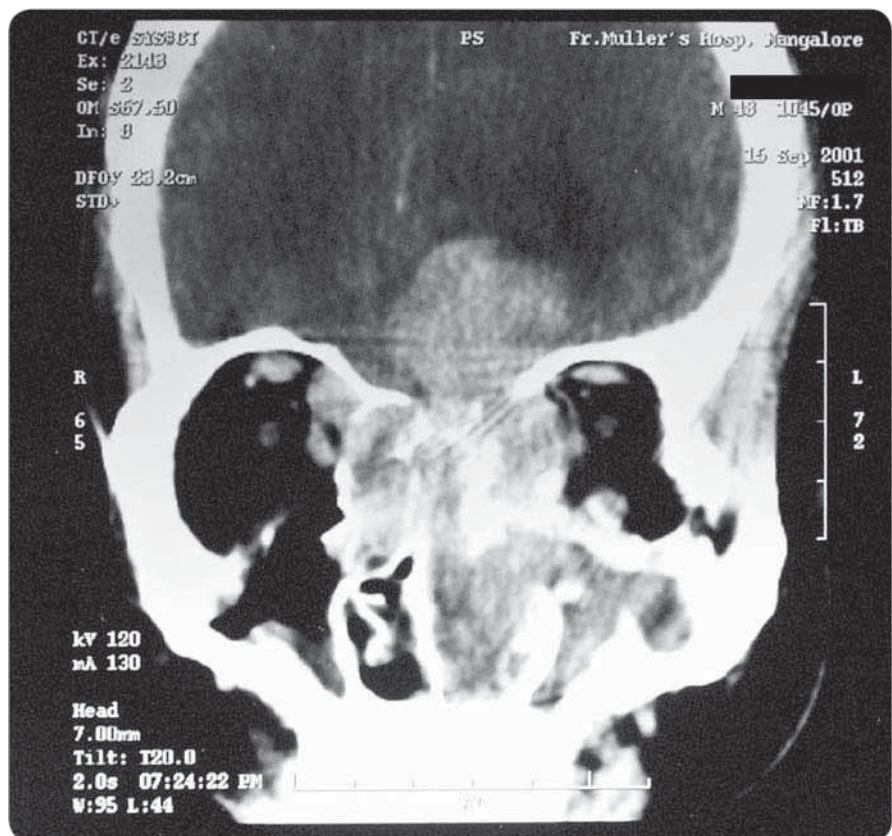


Fig. 4. Contrast-enhanced CT scan (Coronal section) showing a heterogeneous mass in the entire left nasal cavity and part of the right nasal cavity, with intracranial and orbital invasion.

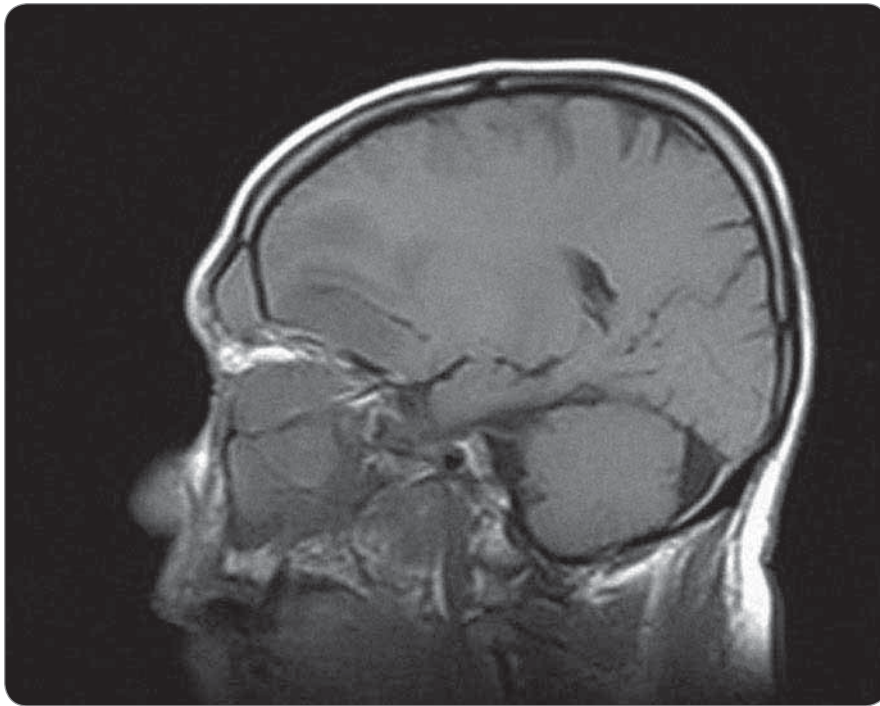


Fig. 5. MRI scan in the sagittal plane showing intranasal and intracranial spread of the tumour.

In the sinonasal region, where other pathologies are expected, mucoepidermoid carcinoma can be missed by the pathologist [2,5,13]. Extensive spread before diagnosis appears to be the rule rather than the exception [3]. An early lesion confined to the middle turbinate has not been described before, to the best of our knowledge.

The treatment depends on the tumour grade, extent of tumour invasion and the condition of the patient [12]. Low-grade tumours can be managed by surgery alone. Combined therapy with surgery and radiotherapy are needed

for intermediate and high grade ones. High-grade tumours generally indicate poor prognosis.

Even with radical attempts at treatment, recurrence is common [5,7,12] and in several cases death also [5,12]. The one previous report which did not have recurrences/death [3] failed to mention the grading of the tumour. The author may have dealt with a low-grade tumour variant. Considering the absence of a large series on this particular tumour and the rarity of its occurrence, we are still far from understanding and managing it with best results.

Conclusion

Nasal mucoepidermoid carcinomas are extremely rare. They usually present with symptoms similar to sinusitis. When dealing with a recurrent/aggressive tumour in the ethmoids, the possibility of mucoepidermoid carcinoma can be considered in the differential diagnosis. They are aggressive tumours with a poor prognosis.

References

1. Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Mucoepidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg* 1945; 122: 820–844.
2. Eneroth CM, Hjertman L, Moberger G et al. Mucoepidermoid carcinomas of the salivary glands with special reference to the possible existence of a benign variety. *Acta Otolaryngol* 1972; 73(1): 68–74.
3. John AC. Mucoepidermoid carcinoma of the ethmoid sinus. *J Laryngol Otol* 1977; 91(6): 527–533.
4. Eversole LR. Mucoepidermoid Carcinoma: Review of 815 reported cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 28: 490–495.
5. Kaznelson DJ, Shindel J. Mucoepidermoid carcinoma of the air passages: report of three cases. *Laryngoscope* 1979; 89(1): 115–121.
6. Davis JP, MacLennan KA, Schofield JB et al. Synchronous primary mucosal melanoma and mucoepidermoid carcinoma of the maxillary antrum. *J Laryngol Otol* 1991; 105(5): 370–372.
7. Ichimura K, Nozue M, Hoshino T et al. Bilateral primary malignant neoplasms of the maxillary sinus: report of a case and statistical analysis of the reports in Japan. *Laryngoscope* 1981; 91(5): 804–810.
8. Ezziás A, Sugar AW, Milling MA et al. Central mucoepidermoid carcinoma in a child. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52(5): 512–515.
9. Bhaskar SN, Bernier L. Mucoepidermoid tumors of major and minor salivary glands. Clinical features, histology, variations, natural history, and results of treatment for 144 cases. *Cancer* 1962; 15: 801–817.
10. Simpson RJ, Hoang KG, Hyams VJ et al. Mucoepidermoid carcinoma of the maxillary sinus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 99(4): 419–423.
11. Batsakis JG. Neoplasms of the minor and lesser major salivary glands. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135(2): 289–298.
12. Thomas GR, Regalado JJ, McClinton M. A rare case of mucoepidermoid carcinoma of the nasal cavity. *Ear Nose Throat J* 2002; 81(8): 519–522.
13. Ikawa T, Ohkubo Y, Kitao K et al. Mucoepidermoid carcinoma of the hard palate. *Auris Nasus Larynx* 1985; 12(2): 89–94.

Kazuistika pacientky s triple negativním karcinomem prsu, která při léčbě paklitaxelem a bevacizumabem dosáhla kompletní remise plicního, uzlinového a kostního metastatického postižení

A Case of a Patient with a Triple Negative Breast Cancer and Complete Response of Lung, Mediastinal and Skeletal Metastases after Treatment with Paclitaxel and Bevacizumab

Bravencová Z.

Klinika onkologická, FN Ostrava

Souhrn

Východiska: Metastatický karcinom prsu je nevléčitelné onemocnění, cílem léčby je prodloužení života pacientky při zachování či zlepšení jeho kvality. Tři studie fáze III (E2100, AVADO a RIBBON-1) prokázaly přínos přidání bevacizumabu ke standardní chemoterapii 1. linie. V těchto studiích bylo dosaženo zvýšení četnosti odpovědí a prodloužení přežití bez progresu. Přidání bevacizumabu nezvyšuje toxicitu chemoterapeutických režimů. Bevacizumab je od roku 2007 registrován k léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. **Případ:** Uvádíme kazuistiku naší pacientky léčené bevacizumabem, u které bylo dosaženo výborného léčebného efektu. V roce 2003 byl u tehdy 40leté pacientky diagnostikován lobulární karcinom prsu pT2pN0M0, ER negativní, PgR negativní, HER2 negativní. Byla podána adjuvantní chemoterapie FAC. Po šesti letech, v březnu 2009, došlo k relapsu onemocnění s postižením mediastinálních uzlin, plic, pleury a skeletu. V květnu 2009 byla zahájena léčba týdenním režimem paklitaxelu (ukončen v listopadu 2009) v kombinaci s bevacizumabem, který byl ukončen v dubnu 2010 po 11 měsících léčby při dosažení úplné remise, a to jak v plicích a mediastinu, tak ve skeletu. Léčba pokračuje pouze podáváním bisfosfonátu. **Závěr:** I naše zkušenost ukazuje, že bevacizumab je přínosem pro léčbu metastatického karcinomu prsu.

Klíčová slova

metastatický karcinom prsu – paklitaxel – bevacizumab

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

The author declares she has 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. Zlataše Bravencová

Klinika onkologická
FN Ostrava

17. listopadu 1790

708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: bravencova@email.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 8. 2010

Přijato/Accepted: 14. 9. 2010

Summary

Backgrounds: Metastatic breast cancer is a disease which is not curable. Thus, prolongation of survival with preserved or improved quality of life is the aim of the treatment. Three phase III studies (E2100, AVADO and RIBBON-1) showed the benefit of adding bevacizumab to the standard 1st line chemotherapy. Higher response rate and longer progression-free survival were achieved in these studies. Bevacizumab does not increase toxicity of the chemotherapy regimens. Since 2007 bevacizumab has been registered for the treatment of patients with metastatic breast cancer. **Observation:** Here we present the case of a patient in which bevacizumab treatment led to excellent results. Lobular breast cancer, pT2N0M0, ER-negative, PR-negative, HER2-negative was diagnosed in a 40-year-old woman in 2003. FAC adjuvant chemotherapy was used. Six years later, in March 2009, a relapse in mediastinal lymphatic nodes, the lungs, pleura and bones was detected. A weekly regimen of paclitaxel in combination with bevacizumab started in May 2009. Paclitaxel treatment finished in November 2009, bevacizumab continued for 11 months till April 2010, when complete remission in the lungs, mediastinum and bones was confirmed. Now only bisphosphonate is being continued. **Conclusion:** our experience also confirms the contribution of bevacizumab in the treatment of metastatic breast cancer.

Key words

metastatic breast cancer – paclitaxel – bevacizumab

Úvod

Metastatický karcinom prsu je nevléčitelné onemocnění. Cílem léčby je prodloužení života pacientky při zachování či zlepšení jeho kvality. Tři studie fáze III (E2100, AVADO a RIBBON-1) [1–3] prokázaly přínos přidání bevacizumabu ke standardní chemoterapii 1. linie. V těchto studiích bylo dosaženo zvýšení četnosti odpovědí a prodloužení přežití bez progresu. Bevacizumab je od roku 2007 registrován k léčbě nemocných s metastazujícím karcinodem prsu [4].

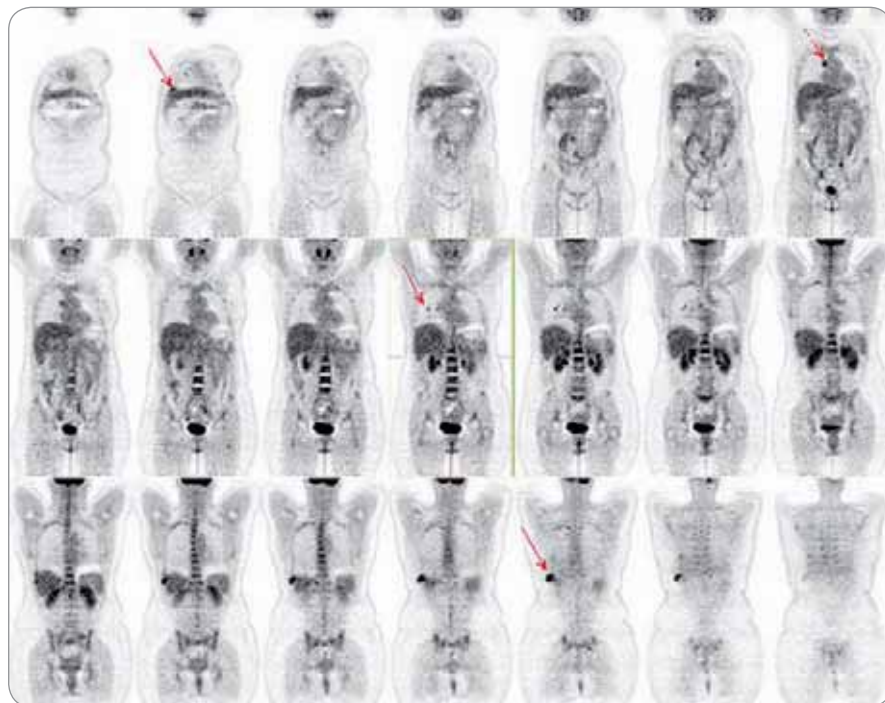
Popis případu

Uvádíme kazuistiku naší pacientky léčené bevacizumabem, u které bylo dosaženo výborného léčebného efektu.

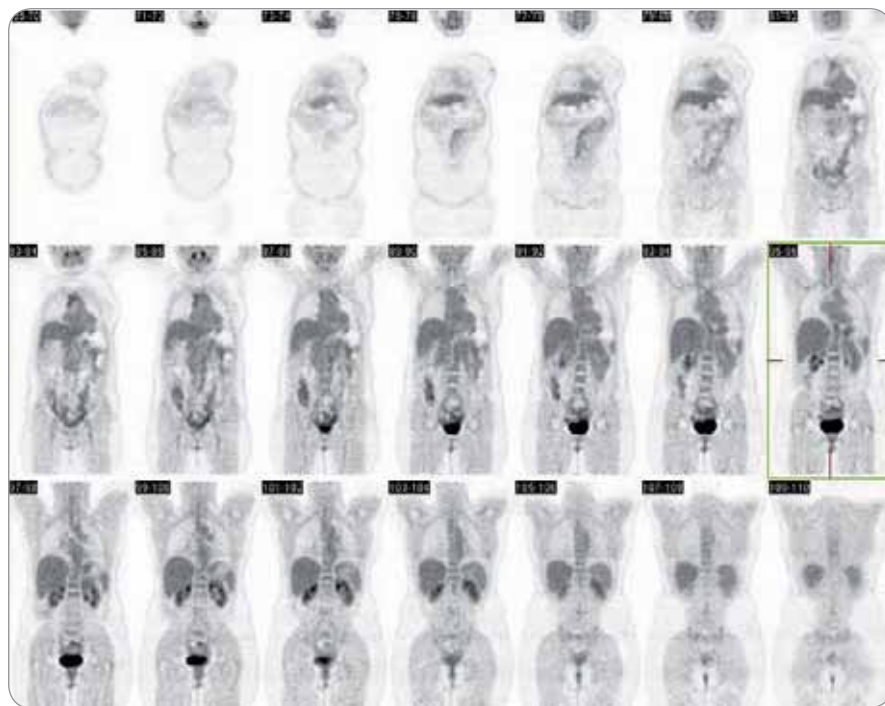
U 40leté pacientky bez závažných komorbidit, operací, úrazů a bez trvalé medikace byl v červnu 2003 diagnostikován karcinom pravého prsu. Byla jí provedena pravostranná mastektomie sec. Madden a extirpace sentinelových uzlin. Pooperačně byl nádor hodnocen jako pT2pN0M0. Histologicky byl prokázán infiltrující lobulární karcinom s nekroзами komedonového typu, s lymfangioinvasí,

triple negativní. Odstraněno osm lymfatických uzlin, všechny bez průkazu nádorových buněk. Pacientka byla indikována k adjuvantní chemoterapii FAC a následné radioterapii na oblast jizvy. V období 7/2003–11/2003 absolvovala šest sérií chemoterapie v režimu FAC. Následovala lokoregionální radioterapie na oblast jizvy a hrudní stěny po ablaci v celkové dávce 50 Gy/25 frakcí, dále byla pacientka dispenzarizována. V době stanovení diagnózy i při ukončení léčby nebyly prokázány známky generalizace nádorového onemocnění, hodnoty tumor markerů CEA a CA 15/3 se pohybovaly ve fyziologickém rozmezí.

Od října 2008 pacientka udávala bolestivost pravostranných dolních žebere. Při scintigrafii skeletu jsme zjistili zvýšenou osteoblastickou aktivitu v oblasti 9. žebra vpravo dorzálně. Nález však imponoval jako posttraumatický stav, metastatický původ byl málo pravděpodobný. RTG vyšetření žebere neprokázalo patologii. Vzhledem k progresi bolestí bylo v listopadu 2008 provedeno CT vyšetření žebere. Nález v oblasti žebra se jevil spíše jako reparační změny po fraktuře. Až v únoru 2009 byla na opakovaném CT hrudníku prokázána usurace 9. žebra vpravo v terénu patologické fraktury při meta procesu a zároveň byla zjištěna oboustranná subpleurálně uložená ložiska do 15 mm. PET/CT vyšetření v březnu 2009 stanovilo konečnou diagnózu – osteolýza 9. žebra vpravo dorzálně, vícečetná ložiska nádorové tkáně na plicích do 10 mm, další na pleuře, postižení lymfatické uzliny předního mediastina velikosti 23 × 14 mm, pravostranný fluidothorax (obr. 1). Hod-



Obr. 1. Vstupní PET/CT vyšetření. Vstupní celotělové PET/CT vyšetření zobrazilo metastatická ložiska s patologickou kumulací FDG v oblasti plic, mediastina a 9. žebra vpravo.



Obr. 2. Závěrečné PET/CT vyšetření. Závěrečné celotělové PET/CT vyšetření prokázalo kompletní remisi původního metastatického postižení.

noty tumor markerů se stále pohybovaly ve fyziologických mezích.

Léčba a její výsledky

V dubnu 2009 jsme analgeticky ozařili 9. žebro vpravo v celkové dávce 30 Gy/10 frakcích, byl nasazen bisfosfonát-ibandronát per os. Od května 2009 jsme zahájili paliativní systémovou léčbu. Bylo rozhodnuto o kombinaci chemoterapie taxanovým derivátem s biologickým preparátem bevacizumabem, v následujícím režimu byl podán paklitaxel 90 mg/m² i.v. den 1, 8, 15 v intervalu 28 dnů + bevacizumab v dávce 10 mg/kg i.v. v intervalu 14 dnů.

Po třech měsících léčby byl na kontrolním PET/CT vyšetření prokázán zřetelný efekt léčby. Ložiska v plicích vymizela, uzlina předního mediastina se zmenšila a byla metabolicky neaktivní, stále přetrvávala vyšší metabolická aktivita osteolytické metastázy v 9. žebro, přestože i jeho aktivita se snížila. Proto

jsme pokračovali v aplikaci daného režimu po dobu dalších tří měsíců. V prosinci 2009 při kontrolním PET/CT již nebyly přítomny žádné plicní či pleurální metastázy, mediastinální uzlina jevila jen nepatrně vyšší metabolickou aktivitu charakteru fibrotických změn. Ložisko v žebro prokazovalo metabolickou aktivitu na dolní hranici pásma malignity.

Vzhledem k velmi dobrému efektu léčby jsme rozhodli o jejím dalším pokračování, tentokrát jen monoterapií bevacizumabem ve stejném režimu. Podávání taxanu bylo ukončeno pro progredující projevy toxicity – artralgie, retence tekutin. Pacientka nadále medikovala perorální bisfosfonát.

V dubnu 2010 bylo provedeno další kontrolní PET/CT ke zhodnocení efektu léčby (obr. 2). Při vyšetření nebylo zjištěno žádné patologické ložisko hypermetabolizmu glukózy. Ztlustělé 9. žebro vpravo dorzálně nevykazovalo zvýšenou

metabolickou aktivitu. 11měsíční léčbou bevacizumabem v kombinaci s paklitaxelem bylo dosaženo kompletní regrese metastatických ložisek ve všech původně popisovaných lokalitách. Biologická léčba byla ukončena, pacientka nadále medikuje bisfosfonáty, klinicky je bez bolestí skeletu.

Během léčby byl pozorován nízký výskyt nežádoucích účinků. Jedenkrát jsme zaznamenali prostou leukopenii STUPNĚ 4. V dalších několika málo případech hematologickou toxicitu STUPNĚ 2, avšak vždy bez nutnosti úpravy dávky léčivých přípravků. Podávání taxanu bylo spojeno s vyšším nárůstem nezávažných artralgií, myalgií a s retencí tekutin. Od 9. měsíce léčby bevacizumabem jsme zaznamenali výskyt bílkoviny v moči 1+, od 10. měsíce léčby hypertenzi, doprovázenou otoky prstů horních končetin. Pacientce byla předepsána běžná antihypertenziva.

Závěr

Léčbou bylo dosaženo úplné odpovědi v mediastinálních uzlinách, plicích i skeletu. V souvislosti s léčbou bevacizumabem nebyly zaznamenány významné nežádoucí příhody. Přidání bevacizumabu nezvyšuje toxicitu chemoterapeutických režimů. Naše zkušenost ukazuje, že bevacizumab je přínosem pro léčbu metastatického karcinomu prsu.

Literatura

1. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 4966–4972.
2. Miles DW, Chan A, Dirix LY et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3239–3247.
3. O'Shaughnessy J, Dieras V, Glaspy J et al. Comparison of Subgroup Analyses of PFS from Three Phase III Studies of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer (MBC). *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl): 512s (Abstract 207).
4. Souhrn údajů o přípravku Avastin. www.sukl.cz

Klinický registr TARCEVA

Skříčková J.¹, Pešek M.², Zatloukal P.³, Kolek V.⁴, Salajka F.⁵, Koubková L.⁶, Krejčí J.², Tomíšková M.¹, Grygárková Y.⁴, Havel L.³, Hrnčiarik M.⁵, Skalová B.⁶, Štícha M.⁷

¹ Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF MU a FN Brno

² Klinika nemocí plicních a TBC, FN Plzeň

³ Klinika pneumologie a TBC, FN Bulovka, Praha

⁴ Klinika plicních nemocí a TBC, FN Olomouc

⁵ Plicní klinika, FN Hradec Králové

⁶ Plicní klinika FN Motol, Praha

⁷ Institut biostatistiky a analýzy LF a PřF MU, Brno

Receptor epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) je jednou z cílových struktur nádorové buňky nemalobuněčného karcinomu plic, neboť právě jeho nekontrolovatelná aktivace vede ke zvýšení proliferace nádorových buněk, inhibici apoptózy, zvýšení invazivity nádoru, aktivaci angiogeneze, metastazování a vzniku rezistence k chemoterapii i radioterapii [1,2].

Skupinou preparátů, které ovlivňují EGFR, jsou inhibitory tyrozinkinázové fosforylace v intracelulární části EGF receptoru.

Selektivním inhibitorem EGFR tyrozinkinázy je **erlotinib (Tarceva)**. Jedná se o nízkomolekulární, synteticky připravený anilinochinazolinový derivát. Silně inhibuje intracelulární fosforylaci HER1/EGFR receptoru, který je exprimován na povrchu normálních i nádorových buněk, má rovněž výrazné antiproliferační účinky, je účinný po perorálním podání a optimální dávkování u NSCLC je 150 mg denně [3].

Účinnost a bezpečnost erlotinibu u NSCLC byla potvrzena v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické studii (BR.21) u 731 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic po selhání alespoň jednoho režimu chemoterapie. U většiny pacientů byl pozorován prospěšný vliv léčby erlotinibem na dobu přežití. Dalšími subanalýzami skupin nemocných s určitými charakteristikami bylo prokázáno, že z léčby erlotinibem měly prospěch všechny léčené skupiny. Nejčastěji hlášenými ne-

žádoucími účinky u pacientů léčených erlotinibem byly vyrážka (75 %) a průjem (54%). Stupeň závažnosti byl u většiny těchto nežádoucích účinků 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Vyrážka a průjem stupně 3/4 se vyskytly u 9%, resp. 6% pacientů léčených erlotinibem a každý z těchto nežádoucích účinků byl příčinou přerušení léčby u 1% nemocných. Snížení dávky kvůli vyrážce a průjmu bylo třeba provést pouze u 6%, resp. 1% pacientů [3,4].

Erlotinib (Tarceva) je v současnosti (květen 2010) jediným inhibitorem tyrozinkinázy receptoru pro epiteliální růstový faktor (EGFR), který je v České republice registrován a kategorizován pro druhou a třetí linii léčby pokročilého

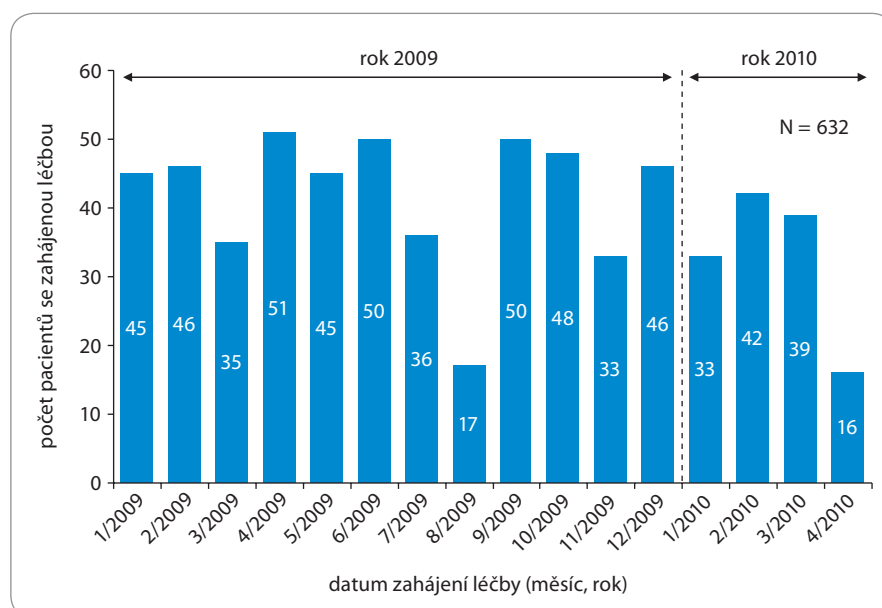


prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
Klinika nemocí plicních
a tuberkulózy
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: jskric@fnbrno.cz

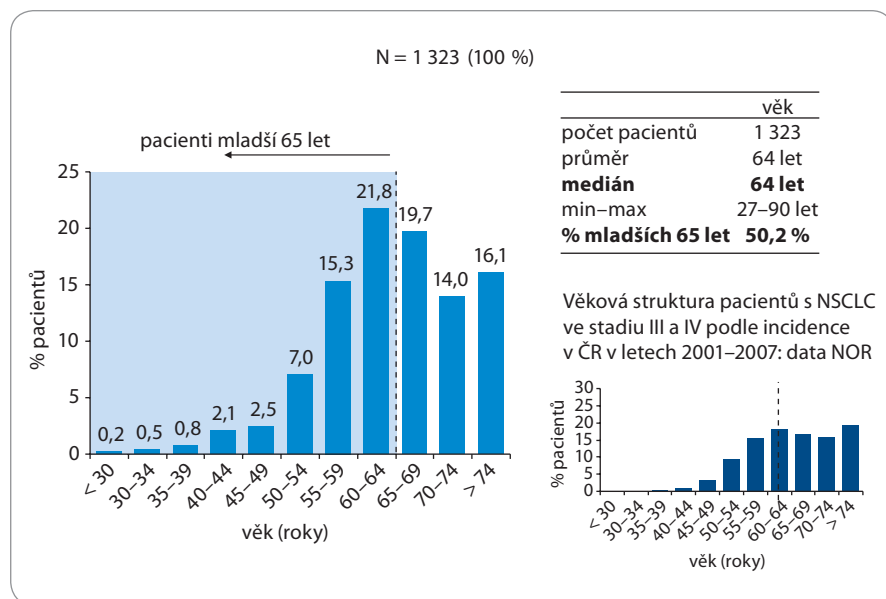
Obdrženo/Submitted: 15. 5. 2010

Přijato/Accepted: 22. 5. 2010

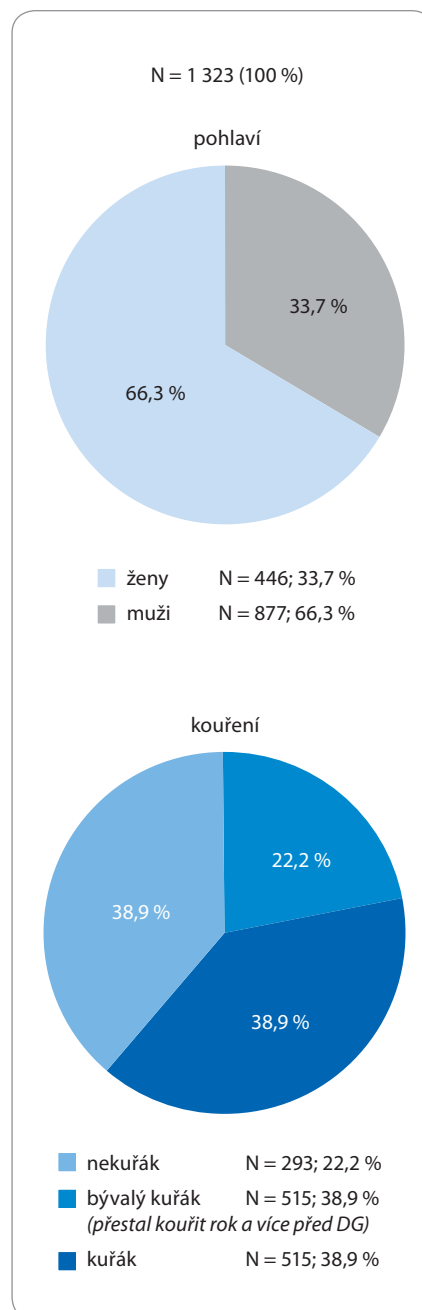
NSCLC. V České republice používáme erlotinib od konce roku 2005. Vzhledem k náročnosti léčby jsou data o léčených nemocných v České republice shromaž-



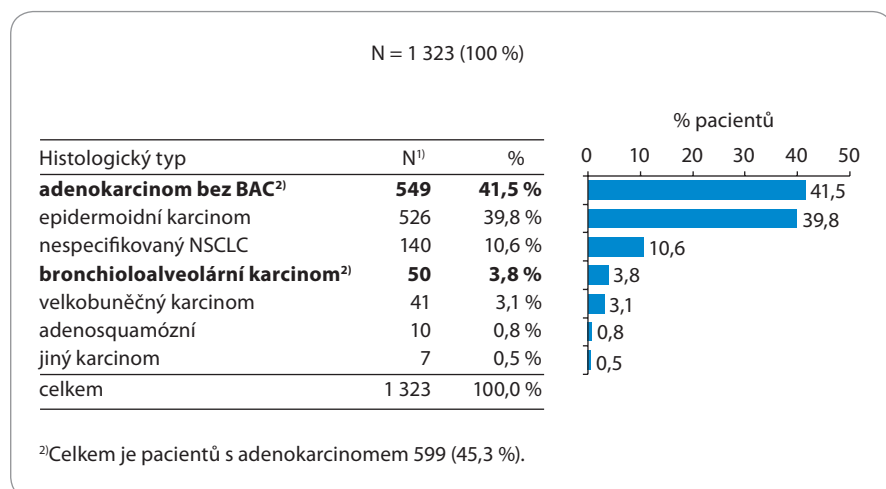
Obř. 1. Počet pacientů léčených Tarcevou – dle data zahájení léčby (rok 2009 a 2010).



Obr. 2. Zastoupení věkových kategorií (vzhledem k datu zahájení léčby).



Obr. 3. Pohlaví pacientů a kouření.



Obr. 4. Morfologická diagnóza primárního nádoru.

dřována v registru TARCEVA. Tento registr je společným projektem České pneumologické a ftizeologické společnosti, České onkologické společnosti a Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity. Registr slouží především k monitoraci spotřeby a efektivity preparátu. Údaje o nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic, kteří jsou léčeni Tarcevou, jsou ze 12 onkologických center České republiky, ale více než 90 % nemocných bylo a je léčeno v pneumoonkologických centrech.

Od roku 2005 do 30. 4. 2010 bylo do registru Tarceva zařazeno 1 582 nemocných. S úplným záznamem, který umožňuje hodnocení, je v registru 1 323 ne-

mocných. Údaje o nemocných léčených erlotinibem byly zadávány na počátku retrospektivně, ale většinou jsou zadány prospektivně.

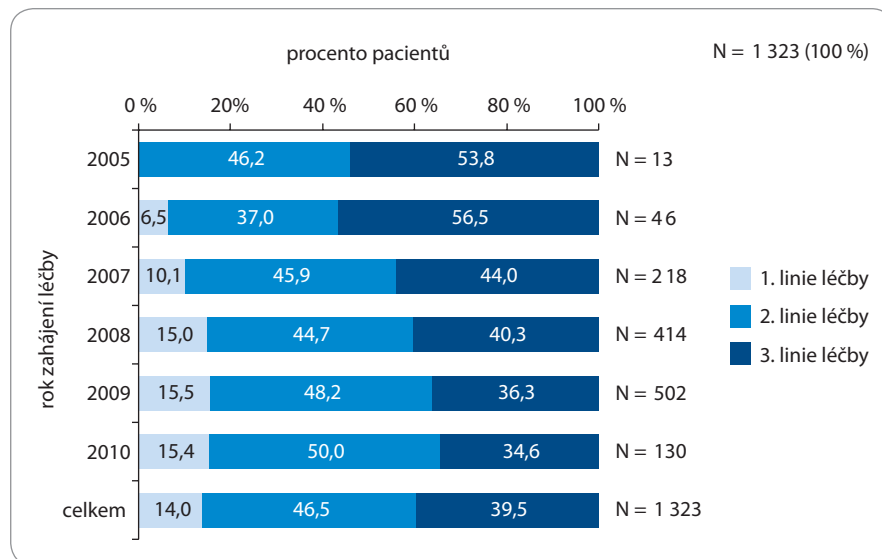
Jak se vyvíjel počet pacientů od 1. 1. 2009 do 30. 4. 2010, je patrné z obr. 1. Erlotinib byl podáván perorálně v dávce 150 mg/den do progresu nebo nepříjemné toxicity.

Medián věku nemocných zařazených do registru Tarceva je 64 let a zastoupení věkových kategorií je znázorněno na obr. 2, kde je i vidět srovnání s věkem nemocných dle záznamů v NOR (Národním onkologickém registru).

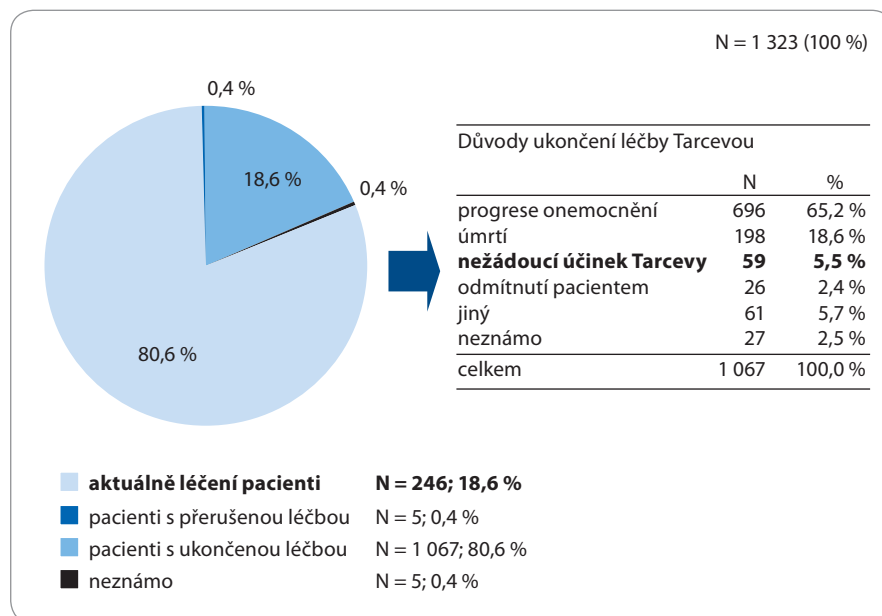
Na obr. 3 je znázorněno rozložení pohlaví. Tarcevou bylo a je léčeno 66,3 %

mužů a 33,7 % žen. Na tomto obrázku je znázorněn i kuřácký status. Většina nemocných byli a jsou současní nebo bývalí kuřáci. Přesto je poměrně vysoké i procento celoživotních nekuřáků (22,2 %).

Morfologická diagnóza primárního nádoru je uvedena v obr. 4. I když v populaci České republiky převažuje epidermoidní karcinom, k léčbě Tarcevou byli v největší počtu indikováni nemocní s adenokarcinomem (45,3 %).



Obr. 5. Linie léčby podání Tarcevy.



Obr. 6. Stav léčby Tarcevou a důvody jejího ukončení.

Vzhledem k tomu, že se jedná o léčbu perorální s minimem nežádoucích účinků, mohli být Tarcevou léčeni i nemocní s vyšším stavem výkonnosti (performance status – PS). Stav výkonnosti jako PS 0 byl hodnocen pouze u 7,9% nemocných, ale jako PS 2 u 34,6% nemocných.

Z obr. 5 je patrné, v jaké linii léčby byla Tarceva podána. Jednoznačně převažovala 2. a 3. linie léčby, ale u 14% nemocných byla vzhledem k možné toxicitě konvenční chemoterapie a špatnému žilnímu přístupu zvolena pro první linii.

O velmi dobré toleranci léčby svědčí obr. 6. Pro nežádoucí účinky léčby bylo podávání Tarcevy ukončeno pouze u 5,5% nemocných.

Z klinického Registru TARCEVA je možno samozřejmě zjistit další velmi cenné údaje, především o efektivitě léčby, času do progresu, celkovém přežití, ty však budou předmětem jiných zvláště publikovaných sdělení.

Poděkování

Autoři článku děkují za přípravu podkladů pracovníkům Institutu biostatistiky a analýz MU v Brně, zejména panu Davidu Šustrovi.

Literatura

1. Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 82(2–3): 241–250.
2. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19(3): 183–232.
3. Souhrn údajů o přípravku Tarceva, datum revize textu 1. 7. 2010.
4. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123–132.



EGFR M+

Výjimečná v 1. linii léčby pokročilého NSCLC u pacientů s EGFR M+

IRESSA® jako první a jediná cílená monoterapie prokázala významně vyšší účinnost* oproti kombinované chemoterapii v 1. linii léčby pokročilého NSCLC u pacientů s EGFR M+¹**

EGFR M+ (pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor)

* v parametru progression free survival (PFS)

** karboplatina/paclitaxel



IRESSA®
gefitinib

Zkrácená informace o přípravku IRESSA®. Léčivá látka: gefitinibum. **Indikace:** IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. **Dávkování:** Jedna 250 mg tableta jednou denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení. **Interakce:** Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu, které může být klinicky relevantní. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu, a tím snižovat účinnost přípravku IRESSA, proto by jejich podávání mělo být vyloučeno. U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení. **Zvláštní upozornění:** IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení. Kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA. Pro podávání IRESSA u dětí a adolescentů není žádná relevantní indikace. Pacienti se středně závažným až závažným poškozením jater v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (zahrnující vyrážku, akné, suchou kůži a svědění). Další hlášené nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, slabost, krvácení (např. krvácení z nosu a krev v moči), intersticiální plicní nemoc, změny jaterních parametrů (zvýšení ALT, AST a celkového bilirubinu), proteinurie a alopecie. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel registrace:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/09/526/001, EU/1/09/526/002. **Datum revize textu:** 17.9.2009. **Referenční číslo dokumentu:** 17092009API. Registrovaná ochranná známka IRESSA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2009. **Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek není v současnosti dostupný na trhu v České Republice. Úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebyla dosud stanovena.**

Reference: 1. Mok TS et al. New Engl J Med 2009;361(10):947-57

Úplnou informaci pro preskripci naleznete na adrese:

AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Smíchov Gate – Prague, Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, Tel.: 222 807 111, www.astrazeneca.cz

AstraZeneca 
ONCOLOGY

Gefitinib v monoterapii u nemocných s pokročilým NSCLC nesoucím aktivující mutaci EGFR zlepšuje významně léčebné výsledky oproti standardní chemoterapii – aktualita z klinické praxe

Zemanová M.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Léčba nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s více než 40% primárně metastazujících a dalšími 40% dříve nebo později recidivujících lokalizovaných stadií, kde medián přežití ve čtvrtém stadiu při standardní chemoterapii je přibližně 10 měsíců, patří k nejméně úspěšným kapitolám v onkologii. U většiny případů NSCLC byla zjištěna zvýšená exprese receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), což korelovalo se zvýšenou agresivitou tumoru a zhoršenou prognózou. Výzkum zaměřený na inhibici této signální trasy přinesl v průběhu 90. let do klinického zkoušení gefitinib.

Gefitinib je jedním z nízkomolekulárních inhibitorů tyrozinkinázy (TKI) receptoru pro EGF, který je dostupný pro perorální podávání ve standardní dávce 250 mg denně. Má dobrou toleranci, převažujícími nežádoucími účinky jsou kožní vyrážka a průjem, s četností toxicity stupně 3 a 4 pod 10%. Jedná se o první přípravek schválený k EGFR – cílené terapii u NSCLC, avšak průběh klinického výzkumu byl složitý. Úvodní studie fáze II prokázaly významnou protinádorovou účinnost u 12–18% neselektované populace s NSCLC a gefitinib byl schválen ke klinickému užití v roce 2002 v Japonsku a v roce 2003 v USA. Naše medicínská veřejnost měla možnost se s přípravkem seznámit v tzv. EAP programu v předregistračním podávání. Výsledky studií fáze III ale ukázaly, že podávání TKI u neselektované

populace NSCLC má limitovanou účinnost. Ve studii s akronymem ISEL [1], dostupné v roce 2004, nebyl zjištěn prospěch gefitinibu na přežití ve srovnání s podpůrnou léčbou u předléčené, převážně na léčbu refrakterní populace. Další studie fáze III neprokázala zlepšení výsledku léčby v případě přidání gefitinibu k chemoterapii v první linii [2]. V červnu 2005 byla registrace gefitinibu v USA zrušena, resp. byla omezena na nemocné, kteří pokračovali s prospěchem ve dříve zahájené terapii, a bylo pozastaveno registrační řízení v Evropě. Na podkladě analýzy podskupin v realizovaných studiích bylo zjištěno několik klinických charakteristik (asijské etnikum, nekuřáctví, ženské pohlaví, adenokarcinom), které byly významně spojeny s odpovědí na TKI EGFR. Vztah exprese EGFR a odpovědi na léčbu TKI byl nepřesvědčivý, s vyšší korelací mezi amplifikací genu pro EGFR a výsledkem. Pro další směr výzkumu bylo podstatné odhalení aktivujících mutací genu pro EGFR u pacientů s NSCLC [3]. Tyto aktivující mutace jsou s větší prevalencí přítomné u nekuřáků, žen, asijského etnika nebo pacientů s adenokarcinomem, což korespondovalo se zvýšenou účinností zjištěnou v těchto podskupinách. Nicméně prediktivní význam aktivující mutace pro účinnost TKI EGFR nebyl zpočátku zcela zřejmý, v retrospektivních analýzách byl pozorován též prognostický význam s lepším přežíváním nosi-



MUDr. Milada Zemanová

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 2

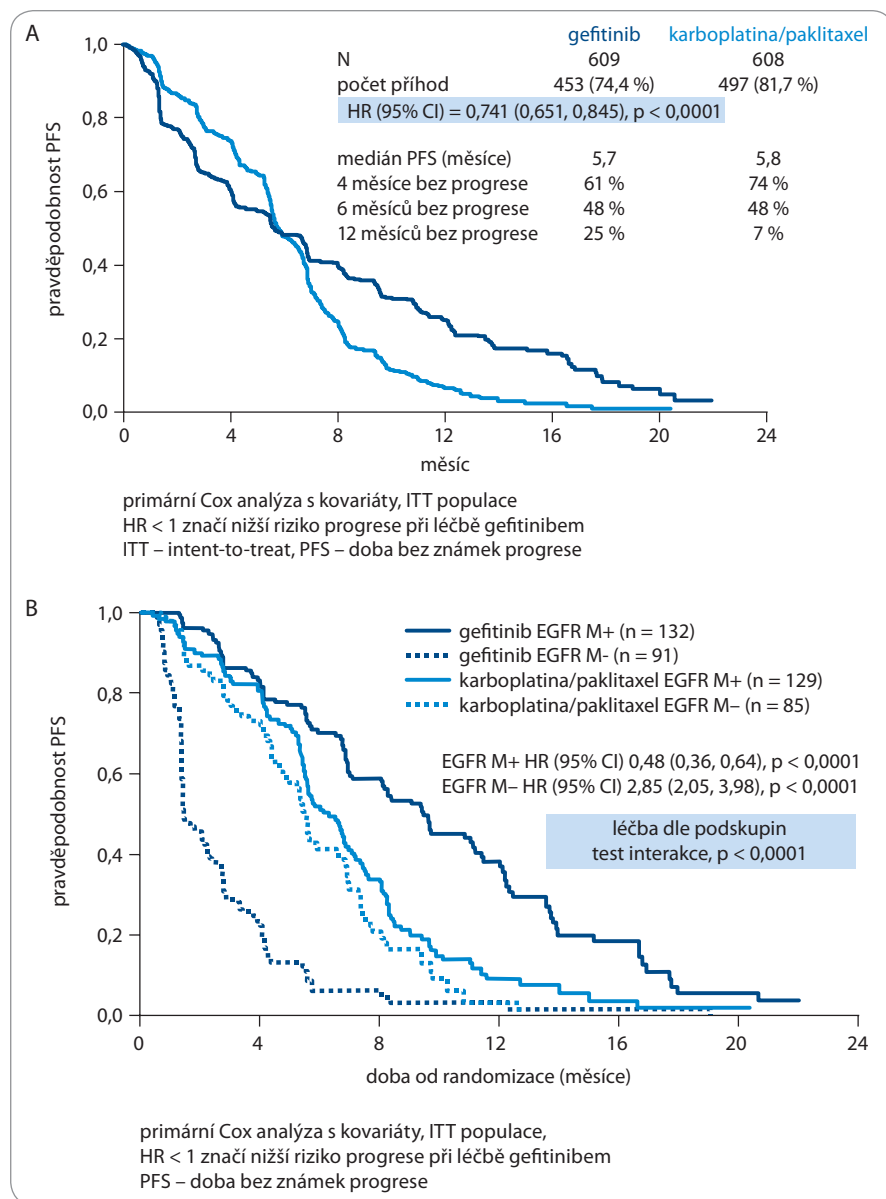
128 08 Praha 2

e-mail: milada.zemanova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 9. 2010

telů aktivujících mutací genu pro EGFR bez ohledu na druh léčby a hrála zde zřejmě roli chyba malých čísel.

S vědomím všech těchto nejasností byla v roce 2005 koncipována studie IPASS (Iressa Pan-Asia Study), do které byli zařazeni pacienti na podkladě klinické selekce (východní Asie, nekuřáci nebo slabí exkuřáci, adenokarcinom) a randomizováni k léčbě gefitinibem v monoterapii nebo chemoterapii karboplatina plus paklitaxel [4]. Tato studie splnila primární cíl prokázat lepší účinnost gefitinibu oproti chemoterapii pro přežití bez progresu (PFS – progression free survival) (HR 0,74, 95% CI 0,65–0,85, $p < 0,001$) a také četnost léčebných odpovědí byla vyšší po gefitinibu než po chemoterapii (43% vs 32%, OR 1,59, 95% CI 1,25–2,01, $p < 0,001$). Analýza účinnosti na základě stavu biomarkerů byla předem plánována a stav mutace genu pro EGFR byl znám u 437 z 1 217 zařa-



Obr. 1. Účinnost gefitinibu vs chemoterapie u populace NSCLC klinick selektované (A), a rozdělené podle přítomnosti ESFR mutace (B). Podle [4].

zených subjektů (36%). V podskupině 261 pacientů, kteří měli nádor s pozitivní EGFR aktivující mutací, bylo přežití bez progresse významně delší s gefitinibem než s chemoterapií. Naopak ve skupině 176 pacientů s nádorem s nemutovaným EGFR genem byl PFS významně delší v případě chemoterapie než léčby gefitinibem (obr.1). Prospěch léčby gefitinibem pozorovaný v celé studované populaci byl získán primárně v podskupině pacientů s EGFR mutací, s četností odpovědi na gefitinib 71,2% vs 1,1% v mutované vs nemutované podskupině. Aktivující mutace genu pro TK

EGFR byly potvrzeny jako nejsilnější prediktor léčebné účinnosti gefitinibu.

Výsledky z analýzy EGFR-pozitivní podskupiny ze studie IPASS jsou v současnosti podporovány shodným pozorováním ve dvou dalších randomizovaných studiích fáze III [5,6] u nemocných nesoucích EGFR aktivující mutaci, kdy gefitinib v první linii léčby prokázal vyšší účinnost než standardní kombinovaná chemoterapie s platinovým derivátem. V neasijské populaci je frekvence aktivujících mutací genu pro EGFR nižší než v asijské – jen přibližně 10–15%. Nicméně retrospektivní analýza studie INTEREST (docetaxel versus gefiti-

nib u předlčených NSCLC) [7] prokázala, že PFS byl významně delší po gefitinibu než po docetaxelu u neasijských pacientů s aktivující EGFR mutací. Analýzy celkového přežití v uvedených studiích budou aktualizovány, je ovšem pravděpodobné, že rozdíl bude smazán v důsledku zkříženého podání gefitinibu po progresi ve srovnávacím rameni.

Na podkladě souhrnných dat včetně výsledků studií IPASS a INTEREST byl v červnu 2009 gefitinib registrován Evropskou lékovou agenturou (EMA) pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC s aktivující mutací TK EGFR. Je to poprvé, kdy perorální léčba molekulárně cíleným prostředkem poskytuje vyšší účinnost a lepší kvalitu života než standardní kombinovaná chemoterapie v první linii léčby NSCLC. Zkušenosti s gefitinibem poskytují užitečné lekce pro budoucí vývoj produktů cílených na biomarkery: je nezbytné přesně definovat, na jakém biomarkeru je nádor závislý, jak tento biomarker měřit, a diagnostické metody musí být dostupné současně s cíleným inhibítorem. V současné době je v České republice očekáváno rozhodnutí o úhradě gefitinibu v této indikaci. Proto je důležité, aby nyní byla i v praxi zajištěna dostupnost vyšetření vzorků odebrané tkáně na přítomnost aktivujících mutací genu pro EGFR, která umožní cílené podávání inhibitorů EGFR-TK.

Literatura

1. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527–1537.
2. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-HINTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004 Mar 1; 22(5): 777–84.
3. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–500.
4. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–128.
6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–2388.
7. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809–1818.

Profesor Koutecký osmdesátiletý

Eckschlager T., Starý J.

Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha



Profesor MUDr. Josef Koutecký, DrSc., se narodil před 80 lety – 31. 8. 1930 v Praze. Zde také absolvoval Akademické gymnázium (maturoval v roce 1949) a Fakultu dětského lékařství, nyní 2. lékařskou fakultu, na které v roce 1955 promoval s vyznamenáním. Během studií se věnoval jako volontér patologii u profesora Šikla a dětské chirurgii u profesora Kafky. Po dvou letech v Novém Bydžově a Jánských Lázních, kde působil jako pediatr, byl přijat na kliniku dětské chirurgie profesora Kafky. Tam se začal setkávat s problematikou dětských nádorů a systematicky se jí začal zabývat od roku 1964. Svou cestu k dětské onkologii líčí pan profesor v rozhovoru pro internetové stránky 2. lékařské fakulty následovně: „Už na fakultě jsem pár let působil v patologicko-anatomickém ústavu báječného prof. Šikla jako pomocná vědecká síla. Ten měl, jakkoli to bude znít zvláště, rád nádory. A já jsem se tím od něho tak

trochu nakazil. Když jsem pak po promoci nastoupil na dětskou chirurgii, uvědomil jsem si, že všechny děti nemocné nádory umíraly. Také jsem tam byl nejmladší a všichni starší kolegové se už na něco specializovali, jen nádory se nezabýval nikdo. Zašel jsem tehdy za svým přednostou, profesorem Kafkou, a požádal jsem ho, zda bych se mohl této skupině onemocnění věnovat. On na to kývl.“ V roce 1971 byl jmenován ordinářem pro dětskou onkologii a v roce 1974 vedoucím stanice dětské onkologie kliniky dětské chirurgie. Z této stanice vzniklo v roce 1978 po přestěhování do FN Motol samostatné oddělení dětské onkologie, které získalo v roce 1983 statut kliniky. V roce 1987 byl profesor Koutecký prezidentem republiky jmenován prvním profesorem onkologie v Československu. V letech 1990–1999 byl předsedou České onkologické společnosti ČLS JEP. Přednostou kliniky byl do roku 2004, kdy byla Klinika dětské onkologie 2. LF UK a FN Motol sloučena s hematologickým oddělením II. dětské kliniky. Na Klinice dětské hematologie a onkologie pan profesor působí dosud, je velmi oblíbeným pedagogem – jeho přednášky patří u studentů k nejnavštěvovanějším.

Profesor Koutecký založil, vybudoval a institucionalizoval v Československu nový obor dětské onkologie. Během více než 40leté dráze dětského onkologa, vynikajícího přednášeče a neúnavného autora učebnic, monografií a odborných statí vstúpil generacím pediatrů, chirurgů, ale i laiků povědomí o příznacích dětských nádorů a nutnosti rychlého odeslání dítěte podezřelého z nádorového onemocnění přímo do centra – oddělení dětské onkologie. Byl velkým propagátorem léčby vzácných onemocnění, jakými jsou dětské



prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc.
Klinika dětské hematologie
a onkologie
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: tomas.eckschlager@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 5. 2010

nádory, v centru komplexní péče, které je schopné poskytnout pacientovi špičkovou diagnostiku a léčbu.

Je autorem 7 monografií, 3 učebnic, 2 skript, více než 300 odborných publikací a téměř 700 odborných přednášek. Za svou práci obdržel řadu ocenění. K nejvýznamnějším patří v roce 1996 prezidentem republiky V. Havlem udělené státní vyznamenání Medaile za zásluhy, které získal jako první lékař po roce 1989, a v roce 2009 udělená Národní cena nadace Česká hlava.

Kromě založení oboru dětské onkologie byl pan profesor 13 let děkanem 2. lékařské fakulty – byl prvním „porevolučním“ děkanem a 3 roky prorektorem Univerzity Karlovy. Dále je zakládajícím členem Učené společnosti ČR, jejímž předsedou byl v letech 1998–2002 a místopředsedou v letech 2002–2004. Je členem rady Národního divadla, Nadace Hollar, předsedou Nadace Národní galerie v Praze, členem České lékařské akademie. Jako děkan založil krásnou tradici Karolinských koncertů. Kromě odborných publikací je autorem slavnostních publikací Étos Hippokrates a Spondeo ac Polliceor, pohádkové knihy pro děti Vodníček Buližníček, biografie Zůstal jsem klukem. Jeho proslovy jsou

shrnuty do knižní edice Krásná setkání: I – Vernisáže (2005), II – Karolinské koncerty s Kociánovým kvartetem (2005), III – Se studenty, IV – Nejen s uměním a vědou. Zahajoval desítky výstav a koncertů, křtil knihy a hudební nosiče, ale i slony v pražské zoo.

Nás, kteří máme tu čest být jeho žáky, učil nejen dětskou onkologií a základy vědecké a pedagogické práce, ale vštěpoval nám i zásady etického přístupu k pacientům, jejich rodičům i ke kolegům a ostatnímu zdravotnickému personálu. Navíc ho můžeme vždy požádat

o radu a pomoc v odborných i osobních záležitostech.

Z toho všeho je vidět, že pan profesor Koutecký je vsutku renesanční osobností, která ovlivnila nejen rozvoj medicíny, lékařského výzkumu a vysokého školství v Česku, ale i kulturní život Prahy.

ERRATUM

Ve 4. čísle časopisu Klinická onkologie jsme omylem uvedli chybný název přehledového článku autorů: Svoboda Marek, Fabian Pavel, Slabý Ondřej, Staňková Marcela, Lakomý Radek, Němeček Radim, Vyzula Rostislav. Správný název jejich příspěvku je:

Cílená léčba bronchioloalveolárního karcinomu inhibitory tyrozinkinázové aktivity EGFR: přehled literatury a kazuistika klinicky promptní a výrazné odpovědi na léčbu erlotinibem.

Targeted Therapy with an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor in Bronchioloalveolar Carcinoma of the Lung: A Literature Review and a Case Study of Clinically Prompt and Intensive Response to Erlotinib.

Pro úplnost uvádíme i opravenou citaci článku:

Svoboda M, Fabian P, Slabý O, Staňková M, Lakomý R, Němeček R, Vyzula R. Cílená léčba bronchioloalveolárního karcinomu inhibitory tyrozinkinázové aktivity EGFR: přehled literatury a kazuistika klinicky promptní a výrazné odpovědi na léčbu erlotinibem. Klin Onkol 2010; 23(4): 224–230.

Svoboda M, Fabian P, Slabý O, Stanková M, Lakomý R, Nemecek R, Vyzula R. Targeted Therapy with an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor in Bronchioloalveolar Carcinoma of the Lung: A Literature Review and a Case Study of Clinically Prompt and Intensive Response to Erlotinib. Klin Onkol 2010; 23(4): 224–230. Czech.

Autorům se omlouváme.

HERCEPTIN® 150 mg

Základní informace o přípravku

• **Účinná látka:** trastuzumab • **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie • **Registrační číslo:** EU/1/00/145/001 • **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientů, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): **a)** v monoterapii u pacientů, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; **b)** v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; **c)** v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **d)** v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Léčba pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní). Herceptin v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-eso-fageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění. • **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myší proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii. • **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů. Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současné podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U nemocných, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevy kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokázaným prospěchem z léčby se pokračovalo v týdenní terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod. • **Klinicky významné interakce:** Studie lékových interakcí u lidí nebyly s přípravkem Herceptin prováděny. Riziko vzniku interakcí se současně užívanými přípravky proto nemůže být vyloučeno. • **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem byly příznaky spojené s podáním infuzí (obvykle po první infuzi přípravku) - hlavně horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závratě, vyrážka, astenie, dušnost; zřídka hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová tíseň, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími častějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest; průjem, nauzea, zvracení; artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zaznamenány izolované případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. U nemocných léčených přípravkem Herceptin byly zaznamenány některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva. • **Dávkování a způsob podání:** Herceptin by měl být podáván pouze nemocným s nádory se zvýšenou HER2 expresí, nebo nemocným jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 zjištěnou a vyhodnocenou odpovídající metodou. Léčba přípravkem Herceptin by měla být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie. Příslušné informace o dávkování a způsobu podání Herceptinu v monoterapii a ve výše uvedených kombinacích v nasycovacích a následujících dávkách viz platný Souhrn údajů o přípravku Herceptin. • **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce. • **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rekonstituci se sterilní vodou na injekce je rekonstituovaný roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. • **Datum poslední revize textu:** 19. 1. 2010



Herceptin®

trastuzumab

Precision • Power • Promise



Herceptin významně změnil prognózu žen s HER2 pozitivním časným i metastazujícím karcinomem prsu

HER2 testing

Herceptin představuje novou naději pro pacienty s HER2 pozitivním metastazujícím karcinomem žaludku



Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. K léčbě karcinomu prsu je léčivý přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, o úhradě k léčbě karcinomu žaludku dosud nebylo rozhodnuto. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.emea.europa.eu

mojemedicina.cz



průvodce světem
medicínských informací

MOJEMEDICÍNA! Pomáhá najít, zpracovat
a doručit potřebné informace lékařům
a pacientům.

- + Zajímají Vás novinky z odborné literatury a lékařských databází?
- + Chystáte si přednášku?
- + Nebyli jste na kongresu či jste zmeškali zajímavé sympozium?
- + Hledáte atraktivní formy vlastního sebevzdělávání?

Zkrátka, chcete VĚDĚT NĚCO NAVÍC?

Potřebné informace z oblasti onkologie, hematoonkologie, revmatologie, hepatologie a transplantační medicíny

Vám nabízíme na portálu:

www.mojemedicina.cz

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 21. 9. 2010 v Liberci

Přítomni: Vorlíček, Vyzula, Aschermannová, Fínek, Feltl, Bartoš, Petera, Cwiertka, Stáhalová

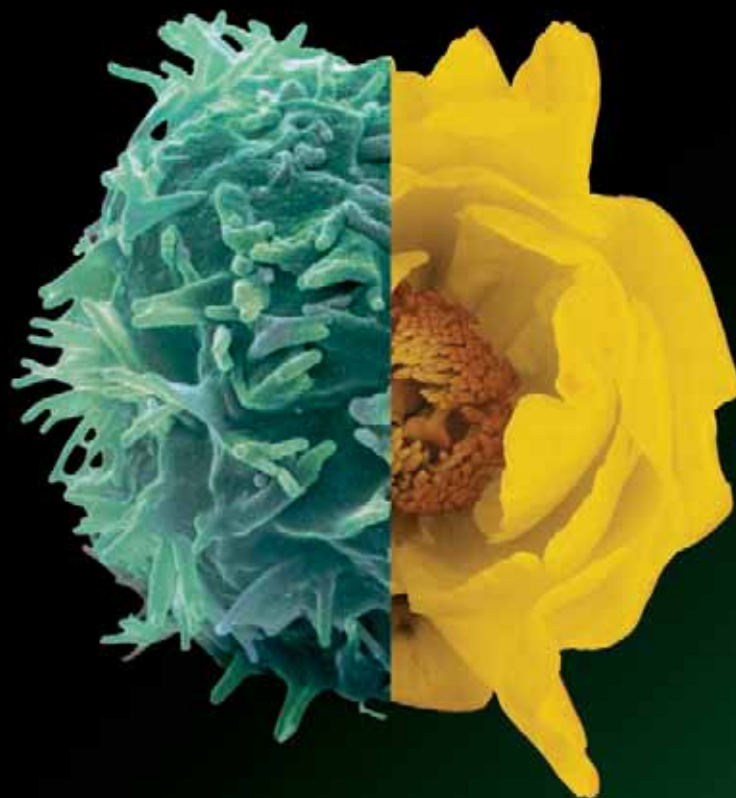
Omluveni: Žaloudík, Petruželka, Příbylová, Abrahámová

Hosté: dr. Oliverius, dr. Svoboda

Přítomné přivítal prof. Vorlíček a provedl kontrolu zápisu z minulého výboru.

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a zahájil schůzi.
2. Prim. Bartoš přivítal přítomné za pořádající pracoviště.
3. Kontrola zápisu prof. Vorlíčkem – úkoly z minulých schůzí splněny.
4. Prof. Vorlíček a prof. Vyzula referují o jednání s plátcí péče, na toto téma není nic nového, všichni členové jsou o jednání s plátcí informováni zápisy z jednání posílanými e-mailem, jednání budou pokračovat 18. 10. 2010, kdy se má uskutečnit jednání ČOS s ředitelem VZP dr. Horákem.
5. Dr. Oliverius referuje: Registr HCC, IKEM, prezentuje filozofii registru, registr běží, ale usíná. Zadávaní nemocných je honorováno, nejedná se o firemní registr, sběr dat by měl probíhat napříč všemi odbornostmi. Diskutuje prof. Vyzula, prim. Aschermannová, prim. Jelínková – kdo registr obhospodařuje, jak je zajištěna ochrana dat. Výbor ČOS bere existenci registru na vědomí.
6. Dr. Marek Svoboda – výkonný redaktor Klinické onkologie – představuje časopis a jeho rozvoj, v roce 2010 byla podána žádost o zařazení Klinické onkologie na seznam sledovaných časopisů pro výpočet IF. V letošním roce bude publikováno 600 stran časopisu. Výbor ČOS podporuje myšlenku, aby Klinická onkologie byla preferovaným časopisem pro prezentaci dat z aktivit podporovaných ČOS. Výbor upozorňuje, že je nutné podporovat citace časopisu Klinická onkologie. Prim. Cwiertka navrhuje každoročně uvádět epidemiologická data v Klinické onkologii, jak jsou na www.svod.cz. Výbor ČOS souhlasí a vyjadřuje uspokojení nad rozvojem časopisu.
7. Prof. Vorlíček navrhuje na cenu předsednictva ČLS JEP knihu doc. Duška a kolektivů Czech Cancer Care in Numbers. Výbor ČOS souhlasí.
8. Prof. Vorlíček referuje o potřebě definovat standardy onkologické péče. Komentuje prim. Feltl – standardy péče jsou užívány v místech, kde je konkurence zdravotních pojišťoven. V bývalých zemích Rakousko-uherské monarchie nemají standardy historický základ. Prim. Stáhalová – standardy nejsou problémem onkologické společnosti. Výbor ČOS souhlasí s názorem prim. Feltla.
9. Dopis od prof. Melichara – postgraduální vzdělávání. Prof. Petera doporučuje dvouměsíční stáž z klinické onkologie pro školení oboru interního lékařství. Výbor ČOS tento názor podporuje. Výbor doporučuje převést tuto aktivitu na Akreditační komisi. Návrh za výbor ČOS zpracuje prim. Cwiertka a prodiskutuje s prof. Melicharem. Bude řešeno na dalším výboru ČOS. Navrhované zkrácení doby interní praxe posoudí Internistická společnost na žádost MZ ČR.
10. Prof. Vorlíček seznámil výbor se stanoviskem ČOS ke vztahu KOC Ústí nad Labem a Radioterapií Chomutov.
11. Prof. Vorlíček referuje: Bratislavské onkologické dny začínají 23. 9. 2010, za výbor ČOS se účastní prof. Petruželka.
12. Prof. Vyzula: 5. 11. 2010 se uskuteční na MOÚ Fórum onkologů na téma predikce vs možnosti léčby. Výbor ČOS doporučuje přednést 6 příspěvků z KOC. Vedoucí KOC budou osloveni k prezentaci.
13. Dopis prof. Linharta – pozvání k aktivitě proti pasivnímu kouření – aktivita České kardiologické společnosti, výbor ČOS aktivitu podporuje a nabízí spolupráci.
14. Výbor ČOS nemá námitek proti zániku některých forem preparátu Zofran na českém trhu (sirup, čípky).
15. Stanovisko výboru ČOS k problematice homocysteinu u onkologicky nemocných vypracoval doc. Fínek a prof. Vorlíček, stanovisko na vyžádání ministra odeslali na MZ.
16. Do mezirezortní a mezioborové komise pro vzácná onemocnění byl delegován doc. Fínek, výbor ČOS souhlasí.
17. Prof. Vorlíček referuje: Kongres o kolorektálním karcinomu v Brně organizuje prof. Hep. Výbor ČOS bude spolupracovat.
18. Dne 13. 11. 2010 se koná konference o doporučených postupech v Olomouci, výbor ČOS doporučuje účast.
19. Doc. Fínek: UICC nemá jasno, zda ČOS ČLS JEP ztratil v minulosti členství v UICC, a pokud ano, tak jak. Pověřen dalším jednáním.
20. Prof. Vorlíček referuje: Národní referenční centrum – prof. Abrahámová je spoluautorkou kapitoly o karcinomu prsu a prof. Petruželka oponentem kapitoly NSCLC.
21. Schválena záštita výboru ČOS nad 1. konferencí o průlomové bolesti.
22. Schválena záštita výboru ČOS nad konferencí Nové imunoterapeutické postupy u solidních nádorů, MOÚ Brno.
23. Schválena záštita výboru ČOS nad Jihočeskými onkologickými dny 2010.

24. Konference Onkologie v gynekologii a mammologii, Brno, pořádá prim. Neumannová – hlasování o záštitě proběhlo patem, neschváleno, záštita neposkytnuta.
25. Noví členové ČOS: Ilona Zedníková, Plzeň, Petra Mikulová, Trenčín, Jaroslav Ďurčí, Praha, Lenka Šišková, Otrokovice, Zdeněk Ráčil, Brno, Petr Kozmon, Brno.
26. Různé – Doporučené postupy (Modrá kniha), prim. Jelínková se táže na potřebu vyšetřovat EGFR u CRC. Vysvětluje prof. Vyzula – EGFR má vypovídací hodnotu.
27. Prof. Vyzula – videokonference o klinických registrech se bude konat 5. 10. 2010 ve 14.30. Týkat se bude hlavně validace dat. Jsou přizváni všichni správci registrů.
28. Prof. Vorlíček: Hodnotící zprávy SÚKL – SÚKL nerespektuje naše požadavky, návrhy a stanoviska ČOS, diskuze na toto téma bude otevřena na Fóru onkologů.
29. Doc. Fínek referuje o své cestě na jednání plátců, poskytovatelů péče, regulátorů, ministerstva zdravotnictví do Varšavy – zástupcem polského MZ byla velice pozitivně hodnocena Modrá kniha ČOS.



Nově schválená
indikace: Tyverb®
nyní i v první linii

Nová možnost léčby HR-pozitivního/ErbB2-pozitivního metastatického karcinomu prsu v první linii¹

Tyverb®

lapatinib

**Inhibice receptorů uvnitř buňky
je nadějí pro život**

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: TYVERB 250 mg, potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Lapatinibum ditosylatum monohydricum v množství odpovídajícím 250 mg lapatinibu. **INDIKACE:** K léčbě pacientů s karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (ErbB2): V kombinaci s kapecitabinem k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany, a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. V kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě žen po menopauze s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii. Pacientky zařazené do registrační studie nebyly dříve léčeny trastuzumabem nebo inhibítorem aromatázy. **DÁVKOVÁNÍ:** Kombinace Tyverb/kapecitabin: Přípravek Tyverb v dávce 1250 mg (tj. 5 tablet) 1x denně. Kapecitabin v dávce 2000 mg/m²/den, ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1–14 v průběhu 21denního cyklu. Kapecitabin se užívá s jídlem nebo během 30 minut po jídle. Kombinace Tyverb/inhibitor aromatázy: Přípravek Tyverb v dávce 1500 mg denně (tj. 6 tablet) 1x denně. Dávkování letrozolu viz příslušné SPC. Léčba přípravkem Tyverb se má přerušit u pacientů s příznaky snížené ejekční frakce levé srdeční komory st.3, intersticiální plicní nemocí st.3 a u jiných toxicit od st. 2 se má také zvážit přerušit či ukončit. Opětovné nasazení viz SPC. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se doporučuje opatrnost, nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lék podáván se zvýšenou opatrností. Pokud dojde k závažným změnám jaterních funkcí, má být léčba ukončena. Podávání dětem se nedoporučuje. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku.

ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ: Hlášeny případy snížené ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je v rozmezí stanovených norm. hodnot a během léčby je třeba je kontrolovat. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s léčbou. Pozorováno prodloužení intervalu QTc. Doporučeno vyšetřit QT (EKG) před léčbou a dále sledovat. Doporučeno sledovat příznaky plicní toxicity: dušnost, kašel a horečku. Pulmonární toxicita může vést ke vzrůstu respiračního selhání. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s přípravkem Tyverb. Opatrnost je nezbytná u pacientů se středně až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Transaminázy, bilirubin a ALP mají být zhodnoceny před léčbou a dále se doporučuje kontrolovat je měsíčně nebo podle potřeby. Pacienti by měli být informováni o riziku hepatotoxicity. Hlášen byl průjem, včetně těžkého, následkem závažné dehydratace zaznamenané i u několika případů akutního renálního selhání. Doporučeno zaznamenat břišní symptomatologii před léčbou a poučit pacienty, že mají lékaře neprodleně informovat o stěžích potížích. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout podávání přípravku Tyverb se silnými inhibitory a induktory CYP3A4. S opatrností podávat se středně silně působícími inhibitory CYP3A4. Tyverb je substrátem pro Pgp a BCRP. Grapefruitová šťáva a látky zvyšující pH žaludku se nemají podávat současně s přípravkem Tyverb. Současné podání s irinotekanem (ve FOLFIRI) mělo za následek zhruba 40% nárůst AUC aktivního metabolitu irinotekanu. Při užívání přípravku Tyverb v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) je možná těžká neutropenie s průjmem. Současné podávání přípravku Tyverb s kapecitabinem, letrozolem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto látek (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Potenciální riziko pro člověka není známo. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Tyverb se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné.

Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U žen, které jsou léčeny přípravkem Tyverb, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestézie (PPE) a vyrážka, akneiformní dermatitida. Incidence PPE ve skupině užívající přípravek Tyverb s kapecitabinem podobná incidenci ve skupině se samotným kapecitabinem, dále dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, zarudnutí kůže, alopecie, pruritus, bolesti končetin, zad, nespavost, únava, astenie. Časté: snížení ejekční frakce levé srdeční komory (1%), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita, poruchy nehtů, paronychia, zácpa. Méně časté: Intersticiální plicní nemoc, epistaxe, kašel, dyspnoe. Vzácné: Hypersenzitivní reakce, anafylaxe. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor tyrozinkinázových receptorů ErbB1 a ErbB2. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** Krabička 70 tbl. v blistru po 10 tbl. Vícečetné balení 140 tbl. s obsahem 2 balení o 70 tbl. Krabička 84 tbl. po 12 tbl. v jednom blistru. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. Č.:** EU/1/07/440/001-003. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 17. 6. 2010. **DOSTUPNOST:** Lék je vázán na lékařský předpis, v kombinaci s kapecitabinem je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V kombinaci s letrozolem není léčba z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud hrazena. Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1.8. 2010. **GlaxoSmithKline s.r.o.,** Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Tel: 222 001 111, fax 222 001 444, e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.gsk.cz, www.GSKOncology.com

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Tyverb®, GlaxoSmithKline, 2010

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
MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Olga Babušíková, DrSc., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, CSc., Brno
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
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. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičiová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Nová Ves pod Pleší
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., Brno
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha

doc. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
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
RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2010

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495 X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.mou.cz.

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Medica Healthworld, a.s., ve spolupráci s Ambit Media, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno, tel./fax: +420 533 337 340/312.

Odpovědná redaktorka: Ambit Media, a.s. – Mgr. Jana Lounová, e-mail: jana.lounova@ambitmedia.cz.

Grafická úprava: Medica Healthworld, a.s. – Karel Zlevor. Jazyková korektorka: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2010 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: Pavla Hrouzková, e-mail: pavla.hrouzkova@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:

Mgr. Dana Stripaiiová, e-mail: dana.stripaiiova@ambitmedia.cz, tel.: 725 778 001.

Rukopisy zasílejte na adresu:

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.

Biologická léčba solidních nádorů je standardní součástí léčebných postupů

	tyče	severočeské město	SPZ Staré Lubovně	přítel Jerryho		horní část místnosti	skelet	chem. zn. lawrencia	druh pštrosa	juviové ořechy		česka	dravý pták	část Venezuely
návštěvník					podzemní místnost						mez. kód Polska			
norské město					český boxer značka kosmetiky						druh papouška domácky Eliška			
francouzský určitý člen			planeta pohlavní buňka živočichů					močovod odřikavý člověk						
elektro-kardiogram				obuv piano pianissimo					dědičný základ znaku zhotovit na stavu					
	úskoky	iniciály fotbalisty Panenky balkánská dutá míra		tajenka jméno fenky						chem. zn. hliníku plošná míra			větší obytný dům	jemenský přístav
svítidlo					spisy řecká bohyň úsvitu						druh pepře zběhovec			
nedůvěra						majíci barvu surového hedvábí zkr. registr. tuny						gen iniciály režiséra Lipského		
německy „mrtvý“				slovensky „dort“						struma				
jméno herečky Janžurové				radioaktivní prvek						sarmat				

Avastin (bevacizumab) je léčivý přípravek k biologické léčbě nemocných s metastazujícím karcinomem (viz tajenka).

Indikace Avastinu je soustředěna do Komplexních onkologických center. Jejich seznam a kontaktní údaje jsou k dispozici na www.linkos.cz a www.onconet.cz



Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Schválené indikace pro použití:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. 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. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látku produkovanou ovariálními buňkami čínských křeček 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 antikoagulantů 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. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje u klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (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. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nauzea a jinak nespecifikované bolesti. **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

podávána během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus u nitrožilní injekci nebo bolusovou injekcí. 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. **Dostupná balení přípravku:** 1x 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentráte pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 6. 7. 2010. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic a karcinom ledviny – přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). **Další informace** o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

nová hvězda na onkologickém trhu



GENERICKÁ CYTOSTATIKA OD ORIGINÁLNÍ SPOLEČNOSTI

Fresenius Kabi s.r.o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5
Tel.: +420 225 270 111, fax: +420 225 270 562
www.fresenius-kabi.cz



**FRESENIUS
KABI**