

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Pozitronová emisní tomografie v diagnostice a sledování pacientů s ne seminomovými germinálními nádory

Recent Patterns in Stomach Cancer Descriptive Epidemiology in the Slovak Republic with Reference to International Comparisons

Neskoré následky u pacientov liečených alogénnou transplantáciou kmeňových krvotvorných buniek



Time for CAELYX®

CAELYX®
(pegylovaný lipozomální doxorubicin)

Time for the important things

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název přípravku: Caelyx, 2 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. **Účinná látka:** Jeden ml přípravku Caelyx obsahuje 2 mg doxorubicinu hydrochloridu v pegylované lipozomální lékové formě. **Indikace:** Jako monoterapie u pacientů s metastázujícím karcinomem prsu, u kterých je zvýšené kardiální riziko. K léčbě pokročilého ovariálního karcinomu u žen, u kterých chemoterapie přípravky na bázi platiny selhala jako léčba první volby. V kombinaci s bortezomibem k léčbě progredujícího mnohočetného myelomu u pacientů, kteří byli dříve už alespoň jednou léčeni a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo pro ni nejsou vhodní. Pro léčbu Kaposiho sarkomu (KS) sdruženého s AIDS u pacientů s nízkým počtem CD₄ (< 200 CD₄ lymfocytů/mm³) a s rozsáhlým mukokutánním nebo viscerálním postižením. **Dávkování a způsob podání:** Podávat pod dohledem kvalifikovaného onkologa. Nesmí se užívat střídavě s jinými lékovými formami doxorubicinu-hydrochloridu. **Karcinom prsu/Ovariální karcinom:** Caelyx je podáván intravenózně v dávce 50 mg/m² jednou za 4 týdny tak dlouho, dokud nemoc neprogreduje a léčba je pacientem stále tolerována. **Mnohočetný myelom:** Caelyx se podává v dávce 30 mg/m² 4. den 3týdenního léčebného režimu bortezomibu ve formě 1 hodinu trvající infuze podané bezprostředně po infuzi s bortezomibem. Léčebný režim bortezomibu se skládá z dávek 1,3 mg/m² podávaných 1., 4., 8. a 11. den každé tři týdny. Pro dávky < 90 mg: Caelyx se zředí v 250 ml 5 % (50 mg/ml) roztoku glukosy na infuzi. Pro dávky ≥ 90 mg: Caelyx se zředí v 500 ml 5 % (50 mg/ml) roztoku glukosy na infuzi. **KS sdružený s AIDS:** Caelyx se podává nitrožilně v dávce 20 mg/m² každé dva až tři týdny. Je třeba se vyvarovat intervalů kratších než 10 dnů, neboť při nich nelze vyloučit kumulaci léku a zvýšenou toxicitu. **Pro všechny pacienty:** Pokud se u pacienta objeví časně symptomy nebo známky reakce na infuzi (viz body 4.4 a 4.8), okamžitě se infuze přeruší, podá se vhodná premedikace (antihistaminika a/nebo krátce působící kortikosteroidy) a znovu se začne infuze pomalejší rychlostí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění:** **Srdeční toxicita:** Doporučuje se, aby všichni pacienti léčení přípravkem Caelyx byli rutinně vyšetřováni elektrokardiograficky. Specifičtějšími metodami k monitorování a hodnocení srdečních funkcí než v porovnání s EKG záznamem je hodnocení ejekční frakce levé komory pomocí ECHO, anebo lépe pomocí Multigatové Angiografie (MUGA). Tato vyšetření musí být prováděna rutinně před zahájením léčby přípravkem Caelyx a pravidelně opakována v průběhu léčby. Hodnocení funkce levé komory je třeba považovat za mandatorní před každou další aplikací přípravku Caelyx, pokud by byla překročena kumulativní dávka antracyklinu 450 mg/m². Pacientům se srdečním onemocněním vyžadujícím terapii se podává přípravek Caelyx pouze tehdy, když očekávaný prospěch převáží rizika pacienta. S opatrností je třeba podávat přípravek Caelyx u pacientů se srdeční dysfunkcí. S opatrností musí být sledováni pacienti, kteří byli léčeni jinými antracykliny. Do celkové dávky doxorubicinu-hydrochloridu je třeba vzít v úvahu rovněž jakoukoli dřívější (nebo současně probíhající) terapii s kardiotoxickými léčivy. Myelosuprese, reakce sdružené s infuzí, pacienti s diabetem. Součástí SPC je redukce dávek k zvládnutí nežádoucích účinků, jako palmární-plantární erythrodysesthesie (PPE), stomatitida, hematologická toxicita. **Těhotenství:** Doxorubicin-hydrochlorid podávaný v průběhu těhotenství je podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Proto by přípravek Caelyx neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. **Kojení:** Není známo, zda je Caelyx vylučován do mateřského mléka. Protože mnohá léčiva, včetně antracyklinů, jsou vylučována do mateřského mléka a vzhledem k potenciální možnosti závažných nežádoucích reakcí u kojených dětí, musí proto matky přerušit kojení před zahájením léčby přípravkem Caelyx. Odborníci doporučují, aby HIV infikované ženy za žádných okolností nekojily své děti, a tak zabránily přenosu viru HIV. **Pacienti s porušenou funkcí jater:** dávkování přípravku Caelyx u pacientů s porušenou funkcí jater by mělo být redukováno. **Pacienti s porušenou funkcí ledvin:** Vzhledem k tomu, že je doxorubicin metabolizován v játrech a vylučován žlučí, úprava dávkování by neměla být vyžadována. **Pediatrickí pacienti:** Zkušenosti s podáváním u dětí jsou omezené. Podávání přípravku Caelyx dětem do 18 let se nedoporučuje. **Starší pacienti:** Populační analýzy ukázaly, že věk v sledovaném rozmezí (21–75 let) významně nemění farmakokinetiku přípravku Caelyx. **Nežádoucí účinky:** palmární-plantární erythrodysesthesie (PPE), stomatitida, mukositida, nevolnost, průjem, neutropenie, trombocytopenie, zvracení, únava, zácpa, alopecie. **Interakce:** Až dosud nebyly prováděny žádné formální studie lékových interakcí léčivého přípravku Caelyx. Opatrnosti je třeba při užití léčivých přípravků, u nichž jsou známy interakce se standardním doxorubicin-hydrochloridem. Přípravek Caelyx může, stejně jako ostatní přípravky na bázi doxorubicinu-hydrochloridu, potencovat toxické účinky ostatních protinádorových přípravků. Je nutná opatrnost při podávání jakýchkoliv jiných cytotoxických přípravků, zejména myelotoxické přípravky současně. **Předávkování:** Akutní předávkování doxorubicin-hydrochloridem zhoršuje toxické účinky mukositidy, leukopenie a trombocytopenie. Léčba akutního předávkování u pacientů se závažnou myelosupresí spočívá v hospitalizaci, podávání antibiotik, transfúzí trombocytů a granulocytů a symptomatické terapii mukositidy. **Balení:** 1 lahvička – 10 ml (20 mg). **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/96/011/001. **Datum poslední revize textu:** 11/2010. **Způsob výdeje:** Vázan na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazen z prostředků zdravotního pojištění.

Podrobné informace v Souhrnu údajů o přípravku, v příbalové informaci nebo na uvedené adrese: Janssen-Cilag s. r. o. Karla Engliš 3201/6, 150 00 Praha 5.

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

Pozitronová emisní tomografie v diagnostice a sledování pacientů s ne seminomovými germinálními nádory 413

Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Patients with Nonseminomatous Germ Cell Tumours
Büchler T., Šimonová K., Fencel P., Abrahámová J.

Plazminogen aktivátor systém a jeho klinický význam u pacientů s nádorovým onemocněním 418

Plasminogen Activator System and its Clinical Significance in Patients with a Malignant Disease
Halámková J., Kiss I., Tomášek J., Pavlovský Z., Čech Z., Tuček Š., Hanáková L., Moulis M., Penka M.

Castlemanova choroba 424

Castleman Disease
Szturz P., Moulis M., Adam Z., Šlaisová R., Koukalová R., Řehák Z., Volfová P., Hájek R., Mayer J.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Predictive Values of the Ultrasound Parameters, CA-125 and Risk of Malignancy Index in Patients with Ovarian Cancer 435

Prediktivní hodnota ultrazvukových parametrů, CA-125 a indexu rizika malignity u pacientek s karcinomem ovarií
Antovska S. V., Bashevska N., Aleksioska N.

Naše päťročné výsledky *in vitro* testovania chemorezistencie u onkologických pacientov 443

Five Year-Results of Chemoresistance Testing in Cancer Patients
Hatók J., Matáková T., Jurečeková J., Chudej J., Chudý P., Huľo E., Dzian A., Strelka Ľ., Dobrota D., Račay P.

Recent Patterns in Stomach Cancer Descriptive Epidemiology in the Slovak Republic with Reference to International Comparisons 447

Aktuálne charakteristiky deskriptívnej epidemiológie nádorov žalúdka v Slovenskej republike v kontexte medzinárodného porovnania
Ondrusova M., Ondrus D.

Neskoré následky u pacientov liečených alogénnou transplantáciou kmeňových krvotvorných buniek 453

The Late Effects in Patients Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation
Roziaková Ľ., Bojtárová E., Mistrík M., Mladosičová B.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Long Term Follow up of Eosinophilic Granuloma of the Rib 460

Dlouhodobé sledování pacienta s eozinofilním granulomem žebra
Ioannidis O., Sekouli A., Paraskevas G., Chatzopoulos S., Kotronis A., Papadimitriou N., Konstantara A., Makrantonakis A., Kakoutis E.

Použití chemoterapie v kombinaci s cílenou biologickou léčbou u diseminovaného kolorektálního karcinomu: kazuistika dlouhodobé a výrazné klinické odpovědi	465
The Role of Chemotherapy and Targeted antiVEGF- and antiEGFR-Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: a Case Report of Long-Term and Intensive Response Němeček R., Vyzula R.	
AKTUALITY Z REGISTRŮ REPORTS FROM CLINICAL REGISTRIES	
Lékový registr – trabectedin	470
Trabectedin Registry Kubáčková K., Fínek J., Vyzula R., Zvaríková M., Vočka M., Batko S., Dreslerová J., Lazarov P. P., Lysý M., Ptáčková Z., Benešová V., Bortlíček Z., Kandrnl V.	
AKTUALITY V ONKOLOGII ONCOLOGY HIGHLIGHTS	
Aktuality v onkologii	475
Zvaríková M.	
DOPIS REDAKCI LETTER TO THE EDITOR	
HER2 positive T1N0M0 tumours: Time for a change?	478
HER2 pozitivní T1N0M0 tumor: Čas pro změnu? Rovere R. K., dos Santos Borges G.	
ZPRÁVY Z ODBORNÝCH AKCÍ SYMPOSIUM REPORTS	
Nový způsob smýšlení o rakovině (Poznámky k ESMO 2011)	480
Prošvic P., Prošvicová J.	
INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI SOCIETY NEWS	482



**VÍME,
JAK ŘEŠIT RIZIKA
VAŠÍ PRÁCE**

EXKLUZIVNÍ PARTNER


 POJIŠTĚNÍ ODPOVĚDNOSTI ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ
RESPENSIO
 POJIŠTĚNÍ MAJETKU ZDRAVOTNICKÝCH ZAŘÍZENÍ
POSSESIO
 SOUBOR PRIVÁTNÍCH POJIŠTĚNÍ
ASSECURIO

PŘESEKNUTÍ VODOVODNÍHO POTRUBÍ NEMUSÍ MÍT
**FATÁLNÍ NÁSLEDKY
PŘEŘÍZNUTÍ ŽÍLY**
UŽ ALE ANO...


1. lékařská pojišťovna
www.lekarskapojistovaci.cz tel. +420 533 337 350

První cílená léčba, která v I. linii terapie mCRC*:

- má prokázaný prediktivní faktor^{1,2}
- významně zvyšuje celkové přežití i dobu do progresu³

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. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu nebo FOLFOX4 a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. **Kontraindikace:** U pacientů se známou závažnou přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** Hypersenzitivní reakce: Mírné až středně závažné reakce zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám 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. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukosidita, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychie). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka – noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 10/2011. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC) v první linii v kombinaci s režimem FOLFIRI a FOLFOX4. V léčbě druhé linie mCRC v kombinaci s irinotekanem po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan nebo oxaliplatinu; v monoterapii, pokud nelze kombinovat s irinotekanem. V léčbě třetí a dalších linií mCRC v monoterapii, pokud nebyl cetuximab použit v předcházející léčbě. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

*) v kombinaci se standardní chemoterapií (FOLFIRI, FOLFOX4) u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) a nemutovanou formou proto-onkogenu KRAS.

Reference:

1. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2008 vol. 26 no. 15_suppl.2
2. Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2008 vol. 26 no. 15_suppl.4000
3. Bokemeyer, C. et al., J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3506)

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4

Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307, erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

Tarceva = pokrok v léčbě NSCLC
Tarceva + gemcitabin = pokrok v 1. linii léčby karcinomu pankreatu

1 tableta denně prokazatelně prodlužuje život Vašich nemocných

 **Tarceva®**
erlotinib



**Více informací o Tarcevě
naleznete na**

www.tarceva.cz

Tarceva® 100 mg potahované tablety, Tarceva® 150 mg potahované tablety - Základní informace o přípravcích

Léčivá látka: erlotinibum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/05/311/001, EU/1/05/311/002 a EU/1/05/311/003. **Schválené indikace pro použití:** Prvoliniová léčba pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivujícími mutacemi EGFR. V monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou. Léčba pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. V kombinaci s gemcitabinem k léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Při předepisování je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím. Pokud se u nemocných s karcinomem pankreatu do 4-8 týdnů neobjeví vyrážka, je nutno znovu zvážít další léčbu. **Kontraindikace:** Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. **Zvláštní upozornění:** Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření (možné snížení plazmatických koncentrací erlotinibu). Při akutním výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů (např. dyspnoe, kašel a horečka), by terapie přípravkem měla být přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc nebo ulcerativní keratitida je třeba podávání přípravku přerušit nebo ukončit. Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalcémie a renálního selhání jako následek těžké dehydratace, především u pacientů současně léčených chemoterapií. Zvýšené riziko vzniku perforace gastrointestinálního traktu u pacientů, kteří současně užívají anti-angiogenní léčivé přípravky, kortikosteroidy, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky a/nebo chemoterapii s taxany, nebo kteří mají anamnézu peptického vředu nebo divertikulózy. Vzácně byly hlášeny případy jaterního selhání; bulosní, puchýřnaté nebo exfoliativní kožní změny; oční poruchy (ve výjimečných případech případy perforace nebo ulcerace rohovky). Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. **Klinicky významné interakce:** Při kombinování erlotinibu se substráty CYP3A4 je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Neměla by se užívat kombinace erlotinibu s inhibitory protonové pumpy, s H₂ antagonisty a antacidy. Tablety obsahují laktózu a neměly by být podávány pacientům s dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, Lapp-laktázovou deficiencí nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly únava, vyrážka (mírná až středně těžká erytematózní nebo papulopustulární vyrážka) a průjem, u většiny nemocných stupně 1-2 bez nutnosti lékařské intervence. Další nežádoucí účinky: infekce, anorexie, dyspnoe, paronychie, xerodermie, krvácení do zažívacího traktu, abnormální funkční jaterní testy, keratitida. **Dávkování a způsob podávání:** Viz platné souhrny údajů o přípravcích Tarceva. **Těhotenství a kojení:** Pravděpodobná míra rizika u člověka není známa. Ženy v plodném věku musí být upozorněny, že při užívání přípravku nesmí dojít k otěhotnění. Není známo, zda se erlotinib vylučuje do mateřského mléka. Kvůli možnému riziku pro kojení by ženám užívajícím Tarceva mělo být doporučeno během terapie nekojit. **Dostupná balení přípravku:** Potahované tablety 30 × 150 mg erlotinibu, 30 × 100 mg erlotinibu. **Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky nejsou vyžadovány. Doba použitelnosti: 4 roky. **Datum poslední revize textu:** 24. 8. 2011. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platných Souhrnů údajů o přípravcích Tarceva 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>.**

Pozitronová emisní tomografie v diagnostice a sledování pacientů s neseminomovými germinálními nádory

Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Patients with Nonseminomatous Germ Cell Tumours

Büchler T.¹, Šimonová K.², Fencel P.², Abrahámová J.¹

¹ Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice a 1. LF UK, Praha

² Oddělení nukleární medicíny a PET centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn

Pozitronová emisní tomografie s využitím 18-fluorodeoxyglukózy (FDG-PET) nemá v diagnostice a sledování neseminomových germinálních nádorů jednoznačné postavení. Klinické studie prokázaly poměrně nízkou specifitu a senzitivitu metody při hodnocení vstupního rozsahu nemoci a viability reziduálních ložisek po chemoterapii. Na druhou stranu FDG-PET může přinést klinicky důležité informace u pacientů se stoupajícími nádorovými markery a u nemocných s mnohočetnými, obtížně resekovatelnými reziduálními lézemi po chemoterapii. Umožňuje také časně hodnocení chemosenzitivity nádorů a detekci zánětlivých komplikací léčby.

Klíčová slova

pozitronová emisní tomografie – germinom – diagnostika – terapie

Summary

The role of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in the diagnosis and monitoring of nonseminomatous germ cell tumours is currently unclear. Clinical studies have suggested that FDG-PET has relatively low sensitivity and specificity in the setting of initial staging and viability assessment of post-chemotherapy residual lesions. On the other hand, FDG-PET provides potentially useful information in patients with elevated tumour markers and/or multiple residual lesions with limited resectability. Other possible indications of FDG-PET are the early assessment of tumour chemosensitivity and the diagnosis of inflammatory treatment complications.

Key words

positron emission tomography – germ cell tumour – diagnosis – therapy

S podporou grantu IGA NS 10420-3/2009 Ministerstva zdravotnictví České republiky.

With the support of the Czech Ministry of Health's grant IGA NS 10420-3/2009.

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. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologické oddělení
Fakultní Thomayerova nemocnice
Václavská 800

140 59 Praha 4

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 6. 2011

Přijato/Accepted: 18. 8. 2011

Germinální nádory varlat jsou nejčastější malignitou mužů ve věku 15–35 let. Vznikají z mužských zárodečných buněk. Z klinického hlediska má význam rozdělení germinálních nádorů varlat dospělých na seminomy (55 %) a skupinu neseminomových nádorů (45 %), jejichž hlavními zástupci jsou embryonální karcinom, teratokarcinom, choriokarcinom a nádor ze žloutkového vaku. Neseminomové nádory často současně obsahují okrsky různých výše uvedených histologických typů. Nádory stejné histologie občas vzniknou i mimo varle, nejčastěji v retroperitoneu, mediastinu nebo v pineální žláze.

V České republice je patrný vzestup výskytu testikulárních nádorů jak v číslech absolutních, tak relativních. Za rok 2007 byla incidence 9,5/100 tisíc mužů (482 osob) a mortalita 0,7/100 tisíc mužů (35 osob) [1]. Toto onemocnění postihuje především mladé muže ve věku 20–40 let – v období 2001–2006 byl u nás střední věk pacientů se seminomy 38 let a pacientů s neseminomovými nádory 29 let [2].

U všech nemocných s nově diagnostikovaným testikulárním germinálním nádorem jakéhokoliv stadia je cílem léčby dosáhnout dlouhodobé kompletní remise. Vyléčí se téměř 100 % pacientů s nepokročilým nádorem a 90 % pacientů s metastatickým testikulárním nádorem ve skupině s dobrou prognózou. Avšak z pacientů v nepříznivé prognostické skupině přežívá pět let méně než 50 % a z pacientů s relapsem po léčbě kombinovanou chemoterapií na bázi platiny méně než 20 % [3].

Pozitronová emisní tomografie (PET) je diagnostická zobrazovací metoda umožňující na tomografických řezech sledovat rozložení radiofarmaka v těle pacienta. Nejčastěji využívaným radiofarmakem je 18-fluorodeoxyglukóza (FDG). Buňky většiny maligních nádorů vykazují zvýšenou konzumpci glukózy a maligní nádory jsou pak při FDG-PET zobrazeny jako ložiska patologicky zvýšené konzumpce FDG. V současné době již převažují hybridní PET/CT kamery, které v rámci jednoho vyšetření umožňují získat kromě metabolické i morfologickou informaci o patologickém ložisku.

Staging

Standardní staging pacientů s TGN se kromě histopatologického vyšetření primárního nádoru opírá o klinické vyšetření, vyšetření břicha, malé pánve a hrudníku pomocí CT a stanovení hladin nádorových markerů po orchiektomii.

Ve studii publikované Albersem a spolupracovníky byl staging pomocí CT srovnán se stagingem pomocí FDG-PET u 37 pacientů se seminomovými a neseminomovými nádory stadií I a II. V této studii se prokázala vyšší senzitivita (70 % vs 40 %) i specifita (100 % vs 78 %) vyšetření FDG-PET ve srovnání s CT [4]. I v další podobné studii byla opět prokázána 100% specifita a pozitivní prediktivní hodnota FDG-PET [5].

Lassen et al zkoumali, zda je FDG-PET dostatečně citlivou metodou pro predikci relapsů z retroperitoneálních ložisek nezachytitelných na CT [6]. Pozitivní výsledek FDG-PET mělo 7 z 10 pacientů, kteří relabovali v retroperitoneu po 1–8 měsících od vyšetření. I tato výzkumná skupina tedy konstatovala, že FDG-PET má přidanou hodnotu ve srovnání se standardním stagingem pacientů s neseminomovými nádory [6].

Uvedené výsledky vedly k britské randomizované studii TE22, která zkoumala, zda FDG-PET vyšetření může pomoci identifikovat pacienty vhodné ke sledování. Do studie bylo zařazeno 116 pacientů s neseminomovými nádory stadia I s vysokým rizikem relapsu (s lymfovaskulární invazí). Po mediánu sledování 1 rok ovšem došlo k relapsu u 47 % pacientů s negativním vstupním FDG-PET a studie byla pro toto vysoké procento relapsů předčasně ukončena [7].

Příčinou negativity FDG-PET u retroperitoneálních metastáz není jen jejich malá velikost. De Wit et al prokázali, že někdy FDG-PET dokáže detekovat metastatické ložisko velké jen 0,2 cm [8]. Na druhou stranu i u jejich pacientů mělo vyšetření FDG-PET někdy falešně negativní výsledek u postižených uzlin zvětšených až na 2 cm. Příčinou jsou biologické odlišnosti neseminomových nádorů, které vykazují nejednotnou a nehomogenní konzumpci glukózy.

I když je negativní prediktivní hodnota FDG-PET ve srovnání s CT vyšší (78 %

vs 67 %, $P = 0,05$), právě z důvodů občasné falešné negativity není FDG-PET vhodným nástrojem k rozhodnutí o observaci pacientů s nepokročilým neseminomem. Pacienti s vysokým rizikem mikrometastáz, tj. ti nemocní, u nichž histologie potvrdí přítomnost vaskulární invaze v primárním nádoru [9], by měli být léčeni adjuvantní chemoterapií i při negativním výsledku FDG-PET. FDG-PET v rámci stagingu neseminomů stadia I tedy zásadně nezmění léčebnou strategii ve srovnání s konvenčním stagingem pomocí CT a nádorových markerů.

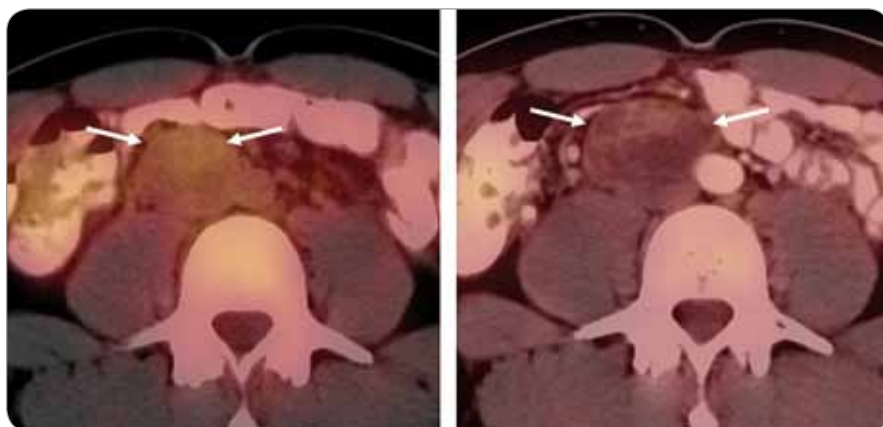
Hodnocení léčebné odpovědi a nádorového rezidua

FDG-PET je osvědčeným vyšetřením v diagnostice viability reziduálních seminomových nádorů. Ve studii publikované De Santis a jejími spolupracovníky byla senzitivita FDG-PET 80 % a jeho specifita 100 % pro nádory velikosti 3 cm a více. FDG-PET v těchto parametrech a indikaci jasně překonává CT [10,11].

Podle nejnovějších evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu TGN se FDG-PET doporučuje u reziduálních ložisek po chemoterapii pro seminom, zejména pokud je reziduum větší než 3 cm [12].

U seminomových i neseminomových nádorů mohou být falešně negativní výsledky způsobené potlačením metabolické aktivity viabilního nádoru po chemoterapii, obvykle do dvou týdnů po ukončení léčby, a falešně pozitivní výsledky zvýšenou aktivitou makrofágů v oblasti nekrózy nádoru po chemoterapii (tzv. úklidová reakce), viz obr. 1. Časový limit výskytu této úklidové reakce není přesně znám. Odstup od podané chemoterapie by měl být u většiny indikací minimálně 3 týdny, ale občas je úklidová reakce na FDG-PET viditelná i po této době [13].

U pacientů s neseminomovými nádory dochází v některých případech spontánně nebo vlivem chemoterapie k diferenciaci nádorové tkáně do zralého teratomu, což je pomalu rostoucí, biologicky nestabilní ložisko, z něhož mohou po měsících i letech opět vznikat vysoce maligní struktury. Zralé teratomy jsou chemoterapií radiorezistentní a jedinou možností jejich léčby je kompletní resekce. Známou nevýhodou CT a dalších zobrazovacích metod u pacientů s neseminomovými ná-



Obr. 1. Obrázek infiltrace nádorového rezidua v retroperitoneu makrofágy po chemoterapii – pravděpodobně se jedná o tzv. úklidovou reakci, přetrvávající viabilní neoplazii ovšem nebylo možné vyloučit (A). Na snímku provedeném v odstupu 3 měsíců již foto-penická masa charakteru nekrózy (B).

dory po chemoterapii je nemožnost odlišit reziduální maligní (tzv. viabilní) nádor od zralého teratomu a jiných tkání, například jizevnaté nebo nekrotické tkáně (obr. 2). Viabilní nádor nebo zralý teratom se přitom v postchemoterapeutických reziduích vyskytuje až v 35 % případů [14].

Využití FDG-PET pro diagnostiku persistence nemoci po chemoterapii bylo zkoumáno v řadě retrospektivních a prospektivních studií s kontrolou histologie postchemoterapeutických reziduálních ložisek a/nebo dlouhodobým hodnocením klinického průběhu.

V prospektivní studii publikované v roce 2002 německou multicentrickou skupinou byly výsledky vyšetření FDG-PET, CT a nádorových markerů validovány buď histologickým vyšetřením, nebo minimálně šestiměsíčním sledováním pacientů s reziduálními

nádory po chemoterapii. Sensitivita a specifita vyšetření pro odhad viability nádorového rezidua byly následující (sensitivita/specifita): FDG-PET 59/92 %, CT 55/86 %, nádorové markery 42/100 %. Silným prediktorem přítomnosti viabilního nádoru bylo zvýšení konzumpce glukózy ve více reziduálních lézích [15].

Významnou studii, která rozhodujícím způsobem ovlivnila pohled odborné veřejnosti na schopnost FDG-PET hodnotit reziduální lézi po chemoterapii, publikovala v roce 2008 opět německá kooperativní skupina [13]. Autoři řešili otázku, zda pomocí vyšetření FDG-PET dovedeme identifikovat ty pacienty, kteří mají reziduální lézi, ale není nutné její chirurgické odstranění. Pokud bychom měli k dispozici spolehlivou metodu, která by dokázala odlišit nekrotické a jizevnaté

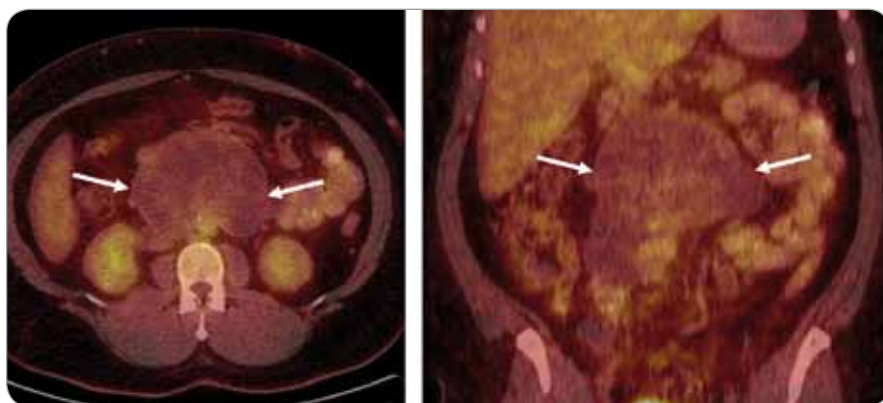
léze od viabilního nádoru a zralého teratomu, mohli bychom některé pacienty s reziduem po chemoterapii dále jen sledovat. V této prospektivní studii s hodnocením histologie u všech reziduálních tumorů u 121 pacientů s ne seminomovými nádory stadií IIC a III predikovalo vyšetření FDG-PET přítomnost viabilního nádoru nebo zralého teratomu správně jen v 56 % případů a nebylo lepší než CT nebo nádorové markery. Sensitivita FDG-PET byla 70 % a specifita 48 % [13]. Pacientů s viabilním nádorem nebo zralým teratomem v reziduu bylo v této studii 55 %, což je poněkud vyšší procento než v jiných sériích [14]. Pozitivní prediktivní hodnota FDG-PET u pacientů s reziduálním nádorem byla vysoká (96 %) (obr. 3), ale podobně vysoká byla i pozitivní prediktivní hodnota markerů (94 %) [13].

Hlavním problémem FDG-PET u nemocných s ne seminomovými nádory je tedy nízká senzitivita. Falešná pozitivita vyšetření je pozorována u přibližně 5–10 % pacientů. Karapetis et al zjistili falešně pozitivní nález na FDG-PET u 3/26 vyšetření a u dalších čtyř vyšetření nebyl nález jednoznačný [16]. Ve všech publikovaných souborech pacientů se přitom dodržoval požadovaný, přibližně třítydenní odstup od podané chemoterapie.

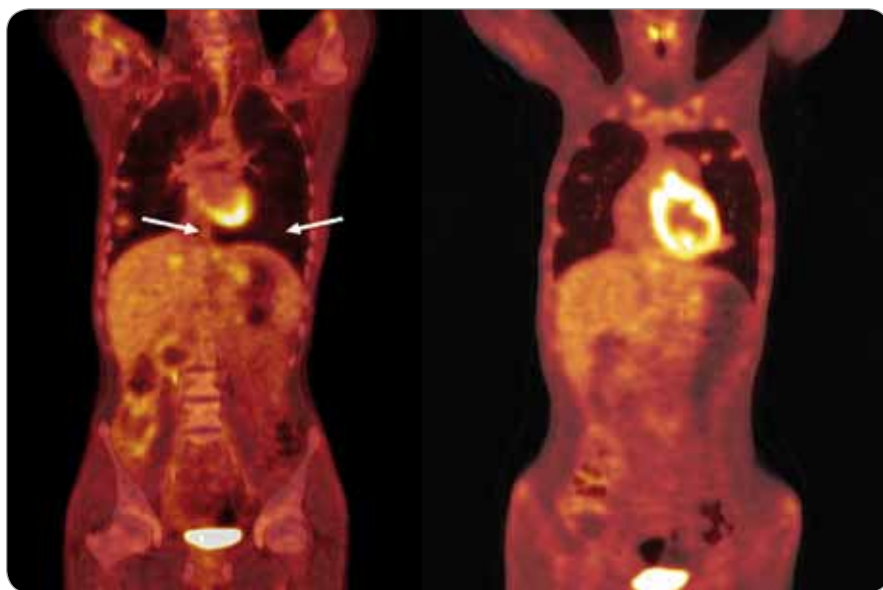
Z uvedených výsledků vyplývá, že FDG-PET nemá dostatečně vysokou senzitivitu pro detekci perzistujícího ne seminomového nádoru. Stejně lze ovšem hodnotit i přínos dalších vyšetřovacích metod (CT, markery), a proto je základem včasné detekce relapsu časté a důkladné sledování dispenzarizovaných pacientů s vyšetřeními prováděnými sériově. Jednou z mála akceptovaných indikací FDG-PET u nemocných po léčbě je lokalizace místa relapsu u pacientů s elevací nádorových markerů a výběr vhodného místa biopsie v situacích, kdy je reziduů několik a jejich kompletní resekce by byla obtížná. V situaci, kdy jsou markery zvýšené, je však negativní prediktivní hodnota FDG-PET jen 50 % [13,17,18].

Časné sledování odpovědi na systémovou terapii

Metoda FDG-PET umožňuje kvantifikovat hladinu glukózové metabolické ak-



Obr. 2. Retroperitoneální ametabolické nádorové reziduum u pacienta po vysokodávkované chemoterapii – nález je typický pro zralý teratom.



Obr. 3. FDG-PET/CT u pacienta s metastatickým choriokarcinomem prokazuje perzistenci viabilní neoplazie v plicích, játrech a retroperitoneu po 4 cyklech chemoterapie BEP.

tivity zobrazených tkání (standard uptake value – SUV). Na přínos kvantifikace SUV pro hodnocení nálezu jsou rozdílné názory. Protože je rozptýl při stanovení SUV velký, v současnosti jej má význam stanovovat jen v rámci klinických studií, které agregují velký počet dat získaných za totožných podmínek. Pro jednotlivého nemocného je hodnocení SUV méně spolehlivé než vizuální hodnocení.

Při systémové onkologické terapii pokles metabolické aktivity v nádoru obvykle předchází jeho morfologické regresi. Proto by vyšetření FDG-PET indikované časné po zahájení léčby teoreticky mohlo odlišit ty pacienty, u nichž je chemoterapie či biologická léčba účinná, od pacientů, kde je vhodné ji ukončit a nahradit další linií terapie.

Časné hodnocení odpovědi nádoru na systémovou terapii pomocí FDG-PET je zatím experimentální. Ve studii na xenograftech se prokázalo, že terapie cisplatinou vede k bifázické křivce akumulace FDG se zvýšením 2. dne a poklesem 7. dne po chemoterapii. V tomto časovém období ještě nedochází ke změně objemu nádorových ložisek [19]. Klinické studie s velmi časně provedeným vyšetřením FDG-PET zatím nejsou k dispozici.

Chemosenzitivita germinálních nádorů byla ovšem pomocí FDG-PET zkoumána u pacientů plánovaných k vysokodávkované chemoterapii. Che-

mosenzitivita TGN je totiž jedním z hlavních předpokladů úspěšné vysokodávkované chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk [20].

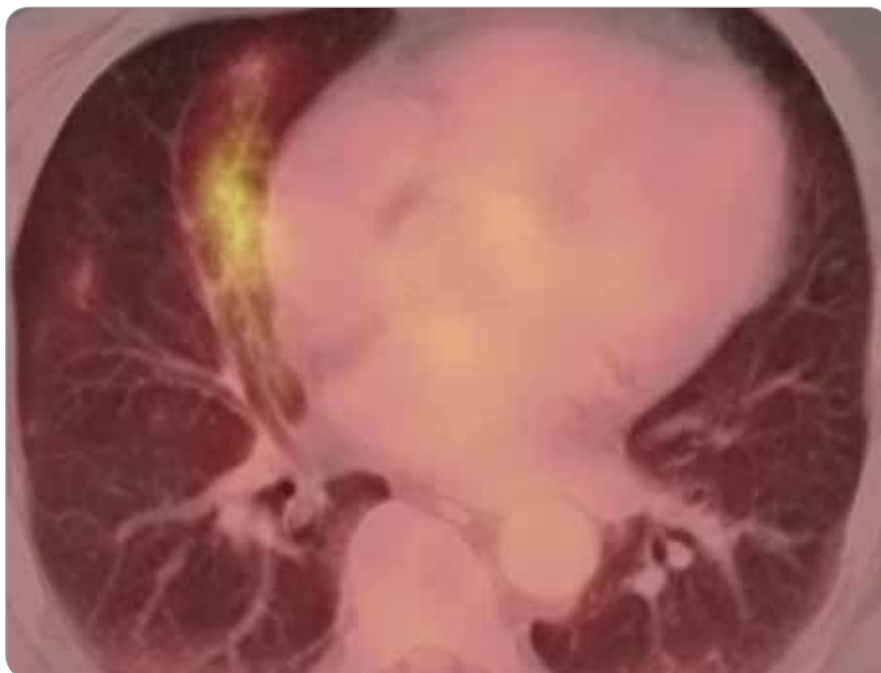
V sérii pacientů léčených na německých pracovištích bylo vyšetření FDG-PET prováděno po 2–3 cyklech indukční chemoterapie před chemoterapií vysokodávkovanou. Léčebná od-

pověď hodnocená pomocí FDG-PET predikovala úspěch vysokodávkované chemoterapie lépe než jiné klinické parametry běžně užívané k hodnocení průběhu terapie u germinálních nádorů (CT a nádorové markery). Výsledek vysokodávkované chemoterapie predikovalo vyšetření FDG-PET v 91 % případů, CT v 59 % případů a markery jen ve 48 % případů [15,21]. Podobný výsledek jsme zaznamenali v naší studii u nemocných s extragonádálními germinálními nádory, kde výsledek vyšetření FDG-PET provedeného po první linii chemoterapie vysoce koreloval s celkovým přežitím pacientů [22].

Sledování toxicity léčby

Z krátkodobých a dlouhodobých následků léčby lze vyšetření FDG-PET využít v diagnostice druhé malignity a závažných komplikací.

Zjištění druhé malignity metodou FDG-PET, i když teoreticky možné, nebývá u pacientů s germinálními nádory časté vzhledem k jejich mladému věku a faktu, že se FDG-PET zpravidla nepoužívá k dlouhodobému sledování po léčbě. V našem souboru druhých malignit u 1 057 pacientů sledovaných pro TGN jsme takový případ nezaznamenali, i když FDG-PET bylo užitečným vyšetře-



Obr. 4. FDG-PET/CT u pacienta s dušností a kašlem po chemoterapii BEP, klinický průběh odpovídal pneumonitidě indukované bleomycinem.

ním v rámci ověřování a stagingu druhých malignit [23].

Diferenciální diagnostika suspektních okultních infekcí je jednou z hlavních indikací FDG-PET. U pacientů s nádory vyšetření FDG-PET občas prokáže infekční ložisko, a to jak v rámci stagingu, tak v rámci dlouhodobého sledování po léčbě [24–26].

Významnou, i když nepříliš častou komplikací chemoterapie bleomycinem je pneumonitida. FDG-PET ve spojení s CT a pneumologickým vyšetřením (funkční vyšetření plic a optimálně také bronchoalveolární laváž) umožňuje jednak včasnou diagnostiku pneumonitidy indukované bleomycinem, jednak monitorování jejího průběhu [27–30]. Pro akutní pneumonitidu indukovanou bleomycinem je charakteristický CT obraz bilaterálního intersticiálního plicního zánětu s retikulární kresbou hlavně v subpleurální lokalizaci (obr. 4). Spontánně nebo při protizánětlivé terapii se konzumpce glukózy normalizuje, s čímž koreluje zlepšení symptomů a difúzní plicní kapacity [30]. Fibrotické změny plicního parenchymu zpravidla přetrvávají dlouhodobě nebo i trvale.

Rizika FDG-PET/CT

Každé vyšetření, které využívá k zobrazení lidského těla ionizující záření, zvyšuje úhrnnou absorbovanou dávku záření. Tu je možné vyjádřit v milisievertch (mSv). Přehledný rentgenový snímek plic je spojen s absorbovanou dávkou záření přibližně 0,1 mSv, naproti tomu CT plic exponuje tělo dávkou 10–100krát vyšší v závislosti na rozsahu vyšetření, zvolených parametrech a typu přístroje. Moderní přístroje poskytují kvalitní informaci již při dávkách kolem 3–8 mSv. Podaná 18-fluorodeoxyglukóza se pak na úhrnné dávce podílí dalšími 3–4 mSv. Negativní účinek záření je možné pozorovat při dávce vyšší než 100 mSv, riziko je vyšší u mladší populace [31]. Protože i standardní sledování pomocí CT vystavuje pacienta jistě nezanedbatelné radiační zátěži, v rámci vyšetřování a zejména dlouhodobého po léčebného sledování pacientů s TGN se v budoucnu zřejmě více uplatní metody, jako je ultrazvuk s vysokou rozlišovací schopností a magnetická rezonance.

Závěr

Využití FDG-PET je u germinálních neseminomových nádorů omezené relativně nízkou specifitou a senzitivitou, jakož i značnou radiační zátěží pacienta a vysokou cenou vyšetření. Proto FDG-PET není rutinně indikováno k stagingu ani ke dlouhodobému sledování pacientů. Nejlepší indikací se podle dostupných prací jeví vyšetření pacientů, u nichž je vysoký stupeň podezření na relaps. Zajímavým využitím metody je diagnostika pacientů s podezřením na bleomycinovou pneumonitidu a sledování jejího vývoje. Výsledek FDG-PET po první linii terapie je silným prediktorem celkového úspěchu systémové léčby diseminovaných neseminomových nádorů.

Literatura

- Dušek L, Mužík J, Gelnarová E et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
- Abrahámová J, Dušek L, Mužík J. Epidemiologie nádorů varlat. In: Vybrané otázky onkologie XIII. 17. onkologicko-urologické sympozium a 13. mammologické sympozium, Praha 26.–28. 11. 2009: 12–14.
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 594–593.
- Albers P, Bender H, Yilmaz H et al. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology* 1999; 53(4): 808–811.
- Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR et al. Fluorodeoxyglucose PET in the initial staging of germ cell tumours. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(5): 590–594.
- Lassen U, Daugaard G, Eigtvad A et al. Whole-body FDG-PET in patients with stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(3): 396–402.
- Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22—the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3090–3095.
- de Wit M, Brenner W, Hartmann M et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol* 2008; 19(9): 1619–1623.
- Albers P, Siener R, Kliesch S et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1505–1512.
- De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1034–1039.
- Becherer A, De Santis M, Karanikas G et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in postchemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol* 2005; 54(2): 284–288.
- Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R et al. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v140–v146.
- Oechsle K, Hartmann M, Brenner W et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonsemi-

nomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5930–5935.

- Fosså SD, Qvist H, Stenwig AE et al. Is postchemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses? *J Clin Oncol* 1992; 10(4): 569–573.
- Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM et al. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. *Cancer* 2002; 94(9): 2353–2362.
- Karapetis CS, Strickland AH, Yip D et al. Use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in patients with advanced germ cell tumour following chemotherapy: single-centre experience with long-term follow up. *Intern Med J* 2003; 33(9–10): 427–435.
- Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer* 2000; 83(7): 863–869.
- Sanchez D, Zudaire JJ, Fernandez JM et al. 18F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography in the evaluation of nonseminomatous germ cell tumours at relapse. *BJU Int* 2002; 89(9): 912–916.
- Aide N, Poulain L, Briand M et al. Early evaluation of the effects of chemotherapy with longitudinal FDG small-animal PET in human testicular cancer xenografts: early flare response does not reflect refractory disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(3): 396–405.
- Beyer J, Kingreen D, Krause M et al. Long-term survival of patients with recurrent or refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. *Cancer* 1997; 79(1): 161–168.
- Pfannenberger AC, Oechsle K, Kollmannsberger C et al. Early prediction of treatment response to high-dose chemotherapy in patients with relapsed germ cell tumors using [18F]FDG-PET, CT or MRI, and tumor marker. *Rofo* 2004; 176(1): 76–84.
- Büchler T, Foldyna M, Nepomucká J et al. Extragonadal germ cell tumours - results from a single centre. *EJC Supplements* 2009; 7: 447.
- Büchler T, Kubánková P, Boublikova L et al. Detection of second malignancies during long-term follow-up of testicular cancer survivors. *Cancer* 2011; 117(18): 4212–4218.
- Wong PS, Lau WE, Worth LJ et al. Clinically important detection of infection as an 'incidental' finding during cancer staging using FDG-PET/CT. *Intern Med J* 2011. Epub ahead of print.
- Mahfouz T, Miceli MH, Saghaifir F et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography contributes to the diagnosis and management of infections in patients with multiple myeloma: a study of 165 infectious episodes. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7857–7863.
- Sonet A, Graux C, Nollevaux MC et al. Unsuspected FDG-PET findings in the follow-up of patients with lymphoma. *Ann Hematol* 2007; 86(1): 9–15.
- Hain SF, Beggs AD. Bleomycin-induced alveolitis detected by FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2002; 27(7): 522–523.
- Kirsch J, Arrossi AV, Yoon JK et al. FDG positron emission tomography/computerized tomography features of bleomycin-induced pneumonitis. *J Thorac Imaging* 2006; 21(3): 228–230.
- von Rohr L, Klaeser B, Joerger M et al. Increased pulmonary FDG uptake in bleomycin-associated pneumonitis. *Onkologie* 2007; 30(6): 320–323.
- Büchler T, Bomanji J, Lee SM. FDG-PET in bleomycin-induced pneumonitis following ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease—a useful tool for monitoring pulmonary toxicity and disease activity. *Haematologica* 2007; 92(11): e120–e121.
- Bosl GJ, Motzer RJ. Weighing risks and benefits of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: not so easy. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 519–521.

Plazminogen aktivátor systém a jeho klinický význam u pacientů s nádorovým onemocněním

Plasminogen Activator System and its Clinical Significance in Patients with a Malignant Disease

Halámková J.¹, Kiss I.¹, Tomášek J.¹, Pavlovský Z.², Čech Z.³, Tuček Š.¹, Hanáková L.⁴, Moulis M.², Penka M.³

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU Brno

² Patologicko-anatomický ústav FN Brno a LF MU

³ Oddělení klinické hematologie FN Brno a LF MU

⁴ Interní hematoonkologická klinika FN Brno a LF MU

Souhrn

Urokináza (uPA) hraje zásadní roli v aktivaci plazminogenu na plazmin, který patří mezi serinové proteinázy a současně se podílí na aktivaci matrixmetaloproteináz, latentních elastáz, růstových faktorů a cytokinů, které se účastní degradace elementů extracelulární matrix. Urokináza tvoří společně se svým receptorem (uPAR), tkáňovým aktivátorem (tPA) a inhibitory urokinázy (PAI-1, PAI-2, PAI-3 a protease nexin) plazminogen aktivátor systém (PAS), který je součástí metastatické kaskády a významnou měrou se podílí na invazivním růstu a angiogenezi maligních nádorů. PAI-1 inhibuje uPA dependentní invazivitu buněčných linií některých karcinomů a společně v komplexu vitronectin-PAI-1 inhibuje migraci hladkých svalových buněk blokádou $\alpha_v\beta_3$ integrinu k vitronektinu. PAI-1 nebo jeho nedostatek také alteruje se signálními cestami, jako např. PI3K/Akt a Jak/STAT, a je zahrnut do procesů udržení integrity endoteliálních buněk, a tím i regulace buněčné smrti, kterou ovlivňuje snížením buněčné adheze a působením na intracelulární signální dráhy. Na základě výsledků již publikovaných studií by některé faktory PAS mohly plnit funkci prognostického parametru a společně se zvýšenou plazmatickou hladinou PAI-1 by měly být brány v úvahu v diagnosticko-terapeutickém procesu vybraných pacientů s nádorovým onemocněním. Zvýšená exprese jednotlivých částí PAS v nádorové tkáni by mohla být využita při plánování léčby šité na míru (tailored therapy) a současně by se jeho jednotlivé složky mohly stát terčem cílené léčby.

Klíčová slova

plazminogen aktivátor systém – U-PA – U-PA receptor – PAI-1 – PAI-2

Summary

Urokinase (uPA) plays an essential role in the activation of plasminogen to plasmin, a serine protease participating in the activation of matrixmetaloproteinases, latent elastases, growth factors and cytokines involved in the degradation of extracellular matrix elements. Together with its receptor (uPAR), tissue activator (tPA) and urokinase inhibitors (PAI-1, PAI-2, PAI-3 and protease nexin), it forms the plasminogen activator system (PAS), a component of metastatic cascade importantly contributing to the invasive growth and angiogenesis of malignant tumours. Plasminogen activator inhibitor 1 inhibits uPA-dependent invasiveness of some cancer cell lines. The vitronectin-PAI-1 complex inhibits migration of smooth muscle cells by binding $\alpha_v\beta_3$ integrin to vitronectin. PAI-1 or its deficiency interferes with signalling pathways such as PI3K/Akt and JAK/STAT and it is included in the processes of maintaining the integrity of the endothelial cells and thereby regulation of cell death. PAI-1 affects apoptosis by reducing cell adhesion and functioning of intracellular signalling pathways. The individual components of PAS undoubtedly play an important role in angiogenesis and metastasising of malignant tumours. In the near future, results of published studies with various types of cancer could be reflected in diagnostic and therapeutic algorithms and, at the same time, could serve as the goal for targeted therapies.

Key words

plasminogen activators – U-PA – U-PA receptor – PAI-1 – PAI-2

Tato práce byla podpořena výzkumným zá-
měrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN
MZ0MOU2005.

This study was supported by the following re-
search programme of the Ministry of Health of
the Czech Republic: FUNDIN MO0MOU2005.

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. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
a LF MU Brno
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jana.halamkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 4. 2011

Přijato/Accepted: 20. 9. 2011

Fibrinolýza

Jako fibrinolýzu označujeme proces, při kterém dochází k degradaci fibrinu na fibrinové monomery. Hlavním enzymem podílejícím se na fibrinolýze je plazmin, který je produkován v inaktivní formě jako plazminogen v játrech [1]. Tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) a urokináza (uPA) jsou agens konvertující plazminogen na aktivní plazmin (obr. 1).

Proces aktivace plazminogenu probíhá ve třech různých cestách:

1. Vnitřní aktivační systém (intrinsic) – sestává z faktoru XII, faktoru XI, prekallikreinu, kininogenu.
2. Vnější aktivační systém (extrinsic) – hlavními aktivátory jsou tPA (tkáňový aktivátor plazminogenu) a uPA (urokináza).
3. Exogenní aktivační systém – aktivátory mohou být některé bakteriální proteiny (streptokináza, stafylokináza) nebo trombolytické léky [1].

Jednotlivé složky plazminogen aktivátor systému

Tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) je serinovou proteinázou, která je přítomna v cévních endoteliích a v buňkách téměř všech parenchymatózních orgánů.

V plazmě cirkuluje společně v komplexu s inhibitorem urokinázy 1 (PAI-1) [1]. Urokináza (uPA) je serinová proteináza, která hraje zásadní roli v aktivaci plazminogenu na plazmin. Plazmin společně se svým receptorem (uPAR), tkáňovým aktivátorem (tPA) a inhibitory urokinázy (PAI-1, PAI-2, PAI-3 – identický s inhibitorem proteinu C – a protease nexin) [1] tvoří plazminogen aktivátor systém (PAS), který je součástí metastatické kaskády a významnou měrou se podílí na invazivním růstu a angiogenezi maligních nádorů [2]. Urokináza hraje zásadní roli v degradaci tkání při fyziologických i patologických pochodech, na rozdíl od tPA, který má zásadní význam pro fibrinolýzu.

Receptor urokinázy uPAR je receptor pro uPA. Navázáním uPA k uPAR dochází k aktivaci signální transdukce, jejímž výsledkem je stimulace buněčné proliferace, modulace adheze a zvýšení buněčné migrace [3].

Nejvýznamnějšími specifickými inhibitory jsou PAI-1 a PAI-2, které reagují s receptorem uPA, oba náleží do rodiny serpinů (serine protease inhibitor superfamily) [4].

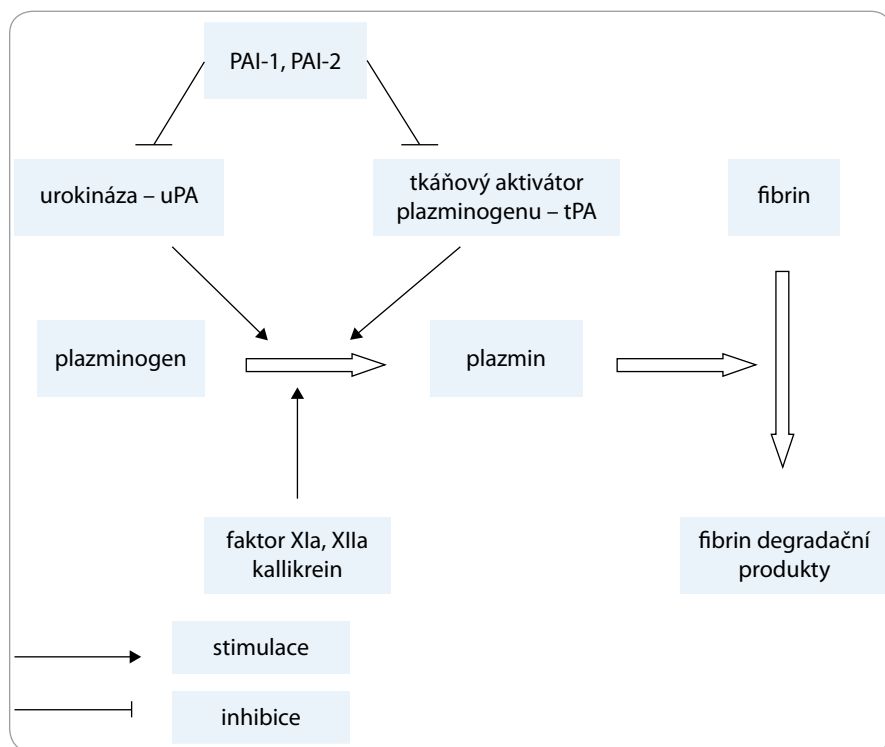
PAI-1 je tvořen převážně v hladké svalovině cév, v megakaryocytech, endoteli-

ích, granulocytech, monocytech, makrofázích a nádorových buňkách. Jedná se o serpin přítomný v plazmě a v α -granulích trombocytů, má schopnost vazby na vitronectin [5–7]. Komplex vitronectin-PAI-1 má delší poločas rozpadu a inhibuje migraci hladkých svalových buněk blokadou $\alpha_v\beta_3$ integrinu k vitronectinu [8,9]. PAI-1 je neúčinnějším inhibitorem uPA a tPA. Obvykle je plazmatická hladina PAI-1 nízká a jeho vysoká hladina je asociována s různými typy onemocnění, např. vaskulárními chorobami či maligními tumory.

PAI-2 je známý také jako placentární plazminogen aktivátor inhibitor. Jeho hladina v plazmě je zvýšena u těhotných žen. Kromě toho bylo zjištěno, že hraje určitou roli v procesu růstu maligních tumorů.

I když přesný mechanismus lokálního růstu a metastazování maligních nádorů dosud není znám, je jasné, že se na něm podílí řada faktorů a především proteolytických enzymů, které narušují extracelulární matrix. Jasným prvním krokem k malignizaci do té doby benigního nádoru se stává destrukce bazální membrány právě prostřednictvím proteolytických enzymů, která napomáhá jak lokální invazivitě tumoru, tak jeho metastazování, což jsou základní procesy maligního růstu tumoru. Tato sekvence přechodu normální tkáň – maligní nádor – metastáza je doprovázena rostoucí expresí uPA, uPAR, PAI-1 a PAI-2 se současným snížením exprese tPA [10,11].

V rámci metastatické kaskády dochází k uvolnění buňky z primárního ložiska, prostupu přes bazální membránu a extracelulární matrix do cévního systému, kterým se dostává na stanovené místo, kde opět prostoupí bazální membránou a extracelulární matrix a založí vzdálenou metastázu. Základním procesem je tedy buněčná adheze zprostředkovaná integriny, kadheriny, kateniny, selektiny, imunoglobuliny a dalšími adhezivními molekulami a extracelulárními proteolytickými enzymy, jako jsou např. matrixmetaloproteinázy, cysteinproteinázy (např. katepsin B, L a D) a serinproteinázy (např. urokináza). Kromě proteolytického efektu byla prokázána účast urokinázy i v procesu angiogeneze, již se



Obr. 1. Zjednodušené schéma fibrinolýzy.

účastní svou katalytickou funkcí, ale i parakrinně autokrinním efektem na buněčnou migraci [12].

Lze říci, že plazminogenem vázané molekuly hrají zásadní roli v invazi a metastazování tumoru. Aktivace uPA je regulována prostřednictvím urokinázového receptoru (uPAR). Navázáním uPA na uPAR dochází k aktivaci proteintyrozinkináz [13], proteinkinázy C [14] a MAP kinázy [15]. Současně byla popsána i přímá signální cesta Jak/STAT kaskádou s využitím signální transdukce Scr-like proteintyrozinkinázy [16]. Expresce uPAR je regulována řadou růstových faktorů, např. EGF, bFGF a HGF. Extracelulární interakce mezi uPA, uPAR, $\alpha_5\beta_1$ integrinem a fibronektinem iniciuje intracelulární signální kaskádu zprostředkovanou přes epidermální růstový faktor [17]. Systém uPAR/uPA/PAI-1 se také podílí na angiogenezi indukované prostřednictvím VEGF [18].

Klinický význam PAS u nádorových onemocnění

Jednoznačně nejjasnější spojitost jednotlivých součástí PAS s prognózou byla zjištěna u pacientek s karcinomem prsu. Jako první popsal signifikantní korelaci mezi elevací uPA v tkáňovém extraktu tumoru a nádorovou progresí Duffy v roce 1988, následně byl pak tento závěr potvrzen i jinými autory [19–21]. Byla prokázána i signifikantně horší prognóza u pacientek s elevací PAI-1 v tumoru, v kontrastu s tím by měl PAI-2 u těchto nádorů znamenat lepší prognózu [22,23]. Foekens et al publikovali práci, jejímž závěrem bylo, že uPA negativní pacientky měly lepší odpověď na léčbu tamoxifenem. Pacientky s uPA pozitivními a PAI-1 pozitivními tumory měly kratší PFS a celkové přežití [24]. PAI-1 a uPA byly pak označeny za silné, nezávislé prognostické faktory u pacientek s negativními lymfatickými uzlinami [25].

U pacientů s nádory urogenitálního traktu byly signifikantní výsledky publikovány ve vztahu k expresi uPA a PAI-1 v nádoru k prognóze onemocnění u pacientek s karcinomem ovaria, endometria a cervixu. U žen s karcinomem endometria byla zjištěna zvýšená expresce uPA, PAI-1 i PAI-2 v nádorové tkáni pacientek

s horší prognózou. Současně bylo potvrzeno, že vysoká stromatická expresce uPA a vysoká expresce PAI-1 na nádorových buňkách znamenala zvýšené riziko postižení lymfatických uzlin [26–29].

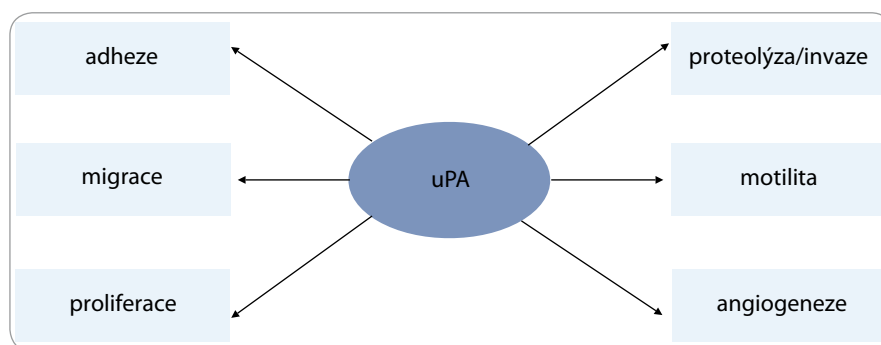
Hasui et al v několika studiích prokázali, že uPA je prognostickým faktorem u pacientů s povrchovým nádorem močového měchýře [30]. Hofman et al ve svých výzkumech upozornili na elevaci uPA, uPAR a PAI-1 jako prediktoru časné recidivy a metastáz u pacientů s karcinomem ledviny [31]. Význam jednotlivých složek PAS byl zkoumán i u pacientů s karcinomem prostaty. Zde bylo zjištěno, že u extenzivně rostoucích nádorů se zvyšuje expresce uPA. U těchto typů nádorů byl jako u jedné z prvních zahájen výzkum léčebné „down regulace“ uPA/uPAR komplexu jako chemopreventivní či terapeutický cíl [32].

Zvýšená expresce uPA a PAI-1 v primárním tumoru byla hodnocena jako nezávislý prognostický faktor také u karcinomu pankreatu, jícnu, žaludku a dutiny ústní [33–36]. PAI-1, uPA a uPAR prokázaly prognostický vztah i u nádorů mozku, plic a měkkých tkání. Vysoká cytoplazmatická hladina uPA byla nalezena u nádorových buněk všech grade 4 a většiny grade 3 mozkových nádorů. Vysoké hladiny uPA byly zjištěny u maligních gliomů, kdy u low-grade nádorů byla nádorová expresce uPA minimální. Pacienti s vysokou expresí uPA v nádorové tkáni měli kratší přežití [37]. U adenokarcinomů plic byla vysoká expresce PAI-1 spojena s kratším celkovým přežitím, zatímco expresce uPA neprokázala signifikantní význam. U dlaždicobuněčných karcinomů plic byla vysoká expresce uPAR spojena s kratším přežitím, ale nebyl nalezen prognostický význam

zvýšené expresce uPA a PAI-1 [38]. Zvýšená expresce uPA korelovala s rostoucím grade, nádorovými nekrotizacemi, lokální recidivou a DNA non-diploiditou i u sarkomů měkkých tkání. Vysoká expresce uPA a PAI-1 byla prokázána i u dediferencovaných forem chondrosarkomů [39,40].

U kolorektálního karcinomu studie prokázaly, že uPAR a uPA lze považovat za nezávislé prognostické faktory, zvláště u pacientů stadia Dukes B. Dokonce bylo zjištěno, že zvýšená hladina uPAR v plazmě je spojena s kratším přežitím [41–44]. Expresce uPAR roste s přeměnou adenomu střeva od mírných dysplastických změn po těžkou dysplazii až v karcinom, zvýšená expresce uPAR byla detekována u adenomů v 30 %, u karcinomů pak v 85 % [45–47]. Vysoká expresce uPA a uPAR byla prokázána v resekované tkáni mnoha dalších nádorů, jako např. karcinomu pankreatu, jícnu, ovaria, prsu, žaludku či ledviny [19,33,34,48–52]. Navázání uPA na povrchový receptor uPAR indukuje kaskádu procesů zahrnujících buněčnou proliferaci, migraci, chemotaxi, adhezi a proteolytickou aktivitu nádorové buňky (obr. 2). uPA lze označit také jako proteinázu s funkcí podobnou růstovému faktoru (growth factor-like funkci) [53].

V řadě studií byl podrobně zkoumán význam jednotlivých částí plazminogen aktivátor systému ve vztahu k přežití pacientů s onkologickým onemocněním. Zvýšená expresce uPA, uPAR, PAI-1 a PAI-2 v tumorózní tkáni byla prokázána u řady nádorů, jako např. prsu, ovaria, ledvin, plic a žaludku [34,48–52,54,55], a je jisté, že tyto faktory hrají významnou roli v invazivitě a metastazování tumoru. Nízká expresce PAI-1 v nádorové tkáni



Obr. 2. Multifunkční potenciál uPA⁵³.

u nepokročilých onemocnění je v souladu s teorií, podle níž PAI-1 podporuje invazi tumoru uvolněním nádorových buněk z matrix [56,57].

U jiných nádorů, např. u karcinomu prsu, byla vysoká exprese uPA i PAI-1 hodnocena jako nezávislý prognostický faktor pro kratší přežití [58,59]. A Knoop et al prokázali, že PAI-1 samotný je u těchto pacientek prediktorem pro vzdálenou, nikoliv lokální recidivu, což potvrzuje teorii o významu PAS v metastazování maligních tumorů [60]. V rozporu s tím jsou výsledky studie Itoa et al [61], kteří uvádějí, že PAI-1 negativní zhoubné nádory žaludku prokazují vyšší incidenci jaterních metastáz, a tím i horší prognózu.

Obecně je však u jiných typů nádorů v literatuře popsána spojitost PAI-2 s lepší prognózou, a to zvláště u pacientek s karcinomem prsu [62] nebo u karcinomu žaludku, jak uvádí Maeda et al. Tito pacienti s uPA pozitivní a PAI-2 negativní expresí v tkáni nádoru mají signifikantně horší prognózu než ostatní [63].

Macaluso et al v roce 2006 publikovali práci, v níž prokázali, že specifický fragment PAI-2 promotoru je vázán současně s pRb2/p130, PAI-2 a transkripčním faktorem E2F5 v normálních lidských primárních korneálních buňkách a s pRb2/p130, PAI-2, E2F5 v normálních lidských primárních konjunktiválních epitelálních buňkách. Tyto skutečnosti naznačují hypotézu, že pRb2/p130 a PAI-2 mohou spolupracovat v modulaci PAI-2 genové exprese v normálních korneálních a konjunktiválních buňkách [64]. PAI-2 tedy může zesilovat tumorsupresorovou aktivitu Rb genu. PAI-2 tak lokalizovaný s Rb v jádře inhibuje jeho změnu (aktivní/inaktivní), která vede ke zvýšení hladiny Rb proteinu, a tím i Rb-zprostředkovaným procesům [65]. PAI-2 by tedy měl mít ochranný charakter, což je potvrzeno u nádorů prsu, plic či pankreatu [66–68], kde je vysoká exprese PAI-2 spojena s ochranou před invazivním nádorovým růstem, a měla by být tedy markerem dobré prognózy u těchto pacientů. Proč je jeho vysoká exprese spojena s horší prognózou u pacientů s kolorektálním karcinomem a karcinomem žaludku či karcinomem endometria, jak bylo po-

psáno v literatuře [69,70], zatím není zcela jasné. Zdá se, že by PAI-2 mohl mít u maligních nádorů zásadnější význam v růstu a metastazování než PAI-1. Ve vztahu jednotlivých faktorů PAS a dalších klinicko-patologických parametrů tumoru, jako je např. grade nádoru, jsou výsledky nejednoznačné a kontroverzní. Minisini et al uvádí, že negativní exprese uPA u karcinomu prsu je spojena s vyšším grade tumoru [71]. Dublin et al však publikovali práci, v níž prokázali, že naopak zvýšená exprese uPA a PAI-1 je významně svázána s vysokým grade tumoru [72]. Cai et al ve své práci vztah uPA a PAI-1 ke grade u karcinomu ovarií vůbec neprokázali [73]. Naopak u karcinomu štítnice byla zvyšující se exprese uPA a PAI-1 u vyšších grade tumorů statisticky významně prokázána [74], stejně jako u high grade gliomů [75]. U hepatocelulárního karcinomu byl prokázán statisticky signifikantní vztah grade tumoru a exprese uPA, PAI-1 a PAI-2 v tumoru [76]. Důvod těchto rozporuplných výsledků zatím není znám, možným vysvětlením by mohla být hypotéza, podle níž by vztah jednotlivých složek PAS a grade tumoru mohl být závislý na způsobu šíření, tedy na tom, zda se nádor šíří převážně hematogenní, či lymfogenní cestou. Pro takové závěry je však zatím velmi malé množství dat. Pozitivní korelaci mezi expresí uPA a PAI-1 v tkáni tumoru a grade prokázal i Papadopoulos et al [77] a byla prokázána i u jiných nádorů, jako např. karcinom prostaty [78] či prsu [79]. Herszényi et al ve svém souboru pacientů prokázali vztah mezi přežitím pacientů a hladinou PAI-1 v plazmě, a dokonce i význam PAI-1 v plazmě nejen u invazivně rostoucího kolorektálního karcinomu, ale také v progresi kolorektálních nekancerogenních lézí v karcinom [80].

Byly také popsány výsledky léčby tamoxifenem u pacientek s metastatickým karcinomem prsu, u kterých byla exprese uPA v nádorové tkáni prediktivním faktorem odpovědi, délky trvání odpovědi a celkového přežití. U tumorů s nízkou expresí uPA byla zaznamenána lepší odpověď na tamoxifen než u těch s vysokou expresí uPA [81]. Stejně tak byla zjištěna horší odpověď na léčbu tamoxi-

fenem u pacientek s recidivou karcinomu prsu, bez předchozí léčby tamoxifenem, u nichž byla zjištěna zvýšená exprese PAI-1 v nádorové tkáni [81]. Heiss et al popsali, že pacienti s karcinomem žaludku a s negativními uzlinami, u kterých byla zjištěna vysoká exprese PAI-1 a uPA, mají benefit z adjuvantní chemoterapie oproti pacientům s pozitivními lymfatickými uzlinami a s PAI-1 nízkou expresí [82]. Tyto závěry naznačují, že jednotlivé součásti PAS by se mohly stát prediktivními faktory odpovědi na léčbu.

Z literatury je také známo, že u kolorektálního karcinomu se zvyšuje exprese uPA ve srovnání s normální tkání střeva či adenomy, a existuje řada studií, ve kterých byl zkoumán vztah mezi expresí uPA v tumorózní tkáni a prognózou pacienta [83–86]. Mulcahy et al [43], Seetoo et al [87], Sato et al [88] a Langenskiöld et al [89] zvyšující se expresi uPA prokázali jako negativní prognostický faktor, zato Ganesh et al [42] tento vztah nepotvrdili. Kammori et al ve své práci týkající se pacientů s karcinomem žaludku publikovali, že u pacientů s vyšší expresí PAI-2 v nádorové tkáni byla vyšší pravděpodobnost recidivy i u časných stadií tohoto onemocnění [70].

Díky těmto poznatkům se v současnosti výzkum zaměřuje na několik cest, kterými by bylo možno ovlivnit PAS a tím i procesy, kterých se v rámci nádorového růstu účastní. Zatím jsou však zkoušeny preparáty zaměřující se na PAS spíše u jiných než nádorových onemocnění, jako např. Tiplaxtinin – inhibitor PAI-1 (PAI-039), malá molekula, která oslabuje remodelaci cév, ke které dochází např. při aktivaci systému renin-angiotenzin u arteriální hypertenze. První výsledky jsou však publikovány s pozitivním efektem i na tumorózní angiogenezi u zvířecích modelů [90].

Závěr

Jednotlivé součásti PAS nepochybně hrají významnou úlohu v angiogenezi a metastazování maligních nádorů. Výsledky publikovaných studií by se u jednotlivých typů nádorů mohly v blízké budoucnosti odrazit v diagnosticko-terapeutických algoritmech a současně by se do budoucna jeho jednotlivé složky mohly stát terčem cílené léčby.

Literatura

- Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Swords Jenny N et al. Blood coagulation and fibrinolysis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers JM et al (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2009; 528–619.
- Schmitt M, Harbeck N, Thomssen C et al. Clinical impact of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis: prognostic relevance and target therapy. *Thromb Haemost* 1997; 78: 285–296.
- Duffy MJ. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr Pharm Des* 2004; 10(1): 39–49.
- Pyke C, Kristensen P, Ralfkiaer E et al. The plasminogen activation system in human colon cancer: messenger RNA for the inhibitor PAI-1 is located in endothelial cells in tumor stroma. *Cancer Res* 1991; 51(15): 4067–4071.
- Fay WP, Shapiro AD, Shih JL et al. Brief report: complete deficiency of plasminogen-activator inhibitor type 1 due to a frame-shift mutation. *N Engl J Med* 1992; 327(24): 1729–1733.
- Carmeliet P, Stassen JM, Schoonjans L et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene-deficient mice. II. Effect on haemostasis, thrombosis and thrombolysis. *J Clin Invest* 1993; 92(6): 2756–2760.
- Hill SA, Shaughnessy SG, Joshua P et al. Differential mechanisms targeting type 1 plasminogen activator inhibitor and vitronectin into the storage granules of a human megakaryocytic cell line. *Blood* 1996; 87(12): 5061–5073.
- Stefansson S, Petclerc E, Wong MK et al. Inhibition of angiogenesis in vivo by plasminogen activator inhibitor-1. *J Biol Chem* 2001; 276(11): 8135–8141.
- Stefansson S, Lawrence DA. The serpin PAI-1 inhibits cell migration by blocking integrin alpha V beta 3 binding to vitronectin. *Nature* 1996; 383(6599): 441–443.
- Ganesh S, Sier CF, Heerding MM et al. Urokinase receptor and colorectal cancer survival. *Lancet* 1994; 344(8919): 401–402.
- Verspaget HW, Sier CF, Ganesh S et al. Prognostic value of plasminogen activators and their inhibitors in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A(7–8): 1105–1109.
- Mignatti P, Rifkin DB. Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in angiogenesis. *Enzyme Protein* 1996; 49(1–3): 117–137.
- Resnati M, Guttinger M, Valcamonica S et al. Proteolytic cleavage of the urokinase receptor substitutes for the agonist-induced chemotactic effect. *EMBO J* 1996; 15(7): 1572–1582.
- Busso N, Masur SK, Lazega D et al. Induction of cell migration by pro-urokinase binding to its receptor: possible mechanism for signal transduction in human epithelial cells. *J Cell Biol* 1994; 126(1): 259–270.
- Nguyen DH, Hussaini IM, Gonias SL. Binding of urokinase-type plasminogen activator to its receptor in MCF-7 cells activates extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 which is required for increased cellular motility. *J Biol Chem* 1998; 273(14): 8502–8507.
- Dumler I, Weis A, Mayboroda OA et al. The Jak/Stat pathway and urokinase receptor signaling in human aortic vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1998; 273(1): 315–321.
- Durand MK, Bødker JS, Christensen A et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and tumour growth, invasion and metastasis. *Tromb Haemost* 2004; 91(3): 439–449.
- Prager GW, Breuss JM, Steurer S et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2-induced initial endothelial cell migration depends on the presence of the urokinase receptor. *Circ Res* 2004; 94(12): 1562–1570.
- Jänicke F, Schmitt M, Ulm K et al. Urokinase-type plasminogen activator antigen and early relapse in breast cancer. *Lancet* 1989; 2(8670): 1049.
- Duffy MJ, O'Grady P, Devaney D et al. Urokinase-plasminogen activator, a marker for aggressive breast carcinomas. Preliminary report. *Cancer* 1988; 62(3): 531–533.
- Jänicke F, Schmitt M, Haftner R et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) antigen is a predictor of early relapse in breast cancer. *Fibrinolysis* 1990; 4: 69–78.
- Duggan C, Maguire T, McDermott E et al. Urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor in breast cancer. *Int J Cancer* 1995; 61(5): 597–600.
- Foekens JA, Buessecker F, Peters HA et al. Plasminogen activator inhibitor 2: prognostic relevance in 1012 patients with primary breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55(7): 1423–1427.
- Foekens JA, Look MP, Peters HA et al. Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1: predictors of poor response to tamoxifen therapy in recurrent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(10): 751–756.
- Look MP, van Putten WL, Duffy MJ et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2): 116–128.
- Kuhn W, Pache L, Schmalfeldt B et al. Urokinase (uPA) and PAI-1 predict survival in advanced ovarian cancer patients (FIGO III) after radical surgery and platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1994; 55(1): 401–409.
- Fredstorp-Lidebring M, Bendahl PO, Brünner N et al. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, in association with progression-free survival in early stage endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(18): 2339–2348.
- Kobayashi H, Fujishiro S, Terao T et al. Impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 on prognosis in cervical cancer of uterus. *Cancer Res* 1994; 54(24): 6539–6548.
- Gleeson N, Gonsalves R, Bonnar J et al. Uterine fibrinolytic enzymes in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14(5): 369–373.
- Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y et al. Prognostic value of urokinase-type plasminogen activator in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1996; 47(1): 34–37.
- Hofmann R, Lehmer A, Buresch M et al. Clinical relevance of urokinase plasminogen activator, its receptor, and its inhibitor in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1996; 78(3): 487–492.
- Ahmad A, Kong D, Sarkar SH et al. Inactivation of uPA and its receptor uPAR by 3,3'-diindolylmethane (DIM) leads to the inhibition of prostate cancer cell growth and migration. *J Cell Biochem* 2009; 107(3): 516–527.
- Xue A, Scarlett CJ, Jackson CJ et al. Prognostic significance of growth factors and the urokinase-type plasminogen activator system in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2008; 36(2): 160–167.
- Nomiya T, Nemoto K, Miyachi H et al. Significance of plasminogen-activation system in the formation of macroscopic types and invasion in esophageal carcinoma. *Anticancer Res* 2002; 22(5): 2913–2916.
- Kaneko T, Konno H, Baba M et al. Urokinase-type plasminogen activator expression correlates with tumor angiogenesis and poor outcome in gastric cancer. *Cancer Sci* 2003; 94(1): 43–49.
- Hundsdoerfer B, Zeilhofer HF, Bock KP et al. Tumour-associated urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-1 in normal and neoplastic tissues of patients with squamous cell cancer of the oral cavity - clinical relevance and prognostic value. *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33(3): 191–196.
- Hsu DW, Efrid JT, Hedley-Whyte ET et al. Prognostic role of urokinase-type plasminogen activator in human gliomas. *Am J Pathol* 1995; 147(1): 114–123.
- Pappot H, Pedersen AN, Brünner N et al. The complex between urokinase (uPA) and its type-1 inhibitor (PAI-1) in pulmonary adenocarcinoma: relation to prognosis. *Lung Cancer* 2006; 51(2): 193–200.
- Choong PF, Fernö M, Akerman M et al. Urokinase-plasminogen-activator levels and prognosis in 69 soft-tissue sarcomas. *Int J Cancer* 1996; 69(4): 268–272.
- Morii T, Yabe H, Morioka H et al. Prognostic relevance of urokinase type plasminogen activator, its receptor and inhibitors in chondrosarcoma. *Anticancer Res* 2000; 20(5A): 3031–3036.
- Stephens RW, Nielsen HJ, Christensen U et al. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(10): 869–874.
- Ganesh S, Sier CF, Heerding MM et al. Contribution of plasminogen activators and their inhibitors to the survival prognosis of patients with Duke's stage B and C colorectal cancer. *Br J Cancer* 1997; 75(12): 1793–1801.
- Mulcahy HE, Duffy MJ, Gibbons D et al. Urokinase-type plasminogen activator and outcome in Dukes' B colorectal cancer. *Lancet* 1994; 344(8922): 583–584.
- Graziano F, Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? *Ann Oncol* 2003; 14(7): 1026–1038.
- Sier CF, Vloedgraven HJ, Ganesh S et al. Inactive urokinase and increased levels of its inhibitor type 1 in colorectal cancer liver metastasis. *Gastroenterology* 1994; 107(5): 1449–1456.
- Suzuki S, Hayashi Y, Wang Y et al. Urokinase type plasminogen activator receptor expression in colorectal neoplasms. *Gut* 1998; 43(6): 798–805.
- Ganesh S, Sier CF, Griffioen G et al. Prognostic relevance of plasminogen activators and their inhibitors in colorectal cancer. *Cancer Res* 1994; 54(15): 4065–4071.
- Nekarda H, Siewert JR, Schmitt M et al. Tumour-associated proteolytic factors uPA and PAI-1 and survival in totally resected gastric cancer. *Lancet* 1994; 343(8889): 117.
- Zemzoum I, Kates RE, Ross JS et al. Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1022–1028.
- Hildenbrand R, Schaaf A, Dorn-Beineke A et al. Tumor stroma is the predominant uPA-, uPAR-, PAI-1-expressing tissue in human breast cancer: prognostic impact. *Histol Histopathol* 2009; 24(7): 869–877.
- Sakakibara T, Hibi K, Koike M et al. Plasminogen activator inhibitor-1 as a potential marker for the malignancy of colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 93(7): 799–803.
- Ohba K, Miyata Y, Kanda S et al. Expression of urokinase-type plasminogen activator, urokinase-type plasminogen activator receptor and plasminogen activator inhibitors in patients with renal cell carcinoma: correlation with tumor associated macrophage and prognosis. *J Urol* 2005; 174(2): 461–465.
- Schmitt M, Wilhelm O, Reuning U et al. The urokinase plasminogen activator system as a novel target for tumour therapy. *Fibrinol Proteol* 2000; 14: 114–132.
- Pedersen H, Grøndahl-Hansen J, Francis D et al. Urokinase and plasminogen activator inhibitor type 1 in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res* 1994; 54(1): 120–123.
- Konecny G, Untch M, Pihan A et al. Association of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor with disease progression and prognosis in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(6): 1743–1749.
- Waltz DA, Natkin LR, Fujita RM et al. Plasmin and plasminogen activator inhibitor type 1 promote cellular motility by regulating the interaction between the urokinase receptor and vitronectin. *J Clin Invest* 1997; 100(1): 58–67.
- Deng C, Curriden SA, Wang S et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 the molecular switch that governs urokinase receptor-mediated cell adhesion and release? *J Cell Biol* 1996; 134(6): 1563–1571.
- Grøndahl-Hansen J, Christensen U, Rosenquist TC et al. High levels of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis. *Cancer Res* 1993; 53(11): 2513–2521.

59. Jelisavac-Cosic S, Sirotkovic-Skerlev M, Kulic A et al. Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in patients with primary invasive ductal breast carcinoma - a 7.5-year follow-up study. *Tumori* 2011; 97(4): 532–539.
60. Knoop A, Andreassen PA, Andersen JA et al. Prognostic significance of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77(6): 932–940.
61. Ito H, Yonemura Y, Fujita H et al. Prognostic relevance of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor PAI-1 and PAI-2 in gastric cancer. *Virchows Arch* 1996; 427(6): 487–496.
62. Bouchet C, Spyrtos F, Martin PM et al. Prognostic value of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitors PAI-1 and PAI-2 in breast carcinomas. *Br J Cancer* 1994; 69(2): 398–405.
63. Maeda K, Chung YS, Sawada T et al. Combined evaluation of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-2 expression in gastric carcinoma. *Int J Oncol* 1996; 8(3): 499–503.
64. Macaluso M, Montanari M, Marshall CM et al. Cytoplasmic and nuclear interaction between Rb family proteins and PAI-2: a physiological crosstalk in human corneal and conjunctival epithelial cells. *Cell Death Differ* 2006; 13(9): 1515–1522.
65. Darnell DA, Antalio TM, Johnstone RW et al. Inhibition of retinoblastoma protein degradation by interaction with the serpin plasminogen activator inhibitor 2 via a novel consensus motif. *Mol Cell Biol* 2003; 23(18): 6520–6532.
66. Sumiyoshi K, Serizawa K, Urano T et al. Plasminogen activator system in human breast cancer. *Int J Cancer* 1992; 50(3): 345–348.
67. Nagayama M, Sato A, Hayakawa H et al. Plasminogen activators and their inhibitors in non-small cell lung cancer. Low content of type 2 plasminogen activator inhibitor associated with tumor dissemination. *Cancer* 1994; 73(5): 1398–1405.
68. Smith R, Xue A, Gill A et al. High expression of plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2) is a predictor of improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg* 2007; 31(3): 493–502.
69. Nordengren J, Fredstorp Lidebring M, Bendahl PO et al. High tumor tissue concentration of plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2) is an independent marker for shorter progression-free survival in patients with early stage endometrial cancer. *Int J Cancer* 2002; 97(3): 379–385.
70. Kammori M, Kaminishi M, Kobayashi K et al. Immunohistochemical analysis of PAI-2 (plasminogen activator inhibitor type 2) and p53 protein in early gastric cancer patients with recurrence: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29(4): 187–191.
71. Minisini AM, Fabbro D, Di Loreto C et al. Markers of the uPA system and common prognostic factors in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2007; 128(1): 112–117.
72. Dublin E, Hanby A, Patel NK et al. Immunohistochemical expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in breast carcinoma. Fibroblastic expression has strong associations with tumor pathology. *Am J Pathol* 2000; 157(4): 1219–1227.
73. Cai Z, Li YF, Liu FY et al. Expression and clinical significance of uPA and PAI-1 in epithelial ovarian cancer. *Ai Zheng* 2007; 26(3): 312–317.
74. Horvatić Herceg G, Herceg D, Kralik M et al. Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor in thyroid neoplasms: a cytosol study. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118(19–20): 601–609.
75. Muracciole X, Romain S, Dufour H et al. PAI-1 and EGFR expression in adult glioma tumors: toward a molecular prognostic classification. *Int J Radiat Oncol* 2002; 52(3): 592–598.
76. Itoh T, Hayashi Y, Kanamaru T et al. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator activity in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(4): 422–430.
77. Papadopoulou S, Scorilas A, Yotis J et al. Significance of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in human colorectal carcinomas. *Tumour Biol* 2002; 23(3): 170–178.
78. Cozzi PJ, Wang J, Delprado W et al. Evaluation of urokinase plasminogen activator and its receptor in different grades of human prostate cancer. *Hum Pathol* 2006; 37(11): 1442–1451.
79. Manders P, Tjan-Heijnen VC, Span PN et al. Complex of urokinase-type plasminogen activator with its type 1 inhibitor predicts poor outcome in 576 patients with lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101(3): 486–494.
80. Herszényi L, Farinati F, Cardin R et al. Tumor marker utility and prognostic relevance of cathepsin B, cathepsin L, urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, CEA and CA 19-9 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2008; 10: 194.
81. Foekens JA, Look MP, Peters HA et al. Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1: predictors of poor response to tamoxifen therapy in recurrent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(10): 751–756.
82. Heiss MM, Allgayer H, Gruetzner KU et al. Clinical value of extended biologic staging by bone marrow micrometastases and tumor-associated proteases in gastric cancer. *Ann Surg* 1997; 226(6): 736–745.
83. de Bruin PA, Verspaget HW, Griffioen G et al. Plasminogen activator activity and composition in human colorectal carcinomas. *Fibrinolysis* 1987; 1: 57–62.
84. de Bruin PA, Griffioen G, Verspaget HW et al. Plasminogen activators and tumor development in the human colon: activity levels in normal mucosa, adenomatous polyps, and adenocarcinomas. *Cancer Res* 1987; 47(17): 4654–4657.
85. Mytnik M, Stasko J. D-dimer, plasminogen activator inhibitor-1, prothrombin fragments and protein C – role in prothrombotic state of colorectal cancer. *Neoplasma* 2011; 58(3): 235–238.
86. Halamkova J, Kiss I, Pavlovsky Z et al. Clinical significance of the plasminogen activator system in relation to grade of tumor and treatment response in colorectal carcinoma patients. *Neoplasma* 2011; 58(5): 377–385.
87. Seetoo DQ, Crowe PJ, Russell PJ et al. Quantitative expression of protein markers of plasminogen activation system in prognosis of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2003; 82(3): 184–193.
88. Sato T, Nishimura G, Yonemura Y et al. Association of immunohistochemical detection of urokinase-type plasminogen activator with metastasis and prognosis in colorectal cancer. *Oncology* 1995; 52(4): 347–352.
89. Langenskiöld M, Holmdahl L, Angenete E et al. Differential prognostic impact of uPA and PAI-1 in colon and rectal cancer. *Tumour Biol* 2009; 30(4): 210–220.
90. Leik CE, Su EJ, Nambi P et al. Effect of pharmacologic plasminogen activator inhibitor-1 inhibition on cell motility and tumor angiogenesis. *J Thromb Haemost* 2006; 4(12): 2710–2715.

Castlemanova choroba

Castleman Disease

Szturz P.¹, Moulis M.², Adam Z.¹, Šlaisová R.³, Koukalová R.⁴, Řehák Z.⁴, Volfová P.¹, Hájek R.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno

² Ústav patologie, LF MU a FN Brno

³ Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

⁴ Oddělení nukleární medicíny, PET centrum Masarykova onkologického ústavu, Brno

Souhrn

Východiska: Castlemanova choroba je vzácné neklonální lymfoproliferativní onemocnění s dosud ne zcela jasnou etiopatogenezi. Klinicky rozlišujeme unicentrickou (lokalizovanou) a multicentrickou (generalizovanou) formu, histopatologicky pak hyalinně-vaskulární, plazmocelulární a smíšenou variantu nemoci. Tyto typy se navzájem liší nejen klinickým průběhem onemocnění, ale především způsobem léčebného ovlivnění. Zatímco unicentrická hyalinně-vaskulární forma se obvykle manifestuje ve formě benigního zvětšování lymfatické uzliny a kompletní chirurgická excize dosahuje 100 % léčebných odpovědí, tak multicentrická plazmocelulární varianta je agresivní choroba s celkovými příznaky, laboratorními odchylkami a nutností systémové léčby. **Cíl:** Tato práce přináší přehled informací o Castlemanově chorobě od klinických a histopatologických znaků nemoci až po možnosti diagnostiky a léčby. Věnuje se úloze cytokinů a infekce HHV-8 virem v patofyziologii nemoci a je doplněna bohatou obrazovou dokumentací radiografických nálezů, zahrnujících zobrazení pomocí ultrasonografie, výpočetní tomografie a hybridního zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET) v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny výpočetní tomografie (CT), tzv. PET/CT vyšetření. Prezentujeme zde i fotografie histologických preparátů HIV a HHV-8 negativního pacienta s plazmocelulární multicentrickou formou. **Závěr:** Vzhledem k nízké incidenci bývá Castlemanova choroba špatně nebo opožděně diagnostikována. Je třeba ji proto vždy zahrnout do diferenciální diagnostiky lymfadenopatie, mikrocytární anémie, ale i B-symptomů (noční poty, febrilie, hubnutí). Závěrem rovněž zdůrazňujeme význam celotělového PET/CT skenování při stážovacích vyšetřeních a hodnocení léčebné odpovědi u pacientů.

Klíčová slova

Castlemanova choroba – lymfadenopatie – tocilizumab – interleukin – HHV-8 – ultrasonografie – výpočetní tomografie – PET skener

Tato publikace byla připravena v rámci aktivity následujících grantů: grantu IGA ČR NT 12215-4 a dále pak grantů MŠMT MSM0021622434, LC06027 a grantů IGA MZd NT11154, NT12130, NT12215 a NS10408.

This publication was prepared as part of the Internal Grant Agency of the Czech Republic grants NT 12215-4, the Ministry of Education, Youth and Sports of the CR grants MSM0021622434, LC06027 and the Ministry of Health of the Czech Republic's Internal Grant Agency grants IGA MZd NT11154, NT12130, NT12215 and NS10408.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Petr Szturz

Interní hematologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 5. 2011

Přijato/Accepted: 27. 5. 2011

Summary

Backgrounds: Castleman disease is a rare non-clonal lymphoproliferative disorder with the etiopathogenesis not yet thoroughly clarified. Clinically, either unicentric (localized) or multicentric (generalized) forms are recognized while, histopathologically, hyaline-vascular, plasma-cell and mixed variants of the disease exist. These types vary one from another in their clinical courses and, importantly, in methods of therapeutic management. While the unicentric hyaline-vascular form usually manifests as benign growth of a single lymph node and treatment response to complete surgical excision reaches up to 100%, the multicentric plasmocellular variant is an aggressive disease with generalized symptoms, laboratory abnormalities and the need for systemic therapy. **Aim:** The paper provides an overview of information on Castleman disease from its clinical and histopathological signs to diagnostic and therapeutic options. It deals with the role of cytokines and HHV-8 virus infection in the disease pathophysiology and is supplied with ample pictorial documentation of radiographic findings including ultrasonography, computed tomography and hybrid imaging by positron emission tomography (PET) in combination with simultaneously taken full-body computed tomography (CT) scans, the so called PET/CT. We also present photographs of histological specimens taken from an HIV and HHV-8 negative patient with the plasmocellular multicentric form. **Conclusions:** Consequent to its low incidence, Castleman disease is often misdiagnosed or diagnosed with a delay. Therefore, it is always necessary to include this rare condition in differential diagnostics of lymphadenopathy, microcytic anemia as well as B-symptoms (night sweats, fevers and weight loss). In conclusion, we also stress the significance of full-body PET/CT scanning during staging and treatment response evaluation.

Key words

Castleman disease – lymphadenopathy – tocilizumab – interleukin – HHV-8 – ultrasonography – computed tomography – PET scan

Úvod

V roce 1956 popsal dr. Benjamin Castleman soubor pacientů s hyperplazií mediastinálních lymfatických uzlin připomínající thymom [1]. Během dalších 50 let se v anglické literatuře objevily pojmy jako angiofollicular (mediastinal) lymph node hyperplasia, giant lymph node hyperplasia [2], lymph node or lymphoid hamartoma [3], angiomatous lymphoid hyperplasia, benign (giant) lymphoma [3,4] či follicular lymphoreticuloma [5]. Zastřešující se pro ně stalo eponymum Castlemanova choroby (Castleman disease – CD).

V roce 1972 byl klinicky a histopatologicky vymezen hyalinně-vaskulární a méně častý plazmocelulární typ. Nemoc navíc může postihovat pouze jednu uzlinovou lokalitu anebo se může šířit dále pod obrazem generalizované lymfadenomegalie. U pacientů s CD se tedy můžeme setkat se 3 histomorfologickými (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární a smíšený) a 2 klinickými (unicentrický a multicentrický) typy [5]. Tyto typy se navzájem liší nejen klinickým průběhem onemocnění, ale i prognózou a především pak způsobem léčebného ovlivnění. Zatímco unicentrická lokalizovaná forma CD je vyléčitelná excizí postižených lymfatických uzlin, multicentrický typ je často refrakterní k léčbě, a to i přes použití kortikoidů nebo chemoterapie [6].

Nemoc většinou postihuje oblast krku (42 %), mediastina (31 %) a břicha (23 %), častý je však výskyt i v ob-

lasti axil [7,8]. Prevalence tohoto onemocnění není známa, odhadovaný počet případů v USA sahá od 30 000 k 100 000 [9]. Popsána byla vyšší incidence CD u mužů [10]. Stěžejní roli v patofyziologii Castlemanovy choroby hraje dysregulace cytokinové sítě, ale jak uvádíme dále v textu, je tato problematika složitější a souvisí i s herpesvirovými infekcemi. Cytokiny jsou solubilní proteiny a peptidy regulující prostřednictvím receptorů různé procesy svého mikroprostředí [11]. Jako klíčový cytokin u tohoto chorobného stavu byl označen interleukin-6 [12], což, jak uvádíme dále v textu, má praktický dopad na léčbu CD.

CD je v české literatuře opomíjeným tématem, pomocí databáze Bibliographia medica Čechoslovaca jsme v české literatuře našli pouze 11 článků zabývajících se touto tematikou. Tato přehledná práce předkládá čtenářům souhrnný pohled na tuto chorobu, zabývá se jak klinickými a histopatologickými znaky, tak i diagnostikou a léčbou CD. Text je doplněn bohatou obrazovou dokumentací zahrnující nálezy z výpočetní tomografie a ultrasonografie a dále i fotografie histologických preparátů. Uvedeny jsou rovněž výsledky získané pomocí PET/CT vyšetření, tedy hybridního zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET) v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny pomocí výpočetní tomografie (CT), které byly u jednoho pacienta korelovány s nálezem in vivo.

Klinické rozdělení

CD může být limitována na jednu uzlinovou oblast, nebo ji může onemocnění přesahovat. Na základě toho pak rozlišujeme unicentrickou (lokalizovanou) a multicentrickou (generalizovanou) formu CD.

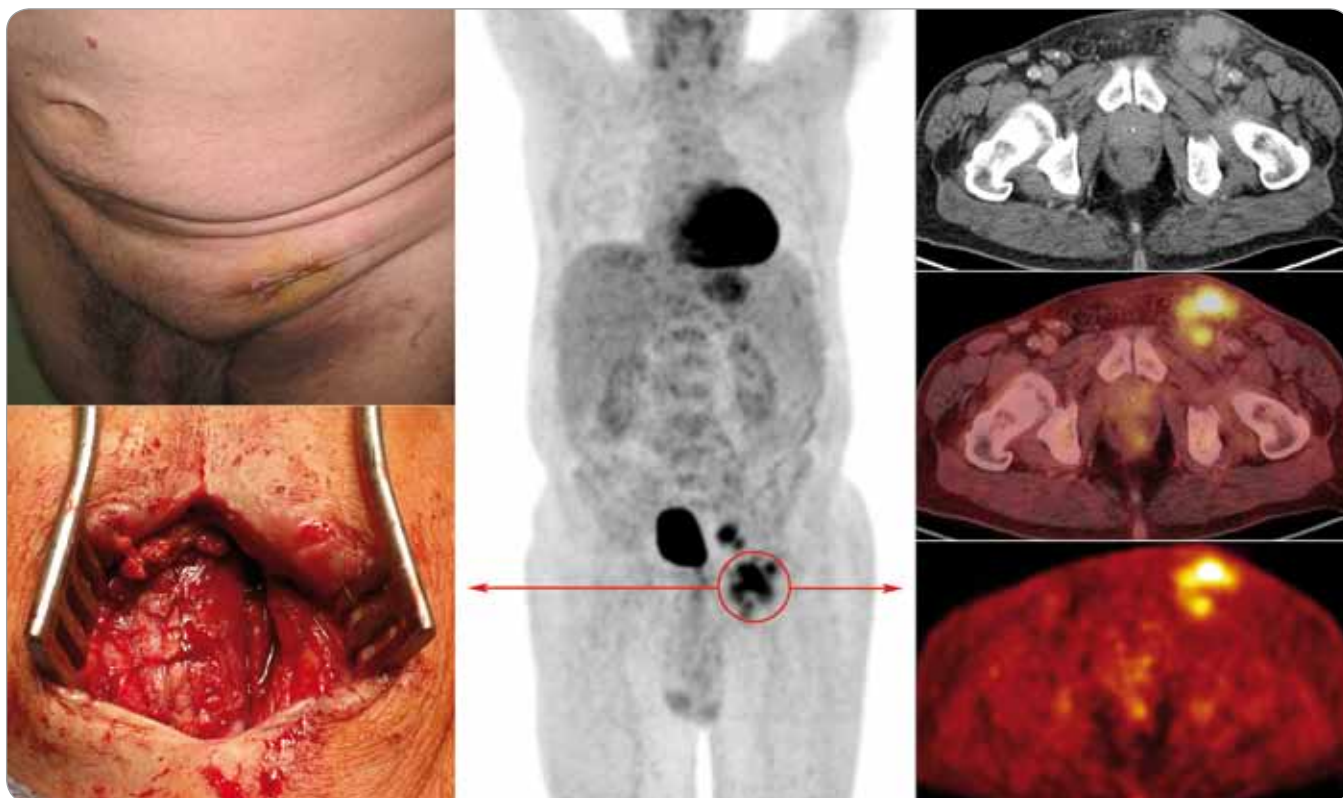
Unicentrická forma

Lokalizovaná forma se klinicky manifestuje ve formě benigního, nebolesativního, pomalého zvětšování lymfatické uzliny. Příznaky však může působit při kompresi přilehlých struktur nebo je její nález náhodný při rutinní lékařské prohlídce [13]. Podle různých studií mělo 31–50 % pacientů asymptomatickou masu, u 33–69 % se vyskytly příznaky [13–15].

Unicentrická forma CD postihuje v 46–70 % případů mediastinum, v 3–39 % břicho a v 10–15 % periferní uzlinové oblasti [13,16–19]. Úplné chirurgické odstranění má kurativní potenciál [13]. Medián nejčastějšího výskytu nemoci leží mezi 20 a 35 lety věku [17,20], muži i ženy jsou postiženi rovnoměrně [21]. Podle jedné studie 23 nemocných (48 %) byly ženy a 25 (52 %) byli muži [13]. U této formy onemocnění nebyla popsána zvýšená smrtnost [21].

Multicentrická forma

Generalizovaná forma CD byla jako multicentrická označena v roce 1985 [22]. Poprvé však byla popsána již v roce 1978



Obr. 1. Levostranná tříselná lymfadenopatie u pacienta se smíšenou formou multicentrické Castlemanovy choroby z pohledu internisty, chirurga a radiologa.

Pacient byl vyšetřen na PET/CT (uprostřed nález z celotělové rekonstrukce, vpravo shora dolů high-dose CT, fúze PET/high-dose CT a PET) s nálezem zvětšených a zmnožených lymfatických uzlin na krku, v mediastinu, axilách a retroperitoneu s hraniční aktivitou, v ilických uzlinách a levém tříse pak s jasným hypermetabolismem glukózy ($SUV_{max} = 6,15$).

s charakteristickými znaky v podobě lymfadenopatie, systémových příznaků, organomegalie, progresivního klinického průběhu s maligním potenciálem [15]. Jedná se tedy o atypické lymfoproliferativní onemocnění charakterizované systémovou lymfadenopatií a celkovými zánětlivými příznaky [23] (obr. 1).

Multicentrická forma je zastoupena pouze v 10 % případů CD, nemocní jsou většinou starší než v případě unicentrické formy, pohlaví jsou zastoupena stejně [21]. Medián věku pacientů leží podle různých autorů mezi 48 a 57 lety [13,17,20]. Ve 13 % je asociovaná s Kaposiho sarkomem [24].

Histopatologické rozdělení

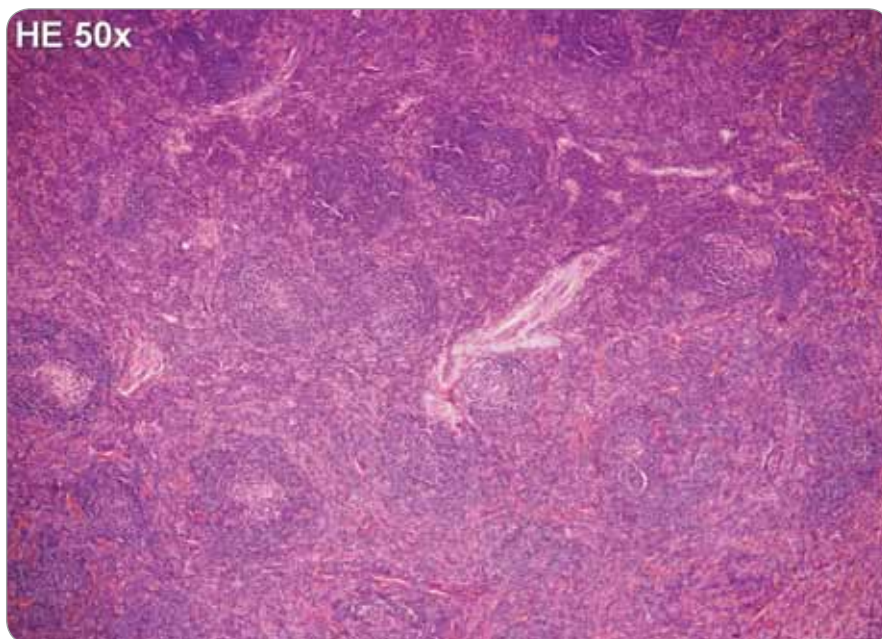
Na základě histopatologického nálezu lze Castlemanovu chorobu rozdělit na hyalinně-vaskulární, plazmocelulární a smíšený typ. Uvážíme-li navíc existenci 2 klinických forem onemocnění, můžeme se setkat minimálně s 6 typy onemocnění s více či méně podobnými

projevy. Na pomyslné škále agresivity onemocnění by se na straně benigních lézí nacházela hyalinně-vaskulární unicentrická CD a na protilehlé straně torpidní plazmocelulární multicentrická varianta s typickými systémovými příznaky. Hyalinně-vaskulární varianta zodpovídá za většinu, tedy 80–90 % všech případů CD, u zbývajících pacientů se jedná o plazmocelulární nebo smíšenou formu [3,4].

Hyalinně-vaskulární varianta

Hyalinně-vaskulární, v typických případech asymptomatická varianta CD bývá nalézána u 74–91 % pacientů s lokalizovanou formou CD, vzácný je výskyt u multicentrické choroby [8,13,16,25,26]. Klinicky se hyalinně-vaskulární varianta projevuje jako pomalu rostoucí masa. Muži a ženy jsou postiženi rovnoměrně. Medián výskytu leží ve 4. dekádě [8,16,21,26–28]. Postižené uzliny dosahují velikosti asi 6–7 cm (rozptýl 1–25 cm) [21].

Hyalinně-vaskulární typ, někdy také označovaný jako angiofolikulární typ, je morfologicky charakterizován folikuly a malými hyalinizovanými germinálními centry s intrafolikulární proliferací kapilár [29]. Při histologickém vyšetření nalézáme v uzlině zmnožené folikuly, které jsou rozložené v kůře i ve dřeni uzliny. Folikuly mohou být velké nebo malé, v jednotlivých případech však mají přibližně stejnou velikost a často obsahují dvě i více germinálních center. Hyalinně změněná germinální centra vykazují depleci malých lymfocytů a zmnožení folikulárních dentritických buněk. Plášťová zóna těchto folikulů je rozšířená a je tvořena typicky koncentricky uspořádanými prsteny malých lymfocytů (toto uspořádání připomíná slupku cibule). Nápadná je radiálně penetrující vaskularizace germinálních center, často s jednou prominující sklerotickou cévou. Koncentricky uspořádaná plášťová zóna společně s prominující sklerotickou cévou připomíná vzhledem lízátka. Další důležitou



Obr. 2. Castlemanova choroba, plazmocelulární typ, hematoxylin-eozin, zvětšení 50x. Struktura lymfatické uzliny je zachována, ale interfolikulární oblasti jsou expandované. Lymfatické folikuly mají přibližně stejnou velikost, ojediněle jsou jejich zárodečná centra regresivně změněná.

známkou je vaskulární proliferace mezi folikuly, často s perivaskulární hyalinizací [2,13,30].

Plazmocelulární varianta

Agresivnější, plazmocelulární forma CD se vyskytuje nejčastěji ve 3. dekádě, muži a ženy jsou postiženi rovnoměrně [21]. Tento subtyp bývá nalézán asi u 9–33 % pacientů s lokalizovanou formou CD, dominantní je totiž výskyt u multicentrické CD [3,4,8,13,16,21,25,26,29]. U lokalizované formy se tvoří agregát lymfatických uzlin, na rozdíl od hyalinně-vaskulární lokalizované varianty se solitární zvětšenou uzlinou [16].

V literatuře je uváděno, že plazmocelulární varianta je často doprovázena imunodeficiencí, infekcemi, Kaposiho sarkomem (13 %), non-Hodgkinskými lymfomy (18 %), hemangiomy, plazmocytomy, karcinomy kolon, ledvin, štítné žlázy, dále i smíšenou chorobou pojiva, ale i POEMS syndromem [31–35]. Plazmocelulární a smíšená varianta je častěji sdružena se systémovými příznaky a abnormálními laboratorními nálezy než varianta hyalinně-vaskulární [8,16,27]. Pacienti mají často systémové projevy, jako je horečka, únavnost, nechutenství, hub-

nutí a noční poty, hepatomegálii, splenomegálii, kožní vyrážku [23,24,36].

U plazmocelulární varianty, unicentrické i multicentrické, byla nalezena zvýšená sérová hladina interleukinu-6 zodpovídající za průvodní systémové příznaky [37–42]. Na rozdíl od multicentrické formy vyžadující systémovou léčbu má chirurgická excize u unicentrické plazmocelulární varianty kurativní potenciál [2].

Na rozdíl od hyalinně-vaskulární varianty má plazmocelulární CD méně charakteristické rozlišovací histologické znaky. Pro plazmocelulární variantu CD je typické rozšíření interfolikulárních oblastí, ve kterých jsou velmi četné polyklonální plazmatické buňky tvořící souvislá pole. Plazmatické buňky bývají obvykle zralé a lze je identifikovat podle jejich excentricky uloženého jádra s loukoťovitě uspořádaným chromatinem a podle perinukleárního projasnění. V některých případech, zejména u pacientů HHV-8 pozitivních, jsou přítomny i nezralé a atypické plazmatické buňky, včetně plazmablastů. Plazmatické buňky se v hojně míře nalézají také ve dřeni uzliny. Folikuly mohou být hyperplastické, se zvětšenými polarizovanými germi-

nálními centry a rozšířenou pláštovou zónou, ve které se obvykle nachází populace větších plazmablastů (plazmocytoidních imunoblastů). Dále bývají interfolikulárně zmnožené drobné epiteloidní venuly. Hyalinně-vaskulární změny, pokud jsou přítomny, bývají vyjádřeny v malé míře [2,13,30].

Jelikož tyto znaky nejsou specifické, je nezbytné vyloučení dalších jednotek, které mohou napodobit plazmocelulární CD, tedy B-lymfomy, vzácné plazmocytomy, reaktivní lymfadenopatie asociované s infekcí, autoimunitní choroby, jako je revmatoidní artritida, nebo reaktivní lymfadenopatie asociované s jinými imunodeficiencemi [2,25,43]. Histologické nálezy plazmocelulární varianty u HIV a HHV-8 negativního pacienta jsou zachyceny na obr. 2 a 3.

Příznaky onemocnění

Pacient, kterého popsal před více než 50 lety dr. Castleman, trpěl dlouhou dobu horečkami a slabostí a až s odstupem mnoha let mu byla zjištěna mediastinální expanze na skiagramu [44]. Příznaky CD vyplývají jednak z místního růstu patologické rezistence projevujícího se různými kompresivními syndromy a jednak z aktivace cytokinových signálních drah vedoucí k projevům systémovým. Zatímco unicentrické formy s nejčastějším histopatologickým korelátem ve formě hyalinně-vaskulárních lézí bývají často asymptomatické či oligosymptomatické s příznaky komprese okolních struktur (bolest, dušnost, kašel, chrapot, porucha polykání, průjmy a další), tak u plazmocelulární varianty multicentrického CD jsou celkové příznaky téměř konstantním jevem. Hyalinně-vaskulární varianta je asociována s celkovými příznaky pouze v méně než 10 % případů [21].

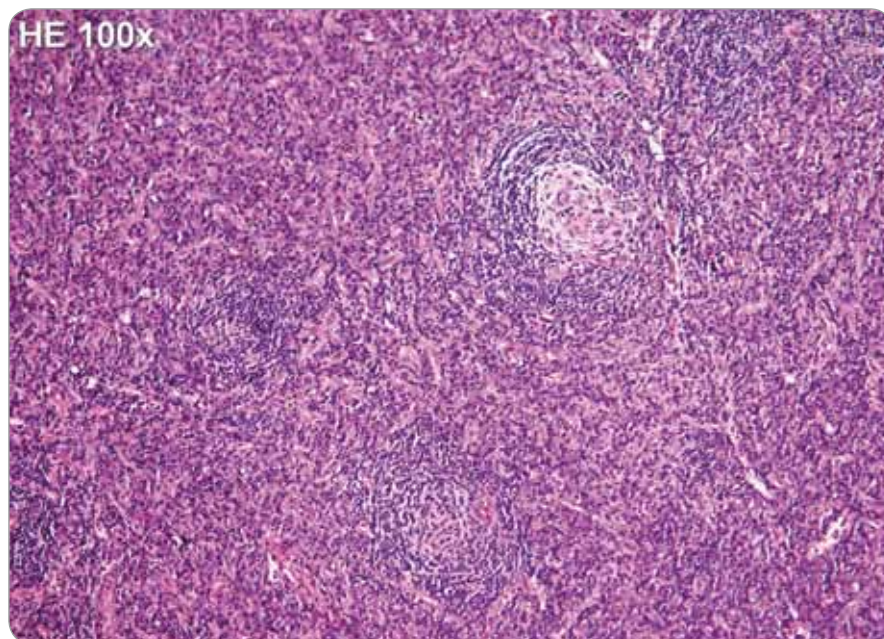
U multicentrické CD je nejčastějším příznakem horečka a asi polovina nemocných si stěžuje na hubnutí a noční poty [24,45]. Za klinické projevy je zodpovědná dysregulovaná trvalá nadprodukce interleukinu-6 B-buňkami zárodečných center hyperplastických lymfatických uzlin [23,39]. Bylo zjištěno, že hladina interleukinu-6 nejvíce koreluje právě s aktivitou multicentrické CD [29]. Nadprodukce interleukinu-6 je

zřejmě rovněž zodpovědná za špatný nutriční stav pacientů s multicentrickou CD [23] a má snad význam i při rozvoji kachexie a chronického zánětu [23,46]. Splenomegalie je u multicentrické CD vyjádřena asi u 33–79 %, hepatomegalie se vyskytuje téměř výlučně se splenomegalii a pozorujeme ji asi u 63 % pacientů [21]. Popsán však byl i případ unicentrické hyalinní varianty CD, která se klinicky chovala jako multicentrická se systémovými příznaky (anémie, hubnutí, elevace CRP, zvýšená sedimentace erytrocytů, POEMS syndrom, plazmocytóza ve dřeni) [29]. V retrospektivní studii 52 pacientů s CD však Ye et al popsali 4 pacienty s multicentrickou CD (1 hyalinně-vaskulární a 3 plazmocelulární varianty), z nichž žádný netrpěl systémovými příznaky [13].

Laboratorní nálezy

U pacientů s plazmocelulární nebo smíšenou formou CD bývají přítomny abnormální laboratorní výsledky zahrnující anémii, hypoalbuminemii, hypocholesterolemii, hypergamaglobulinemii a elevaci proteinů akutní fáze [23,24,36]. U všech nemocných s multicentrickou CD byla zjištěna zvýšená sedimentace, v 90 % anémie, trombocytopenie nebo elevace transamináz u 2/3 vyšetřených pacientů [24]. V případě unicentrické plazmocelulární varianty se anémie vyskytuje asi v 90 % případů a zvýšená sedimentace asi u 80 % nemocných [21].

Mikrocytární anémie zřejmě souvisí s interleukinem-6 a hepcidinem, tedy stejně jako u ostatních anémií typu chronických chorob, a má vztah k probíhajícímu chronickému zánětu v organismu [3]. Interleukin-6 (ale ne interleukin-1 nebo tumor necrosis factor alpha) přímo zvyšuje jaterní produkci hepcidinu, klíčového regulátoru v metabolismu železa [47,48]. Hepcidin blokuje uvolňování železa z jaterních makrofágů a snižuje absorpci železa ve střevě, čímž omezuje dodávku železa do vyvíjejících se erytrocytů v kostní dřeni [3,49]. Nadměrná produkce hepcidinu je zřejmě zodpovědná za mikrocytární anémii u pacientů s CD a tato produkce může být tlumena blokováním signální cesty interleukinu-6 pomocí tocilizumabu [50]. U mul-



Obr. 3. Castlemanova choroba, plazmocelulární typ, hematoxylin-eozin, zvětšení 100×. Výrazně rozšířené interfolikulární oblasti jsou hustě infiltrované převážně zralými plazmatickými buňkami. V ojedinělých regresivně změněných zárodečných centrech jsou patrné mírné vaskulární hyalinní změny s deplecí lymfocytů. Plášťové zóny mají typické koncentrické cibulovité uspořádání.

ticentrické plazmocelulární varianty se může objevit i autoimunitní hemolytická anémie [3].

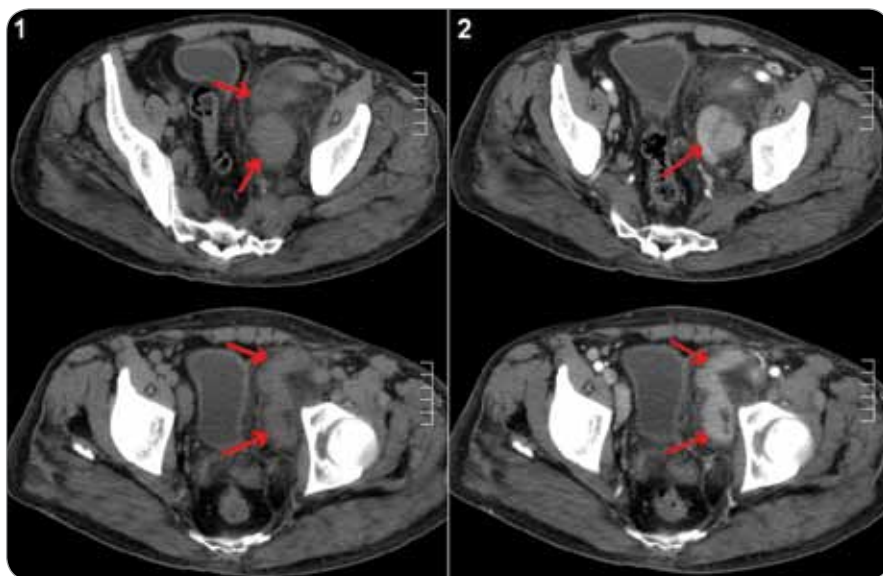
Patogeneze

CD se vyznačuje hyperproliferací specifických B-buněk produkujících cytokin interleukin-6. Ačkoliv bylo navrhováno několik imunologických mechanismů zahrnujících nadprodukcí interleukinu-6 a infekci virem HHV-8, zůstává etiopatogeneze onemocnění neznámá [45]. Nalezena byla dokonce i spojitost mezi CD a infekcí HIV a virem hepatitidy C [51–53]. Jiní autoři považují hyalinně-vaskulární CD za reaktivní folikulární hyperplazii, která se vyvinula jako odpověď na neznámý antigenní stimulus [54].

Vztah mezi systémovými příznaky plazmocelulární varianty CD a faktorem secernovaným postiženými uzlinami byl rozpoznán v roce 1989 [42]. Tento B-buňky stimulující cytokin dostal později označení interleukin-6 a jeho role v systémové manifestaci CD se opakovaně potvrdila [35,37,39,41]. Interleukin-6 je cytokin s širokým rozsahem biologických účinků. Reguluje imunologické reakce, zánětlivé odpovědi a hematopoézu. Dysregulovaná nad-

produkce interleukinu-6 B-buňkami zárodečných center je zahrnuta do patogeneze plazmocelulární CD [6,39,55]. Ukázalo se, že interleukin-6 indukuje u myši stav podobný CD [38]. Má stimulační účinek v procesu vyžrávání B-buněk a rovněž je dáván do souvislosti s maligními lymfoproliferacemi, jako je mnohočetný myelom a jiné lymfomy [29,56].

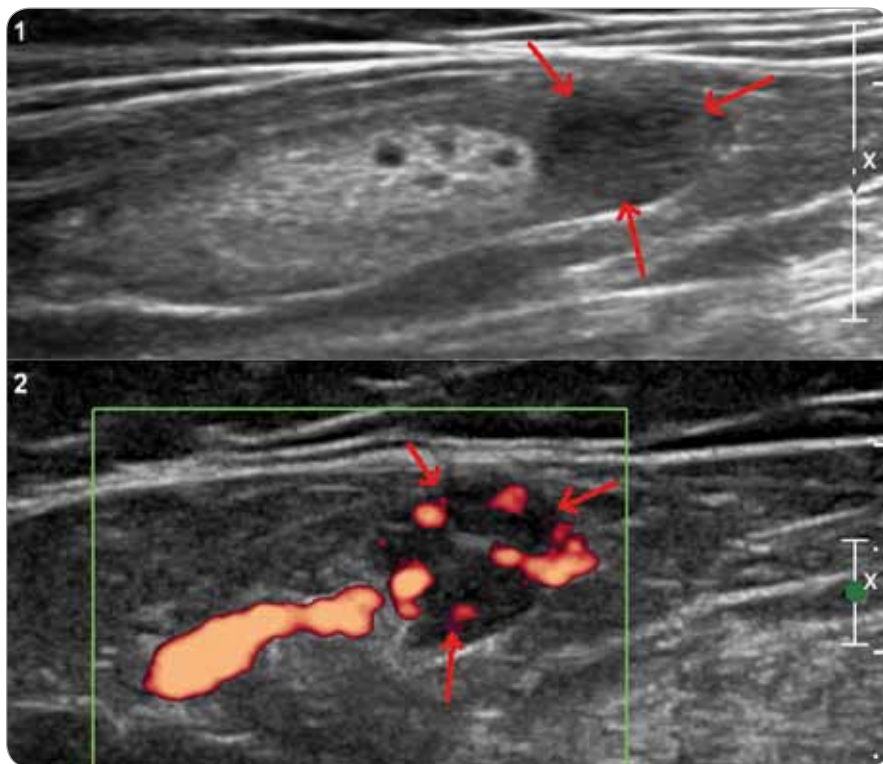
Virus HHV-8 má úzký vztah k CD, zejména k multicentrické CD u HIV pozitivních pacientů [21]. HHV-8 produkuje virusový analog interleukinu-6 (50% podobnost genu), který má přímý efekt, ale také zvyšuje hladinu lidského interleukinu-6 u infikovaného hostitele [57,58]. Virusový interleukin-6 sdílí funkční vlastnosti s lidským korelátem, a aniž by tvořil komplex s receptorem, může se vázat s glykoproteinem gp130, což je vlastní přenašeč receptorového signálu interleukinu-6. Tocilizumab (monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-6, viz dále) není schopen blokovat tuto formu nereceptorové aktivace gp130. Přesto léčba s tocilizumabem byla s to zlepšit příznaky a laboratorní parametry HHV-8 pozitivních pacientů s CD. Lze tedy usuzovat, že i když virusový interleukin-6 může být u těchto



Obr. 4. CT břicha u pacienta s plazmocelulární multicentrickou Castlemanovou chorobou. Paket uzlin parailicky vlevo (šipky), nativní vyšetření (1) a po aplikaci kontrastní látky (2), kde je patrné homogenní syčení uzlin kontrastní látkou.

pacientů exprimován, je to stále lidský interleukin-6, který je dominantně zodpovědný za systémové příznaky u HHV-8

pozitivních pacientů s multicentrickou CD [23]. Virusový interleukin-6 má hematopoetický i angiogenní efekt [59],



Obr. 5. Ultrazvukové vyšetření tříselné uzliny u pacienta s plazmocelulární multicentrickou chorobou.

Nativně (1) je patrná uzlina s normálním LT indexem, zachovaným hyperechogenním centrem a lokálně rozšířenou korovou vrstvou (šipky), která je při zobrazení dopplerovské energie hypervaskularizovaná (2).

přesto je ještě třeba přesnou roli virusového interleukinu-6 v patogenezi HHV-8 příbuzných nemocí objasnit [60].

V patogenezi hyalinně-vaskulárního typu hraje důležitou roli vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF), který přispívá k výrazné vaskulární proliferaci tohoto subtypu onemocnění [43].

Diagnostika

Pro diagnostiku onemocnění je rozhodující histologický nálezn [4]. Na CD by se mělo myslet vždy u pacientů s Kaposiho sarkomem a POEMS syndromem, tedy ještě před biopsií uzlin, které jinak bývají tím prvním, co nás navede ke správné diagnóze [21].

Pro odlišení unicentrické CD od multicentrické CD je nutné vyšetření krevního obrazu, CRP a jaterních testů a dále radiologické metody pro zjištění případné krční, hrudní, břišní a pánevní lymfadenopatie [21,61] (obr. 4 a 5). Testování interleukinu-6 a případné positivity viru HHV-8 sice nejsou rutinně prováděna ve všech laboratořích, jejich stanovení má však význam u pacientů se systémovými projevy, aby mohlo být rozhodnuto o optimální léčbě [21].

Vychytávání galium citrátu na scintigrafii je nekonzistentní, jeho využití je proto omezeno [21,62,63]. Objevily se zprávy o použití galiové scintigrafie k odlišení CD od lymfomu, kdy akumulace radiofarmaka byla v lézích CD menší než v případě lymfomových infiltrátů [64]. Dnes je však od tohoto vyšetření upuštěno a je nahrazeno zobrazováním pozitronovou emisní tomografií (PET), případně v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny výpočetní tomografie (CT), tzv. PET/CT vyšetřením. Aplikováno radiofarmakum 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glukóza (¹⁸F-FDG).

¹⁸F-FDG-PET a ¹⁸F-FDG-PET/CT přes svou vysokou senzitivitu pro diagnostiku neoplazií nejsou vhodné k odlišení CD od jiných benigních nebo maligních lymfoproliferací [65]. CD jakožto benigní choroba vykazuje mírnou až střední akumulaci radiofarmaka nad lymfatickými uzlinami [65,66]. Lymfomy s nižším stupněm malignity však mohou někdy také vykazovat nízké vy-

chytávání značené glukózy na PET ske-
nech [67]. PET/CT je cenné vyšetření
při rozlišování unicentrické CD od mul-
ticentrické CD [65] a pro sledování lé-
čebné odpovědi, jak rovněž ukazují
naše výsledky (obr. 6).

CD je důležitou součástí diferenciální
diagnostiky příčiny nenádorové lym-
fadenopatie [2] a mikrocytární anémie,
kdy je po negativní endoskopii doporu-
čováno provedení screeningového CT
hrudníku a břicha [2,3].

Terapie

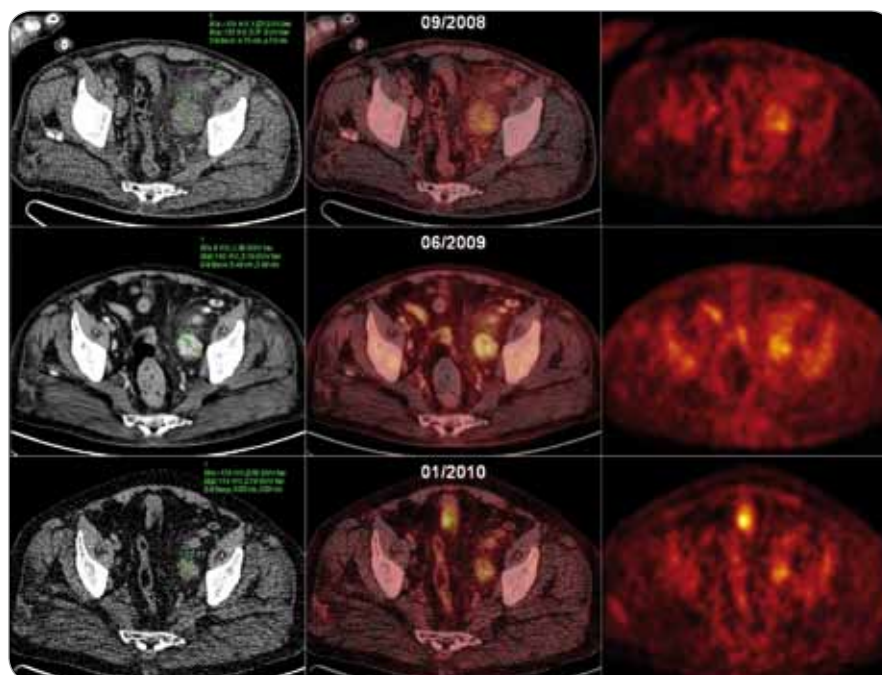
Doporučení k léčbě CD lze jen obtížně
formulovat, neboť neexistuje žádná
standardní terapie. Literatura je tvořena
popisy jednotlivých případů a malých
souborů a až na výjimky (viz níže) nejsou
k dispozici výsledky randomizovaných
studií [6,13,40,68–72].

Chirurgická léčba

Kompletní chirurgická excize patolo-
gické masy je v případě unicentrické
choroby téměř vždy kurativní, a to jak
u hyalinně-vaskulární, tak plazmocelu-
lární varianty [36,73–79]. Pětiletého pře-
žití pak dosahuje 100 % pacientů [16,80].
K recidivě však může dojít po subto-
tální nebo parciální resekci. V jedné
studii podstoupilo všech 48 pacientů
s lokalizovanou CD kompletní chirur-
gickou resekci a všichni přežili s ex-
celentní prognózou; po dobu sledování
(22–115 měsíců) se neobjevily žádné pří-
znaky nemoci [13].

Yoshizaki et al představili ve své práci
2 pacienty se smíšenou formou CD, jed-
noho s unicentrickou a druhého s mul-
ticentrickou variantou. U obou pacientů
byla zvýšená sérová hladina interleu-
kinu-6. Zatímco chirurgická resekce lo-
kalizované formy vedla k úpravě klinického
stavu pacienta a k normalizaci hladiny
interleukinu-6, v případě multicentrické
choroby neměl invazivní výkon na nej-
větší lymfatické uzlině žádný terapeutický
efekt s přetrvávající elevací interleu-
kinu-6 [39].

Výsledky chirurgického debulkingu
u multicentrické CD nedosáhly ani dle
další dostupné literatury významnějších
léčebných odpovědí [20]. Jeden pacient
s hyalinně-vaskulární formou multicent-
rické CD však přežil dlouhodobě (sledo-



Obr. 6. CT, fúzní PET/CT a PET axiální řezy nad úrovní stropu levého acetabula u pa-
cienta s plazmocelulární multicentrickou Castlemanovou chorobou ukazující léčebný
efekt režimu s thalidomidem.

09/2008, PET/low dose CT, vstupní vyšetření: zvětšená uzlina dorzálně od a. et v. iliaca ex-
terna vlevo (48 mm v maximálním příčném průměru) se zvýšenou akumulací radiofar-
maka ($SUV_{max} = 4,21$)

06/2009, PET/high dose CT, po 3 cyklech léčby: zvětšená uzlina dorzálně od a. et v. iliaca
externa vlevo (35 mm v maximálním příčném průměru, postkontrastní denzita uzliny
180 HU) se zvýšenou akumulací radiofarmaka ($SUV_{max} = 4,16$).

01/2010, PET/low dose CT, po 9 cyklech léčby: zvětšená uzlina dorzálně od a. et v. iliaca externa
vlevo (30 mm v maximálním příčném průměru) se zvýšenou akumulací FDG ($SUV_{max} = 3,76$).

vání 82 měsíců) po cervikální a axilární
disekci lymfatických uzlin [13]. U ope-
rativně hyalinně-vaskulární CD je navíc
třeba velké opatrnosti pro přítomnost
rozvinuté vaskularizace tumoru, kdy re-
sekce bývá často spojena s velkými peri-
operačními ztrátami krve [73].

Radioterapie

Radioterapie byla použita s různou
mírou úspěchu u nerezekabilních ná-
dorů [45,81]. Může být rovněž alternati-
vou u unicentrické CD pro pacienty, kteří
nejdou schopni podstoupit chirurgický
výkon [21]. Chronowski et al uvádí sou-
bor 18 případů s CD, kteří byli léčeni ra-
dioterapií. U 13 pacientů (72 %) bylo do-
saženo kompletní nebo parciální remise.
Pouze 3 z těchto 13 pacientů (23 %) měli
multicentrickou CD, účinnost u těchto
pacientů však mohla být ovlivněna sou-
časně podanou adjuvantní chemotera-
pií nebo steroidy [45].

Chemoterapie

Vzorem pro cytoredukční léčbu u multi-
centrické choroby se staly režimy určené
pro terapii non-Hodgkinských lymfomů
[21]. Mezi nejčastěji používané režimy
se řadí CHOP (cyklofosamid, vinkristin,
doxorubicin, prednison) a CVAD (cyklo-
fosamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon), oba využívané se smíšenými
úspěchy. Publikované malé studie udá-
vají počet léčebných odpovědí mezi 50
a 67 % [20,45]. Formou kazuistik bylo
popsáno i použití dalších režimů, nejed-
nalo se však o kontrolované studie, a je
tedy obtížné z těchto popisů dělat širší
závěry [82].

Glukokortikoidy

Dle publikovaných popisů případů mají
kortikosteroidy potenciál navodit u ně-
kterých nemocných remise onemocnění
[82]. 6 z 15 pacientů (40 %) bylo v jedné
studii léčeno glukokortikoidy, u 2 došlo

ke kontrole nemoci při dlouhodobém podávání kortikoidů, u 4 však nebylo dosaženo žádné trvalé odpovědi [22]. Parciální remise byla dokumentována u 3 z 5 pacientů (60 %) s multicentrickou CD léčených výlučně prednisonem [83]. Prolongovaná léčba nízkodávkovaným prednisonem (10 mg denně) byla úspěšná u 2 pacientů s multicentrickou hyalinně-vaskulární formou [84], ale selhala u pacienta s agresivní multicentrickou plazmocelulární variantou [85].

Dlouhodobé užívání kortikosteroidů může být spojeno s vysokým rizikem bakteriální infekce u pacientů s multicentrickou formou, kdy bylo popsáno mnoho případů úmrtí na sepsi při terapii [14,22].

Interferon alfa

Interferon alfa má antivirové a imunomodulační vlastnosti [21,86]. V literatuře lze nalézt popisy případů, u nichž měl interferon alfa výborný léčebný efekt [82]. U dvou pacientů s multicentrickou CD asociovanou s HIV infekcí byla popsána dlouhodobá remise při dlouhodobé terapii interferonem alfa. U prvního pacienta byl rovněž pozitivní záchyt HHV-8 virusu, byl léčen dávkou 5 mil jednotek 3krát týdně [87]. HHV-8 status druhého pacienta není znám, léčen byl dávkou 5 mil jednotek týdně [88].

All-trans retinová kyselina (ATRA)

ATRA má antiproliferativní účinky a snižuje intenzitu interleukin-6-dependenční signalizace [82]. Předpokládá se, že tyto vlastnosti se spolupodílely na léčebném efektu v popsaném případě úspěšné léčby u HIV a HHV-8 negativní ženy [89].

Thalidomid

Stejně jako interferon alfa a ATRA má i thalidomid imunomodulační účinky, navíc může snižovat produkci interleukinu-6 a má rovněž antiangiogenní vlastnosti [21]. Výhoda podávání thalidomidu spočívá v dobrém bezpečnostním poměru léku, absenci významné myelotoxicity, a to i při několikaletém podávání, jak dokládá případ pacienta s Crohnovou chorobou, který toleroval tento lék po dobu 5 let při zachování dobré účinnosti [90]. Limitující však může být rozvoj periferní neuropatie [91].

Vynikající účinky thalidomidu jsou doloženy několika kazuistikami. U jednoho HIV a HHV-8 pozitivního muže s Kaposiho sarkomem došlo ke zlepšení celkového stavu, zvýšení počtu destiček a negativnímu restagingovému vyšetření z kostní dřeně po 38 týdnech léčby s 200 mg thalidomidu denně; léčba byla na začátku doplněna o etoposid [92]. Jedna HIV negativní žena, jejíž HHV-8 status neznáme, měla kompletní remisi cytopenie, ascitu a perikardiálního výpotku a pouze přetrvávající lymfadenopatii po dobu 40 měsíců na monoterapii thalidomidem (iniciální dávka 300 mg byla redukována na 200 mg pro rozvoj mírné periferní neuropatie). Po tuto dobu byla pacientka asymptomatická, začala opět pracovat, aniž by ji neuropatie limitovala [93,94].

Sary et al dosáhli kombinovaným režimem s thalidomidem (200 mg, později přechod na 100 mg) a rituximabem kompletní klinické a radiologické remise plazmocelulární CD u HIV a HHV-8 pozitivního muže [95]. Ke zlepšení klinického i laboratorního statusu a regresi lymfadenomegalie a hepatosplenomegalie došlo dále u pacientky s POEMS syndromem asociovaným s hyalinně-vaskulární CD, u které byla popsána 20měsíční léčba 200 mg thalidomidu denně doplněná v prvních 8 měsících o dexametazon [96]. Thalidomidem bylo dosaženo remise nefrotického syndromu v jednom případě CD [97] a úspěchu bylo dosaženo i u HIV a HHV-8 negativní pacientky se smíšenou formou multicentrické CD asociované s paraneoplastickým pemfigem [98].

Biologická léčba

Cílená biologická léčba CD se odvíjí od úlohy interleukinu-6 v patofyziologii nemoci, je zastoupena monoklonálními protilátkami proti receptoru pro interleukin-6 nebo proti samotnému cytokinu a u HIV negativních pacientů dosahuje excelentních terapeutických výsledků [12]. Tyto látky výrazně zmírňují příznaky a upravují biochemické abnormality multicentrické CD, ačkoliv se projevy většinou po vysazení léčby vrátí [6,23,40,68].

První pacient, který byl léčen myší monoklonální protilátkou proti interleu-

kinu-6, byl 27letý pacient s multicentrickou plazmocelulární formou CD. Tato terapie vedla k rychlému ústupu obtíží, poklesu CRP, zvýšení hematokritu, počtu trombocytů a hladiny albuminu. Po 84 dnech byla léčba přerušena, což bylo následováno recidivou příznaků a patologického laboratorního nálezu [40]. V následujících letech byla vyvinuta chimerická protilátka (hybridní myší a lidská) proti receptoru pro interleukin-6, tato hybridizace měla zabránit vzniku autoprotilátek při opakovaném podávání [99].

Tocilizumab (Ro-Actemra™) je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-6. První prospektivní studie popisuje zkušenosti s 60týdenní léčbou u 28 pacientů s plazmocelulární nebo smíšenou variantou multicentrické CD. Aplikováno bylo vždy 8 infuzí po 8 mg/kg tocilizumabu každé 2 týdny. Po 16 týdnech došlo ke zmenšení lymfadenomegalie, poklesu zánětlivých parametrů, vzestupu hemoglobinu, albuminu, celkového cholesterolu, HDL a BMI (body mass indexu), únava se snížila. U 8 pacientů (28,6 %) byla snížena dávka anebo byl prodloužen interval tocilizumabu, aniž došlo k exacerbaci nemoci. 11 pacientů (73,5 %), kteří užívali perorální kortikosteroidy před vstupem do studie, při biologické léčbě dobře snášelo redukci dávek kortikoidů [23].

Protilátka proti receptoru pro interleukin-6 rovněž zabránila rozvoji sekundární amyloidózy, protože léčba významně snížila hladiny sérového amyloidu A. Za první rok léčby nebyl zaznamenán výskyt protilátek proti této protilátce (je humanizovaná, má proto menší obsah cizorodého proteinu, a tedy menší potenciál ke vzniku neutralizujících protilátek) [23]. Intravenózně aplikovaný tocilizumab v dávce 8 mg/kg každé 2 týdny je schválený pro terapii multicentrické CD v Japonsku [6].

V průběhu studie fáze II se 132 zařazenými pacienty byly nejčastěji zaznamenány následující nežádoucí účinky tocilizumabu: infekce (55/132), abnormální laboratorní testy (60/132) jako hypercholesterolemie (4/132) či hypertriglycerolemie (5/132) [100]. Mezi další často se vyskytující nežádoucí účinky patří uroinfekce (14,3 % pacientů). U některých

pacientů byl rovněž pozorován mírný a přechodný pokles leukocytů [23]. Správné a včasné odhalení rozvíjející se infekční komplikace u pacientů léčených tocilizumabem se musí v první řadě opírat o výsledky důkladného fyzikálního vyšetření a radiografické nálezy. Tocilizumab totiž může tlumit elevaci CRP při infekci, neboť inhibuje interleukin-6, což je hepatocyty stimulující faktor indukující tvorbu CRP. Jako marker infekce lze využívat leukocytózu, avšak tato může být zkreslena konkomitantním podáváním kortikoidů. Hospitalizace pacienta s podezřením na infekci léčeného tocilizumabem je proto indikována i při nízkém nebo nevzrůstajícím CRP [6].

Rituximab

Plazmatické buňky v plášťové zóně u některých pacientů s multicentrickou plazmocelulární formou exprimují povrchový znak CD20 [101]. Rituximab je monoklonální protilátka proti CD20, která cílové buňky exprimující tento antigen vybírá pro destrukci buď cestou komplementu, nebo přes cytotoxické buňky [81]. Mechanismus účinku byl dokladován měřením hladiny cytokinů, zastoupením buněčných populací a HIV virusové nálože. Preparáty jako rituximab, které snižují zánětlivou cytokinovou odpověď organismu, mají u pacientů s CD terapeutický potenciál [102]. Jednoleté remise je dosaženo u 70 % pacientů [103].

Největší studie s rituximabem zahrnovala 21 pacientů s plazmocelulární multicentrickou CD, z nichž u 20 bylo dosaženo remise onemocnění a u 14 měla tato remise i radiologický korelát. Celkové dvouleté přežití bylo 95 %. Po léčbě rituximabem poklesly zánětlivé markery, imunoglobuliny a HHV-8 virusová nálož v plazmě. Hlavním nežádoucím efektem léčby byla reaktivace Kaposiho sarkomu [104]. Do jiné studie bylo zařazeno 5 HIV pozitivních pacientů. Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 3 nemocných a trvala 4–14 měsíců. Dva pacienti, kteří neodpovídali na léčbu, měli těžkou autoimunitní hematologickou manifestaci a dále u 2 ze 4 pacientů s Kaposiho sarkomem došlo ke zhoršení jeho příznaků [105].

Rovněž bylo popsáno úspěšné použití rituximabu po selhání předchozí

léčby pomocí protilátky proti interleukinu-6 [106], kortikosteroidů [107], chemoterapie [106,108] a antivirové léčbě cidofovirem [106,109], ale např. i u HIV a HHV-8 negativního muže s CD asociovanou s autoimunitní hemolytickou anémií a Raynaudovým fenoménem [70]. S úspěchem jsou využívány kombinované režimy s klasickou chemoterapií [110] a možné je i opakování léčby u pacientů s relabovaným CD, jak ukázali Powles et al u 3 pacientů [111]. Potenciál může spočívat dále v použití jako neoadjuvantní léčba u primárně neresekabilních nebo pouze parciálně resekabilních případů unicentrické CD, jak dokládá případ takového úspěšné léčby u pacienta s hyalinně-vaskulární formou [112]. Zprávy o neúspěšném nasazení rituximabu jsou nečetné [113–115].

Antivirotika

Ačkoliv bylo prokázáno, že některá antivirotika (foscarnet, ganciklovir, cidofovir) mají in vitro potenciál přerušit replikaci viru HHV-8, úspěchy v klinické praxi při použití těchto léků byly smíšené a léčebných odpovědí bylo dosaženo u foscarnetu a zejména pak u valgancikloviru [21].

Závěrečná doporučení pro léčbu CD

Léčbou volby pro lokalizovanou CD je kompletní chirurgické odstranění. U pacientů s multicentrickou chorobou může být valganciklovir nejlepší volbou pro pacienty s PCR pozitivitou HHV-8 a rituximab pro pacienty s imunohistochemicky prokázanou CD20 pozitivitou. Pro HHV-8 a CD20 negativní pacienty, zejména při těžké systémové manifestaci nebo kortikorezistenci, eventuálně s nežádoucími projevy kortikoterapie, jsou volbou chemoterapeutické režimy CHOP nebo CVAD [6,21].

Prognóza

Lokalizovaná forma CD většinou negativně ovlivňuje organismus pouze tlakem na okolní tkáň a orgány a kompletní chirurgická resekce přináší konečné řešení. Toto však neplatí pro multicentrickou variantu. Ačkoliv je multicentrická forma CD nenádorové onemocnění, její prognóza je bez léčby

špatná [6]. Většina pacientů s multicentrickou CD zemře na fulminantní infekce, renální selhání, progresi nemoci nebo příbuzné malignity (Kaposiho sarkom, folikulární dendritický buněčný nádor, non-Hodgkinský nebo Hodgkinský lymfom) [2,24,27]. Smrtnost při sepsi dosahuje až 50 % [4]. Ve 4 největších souborech pacientů s multicentrickou CD byl medián přežití 14–30 měsíců. Někteří pacienti však žili pouze několik týdnů po stanovení diagnózy a někteří přežívali až 20 let [20,22,83,116].

Mezi život ohrožující komplikace se však řadí i sekundární amyloidóza, k níž u některých pacientů může vést nadměrná produkce sérového amyloidu A vyvolaná stimulací jaterních buněk interleukinem-6. U lokalizované i multicentrické nemoci komplikované amyloidózou byla nejčastějším histopatologickým nálezem plazmocelulární varianty [10,117].

Formy renální dysfunkce u CD jsou heterogenní a projevují se abnormálním nálezem v močovém sedimentu, mírnou až střední proteinurií, mírnou hematurií nebo renální insuficiencí. Nejčastější příčinou renálního selhání u pacientů s CD je amyloidóza, následovaná mesangiální proliferující glomerulonefritidou a v malém počtu případů také intersticiální nefritidou. Do roku 2007 bylo popsáno 5 případů intersticiální nefritidy a 45 případů amyloidózy asociované s CD [10].

Jednou z nejvíce devastujících chorob asociovaných s multicentrickým CD je POEMS syndrom, který se vyskytuje asi v 15 % CD [24], multicentrická CD byla naopak zjištěna asi v 11–24 % případů POEMS syndromu [21].

Sledování pacientů po léčbě

Casper u unicentrické CD doporučuje radiologické zhodnocení lymfadenopatie za 6–12 měsíců po skončení terapie, u pacientů s multicentrickou formou je toto sledování podrobnější a kromě radiodiagnostiky zahrnuje i kontroly krevního obrazu, jaterních testů a CRP [21].

Závěr

CD je vzácná idiopatická ne-neoplastická lymfoproliferativní choroba, zatím bez definované přesné incidence, cha-

rakterizovaná hyperplazií jedné nebo více lymfatických uzlin. Jedná se o často poddiagnostikované nebo špatně diagnostikované onemocnění [13]. Je třeba ji proto mít na mysli nejen při diferenciální diagnostice lymfadenopatie, ale i mikrocytární anémie či horečky nejasného původu a dalších B-symptomů (hubnutí, noční poty). Na přiložené obrazové dokumentaci jsme rovněž potvrdili význam PET/CT skenování při stážovacím vyšetření a hodnocení léčebné odpovědi u pacientů s CD.

Literatura

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9(4): 822–830.
2. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(4): 236–246.
3. Vinzio S, Ciarloni L, Schlienger JL et al. Isolated microcytic anemia disclosing a unicentric Castleman disease: The interleukin-6/hepcidin pathway? *Eur J Intern Med* 2008; 19(5): 367–369.
4. Wang SH, Ruan Z, Huang HL et al. A rare case of Castleman disease presenting as pulmonary mass mimicking central pulmonary malignancy. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122(8): 990–991.
5. Chen CH, Liu HC, Hung TT et al. Possible roles of Epstein-Barr virus in Castleman disease. *J Cardiothorac Surg* 2009; 4: 31.
6. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 2007; 46(11): 771–774.
7. Danon AD, Krishnan J, Frizzera G. Morpho-immunophenotypic diversity of Castleman's disease, hyaline-vascular type: with emphasis on a stroma-rich variant and a new pathogenetic hypothesis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423(5): 369–382.
8. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5(4): 346–364.
9. Moore DF, Preti A, Tran SM. Prognostic implications following an indeterminate diagnostic work-up of lymphoma. *Blood* 1996; 88 (Suppl 1): 229a.
10. Morita-Hoshi Y, Tohda S, Miura O et al. An autopsy case of multicentric Castleman's disease associated with interstitial nephritis and secondary AA amyloidosis. *Int J Hematol* 2008; 87(1): 69–74.
11. Klenner P et al. *Cytokiny ve vnitřním lékařství*. Praha: Grada Publishing 1997.
12. van Rhee F, Stone K, Szmania S et al. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8(7): 486–498.
13. Ye B, Gao SG, Li W et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol* 2010; 27(4): 1171–1178.
14. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999; 85(3): 706–717.
15. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69(1): 86–90.
16. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29(3): 670–683.
17. Ko SF, Wan YL, Ng SH et al. Imaging features of atypical thoracic Castleman disease. *Clin Imaging* 2004; 28(4): 280–285.
18. Gangopadhyay K, Mahasin ZZ, Kfoury H. Pathologic quiz case 2. Castleman disease (giant lymph node hyperplasia). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(10): 1137, 1139.
19. Johkoh T, Müller NL, Ichikado K et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998; 209(2): 477–481.
20. Herrada J, Cabanillas F, Rice L et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998; 128(8): 657–662.
21. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005; 129(1): 3–17.
22. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985; 3(9): 1202–1216.
23. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005; 106(8): 2627–2632.
24. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993; 20(6): 636–647.
25. McCarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM et al. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995; 21(4): 291–310.
26. Menke DM, Camoriano JK, Banks PM. Angiofollicular lymph node hyperplasia: a comparison of unicentric, multicentric, hyaline vascular, and plasma cell types of disease by morphometric and clinical analysis. *Mod Pathol* 1992; 5(5): 525–530.
27. Flendrig JA, Schillings PM. Benign giant lymphoma: the clinical signs and symptoms. *Folia Medica Neerlandica* 1969; 12: 119–120.
28. Martin JM, Bell B, Ruether BA. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) of hyaline vascular type. Clinical heterogeneity with immunohistologic uniformity. *Am J Clin Pathol* 1985; 84(4): 439–446.
29. Choi JH, Jo YJ, Gong SJ et al. Unicentric castleman disease is not clearly distinguished from multicentric type: a case report. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8(4): 256–259.
30. Ioachim HL, Medeiros LJ. Ioachim's lymph node pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008.
31. Feigert JM, Sweet DL, Coleman M et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia with peripheral neuropathy, pseudotumor cerebri, IgA dysproteinemia, and thrombocytosis in women. A distinct syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 113(5): 362–367.
32. Bitter MA, Komaiko W, Franklin WA. Giant lymph node hyperplasia with osteoblastic bone lesions and the POEMS (Takatsuki's) syndrome. *Cancer* 1985; 56(1): 188–194.
33. Mandler RN, Kerrigan DP, Smart J et al. Castleman's disease in POEMS syndrome with elevated interleukin-6. *Cancer* 1992; 69(11): 2697–2703.
34. Bélec L, Mohamed AS, Authier FJ et al. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease. *Blood* 1999; 93(11): 3643–3653.
35. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101(7): 2496–2506.
36. Seco JL, Velasco F, Manuel JS et al. Retroperitoneal Castleman's disease. *Surgery* 1992; 112(5): 850–855.
37. Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O et al. Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood* 1991; 78(11): 2923–2930.
38. Brandt SJ, Bodine DM, Dunbar CE et al. Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *J Clin Invest* 1990; 86(2): 592–599.
39. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74(4): 1360–1367.
40. Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994; 330(9): 602–605.
41. Hsu SM, Waldron JA, Xie SS et al. Expression of interleukin-6 in Castleman's disease. *Hum Pathol* 1993; 24(8): 833–839.
42. Yabuhara A, Yanagisawa M, Murata T et al. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer* 1989; 63(2): 260–265.
43. McClain KL, Natkunam Y, Swerdlow SH. Atypical cellular disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 283–296.
44. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med* 1954; 251(10): 396–400.
45. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001; 92(3): 670–676.
46. Argilés JM, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Med Res Rev* 1999; 19(3): 223–248.
47. Nemeth E, Valore EV, Territo M et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101(7): 2461–2463.
48. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113(9): 1271–1276.
49. Ganz T. Hepcidin - a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(2): 171–182.
50. Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J et al. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 2007; 92(6): 857–858.
51. Roca B. Castleman's Disease. A Review. *AIDS Rev* 2009; 11(1): 3–7.
52. Wang H, Wiecek RL, Zenilman ME et al. Castleman's disease in the head of the pancreas: report of a rare clinical entity and current perspective on diagnosis, treatment, and outcome. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 133.
53. Collins LS, Fowler A, Tong CY et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection. *Int J STD AIDS* 2006; 17(1): 19–24, quiz 25.
54. Kojima M, Nakamura S, Miyawaki S et al. Progressive transformation of germinal center presenting with histological features of hyaline-vascular type of Castleman's disease. *APMIS* 2005; 113(4): 288–295.
55. Nishimoto N. Clinical studies in patients with Castleman's disease, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis in Japan. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 28(3): 221–230.
56. van Kooten C, Rensink I, Aarden L et al. Effect of IL-4 and IL-6 on the proliferation and differentiation of B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Leukemia* 1993; 7(4): 618–624.
57. Moore PS, Boshoff C, Weiss RA et al. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* 1996; 274(5293): 1739–1744.
58. Veldhuis GJ, van der Leest AH, de Wolf JT et al. A case of localized Castleman's disease with systemic involvement: treatment and pathogenetic aspects. *Ann Hematol* 1996; 73(1): 47–50.
59. Aoki Y, Jaffe ES, Chang Y et al. Angiogenesis and hematopoiesis induced by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded interleukin-6. *Blood* 1999; 93(12): 4034–4043.

60. Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncol* 2004; 43(8): 698–704.
61. Chvojka J. Angiografický obraz retroperitoneální formy castlemanovy choroby. *Česk Radiol* 1984; 38(1): 55–60.
62. Stansby G, Hilson A, Hamilton G. Gallium scintigraphy in the diagnosis and management of multifocal Castleman's disease. *Br J Radiol* 1991; 64(758): 165–167.
63. Okamoto I, Iyona K, Fujii K et al. Absence of gallium uptake in unicentric and multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 2003; 42(8): 735–739.
64. Podzamczak D, Ricart I, Bolao F et al. Gallium-67 scan for distinguishing follicular hyperplasia from other AIDS-associated diseases in lymph nodes. *AIDS* 1990; 4(7): 683–685.
65. Halac M, Ergul N, Sager S et al. PET/CT findings in a multicentric form of Castleman's disease. *Hell J Nucl Med* 2007; 10(3): 172–174.
66. Murphy SP, Nathan MA, Karwal MW. FDG-PET appearance of pelvic Castleman's disease. *J Nucl Med* 1997; 38(8): 1211–1212.
67. Leskinen-Kallio S, Ruotsalainen U, Nägren K et al. Uptake of carbon-11-methionine and fluorodeoxyglucose in non-Hodgkin's lymphoma: a PET study. *J Nucl Med* 1991; 32(6): 1211–1218.
68. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000; 95(1): 56–61.
69. Corbellino M, Bestetti G, Scalapomagna C et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 2001; 98(12): 3473–3475.
70. Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol* 2005; 78(4): 302–305.
71. Pavlidis NA, Skopouli FN, Bai MC et al. A successfully treated case of multicentric angiofollicular hyperplasia with oral chemotherapy (Castleman's disease). *Med Pediatr Oncol* 1990; 18(4): 333–335.
72. Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment of Castleman's disease. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6(3): 255–266.
73. Mohanna S, Sanchez J, Ferrufino JC et al. Characteristics of Castleman's disease in Peru. *Eur J Intern Med* 2006; 17(3): 170–174.
74. Larroche C, Cacoub P, Godeau P. Castleman's disease. *Rev Med Interne* 1996; 17(12): 1003–1013.
75. Ebisuno S, Yamauchi T, Fukutani T et al. Retroperitoneal Castleman's disease: a case report and brief review of tumors of the pararenal area. *Urol Int* 1989; 44(3): 169–172.
76. Takihara H, Yamakawa G, Baba Y et al. Castleman disease. Unusual retroperitoneal location indistinguishable from malignant tumor in preoperative angiographic appearance. *Urology* 1993; 41(2): 162–164.
77. Kiguchi H, Ishii T, Ishikawa Y et al. Castleman's disease of the abdomen and pelvis: report of three cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 1995; 30(5): 661–666.
78. Bartkowski DP, Ferrigni RG. Castleman's disease: an unusual retroperitoneal mass. *J Urol* 1988; 139(1): 118–120.
79. Skolnik G, Wiklund LM, Risberg B. Castleman's tumor with retroperitoneal location: a malignant-appearing benign tumor. *J Surg Oncol* 1985; 28(2): 153–155.
80. d'Agay MF, Miclea JM, Clauvel JP et al. Castleman's disease: a well defined histological pattern for a widely divergent clinical spectrum. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989; 31(2): 145–148.
81. Nordstrom DG, Tewfik HH, Latourette HB. Giant lymph node hyperplasia: a review of literature and report of two cases of plasma cell variant responding to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4(11–12): 1045–1048.
82. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. Hematologie: přehled maligních hematologických nemocí. Praha: Grada Publishing 2008.
83. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985; 16(2): 162–172.
84. Summerfield GP, Taylor W, Bellingham AJ et al. Hyaline-vascular variant of angiofollicular lymph node hyperplasia with systemic manifestations and response to corticosteroids. *J Clin Pathol* 1983; 36(9): 1005–1011.
85. Bertero MT, De Maestri M, Caligaris-Cappio F. Cyclophosphamide/cyclosporin-A treatment of multicentric Castleman's disease with Kaposi's sarcoma. *Haematologica* 2000; 85(2): 216–217.
86. Adam Z, Vorlíček J. Biologie, farmakologie a přehled léčebného užití interferonů. *Klin Onkol* 1996; 9(4): 115–120.
87. Kumari P, Schechter GP, Saini N et al. Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon-alpha. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2): 602–604.
88. Nord JA, Karter D. Low dose interferon-alpha therapy for HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Int J STD AIDS* 2003; 14(1): 61–62.
89. Rieu P, Droz D, Gessain A et al. Retinoic acid for treatment of multicentric Castleman's disease. *Lancet* 1999; 354(9186): 1262–1263.
90. Fishman SJ, Feins NR, D'Amato RJ et al. Long-term remission of Crohn's disease treated with thalidomide: a seminal case report. *Angiogenesis* 1999; 3(3): 201–204.
91. Špička I, Hájek R, Gregora E et al. První zkušenosti s léčbou mnohočetného myelomu v České republice. *Klin Onkol* 2002; 15 (Suppl): 42–43.
92. Jung CP, Emmerich B, Goebel FD et al. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004; 75(3): 176–177.
93. Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73(1): 48–53.
94. Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol* 2006; 81(4): 303–304.
95. Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 2008; 22(10): 1232–1234.
96. Kim SY, Lee SA, Ryoo HM et al. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2006; 85(8): 545–546.
97. Menegato MA, Canelles MF, Tonutti E et al. Remission of nephrotic syndrome after thalidomide therapy in a patient with Castleman's disease. *Clin Nephrol* 2004; 61(5): 352–356.
98. Miltenyi Z, Toth J, Gonda A et al. Successful immunomodulatory therapy in castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. *Pathol Oncol Res* 2009; 15(3): 375–381.
99. Sato K, Tsuchiya M, Saldanha J et al. Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth. *Cancer Res* 1993; 53(4): 851–856.
100. Actemra Intravenous Infusion 200 Safety Information Tabulation Results from Approval to June 30, 2006.
101. Hall PA, Donaghy M, Cotter FE et al. An immunohistological and genotypic study of the plasma cell form of Castleman's disease. *Histopathology* 1989; 14(4): 333–346, discussion 429–432.
102. Bower M, Veraitch O, Szydlo R et al. Cytokine changes during rituximab therapy in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2009; 113(19): 4521–4524.
103. Oksenhendler E. HIV-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4(1): 16–21.
104. Bower M, Powles T, Williams S et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 2007; 147(12): 836–839.
105. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood* 2003; 102(8): 2786–2788.
106. Corbellino M, Bestetti G, Scalapomagna C et al. Long-term remission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related multicentric Castleman disease with anti-CD20 monoclonal antibody therapy. *Blood* 2001; 98(12): 3473–3475.
107. Ide M, Ogawa E, Kasagi K et al. Successful treatment of multicentric Castleman's disease with bilateral orbital tumour using rituximab. *Br J Haematol* 2003; 121(5): 818–819.
108. Gholam D, Vantelon JM, Al-Jijakli A et al. A case of multicentric Castleman's disease associated with advanced systemic amyloidosis treated with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. *Ann Hematol* 2003; 82(12): 766–768.
109. Marietta M, Pozzi S, Luppi M et al. Acquired haemophilia in HIV negative, HHV-8 positive multicentric Castleman's disease: a case report. *Eur J Haematol* 2003; 70(3): 181–182.
110. Frangaso A, Mannarella C, Ciancio A et al. Complete remission and virologic response to combined chemioimmunotherapy (R-CVP) followed by rituximab maintenance in HIV-negative, HHV-8 positive patient with multicentric Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(11): 2224–2226.
111. Powles T, Stebbing J, Montoto S et al. Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2007; 110(12): 4132–4133.
112. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J et al. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. *Chest* 2010; 138(5): 1239–1241.
113. Galeotti C, Tran TA, Franchi-Abella S et al. IL-1RA agonist (anakinra) in the treatment of multifocal castleman disease: case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(12): 920–924.
114. Ganti AK, Pipinos I, Culcea E et al. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2005; 79(3): 206–210.
115. Neuville S, Agbalika F, Rabian C et al. Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2005; 79(4): 337–339.
116. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; 10(1): 61–67.
117. Steiner I, Cerman J, Hájková P et al. Amyloidóza při Castlemanově chorobě. *Lék Zpr Lék Fak Univ Karlovy Hr Králové* 2004; 49(3–4): 129–139.

Predictive Values of the Ultrasound Parameters, CA-125 and Risk of Malignancy Index in Patients with Ovarian Cancer

Prediktivní hodnota ultrazvukových parametrů, CA-125 a indexu rizika malignity u pacientek s karcinomem ovarií

Antovska S. V.¹, Bashevskaja N.², Aleksioska N.³

¹ Department for Urogynaecology and Pelvic Floor Disorders, University Clinic for Gynaecology and Obstetrics, Medical Faculty, University Saint Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia

² Department of Histopathology and Clinical Cytology, Institute of Radiotherapy and Oncology, Medical Faculty, University Saint Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia

³ University Clinic for Gynaecology and Obstetrics, Medical Faculty, University Saint Cyril and Methodius, Skopje, Republic of Macedonia

Summary

Backgrounds: Assessment of predictive values for CA-125, ultrasound features (US) and risk of malignancy index (RMI) in ovarian malignancy. **Material and Methods:** 115 patients, divided into: 1) group-A (n = 41) – ovarian malignancy; group-B (n = 74) – benign ovarian tumor; 2) subgroup-CA(a) with low CA-125 (< 35 U/mL) (n = 64); subgroup-CA(b) with slightly elevated CA-125 (35–130 U/mL) (n = 26); subgroup-CA(c) with high CA-125 (> 130 U/mL) (n = 25). **Results:** 1) patients of group-A were older (p < 0.05); CA-125 < 35 U/mL predominated in group-B (p < 0.001); 2) CA-125 < 35 U/mL showed relatively high NPV, sensitivity and specificity (82.8%; 0.732; 0.716, respectively). Our proposed graduation of CA-125 into three grades: a) < 35 U/mL; b) 35–130 U/mL; c) > 130 U/mL increased the specificity for both parameters: CA125 = 35–130 U/mL up to 0.811, and for CA-125 > 130 U/mL up to 0.905, and PPV for the latter parameter up to 72.0%; 3) US: a) highest sensitivity, as indicator for best distinguishing of diseased patients, showed: rugged margins and presence of septum/vegetations (0.878; 0.897, respectively); b) highest specificity, as indicator for best distinguishing of healthy patients: clear distinguish ability of tumor from surrounding tissue and absence of ascites (0.811; 0.932, respectively); c) presence of ascites had highest PPP (100%) i.e. it was the best malignancy predictor; 4) RMI showed only relatively high NPV for RMI ≤ 200 (76.8%); 4) additional analysis of RMI in correlation with proposed CA-125 gradation increased the predictive values of RMI: a) subgroup-CA(a): NPV and sensitivity for RMI ≤ 200 (81.6%; 0.818, respectively) and NPV for RMI > 200 (86.7%); b) subgroup-CA(b): specificity for RMI ≤ 200, as good indicator for distinguishing healthy patients (0.929); c) subgroup-CA(c): sensitivity for RMI > 200, as good indicator for distinguishing diseased patients (0.944). **Conclusion:** CA-125 and US, as single criteria were not accurate. RMI is good indicator only in correlation with CA-125.

Key words

ovarian neoplasms – serum – tumor markers – CA-125 protein – ultrasonography – prognosis

Condesation

Serum-CA-125 and ultrasound findings as single criteria in malignancy diagnosis of ovarian tumors are not enough accurate. RMI increases the accuracy of the preoperative diagnosis.

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.



Vesna S. Antovska, PhD, Prof.

Department for Urogynaecology and Pelvic Floor Disorders
University Clinic for Gynaecology and Obstetrics
Medical Faculty
University Saint Cyril and Methodius
Skopje
Republic of Macedonia
e-mail: vantovska@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 30. 5. 2011

Přijato/Accepted: 29. 7. 2011

Souhrn

Výhodiska: Zhodnocení prediktivní hodnoty CA-125, ultrazvukových parametrů (US) a indexu rizika malignity (RMI) u karcinomu ovarii. **Materiál a metody:** 115 pacientek rozdělených do: 1) skupina A (n = 41) – ovariální malignita; skupina B (n = 74) – benigní ovariální nádor; 2) podskupina CA(a) s nízkým CA-125 (< 35 U/ml) (n = 64); podskupina CA(b) s mírně zvýšeným CA-125 (35–130 U/ml) (n = 26); podskupina CA(c) s vysokým CA-125 (> 130 U/ml) (n = 25). **Výsledky:** 1) pacienti ve skupině A byli starší ($p < 0,05$); ve skupině B převažoval CA-125 < 35 U/ml ($p < 0,001$); 2) CA-125 < 35 U/ml bylo charakterizováno poměrně vysokým NPV, senzitivitou a specifitou (82,8 %; 0,732, resp. 0,716). Námi navrhované uspořádání hladin CA-125 do tří stupňů: a) < 35 U/ml; b) 35–130 U/ml; c) > 130 U/ml zvýšilo specifitu obou parametrů: CA125 = 35–130 U/ml na 0,811, pro CA-125 > 130 U/ml až na 0,905 a PPV pro druhý z parametrů na 72,0 %; 3) US: a) nejvyšší senzitivitu, a tedy nejvyšší schopnost rozlišit pacientky postižené onemocněním prokázaly: nepravidelné ohraničení a přítomnost septa/růst (0,878, resp. 0,897); a) nejvyšší specifitu, a tedy nejvyšší schopnost rozlišit zdravé pacientky, prokázaly: jasné vyčlenění nádoru z okolní tkáně a nepřítomnost ascitu (0,811, resp. 0,932); c) přítomnost ascites měla nejvyšší PPP (100%), a byla tedy nejsilnějším prediktorem zhoubnosti; 4) RMI prokázalo poměrně vysoké NPV pouze pro RMI ≤ 200 (76,8 %); 4) následná analýza RMI v korelaci s navrhovaným odstupňováním CA-125 zvýšila prediktivní hodnotu RMI: a) podskupina CA(a): NPV a senzitivita pro RMI ≤ 200 (81,6 %, resp. 0,818) a NPV pro RMI > 200 (86,7 %); b) podskupina CA(b): specifita pro RMI ≤ 200 jako dobrý indikátor identifikace zdravých pacientek (0,929); c) podskupina CA(c): senzitivita pro RMI ≤ 200 jako dobrý indikátor identifikace nemocných pacientek (0,944). **Závěr:** CA-125 ani US jako jednotlivé indikátory nebyly přesné. RMI je dobrým indikátorem pouze v korelaci s CA-125.

Klíčová slova

nádory vaječníků – sérum – nádorové markery – CA-125 protein – ultrazvuk – prognóza

Backgrounds

Ovarian cancer is the most lethal gynecologic malignancy in adult women. The 5-year survival rate for stage III and IV is 31%, and for stage I is 95% [1]. Unfortunately, early diagnosis is difficult because the lack of specific symptoms in early disease due to inaccessible location of the ovaries. Common symptoms, such as abdominal bloating and early satiety, indicate more advanced disease, involving the upper abdomen and present in approximately 70% of patients at the time of diagnosis [2]. Because of the fact that currently available screening tests do not achieve high levels of sensitivity and specificity, screening is not recommended for the general population, but only for women at high risk (strongly family history of ovarian cancer and those with BRCA 1 or BRCA 2 mutations). Trans-vaginal ultrasound with its high resolution enables detailed scrutiny of ovarian lesions [3]. According to certain authors [4,5], the anechoic cysts with thin walls, without inner or outer nodularity, and associated with CA-125 levels within normal limits (< 35 U/ml) can be safely punctured. As some studies have proved [6], ovarian malignancy at its very early stage can be present in a small simple cyst or even in a normal-sized ovary. All subjects were given an explanation of the study and written informed consent was obtained.

The quantitative evaluation of some tumor markers, such as: CEA, CA-125,

CA-72-4 or even CA-19-9, since certain time has been considered as valid method which can indicate of the malignant potential of ovarian tumors. So, in 1994 Woolas et al [7] reported about a screening program of the ovarian cancer with CA-125 evaluation. CA-125 is a glycoprotein, which expression can be found in almost all cells of the coelomic epithelium. In 1% of healthy women, elevated values of this tumor marker can be found in the absence of some cancer process [8]. In about 80% of women with non-mucinous epithelial cancer the serum levels of CA-125 is higher than 35 U/ml, but it is not rare the situation when the CA-125 is into the normal levels in presence of ovarian cancer in earlier stages [9]. In a review of several studies only 44% of women with ovarian cancer stage I had increased levels of CA-125 [10]. This is the main disadvantage of this method, as well as its increase during some physiological or benign pelvic diseases, such as: pelvic endometriosis, pelvic inflammatory disease or first trimester pregnancy. The combination of the ultrasound evaluation and the estimation of the serum levels of CA-125 could be an effective method for screening of ovarian cancer. A simple algorithm called risk of malignancy index (RMI), reported by Jacobs et al [11] or RMI 1, which incorporated the serum CA-125 level, menopausal status and ultrasound morphological features gave sensitivity of 85.4% and specificity of

96.9%. Currently, the network guidelines recommend calculation of the RMI [12] as modified by Tingstad et al [13] or RMI 2.

Material and Methods

Eligibility criteria

- the presence of ovarian tumor requiring surgical treatment

The setting, location and timing

- University Clinic of Gynecology and Obstetrics, Medical Faculty, Skopje, in the period from the 1st of January 2009 to the 1st of January 2010

Precise details of the interventions

The whole study group was consisted of patients with presence of ovarian tumor (n = 115). The experimental group: group A (n = 41) was consisted of patients with histological feature of ovarian malignancy, but control group: group B (n = 74) of patients with histological feature of benign ovarian tumor. In every group, the Serum CA-125 level, ultrasound evaluation and RMI were performed preoperatively. Additionally, the whole study group was divided into three subgroups regarding the serum CA-125 levels:

- 1) subgroup CA(a) with low serum levels of CA-125 (< 35 U/mL) (n = 64);
- 2) subgroup CA(b) with slightly elevated serum levels of CA-125 (35–130 U/ml) (n = 26);
- 3) subgroup CA(c) with high serum levels of CA-125 (> 130 U/ml) (n = 25).

The study was approved by the local research ethics committee (LREC) of the Association of Gynecologists and Obstetricians of Macedonia.

How sample size was determined

Every patient who had ovarian tumor required operative treatment, assessed for eligibility (n = 121). Six patients were excluded because they refused to be operated. So, 115 patients were randomised.

Aim of the work

- 1) to estimate the predictive values of: Serum CA-125, ultrasound findings and RMI as a single criterion for malignancy;
- 2) to estimate the predictive values for RMI in cases with mildly elevated Serum CA-125 (35–130 U/ml), levels, which are doubtful for malignancy;
- 3) to establish the most accurate ultrasound parameter for malignancy;
- 4) to estimate whether our proposed graduation of serum CA-125 levels into three grades: less than 35 U/mL; between 35 and 130 U/mL; and more than 130 U/mL can improve the accuracy of the parameters: CA-125 and RMI in prediction of ovarian malignancy.

Specific hypotheses

- 1) serum CA-125, ultrasound findings and RMI as a single criterion are not enough reliable parameters for excluding ovarian malignancy;
- 2) RMI > 200 in cases with mildly elevated Serum CA-125 (35–130 U/ml), is not enough reliable parameter for ovarian malignancy;
- 3) presence of ascites is the most accurate ultrasound parameter for malignancy, but tumor size ≤ 6 cm and cystic structure for benign tumor nature;
- 4) our proposed graduation of serum CA-125 levels into three grades: less than 35 U/mL; between 35 and 130 U/mL; and more than 130 U/mL could improve the accuracy of RMI in prediction of ovarian malignancy.

Clearly defined primary and secondary outcome measures

The preoperative evaluation:

- 1) *Demographic data*;
- 2) *Ultrasound examination*, regarding: size, tumor structure, distinguish ability of the tumor from the surrounding tissue, spread of the tumor, presence of the ascites, feature of margins, thickness of the capsule if the tumor was cystic, as well as pre-

sence of septum/papillary vegetation or quality of liquor into the cystic tumor;

- 3) *Preoperative value of Serum CA-125* with ECI (enhanced chemiluminescence technique) with original CA-125 II tm kit (Johnson & Johnson);
- 4) *The modified RMI according to Tingulstad et al* [13] for each woman was calculated using the formula:

$$RMI = U \times M \times \text{serum CA-125}$$

Five ultrasound features suggestive of malignancy were sought to derive the ultrasound score (U): multilocular feature, presence of solid elements, bilateral appearance, presence of ascites, evidence of metastases. An ultrasound score (U) of 1 was given if none or one of these features was present, and a score of 3 was given if two or more of these features were detected. A menopausal score (M) of 1 or 3 was given to pre- and postmenopausal women, respectively. Referral to the Northern Gynaecological Oncology Centre [14] the value RMI > 200 was considered as sign of malignancy.

Histopathological examinations: The operative specimens were fixed in 10% neutral buffered formalin for 24 to 48 hours and routinely processed in pa-

Tab. 1. Demographic data: age, gynecological age, parity, familiar history for ovarian tumor or cancer, habits of smoking and alcohol consuming, body mass index.

Variable	Group A (with malignant ovarian tumor) (n = 41) column 1	Group B (with benign ovarian tumor) (n = 74) column 2	X ² (t) column 1–2
age (years) (mean ± SD) [^]	48.61 ± 4.09	37.43 ± 3.91	1.98*
gynecological age [†]			
• puberty/adolescence	0/41 (0.00%)	8/74 (10.8%)	6.58*
• generative age	19/41 (46.3%)	46/74 (62.2%)	0.17
• early postmenopause	7/41 (17.1%)	9/74 (12.2%)	0.20
• senium	15/41 (36.6%)	11/74 (14.9%)	5.93*
parity (mean ± SD) [*]	1.85 ± 0.8	2.1 ± 0.7	0.23
body mass index (BMI) (mean ± SD) [^]	24.85 ± 3.0	22.1 ± 3.2	0.63
smoker [†]	18/41 (43.9%)	28/74 (37.8%)	0.22
alcohol consumer [†]	6/41 (14.6%)	9/74 (12.2%)	0.008
family history for ovarian tumor [†]	4/41 (9.7%)	3/74 (4.1%)	0.02
family history for any kind of cancer [†]	10/41 (24.4%)	11/74 (14.8%)	1.03

([^]) = Student's t-test

([†]) = Mantel-Haenzel's X² test with df of 1

(*) p < 0.05

(**) p < 0.01

(***) p < 0.001

raffin wax. They were examined by light microscopy by the same pathologist, who was not informed of the patient group.

Statistical methods: The Student's paired test was used to compare: demographic data. The predictive values, as well as sensitivity and specificity, as indicators of how well those patients with disease or non-disease were correctly classified, were analyzed according to the standard formulae [15].

- Positive predictive value (PPV) = individuals with ovarian malignancy and a positive test / all those with a positive test
- Negative predictive value (NPV) = individuals without ovarian malignancy and a negative test / all those with a negative test
- Sensitivity = individuals with ovarian malignancy and a positive test / all those with ovarian malignancy
- Specificity = individuals without ovarian malignancy and negative test / all those without ovarian malignancy

The Mantel-Haenzel's X^2 test was used to compare: demographic data, Serum CA-125 and ultrasound characteristics, according to the formula:

$$X^2 = n \frac{([AD-BC]-n/2)^2}{(A+B)(C+D)(A+C)(B+D)}$$

Results

There were some significant differences in demographic data between the groups. Namely, puberty and adolescence age was most frequent among the patients in group B ($p < 0.05$), but senium in group A ($p < 0.05$). In total, the patients with ovarian malignancy were significantly older than those with benign ovarian tumors ($p < 0.05$) (Tab. 1).

On the Tab. 2 we represent the differences between the groups regarding the preoperative Serum CA-125. The subjects with Serum CA-125 < 35 U/ml were more frequent in group B vs group A ($p < 0.001$), but those with Serum CA-125 ≥ 35 U/ml were more frequent in group A vs group B ($p < 0.001$). Nevertheless, there were no differences in prevalence of patients with mildly elevated CA-125 (35–130 U/ml) between the groups. The value of Serum CA-125 < 35 U/ml showed a relatively high NPV for malignancy, as well as sensitivity and specificity (82.8%; 0.732; 0.716 respectively). The value of Serum CA-125 U/ml ≥ 35 U/ml showed the same high sensitivity and specificity as previous parameter. Nevertheless, our proposed graduation of serum CA-125 levels into three grades: less than

35 U/mL; between 35 and 130 U/mL; and more than 130 U/mL increased the specificity for both parameters: CA125=35–130 U/mL up to 0.811, and for CA-125 > 130 U/mL up to 0.905, as well as PPV for the latter parameter up to 72.0% (Tab. 2).

The Tab. 3 represents the differences between the groups regarding the ultrasound features of the ovarian tumors, as well as the predictive values of each particular one. Almost all ultrasound features showed very significant differences between the groups. So, the ultrasound characteristics such as: tumor size > 6 cm, structure of the tumor (solid/cystic), unclear distinguish ability of the tumor, presence of the ascites into the abdominal cavity, rugged margins, thickness of the capsule > 2 mm, presence of septum/papillary vegetation into the cyst thicker than 2 mm, multi-locular feature and presence of intra-cystic liquor with high density were more frequent in patients with malignant ovarian tumor ($p < 0.001$, all of them). Regarding the PPV $> 70.0\%$, as a likelihood of the ultrasound feature for that the individual has a malignant disease, only the presence of ascites into the abdominal cavity showed the high one. The NPV

Tab. 2. Differences among the both study groups regarding the preoperative CA-125 serum level (our proposed graduation of the serum CA-125 levels).

Variable	Group A (with malignant ovarian tumor) (n = 41)	Group B (with benign ovarian tumor) (n = 74)	Differences between group A and group B column 1–2	Positive predictive value for malignancy	Negative predictive value for malignancy	Sensitivity	Specificity
CA 125 < 35 U/mL subgroup CA(a) (n = 64/115)	11/41 (26.8%)	53/74 (71.6%)	23.30***	17.2%	82.8%	0.732	0.716
CA 125 = 35–130 U/mL subgroup CA(b) (n = 26/115)	12/41 (29.3%)	14/74 (18.9%)	0.07	46.2%	53.8%	0.293	0.811
CA 125 > 130 U/mL subgroup CA(c) (n = 25/115)	18/41 (43.9%)	7/74 (9.5%)	16.43***	72.0%	28.0%	0.439	0.905
CA 125 elevated (≥ 35 U/mL)	30/41 (73.2%)	21/74 (28.4%)	19.67***	58.8%	41.1%	0.732	0.716
Mantel-Haenzel's X^2 test with df of 1:							
(*) $p < 0.05$							
(**) $p < 0.01$							
(***) $p < 0.001$							

Tab. 3. Ultrasound characteristics of the ovarian tumors.

Variable	Group A (with malignant ovarian tumor) (n = 41)	Group B (with benign ovarian tumor) (n = 74)	X ² differences between group A and B column 1–2	Positive predictive value for malignancy	Negative predictive value for malignancy	Sensitivity	Specificity
size							
• ≤ 6 cm	11/41 (26.8%)	52/74 (70.3%)	21.89***	17.5%	82.5%	0.268	0.703
• > 6 cm	30/41 (73.2%)	22/74 (29.7%)	18.38***	57.7%	42.3%	0.487	0.297
tumor structure							
• solid	2/41 (4.9%)	10/74 (13.5%)	3.13	16.7%	83.3%	0.487	0.135
• solid and cystic	20/41 (48.8%)	12/74 (16.2%)	12.36***	62.5%	37.5%	0.487	0.162
• cystic	19/41 (46.3%)	52/74 (70.3%)	7.45**	26.8%	73.2%	0.463	0.703
distinguish ability of tumor from the surrounding tissue							
• clear	19/41 (46.3%)	60/74 (81.1%)	16.46***	24.1%	75.9%	0.466	0.811
• unclear	22/41 (53.7%)	14/74 (18.9%)	13.23***	61.1%	38.9%	0.536	0.189
spread of the tumor							
• unilateral tumor	30/41 (73.2%)	46/74 (62.2%)	0.98	39.5%	60.5%	0.732	0.378
• bilateral tumor	11/41 (26.8%)	28/74 (37.8%)	1.96	28.2%	60.5%	0.268	0.622
ascites							
• absence	28/41 (68.3%)	69/74 (93.2%)	14.40***	28.9%	71.1%	0.683	0.932
• around the adnexa	2/41 (4.9%)	5/74 (6.8%)	0.66	28.6%	71.4%	0.488	0.067
• into the abdominal cavity	11/41 (26.8%)	0/74 (0.00%)	18.96***	100.0%	0.00%	0.268	0.00
feature of margins							
• smooth	5/41 (12.2%)	53/74 (71.6%)	39.69***	8.6%	91.4%	0.122	0.716
• rugged	36/41 (87.8%)	21/74 (28.4%)	34.93***	63.1%	36.8%	0.878	0.284
thickness of the capsule							
• ≤ 2 mm	9/39 (23.1%)	47/74 (63.5%)	16.18***	16.1%	83.9%	0.231	0.635
• > 2 mm	30/39 (76.9%)	27/74 (36.5%)	14.61***	52.6%	47.4%	0.769	0.365
presence of septum/papillary vegetation into the tumor:							
• none	1/39 (2.6%)	29/74 (39.2%)	18.91***	3.3%	96.7%	0.025	0.392
• ≤ 2 mm	3/39 (4.7%)	30/74 (40.5%)	14.52***	9.1%	90.9%	0.077	0.405
• > 2 mm	35/39 (89.7%)	15/74 (20.3%)	45.64***	70.0%	30.0%	0.897	0.203
• uni-locular cyst	14/39 (35.9%)	56/74 (75.7%)	20.71***	20.0%	80.0%	0.359	0.757
• multi-locular cyst	25/39 (64.1%)	18/74 (24.3%)	14.97***	58.1%	41.9%	0.641	0.243
Quality of the liquor into the cyst:							
• with high density	29/39 (74.4%)	32/74 (43.2%)	8.44**	47.5%	52.4%	0.743	0.432
• with low density	10/39 (25.6%)	42/74 (56.8%)	10.91***	19.2%	80.8%	0.256	0.568

Mantel-Haenzel's X² test with df of 1:

(*) p < 0.05

(**) p < 0.01

(***) p < 0.001

> 70.0% as a likelihood that the individual is free from malignant disease, was found for the following ultrasound features: tumor size ≤ 6 cm, solid tumor structure, cystic tumor structure, clear

distinguish ability of the tumor from the surround tissue, unilateral tumor, absence of the ascites, smooth margins, capsule ≤ 2 mm, absence of septum/papillary vegetation into the cysts ≤ 2 mm,

uni-locular cyst, intra-locular liquor with low density. The sensitivity > 0.700, as an indicator of how well those patients with disease are correctly classified according to the particular ultrasound fea-

ture, was noted only for: uni-laterality of the tumor, rugged margins, thicker than 2 mm capsule, septum/papillary vegetation thicker than 2 mm, and intra-locular liquor with high density. The specificity > 0.700, as an indicator of how well those without malignant disease are correctly classified according to particular ultrasound feature, was noted for the following features: tumor size ≤ 6 cm, cystic structure, clear distinguish ability of the tumor from the surround tissue, absence of the ascites, smooth margins and uni-locular feature.

Nevertheless, the highest sensitivity, as an indicator for best distinguishing the diseased patients, showed the following parameters: rugged margins and presence of septum/vegetations, (0.878; 0.897, respectively). The following ultrasound parameters showed the highest specificity, as an indicator for best distinguishing the healthy patients: clear di-

stinguish ability of tumor from the surrounding tissue and absence of ascites (0.811; 0.932, respectively). The parameter: presence of the ascites into the abdominal cavity showed the highest PPP (100%) i.e. it was the best ultrasound predictor for ovarian malignancy (Tab. 3).

The histological features in the first study group-A (n = 41) consisted of patients with malignant ovarian tumor was as follows: serous adenocarcinoma (12/41), mucinous cystadenocarcinoma (7/41), endometrioid adenocarcinoma (12/41) clear cell ovarian carcinoma (5/41), others ovarian carcinomas (5/41). The stage of spreading was: borderline (IA) (10/41); stage IC (13/41); stage II (2/41); IIIA (4/41); IIIB (3/41); III C (9/41). The nuclear grade in the same group was as follows: G1 (10/41), G2 (14/41), G3 (17/41).

The histological features in the first study group-B (n = 74), consisted of patients with benign ovarian tumor was

as follows: serous ovarian cystadenoma (12/74), mucinous ovarian cystadenoma (13/74), benign teratoma (12/74) and simplex cysts (11/74) and endometrioma (26/74).

In order to estimate whether our proposed graduation of serum CA-125 levels into abovementioned three grades could improve the accuracy of RMI in prediction of ovarian malignancy, we made:

- 1) the predictive values for RMI for entire study group;
- 2) the predictive values for the three particular parts of RMI: menopausal status, ultrasound features and Ca-125 levels, as a single criterion;
- 3) the predictive values for RMI for the three abovementioned subgroups according to our proposed graduation of CA-125.

So:

- 1) the pre-menopausal status as a single criterion, noted with point 1 in

Tab. 4. Risk of malignancy index (RMI), its particular parts as a single criterion, such as menopausal status and ultrasound features, and the correlation between RMI and serum CA-125 levels.

Variable	Group A (with malignant ovarian tumor) (n = 41)	Group B (with benign ovarian tumor) (n = 74)	X ² differences between group A and B column 1–2	Positive predictive value for malignancy	Negative predictive value for malignancy	Sensitivity	Specificity
menopausal status (M)							
M = 1	19/41 (46.3%)	54/74 (73.0%)	9.26**	26.0%	74.0%	0.463	0.270
M = 3	22/41 (53.7%)	20/74 (27.0%)	6.96**	52.4%	47.6%	0.536	0.729
ultrasound features (U)							
U = 1	12/41 (29.3%)	52/74 (70.3%)	19.67***	18.7%	81.3%	0.293	0.297
U = 3	29/41 (70.7%)	22/74 (29.7%)	16.34***	56.9%	56.9%	0.707	0.703
CA 125 < 35 U/ml							
• RMI ≤ 200	9/11 (81.8%)	40/53 (75.5%)	0.005	18.4%	81.6%	0.818	0.245
• RMI > 200	2/11 (18.2%)	13/53 (24.5%)	0.71	13.3%	86.7%	0.182	0.755
CA125 = 35–130 U/ml							
• RMI ≤ 200	3/12 (25.0%)	1/14 (7.1%)	0.60	75.0%	25.0%	0.250	0.929
• RMI > 200	9/12 (75.0%)	13/14 (92.9%)	3.24	40.9%	59.1%	0.750	0.071
CA125 ≥ 130 U/ml							
• RMI ≤ 200	1/18 (5.5%)	2/7 (2.86%)	5.17*	33.3%	66.7%	0.055	0.714
• RMI > 200	17/18 (94.4%)	5/7 (71.4%)	0.82	77.3%	22.7%	0.944	0.286
RMI in entirely group (independent of CA125)							
• RMI ≤ 200	13/41 (31.7%)	43/74 (58.1%)	8.45**	23.2%	76.8%	0.317	0.419
• RMI > 200	28/41 (68.3%)	31/74 (41.9%)	6.34*	47.5%	52.5%	0.683	0.582

Mantel-Haenzel's X² test with df of 1:

(*) p < 0.05

(**) p < 0.01

(***) p < 0.001

RMI, was more frequent in group B ($p < 0.01$) and showed relatively high NPV for malignancy (74.0%). The post-menopausal status, noted with point 3 in RMI, was more frequent in group A ($p < 0.01$), and showed relatively significant specificity for malignancy (0.729);

- 2) the ultrasound criteria, noted with point 1 in RMI, as an indicator for benign tumor nature, predominated in group A ($p < 0.001$) and showed high NPV of 81.3%. On the contrary, the ultrasound criteria, noted with point 3 in RMI, as an indicator for malignant tumor nature, predominated in group B ($p < 0.001$), but their predictive values were low. Nevertheless, they showed relatively high sensitivity and specificity (0.707 and 0.703, respectively);
- 3) RMI for entire study group, as an indicator for risk of tumor malignancy showed only relatively high NPV for $RMI \leq 200$ (76.8%);
- 4) when we additionally analyzed RMI in correlation with CA-125 levels, we found that its predictive values and sensitivity/specificity increased. So, in subgroup CA(a) with $CA-125 < 35$ U/ml we noted this situation: high NPV and sensitivity (81.6% and 0.818, respectively) for $RMI \leq 200$; but also high NPV (86.7%) for $RMI > 200$. In subgroup CA(b) with CA-125 between 35 and 130 U/ml, we noted very high specificity, as an indicator for good distinguishing of healthy patients (0.929) for $RMI \leq 200$. In patients with $CA-125 > 130$ U/mL, $RMI > 200$ showed very high sensitivity, as an indicator for good distinguishing of diseased patients (0.944) (Tab. 4).

Discussion

Estimating the predictive values of different parameters for tumor malignancy: such as: serum CA-125, ultrasound findings and RMI, as a single criterion, we noted them relatively insignificant, that pertain to the uncertain diagnosis for ovarian malignancy. These findings confirmed our first specific hypothesis.

Nevertheless, when we divided all patients into three subgroups, according to our new proposed graduation of serum CA-125 levels into three gra-

des: less than 35 U/mL; between 35 and 130 U/mL; and more than 130 U/mL, we noted:

- 1) increased specificity of $RMI \leq 200$ up to 0.929 for patients with mildly elevated CA-125 (35–130 U/mL), as an indicator for good distinguishing of healthy patients;
- 2) increased sensitivity of $RMI > 200$ up to 0.944 for patients with highly elevated CA-125 (> 130 U/mL), as an indicator for good distinguishing of diseased patients. These findings confirmed our second specific hypothesis that the $RMI > 200$ in cases with mildly elevated Serum CA-125 (35–130 U/ml), is not enough reliable parameter for ovarian malignancy; These results also confirmed our forth hypothesis that our proposed graduation of serum CA-125 levels into three grades: less than 35 U/mL; between 35 and 130 U/mL; and more than 130 U/mL could improve the accuracy of RMI in prediction of ovarian malignancy. Therefore, our opinion is that patients with mildly elevated CA-125 (35–130 U/mL) and $RMI > 200$ necessarily should be undergone additional diagnostic methods, including operation and histological verification. Tsukishiro et al [16], using an serum secretory leukocyte protease inhibitor levels (SLPI) cut-off of 50 ng/ml and a CA-125 cut-off of 30 U/mL, found that with both markers elevated, the sensitivity was 95%, the specificity was 100%, the PPV was 100%, and the NPV 89% between the malignant and benign cysts. Rzym-ski et al [17], evaluating the serum concentrations of soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), as well as CA-125 in 45 women with benign ovarian tumors, observed higher sICAM-1 concentrations in fibrothecomas and lower in endometrial and dermoid cysts. Serum ICAM-1 concentrations correlate with some histological types of benign tumors, but not with tumor volume. Levels of CA-125 were more effective than ICAM-1 in ovarian tumors differentiation.

Regarding the ultrasound features, in our study:

- 1) presence of ascites into the abdominal cavity showed highest PPV (100%) i.e. it was the best ultrasound predictor for ovarian malignancy;
- 2) the parameters: clear distinguish ability of tumor from the surrounding tissue and absence of ascites showed highest specificity, i.e. they were the best parameters for good distinguishing of healthy patients (0.811; 0.932, respectively). These findings only partially confirmed our third specific hypothesis.

Sagiv et al [18], in their study of 21 patients with extremely large cystic/complex ovarian cysts, reached the umbilicus or higher, and were not associated with ascites or enlarged pelvic or para-aortic lymph nodes on computed tomography scan, found Serum CA-125 levels within the normal range or mildly elevated (< 130 U/mL). In one of them (1/21, 4.8%) they found ovarian malignancy. Geomini et al [19], estimating 181 women with ovarian masses with three-dimensional ultrasonography and three-dimensional power Doppler, found that: central vessels were present in 15% of the benign masses, 69% of the malignant masses and 27% of the masses of borderline malignancy; and the likelihood ratios for presence of central vessels for a mass being malignant and/or borderline was 4.9 (95%, CI 2.1–12).

In order to realize our second aim of the work, we analyzed the predictive values for RMI in cases with mildly elevated Serum CA-125 (35–130 U/ml), levels, which are doubtful for malignancy and found very high specificity (0.929) for $RMI \leq 200$; and high sensitivity (0.750) for $RMI > 200$; but also high PPV for $RMI \leq 200$ (75.0%), the fact which confirmed our suspicion that this group of patients could be the most confounding regarding the nature of the ovarian tumor, and the decision for operative treatment. On the other hand, we found high NPV (86.7%) for $RMI > 200$ in subgroup CA(a) with $CA-125 < 35$ U/ml. These above-mentioned findings: high PPV for $RMI \leq 200$ in subgroup CA(b) with slightly elevated CA-125 and also high NPV for $RMI > 200$ in subgroup CA(A) with low CA-125 were in favor of the parame-

ter CA-125 vs the parameter RMI in patients with Ca-125 lower than 130 U/mL regarding the prediction of ovarian malignancy.

Ulusoy et al [20], assessing the ability of the RMI in 296 women with adnexal masses found that the RMI with cut-off level of 153 identified malignant cases more accurately than any individual criterion (PPV of 65.9%; NPV of 85.5%; sensitivity of 0.764 and specificity of 0.779). Bailey et al [21] in their series of 182 patients with a pelvic mass found that 24% patients had benign tumors, 6% had tumors of borderline malignancy, and 70% had invasive tumors. An RMI > 200 had a sensitivity of 88.5% for diagnosing invasive lesions. The overall sensitivity of this algorithm for diagnosing all borderline, invasive ovarian tumors, or primary peritoneal lesions was 87.4% and the PPV was 86.8%. Therefore, they recommend the RMI for continued use. Szpurrek et al [22] assessing the usefulness of their artificial neural network computer model, which included: age, menopausal status, BMI, grayscale and Doppler ultrasonographic features, as well as levels of CA-125 and tissue polypeptide specific antigen, in series of 686 women, found very high sensitivity and specificity of this method in prediction of ovarian tumor malignancy (96.0% and 97.7%, respectively). Roupá et al [23] proposed the combination of their Transvaginal Ultra Sonography score ≥ 35 points and CA-125 ≥ 30 U/ml as an accurate screening procedure for ovarian malignancy. In their retrospective case-control pilot study of 120 women with ovarian neoplasia, they found a sensitivity of 81.7% and specificity of 100.0% of this combination. Moolthiya et al [24] compared the ability of two risk of malignancy indices to discriminate between benign and borderline/malignant ovarian tumor in 209 women with pelvic masses and found that cut-off 200 gave sensitivity of 70.6%, specificity of 83.9%, PPV of 75% and NPV of 80.6% for RMI 1, and sensitivity of 80%, specificity of 78.2%, PPV of 71.6% and NPV of 85.1% for RMI 2. In our study of 115 women with ovarian masses, the Tingulstad' RMI gave sensitivity of only 47.5%, specificity of 52.5%, PPV of 68.3% and NPV of 58.2% for RMI > 200

and CA-125 > 35 U/ml, but sensitivity of 94.4% and PPV of 77.3% for RMI > 200 and CA-125 > 130 U/ml. Van den Akker et al [25] in series of 548 women with ovarian masses found PPV of 48% and NPP of 96% for RMI > 200 in detection of ovarian cancer. Montagnana et al [26] evaluated the predictive values of their ROMA (Risk of malignancy algorithm) as separate logistic regression algorithm in 104 women with a pelvic mass (55 with epithelial ovarian cancer and 49 benign cases) and found that ROMA had high predictive values (84.6% specificity and 82.5% sensitivity) only for postmenopausal women, but not in pre-menopausal women.

Conclusion

We found Serum CA-125, ultrasound findings and RMI, as single criteria for malignancy not enough accurate. In the subgroup of patients with CA-125 between 35 and 130 U/ml we noted high PPV and specificity (75.0% and 0.929, respectively) for RMI < 200; and high sensitivity (0.750) for RMI > 200. These results for RMI confirmed our suspicion that this subgroup of patients could be the most confounding regarding the nature of the ovarian tumor, and the decision for operative treatment. We recommend that the RMI should be interpreted carefully and only in correlation with serum levels of CA-125, for every case individually. For that reason we propose a graduation of serum CA-125 levels into three grades: less than 35 U/mL; between 35 and 130 U/mL; and more than 130 U/mL and analyzing the RMI in light of this graduation. This procedure could improve the accuracy of RMI in prediction of ovarian malignancy.

References

1. Fields MM, Cheven E. Ovarian cancer screening: a look at the evidence. *Clin J Oncol Nurs* 2006; 10(1): 77–81.
2. Berkenblit A, Cannistra SA. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J Reprod Med* 2005; 50(6): 426–438.
3. Timor-Tritsch IE, Peisner DB, Montegudo A. Vaginal sonographic puncture procedures. In: Timor-Tritsch IE, Rottem S (eds). *Transvaginal Sonography*. New York: Elsevier 1991.
4. Hurlwitz A, Yagel S, Zion I et al. The management of persistent clear pelvic cysts diagnosed by ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1988; 72 (3 Pt 1): 320–322.
5. Hill LM, Nyberg DA. Transvaginally guided procedures. In: Nyberg DA, Hill LM, Böhm-Velez M et al (eds). *Transvaginal Ultrasound*. St Louis: Mosby Year Book 1992.

6. Kurjak A, Shalan H, Matijevic R et al. Stage I ovarian cancer by transvaginal color Doppler sonography: a report of 18 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3(3): 195–198.
7. Woolas R, Jacobs I, Davies A et al. What is the true incidence of primary fallopian tube carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4(6): 384–388.
8. Bast RC Jr, Klugg TL, St John E et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309(15): 883–887.
9. Hawkins RE, Roberts K, Wittshaw E et al. The clinical correlates of serum CA125 in 169 patients with epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1989; 60(4): 634–637.
10. Maggino T, Gadducci A, D'Addario V et al. Prospective multicenter study on CA125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994; 54(2): 117–123.
11. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(10): 922–929.
12. Obeidat BR, Amarín ZO, Latimer JA et al. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85(3): 255–258.
13. Tingulstad NS, Hagen B, Skjeldstad FE et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(8): 826–831.
14. Bailey J, Tailor A, Naik R et al. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl 1): 30–34.
15. Daya S. Diagnostic test—predictive values. *Evidence-based Obstet Gynec* 2005; 7: 71–73.
16. Tsukishiro S, Suzumori N, Nishikawa H et al. Use of serum secretory leukocyte protease inhibitor levels in patients to improve specificity of ovarian cancer diagnosis. *Gynecol Oncol* 2005; 96(2): 516–519.
17. Rzymiski P, Opala T, Woźniak J et al. Assessment of soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in women with benign ovarian tumors. *Ginekol Pol* 2004; 75(10): 785–792.
18. Sagiv R, Golan A, Glezerman M. Laparoscopic management of extremely large ovarian cysts. *Obstet Gynecol* 2005; 105(6): 1319–1322.
19. Geomini PM, Kluivers KB, Moret E et al. Evaluation of adnexal masses with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5): 1167–1175.
20. Ulusoy S, Akbayir O, Numanoglu C et al. The risk of malignancy index in discrimination of adnexal masses. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96(3): 186–191.
21. Bailey J, Tailor A, Naik R et al. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (Suppl 1): 30–34.
22. Szpurrek D, Moszynski R, Smolen A et al. Artificial neural network computer prediction of ovarian malignancy in women with adnexal masses. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89(2): 108–113.
23. Roupá Z, Faros E, Raftopoulos V et al. Serum CA 125 combined with transvaginal ultrasonography for ovarian cancer screening. *In Vivo* 2004; 18(6): 831–836.
24. Moolthiya W, Yuenyao P. The risk of malignancy index (RMI) in diagnosis of ovarian malignancy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10(5): 865–868.
25. van den Akker PA, Aalders AL, Sijnders MP et al. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecol Oncol* 2010; 116(3): 384–388.
26. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(3): 521–525.

Naše päťročné výsledky *in vitro* testovania chemorezistencie u onkologických pacientov

Five Year-Results of Chemoresistance Testing in Cancer Patients

Hatok J.¹, Matáková T.¹, Jurečeková J.¹, Chudej J.², Chudý P.², Huľo E.³, Dzian A.³, Strelka Ľ.³, Dobrota D.¹, Račay P.¹

¹ Ústav lekárskej biochémie, JLF UK Martin, Slovenská republika

² Klinika hematológie a transfúziológie, JLF UK a UNM Martin, Slovenská republika

³ Chirurgická klinika, JLF UK a UNM Martin, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Translačná medicína predstavuje medicínsky odbor, ktorý zahŕňa základný výskum a vývoj nových diagnostických a terapeutických stratégií pre klinickú prax. Tento vedecký príspevok je zameraný na naše doterajšie skúsenosti v oblasti testovania chemorezistencie onkologických pacientov. **Materiál a metódy:** Od roku 2005 sme odobrali vzorky 71 pacientov s leukemickým ochorením (AML, ALL a CML) a 92 pacientov so solídnymi tumormi (bronchogénne karcinómy a karcinómy GITu). Testovanie *in vitro* rezistencie malígnych buniek na liečivá sme vykonávali pomocou cytotoxického metyl-tiazol tetrazoliového (MTT) testu. **Výsledky:** Na základe stanovenia LC_{50} (letálna koncentrácia liečiva, ktorá usmrčuje 50 % bunkovej populácie) sme zistili, že pacienti s akútnou myeloblastickou leukémiou vykazujú väčší stupeň rezistencie oproti pacientom s akútnou lymfoblastickou leukémiou. U pacientov s bronchogénnymi karcinómami sa primárna rezistencia prejavila pri cisplatine v 28 percentách, paklitaxelu (36 %), vinkristíne (50 %), etopozide (56 %), vinorelbíne (57 %), topotekane (62 %), gemcitabíne (77 %) a dakarabazíne v 86 % prípadov testovaných vzoriek. **Záver:** Z výsledkov MTT testu karcinómov GITu (karcinóm hrubého čreva, rektosigmoidálneho spojenia a konečníka) vyplýva predovšetkým relatívna úspešnosť cisplatiny (okrem karcinómu žalúdka), ktorá je porovnateľná so základným cytostatikom 5-fluorouracilom. Samotný MTT test sa aj napriek niektorým limitujúcim faktorom (nedostatočný počet vitálnych buniek, možná kontaminácia nenádorovými bunkami a pod.) ukazuje za spoľahlivú *in vitro* metódu stanovenia rezistencie nádorových buniek na klinicky používané liečivá.

Kľúčové slová

translačná medicína – chemorezistencia – *in vitro* testovanie – malignita

Summary

Backgrounds: Translational medicine is a medical field encompassing basic research and development of new diagnostic and therapeutic strategies for clinical practice. The present scientific paper focuses on our previous experience in the field of chemoresistance testing in patients with oncological diseases. **Material and Methods:** Since 2005, we sampled 71 patients with a leukaemia (AML, ALL and CML) and 92 patients with a solid tumour (lung and gastrointestinal tract cancer). Malignant cell *in vitro* drug resistance testing was carried out using cytotoxic methyl-thiazol tetrazolium (MTT) assay. **Results:** Based on the LC_{50} (lethal concentration of a drug killing 50% of cell population), we found that patients with acute myeloblastic leukaemia exhibit a greater degree of resistance than patients with acute lymphoblastic leukaemia. In patients with bronchogenic carcinomas, primary resistance to cisplatin was identified in 28 % of tested samples, paclitaxel 36%, vincristine 50%, etoposide 56%, vinorelbine 57%, topotecan 62%, gemcitabine 77% and dacarbazine 86%. **Conclusion:** *In vitro* tests with gastrointestinal tract cancers also suggested high effectiveness of cisplatin (with the exception of gastric carcinoma) that was comparable with 5-fluorouracil. Even though the MTT assay has some limitations (insufficient number of vital cells, possible contamination by non-malignant cells, etc.), this *in vitro* method proved very effective in testing malignant cell resistance to clinically used cytostatics.

Key words

translational medicine – chemoresistance – *in vitro* testing – malignity

Táto práca bola podporená projektom Centrum translačnej medicíny, spolufinancovaným zo zdrojov ES a Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

This project has been supported by the Centre for Translational Research co-financed by the EU and European Regional Development Fund.

Autoři deklaruji, 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. Jozef Hatok, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave
Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Ústav lekárskej biochémie
Malá Hora 4
036 01 Martin
Slovenská republika
e-mail: hatok@jfm.uniba.sk

Obdrženo/Submitted: 17. 1. 2011

Přijato/Accepted: 21. 11. 2011

Úvod

Jedným z perspektívnych trendov modernej medicíny je translačná medicína (TM) predstavujúca nový medicínsky odbor, ktorý zahŕňa základný výskum a vývoj nových diagnostických a terapeutických stratégií pre klinickú prax. TM sa zaoberá prenosom a aplikáciou najnovších poznatkov základného výskumu v oblasti genetiky, molekulárnej biológie, biochémie a biotechnológií do klinickej praxe. V tomto článku uvádzame výsledky v oblasti testovania chemorezistencie leukemických buniek a buniek získaných od pacientov so solídными tumormi.

Rezistencia malígnych ochorení predstavuje v súčasnosti hlavnú príčinu, ktorá obmedzuje efektivitu chemoterapie. Malignity môžu byť primárne rezistentné na cytostatiká (geneticky podmienená rezistencia) alebo k vývoju rezistencie dochádza počas liečby (získaná rezistencia). Predpokladá sa, že rezistencia na cytostatiká, či už geneticky podmienená, alebo získaná, je zodpovedná za zlyhanie liečby u viac ako 90 % pacientov s metastázami a rezistentné mikrometastatické tumory môžu tiež znižovať efektivitu chemoterapie v adjuvantnej liečbe [1].

Testovaním chemorezistencie pomocou rôznych metód je teoreticky možné vybrať optimálne zloženie chemoterapie z viacerých možností štandardnej liečby [2]. Na základe prediktívneho *in vitro* testu (MTT) sme prispeli k určeniu najúčinnějších cytostatík pre individualizovanú terapiu, a tým sme sa priradili k špecializovaným pracoviskám nielen na Slovensku.

Materiál a metódy

Biologický materiál

Od leukemických pacientov ($n = 71$, vek: 19–84 rokov) sme získavali heparizovanú periférnu krv (PK) alebo kostnú dreň (KD). Jednotlivé zastúpenia diagnóz boli v tomto počte: AML (45), ALL (18) a CML (8). Izoláciu leukocytov sme realizovali pomocou hustotného gradientu (Lymphocyte Separatium Medium 1077, PAA – Austria), po ktorej boli bunky kultivované v kultivačnom médiu (RPMI 1640, 15 % FBS, 2 mM L-glutamín, 1 % ATB a 0,005 % ITS) pri 37 °C a 5 % CO₂.

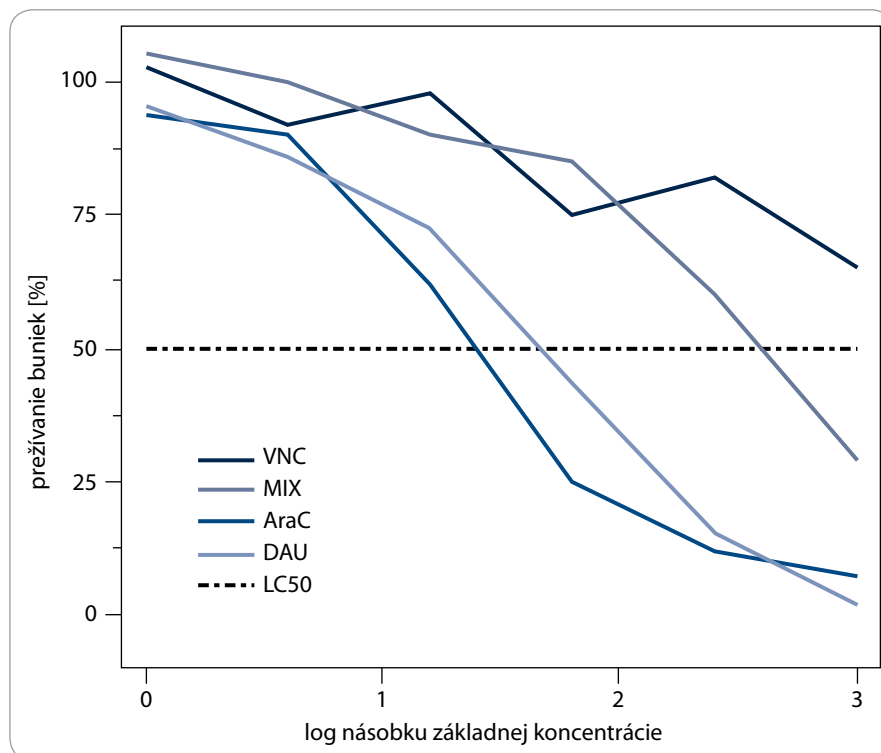
Od pacientov so solídными tumormi ($n = 92$, vek 25–82 rokov) sme odobrali vzorky tkaniva s explantačnou účinnosťou 75 %. V skupine boli pacienti s bronchogénnymi karcinómami (15) a karcinómami gastrointestinálneho traktu (GITu – 77). Separáciu nádorových buniek daného biologického materiálu sme vykonali pomocou mechanickej a enzymatickej fragmentácie (0,05% kolagenáza) s následnou purifikáciou nádorových buniek technikou centrifugácie v hustotnom gradiente. Takto získané bunky sme ďalej kultivovali obdobne ako leukocyty, len sme zvýšili obsah ATB na 2 %.

Testovanie chemorezistencie

Na *in vitro* testovanie chemorezistencie sme použili päťdňový metyl-tiazol tetrazoliový (MTT) test [3]. Princíp testu je založený na schopnosti živých buniek redukovať žltú rozpustnú tetrazoliovú soľ mitochondriálnym enzýmom sukcinátdehydrogenázou na nerozpustný modrý formazán. Suspenziu vitálnych buniek v koncentračnom rozpätí $1\text{--}1,5 \times 10^6/\text{ml}$ sme kultivovali 72 hodín ako bez cytostatík (kontrola),

tak spolu so študovanými cytostatikami v zostupných koncentráciách na 96-jamkovej platni. Na záver kultivácie sme do každej jamky pridali MTT soľ (5 mg/ml) a nechali 4–6 hodín pôsobiť. Vzniknuté formazánové kryštály sme rozpustili pomocou roztoku laurylsulfátu sodného (pH = 5,5). Na druhý deň sme na čítači platní (Microplate reader, Bio-Rad – Germany) merali optickú densitu (OD) pri 540 nm. Na základe získaných hodnôt sme určili koncentráciu LC₅₀ (letálna koncentrácia liečiva, ktorá usmrcuje 50 % bunkovej populácie – najúčinnější). Nakoniec sme definovali výsledky testovania chemorezistencie, resp. citlivosti do troch skupín podľa hodnôt LC₅₀ a percenta prežívajúcich buniek pri maximálnej koncentrácii cytostatík:

1. **citlivá** skupina predstavovala prežívanie buniek pri maximálnej koncentrácii od 0 do 25 % a hodnota LC₅₀ sa pohybovala okolo strednej koncentrácie testovanej škály cytostatika, po prípade bola nižšia;
2. **vnímavá** skupina bola charakterizovaná prežívaním buniek pri maximálnej koncentrácii od 25 do 50 % a hod-



Obr. 1. Grafické znázornenie závislosti prežívania buniek od rastúcej koncentrácie používaných cytostatík.

nota LC_{50} bola stanovená pri vyšších koncentráciách;

3. **rezistentná** skupina predstavovala prežívanie buniek pri maximálnej koncentrácii nad 50 % a hodnota LC_{50} vo väčšine prípadov nebola stanovená.

Výsledky a diskusia

Leukemickí pacienti

Celkovo sme v tejto skupine pacientov mali 31 mužov a 40 žien. Pri porovnávaní získaných hodnôt LC_{50} v závislosti od typu materiálu (PK vs KD) sme nezistili žiadny rozdiel. Ak sme porovnávali hodnoty LC_{50} ($n = 42$) od štyroch párov leukemických pacientov, t.j. spolu 8 vzoriek periférnej krvi a kostnej drene, zistili sme lineárnou regresiou pozitívnu koreláciu ($R = 0,9844$; $p < 0,0001$). Stanovenie výsledkov chemorezistencie leukemických buniek z kostnej drene a periférnej krvi sa ukazuje za výhodný praktický význam, keďže môžeme vychádzať z rôzneho materiálu a pritom zachovať takmer identický výstup. Podobné zistenia namerali aj Kaspers et al ešte v roku 1991, kde testovali 14 liečiv na vzorkách PK a KD od 12 leukemických pacientov [4].

Na základe priebehu krivky a hodnôt LC_{50} sme mohli posúdiť vplyv cytostatík

na populáciu leukemických buniek, kde sme výsledok rozdelili do troch skupín, viď. časť Materiál a metódy. Reprezentatívnu ukážku výstupu testovania chemorezistencie môžeme vidieť na obr. 1. Bunky od pacienta s akútnou myeloblastickou leukémiou (denovo, M0-1) sú citlivé na mitoxantrón (MIX) a daunorubicín (DAU), vnímavé na cytarabín (Ara-C) a rezistentné na vinkristín (VNC), kedy bunky prežívajú aj pri maximálnej koncentrácii.

Pri porovnaní výsledkov testovania chemorezistencie medzi akútnymi leukémiami sme zistili štatistický významné rozdiely pri niektorých testovaných cytostatikách. V skupine AML vzoriek ($n = 45$) sme určili vyššie hodnoty LC_{50} pre etopozid, metylprednizolón, mitoxantrón, prednizón a vinkristín oproti skupine ALL vzoriek ($n = 18$). Naopak, ALL vzorky boli rezistentnejšie na cytarabín, daunorubicín a doxorubicín (tab. 1). Lymfoblasty získané od CML pacientov nepreukazovali žiadne štatistický významné rozdiely v porovnaní s bunkami od pacientov s akútnymi leukémiami aj z dôvodu, že ich počet v súbore nebol postačujúci.

Zlyhávajúce terapie leukémií je pravdepodobne spôsobené tým, že leukemický klon nie je možné dostatočne odstrániť.

Veľký význam k pochopeniu zlyhania terapie sa preto nakláňa k porozumeniu mechanizmom liekovej rezistencie pred ziahnutím cieľa liečivom (farmakologická rezistencia) a po liekovej interakcii s miestom ataku (bunková rezistencia) [5].

Výsledky našej *in vitro* štúdie prezentujú, že dospelí pacienti s AML dosiahli vyššiu rezistenciu na niektoré testované liečivá (dexametazón, etopozid, prednizón a vinkristín) v porovnaní s ALL pacientmi. Odlišné *in vitro* výsledky medzi študovanými diagnózami (tab. 1) vysvetľujú rozdielne biologické aspekty jednotlivých typov leukemických ochorení, ktorými si môžeme vysvetľovať aj ich rozdielne prognózy. Medzi vzorkami od novo diagnostikovaných a pacientov v relapse sme nezistili štatistický významné rozdiely, ale vysoká variabilita hodnôt LC_{50} indikuje k individuálnemu prístupu *in vivo* chemoterapie.

Pacienti so solidnými tumormi

Výsledky v tejto časte sme rozdelili podľa diagnóz do dvoch oblastí: bronchogénne karcinómy a karcinómy gastrointestinálneho traktu (GITu).

Chemoterapia pokročilých bronchogénnych karcinómov je relatívne málo úspešná už niekoľko rokov. Najlepšie výsledky pri hodnotení percenta pacientov prežívajúcich jeden rok po liečbe sú dosahované cisplatinovou monoterapiou (24 %), alebo kombináciou s etopozidom (35 %), vinorelbínom (36 %), paklitaxelom (36 %) a gemcitabínom (39 %). Minimálne 2/3 karcinómov sú však k chemoterapii rezistentné a liečba je v týchto prípadoch záťažou pre pacienta, ako aj zdravotný systém [6]. Otestovali sme celkovo 15 vzoriek získaných z nádorového tkaniva. Primárna rezistencia explantovaných buniek bronchogénnych karcinómov sa prejavila v 28,5 % pri cisplatine, 62,5 % (topotekan), 57,1 % (vinorelbín), 50 % (vinkristín), 35,7 % (paklitaxel), 77,7 % (gemcitabín), 55,5 % (etopozid) a v 85,7 % pri dakarbazíne. Najvyššiu rezistenciu sme zaznamenali v prípade antimetabolitu gemcitabínu a dakarbazínu. Relatívne najlepšiu citlivosť nádorových buniek sme zistili na cisplatinu a paklitaxel. Úplnú polychemorezistenciu sme zaznamenali v jednom prípade.

Tab. 1. Prehľad výsledkov testovania chemorezistencie hematologických malignít.

Cytostatiká (testované rozpätie)	Medián LC_{50} hodnôt [$\mu\text{g/ml}$]		
	AML ($n = 45$)	ALL ($n = 18$)	CML ($n = 8$)
6-merkaptopurín, 6-MP (15–500)	423,8	ns	ns
6-tioquanín, 6-TG (1,5–50)	6,32	ns	ns
cytarabín, Ara-C (0,01–10)	1,21	2,57	3,12
kladribín, 2-CdA (0,004–40)	0,035	0,018	ns
dakarbazín, DAK (0,5–500)	289,3	ns	100
daunorubicín, DAU (0,002–2)	0,28	0,4	ns
dexametazón, DEX (0,0002–6)	0,38 *	0,12 *	0,12
doxorubicín, DOX (0,008–8)	0,7	1,06	1,26
etopozid, VP-16 (0,05–50)	8,15 *	1,67 *	ns
idarubicín, IDA (0,002–2)	0,15	ns	ns
metylprednizól, m-Pred (0,006–200)	15,0	11,32	8,14
mitoxantrón, MIX (0,001–1)	0,095	0,06	0,06
prednizón, Pred (0,008–250)	193,9 ***	1,85 ***	ns
vinkristín, VNC (0,05–50)	17,35 *	6,15 *	15,92

Štatistické vyhodnotenie pomocou Willcoxonovho testu:

*** $P < 0,0005$;

* – $P < 0,05$; ALL – akútna lymfoblastická leukémia, AML – akútna myeloblastická leukémia, CML – chronická myeloidná leukémia, ns – nebolo stanovené

Tab. 2. Prehľad výsledkov testovania chemorezistencie najpočetnejších skupín pacientov so solídnymi tumormi.

Cytostatiká	Počet rezistentných výsledkov / celkový počet [%]			
	BronCa (n = 15)	CaCo (n = 16)	CaRektosigma (n = 28)	CaRekta (n = 11)
5-fluorouracil, 5-FU	ns	4/11 [36]	17/28 [60,7]	3/9 [33]
cisplatina, cis-Pt	5/14 [28,5]	5/11 [45]	12/25 [48]	3/9 [33]
dakarbazín, DAK	6/7 [85,7]	2/5 [67]	16/19 [84]	ns
doxorubicín, DOX	ns	5/5 [100]	ns	ns
etopozid, VP-16	5/9 [55,5]	5/11 [45]	13/15 [81]	1/3 [33]
gemcitabín, GEM	7/9 [77,7]	6/11 [56]	19/25 [76]	3/9 [33]
irinotekan, IRT	ns	ns	4/4 [100]	ns
navelbin, NVB	ns	ns	ns	2/3 [66]
paklitaxel, TAX	5/14 [35,7]	7/11 [64]	11/18 [61]	2/7 [29]
topotekan, TPT	5/8 [62,5]	ns	6/18 [34]	ns
vinkristín, VNC	4/8 [50]	ns	9/10 [90]	1/4 [25]
vinorelbín, VRB	8/14 [57,1]	ns	3/4 [75]	ns

BronCa – bronchogénny karcinóm, CaCo – karcinóm kolorekta, CaRektosigma – karcinóm rektosigmoidálneho spojenia, CaRekta – karcinóm konečníka

Kolorektálny karcinóm v ostatných 30 rokoch obsadzuje prvé miesto v rebríčku zhubných ochorení. Na Slovensku je kolorektálny karcinóm druhým najčastejším sa vyskytujúcim zhubným nádorom – u mužov za karcinómom pľúc a u žien za karcinómom prsníka. Incidencia kolorektálneho karcinómu na Slovensku má už niekoľko rokov stúpajúci trend, každoročne sa zaznamenáva 4-násobný nárast [7]. Účinnosť štandardnej chemoterapie v spomínanej skupine karcinómov je 20–30 % [8]. V období od roku 2005 sme otestovali 77 vzoriek nádorov získaných z karcinómov GITu rôznej etiológie. Vzorky od pacientov s karcinómom žalúdka (n = 3) boli vnímavé na 5-fluorouracil (5-FU), etopozid a paklitaxel. Naopak rezistenciu na cisplatinu sme zistili u všetkých vzoriek. Nádorové bunky pochádzajúce z hrubého čreva boli v *in vitro* podmienkach citlivé na 5-FU, cis-Pt, VP-16 a rezistentné na DAK. Zo 40 vzoriek tkaniva karcinómu rektosigmoidálneho spojenia v 12 z nich sme nezískali potrebné množstvo buniek na analýzu alebo počas kultivácie došlo ku kontaminácii. Na základe porovnania výsledkov MTT testu sa javia subpopulácie nádorových buniek karcinómu rektosigmoidálneho spojenia najmenej citlivé na testované cytostatiká.

Z výsledkov vyplýva relatívna úspešnosť cisplatiny, ktorá nie je v prípade kolorektálneho karcinómu v terapii na prvom mieste voľby. Citlivosť voči základnému 5-FU je porovnateľná s cis-Pt, ako aj s TAX. Môžeme však uvažovať, že ďalšie liečivá patriace do skupiny antimetabolitov nie sú schopné v krátkodobej kultúre rozvinúť proliferáciu aktivitu v porovnaní s cis-Pt zo skupiny alkylačných látok. Pri vzorkách kolorektálnych karcinómov sme za najúčinnšie cytostatikum označili topotekan. Do skupiny GITu sme zaradili ešte aj karcinómy rekta, kde sme jednoznačne účinné, resp. rezistentné cytostatikum na jednotlivé bunkové populácie (n = 11) nezistili (tab. 2).

Záver

Metyl-tiazol tetrazoliový test poskytuje rýchle určenie liekovej rezistencie pre skúmanú populáciu malígnych buniek s rôznym morfológickým, cytogenetickým a proliferácnym potenciálom. V princípe sa jedná o krátkodobú *in vitro* metódu testovania chemorezistencie, kedy už na 5. deň, od začiatku pokusu, vieme vyhodnotiť výsledok. Vo všeobecnosti sa účinnosť modernej chemoterapie pohybuje medzi 30 a 60 percentami. Tieto *in vitro* prediktívne testy by preto mali byť dostupné na špecializovaných

pracoviskách, kde môžu onkológom poskytnúť možnosť výberu najúčinnjších liečiv pre individualizovanú chemoterapiu. Samotné ich uplatnenie sa v klinickej praxi využíva najmä v prípadoch, kedy neexistujú štandardné chemoterapeutické režimy, definované na základe výsledkov klinických štúdií, a kde ide o recidivujúce a polyrezistentné malignity po predchádzajúcej liečbe. Rovnako tak môžeme testovanie *in vitro* chemorezistenci uskutočniť pri malignitách, kde síce existuje možnosť výberu z viacerých štandardných režimov, avšak ich účinnosť je značne obmedzená.

Aj keď zatiaľ nie sú prediktívne testy chemorezistencie optimálne, ich použitie je v zahraničí realitou súčasnosti. Je potrebné ich naďalej zdokonaľovať, to však nie je možné uskutočniť bez aktívneho príspevku všetkých odborníkov zaoberajúcich sa onkologickými ochoreniami. Rovnako je tak dôležité navodenie intenzívnejšej klinickej diskusie k interpretáciám prediktorov chemorezistencie.

Podakovanie

Za laboratórnu výpomoc pri spracovaní jednotlivých malígnych buniek by sme sa chceli poďakovať pani Jolane Benčatovej.

Literatúra

1. Redmond KM, Wilson TR, Johnston PG et al. Resistance mechanisms to cancer chemotherapy. *Front Biosci* 2008; 13: 5138–5154.
2. Hatok J, Babusikova E, Matakova T et al. *In vitro* assays for the evaluation of drug resistance in tumor cells. *Clin Exp Med* 2009; 9(1): 1–7.
3. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983; 65(1–2): 55–63.
4. Kaspers GJ, Pieters R, Van Zantwijk CH et al. *In vitro* drug sensitivity of normal peripheral blood lymphocytes and childhood leukaemic cells from bone marrow and peripheral blood. *Br J Cancer* 1991; 64(3): 469–474.
5. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 98–117.
6. Hajdúch M, Mihál V, Minarík J et al. Decreased *in vitro* chemosensitivity of tumour cells in patients suffering from malignant diseases with poor prognosis. *Cytotechnology* 1996; 19(3): 243–245.
7. Matáková T, Hatok J, Sivoňová M et al. Testovanie chemorezistencie nádorových buniek MTT testom u onkochirurgických pacientov s bronchogénnym karcinómom a nádormi gastrointestinálneho traktu. *Medicina Militaris Slovaca* 2008; 10(1): 15–19.
8. Benson AB. *Gastrointestinal oncology*. Kluwer Academic publisher 1999; 25–36.

Recent Patterns in Stomach Cancer Descriptive Epidemiology in the Slovak Republic with Reference to International Comparisons

Aktuálne charakteristiky deskriptívnej epidemiológie nádorov žalúdka v Slovenskej republike v kontexte medzinárodného porovnania

Ondrusova M.¹, Ondrus D.²

¹ Cancer Research Institute, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovak Republic

² 1st Department of Oncology, Comenius University, Faculty of Medicine, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Backgrounds: Even though the incidence and mortality from stomach cancer declined dramatically, it remains the third most frequent cancer worldwide. This study analysed the incidence and resulting mortality, and possible reasons for any differences identified between the Slovak Republic and other countries. **Material and Methods:** Analysis of national data covering the period from 1968 to 2006. Trends have been estimated using linear regression model and are presented with corresponding 95% Confidence Intervals (CI) and p-values with null hypothesis being constant in time. **Results:** In 2006, standardized incidence index for stomach cancer in Slovak males (related to 1968) declined by 0.28, annual percentage change was –3.2% and the average decrease of standardized incidence represented –0.956/100,000 (95% CI –1.059 to –0.853, $p < 0.0001$). The incidence in men had statistically significantly more rapidly declining tendency in the first half of the analyzed period (1968–1986). Decrease in the mortality index was 0.32 with annual percentage change of –2.9% and the mean decrease in standardized mortality of –0.691/100,000 (95% CI –0.750 to –0.632, $p < 0.0001$). In 2006, the standardized incidence index for stomach cancer in Slovak females (related to 1968) declined by 0.23, annual percentage change was –3.7% and the mean decrease in standardized incidence was –0.491/100,000 (95% CI –0.554 to –0.428, $p < 0.0001$), the decline in incidence was more pronounced in the first half of the analyzed period. The mortality index (1968–2006) declined by 0.26, annual percentage change was –3.4% and annual decrement of standardized mortality represented –0.367/100,000 (95% CI –0.407 to –0.326, $p < 0.0001$). Only a non-significant change was identified for the proportions of the individual stomach cancer clinical stages with high proportion of clinical stages III and IV in both sexes. **Conclusion:** Decline in the incidence and mortality appears to be decelerating, intervention in primary prevention is essential.

Key words

stomach cancer – incidence – mortality – clinical stages – risk factors

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.



Martina Ondrusova, Dr., PhD.
Cancer Research Institute
Slovak Academy of Sciences
Vlarska 7
833 91 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: martina.ondrusova@savba.sk

Obdrženo/Submitted: 17. 8. 2011

Přijato/Accepted: 18. 10. 2011

Súhrn

Výhodiská: Vývoj incidencie a mortality na nádory žalúdka zaznamenal dramatický pokles, napriek tomu ostáva ochorenie tretím najčastejšie sa vyskytujúcim nádorom v globálnom meradle. Predkladaná štúdia analyzuje incidenciu, mortalitu a možné príčiny prípadných rozdielov dát zistených v Slovenskej republike v porovnaní s ostatnými krajinami a regiónmi sveta. **Materiál a metódy:** Analýza národných údajov prebiehala za roky 1968–2006. Trendy vývoja sa prezentujú s použitím lineárnej regresie s príslušným 95% intervalom spoľahlivosti a štatistickou významnosťou. **Výsledky:** V roku 2006 (prepočítané k roku 1968) predstavoval index poklesu štandardizovanej incidencie nádorov žalúdka u mužov na Slovensku 0,28; ročný priemerný percentuálny pokles bol –3,2 %, ročný priemerný pokles hodnôt štandardizovanej incidencie bol –0,956/100 000 (95% CI –1,059 až –0,853, $p < 0,0001$). Incidencia ochorenia mala u mužov štatisticky významne rýchlejší pokles v prvej polovici analyzovaného obdobia (1968–1986). Index poklesu štandardizovanej mortality v roku 2006 (k roku 1968) predstavoval 0,32; ročný priemerný percentuálny pokles bol –2,9 %; ročný priemerný pokles hodnôt štandardizovanej mortality predstavoval –0,691/100 000 (95% CI –0,750 až –0,632, $p < 0,0001$). V roku 2006 (prepočítané k roku 1968) predstavoval index poklesu štandardizovanej incidencie ochorenia u žien 0,23; ročný priemerný percentuálny pokles bol –3,7 % a ročný priemerný pokles hodnôt štandardizovanej incidencie predstavoval –0,491/100 000 (95% CI –0,554 až –0,428, $p < 0,0001$), incidencia mala podobne ako u mužov výraznejšie klesajúci trend v prvej polovici analyzovaného obdobia (1968–1986). Index poklesu mortality v roku 2006 (k roku 1968) bol 0,26; ročný priemerný percentuálny pokles bol –3,4 % a ročný priemerný pokles hodnôt štandardizovanej mortality predstavoval –0,367/100 000 (95% CI –0,407 až –0,326, $p < 0,0001$). Na Slovensku sa zaznamenali len štatisticky nevýznamné zmeny v zastúpení jednotlivých klinických štádií ochorenia, pričom sa zaznamenali stále vysoké počty nádorov v III. a IV. klinickom štádiu u oboch pohlaví. **Záver:** Pokles incidencie a mortality nádorov žalúdka vykazuje spomaľujúci trend, intervencie v zmysle primárnej prevencie sú aj naďalej nevyhnutné.

Kľúčové slová

nádory žalúdka – incidencia – mortalita – klinické štádiá – rizikové faktory

Introduction

Stomach cancer incidence and mortality declined dramatically in the 20th century. Notwithstanding that a remarkable spontaneous global decline has halved the age-standardized incidence in most western countries in the past 30–40 years, this cancer remains the third most frequent one worldwide in both sexes, surpassed only by lung and colorectal cancer (non-melanoma skin cancer excluded) [1,2].

In 2008 the worldwide estimated number of the newly diagnosed stomach cancers in men was 640,031 cases (age-standardized incidence rate (World) – ASR-W was 19.8/100,000) and 348,571 cases in women (ASR-W incidence 9.1/100,000). The expected stomach cancer related death in 2008 was 463,930 cases in men (ASR-W mortality 14.2/100,000) and 273,489 in women (ASR-W mortality 6.9/100,000) [2].

The purpose of this study was to analyse the incidence of stomach cancer and resulting mortality and the possible reasons for any differences discovered in the Slovak Republic (SR) in correlation with neighbouring countries and other world regions. Without an internal analysis of the epidemiological indicators development it is not possible to discover the causes of the unfavourable situation with the relatively high global incidence

related to stomach cancer in both sexes in the SR and time-trend differences and thus condition changes at the level of primary prevention. Thus, there is a desperate need for basic epidemiological data analysis. This study based on epidemiological data analyses for a long period of time (1968–2006) brings highly relevant and new data related to stomach cancer incidence and mortality. In addition, this paper discusses possible factors of these trends and compares national data to appropriate broader international context. We estimated statistically significant decrease in the values of both incidence and mortality in men in the SR, the similar situation with more rapid decrement of mortality was recorded among females. However, decline in incidence and mortality appears to be decelerating.

Materials and Methods

The data concerning the incidence of stomach cancer used in this analysis were obtained from the pre-processed data portal of the National Cancer Registry (NCR) SR [3] (www.nor-sk.org) valid until the end of July 2009 as well as from the standard outcomes and annual reports of the NCR SR [4]. After the termination of the national web portal (www.nor-sk.org) we respond at once with analyses of the calls of the medical pu-

blic for official data suitable for citation. The NCR SR is a population-based cancer registry with high quality data [5]. Analyses of the overall incidence and mortality take into account the period 1968–2006 in which the SR has validated data. The values of incidence and mortality are presented in the form of crude rates in 2006 [4]. The comparison with other countries is only possible after correction of different age structure in the population. The standardisation to the world standard population was performed [6] and the age standardised rates (ASR-W) in the SR with other countries have been compared. The trends in incidence and mortality have been extracted using linear regression model separately for each gender in time periods 1968–2006 and then individually for the periods 1968–1986 (the first half of the period analysed) and 1986–2006 (the second half) and the trends are presented with corresponding 95% confidence intervals (CI) and p-value with null hypothesis being constant with time. The index of the growth of ASR-W incidence was calculated using a linear regression model for the ASR-W data. The output of the linear regression model is a linear regression line. The index of the growth represents a slope of this regression line. The output of the regression for the slope is 95% CI for the index of growth.

The analysis was performed using XLSTAT (www.xlstat.com) software. The analyses of the clinical stages are based upon the period 1978–2003, which is a period for which the SR had, within the framework of the web portal www.nor-sk.org [3], data that was accessible and open to public about the stages of disease. At the same time, it took into account changes in the coding system of NCR SR, that occurred only once in the period analyzed 1978–2003 (in 2000 with the transition from TNM-3rd ed. to TNM-4th ed.).

Results

In the year 2006 in the SR 539 cases of stomach cancer in men were diagnosed, this represented the crude incidence rate 20.6/100,000 of men and standardized (ASR-W) incidence 15.5/100,000 (95% CI ± 1.350). In 2006 the stomach cancer participated with 4.1% in total cancer occurrence in men population and therefore it represents the 5th place, following colorectal cancer, lung cancer, prostate and bladder cancer (non-melanoma skin cancers excluded). The index of the decrease of the ASR-W incidence, related to year 1968, represented 0.28; from ASR-W incidence value 55.6/100,000 (95% CI ± 3.001) in the year 1968 to the current 15.5/100,000; annual percentage incidence decline was –3.2%. The estimated average annual decrease of incidence in men regarding the entire period 1968–2006 represented –0.956/100,000 (95% CI –1.059 to –0.853, $p < 0.0001$). Stomach cancer incidence in men had statistically significant a more rapidly declining tendency in the first half of the period analyzed (1968–1986), in this period the mean annual decrease of the ASR-W incidence represented –1.547/100,000 (95% CI –1.793 to –1.301, $p < 0.0001$). In the time period of 1986–2006 slowing down of the annual decrease of ASR-W incidence was observed, the decrease was –0.516/100,000 (95% CI –0.570 to –0.461, $p < 0.0001$) (Fig. 1).

In 2006 in the SR 447 men died of stomach cancer, which represented the crude mortality 17.1/100,000 and ASR-W 12.5/100,000 (95% CI ± 1.193). Index of the decrease of ASR-W mortality was 0.32; from the ASR-W morta-

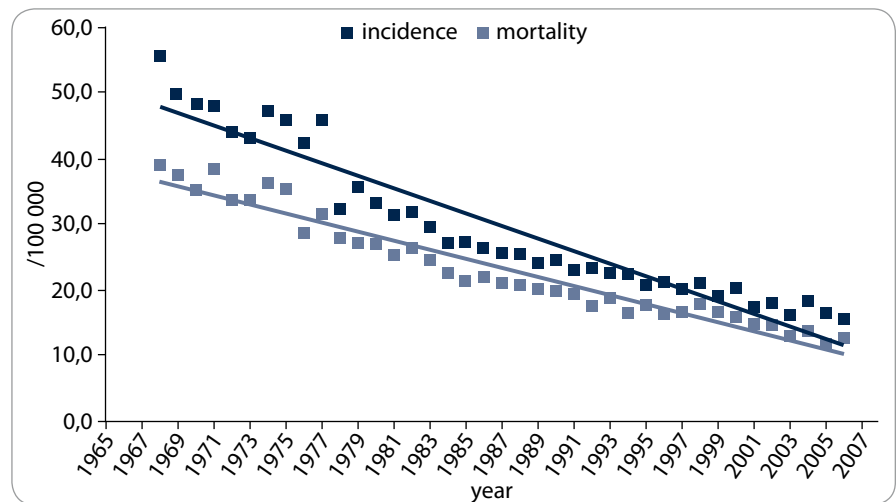


Fig. 1. Trends of the standardized (to the World standard population) stomach cancer incidence and mortality in males in the Slovak Republic.

lity values 39/100,000 (95% CI ± 1.633) in 1968 to the current 12.5/100,000; annual percentage mortality decline was –2.9%. In the overall analyzed period 1968–2006 in linear expression had the mortality less expressive decreasing tendency (compared to incidence), mean annual decrease represented –0.691/100,000 (95% CI –0.750 to –0.632, $p < 0.0001$). The character of the ASR-W mortality curve had similar characteristics as incidence, statistically significant more pronounced decrease of mortality was observed in the first half of the period analysed (1968–1986), –1.003/100,000 (95% CI –1.149 to –1.858, $p < 0.0001$), in 1986–2006 the annual change was –0.449/100,000 (95% CI

–0.510 to –0.387, $p < 0.0001$). Mortality was lowering down more slowly than incidence (Fig. 1).

There were 374 newly diagnosed cases of stomach cancer in women in the year 2006 in the SR, this represented crude incidence rate 13.5/100,000 and ASR-W 7.1/100,000 (95% CI ± 0.785). In 2006 the stomach cancer reached 3% of all cancers and gained the 7th place in women's malignancies scale (non-melanoma skin cancer excluded). The incidence has continuously decreasing tendency (similarly to men) since year 1968, while the index of decrement of the ASR-W incidence represented 0.23; of ASR-W incidence value 30.5/100,000 (95% CI ± 2.029) in 1968 to 7.1/100,000 in

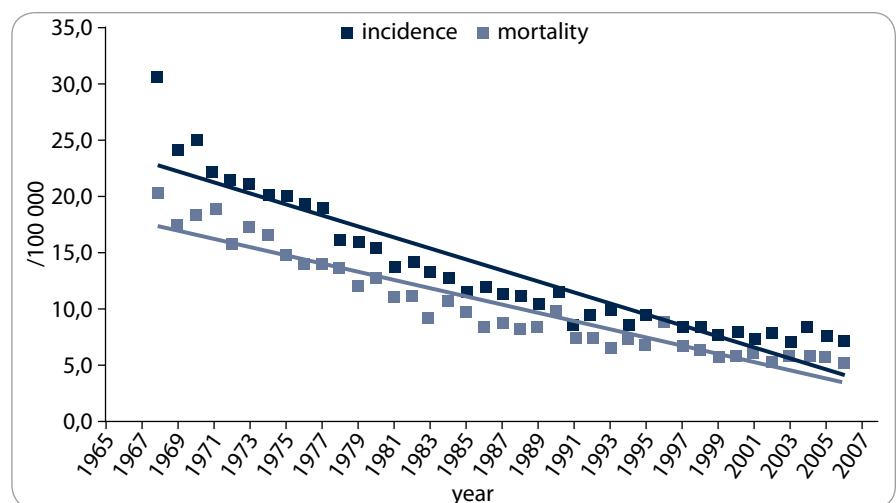


Fig. 2. Trends of the standardized (to the World standard population) stomach cancer incidence and mortality in females in the Slovak Republic.

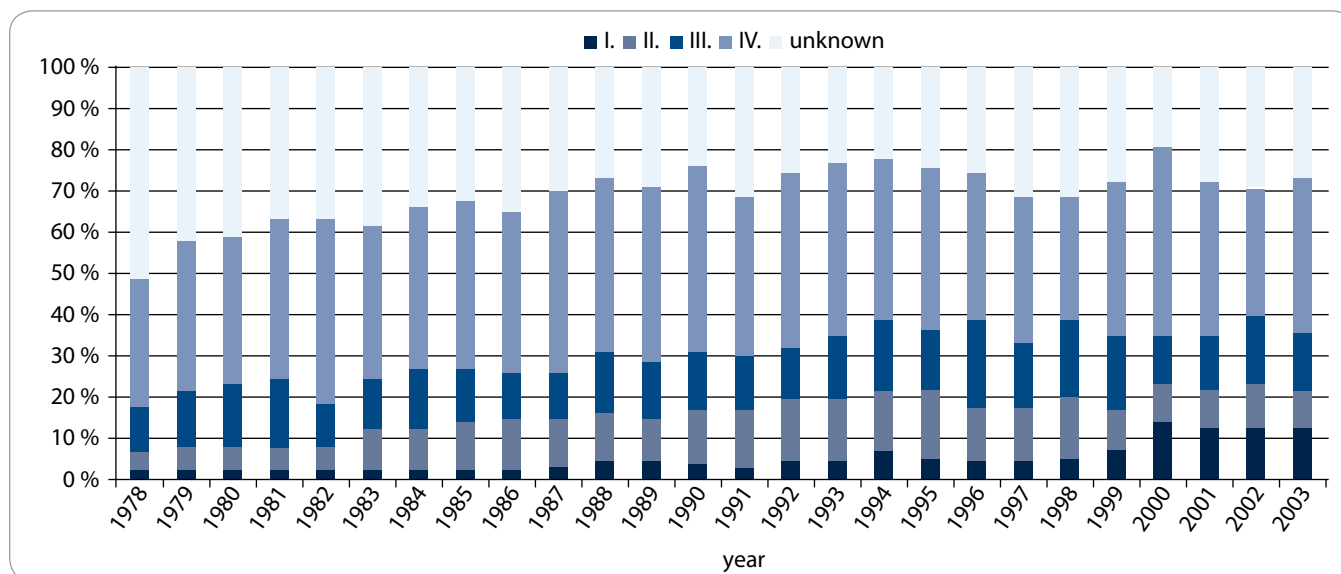


Fig. 3. Clinical stages of stomach cancer in males in the Slovak Republic.

2006; annual percentage incidence decline was -3.7% . The estimated mean annual decrease of the incidence in 1968–2006 was $-0.491/100,000$ (95% CI -0.554 to -0.428 , $p < 0.0001$), in the period time of 1968–1986 it was $-0.869/100,000$ (95% CI -0.991 to -0.747 , $p < 0.0001$), in 1986–2006 the estimated annual decrease was $-0.217/100,000$ (95% CI -0.268 to -0.167 , $p < 0.0001$). Decline of incidence was more pronounced in the first half of the analysed period (Fig. 2).

298 women in the SR died of the stomach cancer in 2006, which represents

crude mortality $10.7/100,000$ and ASR-W $5.3/100,000$ (95% CI ± 0.657). The index of decrement of death count related to the year 1968 represented 0.26 of the ASR-W mortality value $20.1/100,000$ in 1968 (95% CI ± 1.648) to $5.3/100,000$ in 2006; annual percentage mortality decline was -3.4% . Stomach cancer mortality had similarly to incidence continuously decreasing character in the whole analyzed period 1968–2006, the estimated mean annual decrement of ASR-W mortality represented $-0.367/100,000$ (95% CI -0.407 to -0.326 , $p < 0.0001$).

Mortality among women declined more slowly than did incidence, however the difference between the decline in incidence and mortality among women in comparison with men was less pronounced. Like incidence, the decline of mortality was more pronounced in the period 1968–1986 ($-0.606/100,000$; 95% CI -0.675 to -0.537 , $p < 0.0001$) compared to the period time of 1986–2006 ($-0.181/100,000$; 95% CI -0.232 to -0.129 , $p < 0.0001$) (Fig. 2).

In the SR just a non-significant change in the percentage of stomach cancer cli-

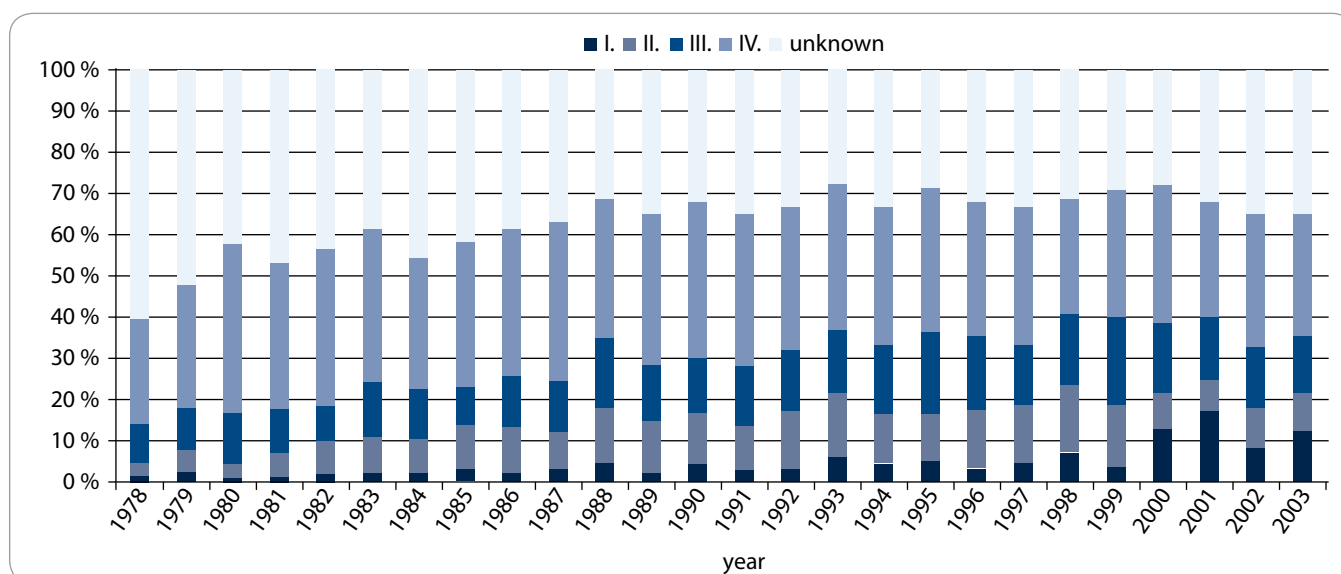


Fig. 4. Clinical stages of stomach cancer in females in the Slovak Republic.

nical stages has been recorded during the period 1978–2003. The number of cases diagnosed in the clinical stage I increased sharply after 2000 in both males and females, however, in that time the TNM coding system was changed. The only significant change in both sexes was decrease which occurred in the number of cases in the unspecified clinical stage. The number of cases in the clinical stages III and IV was relatively stable and on high level in both sexes (Fig. 3, 4).

Discussion

Stomach cancer accounts for almost 8% of all cancers worldwide. Due to the aging of the world's population and the steep age gradient in incidence among the elderly, stomach cancer continues to claim an increasing number of victims [1,2]. The incidence of stomach cancer varies greatly across populations (Fig. 5). The highest estimated values of ASR-W incidence of stomach cancer for the year 2008 in males are in Korea (62.2/100,000), Mongolia (48.2/100,000) and Japan (46.8/100,000), where screening is ongoing. The lowest ASR-W incidence in males was estimated to be in Botswana (0.6/100,000) and Namibia, Malawi and the Gambia (each 1.8/100,000). From the European countries, the highest ASR-W incidence in males was estimated in Belarus (34.2/100,000) followed by Russian Federation and Albania. The SR was placed 16th with estimated ASR-W incidence of 15.3/100,000, followed by Hungary (14.9/100,000) and other, mainly western countries (e.g. Spain, the Czech Republic and Austria etc.) The lowest ASR-W incidence were estimated in Sweden (4.6/100,000), followed by Cyprus and Iceland [2]. With few exceptions, the incidence among women is approximately half of that among men, regardless of geographical area, culture and religion. Worldwide, the highest incidence rate for 2008 was estimated to be in Guatemala (25.9/100,000) and Korea (24.6/100,000), the lowest in Botswana (0.2/100,000) and Namibia (0.6/100,000). From the European countries, the highest incidence was estimated in Albania (17.6/100,000) and the lowest in

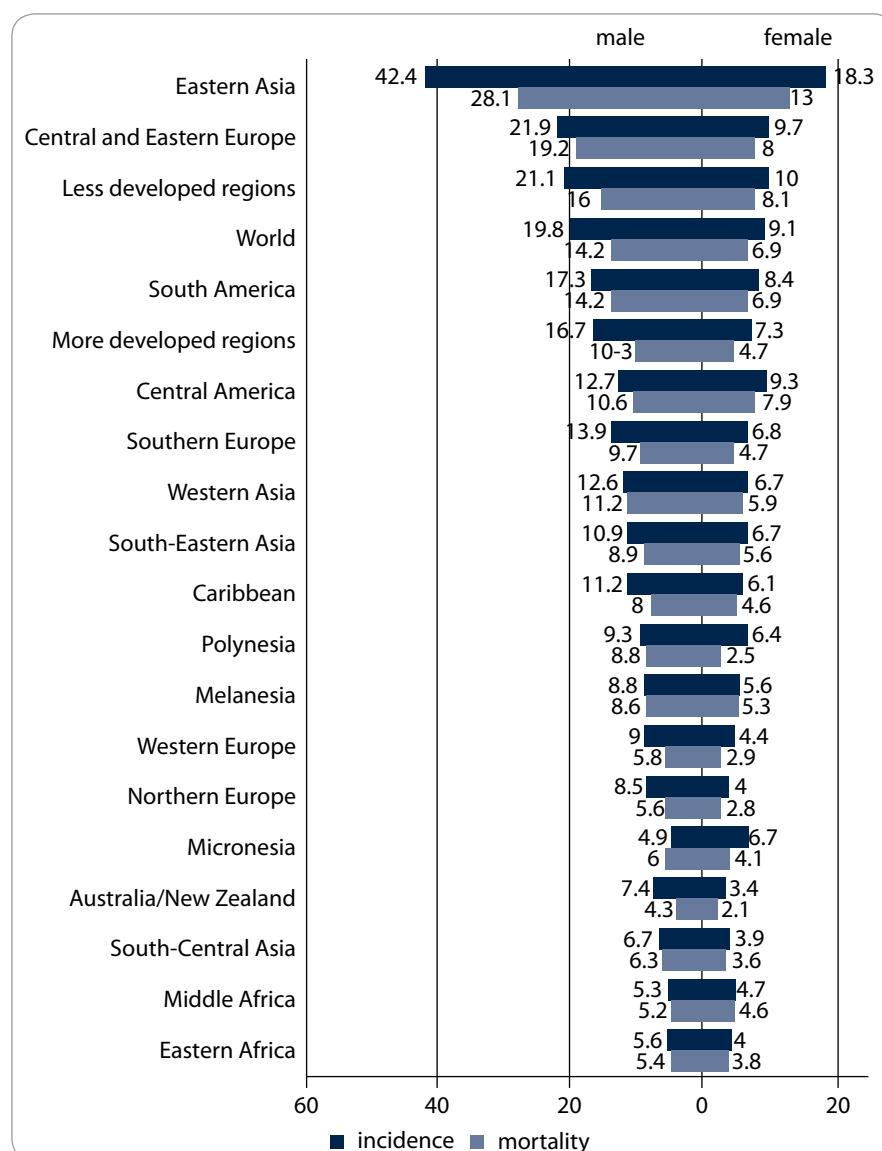


Fig. 5. Recent patterns in stomach cancer incidence and mortality according to the World-regions, published by the IARC WHO.

Iceland (2.5/100,000). The SR was placed 15th with estimated ASR-W incidence of 7.1/100,000 [2].

Except in Japan, stomach cancer is rarely seen before age of 50. The age-distribution patterns are similar in most countries, and the 2 : 1 male/female ratio persists throughout all age groups in all countries [1,7,8].

Stomach cancer includes adenocarcinomas of the fundus, corpus and distal stomach, whose incidence has long been falling. However, adenocarcinomas of cardia are influenced by reflux disease and have been rising in Europe and North America over the last two de-

cades. The incidence of other rarer histological types of stomach cancer has not been declining [9].

The SR has been placed among countries with higher incidence of stomach cancer in both sexes from the European region, however, worldwide highest incidence rates has been recorded in most of the Eastern European countries. Regional variations in part reflect differences in dietary pattern and the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Stomach cancer rates have been decreased substantially in the SR as well as in most parts of Europe, in part due to factors related to the increase use and availability

of refrigeration including the increase availability of fresh fruits and vegetables, and a decreased reliance on salted and preserved foods. Other major determinants for the favorable trends are reductions in chronic *Helicobacter pylori* infection (which is still very high especially in developing countries and among older cohorts, e.g. in the Czech Republic were the estimates of *Helicobacter pylori* prevalence in population 50–70% [10], data from the SR are not available) and smoking [9,11]. The higher level of the rates of stomach cancer incidence in the SR might continued to be caused by high appeal of several deleterious factors, primarily the effect of diets with a significant component of salt and N-nitroso compounds and the more frequent occurrence of *Helicobacter pylori*, particularly in comparison with several more westernized countries [12]. Likewise, in contrast to the West, the higher level of incidence may also be influenced by the historic later widespread accessibility to more suitable ways of preparing and keeping food – the freezer. However, in the SR, (with the exception of the prevalence of smoking), official data which might help to explain the higher value of incidence are not available.

The reasons for the generalized decline in stomach cancer rates are complex and not completely understood. Most of the global decline in stomach cancer mortality (recorded also in the SR) can be attributed to the reduction in incidence [8,13], since the prognosis of the disease, due to high representation of advanced clinical stages, remains poor. A role of improved diagnosis and treatment is also possible, although difficult to quantify on national mortality rates [13]. The falls in stomach cancer mortality were observed both in high-mortality areas (not only Russian Federation and other eastern and central European countries, the SR included, but also in Portugal and Italy) and in low-mortality ones (not only most northern Europe, but also France and Greece), in-

dicating that the downward trends are likely to persist in the future [9,14]. From 1990–1994 to 2000–2004, stomach cancer mortality in the European Union declined by 30% in both sexes [13]. The highest value of the ASR-W mortality was reached in the worldwide estimates for 2008 in males in Mongolia (36.9/100,000) and China (30.1/100,000), the lowest in Botswana (0.6/100,000). From Europe, the highest mortality rates in males are estimated to be in Belarus (30.1/100,000), the lowest in Iceland (4.1/100,000). The SR was in the 19th place among European countries, with ASR-W mortality levels of 11.2/100,000 [2]. Situation in the mortality rates in females is similar to those in males, with the highest global estimates in Guatemala (22.1/100,000) and the lowest in Botswana (0.2/100,000). The SR was placed 17th with estimated ASR-W mortality of 5.2/100,000; the highest mortality in Europe was estimated to be in Albania (15.1/100,000), the lowest in Cyprus (1.8/100,000) [2]. In many countries, the SR included, the decline in incidence and mortality appears to be decelerating, with smaller reduction apparent for the younger age groups [8].

Incidence rates have been observed to decrease in all clinical stages. Although the overall trend is positive and the incidence rate of stomach cancer has steadily decreased, the recently diagnosed variety of clinical stages recorded not only in the SR, but also e.g. in the Czech Republic [15] is unsatisfactory [13]. In the SR more than 30% of the newly diagnosed cases in males are in the clinical stage IV and also one third of cases are diagnosed under circumstances, which do not allow an objective determination of the stage. Because of high representation of advanced clinical stages, most deaths of patients with stomach cancer occur within the first couple of months to year following diagnosis.

Conclusion

Effort to improve treatment have had limited success. In contrast, considerable

knowledge about potentially causal factors has been gathered and primary prevention no longer appears to be an unattainable goal. Dietary factors, particularly the intake of antioxidant-rich fruits and vegetables, are likely to be important. It has been estimated that the global burden of stomach cancer could be reduced by up to 50%, if there were dietary modification that led to a high intake of fresh fruit and vegetables. *Helicobacter pylori*, the strongest and most important risk factor, is likely to become the first target in future prevention strategies.

References

1. Nyren O, Adami HO. Stomach Cancer. In: Adami H, Hunter D, Trichopoulos D (eds). Textbook of cancer epidemiology. New York: Oxford University Press 2002: 162–187.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008 v 1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [online]. Lyon: IARC 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Ondrusova M, Plesko I, Safaei-Diba C et al. Comprehensive analysis of incidence and mortality of malignant tumours in the Slovak Republic [online]. Bratislava: National Cancer Registry of the Slovak Republic, Bratislava: NHIC 2007. Available from: <http://www.nor-sk.org/>.
4. Safaei-Diba C, Plesko I, Hlava P. Cancer incidence in the Slovak Republic 2006. Bratislava: NHIC 2010.
5. Aareleid T. Central and Eastern Europe. In: Whelan SL (ed). IARC Newsletter No. 33. Lyon IARC 2003: 19–20. Available from: www.iarc.com.fr.
6. Bray F, Guillaux A, Sankila R et al. Practical implications of imposing a new world standard population. Cancer Causes Control 2002; 13(2): 175–182.
7. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC 2007.
8. Roder DM. The epidemiology of gastric cancer. Gastric Cancer 2002; 5 (Suppl 1): 5–11.
9. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. Int J Cancer 2009; 125(3): 666–673.
10. Sachlova M, Koukalova H, Kapickova M et al. The role of *Helicobacter pylori* in gastric cancer. Klin Onkol 2004; 14(4): 123–126.
11. Jemal A, Bray F, Center ML et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2): 69–90.
12. Salek T. Gastric cancer. Onkologia (Bratisl.) 2007; 2(2): 68–72.
13. Dusek L et al. Czech cancer care in numbers 2008–2009. Praha: Grada 2009.
14. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. Ann Oncol 2010; 21(6): 1323–1360.
15. Dusek L, Muzik J, Kubasek M et al. Epidemiology of malignant tumours in the Czech Republic [online]. Brno, Masaryk University [2005], [cit. 2011-8-17]. Version 7.0 [2007]. Available from: <http://www.svod.cz>.

Neskoré následky u pacientov liečených alogénnou transplantáciou kmeňových krvotvorných buniek

The Late Effects in Patients Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Roziaková Ľ.^{1,2}, Bojtárová E.², Mistrík M.², Mladosičová B.¹

¹ Ústav patologickej fyziológie, LF UK Bratislava, Slovenská republika

² Klinika hematológie a transfúziológie, LF UK, SZU a UN Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) sa stala liečebnou modalitou pre mnohé malígne a nemalígne ochorenia. Počet dlhodobo prežívajúcich pacientov po tejto liečebnej modalite sa zvyšuje. Dlhodobá kvalita života u pacientov po TKB predstavuje multidisciplinárny problém. Cieľom práce bolo zistiť prevalenciu vybraných neskorých následkov u dlhodobo prežívajúcich pacientov po TKB. **Pacienti a metódy:** Vyšetřili sme 45 pacientov vo veku 12–63 rokov, ktorí boli aspoň 2 roky od alogénnej TKB pre hematologickú diagnózu. Dvanásť (26,7 %) pacientov dostalo celotelové ožiarenie v rámci prípravného režimu. Medián sledovania bol 6 rokov (rozsah, 2–18 rokov). **Výsledky:** Zistené toxické komplikácie mali subklinický až životohrozujúci charakter. Prevalencia aspoň jedného neskorého následku bola 88,9 %. Z endokrinných a metabolických komplikácií sme zistili abnormality štítnej žľazy u 12 (26,7 %) pacientov, skeletálne komplikácie u 13 (28,8 %) a metabolický syndróm u 13 (28,8 %). Očné komplikácie sme diagnostikovali u 20 (44,4 %), kardiovaskulárne abnormality u 15 (33,3 %), pľúcnu dysfunkciu u 6 (13,3 %) a sekundárne malignity u 3 (6,67 %) prežívajúcich pacientov. Počet komplikácií u pacienta narastal s časom od TKB. Chronická reakcia štepu proti hostiteľovi bola významným rizikovým faktorom pri rozvoji očných, pľúcnych a skeletálnych komplikácií. **Záver:** Potvrdený zvýšený výskyt neskorých toxických komplikácií u pacientov prežívajúcich viac ako 2 roky po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek môže byť ďalším stimulom pre prospektívne štúdie a pre intervencie potrebné pre ich prevenciu.

Kľúčové slová

neskorá toxicita – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek – dlhodobé sledovanie

Práca bola čiastočne financovaná z grantu MZ SR 2007/42-UK-18.

This study was partly funded by the grants of MZ SR 2007/42-UK-18.

Autoři deklaruji, 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. Ľubica Roziaková, PhD.

Ústav patologickej fyziológie

LF UK Bratislava

Sasinkova 4

811 08 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: lubica.roziakova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 24. 3. 2011

Přijato/Accepted: 26. 9. 2011

Summary

Backgrounds: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has become a curative treatment option for a variety of malignant and non-malignant hematological disorders. The number of long-term survivors after HSCT is continuously increasing and quality of their life represents a multidisciplinary concern. The aim of this study was to evaluate the prevalence of the late effects in long-term allogeneic HSCT survivors. **Patients and Methods:** The study included 45 patients aged 12–63 years who survived at least two years after allogeneic HSCT for a hematological disorder. Twelve (26.7%) patients received an irradiation-based conditioning regimen. Median follow-up was 6 years (range 2–18 years). **Results:** Toxicity varied from subclinical to life-threatening. The prevalence of at least one late toxic effect was 88.9%. Endocrine and metabolic complications included thyroid abnormalities in 12 (26.7%) patients, bone and joints complications in 13 (28.8%) and metabolic syndrome in 13 (28.8%). Ocular complications were diagnosed in 20 (44.4%), cardiovascular abnormalities in 15 (33.3%), pulmonary dysfunction in 6 (13.3%) and secondary malignancies in 3 (6.67%) survivors. The number of complications per patient increased with time from HSCT. Chronic graft-versus-host disease was the most significant risk factor associated with ocular, pulmonary and osteoarticular complications. **Conclusion:** Late toxicity of allogeneic HSCT in patients surviving for more than 2 years after this procedure may facilitate conduct of longer follow-up studies and an implementation of interventions to prevent late effects among survivors of serious hematological diseases

Key words

adverse effects – hematopoietic stem cell transplantation – long-term follow up studies

Úvod

Alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek (TKB) sa stala perspektívnou liečebnou modalitou pre mnohé malígne a nemalígne ochorenia. Pokrok v liečbe a podpornej starostlivosti vyústil nielen k zlepšenému celkovému prežívaniu, ale aj k zvyšujúcemu sa počtu prežívajúcich pacientov po TKB [1]. Očakáva sa, že v roku 2020 bude celosvetovo viac ako pol milióna dlhodobého prežívajúcich pacientov po tejto liečebnej modalite [2]. Snahou a cieľom súčasnej hematológie je nielen vyliečenie pacientov zo závažného hematologického ochorenia, ale aj poskytnutie kvalitného života po jeho vyliečení. Transplantácie kmeňových krvotvorných buniek môžu zapríčiniť poškodenia rôznych orgánov a tkanív – od minimálnych potenciálne progredujúcich subklinických zmien až po život ohrožujúce stavy [3].

Mnohé štúdie potvrdili zvýšený výskyt neskorej toxicity u pacientov po TKB oproti ich HLA identickým súrodencom [4,5]. Medzi neskoré následky po TKB patria endokrinné [6,7], očné [8], respiračné [9], kostné [10,11] neurologické komplikácie [12], kardiotoxicita [13,14], sekundárne malignity a ďalšie [15,16]. Po použití nových liečebných transplantčných modalít (transplantácia pupočníkovej krvi, redukované prípravné režimy a haploidentické transplantácie zbavené T-buniek) sa môžu objaviť autoimunitné syndrómy [17].

Riziko neskorej toxicity je ovplyvnené typom ochorenia, predchádzajúcou liečbou, komorbiditami, vekom pacienta, prípravným režimom, akútnou a chronickou reakciou štep proti hostiteľovi (GvHD) a jej liečbou [18]. V tejto práci analyzujeme vybrané neskoré komplikácie, ich kumulatívnu incidenciu a rizikové faktory u pacientov, ktorí sú aspoň 2 roky od TKB.

Pacienti a metódy

Pacienti

Súbor tvorilo 45 dospelých pacientov (24 mužov a 21 žien), ktorí boli aspoň 2 roky od TKB a boli vyšetrení na Transplantačnej ambulancii Kliniky hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava od 1. augusta 2010 do 28. februára 2011. Medián veku v čase diagnózy bol 33 rokov (rozsah 12–59 rokov) a medián od transplantácie bol 6 rokov (rozsah 2–18 rokov). Najčastejšou indikáciou na transplantáciu bola akútna myeloblastová leukémia (AML, $n = 12$), akútna lymfoblastová leukémia (ALL, $n = 8$) a chronická myeloidná leukémia (CML, $n = 11$), medzi ďalšie diagnózy patrila paroxyzmálna nočná hemoglobinúria (PNH, $n = 4$), osteomyelofibróza (OMF, $n = 2$), ťažká aplastická anémia (SAA, $n = 7$) a myelodysplastický syndróm (MDS, $n = 1$). Dvadsať pacientov bolo pred TKB liečených antracyklínom (ANT) s mediánom kumulatívnej dávky prepočítanej na doxorubicín 250 mg/m² (125–450), 8 pacientov dostalo rádio-

terapiu (RAT) na kranium a kraniospinálnu oblasť v celkovej dávke (TD) 24 Gy a 3 pacienti RAT na mediastinum v celkovej dávke 24 Gy. Charakteristiky pacientov sú uvedené v tab. 1.

Zdrojom kmeňových krvotvorných buniek bola kostná dreň (KD) u 18 pacientov a periférne kmeňové krvotvorné bunky (PKB) u 27 pacientov. Darcom krvotvorných buniek bol HLA-zhodný súrodenec, iba v 5 prípadoch išlo o zhodného nepríbuzného darcu. U 12 pacientov prípravný režim (PR) pozostával z celotelového ožiarovania (TBI) v TD 12 Gy rozdelených do 6 frakcií v kombinácii s cyklofosfamidom (CY) 120 mg/kg počas 2 dní. Zvyšných 33 pacientov dostávalo v rámci PR kombinovanú chemoterapiu (CY, busulfan, fludarabín, VP-16), alebo v kombinácii s antitumocytovým globulínom. V rámci profylaxie reakcie štep proti hostiteľovi (GvHD) dostávali pacienti cyklosporín A s metotrexátom. Chronická GvHD sa objavila u 13 pacientov a liečba pozostávala z prolongovanej imunosupresívnej terapie (cyklosporín A, mykofenolát mofetil) s alebo bez kortikosteroidu.

Práca bola schválená Etickou komisiou Univerzitnej nemocnice v Bratislave v júni 2009. Každý pacient bol poučený a podpísal informovaný súhlas.

Metódy

Vyhodnotenie funkcie štítnej žľazy

Funkcie štítnej žľazy sme hodnotili na základe biochemického vyšetrenia hor-

Tab. 1. Charakteristika súboru pacientov.

doba od TKB	2–18 rokov	typ alogénnej TKB	
medián 6 rokov		príbuzenská	39
vek v čase TKB	12–63 rokov	syngénna	1
medián 35 rokov		nepríbuzenská	5
pohlavie		zdroj KB	
muži	24	periférne KB	27
ženy	21	KD	18
diagnóza		prípravný režim	
AML	12	BUCY2	21
B-ALL	5	TBI+CY	12
T-ALL	3	CY+ATG	5
CML	11	BUCY+VP-16	2
SAA	7	BUFLUCY	2
PNH	4	FLUCY+ATG	2
OMF	2	BUFLU+ATG	1
MDS	1	chronická GvHD	13
predtransplantačná liečba		kortikoterapia	27
ANT	20		
RAT na kranium	8		
RAT na mediastinum	3		

TKB – transplantácia kmeňových krvotvorných buniek, AML – akútna myeloblastová leukémia, ALL – akútna lymfoblastová leukémia, PNH – paroxysmálna nočná hemoglobínúria, CML – chronická myeloidná leukémia, OMF – osteomyelofibróza, SAA – ťažká aplastická anémia, MDS – myelodysplastický syndróm, ANT – antracyklín, RAT – rádioterapia, GvHD – graft versus host disease, TBI – celotelové ožiarovanie, CY – cyklofosfamid, BU – busulfan, FLU – fludarabín, VP-16 – etopozid, ATG – antitymocytový globulín

mónov štítnej žľazy (fT4) a tyreostimulačného hormónu (TSH). Referenčné hodnoty TSH boli medzi 0,5 a 5,0 mIU/l a fT4 medzi 12 a 20 pmol/l.

Dysfunkcia štítnej žľazy (ŠŽ) bola definovaná ako:

1. primárny hypotyreoidizmus: zvýšená hodnota TSH s normálnou hodnotou fT4 (subklinický hypotyreoidizmus) alebo so zníženou hodnotou fT4 (manifestný hypotyreoidizmus);
2. centrálny hypotyreoidizmus: znížená hodnota fT4 s normálnou alebo zníženou hodnotou TSH.

Metabolický syndróm

Biochemicky sme vyšetrili hodnotu glukózy nalačno a lipidový profil pacienta, realizovali sme vyšetrenie tlaku krvi (TK) a body mass index (BMI) sme vypočítali ako hmotnosť v kilogramoch delenú výškou v metroch na druhú. V diagnostike metabolického syndrómu (MS) sme vychádzali z odporúčaní publikovaných

v Slovenskej republike, pričom museli byť prítomné aspoň 3 komponenty MS z uvedených:

1. hmotnosť/obezita (BMI nad 25 kg/m²);
2. hypertriacylglycerolémia: nad 1,7 mmol/l;
3. znížené hladiny HDL-cholesterolu: pod 1,0 mmol/l (muži), pod 1,3 mmol/l (ženy);
4. zvýšené hodnoty TK: nad 130/85 mmHg;
5. glykémia nalačno nad 5,6 mmol/l (hračičná glykémia nalačno alebo DM 2).

Vyhodnotenie kardiálnej funkcie

Pacientom sme vyšetrili markery kardiálneho poškodenia, N-terminálny fragment mozgového nátriuretického peptidu (NT-proBNP) a kardiálny troponín T (cTnT) a zrealizovali echokardiografické vyšetrenie. Normálne hodnoty cTnT boli < 0,014 µg/l a hodnoty NT-proBNP < 100 pg/ml u mužov a < 150 pg/ml u žien. Echokardiografické vyšetrenie realizoval jeden kardiológ a vyhodnocovali sme parametre systolickej a dia-

stolickej funkcie a prítomnosť perikardiálneho výpotku. Systolická dysfunkcia bola definovaná ako ejekčná frakcia (EF) < 55 %. Diastolická dysfunkcia hodnotená prostredníctvom dopplerovskej echokardiografie bola definovaná ako E/A inverzia a deceleračný čas (DT) nad 220 ms. Perikardiálny výpotok do 100 ml bol považovaný za fyziologický.

Vyhodnotenie pľúcnej funkcie

U pacientov bolo realizované spirometrické vyšetrenie s vyhodnotením objemu úsilného výdychu za jednu sekundu (FEV1) a vitálnej kapacity pľúc (FVC).

1. normálna pľúcna funkcia: FVC a FEV1 > 80 %;
2. reštrikčná ventilačná porucha: FEV1 > 80 %, FVC < 80 %;
3. obštrukčná ventilačná porucha: FEV1 < 80 %, FVC > 80 %.

Poškodenie kostného systému

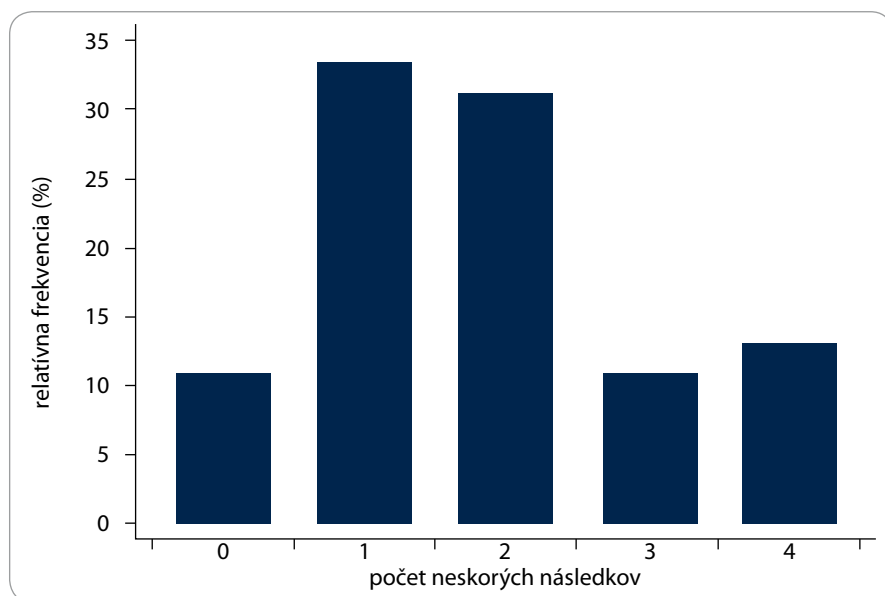
U pacientov bolo realizované denzitometrické vyšetrenie. Osteopénia bola definovaná ako T skóre medzi -1 a -2,5, osteoporóza ako T skóre pod -2,5.

Očné vyšetrenie

Realizovali sme komplexné oftalmologické vyšetrenie zahŕňujúce vyšetrenie štrbinovou lampou, vyšetrenie zrakovej ostrosti a očného pozadia, Schirmerov test a zmeranie vnútroočného tlaku. Katarakta bola definovaná ako prítomnosť subkapsulových opacít. Schirmerov test bol pozitívny, ak po 5 min bola línia nasiaknutia papierika slzami < 10 mm.

Štatistické analýzy

Základné charakteristiky súboru pacientov, ako vek v čase diagnózy, vek v čase TKB, čas od TKB a kumulatívna dávka antracyklínu, boli vyjadrené ako medián a rozsah. Premenné hodnoty (echokardiografické parametre) boli vyjadrené ako priemer ± smerodajná odchýlka (SD). Hodnoty NT-proBNP a cTnT boli vyjadrené ako medián a medzikvartilové rozpätie. Pre porovnanie kategorických premenných sme použili chi-kvadrát test. Asociácie medzi premennými boli vyhodnocované prostredníctvom Spearmannovho korelačného koeficientu. Na určenie rizikového faktora sme použili Fisherov exaktný



Obr. 1. Frekvencia počtu neskorých komplikácií.

test a na kumulatívnu incidenciu pre jednotlivé neskoré následky analýzu kumulatívnej incidence. Za signifikantný rozdiel sme považovali pravdepodobnosť nulovej hypotézy menšiu ako 5 % ($P < 0,05$).

Výsledky

Počet pacientov bez komplikácie po transplantácii v našom súbore bol nízky. Len 5 pacientov (11,1 %) bolo bez akýchkoľvek následkov. Výskyt neskej toxicity sa zvyšoval s časom od TKB. Medián

doby od TKB u pacientov s 1 neskorým následkom bol 6 rokov (rozsah 2–18), kým u pacientov so 4 následkami bol medián 8 rokov (rozsah 3–14). Obr. 1 a 2 znázorňujú počty pacientov v závislosti od počtu komplikácií po TKB. Kumulatívna incidencia pre jednotlivé následky je uvedená v tab. 2.

Dysfunkcia štítnej žľazy

Abnormality štítnej žľazy boli zaznamenané u 12 (26,7 %) pacientov. Hypo-

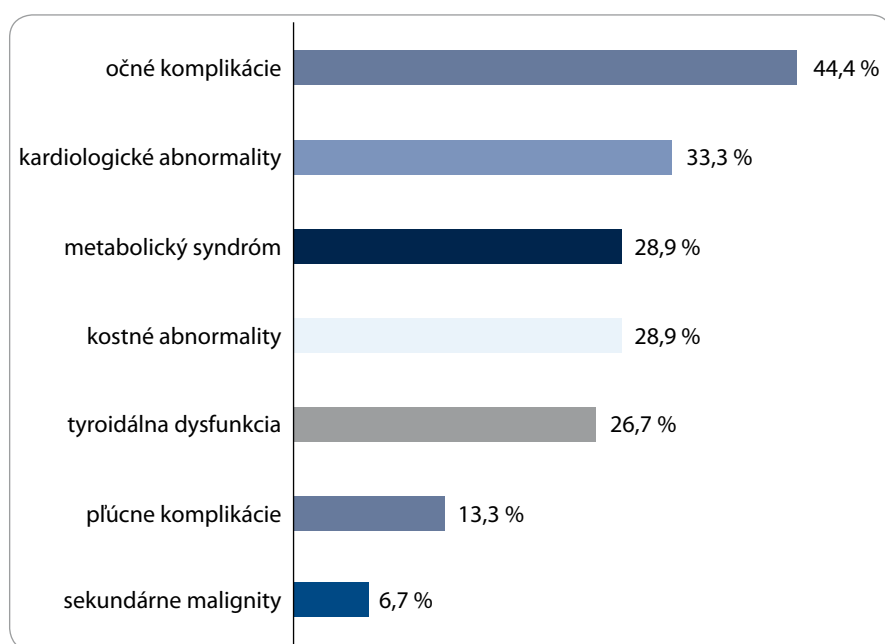
tyreoidizmus bol zistený u 11 pacientov, z toho 7 pacientov malo centrálny a 4 pacienti primárny manifestný hypotyreoidizmus. U jedného pacienta bola zistená autoimunitná tyreopatia. Dvaja pacienti boli liečení substitučnou liečbou. 10-ročná kumulatívna incidencia tyreopatií v našom súbore bola 32 %. Analýza rizikových faktorov (TBI, chronická GvHD, vek, kortikoterapia) nepreukázala signifikantný rizikový faktor a nezistili sme ani štatisticky významný rozdiel medzi poruchou štítnej žľazy v závislosti od pohlavia alebo použitého prípravného režimu.

Metabolický syndróm

Metabolický syndróm (MS) sme zistili u 13 (28,8 %) pacientov. Z jednotlivých parametrov MS sa najčastejšie vyskytovala artériová hypertenzia (u 10 pacientov) a hypertriglycerolémia (10 pacientov), ďalej obezita u 9 pacientov, znížený HDL cholesterol u 6 pacientov a hyperglykémia u 8 pacientov. Poruchu glukózovej tolerance (PGT) malo 5 pacientov, diabetes mellitus typ I (1 pacient) a typ II (2 pacienti). 10-ročná kumulatívna incidencia rozvoja MS v našom súbore bola 22,3 %. Významným rizikovým faktorom bol vyšší vek – viac ako 40 rokov ($P = 0,03$). Úloha TBI ako rizikového faktora bola na hranici štatistickej významnosti ($P = 0,05$) a chronická GvHD, ako aj kortikoterapia neboli významným rizikovým faktorom.

Kardiologické abnormality

Echokardiografické abnormality sme zaznamenali u 15 (33,3 %) pacientov a sú uvedené v tab. 3. Priemerná ejekčná frakcia (EF) bola $60,4 \pm 5,5$ %, medián NT-proBNP bol 58,28 (44,25–100,7) pg/ml a medián cTnT bol 0,005 (0,003–0,009) µg/l. Hodnoty NT-proBNP boli abnormálne u 6 (13,3 %) pacientov a abnormálne hodnoty cTnT boli zaznamenané u 4 (8,89 %) pacientov. Nezistili sme štatisticky významnú koreláciu medzi echokardiografickým vyšetrením a plazmatickou koncentráciou NT-proBNP ($\rho = -0,27$; $P = 0,06$) ani medzi echokardiografickým vyšetrením a plazmatickou koncentráciou cTnT ($\rho = 0,11$; $P = 0,47$). 10-ročná kumulatívna incidencia kardiologických abnormalít v našom súbore bola 29,8 %. Podávanie antracyklínov ani TBI v rámci prípravného re-



Obr. 2. Prehľad počtu pacientov s jednotlivými neskorými následkami po TKB.

Tab. 2. Kumulatívna incidencia (KI) jednotlivých neskorých následkov.

Neskorý následok	10-ročná KI (%)	15-ročná KI (%)
očné komplikácie	41	78
tyreoidálna dysfunkcia	32	63
kardiologické abnormality	29,8	56,9
kostné abnormality	28,9	68,2
metabolický syndróm	22,3	59
pľúcne komplikácie	15,9	31,7
sekundárne malignity	0,03	27

žimu neboli v rozvoji echokardiografických abnormalít štatisticky významné.

Pľúcne komplikácie

U 6 (13,3 %) pacientov sme zistili pľúcne komplikácie, z toho u 3 sme zistili obštrukčnú ventilačnú poruchu, u 2 pacientov reštrikčnú ventilačnú poruchu a 1 pacient mal obliterujúcu bronchiolitídu. 10-ročná kumulatívna incidencia bola 15,9 %. Signifikantným rizikovým faktorom bola chronická GvHD ($P = 0,03$) a vyšší vek nad 38 rokov ($P = 0,03$). TBI ani busulfan v prípravnom režime nebol v našom súbore štatisticky významný rizikový faktor.

Poškodenie kostného systému

Trinásť (28,8 %) pacientov malo skeletálne abnormality. U 2 pacientov sme zistili redukciiu kostnej denzity na úrovni

osteopórie, u 9 pacientov na úrovni osteoporózy a 3 pacienti mali avaskulárnu nekrózu kostí. 10-ročná kumulatívna incidencia skeletálnych abnormalít bola 28,9 %. Štatisticky významným rizikovým faktorom bola chronická GvHD ($P = 0,02$) a vyšší vek nad 40 rokov bol na hranici významnosti ($P = 0,05$). Kortikoterapia ani TBI neboli významným rizikovým faktorom.

Očné komplikácie

U 20 (44,4 %) pacientov sme pozorovali očné komplikácie. Katarakta bola diagnostikovaná u 3 pacientov, zvyšných 17 pacientov malo syndróm suchej keratokonjunktivitídy (syndróm suchého oka, suchá keratokonjunktivitída, korneálne ulcerácie). 10-ročná kumulatívna incidencia bola 41 % (obr. 3). Významným rizikovým faktorom v rozvoji oč-

Tab. 3. Echokardiografické abnormality.

Echokardiografické abnormality	Počet pacientov
trikuspidálna regurgitácia	4
mitrálna regurgitácia	12
aortálna regurgitácia	1
hypertrofia LK	7
diastolická dysfunkcia I. st.	4
diastolická dysfunkcia II. st.	2
zníženie EF < 55 %	3
perikardiálny výpotok > 100 ml	3

ných komplikácií bola chronická GvHD ($P = 0,03$), liečba kortikoidmi ($P = 0,03$) a mladší vek pod 27 rokov ($P = 0,007$). Použitie TBI alebo busulfanu v rámci prípravného režimu nebolo štatisticky významné.

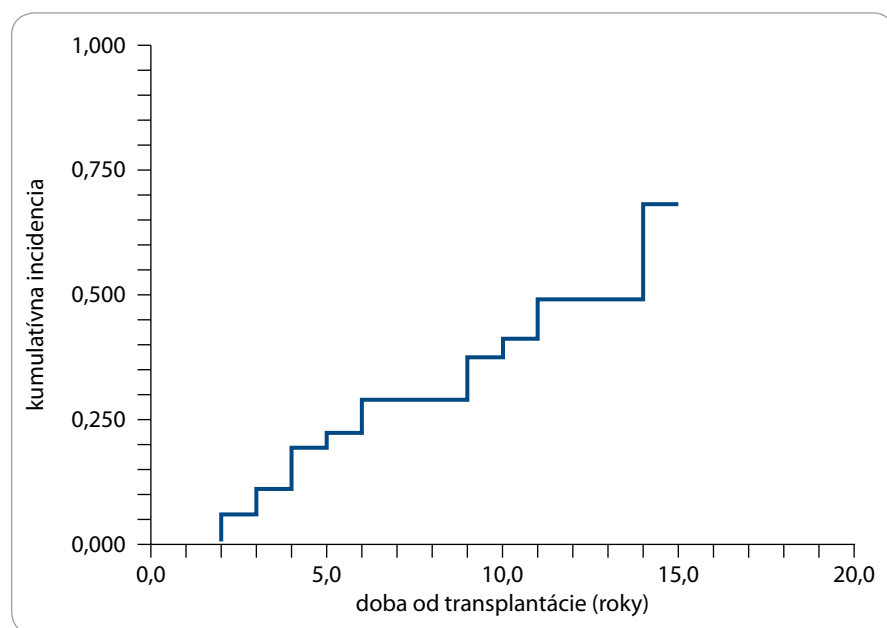
Sekundárne malignity

U 3 (6,67 %) pacientov boli diagnostikované sekundárne malignity, a to nemozobunkový karcinóm pľúc s odstupom 14 rokov od TKB, mukoepidermoidný karcinóm glanduly parotis po 14 rokoch od TKB a bazocelulárny karcinóm nosovej dutiny s odstupom 3 rokov od TKB.

10-ročná kumulatívna incidencia sekundárnych malignít bola len 0,03 %, avšak s prudkým vzostupom po 15 rokoch na 27 %. Všetci 3 pacienti dostávali cyklofosamid s busulfanom v rámci prípravného režimu pred TKB.

Diskusia

Náš súbor tvorili všetci pacienti, ktorí boli vyšetrení na Transplantačnej ambulancii Kliniky hematológie a transfuziológie LF UK Bratislava od 1. augusta 2010 do 28. februára 2011. V našom súbore sme zistili vysoký výskyt neskorých následkov po TKB – 88,9 % dlhodobo prežívajúcich pacientov malo aspoň jeden chronický následok, viac ako polovica pacientov mala 2 alebo viac následkov a takmer štvrtina prežívajúcich mala 3 alebo viac následkov. Prevalencia aspoň jedného neskorého následku publikovaná u pacientov po alogénnej a autológnej TKB v rámci Bone Marrow Survivor Study (BMTSS) bola 66,4 %, viac ako polovica mala 2

**Obr. 3. Kumulatívna incidencia očných komplikácií po TKB.**

alebo viac následkov a viac ako tretina mala 3 a viac následkov [19]. Vyššia prevalencia aspoň 1 následku v našom súbore by mohla byť vysvetlená tým, že náš súbor pacientov tvorili iba pacienti po alogénnej, a nie autológnej TKB, v rámci ktorej sa nepodáva imunosupresívna terapia a nevzniká chronická GvHD, ktoré by mohli byť ďalšími potenciálnymi rizikovými faktormi vzniku neskorých následkov.

Zvýšený počet neskorých následkov sme zaznamenali s predĺžujúcim sa časom od TKB. Pacienti len s 1 neskorým následkom mali kratší medián doby od TKB ako pacienti so 4 komplikáciami. Podobné výsledky publikovali vo svojej práci aj Ferry et al [20].

Dysfunkcia štítnej žľazy patrí medzi najčastejšie endokrinné komplikácie po TKB. Prevalencia tejto komplikácie býva v rozmedzí 7,6–52 % [21,22]. V našom súbore sme zistili nižšiu prevalenciu ako autori Bailey et al, ale vyššiu ako autori Mourad et al. K najčastejším poruchám funkcií štítnej žľazy v našom súbore patrili primárny a centrálny hypotyreoidizmus. Výskyt primárneho hypotyreoidizmu bol podobný ako v práci autorov Niedzelska et al (10,8 % vs 8,8 % v našom súbore) [23].

Medzi neskoré očné následky po TKB patria komplikácie predného segmentu oka (syndróm suchej keratokonjunktivitídy a katarakta) a komplikácie zadného segmentu oka (ischemická mikrovaskulárna retinopatia). U našich pacientov sme zistili len komplikácie predného segmentu oka. Oproti práci autorov Fahnehjelm et al [24] sme zaznamenali nižšiu prevalenciu katarakty (58 % vs 6,7 % v našom súbore), čo je možné vysvetliť nízkym počtom pacientov s TBI ako hlavného rizikového faktora rozvoja tohto následku [24]. Naproti tomu vyšší výskyt syndrómu suchej keratokonjunktivitídy (37,8 %) v našom súbore mohol súvisieť s chronickou GvHD.

Pacienti po TKB majú aj zvýšené riziko metabolického syndrómu. Autori Annaloro et al (2008) v súbore dlhodobo prežívajúcich pacientov po TKB zistili 31 % prevalenciu metabolického syndrómu [25]. Nedávna štúdia u pacientov po alogénnej TKB odhalila vysoký počet kardiovaskulárnych rizikových faktorov [26]. Medzi najčastejšie kom-

ponenty metabolického syndrómu patrí artériová hypertenzia a dyslipidémia. Závery z prác o neskorých kardiovaskulárnych a iných komplikáciách po TKB však naznačujú, že agresívnejší manažment týchto modifikovateľných abnormalít je opodstatnený [26,27].

Chronická GvHD hrá dôležitú úlohu pri vzniku neskorých následkov, hlavne očných, pľúcnych a kostných [28–31]. V našom súbore sme potvrdili signifikantnú úlohu chronickej GvHD v rozvoji očných, pľúcnych aj kostných komplikácií. Ožiarenie na kranium a kraniospinálnu oblasť môže hrať úlohu v rozvoji niektorých ďalších neskorých následkov – hlavne neurokognitívnych a endokrinologických [32]. Význam TBI ako rizikového faktora neskorých následkov nebol v našej práci potvrdený, čo môže byť vysvetlené aj nízkym počtom pacientov s TBI v rámci prípravného režimu (26,7 %). TBI ako rizikový faktor metabolického syndrómu bol na hranici štatistickej významnosti. Vyšší vek v našom súbore hral dôležitú úlohu v rozvoji očných, pľúcnych komplikácií a v rozvoji metabolického syndrómu.

Potvrdený zvýšený výskyt neskorých toxických komplikácií u pacientov s odstupom viac ako 2 roky po transplantácii kmeňových krvotvorných buniek môže byť ďalším stimulom pre prospektívne štúdie a pre intervencie potrebné pre ich prevenciu.

Kedže existuje možnosť ovplyvnenia kvality života po TKB – prevenciou, včasnou diagnostikou a terapiou následkov, mala by byť týmto pacientom venovaná celoživotná starostlivosť. Pacienti po TKB majú poznať faktory, ktoré zvyšujú riziko neskorých následkov. Výchova sa má zamerať na správne stravovanie, fyzickú aktivitu a odstránenie rizikových spôsobov životosprávy (najmä alkoholu a nikotínu). Po skončení liečby by mal pacienta najmenej raz do roka vyšetriť lekár, ktorý je oboznámený s jeho kompletnou dokumentáciou [3].

Literatúra

1. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA* 2010; 303(16): 1617–1624.
2. Savani BN, Griffith ML, Jagasia S et al. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117(11): 3002–3009.

3. Mladosičevićová B, Kaiserová E, Foltinová A et al. Dlhodobé nežiaduce účinky terapie u pacientov vyliečených z detskej malignity. *Klin Onkol* 2007; 20(1): 18–22.
4. Rovó A, Daikeler T, Halter J et al. Late altered organ function in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a paired comparison with their HLA-identical sibling donor. *Haematologica* 2011; 96(1): 150–155.
5. Baker KS, Ness KK, Weisdorf D et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia* 2010; 24(12): 2039–2047.
6. Roziaková L, Mladosičevićová B. Endocrine late effects after hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Res* 2010; 18(11–12): 607–615.
7. Jung MH, Cho KS, Lee JW et al. Endocrine complications after hematopoietic stem cell transplantation during childhood and adolescence. *J Korean Med Sci* 2009; 24(6): 1071–1077.
8. Tabbara KF, Al-Ghamdi A, Al-Mohareb F et al. Ocular findings after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ophthalmology* 2009; 116(9): 1624–1629.
9. Gower WA, Collaco JM, Mogayzel PJ Jr. Lung function and late pulmonary complications among survivors of hematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11(2): 115–122.
10. Petropoulou AD, Porcher R, Herr AL et al. Prospective assessment of bone turnover and clinical bone diseases after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010; 89(11): 1354–1361.
11. Kodama M, Komura H, Shimizu S et al. Efficacy of hormone therapy for osteoporosis in adolescent girls after hematopoietic stem cell transplantation: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2011; 95(2): 731–735.
12. Saiz A, Graus F. Neurologic complications of hematopoietic cell transplantation. *Semin Neurol* 2010; 30(3): 287–295.
13. Baker KS, Armenian S, Bhatia S. Long-term consequences of hematopoietic stem cell transplantation: current state of the science. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(1 Suppl): S90–S96.
14. Tichelli A, Passweg J, Wójcik D et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93(8): 1203–1210.
15. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113(5): 1175–1183.
16. Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood* 2011; 117(1): 316–322.
17. Faraci M, Békássy AN, De Fazio V et al. EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (Suppl 2): S49–S57.
18. Gratwohl A, Stern M, Brand R et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 2009; 115(20): 4715–4726.
19. Sun CL, Francisco L, Kawashima T et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2010; 116(17): 3129–3139.
20. Ferry C, Gemayel G, Rocha V et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(3): 219–224.
21. Bailey HK, Kappy MS, Giller RH et al. Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic he-

matopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(3): 405–409.

22. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(2): 295–302.

23. Niedzińska E, Wójcik D, Barg E et al. Evaluation of selected endocrine complications in patients treated with auto- and allo-haematopoietic stem cell transplantation. *Med Wieku Rozwoj* 2008; 12(3): 761–766.

24. Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Olsson M et al. Visual outcome and cataract development after allogeneic stem-cell transplantation in children. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85(7): 724–733.

25. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 797–804.

26. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(1): 49–54.

27. Tichelli A, Bucher C, Rovó A et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 110(9): 3463–3471.

28. Carpenter PA. Late effects of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008; 21(2): 309–331.

29. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic

cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2006; 108(8): 2867–2873.

30. Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 125–33.

31. Patriarca F, Poletti V, Costabel U et al. Clinical presentation, outcome and risk factors of late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther* 2009; 4(2): 161–167.

32. Jabbour E, Thomas D, Cortes J et al. Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia: current and emerging therapies. *Cancer* 2010; 116(10): 2290–2300.

Long Term Follow up of Eosinophilic Granuloma of the Rib

Dlouhodobé sledování pacienta s eozinofilním granulomem žebra

Ioannidis O.¹, Sekouli A.², Paraskevas G.³, Chatzopoulos S.¹, Kotronis A.¹, Papadimitriou N.¹, Konstantara A.¹, Makrantonakis A.¹, Kakoutis E.¹

¹ First Surgical Department, General Regional Hospital George Papanikolaou, Thessaloniki, Greece

² Department of Pathology, General Regional Hospital George Papanikolaou, Thessaloniki, Greece

³ Department of Anatomy, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Summary

Backgrounds: Eosinophilic granuloma is one of the rarest causes of bone tumors, especially in adults. Eosinophilic granuloma is the commonest form of Langerhans cell histiocytosis and represents the unifocal osseous form of the disease which usually affects the skull and long bones. Eosinophilic granuloma, is a benign disease in which diagnosis and differential diagnosis presents more difficulties than treatment. **Observation:** We present a case of eosinophilic granuloma of the rib with long term follow-up of 14 years which was treated with a combination of surgery and chemotherapy. **Conclusion:** Prognosis of adult eosinophilic granuloma is excellent and the recurrence rate is limited. All available treatment options, including surgery, chemotherapy, corticosteroids, radiation, and even palliative treatment have very good results and in many cases the disease seems to heal spontaneously. However the disease, due to its rarity and unknown pathogenesis still remains an enigma for the clinical doctor.

Key words

adulthood – eosinophilic granuloma – histiocytosis X – Langerhans cell histiocytosis – unifocal osseous form

Souhrn

Východiska: Eozinofilní granulom je, obzvláště u dospělých, jedním z nejméně častých kostních nádorů. Eozinofilní granulom je nejčastější formou histiocytózy z Langerhansových buněk a je charakterizován výskytem solitární kostní léze, obvykle v lebce či dlouhých kostech. Eozinofilní granulom je benigní onemocnění, jehož diagnóza a diferenciální diagnóza představují větší problém než jeho léčba. **Sledování:** Prezентujeme kazuistiku pacienta s eozinofilním granulomem žebra, sledovaného po dobu 14 let a léčeného kombinací chirurgické léčby a chemoterapie. **Závěr:** Prognóza dospělého pacienta s eozinofilním granulomem je skvělá a relaps onemocnění zřídka. Všechny léčebné přístupy, včetně chirurgické léčby, chemoterapie, kortikosteroidů, ozáření a paliativní péče mají velmi dobré výsledky a zdá se, že onemocnění v mnoha případech samo odezní. Vzhledem ke svému vzácnému výskytu a neznámé patogenetice zůstává toto onemocnění zahalené jistým tajemstvím.

Klíčová slova

dospělost – eozinofilní granulom – histiocytóza X – histiocytóza z Langerhansových buněk – solitární kostní léze

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.



Orestis Ioannidis, MD, MSC
Alexandrou Mihailidi 13
54640 Thessaloniki
Greece
e-mail: telonakos@hotmail.com

Obdrženo/Submitted: 20. 6. 2011

Přijato/Accepted: 16. 9. 2011

Introduction

The term Langerhans cell histiocytosis (formerly known as histiocytosis X) [1] is used to describe a group of diseases characterized by proliferation or accumulation of a clonal population of cells bearing the Langerhans cell phenotype that is functionally deficient and has been arrested at an early stage of activation [2]. Multiple different organs can be affected by Langerhans cell histiocytosis including bones, lungs, skin, lymph nodes, ears, endocrine glands (except adrenals and gonads), pituitary, thymus, central nervous system, gastrointestinal tract, liver, spleen, bone marrow and blood [1,2]. Langerhans cell histiocytosis encompasses three clinical syndromes which are so different in presentation, degree of disability and survival, but with indistinguishable histopathological findings [3,4]. These three main types of Langerhans cell histiocytosis are:

1. eosinophilic granuloma, solitary or multifocal, which is localized, the best-differentiated form and with very good prognosis [3–5];
2. Hand-Schüller-Christian disease which has variable prognosis and is the chronic form presenting with skeletal lesions, exophthalmos and diabetes insipidus [3–5] and
3. Letterer-Siwe disease which is the most aggressive, disseminated form affecting multiple visceral organs and is usually fatal [3–5].

While, Langerhans cell histiocytosis can occur at any age, most cases present at patients younger than 15 years [1,4] with an incidence 2 to 5 cases per million per year [1], whereas the disease is much rarer in adults with an incidence 1 to 2 cases per million per year [6]. We present a case of eosinophilic granuloma of the rib treated with combination of surgery and chemotherapy with a follow up of 14 years.

Case Report

A 31-year-old male presented to our department complaining about chest pain of the right lateral thoracic wall for 3 weeks that worsened during night. The patient didn't have any prior medical history. Physical examination revealed

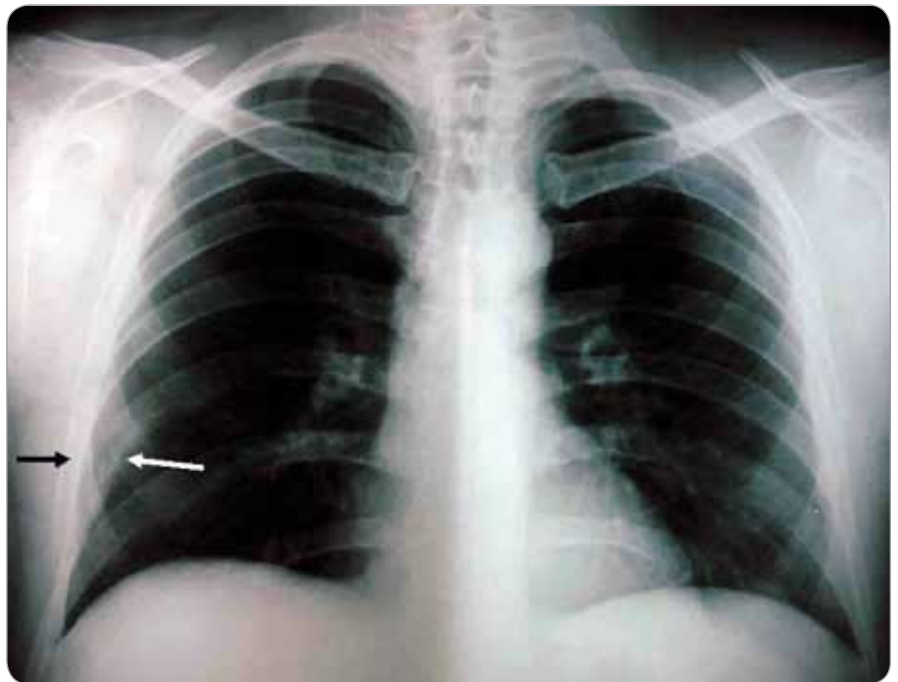


Fig. 1. Chest X-ray showing an osteolytic lesion of the right 8th rib.

a sensitivity of the 8th rib while the remainder was normal. The plain chest X-ray demonstrated an osteolytic lesion 2 cm in diameter of the 8th rib with limited periosteal reaction and pathologic fracture (Fig. 1). Differential diagnosis included osteolytic metastasis, eosinophilic

granuloma, myeloma, chondroma, osteomyelitis and fibrous dysplasia. Laboratory examination was within the normal limits except from a slightly elevated erythrocyte sedimentation rate (42 mm/hour). A CT scan with simultaneous guided biopsy was performed.

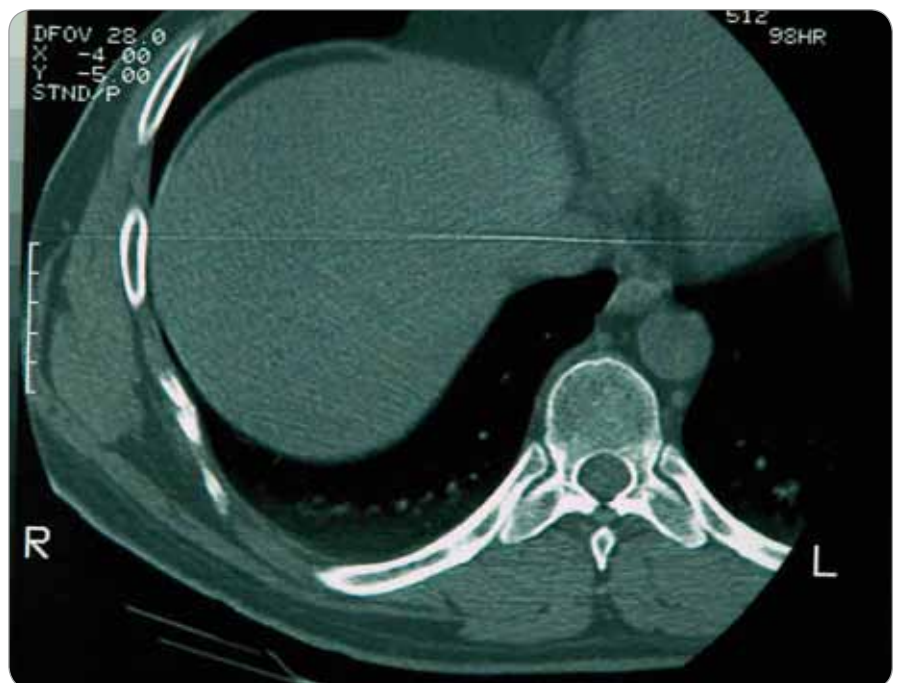


Fig. 2. Thoracic CT scan demonstrating osteolytic lesions and pathologic fracture of the 8th rib and thickening of the adjacent soft tissue.

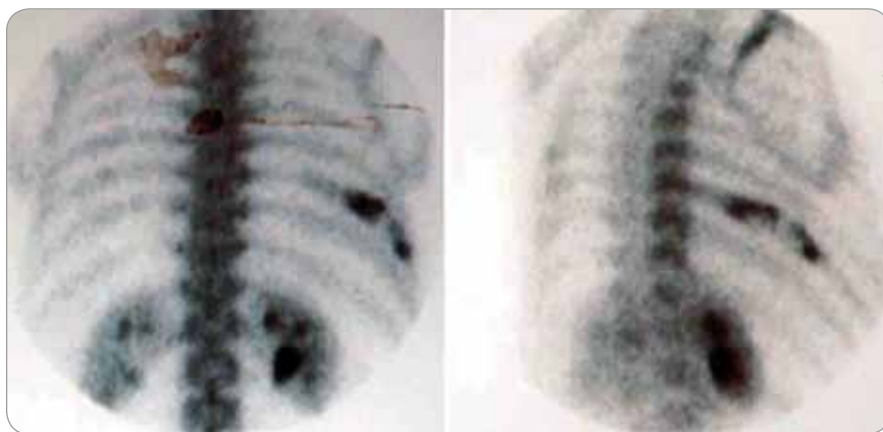


Fig. 3. Bone scan revealing pathologic enhancement of the 8th rib.

The CT scan showed the osteolytic lesion and the pathologic fracture of the 8th rib, local thickening of the surrounding soft tissue and a small pleural effusion (Fig. 2). Histopathologic examination of the received specimens was not diagnostic. Following, a bone scan was performed which demonstrated a slightly increased enhancement of the radioisotope to the 8th rib but no other lesion (Fig. 3). Also the bone marrow aspiration and abdominal CT scan were normal. Because of the difficulty in diagnosis, an open biopsy under local anes-

thesia was performed. Macroscopically the lesion had a fragile and granulomatous texture and microscopic examination revealed infiltration by lymphocytes, macrophages, eosinophils and also typical Langerhans cells and so the diagnosis of eosinophilic granuloma was established (Fig. 4). The neoplastic cells showed strong positivity for CD1a and S100 while the Ki67 index was 30%.

After consulting with the Hematology department of our hospital the patient was started on chemotherapy and surgical resection of the lesion was planned

for after 6 months. Specifically, the patient received prednisone (beginning at 80 mg per week and gradually reducing it to 40 mg) and viblastine (10 mg per week). One month after the treatment initiation the patient presented tetany due to hypomagnesemia and the second month the patient presented with a periodontal abscess of the left superior canine which where both treated conservatively and subsided. Four months after treatment, pain has fully disappeared and the radiographic findings have improved, both in the plain X-ray as well as in the CT scan. Pharmaceutical treatment with prednisone at 10 mg per week continued and at six months after diagnosis segmental resection of the 8th rib was performed. The resection was complicated postoperatively by a small pneumothorax which was conservatively treated and the patient was discharged at the 6th day. Histopathologic examination showed a slightly elevated nodule of the middle of the rib measuring 1 cm in diameter and reactive lesions with a few eosinophils but no Langerhans cells.

Three months after surgery the patient was submitted to a thoracic CT which revealed a small pleural effusion and enlarged subclavian and mediastinal lymphnodes and the treatment was continued. Six months later the new CT was normal and the treatment was discontinued (Fig. 5). The patient's follow up included physical examination and chest X-ray and orthopantomogram every 3 months for 2 years and thoracic CT scan every 6 months and then plain X-rays every 6 months. Six years after presentation the skull X-ray demonstrated confluent diluent lesions of the sin-cipital bones possibly caused by deossification. The patient was submitted to a pituitary MRI that was normal. Fourteen years after the initial diagnosis no recurrence has presented either locally or at any other site. However, the patient has presented some facial cutaneous lesion which histopathology revealed to be cutaneous lupus erythematosus.

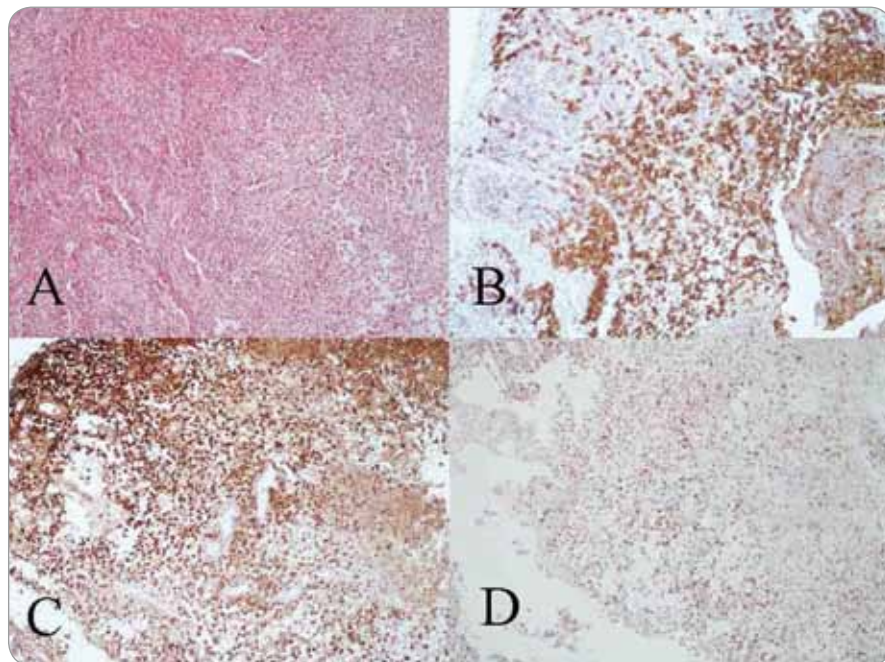


Fig. 4. Hematoxylin and eosin stain showing infiltration by lymphocytes, macrophages, eosinophils and typical Langerhans cells (A X100) while immunohistochemistry revealed strong positivity for CD1a (B X100) and S100 (C X100). The Ki67 index was 30% (D X100).

Discussion

Langerhans cell histiocytosis generally represents a childhood disease

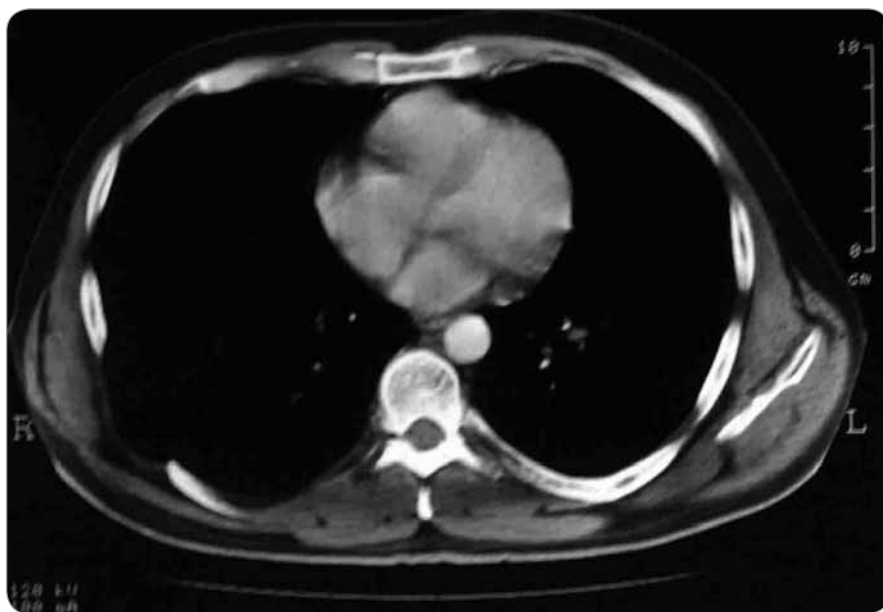


Fig. 5. Postoperative CT scan with normal findings. Also the CT demonstrates the segmental resection of the 8th rib.

and the two multisystem forms of the disease, formerly called Hand-Schüller-Christian and Letterer-Siwe disease, appear almost exclusively in children between 1 to 5 years old and younger than 2 years respectively [7], while eosinophilic granuloma is usually seen in children 5 to 15 years old [7] and seldom in adults. The etiology and pathogenesis of the disease still remains unknown. Langerhans cell histiocytosis has been considered to have a viral or other infectious cause, to be of neoplastic etiology or to represent a disorder of the immune system [3,4]. All the forms of Langerhans cell histiocytosis are characterized by clonal proliferation of CD1+ histiocytes [1,4,8,9] and have been reclassified as single organ system disease, unifocal or multifocal, and multisystem disease, complicated or not by organ dysfunction [10]. The monosystemic osseous form of the disease is known as eosinophilic granuloma. Adult Langerhans cell histiocytosis has a much lower incidence than in children [6] with a male predilection (male to female ratio is 2 : 1) but no race predilection [1] and a mean age of presentation of 35 ± 14 years. Clinically, patients complain about local pain, due to bone involvement, swelling, pathologic fractures, soft tissue mass, weight loss

and fever [1,4,6]. Systematic manifestations including cutaneous, hematologic, pulmonary and endocrine manifestations are uncommon in adults [1]. Eosinophilic granuloma in the adults usually affects the skull (51%), followed in frequency by tubular bones (17%), vertebrae (13%), pelvis (13%) and ribs (6%) [6]. Initial diagnostic investigation of Langerhans cell histiocytosis includes routine laboratory test (full blood count, liver function tests, coagulation studies), skeletal X-ray survey (which typically show osteolytic, modestly destructive lesions with marked periosteal reaction), radionuclide bone scan, chest X-ray and abdominal ultrasound [1,2,3,6,10]. Other diagnostic procedures are indicated depending on the organ involved but in the case of eosinophilic granuloma computed tomography and magnetic resonance imaging are helpful in order to determine the soft tissue involvement [3,6].

The definite diagnosis is established by biopsy of organ lesions, percutaneous, with an 11% rate of misdiagnosis, or open [11]. Gross examination shows a yellow-brown granulomatous lesion. Conventional histologic examination demonstrates histiocyte-like, mononuclear, non-pigmentary, dendritic cell with monocytic elements but indented

vesicular nuclei and vacuolated cytoplasm. The cells are positive for CD1a, S100 and electron microscopy reveals the pathognomonic Birbeck granules, which are tiny linear-rod-shaped inclusions in the cytoplasm thought to originate as invaginations of the cell membrane [1,3,6]. Langerhans cells may also be positive for CD31, CD68, CD40, CD52, CD154, CD11, PNA, PLAP and MIB-1 [1,3,6]. A concomitant inflammatory infiltrate of eosinophils, lymphocytes, neutrophils and multinucleated giant cells are also present [1,6,8]. Differential diagnosis includes lymphoma, leukemia, Ewing sarcoma, metastasis, myeloma, fibrous dysplasia and osteomyelitis [4,9].

Regarding the treatment options for eosinophilic granuloma there isn't any unanimity as the disease is quiet rare but also may commonly show spontaneous remission, especially in adults, so all treatment modalities are considered successful [1,9,12]. Successful treatment regardless the therapeutic option has been reported to be as high as 95% [13]. Possible treatments include watchful waiting, surgical resection, systemic steroids, chemotherapy (vinblastine, etoposide, prednisone, methotrexate, and 6-mercaptopurine), intralesional steroids, bisphosphonates and radiation in non accessible surgically or multiple lesions [1,6,14]. In general, the meticulous follow up of the patients is significant and the optimal treatment still remains to be defined. Prognosis is related to the age at diagnosis, the presence of organs involved and the presence of organ dysfunction [1,2]. Prognosis of eosinophilic granuloma is very good and recurrence is rare [3].

Eosinophilic granuloma, the single system osseous form of Langerhans cell histiocytosis, is a benign disease in which diagnosis and differential diagnosis presents more difficulties than treatment. All available treatment options, including surgery, chemotherapy, local infiltration with corticosteroids, radiation, and even palliative treatment have very good results and in many cases the disease seems to heal spontaneously. However the disease, due to its rarity and unknown pathogenesis still remains an enigma for the clinical doctor.

References

1. Sidler AK, Huston BM, Livasy C et al. Pathological case of the month. Eosinophilic granuloma (Langerhans cell histiocytosis). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(10): 1057–1058.
2. Chu T. Langerhans cell histiocytosis. *Australas J Dermatol* 2001; 42(4): 237–242.
3. Hoover KB, Rosenthal DI, Mankin H. Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol* 2007; 36(2): 95–104.
4. Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM et al. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol* 2005; 35(2): 103–115.
5. Zhang KR, Ji SJ, Zhang LJ et al. Thoracic rib solitary eosinophilic granuloma in a child. *J Pediatr Orthop B* 2009; 18(3): 148–150.
6. Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol* 2006; 76(5): 363–368.
7. Stull MA, Kransdorf MJ, Devaney KO. Langerhans cell histiocytosis of bone. *Radiographics* 1992; 12(4): 801–823.
8. Weitzman S, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(1): 23–29.
9. Boutsen Y, Esselinckx W, Delos M et al. Adult onset of multifocal eosinophilic granuloma of bone: a long-term follow-up with evaluation of various treatment options and spontaneous healing. *Clin Rheumatol* 1999; 18(1): 69–73.
10. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008; 25(3): 291–295.
11. Shabb N, Fanning CV, Carrasco CH et al. Diagnosis of eosinophilic granuloma of bone by fine-needle aspiration with concurrent institution of therapy: a cytologic, histologic, clinical, and radiologic study of 27 cases. *Diagn Cytopathol* 1993; 9(1): 3–12.
12. Plasschaert F, Craig C, Bell R et al. Eosinophilic granuloma. A different behaviour in children than in adults. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84(6): 870–872.
13. Sartoris DJ, Parker BR. Histiocytosis X: rate and pattern of resolution of osseous lesions. *Radiology* 1984; 152(3): 679–684.
14. Aricò M. Langerhans cell histiocytosis in adults: more questions than answers? *Eur J Cancer* 2004; 40(10): 1467–1473.

Použití chemoterapie v kombinaci s cílenou biologickou léčbou u diseminovaného kolorektálního karcinomu: kazuistika dlouhodobé a výrazné klinické odpovědi

The Role of Chemotherapy and Targeted antiVEGF- and antiEGFR-Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: a Case Report of Long-Term and Intensive Response

Němeček R., Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Kolorektální karcinom je v České republice druhou nejčastější malignitou. Základní léčebnou metodou diseminovaného onemocnění je systémová paliativní chemoterapie založená na aplikaci 5-fluorouracilu s leukovorinem a irinotekanem, event. oxaliplatinou. Kombinací s cílenou biologickou léčbou monoklonálními protilátkami proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (VEGF) a receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) lze při včasné indikaci docílit výrazných a dlouhodobých klinických odpovědí. **Případ:** Kazuistika demonstruje průběh onemocnění 34letého pacienta s adenokarcinomem sigmatu (stadium Dukes C), který byl po primární operaci v roce 2002 a po zajištění adjuvantní chemoterapii režimem FOLFIRI (12 sérii) po dobu 5 let bez známek nádorového onemocnění. V listopadu roku 2007 došlo k solitárnímu relapsu v retroperitoneu, následovala neradikální operace (pozitivní okraje), adjuvantní chemoterapie režimem FOLFOX 4 (12 sérii) a cílená radioterapie na oblast retroperitonea (do května roku 2008). Vzhledem k časnému relapsu onemocnění v červnu roku 2008 (podklíček, hrudní stěna, retroperitoneum) byla zahájena I. linie paliativní chemoterapie režimem XELIRI + bevacizumab s efektem parciální remise (PR) po 3 měsících a dosažení kompletní remise onemocnění (CR) po 6 měsících léčby. V léčbě bevacizumabem v monoterapii pokračováno dalších 8 měsíců do března roku 2010, kdy došlo k progresi na plicích. Po vyloučení mutace genu KRAS byla zahájena II. linie paliativní bio-chemoterapie režimem irinotekan + cetuximab, která vykazala rovněž velmi dobrý efekt – dosažení téměř kompletní remise po necelých 6 měsících léčby a udržení této remise po dalších 6 měsících při monoterapii cetuximabem. To vše při minimální toxicitě léčby a velmi dobré kvalitě života prezentovaného pacienta. **Závěr:** Uvedená kazuistika demonstruje dnešní možnosti systémové léčby diseminovaného kolorektálního karcinomu se snahou o postupné využití všech používaných cytostatik v kombinaci s biologickou léčbou. Je-li cílená léčba monoklonálními protilátkami proti VEGF a EGFR v kombinaci s chemoterapií podána včas, může vést k dlouhodobým a výrazným klinickým výsledkům.

Klíčová slova

kolorektální karcinom – bevacizumab – cetuximab

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. Radim Němeček

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: nemecek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 3. 2011

Přijato/Accepted: 27. 10. 2011

Summary

Backgrounds: Colorectal cancer (CRC) is the second most frequent malignancy in the Czech Republic. Treatment of a metastatic disease is based on application of palliative chemotherapy (fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin). When combined with targeted agents against vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR), it can result in significant and long-term response. **Case:** We present a case of a 34-years old man with adenocarcinoma of sigmoid colon (Dukes C) with 5 years disease-free survival (DFS) after primary surgery (in 2002) and adjuvant chemotherapy with FOLFIRI (12 cycles). A solitary relapse in retroperitoneal lymph nodes in November 2007 was treated with retroperitoneal dissection followed by adjuvant chemotherapy with FOLFOX 4 (12 cycles) and targeted radiotherapy of retroperitoneal area (completed in May 2008). An early relapse occurred one month later (June 2008 – infraclavicular area, thoracic wall and retroperitoneal lymph nodes), patient underwent first line palliative chemotherapy with XELIRI + bevacizumab leading to partial remission (PR) after 3 months and complete remission (CR) after 6 months of treatment. Bevacizumab monotherapy was continued for the next 8 months up to March 2010, when a progression in the lung occurred. After wild-type status was confirmed, KRAS treatment was changed to the second line combination of irinotecan and cetuximab that resulted in nearly complete remission after 6 months and preservation of this remission after the next 6 months of cetuximab monotherapy. All treatments were well tolerated with good quality of life. **Conclusion:** Our case demonstrates the current options in the treatment of metastatic CRC. There is a trend to gradually use all the above listed cytostatics in combination with anti-VEGF and anti-EGFR monoclonal antibodies. When administered early, it may provide a significant and long-term treatment response.

Key words

colorectal cancer – bevacizumab – cetuximab

Úvod

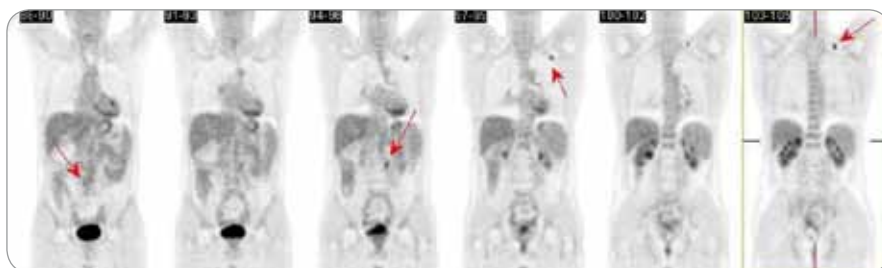
Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku představují v České republice druhou nejčastější malignitu; jejich incidence i mortalita po dlouhodobém kontinuálním nárůstu v posledních 5 letech stagnuje [1,2]. Základní léčebnou modalitou diseminovaného onemocnění je systémová paliativní chemoterapie založená na aplikaci 5-fluorouracilu s leucovorinem a irinotekanem, eventuálně oxaliplatinou [3–5]. Kombinace chemoterapie s cílenou biologickou léčbou monoklonálními protilátkami zaměřenými proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru (VEGF) a receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) zlepšuje léčebné výsledky [6–8], posunuje medián celkového přežití pacientů za hranici 24 měsíců [9,10] a ve vybraných případech představuje díky konverzi původně inoperabilního nálezu na operabilní šanci na „vyléčení“ pacientů [11].

Popis případu

34letý pacient, dosud bez vážnějších onemocnění, pozoroval od konce května roku 2001 občasnou příměs krve ve stolici. Potíží se nevěnoval pozornost. V květnu roku 2002 navštívil lékaře – byla provedena kolonoskopie a zjištěna stenozyující infiltrace sigmatu neprůchodná pro kolonoskop. Při následném došetření nebyly prokázány vzdálené metastázy ani elevace nádorových mar-

kerů. Dne 28. 5. 2002 byla v Masarykově onkologickém ústavu v Brně provedena radikální resekce sigmatu, histologicky potvrzen středně diferencovaný adenokarcinom (s metastázami do 6 kolických uzlin z 27 vyšetřených). Uzavřeno jako stadium Dukes C (pT3 pN2 MO) a po onkologické rozvaze byla vzhledem k rozsahu onemocnění a velmi dobrému stavu pacienta indikována pooperační chemoterapie režimem FOLFIRI. 1. série byla podávána od 17. 6. 2002 (po předchozím zavedení i.v. portu), celkově bylo aplikováno 12 sérií, poslední zahájena od 19. 11. 2002. Léčba byla pacientem dobře tolerována, nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky grade 3–4 (dle NCI-CTC kritérií). Na přelomu ledna a února roku 2003 byl pacient přešetřen, potvrzena kompletní remise onemocnění (CR), dále indikováno sledování. V dubnu 2003 provedena polypektomie suspektního polypu colon transversum, histologicky verifikován benigní nález.

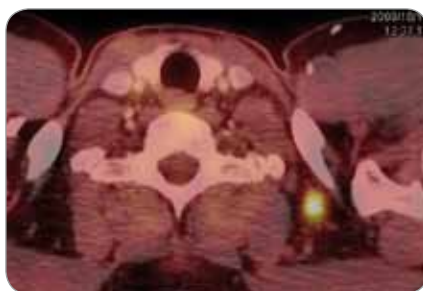
Remise onemocnění trvala do listopadu roku 2007 (tedy celkem 5 let), kdy se na PET objevila patologická uzlina v retroperitoneu (paraaortálně vlevo v úrovni dolního okraje levé ledviny), doprovázená elevací nádorových markerů (CEA 13,1 µg/l, CA 19–9 43,4 kU/l). Pacient byl indikován k operační revizi, která byla provedena v MOU dne 27. 11. 2007. Patologická uzlina v retroperitoneu byla odstraněna a její okolí bylo označeno klipy pro pozdější cílenou radioterapii. Histologicky z resekátu potvrzena retroperitoneální metastáza kolorektálního adenokarcinomu s pozitivními okraji, proto byla indikována pooperační léčba – chemoterapie režimem FOLFOX 4 a cílená radioterapie. Chemoterapie probíhala od 17. 12. 2007 do 20. 5. 2008, celkem bylo aplikováno 12 sérií. Léčba byla pacientem opět velmi dobře tolerována, z nežádoucích účinků se objevila pouze postupně progredující periferní neuropatie (klasifikovaná v závěru léčby jako grade 2 dle NCI-CTC kritérií).



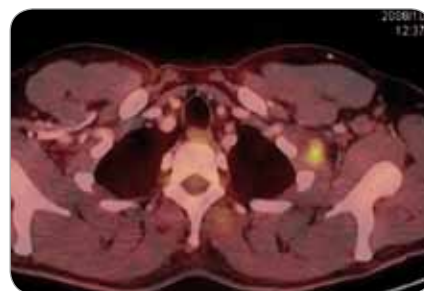
Obr. 1. PET + CT – říjen 2008.



Obr. 2. PET + CT – patologické ložisko v retroperitoneu.



Obr. 3. PET + CT – patologické ložisko in-fraklavikulárně vlevo.



Obr. 4. PET + CT – patologické ložisko v hrudní stěně vlevo.

Při následném přešetření 6. 6. 2008 nebyly shledány známky recidivy základního onemocnění v dutině břišní, v pooperační léčbě bylo tedy pokračováno plánovanou cílenou radioterapií na oblast lůžka patologické uzliny v retroperitoneu. Tato probíhala ve dnech 10. 6.–14. 7. 2008, celkově byla aplikována dávka 46 Gy ve 23 frakcích. Léčba byla provázena poradiační dermatitidou grade 1, jinak tolerance výborná. Pooperační léčba byla radioterapií plánovaně ukončena.

Přešetření pomocí metody PET/CT v říjnu 2008 (obr. 1) prokázalo časný relaps onemocnění – několik drobných ložisek s metabolismem vitálních nádorových buněk v retroperitoneu (obr. 2), v levém podklíčku (obr. 3) a v hrudní stěně vlevo (obr. 4), které na CT odpoví

ovídaly většinou nezvětšeným lymfatickým uzlinám; v plicích pak dle CT několik drobných nodulů pod rozlišovací schopností PET, k jejichž etiologii se nelze jednoznačně vyjádřit.

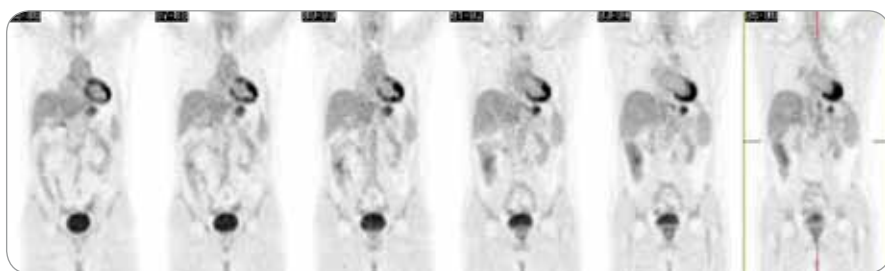
Od 24. 10. 2008 byla zahájena I. linie paliativní chemoterapie režimem XELIRI + bevacizumab. Po 6 sériích byla dle CT potvrzena parciální remise onemocnění (v oblasti hrudní stěny vlevo a levostranné nadklíčkové lymfatické uzliny), v léčbě pokračováno do 12. série, která byla aplikována od 9. 7. 2009. Následné přešetření pomocí PET/CT (obr. 5) potvrdilo negativní nález, taktéž nádorové markery byly v normálním rozmezí. Byla tedy konstatována kompletní remise onemocnění a od 30. 7. 2009 se pokračovalo v udržovací léčbě bevacizumabem. Z nežádoucích účinků kom-

binované léčby XELIRI + bevacizumab byla zaznamenána ojedinělá asymptomatická myelotoxicita charakteru leukopenie neutropenie grade 2–3, jinak byla léčba pacientem velmi dobře tolerována.

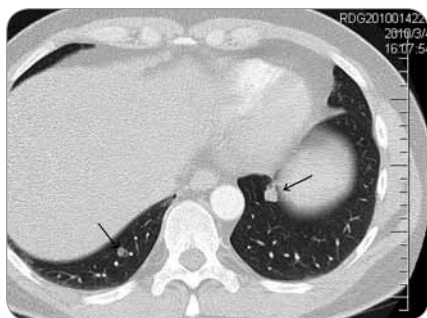
Léčba bevacizumabem v monoterapii pokračovala až do března roku 2010. Od podzimu roku 2009 byl patrný pozvolný nárůst CEA (6 ... 8 ... 9,5 ... 10 µg/l), proto bylo v lednu 2010 provedeno přešetření – dle PET/CT nález drobné patologické uzliny v pánvi vlevo a nález několika drobných nodulů v plicích (největší 9 mm vlevo bazálně, dva menší vpravo), které byly oproti vyšetření ze srpna roku 2009 označeny za nové nebo progredující. Nález byl nejednoznačný, hodnoceno jako stabilizace onemocnění (SD) a v léčbě bevacizumabem pokračováno.

Dne 4. 3. 2010 byla dle CT (obr. 6) progresse onemocnění potvrzena (přibližně 40% zvětšení velikosti několika plicních ložisek bilaterálně), léčba bevacizumabem po 14 měsících ukončena.

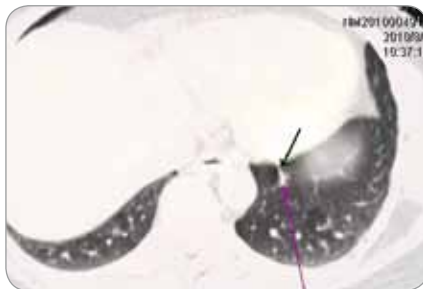
V histologických preparátech z operace primárního nádoru byl potvrzen wild-type status genu KRAS a pozitivní exprese EGFR (2+). Vzhledem k předléčenosti a celkově dobrému stavu pacienta byla indikována paliativní bio-chemoterapie II. linie režimem irinotekan + cetuximab, která byla zahájena od 18. 3. 2010. Již během prvního měsíce léčby došlo k normalizaci nádorových markerů (CEA 12,7 ... 4,5 µg/l). Léčba byla pacientem veskrze velmi dobře tolerována, z nežádoucích účinků se objevila pouze očekávaná kožní toxicita (akneiformní exantém grade 2), mírná gastrointestinální toxicita (nauzea grade 1 + diarrhea grade 1–2) a intermitentně i mírná hematotoxicita irinotekanu (asymptomatická neutro-



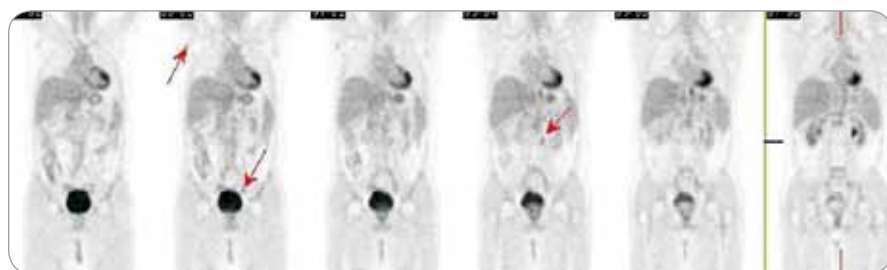
Obr. 5. PET + CT červenec 2009.



Obr. 6. CT březen 2010 – plicní metastáza.



Obr. 7. CT srpen 2010 – regrese plicní metastázy.



Obr. 8. PET + CT srpen 2010.

penie grade 2), a to i přesto, že irinotekan byl podáván po celou dobu v plné dávce, tj. 350 mg/m² (tedy v celkové dávce 700 mg à 3 týdny).

Po 7 sériích léčby bylo provedeno přešetření – dle PET/CT z 3. 8. 2010 (obr. 7 a 8) minimální nález (dle CT regrese nálezu na plicích, dle PET stacionární aktivita drobných uzlin v pravé axille, retroperitoneu a malé pánvi vlevo – SUV do 3,1 svědčí spíše jen pro reparační změny), pacient požádal o přerušení chemoterapie irinotekanem, dále pokračováno pouze v biologické léčbě cetuximabem v monoterapii.

Tato probíhá bez přerušení až dosud (únor 2011) – z nežádoucích účinků přetrvává pouze akneiformní exantém grade 1–2, ostatní po ukončení aplikace irinotekanu ustoupily. Dne 3. 2. 2011 byl pro obtížnou průchodnost portu proveden nástřik RTG-kontrastní látkou a vysloveno podezření na trombózu portu, proto byla zavedena antikoagulační terapie LMWH. Pacient je aktuálně ve velmi dobrém celkovém stavu (PS 1).

Diskuze

Uvedená kazuistika téměř ideálně demonstruje dnešní možnosti systémové léčby diseminovaného kolorektálního karcinomu se snahou o postupné využití všech používaných cytostatik v kombinaci s biologickou léčbou [9,10].

Pokud se vrátíme do období diagnózy, trvalo období bez progresu onemocnění – i přes stadium Dukes C (pT3pN2M0) po zaléčení adjuvantní chemoterapií posílenou o irinotekan – po dobu celých pěti let. Nutno podotknout, že v roce 2002 nebyly k dispozici aktuální výsledky studií potvrzujících minimální benefit irinotekanu v adjuvantním podání [12]. Pacient byl při stadiu pT3pN2 a primárně obturujícím nádoru evi-

dentně výrazně rizikový, snaha o účinnější kombinovanou chemoterapii posílením o cytostatikum nové generace byla tedy na místě.

Vzhledem k solitárnímu nálezu nádorové aktivity v retroperitoneu, potvrzené nejmodernějšími zobrazovacími metodami, byla operace retroperitonea správným řešením. I když bohužel nemohla vést ke zcela radikálnímu odstranění metastáz, ozřejmila lokoregionální nález v retroperitoneu a lokalizovala jej pro plánovanou radioterapii. Vzhledem k systémovému charakteru onemocnění bylo pokračováno kombinovanou „pseudoadjuvantní“ chemoterapií s oxaliplatinou, následovanou po standardním podání 12 sérií a negativním přešetření aplikací plánované radioterapie na oblast retroperitonea. Zde lze samozřejmě diskutovat nad načasováním radioterapie (zda tato měla v rámci snahy o lokální kontrolu a zabránění lokoregionálnímu relapsu předcházet podání systémové chemoterapie, či být „vlozena“ sandwichově mezi jednotlivé chemoterapeutické cykly) a nad indikací radioterapie jako takové (která je ověřena při léčbě karcinomu rekta, u nádorů colon své jednoznačné místo však zatím nemá). Na druhou stranu ovšem nutno podotknout, že se jednalo o pacienta s negativním nálezem při přešetření (po ukončení systémové léčby), kde bylo na výběr buď cílené ozáření místa v retroperitoneu (vyznačeného peroperačně klipy), nebo pouhé sledování.

I přes tuto relativně intenzivní léčbu došlo k relapsu již v průběhu prvního měsíce od ukončení radioterapie, a proto byla zahájena systémová paliativní chemoterapie I. linie v kombinaci s biologickou antiangiogenní léčbou bevacizumabem. Tato demonstrovala velmi

dobrý efekt – parciální remisi po 3 měsících a dosažení kompletní remise onemocnění po 6 měsících léčby. Ve snaze o udržení remise bylo pokračováno v antiangiogenní terapii po dobu dalších 8 měsíců, tedy celkově byla kombinovaná léčba s bevacizumabem účinná po dobu 14 měsíců.

Při další progresi onemocnění byla zvolena biologická léčba cílená na EGFR, neboť její efektivitu bylo možno predikovat s ohledem na vyloučení mutace v genu KRAS. Léčba touto monoklonální protilátkou v kombinaci s irinotekanem byla opět evidentně efektivní, což potvrzuje dosažení téměř kompletní remise po necelých 6 měsících léčby a udržení této remise po dalších 6 měsících při monoterapii cetuximabem. To vše při relativně diskrétní toxicitě léčby, a tedy velmi dobré kvalitě života našeho pacienta.

Další vývoj onemocnění ukáže čas. Nicméně již teď se celkové přežití pacienta pohybuje na hranici 9 let od stanovení diagnózy, respektive 40 měsíců od potvrzení generalizace onemocnění, což mnohonásobně převyšuje statisticky udávané mediány přežití u tohoto onemocnění.

Závěr

Z uvedené kazuistiky vyplývá, že biologická léčba monoklonálními protilátkami proti VEGF a EGFR v kombinaci s chemoterapií je účinná, a pokud je správně indikována a především je-li podána včas, může vést k dlouhodobým a výrazným klinickým výsledkům.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Národní zdravotnický informační systém (NZIS), Národní onkologický registr (NOR), [20.12.2007]. Dostupné z: http://www.uzis.cz/info.php?article=368&mnu_id=7300.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita 2005 [cit. 2008-12-15]. Dostupný z: <http://www.svod.cz>.
3. de Gramont A, Bosset JF, Milan C et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 808–815.
4. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355(9209): 1041–1047.

5. de Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 2938–2947.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3502–3508.
7. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy

- as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013–2019.
8. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 337–345.
9. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 563–572.

10. Köhne CH, Lenz HJ. Chemotherapy with targeted agents for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2009; 14(5): 478–488.
11. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1830–1835.
12. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer – what, when and how? *Ann Oncol* 2006; 17(9): 1347–1359.

ERRATUM

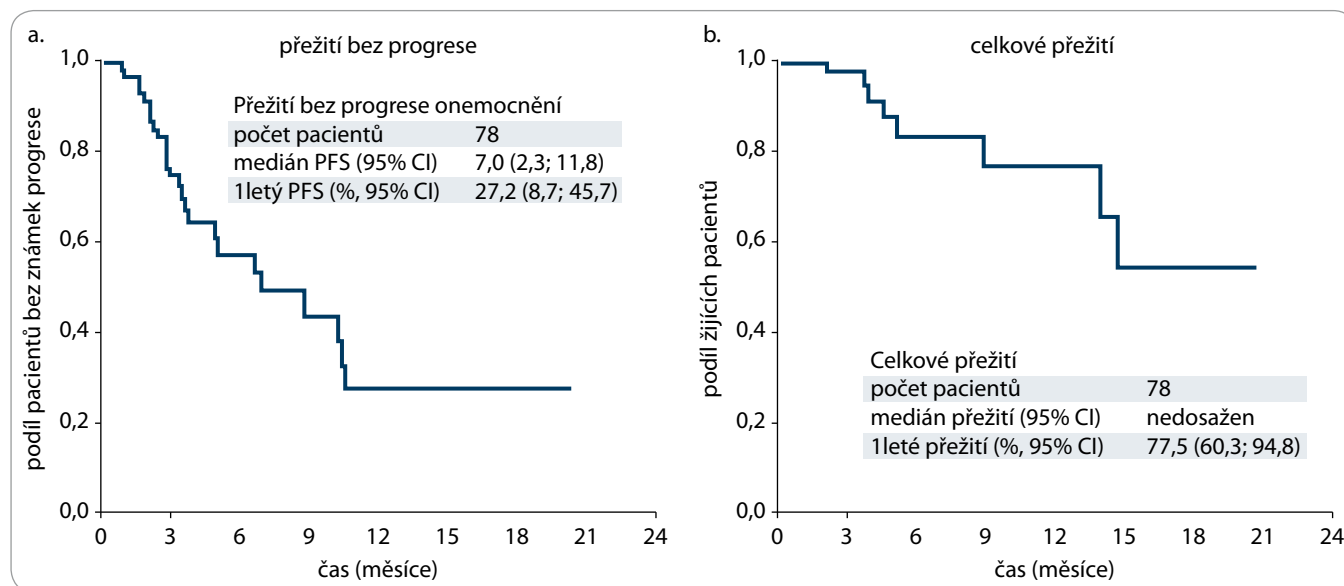
Erratum

V *Klin Onkol* 2011; 24(5) byl publikován článek autorů Büchler T, Dušek L, Fínek J et al. Výsledky terapie metastatického renálního karcinomu lékem everolimus – analýza údajů z klinického registru RENIS. Omylem jsme neuvedli popisky u obr. 1.

Pro úplnost uvádíme opravený obr. včetně popisků.

Autorům se tímto omlouváme.

redakce



Obr. 1. Kaplan-Meierovy křivky pro přežití bez progresse (a) a celkové přežití (b) pacientů z registru RENIS léčených everolimem.

Lékový registr – trabectedin

Trabectedin Registry

Kubáčková K.¹, Fínek J.², Vyzula R.³, Zvaríková M.³, Vočka M.⁴, Batko S.¹, Dreslerová J.², Lazarov P. P.⁵, Lysý M.⁶, Ptáčková Z.⁷, Benešová V.⁸, Bortlíček Z.⁹, Kandrnl V.⁹

¹ Fakultní nemocnice v Motole, Praha

² Fakultní nemocnice Plzeň

³ Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

⁵ Krajská nemocnice Liberec

⁶ Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

⁷ Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁸ Nemocnice Jihlava

⁹ Institut biostatistiky a analýz, MU Brno

Souhrn

Východiska: Projekt Yondelis® (trabectedin) byl zahájen v lednu 2011 s cílem získat základní epidemiologické informace o pacientech se sarkomy měkkých tkání, o standardních postupech léčby a výsledcích léčby přípravkem trabectedin v běžné klinické praxi. Odbornou garanci nad projektem převzala Česká onkologická společnost ČSL JEP. Projekt reprezentativně pokrývá síť komplexních onkologických center, která se systematicky zabývají léčbou sarkomů měkkých tkání. **Soubor pacientů a metody:** Do databáze bylo retrospektivně zařazeno 45 nemocných s diagnózou sarkomu měkkých tkání. Medián věku při zahájení terapie trabectedinem byl 51 let (23–72 let). V databázi se nejčastěji vyskytovali nemocní s leiomyosarkomem (35,6 %), synoviální sarkom se vyskytl u 13,3 % pacientů, liposarkom, maligní tumor periferních nervových pochev a blíže nespecifikované sarkomy byly zastoupeny každý u 6,7 % nemocných. Velikost větších než 5 cm dosáhlo 62,2 % sarkomů. Trabectedin byl podáván v dávce 1,5 mg/m² 1krát za 3 týdny. U 40 % nemocných byl podáván v II. linii léčby, u 35,6 % ve III. linii a u 24,4 % v linii IV. **Výsledky:** Medián podaných cyklů byl 4 (1–10 cyklů). Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem byla neutropenie u 28,9 % nemocných a elevace jaterních enzymů u 26,7 %. Celkem 73,8 % nemocných ukončilo léčbu pro progresi onemocnění. Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 6,6 % nemocných (kompletní remise a parciální remise), u 26,7 % pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění a u 53,3 % k progresi choroby. Medián celkového přežití (95% IS) je 11,7 měsíce (9,6; 13,8), medián přežití bez známek progresu (95% IS) 3 měsíce. **Závěr:** Trabectedin je v současnosti doporučován onkologickými odbornými společnostmi jako druhá linie paliativní léčby u sarkomů měkkých tkání s prokázanou efektivitou především u liposarkomů a leiomyosarkomů s dobrým toxickým profilem.

Klíčová slova

sarkomy měkkých tkání – chemoterapie – trabectedin – léčba



MUDr. Vít Kandrnl

Institut biostatistiky a analýz
MU Brno

Kotlářská 2

611 37 Brno

e-mail: kandrnl@iba.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 7. 2011

Přijato/Accepted: 8. 11. 2011

Summary

Backgrounds: The Yondelis® (trabectedin) project was initiated in January 2011 with the aim to obtain basic epidemiological information on patients with soft tissue sarcomas, standard treatment procedures, and results of trabectedin therapy in routine clinical practice. Expert patronage is provided by the Czech Society for Oncology, CzMA JEP. The project covers a representative sample of Comprehensive Cancer Care centres established to provide systematic treatment to patients with soft tissue sarcoma. **Patients and Methods:** 45 patients diagnosed with soft tissue sarcoma were retrospectively included in the database. Median age at the initiation of trabectedin therapy was 51 years (23–72 years). Leiomyosarcoma was the most frequent tumour (35.6%), synovial sarcoma occurred in 13.3% of patients; liposarcoma, peripheral nerve sheath tumours and unspecified sarcomas contributed 6.7% each. 62.2% of sarcomas were larger than 5 cm. Trabectedin was administered in a dose of 1.5 mg/m² once in 3 weeks. 40% of patients received trabectedin as the 2nd line treatment, 35.6% as the 3rd line, and 34.4% as the 4th line. **Results:** Median number of administered cycles was 4 (1–10 cycles). Neutropenia (28.9% of patients) and elevated liver enzymes (26.7% of patients) were the most frequent adverse effects. 73.8% of patients terminated the therapy due to disease progression. Treatment response was recorded in 6.6% of patients (complete and partial remission), stable disease in 26.7%, and progression in 53.3%. Median overall survival (95% CI) was 11.7 months (9.6; 13.8), median progression-free survival (95% CI) was 3 months (2.4; 3.6). **Conclusion:** Expert cancer societies have recently recommended trabectedin as the 2nd line palliative treatment for soft tissue sarcomas with documented effectiveness, particularly in liposarcomas and leiomyosarcomas, and good safety profile.

Key words

soft tissue sarcoma – chemotherapy – trabectedin – treatment

Východiska

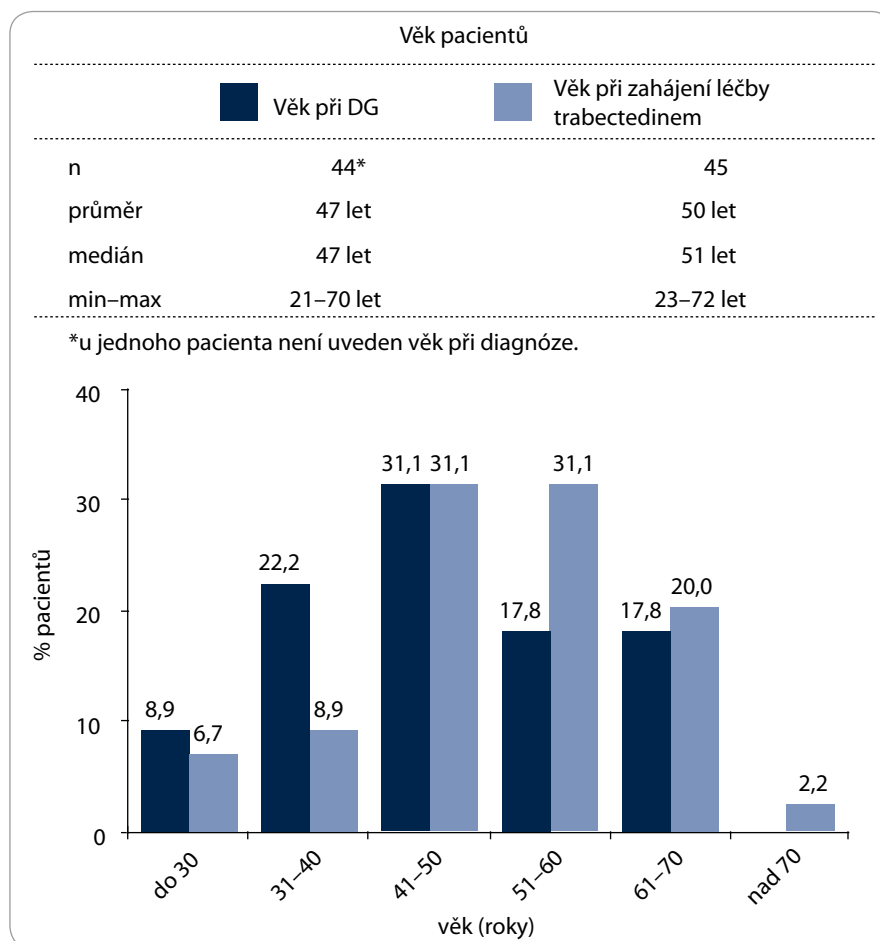
Cílem retrospektivního přehledu bylo získat základní epidemiologická data o pacientech se sarkomy měkkých tkání léčených trabectedinem v komplexních onkologických centrech v období 2008–2010 v podmínkách běžné klinické praxe. Trabectedin je látka původně izolovaná z mořského živočicha *Ecteinascidia turbinata*. Patří mezi alkylační činidla; mechanismus jeho antiproliferačního účinku spočívá ve vazbě na DNA a interferenci s jejími reparačními procesy [1–4].

Soubor pacientů a metody

Údaje byly získány z databáze, do které byla anonymně konsekutivně ukládána data. Léčba i frekvence sledování byly v kompetenci zadávajícího lékaře, který do databáze zaznamenával informace o výsledcích a nežádoucích účincích léčby. Do databáze bylo zařazeno 45 nemocných léčených v období 2008–2010, z toho bylo 55,6 % žen a 44,4 % mužů. Medián věku při stanovení diagnózy byl 47 let (21–70 let) a 51 let (23–72 let) při zahájení terapie trabectedinem. Věkové rozložení při stanovení diagnózy a při zahájení léčby udává obr. 1. Dva nemocní před stanovením diagnózy sarkomu podstoupili radioterapii, u ostatních pacientů nebyl zaznamenán žádný rizikový faktor pro vznik sarkomů měkkých tkání, jako jsou známé genetické mutace, expozice k chemickým karcinoge-

nům, chronický lymfedém či jiný známý rizikový faktor. Funkční stav pacienta byl hodnocen dle Karnofského indexu (KI). U 62,2 % nemocných byl KI 90–100 %

a 26,7 % pacientů mělo KI 70–80 %. U 5 nemocných nebyl funkční stav uveden. Nejčastějším histologickým typem sarkomů v souboru byl leiomyosarkom



Obr. 1. Věková struktura pacientů.

Tab. 1. Histologický typ nádoru.

Histologický typ nádoru (kód ICD-0-III)	n	%
leiomyosarkom (8890/3)	16	35,6
synoviální sarkom (9040/3)	6	13,3
liposarkom (8850/3)	3	6,7
maligní tumor periferní nervové pochvy MPNST (9540/3)	3	6,7
sarkom NS (8800/3)	3	6,7
fibromyxosarkom (8811/3)	2	4,4
maligní fibrózní histiocyty (8830/3)	1	2,2
jiný	11	24,4
Celkem	45	100,0

V kategorii jiné bylo zaznamenáno následujících 10 možností: endometriální stromální sarkom (n = 2), desmoplastický tumor z malých kulatých buněk (n = 1), alveolární sarkom (n = 1), cystosarkoma phylloides (n = 1), high grade pleiomorfni sarkom (n = 1), myxoidní liposarkom (n = 1), nediferencovaný pleomorfni sarkom (n = 1), pleiomorfni liposarkom (n = 1), sklerozující epiteloidní fibrosarkom (n = 1), stromální sarkom (n = 1).

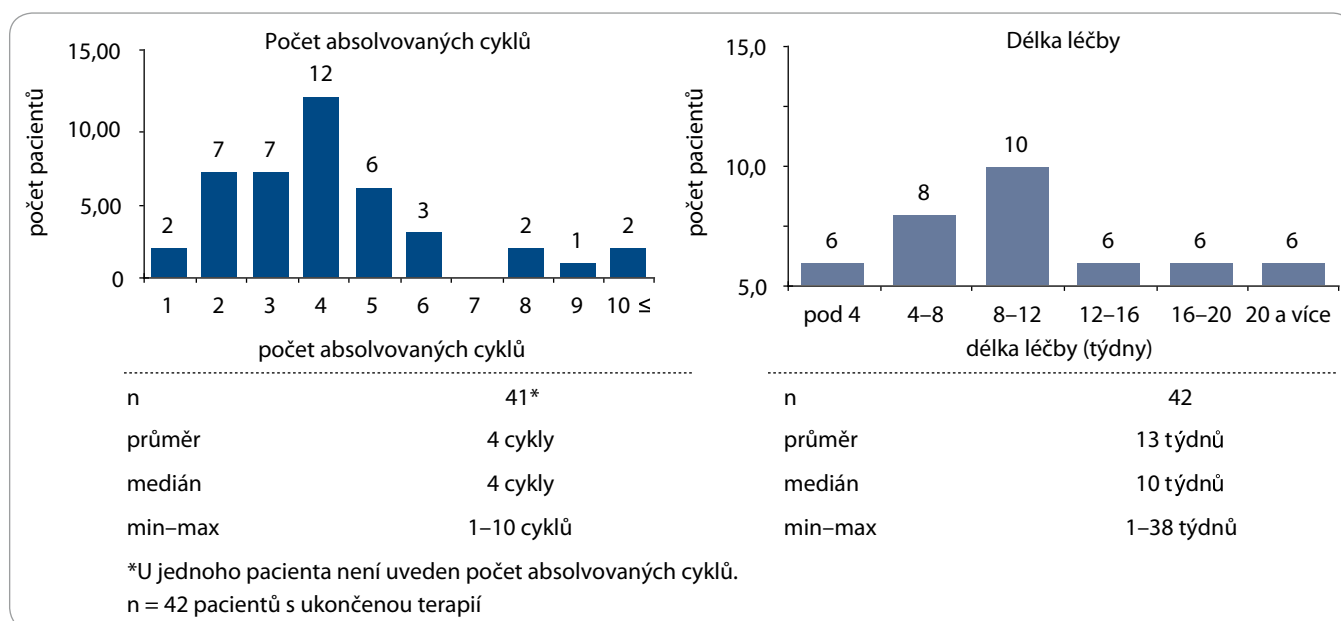
u 35,6 % pacientů a synoviální sarkom u 13,3 %; liposarkom, maligní tumor periferních nervových pochev a blíže nespecifikované sarkomy byly zastoupeny u stejného počtu pacientů – 6,7 %. Výskyt dalších typů tumoru ukazuje tab. 1. U všech typů sarkomů byla diagnóza potvrzena histopatologicky, u 77,8 % byla doplněna imunohistochemickým vyšetřením a u 3,6 % sarkomů bylo provedeno molekulárně-genetické vyšetření.

Téměř polovina sarkomů (48,9 %) byla diagnostikována s nádorovým grade 3,

u 20 % byl stanoven nádorový grade 2, u 6,7 % grade 4 a u 4,4 % tumorů grade 1. U 26,7 % nemocných byl sarkom lokalizován na dolních končetinách, v 15,6 % se jednalo o sarkom dělohy, u 11,5 % byl tumor lokalizován v dutině břišní, u 6,7 % se nádor nacházel v retroperitoneu a u stejného počtu v oblasti hlavy a krku. V době primární diagnózy bylo 17,8 % nádorů uloženo povrchově nad superficiální facií, v hloubce bylo lokalizováno 48,9 % tumorů a u 33,3 % nemocných nebyla informace o uložení

relevantní. U 13,3 % nemocných byl primárně diagnostikován tumor o velikosti 2–5 cm, u 37,8 % nemocných byl tumor velikosti 6–10 cm, 24,4 % nemocných bylo diagnostikováno s tumorózní rezistencí přesahující 10 cm a u stejného procenta nemocných nebyla velikost primárního tumoru určena. S klinickými projevy onemocnění zahájilo léčbu 80 % nemocných, 20 % nemocných bylo asymptomatických. 63,9 % nemocných bylo prezentováno s klinicky manifestní progredující tumorózní rezistencí, u 33,3 % nemocných se tumorózní proces projevoval tlakem na lokální struktury, u 3 nemocných bylo jediným příznakem gynekologické krvácení, u dvou dušnost a ulcerace.

U 53,7 % pacientů byla provedena kompletní resekce tumoru v době diagnózy, u 46,4 % nebyl radikální chirurgický výkon možný. V databázi sledovaných pacientů byla léčba trabectedinem zahájena u 40 % nemocných ve II. linii paliativní chemoterapie, u 35,6 % ve III. linii a u 24,4 % v linii IV. Trabectedin byl podáván v dávce 1,5 mg/m² ve 24hodinové kontinuální infuzi do centrálního žilního řečiště v 3týdenním intervalu. Medián podaných cyklů byl 4 (rozmezí 1–10) a medián délky léčby byl 10 týdnů (rozmezí 1–38 týdnů) – viz obr. 2. Léčba trabectedinem byla zahájena u 37,8 % pacientů s KI 90–100 %, 48,9 % nemocných mělo KI 70–80 %, 13,3 % nemocných



Obr. 2. Počet cyklů léčby a celková délka léčby.

Tab. 2. Nejlepší dosažená léčebná odpověď na léčbu trabectedinem.

Léčebná odpověď	n	%
CR	1	2,2
PR	2	4,4
SD	12	26,7
PD	24	53,3
nehodnoceno*	3	6,7
nelze dosud hodnotit**	3	6,7
Celkem	45	100,0

* U dalších tří pacientů nebyla nejlepší léčebná odpověď hodnocena.

** U tří pacientů léčba stále probíhá, tedy nelze hodnotit nejlepší dosaženou léčebnou odpověď.

mělo KI 50–60 %. V době zahájení léčby trabectedinem bylo 95,6 % nemocných ve IV. stadiu onemocnění, pouze 4,4 % mělo stadium III. Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana a Meiera.

Výsledky léčby trabectedinem

Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 6,6 % nemocných (kompletní remise

a partiální remise), u 26,7 % nemocných byla zaznamenána stabilizace onemocnění (tab. 2). Medián celkového přežití (95% IS) byl 11,7 měsíce (9,6; 13,8) a medián doby do progresu (95% IS) 3 měsíce (2,4; 3,6). Celkové přežití v jednom roce (95% IS) bylo 49,4 % (31,7; 67,1), v 18 měsících (95% IS) přežívalo 32,3 % (14,1; 50,4). Ve 3 měsících bylo bez progresu onemocnění 48,4 % (32,9; 63,9) nemocných, v 6 měsících bez progresu onemocnění přežívalo 19,2 % (6,1; 32,3) nemocných (obr. 3). V době analýzy dat byla u 73,8 % nemocných léčba ukončena pro progresi onemocnění, u 6,7 % léčba pokračovala, 48,9 % nemocných zemřelo a 40 % žilo, u 5 nemocných nebyl stav znám.

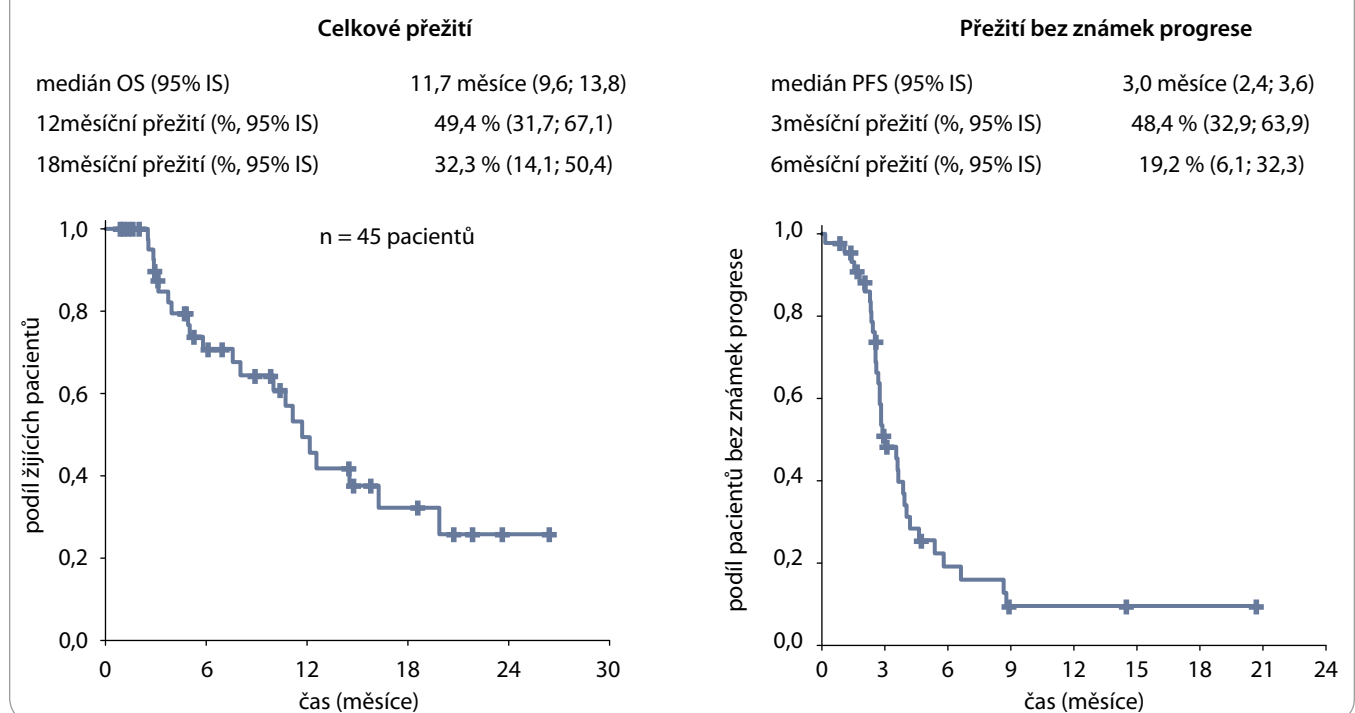
Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem byla neutropenie u 28,9 % nemocných, elevace jaterních enzymů u 26,7 %, snížení renálních testů u 4,4 % a anémie a trombocytopenie u 2,2 % nemocných.

Diskuze

Sarkomy měkkých tkání představují značně heterogenní skupinu vzácných maligních onemocnění. Určení histo-

logického typu nádoru je jednou z klíčových podmínek pro správnou volbu léčebného algoritmu. Řada autorů doporučuje doplnění histologického a imuno-histochemického vyšetření ke zpřesnění diagnostiky dalšími metodikami, jako jsou například molekulárně-genetická vyšetření [5–8]. Doporučováno je též druhé čtení na specializovaných pracovištích, která se systematicky věnují diagnostice sarkomů. Dle údajů Národního onkologického registru se incidence sarkomů měkkých tkání v České republice pohybovala v letech 2000–2008 v rozmezí 3,26–3,59 případu na 100 000 obyvatel za rok [9]. Z hlediska incidence není rozdíl v populaci mužů a žen. V databázi trabectedinu mírně převažovaly ženy (55,6 %) nad muži (44,4 %). V České republice se sarkomy měkkých tkání vyskytují nejčastěji mezi 50. a 70. rokem věku. Medián věku pacientů při stanovení diagnózy v našem souboru byl 47 let, v době zahájení terapie trabectedinem byl 51 let, tedy odpovídající věkovému rozmezí výskytu sarkomů. Léčba generalizovaných sarkomů měkkých tkání je paliativní, jejím základním cílem je zpomalení růstu nádoru, zmír-

Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera. Celkové přežití i přežití bez známek progresu nezohledňuje značnou histologickou heterogenitu léčených sarkomů a mění se přístup k léčbě v průběhu sledovaného období (2008–2010).



Obr. 3. Celkové přežití a přežití bez známek progresu.

nění symptomů onemocnění a zlepšení kvality života. Medián přežívání v době diagnózy metastatického onemocnění je 12 měsíců, pouze 20–25 % nemocných přežívá 2 roky. Zlatým standardem první linie paliativní chemoterapie je doxorubicin. U vybrané skupiny nemocných v dobrém klinickém stavu, kde chceme dosáhnout rychlého efektu léčby, je možná kombinovaná terapie doxorubicinu s ifosfamidem. Trabectedin byl v roce 2007 schválen agenturou EMA pro léčbu pokročilých sarkomů měkkých tkání u nemocných, u nichž selhala léčba antracykliny či ifosfamidem, nebo pro pacienty, kteří nejsou vhodní pro tuto terapii [10]. Data o jeho účinnosti byla doložena pro leiomyosarkomy a liposarkomy na základě randomizované studie fáze II srovnávající účinnost a bezpečnost dvou různých léčebných schémat u pacientů po selhání předchozí terapie antracykliny a ifosfamidem [11]. Leiomyosarkom byl v našem souboru nemocných léčených trabectedinem nejčastějším typem sarkomu. Výsledky léčby trabectedinem u všech typů sarkomů v databázi jsou srovnatelné s výsledky v registrační studii – přežití bez známek progresu onemocnění 3 měsíce, v registrační studii 3,7 měsíce, medián celkového přežití 11,7 měsíce ve srovnání s 13,9 měsíce v randomizované registrační studii. Výskyt nežádoucích účinků byl zaznamenán u 46,7 % nemocných a pouze u dvou nemocných se jednalo o závažné nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky nebyly důvodem k ukončení terapie trabectedinem. Ve shodě se známým toxickým profilem trabectedinu byla nejčastěji zaznamenáným nežádoucím účinkem neutropenie a elevace jaterních enzymů. Žádný pacient neukončil léčbu pro toxicitu. Dle doporu-

ručení České onkologické společnosti je trabectedin indikován k léčbě liposarkomů, leiomyosarkomů a synovialosarkomů po selhání terapie doxorubicinem v kombinaci či bez předléčení ifosfamidem [12]. Dle doporučení ESMO (European Society of Medical Oncology) je trabectedin možnou volbou pro II. linii léčby u leiomyosarkomů a liposarkomů, s pozorovanou léčebnou odpovědí u myxoidních liposarkomů a synoviálních sarkomů [13]. Během našeho tříletého sledování je patrný měnící se trend zahájení léčby trabectedinem. Zatímco v roce 2008, kdy získal registraci a jeho dostupnost byla omezená, byl trabectedin nasazován převážně ve třetí či další linii; v roce 2010 již byla léčba trabectedinem zahájena u 55,6 % pacientů v rámci druhé linie léčby. Tato skutečnost značně komplikuje provedenou analýzu přežití a determinuje dosažitelnost výsledků. Při indikaci léčby trabectedinem bychom měli zvažovat histologický typ sarkomu a celkový stav nemocného s jeho komorbiditami tak, aby mohlo být dosaženo maximálního efektu [14–16].

Závěr

Trabectedin je registrován pro léčbu sarkomů měkkých tkání po selhání doxorubicinu a ifosfamidu či pro nemocné, kteří nejsou indikováni k této léčbě. Lékový registr trabectedinu zahrnuje 45 nemocných. Výsledky léčby i toxický profil trabectedinu jsou srovnatelné s výsledky registrační studie. Snahou ČOS je koncentrovat léčbu pacientů se sarkomy měkkých tkání do komplexních onkologických center, která mají s léčbou tohoto onemocnění zkušenosti a jsou schopna zajistit multidisciplinární přístup, který léčba těchto vzácných nádorů vyžaduje. Jenom tak

může být zaručena správná indikace léčby.

Literatura

1. Carter NJ, Keam SJ. Trabectedin: a review of its use in soft tissue sarcoma and ovarian cancer. *Drugs* 2010; 70(3): 355–376.
2. Chuk MK, Balis FM, Fox E. Trabectedin. *Oncologist* 2009; 14(8): 794–799.
3. Schöffski P, Dumez H, Wolter P et al. Clinical impact of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced/metastatic soft tissue sarcoma. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(9): 1609–1618.
4. Blay JY, von Mehren M, Samuels BK et al. Phase I combination study of trabectedin and doxorubicin in patients with soft-tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20): 6656–6662.
5. Clark MA, Fisher C, Judson I et al. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005; 353(7): 701–711.
6. Hogendoorn PC, Collin F, Daugaard S et al. Changing concepts in the pathological basis of soft tissue and bone sarcoma treatment. *Eur J Cancer* 2004; 40(11): 1644–1654.
7. Veselý K. Histopatologická diagnostika nádorů měkkých tkání. *Onkologie* 2010; 4(5): 293–296.
8. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(2): 94–109.
9. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita 2005 [cit. 2011-4-27]. Dostupný z <http://www.svod.cz>.
10. Yondelis Summary of Product Characteristics SPC. EMA 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_Product_Information/human/000773/WC500045832.pdf.
11. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27(25): 4188–4196.
12. Vyzula R et al. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. 13. vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav 2011.
13. Casali PG, Blay JY. ESMO/CONTICANET/EUROBO-NET Consensus Panel of Experts. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v198–v203.
14. Schöffski P, Taron M, Jimeno J et al. Predictive impact of DNA repair functionality on clinical outcome of advanced sarcoma patients treated with trabectedin: a retrospective multicentric study. *Eur J Cancer* 2011; 47(7): 1006–1012.
15. Ray-Coquard I. An increasing role for trabectedin in gynecological cancers: efficacy in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (10 Suppl 1): S3–S5.
16. Scurr M. Histology-driven chemotherapy in soft tissue sarcomas. *Curr Treat Options Oncol* 2011; 12(1): 32–45.

Aktuality v onkologii

Srovnání pegylovaného lipozomálního doxorubicinu a karboplatiny s paklitaxelem a karboplatinou v léčbě pacientek s pozdním relapsem platina-senzitivního karcinomu ovaria

Zvaríková M.

Masarykův onkologický ústav, Brno

Celosvětově představuje karcinom ovaria šestý nejčastější druh zhoubného nádoru a sedmou nejčastější příčinu úmrtí u žen s malignitou. V době diagnózy trpí již přibližně 70 % žen pokročilou chorobou. I přes standardní léčbu zahrnující iniciační cytoreduktivní chirurgii s následnou chemoterapií většina pacientek relabuje po dosažení kompletní klinické odpovědi. Onemocnění, které odpovídá na léčbu první linie, ale zrelabuje ≥ 6 měsíců po ukončení původní léčby na bázi platiny, se považuje za platina-senzitivní. Znovupodání chemoterapie představuje důležitý aspekt celkové komplexní péče o pacientky s platina-senzitivním relapsem či recidivou karcinomu ovaria (ROC – relapsed/recurrent ovarian cancer). Platina představuje hlavní pilíř léčby a karboplatina v kombinaci s paklitaxelem (CP – carboplatin and paclitaxel) se staly standardní léčbou první linie a léčbou relapsů u pacientek s platina-senzitivním ROC. Znovupodání CP je limitováno rizikem kumulativní periferní neuropatie. Navíc se u více než 80 % pacientek objevuje alopecie 2. stupně (kompletní ztráta vlasů), která představuje další špatně tolerovaný nežádoucí účinek pro pacientky vystavené úzkosti z relapsu. Pegylovaný lipozomální doxorubicin (pegylated liposomal doxorubicin, PLD) je aktivním lékem u ROC, což prokázaly studie léčby druhé linie. **V rozsáhlé randomizované studii III. fáze u pacientek s pozdním relapsem prokázal pegylovaný lipozomální doxorubicin statisticky významně lepší**

výsledky přežití ve srovnání s topotecanem: v případě pacientek s nádory senzitivními k platině PFS ($p < 0,037$) a OS ($p < 0,017$), u celého souboru byla výhoda sledována v případě OS ($p = 0,05$).

Studie CALYPSO (Caelyx in Platinum Sensitive Ovarian Patients) zahrnovala pacientky s histologicky verifikovaným karcinomem ovaria a relapsem více než 6 měsíců po první nebo druhé linii léčebných režimů s platinou nebo

Zpracováno na základě práce autorů Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3323–3329.



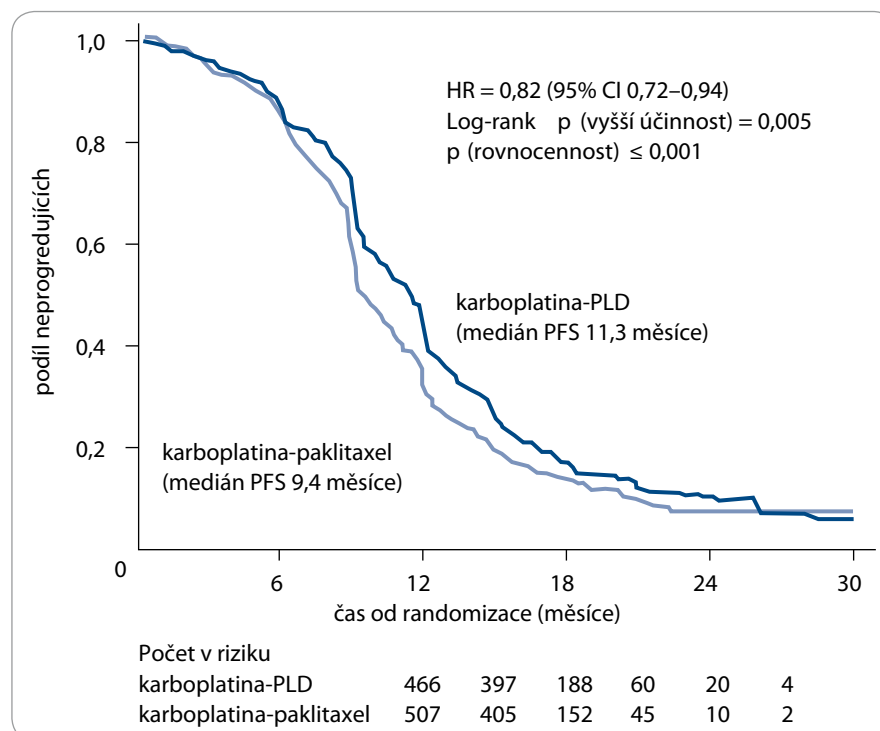
MUDr. Mária Zvaríková

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: zvarikova@mou.cz



Obr. 1. Přežití bez známek progresu onemocnění (PFS – progression-free survival). HR (hazard ratio), poměr rizik; PLD (pegylated liposomal doxorubicin), pegylovaný lipozomální doxorubicin. Podle [1].

taxany. Pacientky byly randomizovány ve stratifikovaných blocích **do skupiny s CD (karboplatina AUC 5 (area under the curve – plocha pod křivkou) plus pegylovaný lipozomální doxorubicin PLD 30 mg/m²) každé 4 týdny nebo do skupiny s CP (karboplatina AUC 5 plus paklitaxel 175 mg/m²) každé 3 týdny** po dobu alespoň 6 cyklů. Primárním sledovaným ukazatelem bylo přežití bez známek progresse onemocnění (PFS – progression-free survival). Sekundární sledované ukazatele zahrnovaly toxicitu, kvalitu života (QOL – quality of life) a celkové přežití (OS – overall survival). Do studie bylo zařazeno celkem 976 pacientek. **Při mediánu sledování 22 měsíců bylo PFS v rameni s CD statisticky vyšší než v rameni s CP (HR 0,821; 95% CI 0,72–0,94; p = 0,005). Medián PFS byl 11,3 vs 9,4 měsíce. V této studii byl režim CD spojený s mnohem méně těžkou toxicitou než režim CP. Režim CD byl častěji spojen se stupněm 2 a více mukozitidy (13,9 % vs 7 %), nevolnosti (35,2 % vs 24,2 %), zvracení (22,5 %**

vs 15,6 %) a syndromu palmoplantární erytrodysestezie (12 % vs 2,2 %). Jednalo se ale většinou o krátkodobé a zvládnutelné komplikace. Naopak rameno s CP bylo spojeno s několika potenciálně dlouhotrvajícími toxicitami, včetně mnohem větší ztráty vlasů (83,6 % vs 7 % v rameni s CD) a neuropatie 2. stupně a výše (26,9 % vs 4,9 % v rameni s CD), což odpovídá údajům v literatuře. Navíc u pacientek léčených s CP byl pozorován vyšší výskyt dlouhotrvající reziduální neuropatie během sledování v období bez progresse, což odpovídá nálezům jiných. Nutno podotknout, že populace zahrnutá v této studii neměla žádnou předcházející neuropatii 2. stupně a výše. Myelosuprese v souvislosti s oběma těmito režimy neměla častější klinické následky ani přes vyšší výskyt trombocytopenie stupně 3–4 v rameni s CD (15,9 % vs 6,2 %) a vyšší výskyt neutropenie v rameni s CP (45,7 % vs 35,2 %). Kromě neuropatie bylo rameno s CP spojeno s vysokým výskytem hypersenzitivních reakcí na karbo-

platinu (hypersensitivity reaction, HSR) ve srovnání s CD (stupeň ≥ 2 : 18,8 % vs 5,6 %; p < 0,001).

Závěry studie CALYPSO prokazují vyšší terapeutický index v případě CD ve srovnání se současnou standardní léčbou, CP, v léčbě žen s platina-senzitivním ROC. **V této největší randomizované studii fáze III u ROC představuje CD více efektivní a méně toxickou alternativu současné standardní léčby u pacientek, které relabují více než 6 měsíců po chemoterapii na bázi platiny.**

Literatura

1. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3323–3329.
2. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3312–3322.
3. Gordon AN, Tonda M, Sun S et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(1): 1–8.



Tyverb®
nyní i v první linii

Tyverb® (lapatinib) v kombinaci s letrozolem v 1. linii léčby HR+ / ErbB2+ metastatického karcinomu prsu¹

Tyverb®

lapatinib

**Inhibice receptorů uvnitř
buňky je nadějí pro život**

Reference:

1. Souhrn údajů o přípravku Tyverb®, GlaxoSmithKline, 2011

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 musel zahrnovat antracykliny a taxany, a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. V kombinaci s inhibitory 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 inhibitory 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 jiné toxicity od st. 2 se má také zvážit přerušování či ukončení. 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 opatnost, nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lék podáván se zvýšenou opatností. 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:** Hlášený 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 vzduku respiračního selhání. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s přípravkem Tyverb. Opatnost 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 několik případů akutního renálního selhání. Doporučeno zaznamenat břišní symptomatologii před léčbou a poučit pacienty, že mají lékaře neprodleně informovat o střevních potížích. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout podávání přípravku Tyverb se silnými inhibitory a induktory CYP3A4. S opatností podávat se středně silné působícími inhibitory CYP3A4. Tyverb je substrátem pro Pgp a BCRP. Grapefruitová šťáva a látky zvyšující pH žaludku se nemají podávat současně s přípravkem Tyverb. Inhibitory protonové pumpy zvyšují expozici lapatinibu. 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 průměrem. 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 kojících 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 u 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, změny nehtů, paronychie, 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:** V blistru nebo lahvičce po 70, 84 nebo 140 tabletách. **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:** 23. 5. 2011. **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. 6. 2011. **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.GSKOncology.com

HER2 positive T1N0M0 tumours: Time for a change?

HER2 pozitivní T1N0M0 tumor: Čas pro změnu?

Rovere R. K., dos Santos Borges G.

Department of Medical Oncology, Santo Antonio Hospital, Santa Catarina, Blumenau, Brazil

Introduction

Unarguably, breast cancer has been one of the types of cancer which has most benefited from the exponential raising in the armamentarium of new cancer drugs, mainly due to the discovery of compounds which target the HER 2 overexpressed subtypes, leading to lower recurrence rates in this population of patients [1,2] when administered in an adjuvant schedule for one year.

In the majority of those studies, the accrual criterion utilised was tumours with the diameter above one centimetre or with axillary lymph node invasion. Even though it has already been proven an enhanced aggressivity of HER 2 over expressing tumours in early clinical setting [3], still to this day the indication of adjuvant treatment remains only for tumours larger than one centimetre in the absence of lymph node commitment.

The present survey was then carried out to esteem the natural behaviour of this subkind of tumours as well as their main metastatic sites in a Brazilian cohort.

Methods

Six hundred and thirty three treated breast cancer patients have been identified in our oncology unit in the last five years. Of this group, 102 were HER 2 over expressed, and 16 had less than a centimetre of diameter with negative lymph node at the time of the surgery.

These patients were followed from the date of surgery until July 2011, looking for date and patterns of relapse. Patient's electronic charts have been reviewed until this very same month utilising data from a single institution in the state of Santa Catarina, southern Brazil. All the patients were from the national health system of Brazil, in which our institution is the reference hospital for a population of over a million and a half lives.

Results

Out of 16 identified patients, eleven had had a relapse of the disease, as it follows: five patients with central nervous system metastasis, three with visceral metastasis (lung/liver), two with bone relapse and one local relapse, documented either by image or biopsy. To be noticed the fact that, in our data, all the relapses were diagnosed within the first year after the completion of the treatment, between one and 11 months.

Discussion

It goes without saying that the HER 2 overexpression is a clear indication of aggressivity, even in the T1N0M0 subgroup of patients, compared with their HER 2 negative counterparts, because, even though our study did not make a direct subgroups comparison, we can take account of historical controls of this disease.



Rodrigo Kraft Rovere, MD

Department of Medical Oncology

Santo Antonio Hospital

Santa Catarina, Blumenau

Brazil

e-mail: rodrigovere@hotmail.com

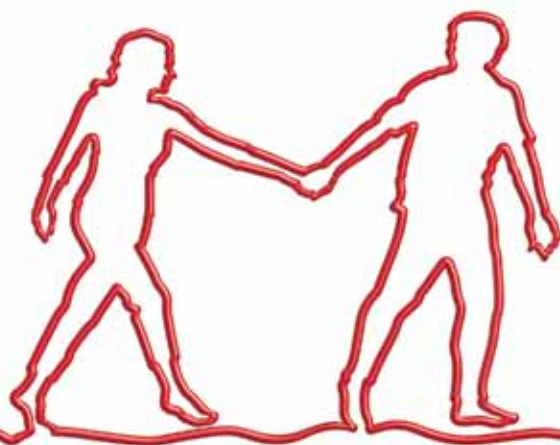
It's important to pinpoint that, due to the small number of subjects, definitive conclusions cannot be taken, but a good amount of evidence is produced, which should be sought in the future with possibly multicentric bigger trials.

In the absence of prospective randomised trials, it's hard to advocate the unrestricted use of trastuzumab in this setting of patients, even though that, given the nature of the disease, in our opinion it's urgently needed an adjuvant study in the subcentimetric group of patients, because of their high probability of benefit with trastuzumab.

Reference

1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659–1672.
2. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673–1684.
3. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5700–5706.

A 3D ribbon diagram of a protein structure, colored red, set against a blue background. The protein is a complex, multi-domain molecule with numerous loops and turns, suggesting a highly flexible or dynamic structure. The ribbon representation highlights the continuous nature of the polypeptide chain.



Přesně zacílená inhibice VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) prokazatelně prodlužuje přežití nemocných u řady nádorových onemocnění.

**AVASTIN JE MOŽNÉ PODÁVAT V KOMPLEXNÍCH ONKOLOGICKÝCH CENTRECH.
JEJICH SÍŤ JE POPSÁNA NA WWW.ONCONET.CZ**

AVASTIN
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

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 je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin v kombinaci s kapecitabinem je indikován u první linii léčby nemocných s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Nemocní, kteří byli v posledních 12 měsících léčení režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. Avastin přidán 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 glazličových buněk. Avastin v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován jako léčba první linie u nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. **Upozor-**

nění: Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním žánělivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (možné komplikace při hojení ran), s nekrotizovanou hypertenzi (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 antikoagulancí k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jevíly jako závažné) byly nalezeny při užití v neregistrovaném nitrooční podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky zadaném rozsahu farmakokinetu 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismy, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nauzea a jinak nespecifikované bolesti. **Dávování a způsob podání** – Obecná doporučení: První dávka Avasti-

nu 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 jakkoliv v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávána nebo míchána 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 koncentraci pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C–8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 27. 7. 2011. **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/>.

Nový způsob smýšlení o rakovině (Poznámky k ESMO 2011)

Prošvic P.^{1,2}, Prošvicová J.³

¹ Oddělení klinické onkologie, Oblastní nemocnice Náchod a. s.

² Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Náchod a. s.

³ Klinika onkologie a radioterapie, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice UK, Hradec Králové

V éře personalizované medicíny, v době boomu inhibitorů jednotlivých genových mutací a v době, kdy sekvenování DNA se stává v diagnostice nádorů denním chlebem, prezentoval profesor T. W. Mak z kanadského Ontario Cancer Institute na ESMO 2011 konaném ve švédském Stockholmu poněkud neotřelý pohled na rakovinu. Ve své přednášce nazvané *Metabolismus a rakovina* (Metabolism and Cancer) [1] nazval rakovinu nemocí metabolismu. V sekci o personalizované medicíně, kde se přednášky předháněly v definování jednotlivých genových mutací se závěrem „náš onkogen se jeví jako ideální cíl protinádorové terapie, je však na tomto poli potřeba dalšího výzkumu“, přinesl pohled z druhé strany poeticky nazvaný „down the waterfall“. Co je pod tím vodopádem mutací? Je to tkáň se změněným metabolismem, která respiraci kyslíku nahradila fermentací cukrů. Mutace ve svých důsledcích vedou ke změně metabolismu buňky obecně ve všech typech nádorů.

K 24. září 2011 je známo téměř 200 000 mutací (amplifikací, translokací, delecí) na 20 000 genů přítomných u nádorových onemocnění, z nichž asi 10 je označováno za „driver mutace“ (src, ras, raf, myc, abl, akt, Neu, alk, RTKs, ...), čili takové, které jsou dostatečné ke spuštění nádorového procesu, dále pak stovky tisíc „passengerových mutací“, které se podílejí na tom, co nejsme schopni mutačním inhibitorem podchytit, event. se podílejí na pozdějším vzniku lékové rezistence. Od časného přes pozdní až po

chemorezistentní nádorové onemocnění dochází ke kumulaci mutací, které poskytují nádorové tkáni klonální selektivní výhodu. Mutační změny navíc nejsou nahodilé. Když k tomu přičteme epigenetické změny a intra/inter tumorovou heterogenitu, je jasné, že všechny mutace nemohou být nikdy terapeuticky zacíleny a lékový inhibitor jedné mutace nemůže vést k vyléčení nádorového onemocnění.

Nádorová tkáň ke své proliferaci potřebuje oproti normální tkáni asi 1,4krát větší zásoby ATP, prekursorů makromolekul odpovídající asi trojnásobné biosyntéze, ale předně má asi 20násobně zvýšený obrát redoxních dějů, a tedy mnohonásobně vyšší potřebu pyruvát-kinázy a NADPH, který neutralizuje reaktivní kyslík vznikající při oxidačním stresu. NADPH je nejen jedním z hlavních kofaktorů biosyntetických reakcí, ale také esenciální cesta obrany buňky vůči oxidativnímu stresu. Způsoby zisku NADPH jsou v zásadě tři: pentózo-fosfátový cyklus, konverze kyseliny jablečné na pyruvát a dehydrogenace isocitrátu na alfa-ketoglutanát.

Metabolické změny, ke kterým v nádorové tkáni dochází, tzv. metabolická transformace, mají charakteristický profil, který je ve výsledku stejný pro všechny aktuálně sledované deregulované dráhy (RTK, STAT, Hedgehog, integrin, src, PTEN, PI3K, AKT, RAS, RAF, MEK, ERK, Wnt/Notch, Fas, VEGF, JNK, ...). Redoxní děje, jejichž kofaktorem je isocitrát dehydrogenáza (IDH 1,2), se podílejí na metabolické transformaci tkáně v řadě



MUDr. Petr Prošvic

Oddělení klinické onkologie
Oblastní nemocnice Náchod a. s.
Purkyňova 446
547 69 Náchod
e-mail: prosvicpetr@hotmail.com

typů nádorů. Jsou zkoumány u akutní myeloidní leukemie a sekundárních glioblastomů [2]. Nabízejí se tedy metabolické cíle pro cílenou terapii, která by mohla být společná pro řadu nádorů. Kromě zmíněné mutace IDH 1,2 jsou podobné práce s knock-outovanými geny CPT1 a DJ1. CPT1 je gen podílející se na metabolismu mastných kyselin, ovšem i na rezistenci k mTOR inhibitorům. DJ1 se podílí na zvládání oxidativního stresu, a je to tudíž metabolická cesta zodpovědná za rekurenci a relapsy u karcinomů plic, jícnu, ovarií a dalších gynekologických nádorů. Nádory myši knock-outovaných pro tyto geny podléhaly apoptóze.

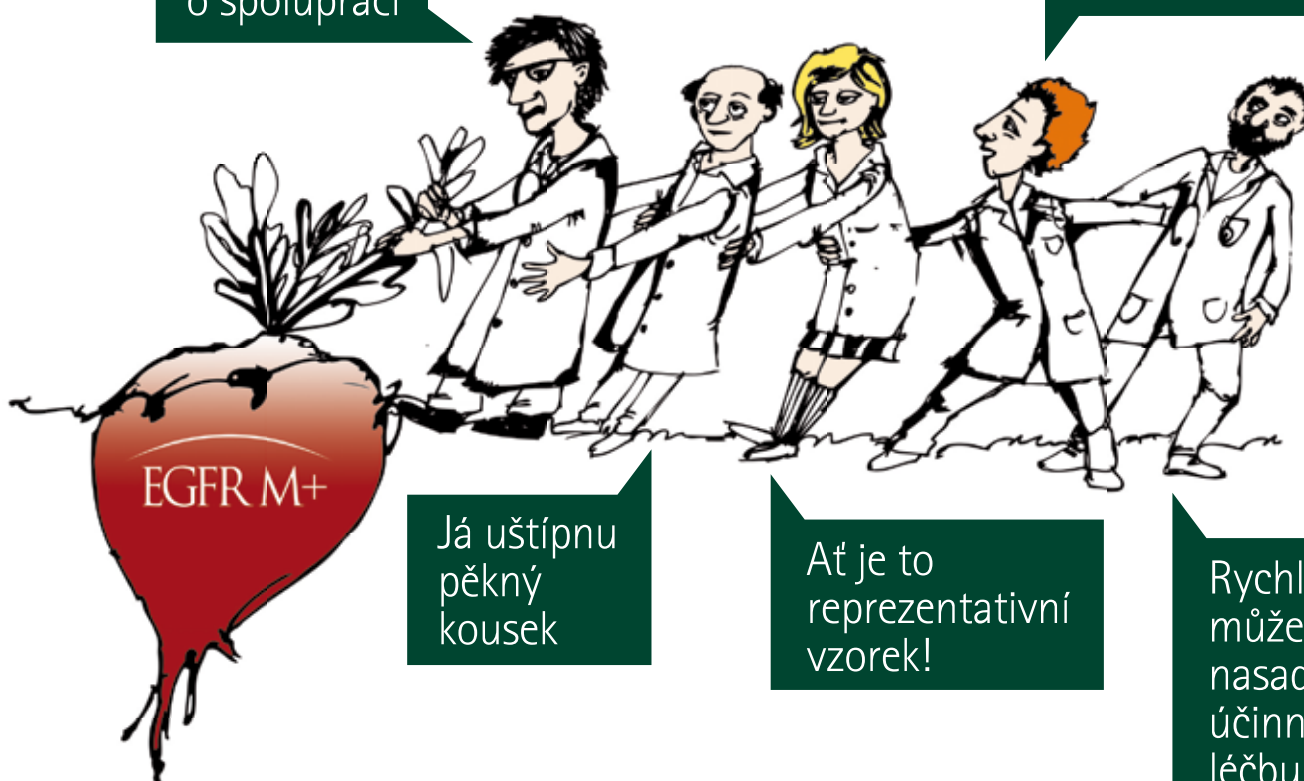
Profesor T. W. Mak zakončil přednášku působivým přáním „Conquer the cancer in a lifetime“ a vyjádřil své přesvědčení, že alespoň ti mladší posluchači jeho přednášky ve svém životě „dobyť rakovinu“ zaznamenají.

Literatura:

1. Mak WT. Metabolism and Cancer. ESMO 2011, Abstract Book S3.
2. Gross S, Mak WT, Dang L. Cancer associated metabolite 2-hydroxyglutarate accumulates in acute myelogenous leukemia with isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations. J Exp Med 2010: 339–344.

Prosím Vás
o spolupráci

Prosím o dostatek
kvalitní DNA!



Já uštípnu
pěkný
kousek

Ať je to
reprezentativní
vzorek!

Rychle, ať
můžeme
nasadit
účinnou
léčbu

Rychlost a kvalitní spolupráce dává šanci

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 250mg tableta jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí a adolescentů hodnocena. **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*:** 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. Byly hlášeny jednotlivé případy GIT perforace u pacientů s existujícími rizikovými faktory. IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **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. **Těhotenství a kojení*:** Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. 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. **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/1/09/526/001-2. **Datum revize textu:** 30.11.2010. **Referenční číslo dokumentu:** 30112010API. Registrovaná ochranná známka IRESSA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2010. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. 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

* Všímněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku

Reference: 1. Mok TS et al. New Engl J Med 2009; 361(10): 947–957. 2. Maemondo M et al. N Engl J Med 2010; 362: 2380–2388. 3. Mitsudomi T et al. Lancet Oncol 2010; 11: 121–128.

EGFR M+ pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor

AstraZeneca
ONCOLOGY

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti ČLS JEP dne 18. 10. 2011 ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Cwiertka, Dušek, Fínek, Kolářová, Melichar, Petráková, Petruželka, Prausová, Ryška, Tesařová

Omluveni: Vyzula, Žaloudík

Schůzi zahájil prof. Vorlíček a přivítal všechny přítomné.

1. Členy výboru ČOS uvítal na půdě FTN ředitel hostitelského ZZ MUDr. Karel Filip, Ph.D., MBA. Ve své řeči pohovořil o obtížnosti onkologické problematiky a sdělil, že si velice váží aktivit České onkologické společnosti.
2. Prof. Vorlíček provedl kontrolu zápisu z minulé schůze.
3. Byla zahájena diskuze na téma **postgraduální vzdělávání** (Tesařová, Melichar, Petruželka, Vorlíček, Prausová, Fínek a další). Postgraduální vzdělávání bude nejspíše na bedrech fakult. Navrhovány různé moduly školení. Je třeba mít na paměti především prospěch frekventanta. Školící akce musí být odborně přínosné a co nejméně finančně zatěžující. Frekventanti mají být kvalitně vzděláni, je třeba jim nabídnout novinky a znalosti, které nejsou běžně dostupné v české literatuře. Každý z výboru ČOS si ujasní své mínění a příště se bude v diskusi pokračovat. Každý napíše svůj názor na konání kurzů, na jejich náplň a délku.
4. **Cena předsednictva ČLS JEP** byla udělena těmto monografiím: Češka R., Tesař V., Dítě P., Šulc T.: Interna. Ehrmann J., Hůlek P. a kol.: Hepatologie. Klener P., Klener P. jr.: Nová protinádorová léčiva a léčebná strategie v onkologii. Předsednictvo ČLS JEP neocenilo námi navrhovanou práci dr. Siráka.
5. Prim. dr. Stáhalová (ÚRO,FNB) písemně požádala o schválení a projednání možnosti **sdílení kódu 51395** (odbornost 501) pro odbornost 402, 403. Výbor ČOS s touto iniciativou souhlasí. Veškeré agendy a praktického projednávání se ujme prim. MUDr. Prausová.
6. Vědeckou radou 1. LF UK prošla úspěšně žádost o **zřízení nové Onkologické kliniky 1. LF** ve Fakultní Thomayerově nemocnici. Současně bylo zřízeno i Klinické onkologické pracoviště v ÚVN (doplňuje prof. Petruželka). Výbor ČOS bere tyto skutečnosti na vědomí.
7. Jako host byl pozván na výborovou schůzi ČOS prof. MUDr. Alexi Šedo, DrSc. (doprovázený dvěma dalšími kolegy – dr. Šetlíkem a dr. Šroubkem, neurochirurgie z Nemocnice Na Homolce), který vystoupil s návrhem na zřízení **neuroonkologické sekce ČOS**. O práci v sekci zřejmě mají zájem nejen neurologové a neurochirurgové, ale i experimentální pracovníci. Sekce má ambici reprezentovat klinické a biomedicínské disciplíny podílející se na diagnostice, léčbě a studiu nádorových onemocnění nervového systému. Členové výboru ČOS iniciativu v podstatě vítají. Podle platných pravidel je však třeba, aby zájemci o práci v sekci byli členy ČOS a měli své webové stránky na Linkosu. Navrhovatelé souhlasí a po upřesnění cílů a vzniklém členství bude tento problém znovu na pořadu jednání výboru ČOS.
8. Rozvinula se debata o práci jednotlivých sekcí. Ne všechny mají ilustrativní sdělení na Linkos. Je třeba práci sekcí prověřit. Tématu se budeme ještě v příštích schůzích věnovat.
9. Prof. Abrahámová přečetla dopis prof. Žaloudíka, ve kterém se sděluje, že se podařilo uspořádat tzv. primární atestaci, následnou instalaci certifikovaného kurzu, resp. nastavbovou atestaci v oboru onkochirurgie v IPVZ. Členové výboru ČOS iniciativu vítají a těší se na absolventy kvalifikované v onkochirurgii jakožto dosud chybějící plně erudované členy multidisciplinárních týmů. Dopis prof. Žaloudíka je přílohou zápisu – viz http://www.linkos.cz/files/pro_odborniky/o-cos/zapisy/dopis-prof-Zaloudika-atestate-onkochirurgie.pdf.
10. Diskutován návrh prof. Babjuka na **odbornou atestaci z onkourologie** (prof. Melichar). Členové výboru ČOS by uvítali atestaci v onkologii v podobném duchu jako u atestace onkochirurgické. Členové výboru se jednoznačně vyslovili proti náplni a kompetencím budoucího frekventanta v oblasti farmakoterapie nádorových onemocnění. Školení nemůže nahradit interní erudici, esenciálně potřebnou k farmakoterapii zhoubných nádorů. Kurz požadující 20 aplikací farmakoterapie nemůže dát frekventantovi dostatečné znalosti ani praktickou erudici k tomu, aby mohl samostatně podávat systémovou léčbu. Běžný klinický onkolog provede srovnatelný počet aplikací za ½–1 pracovní den. V léčbě urogenitálních nádorů se přitom používá celé rozsáhlé spektrum režimů, které zahrnuje velkou část běžně používaných protinádorových léčiv. V systémové léčbě urogenitálních nádorů se tedy nejedná o úzký výběr režimů, který by bylo možno obsáhnout v krátkém kurzu. Správná indikace medikamentózní léčby a zvládnutí běžných i neobvyklých vedlejších účinků jsou bez předchozí interní erudice nemožné. V klinické i radiační onkologii je interní kmen striktně požadován. Pojetí uroonkologa, tak, jak je představeno v návrhu, představuje v podstatě negaci multidisciplinárního a týmového přístupu v léčbě urogenitálních nádorů a nelze s ním souhlasit.

11. Diskutována nedůslednost SÚKLu při umožňování klinických studií s onkologickými léčivými na pracovištích, která nejsou KOC. Tento problém je třeba projednat s plátcí péče i se SÚKLe. Ředitel SÚKL dr. Beneš bude pozván na příští schůzi výboru ČOS 4. 11. 2011 v Brně.
12. Dne 2. 11. 2011 ve 14.30 proběhne hodinová videokonference, která se bude týkat výše uvedeného tématu.
13. Doc. Dušek a prof. Abrahámová předložili výboru k projednání **analýzu nákladovosti validace a správy dat NOR**. Audit vznikl na základě parametrické analýzy nákladů na všech regionálních i okresních pracovištích správy dat NOR; analýzu provedli ve spolupráci s Radou NOR Institut biostatistiky a analýz MU v Brně. Bylo zdůrazněno, že mapované náklady se týkají validace a zpětné kontroly dat NOR, nikoli samotného hlášení. Samotné hlášení o zhoubném novotvaru je ze zákona povinné a nikdy v historii NOR nebylo odměňováno. Audit nákladů prokázal, že územní správa dat NOR potřebuje ročně cca 25–26 mil. Kč, což v přepočtu činí 1 pracovní úvazek na zpracování 1 000 hlášení při nákladovosti 340 Kč na 1 hlášení. Zpráva byla předložena s tím, že po jejím schválení Výborem ČOS a Radou NOR bude postoupena vedení MZ ČR k nalezení systémového řešení pro krytí těchto nezbytných nákladů. Výbor ČOS zprávu schvaluje a souhlasí s navrženým postupem dalších jednání.
14. Prof. Abrahámová informuje o **financování NOR**. Na letošek bude poskytnuto pouze 5 mil. Kč. Rok 2010 byl uzavřen na stejné částce. Toto rozhodnutí MZ ČR je konečné. Dopis pí Synkové z MZ ČR a finanční rozdělovník podle jednotlivých krajů je přílohou tohoto zápisu – viz http://www.linkos.cz/files/pro_odborniky/o-cos/zapisky/Rozdeleni_dotaci_NOR__2011.pdf. Jednotliví vedoucí KOC již byli informováni. (*techn. pozn.: tento bod byl po schůzi výboru doplněn – viz níže pod zápisem)
15. Doc. Tesařová a prof. Melichar zjistí možnosti konání EACR v Praze a zjistí, zda by byla šance na toto konání a za jakých podmínek.
16. Znovu otevřena otázka cestovně **studijních grantů pro mladé onkology** (doc. Tesařová). Členové výboru ČOS souhlasí, aby byl vytvořen zdroj pro tyto granty, a to pro využití mladými onkology do 40 let, kteří pracují mimo KOC.
17. Pracovní skupina pro výživu předložila **Doporučené postupy nutriční léčby** u pacientů v onkologické paliativní péči. Členové oceňují tuto iniciativu, jsou si vědomi důležitosti nutriční podpory v onkologii a předložený návrh berou na vědomí.
18. Členové hovořili o nedostatečné zdravotnické vzdělanosti některých novinářů. V minulosti byly opakovaně organizovány odborné **onkologické semináře pro žurnalisty**, které byly kladně hodnoceny. Bylo by dobré tyto aktivity znovu podpořit (plán rozmyslí doc. Fínek).
19. V průběhu jednání byla nadnesena otázka **dostupnosti dat registrů ČOS** pro analýzy a publikace. Data registrů ČOS jsou dostupná všem zadávajícím pracovištím, resp. jejich přednostům a akademickým pracovníkům. Každé pracoviště má plné právo jakkoli nakládat se svými záznamy, plošné analýzy musí být oznámeny, podloženy scénářem a schváleny Radou registrů, kterou vede prof. Vyzula. Schválená pravidla jsou takto platná již několik let a jsou dostupná na adrese klinicke-registry/pravidla-pro-vyuziti-dat-z-registru-pod-zastitou-vyboru-cos/.
20. Dr. Svoboda, náš zástupce v ESMO, jedná o možnostech fellowshipů. Je třeba podporovat členství v ESMO u mladých onkologů.
21. Noví členové: Nohejlová-Medková Anna – FTN Praha, Kynkorová Hana – KOC Liberec, Cypro Petr – Amgen s.r.o. Praha, Venclíček Ondřej – FN Brno, Šatánková Monika – FN Brno.
22. ČOS poskytuje záštitu pro tyto akce:
 - Onkologie v gynekologii a mamologii v Brně
 - Konference SROBF v Hradci Králové
 - Imunoterapeutické sympozium zaštitěné společností Bristol
23. Příští schůze výboru ČOS bude 4. 11. 2011 v 9.30 hod. v Brně (MOÚ). V 11 hod. bude následovat Onkofórum.

Praha 18. 10. 2011
Zapsala: J. Abrahámová

***dodatek k bodu 15 NOR:**

Po zveřejnění zápisu prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., sděluje, že MZ ČR se rozhodlo dát jako příspěvek na NOR dvojnásobek slíbené částky, tj. místo 5 mil. Kč dá MZ 10 mil. Kč. Znamená to, že původně sdělenou částku, která každému KOC a jeho NOR náleží, je třeba zdvojnásobit. Problém byl již diskutován na Radě NOR. Jedná se o stejnou částku, jakou jsme obdrželi v roce 2009. Co bude v následujícím roce, není známo.

Zápis videokonference a schůze výboru České onkologické společnosti dne 4. 11. 2011 na MOÚ v Brně

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Cwiertka, Dušek, Fínek, Kolářová, Melichar, Prausová, Ryška, Tesařová, Vyzula

Omluveni: Petrůvková, Petruželka, Žaloudík

1. Proběhla diskuze o postgraduálním vzdělávání. Prof. Vyzula informoval o videokonferenci garantů postgraduálního vzdělávání **specializační oborové rady (SOR)**. Předsedou SOR byl na dobu jednoho roku zvolen prof. Petruželka, místopředsedou prof. Vyzula. Konání atestace z klinické onkologie bylo určeno na **červen 2012 v Praze** a v **prosinci 2012 v Brně**. Na členy atestační komise byli navrženi garanti oboru za jednotlivé lékařské fakulty. Byla diskutována také otázka povinného kurzu, většina diskutujících se vyslovila pro povinný kurz.
2. Byla diskutována otázka systémové protinádorové léčby prováděné specialisty jiných oborů. Tento přístup by byl popřením multidisciplinární spolupráce v onkologii. Klinická onkologie je interní obor a farmakoterapii nádorových onemocnění musí provádět lékaři s interní erudicí. Doc. Fínek navrhl k diskusi možnost další specializace v oblasti cílené léčby, například formou certifikovaného kurzu. Členové výboru se shodli, že tento postup by mohl vést ke zkvalitnění léčby vysoce inovativními léky. Prof. Vyzula tento názor nesdílí.
3. Byla diskutována otázka **seminářů pro žurnalisty**. Členové výboru se shodli na užitečnosti této akce.
4. Prof. Vorlíček informoval o úspěšném jednání prof. Abrahámové stran financování NOR. Byla diskutována otázka dalšího **financování NOR**. Doc. Fínek navrhl vytvoření nadačního fondu, který by podpořil další provoz NOR, zejména na pracovištích, kde není financování zajištěno z veřejných zdrojů.

Pokračování schůze výboru České onkologické společnosti 4. 11. 2011 na MOÚ:

- Prof. Vyzula informoval o **problematicke registrů** (požadavku sponzorů registrů na omezené výstupy). Členové výboru souhlasí s tím, aby data z registrů byla k dispozici jak farmaceutickým společnostem, které provoz těchto registrů podporují (pro jejich vlastní přípravky, nikoliv pro přípravky konkurence), tak i SÚKL.
- Doc. Dušek: Otázka **dostupnosti dat** různým subjektům byla dále upřesněna v materiálu ČOS, který využití dat z registrů popisuje. Není problém poskytovat třetím stranám, včetně sponzorům, autorizované zprávy, se kterými bude nakládáno jako s uceleným autorským dílem. Aby nebylo publikování zpráv brzděno režimem běžných časopisů, lze využít webový reporting a elektronické zprávy. Nebude přijatelné předávání primárních dat z jednotlivých center a rovněž jakékoli přímočaré srovnávání léčivých přípravků.
- Doc. Dušek: **Studie OECD** mezinárodně srovnávající úroveň a kvalitu různých segmentů péče je před vydáním, podle zpráv ze zahraničí bude vydána v listopadu 2011. S ÚZIS ČR je dohodnuto vydání společné tiskové zprávy s ČOS, která vysvětlí výsledná data v kontextu českého zdravotnictví. Panel OECD poskytne k vydání této národní tiskové zprávy určitý časový prostor.
- Členové výboru diskutovali s prezidentem Svazu pojišťoven, ředitelem Zdravotní pojišťovny Ministerstva vnitra ČR Ing. Jaromírem Gajdáčkem, Ph.D., MBA.
 - Prof. Ryška vznesl dotaz zaměřený na financování prediktivní diagnostiky. Dosud byly tyto výkony placeny výkonově, hrozí nebezpečí, že tyto výkony budou hrazeny jen paušálem, což by vzhledem k dynamickému vývoji ohrozilo provádění těchto výkonů.
 - Ing. Gajdáček informoval o plánech na zrušení a znovu navázání smluvních vztahů, slíbil, že pojišťovny v tomto budou vstřícné.
 - Prof. Abrahámová vznesla dotaz spojený s financováním NOR se zaměřením na kontrolní funkci pojišťovny.
 - Prof. Melichar se zeptal na respektování sítě KOC při uzavírání nových smluvních vztahů.
 - Doc. Dušek informoval o možnostech sledování frekvence výkonů ve spolupráci s Národním referenčním centrem – NRC.
 - Prof. Abrahámová hovořila o indukovaných výdajích pacientů v KOC. Byl opět diskutován koncept toku peněz za pacientem.
 - Diskutována byla i problematika dopravy a lázeňské léčby. Členové výboru se shodli, že lázeňská léčba v oblasti klinické onkologie nemá zásadní význam pro prognózu onemocnění. Rovněž vynakládání prostředků na zdravotní dopravu je mnohdy neindikované. V těchto oblastech je možná určitá úspora prostředků, které pak chybí pro nejnákladnější léčbu v KOC.

Zapsal: prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

PRO PACIENTY SE SARKOMEM MĚKKÝCH TKÁNÍ

Yondelis
trabectedin

Od 1. 12. 2010 opět hrazený v indikaci STS***

NADĚJE NA PRODLOUŽENÍ DÉLKY ŽIVOTA

- ZDOVNÁSObUJE DOBU PŘEŽITÍ*
- ZTROJNÁSObUJE JEDNOROČNÍ PŘEŽITÍ*



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: YONDELIS® (TRABECTEDIN)

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Yondelis® 0,25mg nebo Yondelis® 1mg prášek pro přípravu koncentráту pro přípravu infuzního roztoku. **SLOŽENÍ:** Jedna injekční lahvička obsahuje 0,25mg nebo 1mg trabectedinu. 1ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 0,05mg trabectedinu. **INDIKACE**:** Yondelis® je indikován k léčbě pacientů s pokročilým sarkomem měkké tkáně (SMT) poté, co léčba antracykliny a ifosfamidem s elhala, nebo pacientů, u nichž léčba těmito přípravky není vhodná. Yondelis® v kombinaci s pegylovaným liposomálním doxorubicinem (PLD) je indikován k léčbě pacientek s relabujícím ovarialním karcinomem citlivým na platinu (ROK). **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ**:** Yondelis® musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním chemoterapie. Pro léčbu sarkomu měkkých tkání je doporučená dávka 1,5 mg/m² plochy povrchu těla, podává se jako intravenózní infuze po dobu 24 hodin s třítydenním intervalem mezi cykly. Yondelis se pro léčbu ovarialního karcinomu podává každé tři týdny jako 3hodinová infuze v dávce 1,1 mg/m² bezprostředně po PLD 30 mg/m². Pro minimalizaci rizika reakcí na infuzi PLD se úvodní dávka podává rychlostí nejvýše 1 mg/min. Pokud nebude pozorována žádná reakce na infuzi, následně infuze PLD mohou být podávány po dobu 1 hodiny (jako jednodinové infuze). Důrazně se doporučuje podávání centrálním žilním katétre. Všem pacientům musí být 30 minut před podáním PLD (v případě kombinované léčby) nebo přípravku Yondelis® (podávaného v monoterapii) podány kortikosteroidy, např. 20mg dexamethazonu intravenózně, nejen jako antiemetická profylaxe, ale zdá se, že jeho podání má i hepatoprotektivní účinky. Další antiemetika lze podávat podle potřeby. Pro povolení léčby přípravkem Yondelis® se vyžadují následující kritéria: absolutní počet neutrofilů (ANC) ≥ 1500/mm³; počet krevních destiček ≥ 100000/mm³; bilirubin ≤ horní mez normálu (ULN); alkalická fosfatáza ≤ 2,5 x ULN (jestliže by zvýšení mohlo mít kostní původ, zvažte jaterní izoenzymy Snukleotidázu nebo GGT); albumin ≥ 25 g/l; ALT a AST ≤ 2,5 x ULN; clearance kreatininu ≥ 30 ml/min (monoterapie), sérový kreatinin ≤ 1,5 mg/dl (≤ 132,6 μmol/l) nebo clearance kreatininu ≥ 60 ml/min (kombinovaná terapie); CPK ≤ 2,5 x ULN; hemoglobin ≥ 9 g/dl. Výše uvedené parametry by měly být pravidelně sledovány během léčby. Detailní léčebný protokol a pravidla pro úpravu nebo odložení léčby v případě neobvyklých výsledků laboratorních testů jsou uvedeny v úplné informaci o přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hyperenzitivita na trabectedin nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, souběžná závažná nebo nekontrolovaná infekce, kojení, kombinace s vakcínou proti žluté zimnici. **UPOZORNĚNÍ**:** Pro zahájení léčby přípravkem Yondelis® musí pacienti splňovat specifická kritéria pro parametry jaterních funkcí. Pacienti s klinicky významnými onemocněními jater, například aktivní chronickou hepatitidou, musí být pečlivě sledováni a dávka se musí v případě potřeby upravit. Pacienti se zvýšeným bilirubinem nesmí být trabectedinem léčeni. Jestliže se podávají souběžně s trabectedinem léčivé přípravky spojené s hepatotoxicitou, je nutné postupovat opatrně. Trabectedin nesmí být souběžně užíván s alkoholem. Je třeba postupovat opatrně v případě poruchy funkce ledvin. Před léčbou a během ní se musí sledovat clearance kreatininu. Monoterapie přípravkem Yondelis® se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min a přípravkem Yondelis® v rámci kombinované léčby se nesmí podávat pacientům s clearance kreatininu < 60 ml/min. Velmi často byla hlášena v souvislosti s léčbou přípravkem Yondelis® neutropenie a trombocytopenie 3. nebo 4. stupně. Před léčbou, poté týdně během prvních dvou cyklů a pak jednou mezi cykly musí být stanoven úplný krevní obraz včetně diferenciálního obrazu a počtu krevních destiček. Pacienti, u nichž se objeví horečka, by měli neprodleně vyhledat

lékařskou pomoc a je zapotřebí okamžitě zahájit podpůrnou terapii. Všem pacientům musí být podávána antiemetická profylaxe s kortikosteroidy, např. dexamethasonem. Trabectedin nesmí užívat pacienti s CPK > 2,5ULN. Jestliže se podávají souběžně s trabectedinem léčivé přípravky spojené s raddomolyzou (např. statiny), je nutné postupovat opatrně. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání trabectedinu se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Kombinace trabectedinu s fenytoinem nebo živými oslabenými vakcínami se nedoporučuje a je specificky kontraindikována u vakcín proti žluté zimnici. Důrazně se doporučuje používat centrální žilní přístup. Když se trabectedin podává periferním žilním katétre, může u pacientů dojít k rozvoji potenciálně těžké reakci v místě vpichu. Muži a ženy v plodném věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci. **INTERAKCE:** Následující látky mohou být v interakci s trabectedinem (viz úplná informace o přípravku): ketoconazole, fluconazole, ritonavir, clarithromycin, rifampicin, phenobarbital, třezalka tečkovaná, alkohol, cyclosporine a verapamil. **VEDLEJŠÍ ÚČINKY**:** Většina pacientů zaznamenala nežádoucí účinky nějakého stupně (91 % při monoterapii a 99 % při kombinované terapii), a méně než třetina 3. nebo 4. stupně (10 % při monoterapii a 25 % při kombinované terapii). Smrtelné nežádoucí účinky se vyskytly u 1,9 % pacientů v režimu monoterapie a 0,9 % pacientů v režimu kombinované léčby. Jako časté a velmi časté nežádoucí účinky byly zaznamenány: zvýšená hladina CPK v krvi; zvýšená hladina kreatininu v krvi; pokles albuminu v krvi; snížená tělesná hmotnost; neutropenie; trombocytopenie; anémie, leukopenie; febrilní neutropenie; bolesti hlavy; periferní senzická neuropatie, dysgezie, závrte, parestázie; dyspnoe; kašel; zvracení; nauzea; zácpa; průjem; stomatitida; bolest v krápní břišní, dyspepsie, bolest v horní části krápní břišní; alopecie; myalgie, artralgie, bolest zad; anorexie; dehydratace, snížená chuť k jídlu, hypokalcémie; infekce; hypotenze, návaly horka/zrudnutí; únava; astenie; pyrexie, edém, periferní edém, reakce v místě vpichu; hyperbilirubinémie; zvýšená hladina ALT/AST; zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi; zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy; nespavost. Během průzkumu po uvedení na trh bylo hlášeno několik případů extravazace trabectedinu s následnou nekrotizací tkání vyžadující odstranění neživé tkáně. Podrobné četnosti a závažnosti nežádoucích účinků naleznete v úplné informaci o přípravku. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2 °C a 8 °C). **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Pharma Mar, S.A., Avda. de los Reyes 1, Polígono Industrial La Mina, 28770 Colmenar Viejo (Madrid), Španělsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/07/417/001, EU/1/07/417/002. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**:** ŘÍJEN 2011.

Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku. Výdej pouze na lékařský předpis. Další informace o přípravku naleznete na adrese: Swedish Orphan Biovitrum s.r.o., Karla Engliš 2, 150 00 Praha 5. tel: +420 257 222 034, fax: +420 257 222 036, email: mail.cz@sobi.com. www.sobi.com. **DATUM PŘÍPRAVY:** únor 2011.

* Srovnání s publikovanými daty.

** Visměňte si změny v informacích o léčivém přípravku.

*** Úhrada pro inovativní preparát stanovena na 12 měsíců.

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. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
† doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., Brno
prof. MUDr. Ľuboš 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

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapešť
prof. Jan Klusterský, Brusel

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2011

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a.s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5–Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Jana Lounová, e-mail: jana.lounova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Miroslav Chudík. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2011 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: Pavla Hrabcová, e-mail: pavla.hrabcova@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Dana Stripaiová, e-mail: dana.stripaiova@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.

Zoladex[®]

goserelin

SafeSystem[®]



AstraZeneca 
Oncology

Bližší informace 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

PZOL0116CZ112011

Pro ženy s HER2 pozitivním časným i metastatickým karcinomem prsu je Herceptin® základem péče

1/ Herceptin dává ženám s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu nejlepší šance na vyléčení

2/ Herceptin prodlužuje přežití napříč všemi stádii HER2 pozitivního metastatického karcinomu prsu.

3/ Herceptin změnil prognózu žen s HER2 pozitivním karcinomem prsu



Herceptin®
trastuzumab

Precision • Power • Promise

HERCEPTIN® 150 mg Základní informace o přípravku

• **Účinná látka:** trastuzumabum • **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; **c)** v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **d)** v kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Herceptin je indikován u pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu: **a)** po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní); **b)** po adjuvantní chemoterapii s doxorubicinem a cyklofosfamidem v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem; **c)** v kombinaci s adjuvantní chemoterapií obsahující docetaxel a karboplatinu. Herceptin v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofageálního 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 součas-

ném 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 četnějšími 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 případy 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:** Dle SPC. • **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:** 20. 4. 2011



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