

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Význam standardizace v hodnocení populačního přežití onkologických pacientů v ČR – metodický koncept a výsledky analýzy dat Národního onkologického registru

Lobulární karcinom prsu u muže – kazuistika a přehled literatury

Další postupný ústup od axilární disekce u časného karcinomu prsu





Votrient[®]

pazopanib

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



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

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

ZKŘÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

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

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

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

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

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



členská
společnost

aifp

Asociace inovativního
farmaceutického průmyslu

Editorial

Vážení čtenáři, těší nás, že jste si opět otevřeli Klinickou onkologii, časopis, který již 27 let zveřejňuje odborné články s onkologickou problematikou, a to především od českých a slovenských autorů. Naše průzkumy a analýzy ukazují, že Klinická onkologie stále patří k nejčtenějším a nejoblíbenějším domácím odborným časopisům mezi českými a slovenskými onkology a radio-terapeuty. **V roce 2013 již podruhé v historii časopisu přesáhl počet publikovaných příspěvků číslo 100 a celkový rozsah stran činil přes 500**, a to i přesto, že ve srovnání s rokem 2012 vyšlo o jedno supplementum méně! Se zvyšujícím se počtem publikovaných příspěvků přitom neklesá jejich kvalita, ba naopak, **jak dokazuje rostoucí index SJR** (SCImago Journal Rank), generovaný bibliografickou databází Scopus, **který reflektuje kvalitu a reputaci daného odborného periodika**. Z poslední hodnoty indexu publikované v dubnu 2014 je zřejmé, že Klinická onkologie si v tomto měřítku kvality stojí lépe než Časopis lékařů českých, Rozhledy v chirurgii nebo Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie a Česká gynekologie. Časopisy, jako jsou Onkologie, Postgraduální medicína nebo Farmakoterapie, v uvedené renomované databázi Scopus nejsou indexovány buď

vůbec, nebo tak krátce, že jejich index SJR nebyl dosud stanoven. Každoročně vám v tomto úvodníku přinášíme také informace o návštěvnosti internetových stránek časopisu na serveru www.linkos.cz a o počtu stažených článků. **V roce 2013 si celkem 45 327 návštěvníků zobrazilo publikované články a 3 908 si článek z internetových stránek stáhlo v souboru pdf**. Poslední uvedený údaj přitom nezahrnuje poslední číslo časopisu, neboť plné texty článků jsou k dispozici až s dvouměsíčním odstupem.

Klinická onkologie je oficiálním časopisem jak **České onkologické společnosti ČLS JEP**, tak **Slovenskej onkologickej spoločnosti**. Od autorů ze Slovenska bylo v roce 2013 publikováno celkem 8 příspěvků. Stejně tak jsme si již zvykli, že od zařazení časopisu do renomované světové bibliografické databáze **MEDLINE/PubMed** narůstá i počet publikací od autorských týmů ze zahraničí mimo Slovensko. Časopis Klinická onkologie již druhým rokem uděluje **ceny za nejlepší publikace**. Ceny za nejlepší původní práci, přehledovou práci a kazuistiku v roce 2013 budou vyhlášeny a předány na Brněnských onkologických dnech.

Hlavní prioritou redakční rady je **udržení vysoké kvality časopisu**. Pro rok 2014 jsme si jako hlavní cíl stanovili pro-

pojení elektronických souborů článků (pdf) s databází PubMed, odčehož si slibujeme další zvýšení citovanosti publikací z Klinické onkologie. V roce 2015 bychom pak rádi **požádali o evaluaci časopisu za účelem získání Impact Factoru (IF)**. V této věci však musíme apelovat hlavně na vás, čtenáře a potenciální autory odborných článků zasílaných do zahraničních časopisů. **Citujte publikace z Klinické onkologie ve svých zahraničních pracích**, neboť jen tak se nám může náš záměr s IF podařit. Minimálně lze v každé vaší zahraniční publikaci citovat články z Klinické onkologie o epidemiologii nádorů v České republice a na Slovensku. Vybírat však lze z mnohem širšího počtu kvalitních příspěvků. **Články publikované v časopisu Klinická onkologie můžete vyhledávat přímo v databázi PubMed zadáním zkratky časopisu Klin Onkol.**

Opět musíme připomenout, že kvalitata se neudrží snadno, stojí mnoho práce a finančních prostředků, a proto **velmi děkujeme všem našim sponzorům a inzerentům**, kteří nás podporují. Jmenovitě chceme poděkovat **společnosti NOVARTIS**, která je od roku 2012 generálním sponzorem časopisu Klinická onkologie. **Nebýt sponzorů a inzerentů, časopis by nevycházel v tištěné podobě a v takovém rozsahu vůbec, nebýt generálního sponzora, časopis by nemohl být zdarma distribuován členům České onkologické společnosti ČLS JEP**. Poděkování patří i našemu nakladateli, společnosti Ambit Media, a všem aktivním členům redakční rady.

Pevně věříme, že rok 2014 bude úspěšným rokem nejenom pro časopis Klinická onkologie, ale i pro všechny jeho čtenáře a společnost, které ho podporují!

Za redakční radu Klinické onkologie

*doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
vedoucí redaktor*

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

Příspěvek	2009	2010	2011	2012	2013
originální práce	17	20	18	31	21
přehledové práce	13	27	30	44	30
aktuality	7	8	8	8	12
kazuistiky	8	7	10	11	14
jiné informace	12	14	27	27	36
celkem příspěvků	57	76	93	121*	101*
celkem stran	302	456	486	691*	520*
SJR – SCImago Journal Rank (SCOPUS)^{^^}	0,129	0,120	0,149	0,169	dosud nestanoven

* V roce 2012 byla publikována dvě samostatná supplementa, v roce 2013 jedno.

^{^^} Index generovaný bibliografickou databází Scopus. Jedná se o index reflektující kvalitu a reputaci daného odborného periodika.

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

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



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



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

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

podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, *dromedaron*, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/Pgp. Induktory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo Pgp. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitemorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** *Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. *Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únavy. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, zvracení, vyrážka, svědění, únava, periferní otoky, astenie, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypotriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestzie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin. * **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** *Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.* **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 21.11.2013. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

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

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

Literatura: 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther. 9(6), 705-717 (2009). 2. J of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6. June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 11/2013

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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

Obsah | Contents

Editorial	81
PŘEHLEDY REVIEWS	
Role mikroRNA v molekulární patologii karcinomu jícnu a jejich potenciální využití v klinické onkologii The Role of MicroRNAs in Molecular Pathology of Esophageal Cancer and Their Potential Usage in Clinical Oncology Kovaříková A., Héžová R., Srovnal J., Rádová-Lojová M., Slabý O.	87
Lobulární karcinom prsu u muže – kazuistika a přehled literatury Lobular Breast Cancer in Man – Case Report and Review of the Literature Navrátil J., Petráková K., Nenutil R., Vyzula R., Svoboda M.	97
Aplikace poznatků psychoneuroimunologie v kontextu komplexní onkologické léčby karcinomu prsu Psychoneuroimmunology in Context of Comprehensive Breast Cancer Treatment Skřivanová K., Gregor J., Bendová M., Brančíková D., Elfmarková N., Svěrák T., Peterková H., Dušek L.	103
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Wage-specific Assessment of Mammography Screening in Brazilian Women Mamografický screening u brazilských žen z hlediska socio-ekonomické stratifikace Rovere R. K., Lima A.	108
Léčba anakinrou u Schnitzler-syndromu – výsledky první retrospektivní multicentrické studie šesti pacientů z České republiky Anakinra Treatment in Schnitzler Syndrome – Results of the First Retrospective Multi-center Study in Six Patients from the Czech Republic Szturz P., Šedivá A., Žurek M., Adam Z., Štork J., Čermáková Z., Steyerová P., Vokáčová A., Hrbek J., Sýkora M., Špička I., Mechl Z., Mayer J.	111
Význam standardizace v hodnocení populačního přežití onkologických pacientů v ČR – metodický koncept a výsledky analýzy dat Národního onkologického registru On the Importance of Standardization in the Assessment of Population-based Cancer Patient Survival in the Czech Republic – Methodology and Results from the Czech National Cancer Registry Uher M., Pavlík T., Májek O., Mužík J., Büchler T., Abrahámová J., Vyzula R., Fínek J., Vorlíček J., Dušek L.	127
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Adenocarcinoma of the Rete Testis – a Rare Case of Testicular Malignancy Adenokarcinóm rete testis – zriedkavý prípad testikulárnej malignity Chovanec M., Mego M., Sycova-Mila Z., Obertova J., Rajec J., Palacka P., Mardiak J.	136
Renal Oncocytoma with Invasive Histopathologic Features – Case Report Renálny onkocytóm s histologickými črtami invázie – kazuistika Kolníková G., Marinová P., Gál V., Mečiarová I., Mišanko V., Rampalová J., Jáni P., Orthová S., Ondriaš F., Caňo M.	138

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATIONS

- Další postupný ústup od axilární disekce u časného karcinomu prsu** 143
Continuing Progress in Withdrawal of Axillary Dissection in Early Stage Breast Cancer
Vrána D., Gatěk J., Cwiertka K., Šrámek V.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

- Zajímavé případy z nutriční péče v onkologii** 146
Krčmová L., Maňásek V., Pazdrová G., Holečková P., Šachlová M., Tomáška M., Beneš P.

RŮZNÉ | VARIOUS

- Oncology in Images** 147
Massive Cutaneous Metastasis of a Renal Cell Carcinoma
Rovere R. K., Lima A. S.

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



FASLODEXTM v dávce
500mg
fulvestrant

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



ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU FASLODEX® 250 mg/5 ml

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna předem naplněná injekční stříkačka obsahuje 250 mg fulvestrantum (fulvestrant) v 5 ml injekčního roztoku. **Terapeutické indikace:** Faslodex je indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním, lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu při relapsu onemocnění v průběhu nebo po adjuvantní antiestrogenové terapii nebo progresi onemocnění při léčbě antiestrogeny. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 500 mg jednou měsíčně s dodatečnou dávkou 500 mg po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky; Faslodex má být podáván jako dvě 5 ml injekce a aplikován pomalu nitrosvalem po jedné injekci do každé žíly (1–2 minuty/injekce). **Kontraindikace:** Faslodex je kontraindikován u pacientek se známou přecitlivělostí na účinnou látku nebo pomocné látky přípravku, v těhotenství, při kojení a při závažném poškození jater. Faslodex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících. **Zvláštní upozornění:** u pacientek s mírným až středním poškozením jater, u pacientek se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientek s krvácející diatézou, trombocytopenií či léčených antikoagulancii je třeba užívat Faslodex opatrně. **Interakce:** pacientkám, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP3A4, není nutné upravovat dávku. **Těhotenství a kojení:** Faslodex je kontraindikován v těhotenství a v době kojení. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které jsou obvykle mírné, jsou návaly horka, nevolnost a reakce v místě injekce. Dále zvracení, průjem, nechutenství, zvýšené hladiny jaterních enzymů, vyrážka, infekce urogenitálního traktu, bolest hlavy a zad, astenie. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávejte při 2–8 °C (v chladničce). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie **Registrační číslo:** EU/1/03/269/001. **Datum revize textu SPC:** 13. 9. 2013. **Referenční číslo dokumentu:** 13092013API. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 807 221 nebo na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registrovaná ochranná známka FASLODEX je majetkem AstraZeneca plc.

© AstraZeneca 2013

HR+ hormonálně pozitivní

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

Reference: 1. DiLeo A. et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594–4600. 2. NCCN guidelines, Breast Cancer, V.2.2010.

AstraZeneca 

Cílený výběr pacientů přináší významné prodloužení přežití²



Merck Serono Oncology | *Combination is key[™]*

ERBITUX pro všechny linie léčby pacientů s wt RAS mCRC^{*1}:

- v 1. linii v kombinaci s oběma standardními režimy FOLFIRI a FOLFOX¹

ERBITUX[®] 5 mg/ml infuzní roztok

Zkrácená informace o přípravku

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

účinky: Velmi časté ($\geq 1/10$): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychium). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka - noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 12/2013. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

^{*}) mCRC = metastazující kolorektální karcinom, wt RAS = KRAS a NRAS exony 2, 3 a 4 divoká forma (wild-type, wt)

Reference: 1. SPC Erbitux (platné od 2.1.2014). 2. Heinemann V, et al. Oral presentation at the European Cancer Congress 2013, September 28. Abstract No: LBA17

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
E-mail: erbitux@merck.cz

Role mikroRNA v molekulární patologii karcinomu jícnu a jejich potenciální využití v klinické onkologii

The Role of MicroRNAs in Molecular Pathology of Esophageal Cancer and Their Potential Usage in Clinical Oncology

Kovaříková A.¹, Héžová R.^{1,2}, Srovnal J.³, Rédová-Lojová M.^{1,2}, Slabý O.^{1,2}

¹ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci

Souhrn

MikroRNA (miRNA) jsou početnou skupinou krátkých nekódujících RNA (cca 18–25 nukleotidů), které tlumí translaci vazbou na cílové mRNA, případně vedou k jejich degradaci. Tyto endogenní molekuly RNA jsou vysoce sekvenčně konzervované, a to i napříč nepříbuznými organismy, což poukazuje na jejich roli v základních biologických procesech, jako je vývoj, diferenciace, proliferace a apoptóza. Rovněž se podílejí na regulaci kmenových vlastností buněk, imunitního systému nebo nádorové transformaci. Tento přehled podává ucelené informace o miRNA u karcinomu jícnu, a to jak o jejich roli v základních pochodech vzniku a rozvoje nádorového onemocnění, tak o možnostech jejich využití v klinické praxi při zpřesnění diagnózy, stanovení prognózy onemocnění a predikci léčebné odpovědi. Díky regulaci klíčových signálních drah v maligní transformaci představují miRNA rovněž slibné terapeutické cíle.

Klíčová slova

mikroRNA – karcinom jícnu – Barrettův jícen – regulace genové exprese – diagnostika – prognóza

Summary

MicroRNAs are an abundant class of non-coding RNAs (approx. 18–25 nucleotides in length) that suppress translation through binding to their target mRNAs, eventually leading to mRNAs degradation. Sequences of these endogenous RNA molecules are highly conserved, even among unrelated species, indicating their involvement in basic biological processes, such as development, differentiation, proliferation or apoptosis. MiRNAs also participate on regulation of cancer stem cell functioning, immune system and malignant transformation. This review provides a comprehensive overview of miRNAs functions in esophageal cancer, their roles in key pathogenetic pathways and disease development, as well as their potential usage in clinical routine as biomarkers improving diagnosis, prognosis and prediction of therapeutic response. Through regulation of signaling pathways important in malignant transformation, miRNAs present also promising therapeutic targets.

Key words

microRNAs – esophageal cancer – Barrett's esophagus – regulation of gene expression – diagnosis – prognosis

Práce byla podpořena granty IGA MZČR č. NT/13585 a MZ ČR – RVO (MOU, 00209805).

This study was supported by grants of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT/13585 and MZ ČR – RVO (MOU, 00209805).

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

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

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

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



doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: on.slaby@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 5. 12. 2013

Přijato/Accepted: 24. 2. 2014

Úvod

Ezofageální karcinom je celosvětově osmým nejběžnějším maligním onemocněním a šestou nejčastější příčinou úmrtí v důsledku nádorového onemocnění. Tvoří přibližně 20 % všech zhoubných nádorů trávicí soustavy [1]. Na základě odlišného buněčného původu a anatomické lokalizace rozlišujeme dva základní typy karcinomu jícnu – spinocelulární karcinom (squamous cell carcinoma of the esophagus – SCCE) vznikající přeměnou dlaždicového epitelu a adenokarcinom (esophageal adenocarcinoma – EAC), jehož výskyt souvisí s prekancerózním syndromem nazývaným Barrettův jícen (Barrett's esophagus – BE). Klinicky je vývoj karcinomu jícnu spojován s dysfagií, chronickým zánětem a achalázií. Ezofageální karcinom postihuje nejčastěji muže ve věku 50–54 let, u žen je frekvence nižší, s posunutou věkovou hranicí (65–69 let) [2–5]. V poslední době jeho incidence a mortalita narůstá, a to pravděpodobně v důsledku špatných stravovacích návyků, kouření a zvýšené konzumace alkoholu. Pacientů s adenokarcinomem přibývá

především ve vyspělých zemích Severní Ameriky a Evropy, naproti tomu prudký nárůst spinocelulárního karcinomu registrují především rozvojové země jihovýchodní Asie, Jižní Ameriky a Afriky [6–8]. Incidence karcinomu jícnu v České republice je sice nižší, než je udáván celosvětový průměr, ovšem většina pacientů s touto diagnózou brzy umírá, což je dáno především diagnostikou onemocnění v pokročilém stadiu s rozvinutým metastatickým postižením. Léčebné postupy v těchto pozdních fázích onemocnění jsou vzhledem k anatomické lokalizaci a biologickým vlastnostem nádoru značně omezené. Právě tyto okolnosti řadí karcinom jícnu mezi nádory s velmi špatnou prognózou [6,9].

Významnou úlohu v etiologii nádoru hrají genetické a epigenetické změny, zejména somatické mutace a epimutace v onkogenech a tumor supresorových genech. Přes značný pokrok v cytogenetické, biochemické a genomické charakterizaci nádorových buněk se spolehlivý biomarker včasné diagnostiky karcinomu jícnu dosud odhalit nepodařilo [10].

MikroRNA (miRNA) jsou krátké nekódující RNA, které jsou obecně přijímány jako vysoce specifický epigenetický regulátor genové exprese působící v nejrůznějších mnohobuněčných organizmech. Ukázalo se, že miRNA sehrávají v organismu důležitou roli v buněčných procesech, jako je regulace vývoje, diferenciace tkání nebo apoptóza [11,12]. Mechanismus jejich působení je dvojitý. Vazbou na cílovou mRNA mohou indukovat jev RNA interference a iniciovat jejich degradaci, nebo – a to je u živočichů častější efekt – inhibovat jejich translaci, to je přepis mRNA do proteinového produktu [13]. V nádorových buňkách se miRNA mohou vyskytovat v mutované formě nebo mohou být aberrantně exprimované. Nedávné studie naznačují, že řada miRNA je přímo zapojená do procesu maligní transformace, a to již v raných stádiích, a mohly by se tak stát hledaným biomarkerem časně diagnostiky [14]. Velmi slibné jsou i výsledky poukazující na možnost ovlivnění aktivity miRNA jako potenciálních terapeutických cílů.

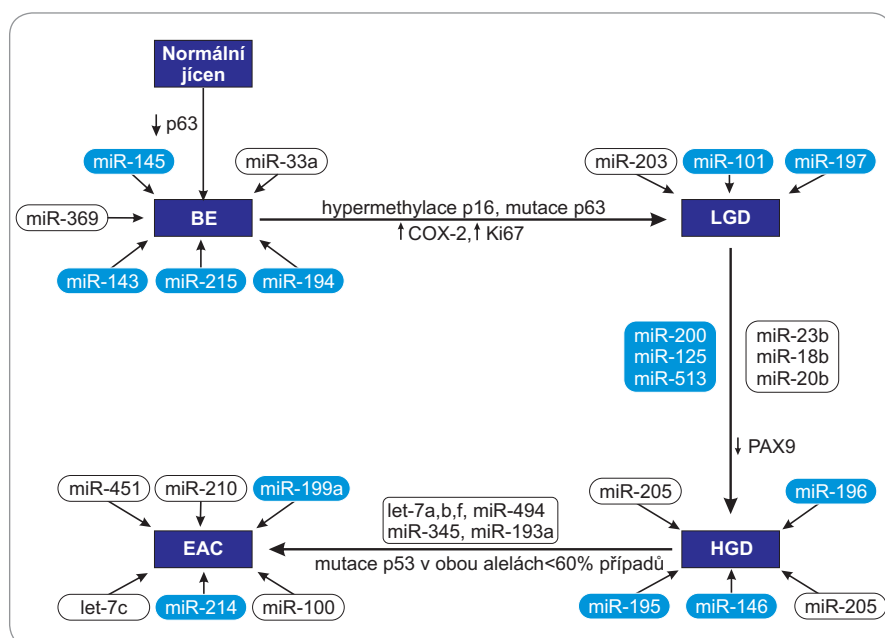
Tento přehled pojednává o funkčním významu miRNA a jejich úloze v karcinogenezi nádorů jícnu. Pokusíme se shrnout dosavadní poznatky o diagnostickém, prognostickém a prediktivním významu miRNA u nádorů jícnu a nastínit možné terapeutické využití těchto krátkých molekul.

Význam miRNA v molekulární patologii karcinomu jícnu

Molekuly miRNA mohou v průběhu karcinogeneze vystupovat jako onkogeny nebo nádorové supresory v závislosti na charakteru cílových mRNA, které regulují, a jsou tak zapojené do mnoha signálních drah, které souvisejí s proliferací, apoptózou, metastazováním, angiogenezí či regulací buněčného cyklu (obr. 1, 2).

MiRNA a apoptóza

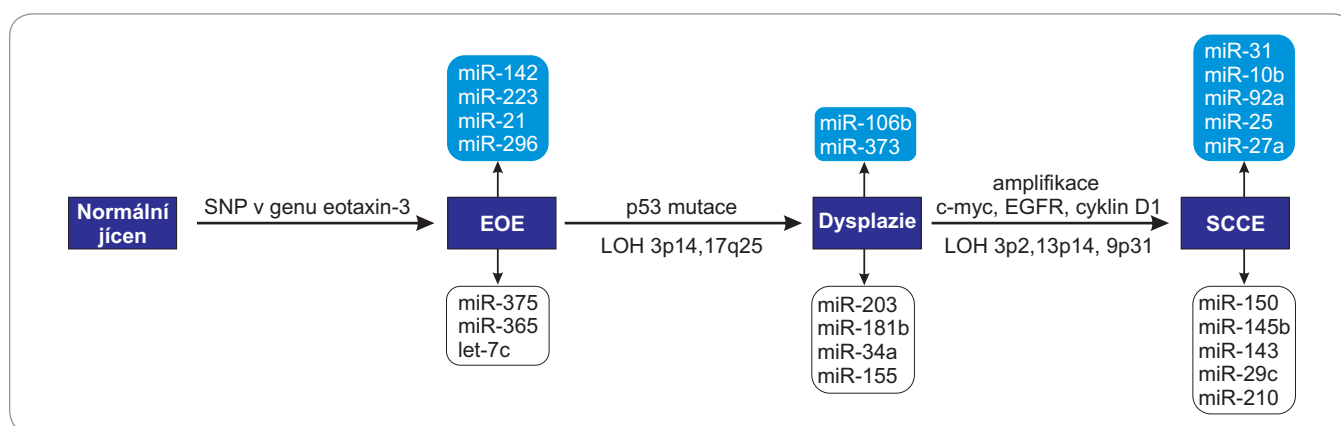
Apoptóza je nezbytný a evolučně velmi starý mechanismus, prostřednictvím kterého dochází k řízenému odstranění starých, nefunkčních či mutovaných buněk (tzv. programovaná buněčná smrt). Rozlišujeme dva základní způsoby programované buněčné smrti. Vnější,



Obr. 1. Schéma zapojení vybraných miRNA do progresu karcinomu jícnu od BE k EAC.

Přechod BE do LGD je doprovázen zvýšenou expresí COX-2 a Ki-67, mutací p63 a hypermetylací p16, při přechodu ze stadia LGD do HGD dochází ke snížení exprese PAX9, ve stadiu EAC se objevuje mutace p53 v obou alelách u 60 % případů.

BE – Barrettův jícen, LGD – lehká forma dysplazie, HGD – těžká forma dysplazie, EAC – adenokarcinom jícnu, PAX – homeotický gen – paired box, COX-2 – cyklooxygenáza 2



Obr. 2. Schéma zapojení vybraných miRNA do patogeneze SCCE.

Tento děj často provází mutace v genu p53, SNP genu eotaxin-3, dále LOH 3p21.3 a 9p31 a LOH 17p13 a 9p22.

EOE – eozinofilní ezofagitida, SCCE – spinocelulární karcinom, SNP – jednonukleotidový polymorfismus, c-myc – lidský homolog genu *v-MYC* izolovaný z viru ptačí myelocytomatózy, EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, LOH – ztráta heterozygosity

receptorová cesta, začíná navázáním ligandů na specifická místa v cytoplazmatické membráně, tzv. receptory smrti. Tím je spuštěna kaskáda reakcí, jejichž výsledkem je aktivace proteolytického enzymu kaspázy 8. Další typy kaspáz pak následně štěpí buněčné struktury, což vede k zániku buňky. Druhá, vnitřní cesta, nazývaná též mitochondriální, je aktivována působením stresových faktorů na buňku, což vede k uvolnění proapoptotické molekuly (cytochromu c) do cytoplazmy. Vzniká multiproteinový komplex, tzv. apoptozóm, který aktivuje kaspázu 9, v důsledku čehož dochází k aktivaci dalších kaspáz a proteolytickému štěpení buněk [15].

Proteinová rodina BCL-2 sehrává klíčovou roli v navození programované buněčné smrti a působí buď pro-, nebo antiapoptoticky. Členové proteinové rodiny BCL-2 jsou často cílem různých miRNA. Důležitou úlohu u BE a EAC sehrává např. polycistronní klastr miR-106b-25a, jehož hladina bývá zvýšená v pokročilých stádiích nádoru, a tudíž lze usuzovat na jeho onkogenní charakter. Klastr miR-106b-25 působí rozdílným mechanismem na expresi proteinu p21 a Bim, což je člen proteinové rodiny BCL-2. Zralé formy miR-93 a miR-106b rozkládají p21 mRNA vazbou na 3' UTR, zatímco miR-25a působí translační inhibicí proteinu Bim. Polycistron miR-106b-25a prostřednictvím inhibice svých efektorových molekul (*BIM*, *p21*) vykazuje antiapoptotické účinky a zvyšuje proliferaci

buněk tím, že ovlivňuje přechod G1/S fáze buněčného cyklu [16]. Z nejnovějšího výzkumu vyplývá, že miR-25 může též negativně regulovat transkripční faktor KLF4, který inhibuje proliferaci buněk potlačením cyklinu D1 a cyklinu B1 [17].

Dalším regulátorem apoptózy u buněk SCCE je klastr miR-17-92, jehož zvýšená exprese byla detekována až u 75 % případů SCCE [18]. Konkrétně se pak jedná o miR-19a, která negativně působí na apoptotický protein TNF- α . Inhibice této miRNA je pak schopna vyvolat zvýšení expresní hladiny TNF- α , což v důsledku vede k navození apoptózy.

Jako onkogen stimulující u SCCE proliferaci a inhibující apoptózu byla identifikována miR-373, která na posttranskripční úrovni ovlivňuje supresorový gen *LATS2*. V nádorových buňkách byla prokázána inverzní korelace mezi množstvím *LATS2* a expresí miR-373 [19].

Mezi další miRNA, které mohou ovlivňovat apoptózu, patří také miR-27a. U karcinomu jícnu bylo experimentálně prokázáno, že cílené snížení exprese miR-27a způsobuje pokles hladiny antiapoptotického proteinu BCL-2 a naopak zvyšuje produkci proapoptotického proteinu BAX [20].

Další studie zabývající se možnostmi regulace apoptózy v nádorových buňkách prostřednictvím miRNA vedla k pozorování, že ve tkáních SSCE často dochází k epigenetickému umlčování promotoru miR-375 (hypermetylací cytosinových zbytků), což vede ke snížení

hladin genového produktu. Epigenetické umlčení miR-375 indukovalo zvýšenou hladinu cílové molekuly kinázy PDK1, prostřednictvím které dochází k nadměrné aktivaci signální dráhy Akt a tím k antiapoptotickému působení u nádorových buněk. V *in vitro* experimentech vedlo umělé navýšení hladiny miR-375 ke snížené produkci PDK1 a následně snížené fosforylaci/aktivaci dráhy Akt. Vnesení exogenní miR-375 vyvolalo apoptózu a potlačilo růst nádorových buněk [21]. Recentní studie potvrdily nádorově supresorický charakter miR-375 u karcinomu jícnu. Ukázalo se také, že tato molekula má v buňce více cílových míst. MiR-375 se může vázat např. i na 3' UTR genu *IGF1R* a tím potlačovat jeho expresi. IGF1R patří do skupiny receptorů pro inzulinu podobné růstové faktory a jeho exprese bývá u nádorů zvýšená. Lze tedy usuzovat, že prostřednictvím miR-375 bude možno snižovat množství IGF1R v nádorových buňkách a tím omezit jejich proliferaci [22].

MiRNA a regulace buněčného cyklu

K příčinám vzniku maligní transformace také patří deregulace buněčného cyklu, na které se mimo jiné podílí rovněž nádorový supresor p53. Gen pro p53 je frekventně mutován u celé řady nádorových onemocnění [23]. U mnoha nádorů včetně SSCE byl prokázán vztah mezi deficiencí p53 a sníženou hladinou miR-34a. Regulace transkripce genu pro miR-34a závisí na koordinaci

p53 s transkripčním faktorem NF- κ B. Ačkoliv p53 je nejdůležitějším aktivátorem transkripce miR-34a, je třeba zmínit, že defekty v p53 ne vždy souvisejí s její sníženou hladinou. Umělé navýšení hladin miR-34a vedlo k potlačení exprese cyklinu D i c-MET a tím inhibice buněčné proliferace [24].

Na regulaci buněčného cyklu se dále podílí miR-203. U SCCE bylo prokázáno, že miR-203 ovlivňuje proliferaci nádorových buněk prostřednictvím posttranskripční regulace endogenního proteinu Δ Np63, který je zapojen do signální dráhy Wnt/ β -katenin. Tato dráha hraje důležitou roli především v raných fázích vývoje nádoru. Experimenty *in vitro* ukázaly, že exprese miR-203 a snížená hladina proteinu Δ Np63 významně potlačují dělení nádorových buněk [25].

Skupina Ding et al [26] se zabývala úlohou miR-29c v buněčném cyklu. Ve tkáních i v buněčných liniích je exprese této miRNA výrazně snížena v porovnání s tkání zdravou, a to především u pokročilých stadií nádoru. Autoři došli k závěru, že zvýšená exprese miRNA-29c negativně reguluje hladinu cyklinu E vazbou na 3' UTR. K interakci dochází během G1 fáze, což vede k zastavení buněčného cyklu ve fázi G1/G0. Hladiny cyklinu D1, cyklinu D2 či závislých kináz důležitých pro růst buněk však ovlivněny nebyly. Funkci miR-29c jako inhibitoru buněčného dělení potvrdily experimenty *in vitro* i *in vivo*. Předpokládá se, že příčinou deregulace miR-29c v SCCE buňkách může být vazba onkogenu c-myc na promotorovou oblast této miRNA.

Podobně jako miR-29c, tak i miR-210 má schopnost zastavit buněčný cyklus ve fázi G1/G0, a to tím, že se váže na 3' UTR genu *FGFR1*, jehož proteinový produkt bývá v nádorových tkáních zvýšený. *In vitro* pokusy ukázaly, že tímto mechanismem miR-210 negativně ovlivňuje proliferaci buněk a vede k apoptóze či nekróze. Nižší exprese této miRNA souvisí se stupněm diferenciaci nádoru [27].

Schopnost proliferace buněk karcinomu jícnu může být dále regulována prostřednictvím miR-1322, jejíž snížená hladina ovlivňuje expresi nádorového supresoru *ECRG2* (*Sping 7*) [28]. MiR-1322 se váže na gen *ECRG2* v ob-

lasti krátkého tandemového opakování 3' UTR a tím snižuje hladinu proteinu *ECRG2*. Regulace exprese *ECRG2* prostřednictvím miR-1322 je alelicky závislá, přičemž nejvyšší afinitu k miR-1322 vykazovala alela TCA3, zatímco alela TCA4 měla afinitu podstatně nižší. Hladina miR-1322 je významně zvýšená v séru i ve tkáni pacientů SCCE, přičemž pacienti s alelou TCA3 mají horší prognózu než pacienti s alelou TCA4 [28].

Karcinogenezi SCCE ovlivňuje také let-7, jejíž exprese je u SCCE výrazně snížena. Experimentálně bylo ověřeno, že nižší úroveň let-7 stimuluje proliferaci buněk SCCE a tvorbu lymfatických metastáz. Tato miRNA posttranskripčně reguluje celou řadu významných genů, včetně *HMG2*, jehož zvýšená hladina souvisí s chemorezistencí a metastazováním [29].

Li et al [30] dospěli k závěru, že miR-223 snižuje invazivní a migrační potenciál nádorových buněk prostřednictvím neurotrofního faktoru Arteminu (*ART*). Zdá se, že miR-223 funguje jako supresor, neboť jeho snížená hladina způsobuje vyšší expresi *ART*, a tak se miR-223 jeví jako potenciální terapeutický cíl [30]. MiR-223 byla u SCCE rovněž potvrzena jako regulátor ubiquitin ligázy *FBXW7*, přičemž zvýšená hladina miR-223 v nádorové tkáni korelovala se sníženou hladinou *FBXW7* [31]. *FBXW7* má supresní charakter a reguluje důležité geny buněčného cyklu, jako jsou MYC, cyklin E, c-Jun a další. Důležitým závěrem této studie bylo zjištění, že skupina pacientů se zvýšenou expresí miR-223 měla horší prognózu než skupina s nižší hladinou. Vzhledem k protichůdným závěrům obou uvedených prací ovšem zůstává úloha miR-223 v etiologii karcinomu jícnu nejasná [30,31].

Jako další miRNA se schopností ovlivnit proliferaci nádorových buněk byla ve vysokokapacitní analýze potvrzena miR-145 [32]. Tato práce prokázala, že spektrum miRNA se liší u tří typů tkání odvozených od normálního dlaždicového epitelu jícnu (SQ), BE a EAC. Autoři se pak dále zabývali nižší expresí miR-145, která byla zjištěna u BE, v porovnání s SQ a EAC. Pomocí *in vitro* experimentů prokázali, že miR-145 inhi-

bue expresi genu *SOX-9* a *GATA4*. Buňky se zvýšenou expresí miR-145 vykazovaly snížený proliferační potenciál, což je pravděpodobně spojené s regulací signální dráhy BMP4.

Další studie se zabývala vlivem miR-21 na fosfatázu PTEN. V experimentech *in vitro* po cílené inhibici exprese miR-21 došlo k nárůstu hladin supresorického proteinu PTEN a k potlačení buněčné proliferace. Vyšší hladina miR-21 tedy stimuluje růst nádorových buněk jícnu. Výrazně zvýšená hladina miR-21 byla zaznamenána u pacientů s vysoce invazivním typem nádoru, což potvrzuje její onkogenní charakter [33].

MiRNA a metastazování

Důležitým krokem v procesu rozvoje nádorového onemocnění je získání schopnosti zakládat vzdálené metastázy. Je známo, že karcinom jícnu zakládá metastázy již v časných stadiích. Za podmínku diseminace je dnes považován tzv. epiteliálně-mezenchymální přechod (epithelial-mesenchymal transition – EMT). Důležitým atributem EMT je pokles exprese epiteliálních markerů (E-kadherin, gamma-katenin ad.), naopak narůstá exprese proteinů charakteristických pro motilní mezenchymální buňky (N-kadherin, vimentin, matrixové metaloproteinázy, integriny ad.). Průběh EMT reguluje řada transkripčních faktorů, z nichž prominentní úlohu hrají ZEB1/ZEB2 reprimující expresi E-kadherinu. Jejich hladiny ovlivňuje rodina miR-200 (miR-200a, miR-200b, miR-429, miR-200c, miR-141). Bylo prokázáno, že buňky v EMT fázi vykazují výrazně zvýšenou hladinu ZEB2 a současně sníženou expresi rodiny miR-200. Zároveň bylo potvrzeno, že narušením signální dráhy NOTCH3, která za fyziologických podmínek reguluje diferenciaci prostřednictvím mezibuněčných komunikací, je spuštěna exprese ZEB2 [34].

U BE byla detekována snížená exprese rodiny miR-200 v porovnání s normálním epitelem jícnu a dvanáctníku, u adenokarcinomu byl pak patrný další pokles hladin rodiny miR-200 oproti BE. Byl rovněž popsán vliv miR-141 a miR-200c na molekulární komplexy, které zodpovídají za antiapoptotické a proliferační vlastnosti buněk BE. Jedná se přede-

Tab. 1. Přehled miRNA zapojených do patogeneze karcinomu jícnu.

	Zvýšená exprese	Snížená exprese	Reference
SCCE	miR-373, miR-25, miR-151, miR-103/107, miR-343, miR-296, miR-23a, miR-26a, miR-96, miR-128b, miR-129, miR-92a, miR-10b, miR-106b, miR-342, miR-31	miR-29c, miR-100, miR-10b, miR-140*, miR-129-2, miR-133a, miR-133b, miR-150, miR-155, miR-183, miR-145, miR-143, miR-593*, miR-451	[17,27,52,56] [38,41,57,58] [3,37,59,60]
EAC	miR-215, miR-99, miR-199a-3p, miR-199a-5p, miR-29c, miR-146a, miR-30e, miR-223, miR-192, miR-194, miR-196a,b, miR-143, miR-146a, miR-126, miR-145, miR-181a, miR-181b, miR-199a, miR-199a*, miR-28, miR-30a-5p, miR-200A*, miR-513, miR-125b, miR-101, miR-197, miR-214	miR-221, miR-494, let-7b, let-7a, let-7c, let-7f, miR-345, miR-193a	[24,55,58,61] [53,64]
BE	miR-143, miR-145, miR-215, miR-451, miR-192, miR-194, miR-223, miR-21,	miR-205, miR-214, miR-203, miR-199a-5p	[32,61,62,65]
SCCE a EAC	miR-21, miR-m, miR-93, miR-25, miR-106b, miR-424, miR-195p,	miR-203, let-7, miR-375, miR-210, miR-148a, miR-99a, miR-125b, miR-100	[52,55,66,67] [24,68]

vším o skupiny kináz MAP, p38, c-Jun, proteinkinázu C, PI3K, Akt, NF- κ B a p1. Konkrétně miR-200c je schopna podporovat apoptózu a potlačovat proliferaci snížením exprese lektinového receptoru, který hraje klíčovou roli v aktivaci dráhy Akt. Rodina miR-200 se také účastní dráhy regulující β -katenin [35].

Dalším klíčovým faktorem v procesu EMT je pravděpodobně miR-205, jejíž exprese se zdá být specifická právě pro dlaždicobuněčný karcinom jícnu. Exprese zralé miR-205 je nutná pro udržování nízké hladiny transkripčních faktorů ZEB1 i ZEB2 a vysoké exprese E-kadherinu. Výsledky studie Matsushima et al [36] prokázaly zapojení miR-205 do invaze, migrace a metastazování nádoru. Zdá se, že transkripční faktor ZEB1 by mohl být také ovlivněn prostřednictvím miR-150 [37].

Významnou úlohu v rozvoji SCCE sehraje miR-10b, jejíž cílovou molekulou je nádorový supresorový gen *KLF4*. Pokusy *in vitro* prokázaly, že zvýšená exprese miR-10b zodpovídá za invazivitu nádorových buněk, pravděpodobně tím, že vyřazuje z funkce gen *KLF4* [38]. Invazivitu a migraci SCCE buněk dále podporuje miR-92a. Vazbou na 3' UTR supresorového genu pro E-kadherin (*CDH1*) dochází k výraznému poklesu hladiny proteinu a následnému snížení buněčné adheze. Abnormální exprese miR-92a také koreluje s metastazováním nádoru do lymfatických uzlin [39]. Obdobnou

funkci jako miR-92a má v případě SCCE i miR-25 [40]. Další miRNA podporující metastatický potenciál buněk SCCE je miR-31, jejíž zvýšená hladina byla detekována jak v nádorové tkáni, tak v séru pacientů. Pokusy *in vitro* prokázaly stimulační efekt miR-31 na tvorbu kolonií, migraci a invazivitu buněk. Onkogenní charakter této miRNA potvrzuje i její schopnost inaktivovat nádorové supresory *EMP1*, *KRS2* a *RGS4* [41].

MiRNA v diagnostice karcinomu jícnu

Četné studie z poslední doby ukazují, že miRNA by se mohly stát vhodnými biologickými markery a jejich detekce by mohla sloužit k diagnostickým účelům. Molekuly miRNA jsou na rozdíl od mRNA mnohem stabilnější, což je dáno především jejich malou velikostí a vlásenkovou strukturou. Další výhodou použití miRNA je jejich stabilita ve formalínem fixovaných tkáních uložených v parafinových blocích (FFPE), což umožňuje využití biologického materiálu uloženého na odděleních patologie, a tak i rozsáhlé retrospektivní studie [42].

V poslední době se výzkum zaměřuje i na tzv. cirkulující miRNA. Jedná se o miRNA nalézající se v krevní plazmě či v séru, popřípadě v dalších tělesných tekutinách, jejichž nespornou výhodou je minimalizace invazivity při získávání vzorků, a tedy i možnost opakovaného vyšetřování. Širší využití těchto miRNA

by tak mohlo přinést značné zlepšení diagnostiky, a to nejen u onkologických onemocnění [43,44].

MiRNA mohou být uvolňovány do tělních tekutin v zásadě třemi způsoby: a) pasivní uvolnění z poškozených buněk, ke kterému dochází převážně za patologických podmínek, jakými jsou např. poškození tkáně, chronický zánět, případně metastazování [45]; b) aktivní a selektivní uvolnění miRNA za spotřeby energie v podobě ATP podobné např. uvolnění hormonů či cytokinů [46]; c) aktivní uvolnění miRNA v mikrovezikulech, mikročásticích či exosomech [47].

U pacientů se SCCE byly v plazmě detekovány onkogenní miR-21, miR-221, miR-184, miR-223, miR-25 a supresorová miR-375 [48,49]. V nedávné studii Liu et al identifikovali u pacientů s karcinomem jícnu snížené plazmatické hladiny miR-155 a miR-183 [50]. V séru pacientů se SCCE byly jako specifické markery identifikovány zvýšeně exprimované následující miRNA: miR-10a, miR-22, miR-100, miR-148b, miR-223, miR-133a a miR-127-3p [51]. Změny v hladinách těchto miRNA se lišily v různých stadiích nádorů, z čehož je patrné, že tyto miRNA mohou být využity rovněž k diagnostice rozsahu onemocnění. Zvýšené hladiny exprese u miR-133 a miR-100 se ovšem rozcházejí s výsledky jiných vědeckých skupin, které u těchto miRNA prokázaly hladiny snížené [3,52]. Tento rozpor může být způsoben skutečností,

že miRNA detekované v séru nemusejí mít původ výhradně v nádorové tkáni jícnu.

Bylo prokázáno, že řada miRNA vykazuje odlišnou expresi v nádoru v porovnání s okolní nenádorovou tkání (tab. 1). Těchto odlišností v expresních profilech lze využít k časné diagnostice onemocnění a právě analýza profilu miRNA může poskytnout informace o původu a histologické klasifikaci nádoru [53], stupni malignity a míře diferenciaci nádorové tkáně [54]. Srovnávací studie ukázaly, že některé miRNA se vyskytují společně jak u SCCE, tak u EAC, na druhé straně jiné miRNA jsou specifické pro daný histologický typ [55]. Na základě expresního profilu miRNA u různých histologických typů karcinomu jícnu můžeme miRNA rozdělit do několika skupin.

První skupinu tvoří miRNA, u nichž u SCCE došlo ke změně exprese v porovnání se zdravou tkání. Zvýšené hladiny byly pozorovány u miR-373 [17], miR-25, miR-151, miR-103/107 [52], miR-343, miR-296 [56], miR-23a, miR-26a, miR-96, miR-128b, miR-129 [57], miR-92a [39], miR-10b [38], miR-106b, miR-342 [58] a miR-31, jejichž zvýšená hladina byla specifická právě pro SCCE v porovnání s jinými nádory jícnu [41]. Naopak ke snížení exprese dochází v buňkách SSCE u miR-210 [27], miR-133a, miR-133b, miR-145, miR-143 [3], miR-451 [59], miR-150 [37], miR-593* [60], miR-29c, miR-100 a miR-140* [52].

Do druhé skupiny patří miRNA, jejichž exprese souvisí s dysplazií a EAC. Pro těžké formy dysplazie (HGD) a EAC jsou typické zvýšené hladiny miR-199a-3p, miR-199a-5p [58], miR-30e, miR-16-2 [24], miR-195, miR-199b, miR-146a, miR-29c a miR-424 [55]. Detailnější pohled ukázal výrazně vyšší expresní hladinu miR-126, miR-143, miR-145, miR-181a, miR-181b, miR-199a, miR-196b, miR-199a*, miR-28 a miR-30a-5p u EAC v porovnání s těžkou dysplazií, a dále možnost odlišení lehké a těžké formy dysplazie na základě odlišné exprese miR-200a*, miR-125b, miR-101 a miR-197 [55]. Již vyvinutý adenokarcinom lze charakterizovat zvýšenou mírou exprese miR-223, miR-192 a miR-194 [61]. Velmi zajímavá se z pohledu časné diagnostiky jeví především miR-196, jejíž exprese se zvyšuje

v průběhu progresu nádoru od BE přes různé formy dysplazie až po adenokarcinom [53]. Naproti tomu snížené hladiny v buňkách EAC byly prokázány u miR-221, miR-205, miR-494, let-7b, let-7a, let-7c, let-7f, miR-345 a miR-193a. K odlišení EAC od HGD by mohly sloužit miR-149, miR-203, miR-210, miR-27b, miR-513 a miR-617, jejichž exprese byla v případě EAC výrazně nižší v porovnání s HGD [55].

Ve třetí skupině jsou zahrnuty miRNA, které se vyskytují u BE. Mezi ně patří miR-143, miR-145, miR-215 a miR-205, které jsou více vyjádřeny u BE v porovnání s EAC [62]. Naopak u EAC dochází více než k dvojnásobnému nárůstu hladin miR-214 a miR-199a-5p oproti BE [63]. U pacientů s BE a následně vyvinutým EAC byla detekována vyšší exprese miR-192, miR-194, miR-196a, miR-196b, miR-223 a miR-21 [61,64]. Bansal et al [65] ve své práci analyzovali vzorky BE a zjistili, že u pacientů se sníženou hladinou miR-15b, miR-203, miR-486-5p a let-7 došlo k těžkým dysplaziím nebo již k rozvoji nádoru. Tyto miRNA tak pravděpodobně hrají důležitou roli při progresi onemocnění.

Konečně do čtvrté skupiny náleží ty miRNA, jejichž exprese je podobná u obou histologických typů nádorů. Ke zvýšení hladin dochází u miR-21, miR-93, miR-25, miR-106b, miR-424 a miR-196a [52,55,66]. Na druhé straně snížená exprese byla zaznamenána u miR-203, let-7, miR-375, miR-210, miR-148a, miR-29c [67], miR-99a, miR-100, miR-125b [52,68], miR-34a a miR-195p [24].

Mezi nezařazené typy patří miR-205, která se v dlaždicovém epitelu exprimuje, ale její role u SCCE je do značné míry kontroverzní. Studie Matsushima et al [36] detekovala zvýšenou hladinu miR-205, na druhou stranu Ferber et al [58] uvádějí nižší expresi této miRNA u SCCE. Podobně i úloha miR-145 a miR-143 je v patologii SCCE stále nejasná. V některých studiích je popisována snížená exprese těchto miRNA [32,69], zatímco výsledky práce Akagi et al [70] ukázaly jejich zvýšené hladiny. Nejvýznamnější diagnostické miRNA a jejich cílové molekuly jsou shrnuty v tab. 2.

MiRNA v prognóze onemocnění

V poslední době rychle přibývá důkazů o tom, že různé miRNA jsou charakteristické pro různé molekulární podtypy nebo pro odlišná klinická stadia onemocnění. Těto skutečnosti lze potenciálně využít ke stanovení prognózy, což v současné době potvrdila i řada studií. Jednou z takto využitelných miRNA u SCCE by mohla být miR-31, jejíž snížená hladina u pacientů s chirurgickým odstraněním nádoru korelovala s delší dobou přežívání [41]. Další prognosticky významnou miRNA by mohla být miR-21, která u pacientů s pokročilým stadiem onemocnění (T3, T4) vykazovala výrazně zvýšenou expresi v porovnání se stadii T1 a T2, což souvisí s invazivním potenciálem nádoru [67,71]. Hladina miR-21 také koreluje se vznikem vzdálených metastáz, vyšší vaskulární invazivitou a špatnou prognózou [72]. Bylo zjištěno, že po chirurgickém odstranění nádoru došlo k poklesu exprese miR-21. Prognostický a případný terapeutický potenciál byl prokázán i u miRNA přítomných v plazmě, konkrétně u miR-21 a miR-375 [48]. Z prognostického hlediska je též významná vyšší sérová hladina miR-1322, která alelickým způsobem reguluje supresorový gen *ECRG2*. Pacienti s TCA3 alelou měli horší prognózu než pacienti s alelou TCA4 [28].

Klinické stadium nádoru rovněž korelovalo s miR-92a, jejíž zvýšená exprese byla prokázána u pacientů s metastatickým postižením lymfatických uzlin [39]. S tvorbou lymfatických metastáz a s mírou diferenciaci nádoru souvisí také vyšší hladina exprese miR-25 [40]. U pacientů s metastázami v lymfatických uzlinách, popřípadě s relapsem onemocnění, byly nalezeny nižší hladiny maturovaných miR-143, jejichž snížená exprese má souvislost se zvýšenou konzumací alkoholu, a miR-145, jejíž snížená exprese má souvislost s kouřením, přičemž riziko vzniku onemocnění vzrůstá s kombinovanou změnou obou těchto miRNA [69,70]. Také nižší exprese miR-375 souvisí u pacientů s SCCE s přítomností metastatického onemocnění a se špatnou prognózou [22]. Souvislost s metastatickým postižením lymfatických uzlin a zvýšeným proliferačním po-

Tab. 2. MiRNA významné v diagnostice a prognóze karcinomu jícnu a jejich cílové molekuly.

		BE	EAC	SSCE	Cílové molekuly	Reference
Diagnostické miRNA	miR-210			↓	FGFRL1	[27]
	miR-25	↑	↑	↑	Bim, KLF4, CDH1	[16,17,40]
	let-7c	↓	↓	↓	HMGA2	[29]
	miR-10b			↑	KLF4	[37]
	miR-196a	↑	↑	↑	ANXA1, KRT5, SPRR2C, S100A9	[58]
	miR-34a		↓	↓	CDK, c-MET	[24]
	miR-31	↓	↓		EMP1, KRS2, RGS4	[40]
	miR-205	↓	↓	↑	ZEB2	[36]
	miR-203		↓	↓	γNp63	[25]
	miR-106b			↓	p21	[16]
	miR-593*		↓	↓	PLK1	[57]
	miR-29c			↓	CCNE	[26]
	miR-27a	↑	↑	↑	Bax, Bcl2	[20]
	miR-19a			↑	TNF-α	[18]
	miR-373			↑	LATS2	[19]
Prognostické miRNA	miR-200c	↓	↓	?	ZEB1, ZEB2, PPP2R1B	[35]
	miR-1322			↑	ECRG2	[28]
	miR-145	↑	↓	↓	FSCN1 SOX-9, GAMA4	[32]
	miR-296			↑	CCND1, P27,	[54]
	miR-106b		↑	↑	P21	[16]
	miR-223	↑	↑	↑	FBXW7, ART	[30,31]
	miR-92a			↑	CDH1	[38]
	miR-21	↑	↑	↑	PTEN, PDK1 PDCD4	[33,70]
	miR-375		↓	↓	PDK1, IGF1R	[21,22]
	miR-103/107			↑	YWHAH, AXIN2, TAF5	[44]

tenciálem nádorových buněk byla rovněž prokázána v případě nižší hladiny let-7 [29].

Prognostický význam má i miR-129, jejíž zvýšená exprese koreluje s kratší dobou přežití po operaci [57]. Obdobný trend byl pozorován i v případě miR-296 – pacienti s karcinomem jícnu a metastázami do lymfatických uzlin, u kterých byla detekována zvýšená exprese miR-296, měli medián přežití po resekci nádoru 12,9 měsíce, přičemž pacienti s nižší hladinou miR-296 se dožívali více než 20 měsíců [56]. S kratší dobou přežití též koreluje exprese miR-200a, miR-16-2 a miR-30e, a to především u pacientů s EAC [24].

Pacienti s SCCE, kteří měli nižší hladiny exprese miR-148a a miR-106a, vykazovali vyšší riziko recidivy onemocnění s dopadem na celkové přežití (overall survival – OS). Sníženou expresi miR-148 také vykazovaly špatně diferencované nádory [67]. S horší prognózou onemocnění jsou též spojeny exprese těchto miRNA: miR-142-3p [73], miR-23a, miR-26a, miR-27b, miR-96, miR-128B, miR-129 a miR-200c [74].

Prognostický význam může mít i pohled na regulaci biogeneze miRNA. Sugito et al [75] se zaměřili na studium změn v hladinách transkriptu genu *RNASEN*, který se jako enzym Drosha podílí právě na regulaci biogeneze miRNA.

Autoři dospěli k závěrům, že vyšší hladina *RNASEN*u je spojena s rizikem metastatického postižení lymfatických uzlin a kratší dobou přežití.

MiRNA jako prediktivní biomarkery u karcinomu jícnu

Tak jako se miRNA podílejí na regulaci procesů maligní transformace, participují na mechanismech ovlivňujících senzitivitu a rezistenci k chemoterapii a radioterapii a dnes také k cílené léčbě. Mohou tedy teoreticky sloužit jako prediktivní biomarkery, které umožní předpovídat léčebnou odpověď u dané terapie a povedou k vyšší míře individualizace léčby [76]. Jako predik-

Tab. 3. MiRNA významné v predikci léčebné odpovědi karcinomu jícnu.

miRNA	Hladina	Predikce	Reference
miR-483	↑	prediktor mnohočetné lékové rezistence	[77]
miR-214	↑	prediktor mnohočetné lékové rezistence	[77]
miR-483	↓	zvýšení senzitivity k doxorubicinu	[76]
miR-214	↓	zvýšení senzitivity k doxorubicinu	[76]
miR-192	↑ (před léčbou)	indikátor patologické regrese po neoadjuvanci	[78]
miR-194	↑ (před léčbou)	indikátor patologické regrese po neoadjuvanci	[78]
miR-192	↓	změna hladiny po neoadjuvanci	[78]
miR-194	↓	změna hladiny po neoadjuvanci	[78]
miR-622	↓	změna hladiny po neoadjuvanci	[78]

tivní biomarkery u SCCE mohou sloužit miR-483 a miR-214, jejichž zvýšená hladina predikuje sníženou odpověď na chemoterapii. Snížená hladina miR-483 a miR-214 by naopak mohla zvýšit senzitivitu na léčbu karcinomu jícnu spojenou jak s multilékovou rezistencí, tak bez ní a může také indukovat zvýšenou akumulaci doxorubicinu [77].

Autoři další studie ukázali signifikantně sníženou expresi miR-192, miR-194 a miR-622 po neoadjuvantní chemoterapii lokálně pokročilého karcinomu jícnu. Navíc exprese miR-192 a miR-194 v biopsii před zahájením léčby jsou považovány za indikátory patologické regrese tumoru po neoadjuvanci [78]. Prediktivní miRNA a jejich působení je shrnuto v tab. 3.

MiRNA jako terapeutické cíle

Na začátku kapitoly byly popsány některé molekulární dráhy v patogenezi karcinomu jícnu, které jsou ovlivňovány pomocí miRNA. Každá miRNA působí na jednu nebo více cílových molekul, které mohou vykonávat funkci onkogenů nebo nádorově supresorových genů. Ovlivnění těchto genů představuje potenciální terapeutické využití miRNA. Jednou z cest je záměrné zvyšování exprese suprimovaných miRNA pomocí transfekce syntetických pre-miRNA. Na druhé straně miRNA s onkogenním účinkem můžeme potlačit aplikací umělých oligonukleotidů, tzv. anti-miRs (AMOs), které komplementární vazbou vyřadí příslušnou miRNA z funkce [79].

Snížit produkci miRNA lze také prostřednictvím inhibice ribonukleáz Drosha a Dicer, ale tento způsob je méně vhodný, neboť není specifický.

Jedna z mála studií zkoumajících působení AMOs *in vivo* studovala vliv anti-miR-19a na myším modelu SCCE. U myší, kterým byla aplikována tato anti-miR, došlo k pozastavení vývoje nádoru [18]. Jak už bylo uvedeno dříve, existuje souvislost mezi zvýšenou a sníženou hladinou exprese určité miRNA a odpovědí na chemoterapii nebo délkou OS. Hummel et al [67] se zabývali expresí miRNA a chemorezistencí u pokročilého karcinomu jícnu. Zjistili, že buňky rezistentní na cisplatinu, ale citlivé na 5-fluorouracil vykazovaly zvýšenou hladinu miR-106a. U 70 % buněčných linií odvozených od karcinomu jícnu byla prokázána pozitivní korelace mezi citlivostí nádorových buněk na cytostatika a vyšší hladinou miR-148a. Tato miRNA může fungovat jako potenciální terapeutický cíl, který ovlivňuje citlivost nádorových buněk na chemoterapii, především na cisplatinu.

Také Hamano et al [74] dospěli k závěru, že miRNA mohou ovlivňovat citlivost nádoru na cytostatika a sloužit tak jako potenciální terapeutický cíl. Zjistili, že buňky chemorezistentní na cisplatinu se vyznačují vysokou expresí miR-200c. V *in vitro* pokusech při použití anti-miR-200c došlo ke zvýšení senzitivity k cisplatině. Umělé snížení hladiny miR-200c mělo za následek nárůst hladiny proteinu PPP2R1B a následnou

inhibici signální dráhy Akt. Autoři předpokládají, že na rezistenci vůči chemoterapii se u nádorů jícnu může podílet právě hyperaktivace dráhy Akt. Podobná situace byla popsána u miR-141 [80].

Výzkumný tým Zhang et al [20] ukázal, že exprese miR-27a ovlivňuje terapeutickou odpověď prostřednictvím regulace genu MDR1 (multidrug resistance protein 1), který zodpovídá za mnohočetnou lékovou rezistenci. Expresní analýzou miRNA v nádorové tkáni pacientů, kteří podstoupili neoadjuvantní chemoradioterapii, byla zjištěna odlišná exprese miR-21, miR-223, miR-192 a miR-194 ve srovnání s pacienty bez této léčby [61].

MiRNA mají také schopnost působit na základní procesy v kmenových buňkách, jako je např. sebeobnova, pluripotence a diferenciací. Tento fakt otevírá možnost pro využití těchto miRNA k regulaci vlastností nádorových kmenových buněk, které se na chemoradiorezistenci rovněž významně podílejí [74].

Závěr

Na rozdíl od protein-kódujících genů, jako jsou onkogeny nebo tumor supresorové geny, je postavení miRNA v biologii nádorové buňky poměrně komplexnější. Na základě bioinformatických modelů se předpokládá, že miRNA mají potenciál regulovat více než polovinu kódujících genů v lidském genomu a každá miRNA může regulovat řádově stovky cílových mRNA. Proto není překvapující, že miRNA jsou zapojeny prakticky do všech významných buněčných pro-

cesů podílejících se na patogenezi nádorových onemocnění, včetně karcinomu jícnu. U karcinomu jícnu byla provedena celá řada studií založených na vysokokapacitních analýzách miRNA v nádorové a příslušné nenádorové tkáni, přičemž zohledňovala její histologické podtypy. MiRNA identifikované v těchto studiích jsou shrnuty v tab. 1. Z dosavadních pozorování vyplynulo, že diagnostický, případně prognostický význam budou mít pravděpodobně miR-205, miR-29c nebo miR-21. Poměrně velké množství rozporuplných výsledků ovšem poukazuje na skutečnost, že aplikace miRNA v diagnostice a terapii jsou teprve v začátcích a jejich praktické využití bude ještě vyžadovat řadu rozsáhlých a nezávislých validací.

Literatura

1. Klenner P (ed.). Protinádorová chemoterapie. Praha: Galén 1996.
2. Klenner P (ed.). Klinická onkologie. Praha: Galén 2002.
3. Kano M, Seki N, Kikkawa N et al. MiR-145, miR-133a and miR-133b: tumor-suppressive miRNAs target FSCN1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2804–2814.
4. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Speciální onkologie. 3. vyd. Praha: Galén 2010.
5. Zemanova M, Petruzelka L, Pazdro A et al. Prospective non-randomized study of preoperative concurrent platinum plus 5-fluorouracil-based chemoradiotherapy with or without paclitaxel in esophageal cancer patients: long-term follow-up. *Dis Esophagus* 2010; 23(2): 160–167.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71–96.
7. Lopes AB, Fagundes RB. Esophageal squamous cell carcinoma – precursor lesions and early diagnosis. *World J Gastrointest Endosc* 2012; 4(1): 9–16.
8. Holmes RS and Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17(1): 2–9.
9. Roth MJ, Liu SF, Dawsey SM et al. Cytologic detection of esophageal squamous cell carcinoma and precursor lesions using balloon and sponge samplers in asymptomatic adults in Linxian, China. *Cancer* 1997; 80(11): 2047–2059.
10. Kolář Z (ed.). Molekulární patologie nádorů. Olomouc: Epava 2003.
11. Zhao Y, Srivastava D. A developmental view of microRNA function. *Trends Biochem Sci* 2007; 32(4): 189–197.
12. Stark A, Brennecke J, Russell RB et al. Identification of *Drosophila* MicroRNA targets. *PLoS Biol* 2003; 1(3): E60.
13. Liu X, Fortin K, Mourelatos Z. MicroRNAs: biogenesis and molecular functions. *Brain Pathol* 2008; 18(1): 113–121.
14. Volinia S, Calin GA, Liu CG et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(7): 2257–2261.
15. Klenner P, Klenner P jr (eds). Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Praha: Grada 2010.
16. Kan T, Sato F, Ito T et al. The miR-106b-25 polycistron, activated by genomic amplification, functions as an oncogene by suppressing p21 and Bim. *Gastroenterology* 2009; 136(5): 1689–1700.
17. Zhu L, Yan W, Rodriguez-Canales J et al. MicroRNA analysis of microdissected normal squamous esophageal epithelium and tumor cells. *Am J Cancer Res* 2011; 1(5): 574–584.
18. Liu M, Wang Z, Yang S et al. TNF-alpha is a novel target of miR-19a. *Int J Oncol* 2011; 38(4): 1013–1022.
19. Lee KH, Goan YG, Hsiao M et al. MicroRNA-373 (miR-373) post-transcriptionally regulates large tumor suppressor, homolog 2 (LATS2) and stimulates proliferation in human esophageal cancer. *Exp Cell Res* 2009; 315(15): 2529–2538.
20. Zhang H, Li M, Han Y et al. Down-regulation of miR-27a might reverse multidrug resistance of esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010; 55(9): 2545–2551.
21. Li X, Lin R, Li J. Epigenetic silencing of microRNA-375 regulates PDK1 expression in esophageal cancer. *Dig Dis Sci* 2011; 56(10): 2849–2856.
22. Kong KL, Kwong DL, Chan TH et al. MicroRNA-375 inhibits tumour growth and metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma through repressing insulin-like growth factor 1 receptor. *Gut* 2012; 61(1): 33–42.
23. MacCallum DE, Hupp TR, Midgley CA et al. The p53 response to ionising radiation in adult and developing murine tissues. *Oncogene* 1996; 13(12): 2575–2587.
24. Hu Y, Correa AM, Hoque A et al. Prognostic significance of differentially expressed miRNAs in esophageal cancer. *Int J Cancer* 2011; 128(1): 132–143.
25. Yuan Y, Zeng ZY, Liu XH et al. MicroRNA-203 inhibits cell proliferation by repressing DeltaNp63 expression in human esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2011; 11: 57.
26. Ding DP, Chen ZL, Zhao XH et al. miR-29c induces cell cycle arrest in esophageal squamous cell carcinoma by modulating cyclin E expression. *Carcinogenesis* 2011; 32(7): 1025–1032.
27. Tsuchiya S, Fujiwara T, Sato F et al. MicroRNA-210 regulates cancer cell proliferation through targeting fibroblast growth factor receptor-like 1 (FGFR1L1). *J Biol Chem* 2011; 286(1): 420–428.
28. Zhang T, Zhao D, Wang Q et al. MicroRNA-1322 regulates ECRG2 allele specifically and acts as a potential biomarker in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Carcinog* 2013; 52(8): 581–590.
29. Liu Q, Lv GD, Qin X et al. Role of microRNA let-7 and effect to HMGA2 in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Biol Rep* 2012; 39(2): 1239–1246. doi: 10.1007/s11033-011-0854-7.
30. Li S, Li Z, Guo F et al. miR-223 regulates migration and invasion by targeting Artemin in human esophageal carcinoma. *J Biomed Sci* 2011; 18: 24. doi: 10.1186/1423-0127-18-24.
31. Kurashige J, Watanabe M, Iwatsuki M et al. Overexpression of microRNA-223 regulates the ubiquitin ligase FBXW7 in esophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2012; 106(1): 182–188. doi: 10.1038/bjc.2011.509.
32. van Baal JW, Verbeek RE, Bus P et al. MicroRNA-145 in Barrett's oesophagus: regulating BMP4 signalling via GATA6. *Gut* 2013; 62(5): 664–675. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301061.
33. Ma WJ, Lv GD, Tuersun A et al. Role of microRNA-21 and effect on PTEN in Kazakh's esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Biol Rep* 2011; 38(5): 3253–3260. doi: 10.1007/s11033-010-0480-9.
34. Ohashi S, Natsuizaka M, Naganuma S et al. A NOTCH3-mediated squamous cell differentiation program limits expansion of EMT-competent cells that express the ZEB transcription factors. *Cancer Res* 2011; 71(21): 6836–6847. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0846.
35. Smith CM, Watson DI, Leong MP et al. MiR-200 family expression is downregulated upon neoplastic progression of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol* 2011; 17(8): 1036–1044. doi: 10.3748/wjg.v17.i8.1036.
36. Matsushima K, Isomoto H, Yamaguchi N et al. MiRNA-205 modulates cellular invasion and migration via regulating zinc finger E-box binding homeobox 2 expression in esophageal squamous cell carcinoma cells. *J Transl Med* 2011; 9: 30. doi: 10.1186/1479-5876-9-30.
37. Yokobori T, Suzuki S, Tanaka N et al. MiR-150 is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma via targeting the EMT inducer ZEB1. *Cancer Sci* 2013; 104(1): 48–54. doi: 10.1111/cas.12030.
38. Tian Y, Luo A, Cai Y et al. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 in human esophageal cancer cell lines. *J Biol Chem* 2010; 285(11): 7986–7994. doi: 10.1074/jbc.M109.062877.
39. Chen ZL, Zhao XH, Wang JW et al. MicroRNA-92a promotes lymph node metastasis of human esophageal squamous cell carcinoma via E-cadherin. *J Biol Chem* 2011; 286(12): 10725–10734. doi: 10.1074/jbc.M110.165654.
40. Xu X, Chen Z, Zhao X et al. MicroRNA-25 promotes cell migration and invasion in esophageal squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 421(4): 640–645. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.048.
41. Zhang T, Wang Q, Zhao D et al. The oncogenic role of microRNA-31 as a potential biomarker in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121(10): 437–447. doi: 10.1042/CS20110207.
42. Xi Y, Nakajima G, Gavin E et al. Systematic analysis of microRNA expression of RNA extracted from fresh frozen and formalin-fixed paraffin-embedded samples. *RNA* 2007; 13(10): 1668–1674.
43. Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110(1): 13–21. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033.
44. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141(5): 672–675. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x.
45. Zen K, Zhang CY. Circulating microRNAs: a novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. *Med Res Rev* 2010; 32(2): 326–348. doi: 10.1002/med.2015.
46. Han C, Chen Z, Yang M et al. Human SCAMP5, a novel secretory carrier membrane protein, facilitates calcium-triggered cytokine secretion by interaction with SNARE machinery. *J Immunol* 2009; 182(5): 2986–2996. doi: 10.4049/jimmunol.0802002.
47. Lodes MJ, Caraballo M, Suciu D et al. Detection of cancer with serum miRNAs on an oligonucleotide microarray. *PLoS One* 2009; 4(7): e6229. doi: 10.1371/journal.pone.0006229.
48. Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011; 105(1): 104–111. doi: 10.1038/bjc.2011.198.
49. Wu C, Li M, Hu C et al. Clinical significance of serum miR-223, miR-25 and miR-375 in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Biol Rep* 2014; 41(3): 1257–1266. doi: 10.1007/s11033-013-2970-z.
50. Liu R, Liao J, Yang M et al. Circulating miR-155 expression in plasma: a potential biomarker for early diagnosis of esophageal cancer in humans. *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75(18): 1154–1162. doi: 10.1080/15287394.2012.699856.
51. Zhang C, Wang C, Chen X et al. Expression profile of microRNAs in serum: a fingerprint for esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Chem* 2010; 56(12): 1871–1879. doi: 10.1373/clinchem.2010.147553.
52. Guo Y, Chen Z, Zhang L et al. Distinctive microRNA profiles relating to patient survival in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68(1): 26–33. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4418.

53. Maru DM, Singh RR, Hannah C et al. MicroRNA-196a is a potential marker of progression during Barrett's metaplasia-dysplasia-invasive adenocarcinoma sequence in esophagus. *Am J Pathol* 2009; 174(5): 1940–1948. doi: 10.2353/ajpath.2009.080718.
54. Drakaki A, Iliopoulos D. MicroRNA gene networks in oncogenesis. *Curr Genomics* 2009; 10(1): 35–41. doi: 10.2174/138920209787581299.
55. Yang H, Gu J, Wang KK et al. MicroRNA expression signatures in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15(18): 5744–5752. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0385.
56. Hong L, Han Y, Zhang H et al. The prognostic and chemotherapeutic value of miR-296 in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg* 2010; 251(6): 1056–1063. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181dd4ea9.
57. Ogawa R, Ishiguro H, Kuwabara Y et al. Expression profiling of micro-RNAs in human esophageal squamous cell carcinoma using RT-PCR. *Med Mol Morphol* 2009; 42(2): 102–109. doi: 10.1007/s00795-009-0443-1.
58. Feber A, Xi L, Pennathur A et al. MicroRNA prognostic signature for nodal metastases and survival in esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(5): 1523–1530. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.056.
59. Wang T, Zang WQ, Li M et al. Effect of miR-451 on the biological behavior of the esophageal carcinoma cell line EC9706. *Dig Dis Sci* 2013; 58(3): 706–714. doi: 10.1007/s10620-012-2395-x.
60. Ito T, Sato F, Kan T et al. Polo-like kinase 1 regulates cell proliferation and is targeted by miR-593* in esophageal cancer. *Int J Cancer* 2011; 129(9): 2134–2146. doi: 10.1002/ijc.25874.
61. Mathé EA, Nguyen GH, Bowman ED et al. MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: associations with survival. *Clin Cancer Res* 2009; 15(19): 6192–6200. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1467.
62. Wijnhoven BP, Hussey DJ, Watson DI et al. MicroRNA profiling of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2010; 97(6): 853–861. doi: 10.1002/bjs.7000.
63. Huang SD, Yuan Y, Zhuang CW et al. MicroRNA-98 and microRNA-214 post transcriptionally regulate enhancer of zeste homolog 2 and inhibit migration and invasion in human esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2012; 11: 51. doi: 10.1186/1476-4598-11-51.
64. Revilla-Nuin B, Parrilla P, Lozano JJ et al. Predictive value of microRNAs in the progression of Barrett esophagus to adenocarcinoma in a long-term follow-up study. *Ann Surg* 2013; 257(5): 886–893. doi: 10.1097/SLA.0b013e31826ddb6a.
65. Bansal A, Lee IH, Hong X et al. Feasibility of microRNAs as biomarkers for Barrett's esophagus progression: a pilot cross-sectional, phase 2 biomarker study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(6): 1055–1063. doi: 10.1038/ajg.2011.37.
66. Luthra R, Singh RR, Luthra MG et al. MicroRNA-196a targets annexin A1: a microRNA-mediated mechanism of annexin A1 downregulation in cancers. *Oncogene* 2008; 27(52): 6667–6678. doi: 10.1038/ncr.2008.256.
67. Hummel R, Hussey DJ, Michael MZ et al. MiRNAs and their association with locoregional staging and survival following surgery for esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(1): 253–260. doi: 10.1245/s10434-010-1213-y.
68. Fassan M, Volinia S, Palatini J et al. MicroRNA expression profiling in human Barrett's carcinogenesis. *Int J Cancer* 2011; 129(7): 1661–1670. doi: 10.1002/ijc.25823.
69. Liu R, Liao J, Yang M et al. The cluster of miR-143 and miR-145 affects the risk for esophageal squamous cell carcinoma through co-regulating fascin homolog 1. *PLoS One* 2012; 7(3): e33987. doi: 10.1371/journal.pone.0033987.
70. Akagi I, Miyashita M, Ishibashi O et al. Relationship between altered expression levels of MIR21, MIR143, MIR145, and MIR205 and clinicopathologic features of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2011; 24(7): 523–530. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01177.x.
71. Mori Y, Ishiguro H, Kuwabara Y et al. MicroRNA-21 induces cell proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Report* 2009; 2(2): 235–239. doi: 10.3892/mmr_00000089.
72. Hiyoshi Y, Kamohara H, Karashima R et al. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15(6): 1915–1922. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2545.
73. Lin DC, Zhang Y, Pan QJ et al. PLK1 is transcriptionally activated by NF-kappaB during cell detachment and enhances anoikis resistance through inhibiting beta-catenin degradation in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17(13): 4285–4295. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3236.
74. Hamano R, Miyata H, Yamasaki M et al. Overexpression of miR-200c induces chemoresistance in esophageal cancers mediated through activation of the Akt signaling pathway. *Clin Cancer Res* 2011; 17(9): 3029–3038. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2532.
75. Sugito N, Ishiguro H, Kuwabara Y et al. RNAi regulates cell proliferation and affects survival in esophageal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(24): 7322–7328.
76. Slabý O, Svoboda M et al (eds). *MikroRNA v onkologii*. 1. vyd. Praha: Galén 2012.
77. Zhou Y, Hong L. Prediction value of mir-483 and mir-214 in prognosis and multidrug resistance of esophageal squamous cell carcinoma. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013; 17(6): 470–474. doi: 10.1089/gtmb.2012.0518.
78. Odenthal M, Bollschweiler E, Grimminger PP et al. MicroRNA profiling in locally advanced esophageal cancer indicates a high potential of mir-192 in prediction of multimodality therapy response. *Int J Cancer* 2013; 133(10): 2454–2463. doi: 10.1002/ijc.28253.
79. Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 2005; 438(7068): 685–689.
80. Imanaka Y, Tsuchiya S, Sato F et al. MicroRNA-141 confers resistance to cisplatin-induced apoptosis by targeting YAP1 in human esophageal squamous cell carcinoma. *J Hum Genet* 2011; 56(4): 270–276. doi: 10.1038/jhg.2011.1.

Lobulární karcinom prsu u muže – kazuistika a přehled literatury

Lobular Breast Cancer in Man – Case Report and Review of the Literature

Navrátil J.¹, Petráková K.¹, Nenutil R.², Vyzula R.¹, Svoboda M.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Případ: V našem sdělení popisujeme kazuistiku muže s ne-Hodgkinovým lymfomem z B lymfocytární řady, který byl iniciálně topograficky a morfolologicky diagnostikován jako lobulární karcinom prsu a léčený chemoterapií a hormonoterapií pro toto onemocnění. Léčbou bylo dosaženo kompletní klinické remise nemoci trvající 3,5 roku. Následně došlo k relapsům v retrokrurální oblasti a v levé axile, přičemž onemocnění špatně reagovalo na chemoterapii cílenou na karcinom prsu. Pro netypický průběh onemocnění byla provedena exstirpace axilární uzliny s překvapivým nálezem folikulárního lymfomu. Proto bylo přistoupeno i k revizi histologického vyšetření původní biopsie, která nakonec vedla k reklasifikaci diagnózy na folikulární lymfom. Pacientovi byla podána odpovídající cílená léčba a chemoterapie, která navodila kompletní remisi onemocnění, nicméně po půl roce nastal další lokalizovaný relaps v retrokrurální oblasti. Pacient podstoupil paliativní radioterapii, po které je až do současnosti v kompletní remisi a v dobrém klinickém stavu. Od diagnózy onkologického onemocnění přitom uplynulo již osm let. Naši kazuistiku doplňujeme přehledem publikované literatury vztahující se k problematice diagnostické záměny uvedených malignit. **Závěr:** Rebiopsie má nezastupitelné místo v procesu přehodnocení algoritmu léčby při netypickém průběhu maligního onemocnění. Měla by být zvážena i při relapsu onemocnění, zejména pokud informace o fenotypu nádoru může ovlivnit postup léčby.

Klíčová slova

karcinom prsu lobulární – folikulární lymfom – diagnostika – histologie – muži

Summary

Case: Herein we report a case of a man with a B-cell non-Hodgkin lymphoma, primarily diagnosed by topographic and morphology tokens as lobular breast carcinoma and, as such, it was treated by chemotherapy and endocrine therapy. The treatment resulted in complete remission for 3,5 years. However, the subsequent relapses that arised in retrocrural and left axillary area did not respond adequately to breast cancer targeted chemotherapy. Therefore the patient underwent re-exstirpation of axillary lymph node yielding a surprising histology finding of follicular lymphoma. The primary biopsy specimen was histologically re-evaluated and the initial diagnosis was re-classified as follicular lymphoma. The patient was given an adequate chemotherapy and targeted treatment that established a complete remission. Six months afterwards there was a relapse detected in the retrocrural area. The patient underwent palliative radiotherapy that brought about complete remission and, so far, he is in good condition. It has been eight years since the cancer diagnosis was established. This case report is appended by review of literature dealing with diagnostic confusion of these two malignancies. **Conclusion:** Re-biopsy plays a significant role in case of treatment strategy controversies, predominantly on condition of atypical course of malignant disease. It should always be considered in case of cancer relapse, especially if the phenotype specification could affect the treatment decision.

Key words

breast cancer lobular – follicular lymphoma – diagnosis – histology – male

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

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

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

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



doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: msvoboda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 11. 2013

Přijato/Accepted: 25. 11. 2013

Úvod

V České republice je ročně diagnostikováno přibližně 6 500 žen s karcinomem prsu (121 na 100 000 žen), u muže je tato diagnóza s incidencí kolem 40 pacientů ročně (0,88 na 100 000 mužů) raritní, tvoří pouze 0,13 % zhoubných nádorů [1]. Incidence ne-Hodgkinových lymfomů (NHL, syn. non-hodgkinské lymfomy) činí v České republice přibližně 11 pacientů na 100 000 obyvatel, s mírnou převahou u mužů (1,15 : 1). Primární ne-Hodgkinův lymfom prsu je rovněž vzácné onemocnění, tvoří méně než 0,5 % všech malignit prsu a 2 % ze všech extranodálních lymfomů [2].

Z hlediska vícečetného výskytu nádorů se ve vztahu k uvedeným malignitám můžeme v praxi nejčastěji setkat s metachronním karcinomem prsu u pacientek, které byly léčené radioterapií pro lymfomy. Kumulativní riziko vzniku karcinomu prsu ve 20 letech od léčby lymfomu dosahuje přibližně 11 %, po dalších 10 letech však může činit až 30 %, a to zejména u pacientek léčených radioterapií v mladším věku, v daném případě do 25 let [3]. Stejně tak se mohou vyskytovat maligní lymfomy u pacientek po léčbě karcinomu prsu, i když v tomto pří-

padě se jedná o mnohem nižší incidenci a souvislost s prodělanou léčbou je rovněž méně pravděpodobná. Nejčastěji se jedná o diagnózu NHL nízké malignity (např. B-CLL/SCLL) ve vyšším věku [4]. Poslední možností je synchronní výskyt obou nádorů, který jsme však zaznamenali pouze v podobě kazuistik [5–7].

V našem sdělení popisujeme kazuistiku muže s NHL z B lymfocytární řady, který byl původně diagnostikován jako lobulární karcinom prsu a léčený chemoterapií a hormonoterapií pro toto onemocnění. Iniciální léčbou bylo dosaženo kompletní klinické remise nemoci. Následný relaps a další progresse onemocnění však vedly k rozpakům nad vývojem onemocnění, a proto bylo přistoupeno k rebiopsii a následně i překlasiifikování nemoci na folikulární B lymfom (typ NHL). Adekvátní léčba tohoto onemocnění vedla opět k dosažení celkové remise.

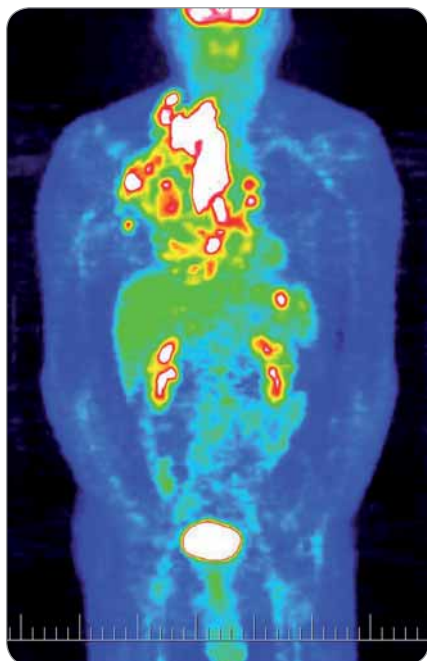
Popis případu

Dvašedesátiletý pacient se v dubnu 2004 dostavil ke konzultaci do Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) pro nádor v pravém prsu. Na původním pracovišti byla provedena biopsie z rezistence v pravém prsu a exstirpována zvětšená uzlina z nadklíčku. Patology byly obě histologie zhodnoceny jako infiltrující lobulární karcinom prsu exprimující

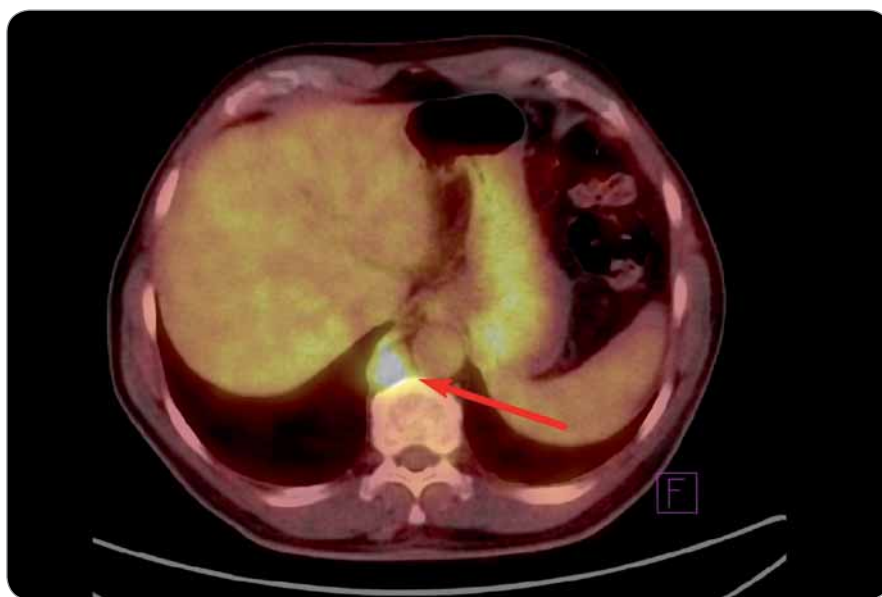
estrogenové a progesteronové receptory, HER-2 negativní. Laboratorně byl pacient bez patologických nálezů, nádorové markery CEA i CA15–3 nebyly elevovány. Bylo provedeno i flowcytometrické vyšetření periferní krve, které nesvědčilo pro patologii v krevních elementech.

Pacient absolvoval stagingová vyšetření standardní pro karcinom prsu, která byla následně doplněna o CT plic a mediastina a celotělové PET vyšetření. CT vyšetření prokázalo masivní splyváající metastatickou infiltraci pravého nadklíčku, horního mediastina a pravé axily. PET vyšetření potvrdilo nález mnohočetných ložisek viabilní nádorové tkáně v pravém nadklíčku, mediastinu a v.s. na pleure pravé plic (obr. 1). Scintigrafické vyšetření neprokázalo nádorovou diseminaci do skeletu. Souběžně proběhlo druhé hodnocení morfologického a imunohistologického vyšetření získaných biopsií, přičemž imunoprofil svědčil pro karcinom prsu, morfologicky nejspíše lobulární. Tento výsledek byl zcela v souladu s původním vyšetřením a dokumentací. U pacienta byla vyšetřena i genomická DNA a nebyla prokázána mutace v *BRCA1* ani *BRCA2* genu.

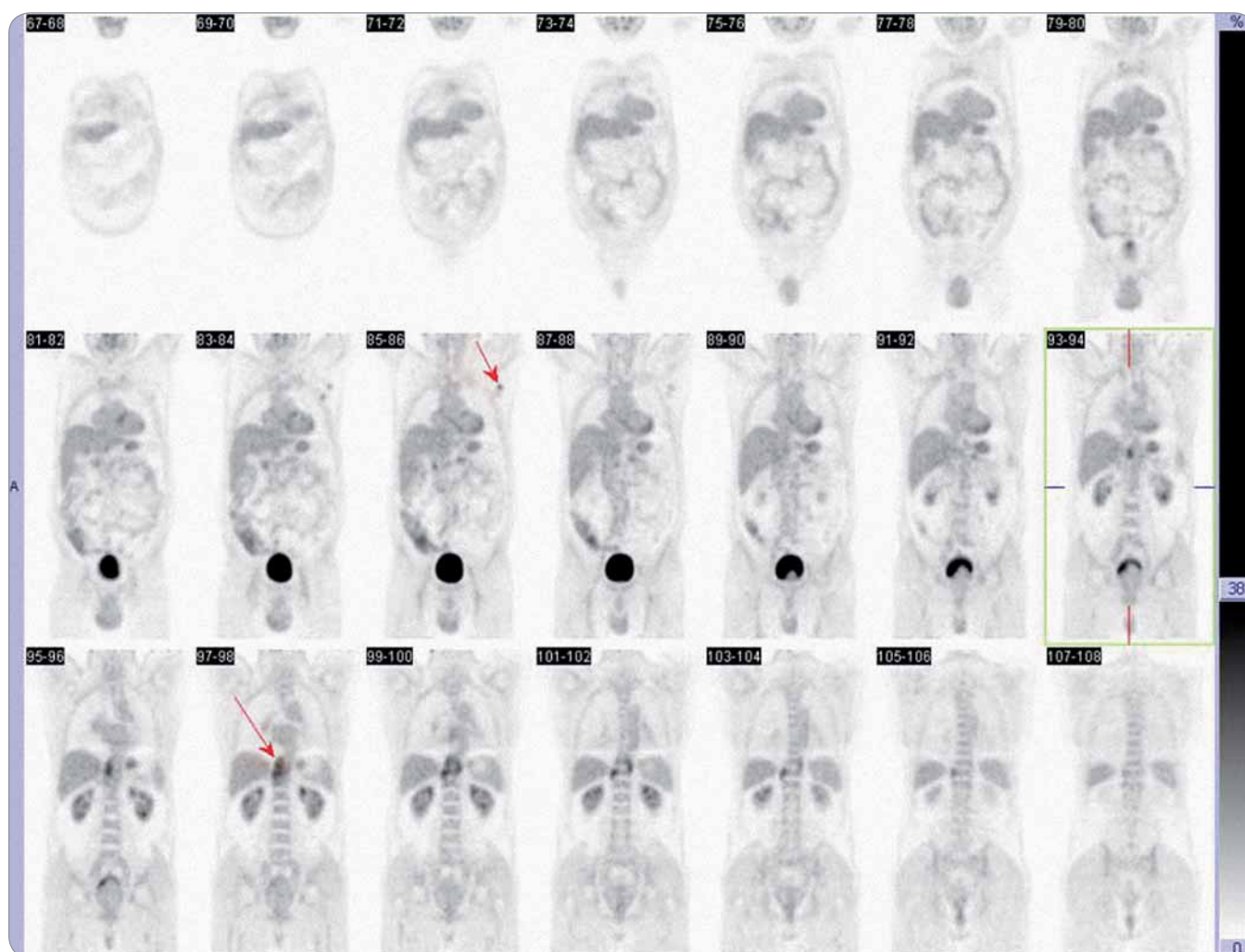
V květnu 2004 byla zahájena iniciální paliativní chemoterapie režimem FEC 75 (fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 75 mg/m² a cyklofosfamid 500 mg/m²)



Obr. 1. Obráz celotělového PET vyšetření před zahájením iniciální protinádorové léčby (4/2004). Světlá místa značí vysokou metabolickou aktivitu.



Obr. 2. Obráz celotělového PET vyšetření zobrazující první relaps onemocnění (3/2008). Šipka ukazuje metabolicky aktivní infiltrát retrokrurálně.



Obr. 3. Obrázek celotělového PET vyšetření při dalším relapsu onemocnění (6/2009). Šipky ukazují metabolicky aktivní uzlinu v levé axile a sledovaný retrokrurální infiltrát.

a po šesti sériích bylo dosaženo kompletní klinické remise onemocnění. Od září 2004 probíhala udržovací hormonální léčba Tamoxifenem (20 mg/den, p.o.). V březnu 2008, po 42 měsících, byl při pravidelném přezkoumání zjištěn relaps onemocnění v podobě lymfadenopatie v retrokrurální oblasti vpravo (obr. 2). Do 2. linie paliativní chemoterapie byl zvolen režim Taxotere 100 mg/m². Celkem bylo podáno šest sérií s efektem stabilizace nemoci a následně byl pacient sledován.

Po půl roce (leden 2009) nastala opět progresse paketu uzlin v retrokrurální oblasti. Pacient byl stále ve výborném celkovém stavu, proto byl do III. linie paliativní chemoterapie zvolen režim XENA (Xeloda 1 500 mg/m² p.o. ve dvou denních dávkách den 1–14, Navelbine

40 mg/m² p.o. v den 1 a 8). Po šesti sériích sice nastala regrese sledovaného paketu uzlin, při PET vyšetření však byla nově zjištěna patologická aktivita v uzlině v levé axile (obr. 3).

Vzhledem k netypickému průběhu onemocnění byla v červenci 2009 provedena exstirpace metabolicky aktivní uzliny z levé axily. Překvapivým nálezem byla infiltrace uzliny ne-Hodgkinovým lymfomem z B lymfocytů – folikulárním lymfomem, grade 2, bez záchytu karcinomu prsu. Bylo proto přistoupeno k revizi histologického vyšetření biopsií z roku 2004, s nálezem folikulárního lymfomu, grade 1. Onemocnění bylo reklasifikováno a pacient byl odeslán k další léčbě na specializované pracoviště, kde mu byl 6krát aplikován režim R-COP (rituximab 375 mg/m², cyklofosfamid

750 mg/m² + vinkristin 1,4 mg + prednison 100 mg/den) a 2krát rituximab v monoterapii. Dávka antracyklinů byla vyčerpána při iniciační léčbě. Přezkoumání, PET/CT, prokázalo významnou parciální regresi onemocnění. Za šest měsíců, v září 2010, však onemocnění opět progreduje, přičemž progresse je lokalizována pouze na retrokrurální oblast, a proto volba padá na aplikaci radioterapie (obr. 4). V listopadu 2010 pacient obdržel 33 Gy na oblast paketu retrokrurálních uzlin. Kontrolní PET/CT vyšetření v březnu 2011 prokazuje parciální regresi infiltrátu a úplné vymizení jeho metabolické aktivity. Pacient je následně předán k dalšímu sledování na spádové pracoviště a dle posledního vyšetření v červnu 2013 stále trvá kompletní remise onemocnění.



Obr. 4. Obrázek z celotělového PET/CT vyšetření před zahájením radioterapie (09/2010). Šipka ukazuje metabolicky aktivní infiltrát retrokrurálně.

Diskuze

Popsali jsme kazuistiku muže s folikulárním NHL, který byl původně diagnostikován jako karcinom prsu a léčený chemoterapií a hormonoterapií pro toto onemocnění. Folikulární lymfom vzniká maligní transformací ze zralých B lymfocytů, je definován morfologickými a imunofenotypovými znaky a také přítomností translokace (14;18) (q32,q21), která vede ke vzniku fúzního genu, ve kterém se gen kódující antiapoptotický protein bcl-2 dostává z 18. chromozomu do oblasti genu kódujícího těžký imunoglobulinový řetězec (IgH) na 14. chromozomu. Výsledkem je nadměrná exprese bcl-2 proteinu, který inhibuje apoptózu nádorových buněk. Folikulární lymfomy představují kolem 20 % NHL a jejich incidence stále stoupá a pohybuje se mezi 2–3 případy na 100 000 obyvatel. Maximum incidence je ve věku 55–60 let, postiženy bývají o něco častěji ženy [8–10]. Z hlediska incidence je patrné, že u muže je v prsu vzácný jak výskyt primárního karcinomu, tak i primárního extranodálního NHL.

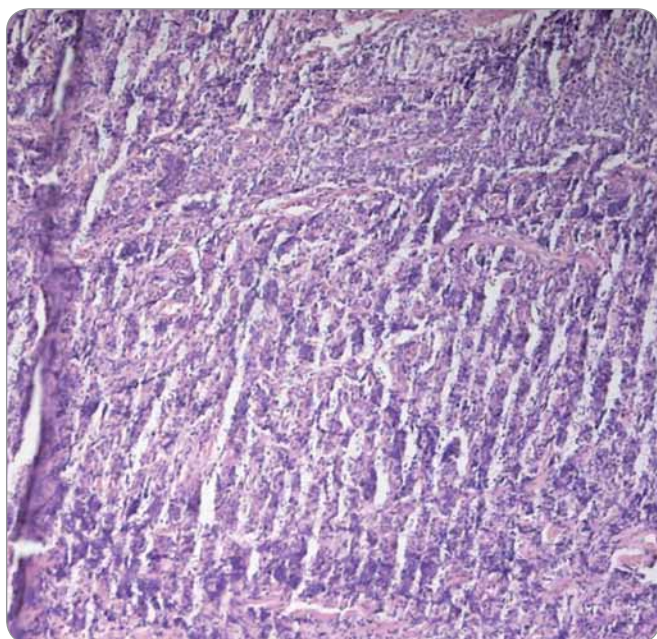
Zamýšleli jsme se nad příčinami, které vedly k počáteční chybné diagnóze a částečně tak i k neadekvátní léčbě. Případy, kdy došlo k mylné interpretaci mikroskopického a klinického nálezu a kdy byl ne-Hodgkinův lymfom iniciálně dia-

gnostikován jako karcinom prsu, jsou v odborné literatuře popisovány pouze formou kazuistik [11–14]. V této souvislosti jsme zaznamenali jak případy, kdy byl NHL považován za inflamatorní karcinom prsu, tak případy, kdy se jednalo o nálezy „solidně“ uspořádaných tumorů v parenchymu prsní žlázy. Histologicky to byly různé typy NHL (např. difúzní velkobuněčný B lymfom, anaplastický B lymfom) a všechny práce shodně udávaly komplikovanost prezentovaného případu.

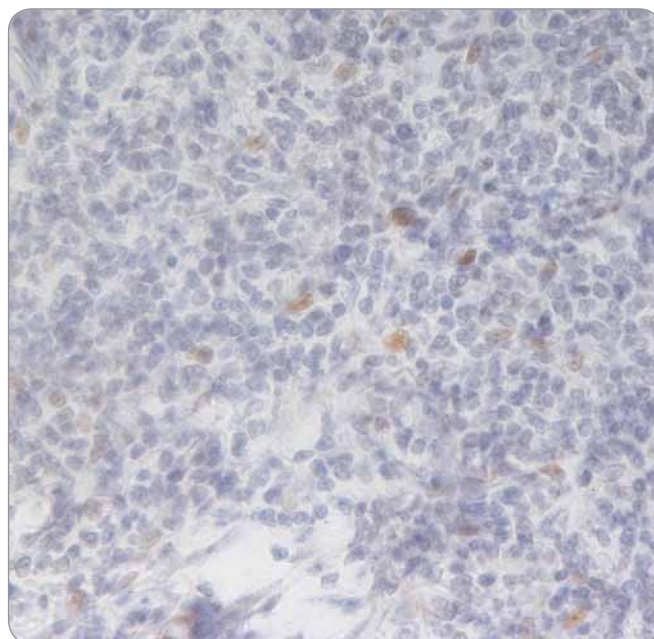
Myslíme si, že v případě našeho pacienta hrály významnou roli při chybném stanovení původní diagnózy tři faktory – topografie místa vzniku onemocnění, podobnost nádorového růstu a exprese steroidních receptorů.

V histologickém obraze vykazuje folikulární karcinom prsu často difúzní disociovaný růst a v případě infiltrace uzliny může narušovat její strukturu jen minimálně, přičemž folikulární zárodečná centra mohou být zachována. Exprese estrogenového receptoru (ER) na buňkách lymfatické tkáně není nic neobvyklého. Sapino et al prokázali expresi ER- α u buněk nacházejících se v zárodečných centrech folikulů lymfatických uzlin, zatímco progesteronový receptor (PR) exprimovaly více buňky obklopující zárodečná centra [15]. Shim et al se zabývali expresí obou typů ER (α i β) na leuko-

cytech. Prokázali, že ER- α je dominantně exprimován zejména lymfocyty v zárodečných centrech, naopak exprese ER- β převažovala u leukocytů periferní krve, sleziny a leukocytů infiltrujících nádorovou tkáň, stejně tak u lymfocytů některých lymfomů a u mnohočetného myelomu [16]. V kontextu s výsledky klinického vyšetření a s topografickou oblastí, ze které byla provedena první biopsie (prsní žláza a spádové lymfatické uzliny), se tedy histologický náález a základní imunoprofil shodoval s diagnózou karcinomu prsu. Pro patologu byla zavádějící zejména informace o lokalizaci onemocnění, což bylo příčinou skutečnosti, proč již iniciálně nebyl nádor podroben cílenému imunohistochemickému vyšetření na hematologické malignity. Provedeno bylo naopak imunohistochemické vyšetření exprese ER- α , které prokázalo jeho slabou a heterogenní pozitivitu, která byla z části přičítána na vrub technicky nezdařilého zpracování biopsického materiálu s obtížně hodnotitelnou morfologií v přehledném barvení (obr. 5, 6). Při rebiopsii lymfatické uzliny v levé axile v době relapsu choroby byl vzorek dobře zpracován (obr. 7), s neporušenou morfologií buněk a doplněné imunohistochemické vyšetření přineslo správné zařazení léze (exprese Bcl-2 proteinu, obr. 8).



Obr. 5. Technicky špatně zpracovaný vzorek tkáně z tumoru prsu (2004; barvení HE, 100×).



Obr. 6. Slabě a heterogenně pozitivní barvení ER-α při imuno-histochemickém vyšetření nádoru z první biopsie (2004; 400×).

Zabývali jsme se rovněž otázkou, zda mohla být rebiopsie provedena dříve, a to v době prvního relapsu onemocnění. Obecně jistě mohla, ale nutno podotknout, že v našem případě hrála důležitou roli jak anatomická lokalizace prvního relapsu onemocnění, která nevyklučovala relaps lobulárního karcinomu prsu, tak skutečnost, že onemocnění iniciálně odpovědělo kompletní remisi na chemoterapii a hormonoterapii určenou pro léčbu karcinomu prsu. Dalším faktorem bylo i to, že provedení biopsie by bylo možné pouze v rámci operačního zákroku v celkové anestezii.

V neposlední řadě jsme diskutovali i odpověď onemocnění na aplikovanou léčbu. Hlavní léčebnou modalitou v terapii folikulárního lymfomu je chemoterapie založená na kombinaci alkylačních cytostatik (cyklofosfamid), antracyklinových antibiotik (adriamycin), inhibitorů mitózy (vinkristin) a kortikoidů, v současnosti doplněná o anti-CD20 cílenou terapii rituximabem (MabThera). První dvě uvedené cytostatika mají v léčbě hematologických malignit i solidních tumorů včetně karcinomu prsu velmi široké použití. Na druhou stranu řada dalších cytostatik užívaných v léčbě karcinomu

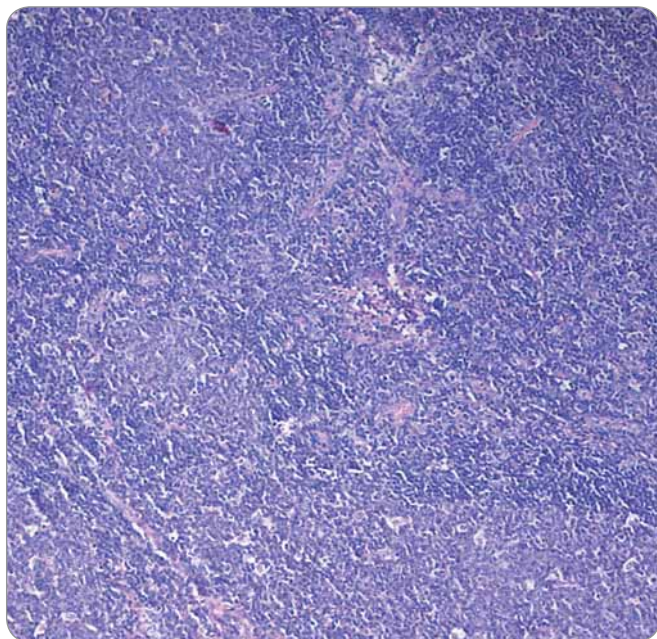
prsu se u NHL neuplatnila, a to především pro svoji malou účinnost. Konkrétně použití docetaxelu v léčbě pacientů s NHL zkoumali američtí autoři Zekri et al či Budman et al ve studiích II. fáze. Léčba byla vždy provázena nezanedbatelnou toxicitou a limitovaným účinkem [17,18]. Obdobně užití paklitaxelu v týdenním podávání, zkoumané autory Kahl et al, nepřineslo kýžené výsledky [19]. Pro et al zkoumali užití paklitaxelu a fludafabinu u pacientů s nízké maligními NHL, kde zaznamenali určitou efektivitu tohoto kombinovaného režimu [20]. O užití vinorelbinu s prednisonem v léčbě pacientů s NHL se zmiňují italské autoři Monfardini et al [21]. Tato kombinace prokázala částečnou účinnost u nepředléčených starších pacientů, u kterých nebylo možné užít standardní agresivnější chemoterapii. Poslední z cytostatik použitých v léčbě našeho pacienta – 5-FU – nemá v současné době využití ani v nestandardních kombinovaných režimech [22]. Protože lymfatické tkáně exprimují estrogenový receptor, bylo testováno podávání antiestrogenů pacientům s NHL. Zkoušelo se přidání tamoxifenu k režimu CHOP, ale tato změna neměla vliv na míru odpovědi na léčbu ani na celkové přežití [23]. Zkoumán byl i vztah tamo-

xifenu jako modulátoru mnohočetné lékové rezistence na farmakokinetiku doxorubicinu podávaného v režimu CHOP. Ani v této roli nebyl prokázán jeho klinický význam [24]. Neopominutelnou součástí léčebné strategie NHL je i radioterapie. U vybraných pacientů má své místo v rámci doplnění kurativní léčby chemoterapií a také u některých předtransplantačních režimů. Využívá se jí i k paliativní léčbě. U karcinomu prsu je radioterapie standardní součástí léčby.

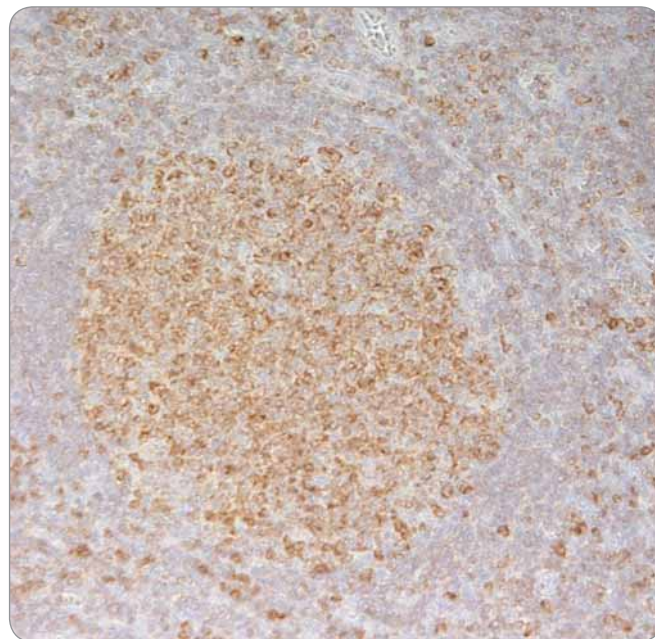
V případě našeho pacienta jsme zaznamenali odpověď na léčbu v souladu s výše uvedenými informacemi. Folikulární lymfom zjevně zareagoval na iniciální chemoterapii založenou na antracyklinu a alkylační látce (epirubicin a cyklofosfamid), stejně tak i na pozdější režim s vinorelbínem, tedy cytostatika, která se v léčbě non-Hodgkinových lymfomů používají. Naopak od tamoxifenu ani docetaxelu nebylo možné výraznější efekt očekávat. Podání rituximabu s režimem COP a aplikace radioterapie bylo již jako součást standardní léčby NHL.

Závěr

Rebiopsie má nezastupitelné místo v procesu přehodnocení algoritmu léčby



Obr. 7. Technicky dobře odebraný a zpracovaný vzorek z rebiopsie uzliny v levé axile (2009; barvení HE, 100x).



Obr. 8. Imunohistochemický průkaz exprese Bcl-2 proteinu v lymfocytech v nádorových folikulech potvrzující diagnózu folikulárního lymfomu (2009; 400x).

při netypickém průběhu maligního onemocnění. Měla by být zvažena i při relapsu onemocnění, zejména pokud informace o fenotypu nádoru může ovlivnit postup léčby.

Literatura

1. Úzis.cz [internetová stránka]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní onkologický registr. © ÚZIS ČR 2010–2014 [citováno 10. 10. 2013]. Dostupné z: www.uzis.cz/registry-nzis/nor.
2. Talwalkar SS, Miranda RN, Valbuena JR et al. Lymphomas involving the breast: a study of 106 cases comparing localized and disseminated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(9): 1299–1309.
3. Sanna G, Loriczo K, Rotmensz N et al. Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 288–292.
4. Sheen-Chen SM, Eng HL. Development of malignant lymphoma subsequent to breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007; 16(4): 331–332.
5. Barranger E, Marpeau O, Uzan S et al. Axillary sentinel node involvement by breast cancer coexisting with B-cell follicular lymphoma in nonsentinel nodes. *Breast J* 2005; 11(3): 227–228.
6. Cuff KE, Dettrick AJ, Chern B. Synchronous breast cancer and lymphoma: a case series and a review of the literature. *J Clin Pathol* 2010; 63(6): 555–557.
7. Nagasaki E, Furuta N, Shinozaki E et al. Simultaneous detection of both non-Hodgkin's lymphoma cells and breast cancer cells in pleural effusion: a case report. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003; 30(10): 1523–1527.
8. Papajik T, Trněný M, Vášová I et al. Epidemiologie ne-hodgkinových lymfomů v České republice, Evropě a Severní Americe. *Onkologie* 2009; 3(3): 141–146.
9. Benešová K, Trněný M. Folikulární lymfom. *Postgrad Med* 2010; 6: 692–696.
10. Česka R et al (eds). Lymfomy non-Hodgkinovy. Interna. Praha: Triton 2010.
11. Taubman K, McKay M. Axillary lymphoma masquerading as inflammatory breast cancer. *Biomed Imaging Interv J* 2006; 2(3): e36.
12. Pereira EM, Maeda SA, Reis-Filho JS. Sarcomatoid variant of anaplastic large cell lymphoma mimicking a primary breast cancer: a challenging diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126(6): 723–726.
13. Anne N, Pallapothu R. Lymphoma of the breast: a mimic of inflammatory breast cancer. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 125.
14. Pruthi S, Stafyla VK, Phillips SW et al. Primary mammary (non-Hodgkin) lymphoma presenting as locally advanced breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(10): 1310–1314.
15. Sapino A, Cassoni P, Ferrero E et al. Estrogen receptor α is a novel marker expressed by follicular dendritic cells in lymph nodes and tumor-associated lymphoid infiltrates. *Am J Pathol* 2003; 163(4): 1313–1320.
16. Shim GJ, Gherman D, Kim HJ et al. Differential expression of oestrogen receptors in human secondary lymphoid tissues. *J Pathol* 2006; 208(3): 408–414.
17. Zekri JM, Hough RE, Davies JM et al. Phase II study of docetaxel in patients with relapsed or refractory malignant lymphoma. *Br J Cancer* 2003; 88(9): 1335–1338.
18. Budman DR, Petroni GR, Johnson JL et al. Phase II trial of docetaxel in non-Hodgkin's lymphomas: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1997; 15(10): 3275–3279.
19. Kahl BS, Bailey HH, Smith EP et al. Phase II study of weekly low-dose paclitaxel for relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma: a Wisconsin Oncology Network Study. *Cancer Invest* 2005; 23(1): 13–18.
20. Pro B, Hagemester FB, McLaughlin P et al. Phase 2 study of fludarabine and paclitaxel in patients with recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(9): 1818–1821.
21. Monfardini S, Aversa SM, Zoli V et al. Vinorelbine and prednisone in frail elderly patients with intermediate-high grade non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 2005; 16(8): 1352–1358.
22. Guglielmi C, Amadori S, Anselmo AP et al. Sequential combination chemotherapy of high-grade non-Hodgkin's lymphoma with 5-fluorouracil, methotrexate, cytosine-arabioside, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (F-MACHOP). *Cancer Invest* 1987; 5(3): 159–169.
23. Ezzat AA, Ibrahim EM, Start RK et al. Adding high-dose tamoxifen to CHOP does not influence response or survival in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an interim analysis of a randomized phase III trial. *Med Oncol* 2000; 17(1): 39–46.
24. El-Yazigi A, Berry J, Ezzat A et al. Effect of tamoxifen on the pharmacokinetics of doxorubicin in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Ther Drug Monit* 1997; 19(6): 632–636.

Aplikace poznatků psychoneuroimunologie v kontextu komplexní onkologické léčby karcinomu prsu

Psychoneuroimmunology in Context of Comprehensive Breast Cancer Treatment

Skřivanová K.¹, Gregor J.², Bendová M.³, Brancíková D.^{1,4}, Elfmarková N.^{1,5}, Svěrák T.⁶, Peterková H.^{1,7}, Dušek L.²

¹ Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU, Brno

² Institut biostatistiky a analýz, LF a PřF MU, Brno

³ Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN Brno

⁴ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁵ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

⁶ Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

⁷ Katedra psychologie FF UP v Olomouci

Souhrn

Východiska: Četné studie prokazují vztah mezi stresovými stavy organismu a progresí či relapsem nádorového onemocnění, a naopak příznivé dopady psychologické a sociální podpory a intervencí na kvalitu života onkologických pacientů. **Cíl:** Tento přehledový článek si klade za cíl poskytnout přehled recentních studií, které se zabývaly vlivem psychosociálních intervencí na zdraví a psychický stav žen s rakovinou prsu, a to na všech úrovních, od buněčné a imunitní odpovědi přes schopnost zvládat stresové stavy až po celkové přežití pacientek. **Závěr:** Krátkodobé i dlouhodobé studie prokazují pozitivní vliv psychosociálních intervencí na úroveň stresových hormonů, buněčnou (imunitní) odpověď organismu a obecně na kvalitu života pacientek. Naopak poznatky týkající se celkového přežití jsou rozporuplné a nelze z nich vyvozovat jednoznačné závěry.

Klíčová slova

psychoneuroimunologie – karcinom prsu – coping – stres – adaptace

Summary

Background: Numerous studies have proven a relationship between stress and cancer progression or recurrence, and on the other hand, positive effects of psychological and social support and interventions on cancer patients' quality of life. **Purpose:** This review article aims to provide an overview of recent studies that dealt with effects of psychosocial interventions on health and psychological state of breast cancer patients, from cellular and immune response over coping skills to overall survival. **Conclusion:** Both short- and long-term studies have proven positive effects of psychosocial interventions on levels of stress hormones, cellular (immune) response and general patients' quality of life. On the other hand, findings on overall survival are contradictory and cannot provide unambiguous conclusions.

Key words

psychoneuroimmunology – breast cancer – coping behavior – stress – adaptation

Práce byla podpořena Grantovou agenturou ČR v rámci projektu P407/12/0607.

This study was supported by the Czech Science Foundation in the project P407/12/0607.

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

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

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

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



Mgr. et Mgr. Kateřina Skřivanová,
Ph.D.

Ústav psychologie
a psychosomatiky, LF MU
Kamenice 3
625 00 Brno
e-mail: kskrivan@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 10. 2013

Přijato/Accepted: 31. 10. 2013

Úvod

Psychoneuroimunologie (PNI) je v současnosti intenzivně se rozvíjejícím interdisciplinárním oborem s historií sahající do 80. let 20. století. Za zakladatele oboru bývá všeobecně považován psychiatr Robert Ader. PNI se zabývá oblastí studia vzájemných vztahů mezi činností centrální nervové soustavy a aktivitou imunitního systému. Jedná se o oboustrannou komunikaci mezi nervovým a neuroendokrinním systémem na jedné straně a imunitním systémem na straně druhé [1]. Tyto interakce se mohou uskutečnit přímo nebo nepřímo prostřednictvím systémů spojených jak s imunitním, tak centrálním nervovým systémem. Pod pojmem imunita rozumíme boj s infekcí a odstraňování cizorodých látek z organismu. Rozlišujeme vrozené imunitní mechanismy, které svou aktivitu předchodím setkáváním s cizorodým materiálem nezvyšují a mezi cizorodými látkami vcelku nerozlišují, a získanou imunitu, která je specificky zaměřena proti jednotlivým cizorodým činitelům podle jejich struktury. Ve druhém případě vyvolá cizorodá částice (antigen) tvorbu protilátek. Protilátky mohou být rozptýleny v plazmě (humorální imunita) nebo být navázány na povrchu buněk (celulární imunita). Právě celulární imunita se velkou měrou uplatňuje v boji proti nádorovým buňkám [2].

Základními regulátory imunitního systému jsou cytokiny – tkáňové hormony (proteiny) sekretované leukocyty a jinými buňkami, které působí prostřednictvím specifických receptorů na různé buňky imunitního systému i mimo něj [3]. V současné době byla určena struktura více než 120 různých cytokinů a lze předpokládat, že tento počet není konečný [4]. Existuje fyziologicky významný vzájemný regulační vztah mezi imunitním, nervovým a endokrinním systémem. Mnoho cytokinů aktivních v imunitním systému působí i na nervový systém (IL-1, IL-6, LIF, TNF) [4]. Existuje jasný vliv emocionálního stresu na imunitní systém (rychlost hojení ran, protiinfekční reakce, imunopatologické reakce, aktivita fagocytů a NK buněk). Většina těchto efektů je zřejmě způsobena vlivem uvolňovaných kortikosteroidů. Mezi proteiny akutní fáze, jež

jsou markery zánětlivých procesů a současně produktem tvorby cytokinů, patří např. C-reaktivní protein (C-reactive protein – CRP).

Stres a nádorová onemocnění

Stres je v psychobiologické koncepci vymezen jako stav organismu, jenž je obecnou odezvou na výrazně působící zátěž (stresor), která může být psychické či fyzikální povahy [5]. Tato odezva organismu je především řízena vývojově staršími mechanismy, které umožňují adaptaci a přežití organismu v situaci nebezpečí. Jedná se o výraznou aktivaci sympatiko-adrenálního systému (výsledkem je vyšší produkce katecholaminů, jež mají imunoaktivační účinek) a hypotalamo-hypofyzárního systému (výsledkem je vyšší produkce glukokortikoidů – např. steroidního hormonu kortisolu, které mají imunosupresivní účinek) [6].

Stres je tedy spojován i s dysregulací imunitního systému. Dochází zejména ke snížené proliferaci lymfocytů a ke snížení cytotoxicity NK (natural killer) buněk. NK buňky hrají důležitou roli v našem imunitním systému. Podílejí se na obraně proti virovým infekcím a chrání tělo před nádorovými buňkami. Během snížení jejich cytotoxicity a oslabení organismu může začít proces karcinogeneze [7]. Nádorová onemocnění mají velmi různorodou etiologii a zapojení imunitního systému se tedy značně liší dle typu karcinomu. Míra potlačení buněčné imunity je úzce spojena s výskytem konkrétního typu nádoru [8].

Četné studie publikované během posledního desetiletí prokazují vztah mezi stresovými stavy organismu a progresí či relapsem nádorového onemocnění, a naopak příznivé dopady psychologické a sociální podpory a intervencí na kvalitu života onkologických pacientů [9]. Většina těchto studií cílila na výzkum snížené imunitní odpovědi vůči nádorovým buňkám vlivem stresu; recentní studie jsou zaměřeny také na stresem způsobenou imunitní modulaci lymfoidních a myeloidních buněk a na chronické záněty tkání způsobené cytokiny (např. interleukinem), které jsou prediktory pro progresi, vznik metastáz a relaps onemocnění [10]. To platí napříč celým spek-

trem onkologických diagnóz – nejvíce studií je zaměřeno na nádory prsu, vliv psychoneuroimunologických faktorů však byl zkoumán i u nádorů gynekologických [11–13], ledvin [14], plic [15], mozku [16] či leukemie [17].

Výzkumné studie zabývající se PNI a fyziologií stresu v rámci základního výzkumu oblasti diagnostiky a léčby pacientek s karcinomem prsu docházejí k následujícím závěrům: Andersen et al [18] zkoumali v příčné studii hypotézu, zda stres ovlivní buněčnou odpověď u pacientek s karcinomem prsu. Po operaci a před adjuvantní terapií vyplnilo 116 pacientek s karcinomem prsu dotazník ohledně stresu a byly měřeny odpovědi NK buněk a T lymfocytů v závislosti na různých podnětech. Autoři následně vytvářeli regresní modely pro vztah intenzity stresu a buněčné odpovědi. Dospěli k závěru, že intenzita prožívaného stresu významně ovlivňuje imunitní reakci. Dedert et al [19] zkoumali vztah mezi závislostí a stylem copingu (vyhýbavým chováním), narušením denních rytmtů (poruchami spánku), aktivitou a odpočinkem a množstvím kortizolu v krvi u pacientek, které čekaly na operaci karcinomu prsu. Maladaptivní reakce na diagnózu znamenaly narušení cirkadiálních rytmtů, což nepřímo negativně ovlivňovalo onkologickou léčbu.

Psychologické intervence u pacientek s nádory prsu

Další skupina výzkumných studií se zabývá vztahy mezi prožívaným stresem a imunitní odpovědí skrze působení zprostředkované proměnné – psychosociální intervence. Andersen et al [20] si ve své randomizované klinické studii navíc kladou otázku, zda psychologická intervence cílená na coping pacientek může zlepšit parametr délky přežití. Intervence vedená psychology v malých skupinách pacientek byla zaměřena na copingové strategie, zlepšení nálady, adherence a péče o zdraví. Byl vyhodnocen 11letý follow-up a podle Coxova proporcionálního modelu bylo u žen s psychologickou podporou nižší riziko návratu nemoci (2,8 vs 2,2 roku), úmrtí v důsledku karcinomu prsu (6,1 vs 4,8 roku) a úmrtí obecně (6 vs 5 let).

Pacientky s intervencí měly významný pokles intenzity stresu, redukce symptomů a toxicity léčby, stabilizovanou či zvyšující se blastogenezi T lymfocytů. Díky sníženému stresu jim tedy lépe fungovala imunita. Svoji roli sehrála i lepší kontrola zánětů, které se podílejí na karcinogenezi. Barbara Andersen a její tým se výzkumem vlivu psychologické intervence na celkové zlepšení zdraví a kvalitu imunitní odpovědi zabývá systematicky a dlouhodobě [21–23] a dochází ke konzistentním závěrům o jejím prokazatelně pozitivním působení. Naproti tomu Goodwin et al [24] docházejí k odlišným výsledkům. Autoři porovnávali 235 žen s metastázami karcinomu prsu v parametrech délky přežití a v kvalitě života – 158 pacientek, které se účastnily podpůrné intervence, a 77 pacientek, které intervenci odmítly, tvořily kontrolní skupinu. Docházejí k závěrům, že podpůrná psychologická intervence nepomáhá pacientkám v délce přežití (medián délky přežití intervenované skupiny byl 17,9 měsíce a kontrolní skupiny 17,6 měsíce). Pomáhá jim však ve zvládnutí bolesti, se snížením stresu a zlepšením celkové nálady. Tyto výsledky (mimo stanovenou délku života) potvrzuje také další studie [25]. Pacientkám s metastázami karcinomu prsu zde byla poskytnuta roční psychologická intervence, která se skládala ze skupinové terapie (90 minut týdně) a nácviku autohypnózy. K předchozím výše uvedeným výsledkům popsali u intervenovaných pacientek také snížení úzkosti, depresivity a únavy oproti kontrolní skupině. O několik let později pozorovali Spiegel et al [26] ve studii s podobným metodologickým i terapeutickým základem pozitivní vliv této intervence na délku života pacientek. Patientky s psychologickou intervencí žily v průměru o 18 měsíců déle než pacientky bez intervence. Vlivem psychologické intervence na symptomy v souvislosti s markery zánětu a rozvojem deprese se zabývá studie Thorton et al [27]. Dle hypotézy mohou záněty přispívat k rozvoji deprese u onkologických pacientů. Do intervenční skupiny a do intervenční skupiny bez zásahu bylo rozděleno 45 pacientek s klinickou depresí a diagnostikovaným onkologickým onemocněním. Průběžné

hodnocení probíhalo v čase 4, 8 a 12 měsíců po zásahu. Patientky s intervencí vykazovaly méně vyčerpání, markerů zánětu (počtu bílých krvinek a neutrofilů), symptomů deprese.

Antoni et al [28] zkoumali ve své geneticky zaměřené studii dopady psychosociální intervence s akcentem na zvládnutí stresu (cognitive behavioral stress management – CBSM) na transkripční profily v leukocytech, neboť strach a úzkost podporují prozánětlivé transkripční profily. Studie nabízí hypotézy pro vysvětlení působení psychosociální intervence na imunitní systém a prozánětlivé procesy na molekulární úrovni. CBSM snižovala u pacientek s karcinomem prsu expresi 91 genů v leukocytech až o 50 %, včetně genů prozánětlivých a podporujících metastatický proces. Antoni et al [29] ve své studii o vlivu skupinové strukturované psychosociální intervence zaměřené na zlepšení copingových dovedností pacientek s karcinomem prsu přináší výsledky potvrzující její efektivitu při redukci emočního distresu, anxiety pacientek spojené s onemocněním v průběhu onkologické léčby. Phillips et al [30] zkoumali vliv již zmíněné CBSM na měřené hladiny kortizolu coby ukazatele fyziologického stresu a úroveň schopnosti relaxovat u pacientek s karcinomem prsu. Studie jako první demonstruje redukci fyziologického stresu vlivem CBSM u pacientek s karcinomem prsu v průběhu a po absolvování onkologické léčby. Phillips et al [31] ve své pozdější studii navázali na studii předchozí [30] a u pacientek s karcinomem prsu v totéž vzorku zkoumali vliv CBSM na hladiny kortizolu o jeden rok později. Zlepšení copingových dovedností bylo asociováno s nižšími hladinami kortizolu. Zajímavou otázkou z našeho pohledu se pak zabývá studie Bower et al, která přímo zkoumá vztahy mezi psychickými stavy (úzkost, deprese) a zánětlivými procesy [32]. Testuje hypotézu, že zánětlivé procesy v těle podporují vznik symptomů častých u onkologické léčby, jako jsou únava, poruchy spánku a deprese. Výsledky cross-section studie indikují vztah mezi TNF α a stupněm únavy pacientek s karcinomem prsu po chemoterapii.

Vlivem psychologické intervence na parametry, jako jsou relaps nebo délka přežití, se zabývá řada studií s nejednoznačným závěrem. Andersen et al [33] testovali hypotézu, zda psychologická intervence sníží riziko návratu onemocnění. Patientky s karcinomem prsu v prvzáchytu v klinické studii přijaly psychologickou intervenci a v čase 11 let od diagnózy (medián) u nich bylo prokázáno nižší riziko úmrtí po relapsu ve srovnání se skupinou bez přijetí psychologické intervence. U intervenční skupiny byla po jednom roce prokázána též příznivější imunitní odpověď (T buněčná proliferace, menší pokles NK buněčné cytotoxicity). Studie Thornton et al [34] v tomto kontextu přináší poznatky o možných prognostických faktorech, které bylo možno detekovat již rok před relapsem. Těmito prognostickými faktory jsou obecně vyšší počty bílých krvinek, neutrofilů, lymfocytů, NK buněk, vyšší hladina kortizolu, horší fyzická kondice, vyčerpání a nižší kvalita života. Odlišné výsledky však přináší studie jiné [24,35,36], v nichž se vliv psychosociální intervence či přímo psychoterapie na parametr délky přežití pacientek s karcinomem prsu signifikantně neprokázal.

Přehled nejdůležitějších studií a jejich poznatků o vlivu psychosociálních intervencí na kvalitu života a přežití žen s karcinomem prsu je k dispozici v tab. 1.

Pokud jde o psychopatologické symptomy, pozorujeme u pacientek po léčbě rakoviny prsu vyšší výskyt mírné až střední deprese s nižší kvalitou života ve všech oblastech mimo rodinné fungování [37]. Patientky s depresivní symptomatikou a rakovinou prsu měly mírně, ale signifikantně vyšší riziko úmrtí v závislosti na stupni rakoviny a čase, kdy se deprese objevila. Deprese se považuje za negativní prognostický faktor při diagnóze [38].

Pro léčbu těžké deprese je primárně doporučena farmakologická léčba s léčbou psychologickou. Pro mírnější epizody, tzn. pro mírnou a střední depresi, je doporučena primárně intervence psychologická – psychotherapeutická. Onemocnění rakovinou prsu je závažné pro pacientky na všech rovinách fungování – jsou ohroženy na zdraví, na životě,

Tab. 1. Přehled studií zabývajících se vlivem podpůrných psychologických intervencí na imunitní odpověď, kvalitu života, dobu do návratu onemocnění a celkové přežití patientek s karcinomem prsu.

Studie	Statisticky významný vliv na			
	imunitní systém, buněčnou odpověď, kortizol	kvalitu života	riziko nebo dobu do návratu onemocnění	celkové přežití
Andersen et al [18]	ano	–	–	–
Andersen et al [20]	–	–	ano	ano
Andersen et al [21,23]	–	ano	–	–
Thornton et al [27]	ano	ano	–	–
Antoni et al [29]	–	ano	–	–
Giese-Davis et al [36]	–	–	–	ne
Goodwin et al [24]	–	ano	–	ne
Kissane et al [35]	–	ano	–	ne
Spiegel et al [25,26]	–	ano	–	ano
Phillips et al [30,31]	ano	–	–	–

očekávají zásah do nejviditelnějšího symbolu ženství. Psychologická intervence a pomoc je doporučena od prvních momentů sdělení diagnózy, stejně jako v průběhu léčby.

Psychologická péče o pacientky v ČR

V České republice je na velmi vysoké úrovni zaveden dobře fungující screening zhoubných nádorů prsu, který se společně se zavedením moderních léčebných postupů podílí na poklesu mortality za období 2000–2010 o téměř 10 %, přestože incidence ve stejné periodě vzrostla o více než 26 %. Pětileté přežití bez rozlišení stadií při diagnóze se v této době navýšilo přibližně o 9 % [39].

Na vysoké úrovni je i komplexní onkologická léčba patientek s karcinomem prsu zahrnující psychologickou péči. Zejména pokročilá onemocnění jsou soustředěna do 13 komplexních onkologických center, jejichž součástí standardně bývají oddělení klinické psychologie. Psychologickou péči zahrnující psychologickou diagnostiku, psychotherapii, psychologické poradenství a psychosociální rehabilitaci poskytují kvalifikovaní kliničtí psychologové se zaměřením na psychoonkologii. Klinický psycholog spolupracuje s dalšími odborníky (psychiatr, onkolog, praktický lékař,

sociální pracovník a další) a v případě zvážení na základě použití klinických a testových metod indikuje psychologickou intervenci nebo doporučí nasazení psychofarmak a odešle pacientku do návazné péče lékaře. Jako velmi žádoucí se často jeví paralelní péče a spolupráce více odborníků. Psychologická péče podléhá standardům správné klinické praxe, je vysoce individualizovaná, na pacienta zaměřená.

V rámci základního výzkumu aplikace poznatků psychoneuroimunologie v komplexní onkologické léčbě karcinomu prsu probíhá v současnosti v Ústavu psychologie a psychosomatiky LF MU, Brno a Gynekologicko-porodnické klinice v úzké spolupráci s Interní hematologickou a onkologickou klinikou FN Brno mezioborový, psychologicko-medicínský výzkum podpořený Grantovou agenturou ČR. Jedním z hlavních cílů projektu je prozkoumat vzájemné vztahy mezi psychopatologickými symptomy (úzkost, deprese) a imunitními parametry. Jako výstupy sledování imunitní odpovědi byly zvoleny jak klinické imunitní parametry (hojení pooperačních ran *per secundam*, výskyt viróz v definovaném čase po operaci), tak parametry biologické (C-reaktivní protein, podrobný krevní obraz) sledované v definovaných časech před

zahájením léčby, po operaci a po ukončení základní onkologické léčby. Psychopatologické symptomy jsou zjišťovány za pomoci standardizovaných dotazníků a sebeposuzovacích škál. Stav projektu byl v roce 2013 prezentován na XX. jihočeských onkologických dnech v Českém Krumlově se zaměřením na léčbu karcinomu prsu [40]. Věříme, že výstupy z tohoto několikaletého projektu přispějí k dalšímu rozvoji velmi kvalitní psychologické péče poskytované onkologickým patientkám s nádory prsu v ČR.

Jako největší přínos aplikace poznatků psychoneuroimunologie do klinické praxe se v současné době jeví celkové zefektivnění komplexní onkologické léčby při současném lepším porozumění molekulárně-biologickým proměnným, které jsou součástí mechanismů adaptace na diagnózu karcinomu prsu. Tím bude usnadněna i adaptace patientek na značně náročný a zatěžující proces onkologické léčby a na existenciální změny v souvislosti se základním onemocněním.

Závěr

Cílem této přehledové práce je přiblížit význam interdisciplinárního oboru psychoneuroimunologie v kontextu moderní, na důkazech založené medicíny, s akcentem na oblast léčby karcinomu

prsu. Incidence tohoto onemocnění v ČR stoupá, s ní samozřejmě i náklady na jeho léčbu. Na základě uvedených dosavadních výzkumných poznatků má rozvoj a podpora psychosociálních faktorů u pacientek s karcinomem prsu, jako jsou např. copingové strategie a zlepšení adherence, již v časném stadiu nemoci prokazatelně pozitivní vliv na imunitní reakce organismu cestou molekulárně-biologickou a zvyšuje tak pravděpodobnost úspěšnosti komplexní onkologické léčby.

Literatura

1. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1975; 37(4): 4333–4340.
2. Wilhelm Z (ed.). *Stručný přehled fyziologie člověka pro bakalářské studijní programy*. Brno: Masarykova univerzita 2003.
3. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Methodological issues in behavior immunology research with humans. *Brain Behav Immun* 1988; 2(1): 67–78.
4. Hořejší V, Bartůňková J (eds). *Základy imunologie*. 2. vyd. Praha: Triton 2002.
5. Bovbjerg DH, Valdimarsdottir HB. Psychoneuroimmunology: implications for psycho-oncology. In: Holland JC (ed.). *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press 1998: 125–134.
6. Šolcová I, Kebza V. Psychoneuroimmunologie a zvládání stresu. *Čs. psychologie* 1998; 42(1): 32–41.
7. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15(3): 199–226.
8. Kiecolt-Glaser JK, Robles TF, Heffner KL et al. Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 4): 165–169.
9. Green McDonald P, O'Connell M, Lutgendorf SK. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain Behav Immun* 2013; 30 (Suppl): S1–S9.
10. Powell ND, Tarr AJ, Sheridan JF. Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain Behav Immun* 2013; 30 (Suppl): S41–S47.
11. Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B et al. Social support, distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 7106–7113.
12. Nelson EL, Wenzel LB, Osann K et al. Stress, immunity, and cervical cancer: biobehavioral outcomes of a randomized clinical trial corrected. *Clin Cancer Res* 2008; 14(7): 2111–2118.
13. Bendová M, Honzák R, Tesářík Z. Psychotherapy in patients with ovarian carcinoma. 3rd World Congress of Psycho-Oncology. *Psycho-Oncology* 1996; 5 (Suppl 3): 30.
14. Cohen L, Cole SW, Sood AK et al. Depressive symptoms and cortisol rhythmicity predict survival in patients with renal cell carcinoma: role of inflammatory signaling. *PLoS One* 2012; 7(8): e42324.
15. Sephton SE, Lush E, Dedert EA et al. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain Behav Immun* 2013; 30 (Suppl): S163–S170.
16. Starkweather AR, Sherwood P, Lyon DE et al. A biobehavioral perspective on depressive symptoms in patients with cerebral astrocytoma. *J Neurosci Nurs* 2011; 43(1): 17–28.
17. Lamkin DM, Sloan EK, Patel AJ et al. Chronic stress enhances progression of acute lymphoblastic leukemia via β -adrenergic signaling. *Brain Behav Immun* 2012; 26(4): 635–641.
18. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(1): 30–36.
19. Dedert E, Lush E, Chagpar A et al. Stress, coping, and circadian disruption among women awaiting breast cancer surgery. *Ann Behav Med* 2012; 44(1): 10–20.
20. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB et al. Psychological intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer* 2008; 113(12): 3450–3458.
21. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz DM et al. Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(17): 3570–3580.
22. Andersen BL, Shelby RA, Golden-Kreutz DM et al. RCT of a psychological intervention for patients with cancer: I. Mechanisms of Change. *J Consult Clin Psychol* 2007; 75(6): 927–938.
23. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D et al. Distress reduction from a psychological intervention contributes to improved health for cancer patients. *Brain Behav Immun* 2007; 21(7): 953–961.
24. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1719–1726.
25. Spiegel D, Bloom JR. Group therapy and hypnosis reduce metastatic breast carcinoma pain. *Psychosom Med* 1983; 45(4): 333–339.
26. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC et al. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 2(8668): 888–891.
27. Thornton LM, Andersen BL, Schuler TA et al. A psychological intervention reduces inflammatory markers by alleviating depressive symptoms: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2009; 71(7): 715–724.
28. Antoni MH, Lutgendorf SK, Blomberg B et al. Cognitive-behavioral stress management reverses anxiety-related leukocyte transcriptional dynamics. *Biol Psychiatry* 2012; 71(4): 366–372.
29. Antoni MH, Wimberly SR, Lechner SC et al. Reduction of cancer-specific thought intrusions and anxiety symptoms with a stress management intervention among women undergoing treatment for breast cancer. *Am J Psychiatry* 2006; 163(10): 1791–1797.
30. Phillips KM, Antoni MH, Lechner SC et al. Stress management intervention reduces serum cortisol and increases relaxation during treatment for nonmetastatic breast cancer. *Psychosom Med* 2008; 70(9): 1044–1049.
31. Phillips KM, Antoni MH, Carver CS et al. Stress management skills and reduction in serum cortisol across the year after surgery for non-metastatic breast cancer. *Cogn Ther Res* 2011; 35(6): 595–600.
32. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR et al. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3517–3522.
33. Andersen BL, Thornton LM, Shapiro CL et al. Biobehavioral, immune, and health benefits following recurrence for psychological intervention participants. *Clin Cancer Res* 2010; 16(12): 3270–3278.
34. Thornton LM, Andersen BL, Carson WE 3rd. Immune, endocrine, and behavioral precursors to breast cancer recurrence: a case control analysis. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57(10): 1471–1481.
35. Kissane DW, Grabsch B, Clarke DM et al. Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomised controlled trial. *Psychooncology* 2007; 16(4): 277–286.
36. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KM et al. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 413–420.
37. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110(1): 9–17.
38. Hjerl K, Andersen EW, Keiding N et al. Depression as a prognostic factor for breast cancer mortality. *Psychosomatics* 2003; 44(1): 24–30.
39. Dušek L, Májek O, Mužík J et al. Vývoj epidemiologie zhoubných nádorů prsu u žen dle nových dat Národního onkologického registru ČR a dalších datových zdrojů. *Prakt Gyn* 2013; 17(1): 31–39.
40. Skřivanová K, Brančíková D, Peterková H et al. Projekt Osobnost pacienta jako spoluterminanta úspěšnosti onkologické léčby, současný stav a výhledy. In: XX. jihočeské onkologické dny. Český Krumlov, 17.–19. 10. 2013.

Wage-specific Assessment of Mammography Screening in Brazilian Women

Mamografický screening u brazilských žen z hlediska socio-ekonomické stratifikace

Rovere R. K.¹, Lima A.²

¹ Oncology Unit, San Antonio Hospital, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

² Private practice, Brusque, Santa Catarina, Brazil

Summary

Objective: Mammography is an inexpensive examination that has become a standard screening method thanks to its cost-effectiveness. Due to an enormous cost escalation of cancer treatment over the last years, the assessment of this method, especially in the settings of an emerging country, is a matter of serious concern. **Methods:** A search within the national health database was conducted registering the data with nation-wide coverage. Data collection and analysis was commenced in 2010 with reference to the year 2008 as the most recently updated period. The obtained information on mammography screening among Brazilian women was evaluated by subdividing the data in four groups according to socioeconomic status of the subjects. The study population was estimated to comprise about 2 million individuals. **Results:** More than 45% of Brazilian women older than 40 years of age have never undergone a mammography. The figures correlated with the income level, reaching an astonishing number of 62.2% in a group of patients with the lowest income level. **Conclusion:** Mammography has proved effective in early detection of breast cancer in women. This study suggests that the lack of compliance in breast cancer screening in Brazil, pronounced especially in low-income families, may contribute to the increasing mortality rates associated with the disease.

Key words

mammography – breast cancer – cancer screening

Souhrn

Cíl: Mamografie je metodou volby v diagnostice časných stadií tumoru prsu díky své efektivitě a relativní finanční nenáročnosti. Vzhledem k rychlému růstu nákladů na léčbu rakoviny v posledních letech se dostává otázka využití této metody v rozvíjejících se zemích do popředí vědeckého zájmu. **Metody:** Data čerpaná z databáze národního zdravotního systému zahrnují pacienty z celé Brazílie. Sběr dat a následná analýza proběhla v roce 2010, s odkazem na rok 2008, kdy byla zveřejněna poslední aktualizace databáze. Údaje o jednotlivých vyšetřeních byly rozděleny do čtyř skupin na základě socio-ekonomických ukazatelů. Celkově soubor zahrnuje asi 2 miliony vyšetření. **Výsledky:** Více než 45 % brazilských žen starších 40 let nikdy neabsolvovalo mamografii, přičemž tyto hodnoty korelovaly s výškou průměrné mzdy, a dosahovaly až 62,2 % u pacientek zařazených do nejnižší socio-ekonomické vrstvy. **Závěr:** Mamografie je široce využívaná metoda k zachytu rakoviny prsu v časných stadiích. Tato studie upozorňuje na skutečnost, že nedostatky v mamografickém screeningovém programu v Brazílii, a neuspokojivá spolupráce pacientek z nižších ekonomických vrstev může přispívat k růstu úmrtnosti spojené s touto diagnózou.

Klíčová slova

mamografie – rakovina prsu – screening rakoviny

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.



Rodrigo Kraft Rovere, MD
Oncology Unit
Santo Antonio Hospital
Rua Itajai 545
Blumenau, Santa Catarina
CEP 89050100 Brazil
e-mail: rodrigorovere@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 14. 10. 2013

Accepted/Přijato: 8. 12. 2013

Introduction

Breast cancer in Brazil has shown an increasing trend in mortality, contrary to statistics in most developed countries [1,2]. Reasons for that may be less access to drugs still not widely available in the Brazilian national health system with a proven benefit in the adjuvant setting [3], logistic issues such as difficult access to tertiary cancer centres in some states given the continental dimension of the country or poor screening with mammography.

This method has been a subject of many studies in the past years attempting to prove its efficacy in reducing breast cancer related mortality. A meta-analysis published nearly two decades ago reported a 34% mortality reduction due to mammography screening in a seven-year follow-up period [4].

Initially, the indication for screening mammography was confined to women aged 50 or older, however, later studies set the limits of a target group of women a decade younger. Current evidence-based practice recommends to screen women aged 40 to 69 [5–7]. According to Brazilian guidelines the mammography should be performed in all women aged 50 to 69 years in two-year intervals [8]. Still, in the past few years, it has been a common practice to begin the screening in younger patients (from the age of 40 years) [9].

As the cost of cancer treatment is skyrocketing in the past years, is also a matter of utter concern the financial burden that more advanced stages of breast cancer will represent to public resources when considering the prospect of late diagnosis and subsequently more lines of treatment, more hospitalisations and more supportive care medications that these patients will need, given the fact that the mammography is a inexpensive exam proven to be cost effective [10].

Materials and methods

We searched the most recent update of national health database system from 2008 that encompasses a wide range of patients from all over the country. The data are available on a public domain www.datasus.gov.br. It is estimated to contain more than two million medical records.

The mammography screening programme has been established by the National Institute of Cancer, which administers the data acquisition and processing. The information on incomes of patients is derived from the annual income tax reports of the Ministry of Economics, provided by the federal government at the website mentioned above.

The patients were subdivided in four groups according to their income class derived from their earnings relative to minimum wage (MW) in the following manner: 0–0.74 MW, 0.75–1.99 MW, equal or more than twice the MW and

non-declared income. It is of note, that in January 2012, the Brazilian MW was R\$ 622 (with slight differences depending on a region and type of job), i.e. about € 273.3.

Results

The investigation revealed alarming results reflecting mammography rates: it has shown that more than 45% of Brazilian women have never been subjected to mammography whereas the figures correlated negatively with MW, reaching an astonishing number of 62.2%, as demonstrated in the table below.

There was a surprisingly high number of patients who underwent mammography examinations within insufficient time intervals. In the general population the number of these patients approaches 12%.

Similarly, the number of patients never subjected to mammography follows the same pattern and the figures worsen in correspondance with decline in wages.

On the whole, more than 45% of patients have never undergone mammography, which appears unacceptable in an emerging country.

Discussion

With regard to the data mentioned above, we can conclude that breast cancer incidence rates in Brazil continue to grow steadily, in contrast to developed countries.

Tab. 1. Distribution of the population according to time of last mammography performed according to per capita wage distribution.

Last Mammography	0–0.74 MW	CI 95%	0.75–1.99 MW	CI 95%	≥ 2 MW	CI 95%	Non declared	CI 95%	Total	CI 95%
total	100	(100–100)	100	(100–100)	100	(100–100)	100	(100–100)	100	(100–100)
up to one year	16.16	(15.66–16.65)	28.58	(27.99–29.16)	47.20	(46.37–48.03)	37.99	(35.89–40.09)	28.45	(28.01–28.90)
1–2 years	10.8	(10.40–11.20)	15.38	(14.94–15.82)	16.67	(16.09–17.25)	17.68	(16.19–19.16)	14.09	(13.79–14.79)
2–3 years	4.08	(3.84–4.31)	5.07	(4.83–5.31)	4.29	(3.99–4.59)	3.95	(3.25–4.65)	4.50	(4.35–4.65)
> 3 years	6.77	(6.50–7.05)	8.49	(8.17–8.81)	6.54	(6.19–6.90)	8.27	(7.30–9.25)	7.44	(7.24–7.64)
never did	62.20	(61.45–62.94)	42.48	(41.83–43.12)	25.30	(24.60–26.00)	32.11	(30.14–34.08)	45.51	(44.98–46.04)

MW – minimum wage, CI – confidence interval ($\alpha = 0.05$)

There is an urgent need of a new governmental policy in the promotion of screening programs among women over 40 years of age, targeting especially low income families, as it is obviously a prevalent subgroup in Brazilian population and also the most neglected in terms of health care and mammographic screening as demonstrated above.

References

1. Silva GA, Gamarra CJ, Giranelli VR et al. Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and other municipalities between 1980 and 2006. *Rev Saude Publica* 2011; 45(6): 1009–1018.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(4): 212–236.
3. 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.
4. Elwood M, Cox B, Richardson A. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women: correction. *Online J Curr Clin Trials* 1994; 121: 385.
5. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359(9310): 909–919.
6. Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004; 33(1): 43–55.
7. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD001877.
8. Caetano S, Junior JM, Fingerman F et al. Mammographic assessment of a geographically defined population at a mastology referral hospital in Sao Paulo Brazil. *PLoS One* 2013; 8(9): e74270.
9. Silva TB, Mauad EC, Carvalho AL et al. Difficulties in implementing an organized screening program for breast cancer in Brazil with emphasis on diagnostic methods. *Rural Remote Health* 2013; 13(2): 2321.
10. Ginsberg GM, Lauer JA, Zelle S et al. Cost effectiveness of strategies to combat breast, cervical, and colorectal cancer in sub-Saharan Africa and South East Asia: mathematical modelling study. *BMJ* 2012; 344: e614.

Léčba anakinrou u Schnitzler-syndromu – výsledky první retrospektivní multicentrické studie šesti pacientů z České republiky

Anakinra Treatment in Schnitzler Syndrome – Results of the First Retrospective Multi-center Study in Six Patients from the Czech Republic

Szturz P.¹, Šedivá A.², Žurek M.³, Adam Z.¹, Štork J.⁴, Čermáková Z.⁵, Steyerová P.⁶, Vokáčová A.⁷, Hrbek J.⁸, Sýkora M.⁹, Špička I.¹⁰, Mechl Z.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

³ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

⁴ Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Oddělení klinické biochemie, FN Brno

⁶ Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁷ Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

⁸ Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁹ Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice

¹⁰ I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Schnitzler-syndrom představuje velmi vzácné získané autoinflatorní onemocnění převážně dospělých jedinců vyznačující se typickou kombinací chronicky recidivující kopřivky a monoklonální gamapatie typu imunoglobulinu M nebo G, která predisponuje pacienty k rozvoji maligní lymfoproliferace. V této práci analyzujeme výsledky biologické léčby anakinrou na národní úrovni s cílem poskytnout data pro efektivní farmakoekonomický odhad, položit základy celostátního registru pacientů, zvýšit osvětu odborné veřejnosti a optimalizovat péči o tyto nemocné.

Soubor pacientů a metody: Do retrospektivní studie (10/2006–9/2013) bylo zařazeno šest mužů s jistou diagnózou Schnitzler-syndromu ověřenou dle nových štrasburských kritérií. Všichni byli předlčení antihistaminiky, nesteroidními antiflogistiky a glukokortikoidy. Čtyři pacienti absolvovali dvě nebo více léčebných linií zahrnujících intravenózní bisfosfonáty, 2-chlorodeoxyadenozin (kladribin), interferon- α , PUVA fotochemoterapii, cyklosporin A, thalidomid, bortezomib, chlorambucil, cyklofosamid, kolchicin a metotrexát. Žádný z těchto preparátů však nevykazoval dostatečnou účinnost při uspokojivé toleranci. Monoterapie anakinrou byla zahájena ve standardním dávkování 100 mg podkožně denně. **Výsledky:** U pěti pacientů (83 %) bylo dosaženo kompletní, u jednoho pacienta (17 %) parciální remise. Při kompletní remisi došlo k ústupu kopřivky a bolestí (během několika hodin), normalizaci laboratorních markerů zánětů (během několika dnů) a úpravě kostního metabolismu měřeného ukazateli osteoblastické osteoformace a osteoklastické osteoresorpce v jednom případě (během několika týdnů). U pacienta v parciální remisi s prokázaným Q703K polymorfismem v genu *NLRP3* přetrvávají artralgie a sporadické exacerbace kopřivky a febrilií při normalizovaných zánětlivých ukazatelích (včetně hladin interleukinu-6 a interleukinu-18). Medián sledování při probíhající léčbě je aktuálně 30,5 měsíce (37,2 $\pm$ 31,2; n = 6). V jednom případě kompletní remise jsme prodloužili interval dávkování na 48 hodin. Během podávání anakinry nedošlo k rozvoji žádných závažných nežádoucích projevů. **Závěr:** V indikaci Schnitzler-syndromu je anakinra účinným, ověřeným a bezpečným preparátem s možností dlouhodobého podávání při zachování původní efektivity a tolerance. Tento lék blokující cestou interleukinu-1 autonomní zánětlivou reakci organismu je všeobecně uznávaným lékem první volby a měl by být dostupný ve standardním dávkování všem pacientům se Schnitzler-syndromem.

Klíčová slova

Schnitzler-syndrom – monoklonální gamapatie – interleukiny – anakinra – proteiny akutní fáze – osteogeneze

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR č. NT12215, NT12130, NT13190, grantem MUNI/A/0723/2012, podpořeno MZ ČR – MZ RVO (FNBr, 65269705).

This study was supported by grants of Internal Grant Agency of the Ministry of Health No. NT12215, NT12130, NT13190, project MUNI/A/0723/2012 and by MH CZ – DRO (FNBr, 65269705).

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. Petr Szturz, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 9. 2013

Přijato/Accepted: 26. 9. 2013

Summary

Background: Schnitzler syndrome is a very rare, acquired, autoinflammatory disease of mostly adult onset with characteristic combination of chronic recurrent urticaria and monoclonal immunoglobulin M or G gammopathy predisposing the patients to malignant lymphoproliferation. In this work, we analyzed the results of biological therapy with anakinra on a national level aiming to supply data for effective pharmacoeconomic estimates, lay the grounds of nationwide patient registry, raise awareness among professional public and optimize provided health care. **Patients and Methods:** The retrospective study (10/2006–9/2013) included six males with definite Schnitzler syndrome verified by the new Strasbourg criteria. All patients were pretreated with antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids. Four patients underwent two or more treatment lines including intravenous bisphosphonates, 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine), interferon- α , PUVA photochemotherapy, cyclosporine A, thalidomide, bortezomib, chlorambucil, cyclophosphamide, colchicine and methotrexate. Anakinra monotherapy was initiated in standard dosing (100 mg subcutaneously daily). **Results:** Complete and partial remissions were achieved in five (83%) and one patients (17%), respectively. Complete remission was characterized by urticaria and pain regression (within hours), normalization of inflammatory markers (within days) and bone metabolism improvement assessed by the markers of osteoblastic osteoformation and osteoclastic osteoresorption in one case (within weeks). With normalized inflammatory markers (including interleukin-6 and interleukin-18), arthralgia and sporadic exacerbations of urticaria and fevers persist in the patient in partial remission with proven Q703K polymorphism in *NLRP3* gene. The median treatment follow-up was 30.5 months (37.2 ± 31.2 ($n = 6$)). The dosing interval was prolonged in one case of complete remission to 48 hours. No serious adverse reactions occurred during anakinra application. **Conclusion:** In Schnitzler syndrome, anakinra represents an effective, verified and safe medication with potentially long-term administration not compromising its original efficacy and subjective tolerance. Anakinra, blocking autonomous inflammatory reaction of the organism via interleukin-1 pathway, is a generally accepted first line treatment that should be made available in standard dosing for all Schnitzler patients.

Key words

Schnitzler syndrome – monoclonal gammopathy – interleukins – anakinra – acute-phase proteins – osteogenesis

Úvod

Na Schnitzler-syndrom, vzácné multisystémové onemocnění s neznámou patogenezi, se v současnosti pohlíží jako na získanou autoinflatorní chorobu postihující především dospělé jedince mužského pohlaví (poměr 1,76 : 1) s mediánem věku v době diagnózy 51 let [1,2]. Charakteristický soubor příznaků byl poprvé popsán v roce 1972 a pak uceleně

publikován v roce 1974 francouzskou dermatoložkou Liliane Schnitzler [3,4]. Během následujících 40 let se ve světové literatuře objevily, dominantně formou kazuistik, zprávy asi o 200 případech tohoto onemocnění, které byly statisticky shrnuty ve dvou rozsáhlých pracích [2,5]. Lze však předpokládat, že skutečná prevalence této jednotky, vyznačující se typickou kombinací chronické kopřivky

(obr. 1) a monoklonální gamapatie typu imunoglobulinu M (IgM), je mnohem vyšší a podle autorské skupiny Jain et al může dosahovat až 1,5 % všech pacientů s IgM paraproteinemií (obr. 2) [6]. Další často se vyskytující příznaky zahrnují recidivující epizody subfebrilií či febrilií, bolestí kostí, kloubů a svalů. Radiograficky, scintigraficky a histopatologicky lze v některých případech proká-



Obr. 1. Typický nálezn kopřivkového exantému u Schnitzler-syndromu (případ 6).

Nesvědivé pomfy byly mapovitého vzhledu, výsevy postihovaly hlavně záda a horní končetiny s přechodem na ventrální část hrudníku. Za několik hodin po podání první dávky anakinry urtikariální morfy zcela vymizely.

Tab. 1. Souhrnný pohled na diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu.

Diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu	
Původní kritéria podle Lipskera z roku 2001 [8]	Upravená štrasburská kritéria z roku 2013 [2]
velká kritéria	
kopřivkový exantém	chronický kopřivkový exantém
monoklonální IgM	monoklonální IgM nebo IgG
malá kritéria	
febrilie	recidivující febrilie
artralgie nebo artritida	abnormální struktura kostí (na klasické scintigrafii skeletu nebo magnetické rezonanci) nebo elevace kostní alkalické fosfatázy +/- bolesti kostí
bolesti kostí	neutrofilní urtikariální dermatóza
hmatné lymfatické uzliny	leukocytóza a/nebo elevace C-reaktivního proteinu
hepato- a/nebo splenomegalie	
zvýšená sedimentace erytrocytů	
leukocytóza	
abnormální struktura kostí	
diagnóza Schnitzler-syndromu je	
splněna, jsou-li přítomna obě velká kritéria a zároveň nejméně 2 další kritéria malá	a) jistá
	jsou-li přítomna obě velká kritéria
	a zároveň nejméně 2, nebo 3 další kritéria malá při IgM, resp. IgG paraproteinemii
	a) pravděpodobná
	jsou-li přítomna obě velká kritéria
	a zároveň nejméně 1, nebo 2 další kritéria malá při IgM, resp. IgG paraproteinemii

vždy nutno vyloučit jiné diferenciálně diagnostické příčiny

hematoonkologické malignity (POEMS syndrom*, Waldenströмова makroglobulinemie, mnohočetný myelom), autoimunitní onemocnění (Stillova nemoc vznikající v dospělosti, systémový lupus erytematodes, získaný deficit C1q esterázového inhibitoru), hereditární autoinflamatorní choroby (kryopyrin asociované syndromy, hyper IgD syndrom), idiopatická chronická urtikarie (která může koexistovat s MGUS bez jakékoliv kauzality), hypokomplementemická urtikariální vaskulitida, kryoglobulinemie

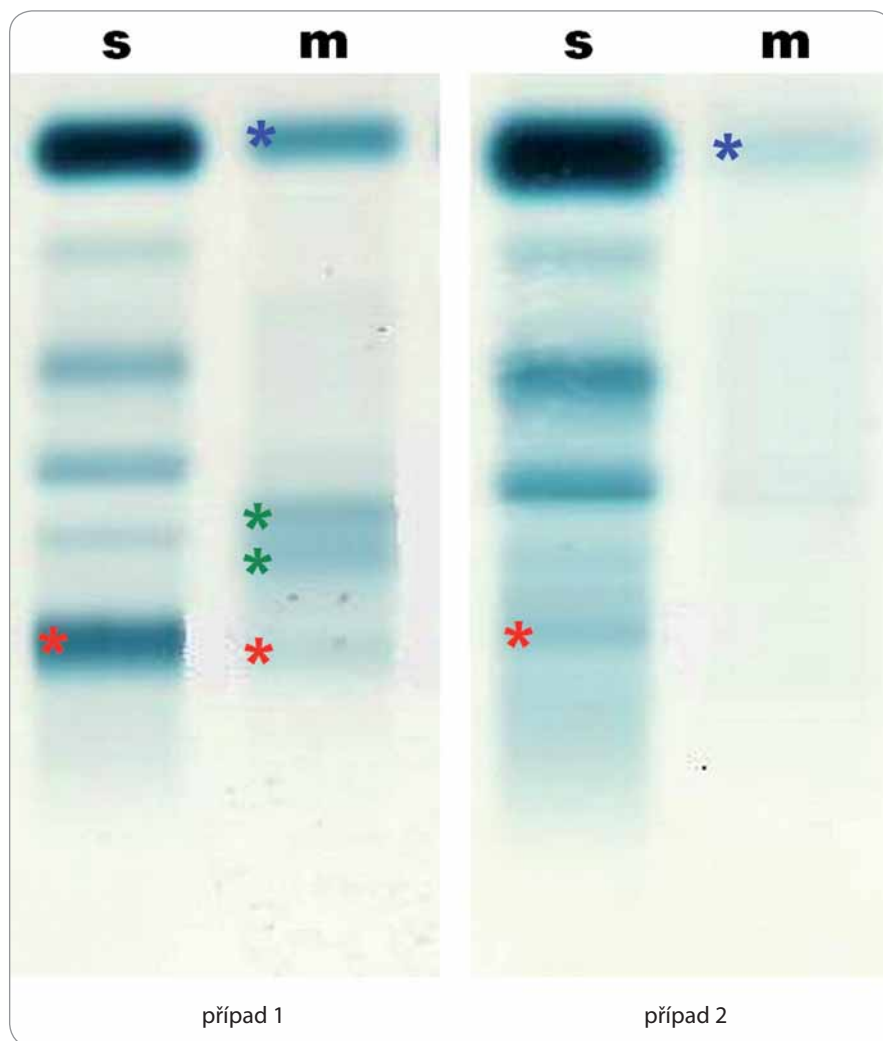
* polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie (zejména IgG a IgA), kožní eflorescence (skin)

Kritéria navržená Lipskerem se spolupracovníky v roce 2001 byla po více než jednu dekádu v odborných kruzích plně respektována a za uvedenou dobu se dočkala jen kosmetických úprav. Na současná kritéria, která vycházejí z retrospektivní studie 196 popsaných případů (Lipsker analyzoval do té doby publikovaných 52 případů), je však stále třeba nahlížet jako na provizorní, a to až do té doby, než bude jejich validita potvrzena v prospektivní klinické studii.

zat abnormity skeletu a z laboratorního rozboru krve bývá patrná leukocytóza s neutrofilii, zvýšená sedimentace erytrocytů (fåhraeus-westergren – FW), elevace C-reaktivního proteinu (C-reactive protein – CRP), ale i dalších reaktantů

akutní fáze (feritin, fibrinogen) [7]. V roce 2013 byla na základě konsenzu předních odborníků při setkání ve Štrasburku upravena původní diagnostická kritéria publikovaná v roce 2001 Lipskerem se spolupracovníky, jak ukazuje tab. 1 [2,8].

Kožní změny charakteru chronicko-recidivující až chronicko-kontinuální kopřivky bývají obvykle hlavním příznakem nemocných. Erytematózní makulopapulózní ložiska mohou splývat do geografických ploch velikosti i více než 10 cm

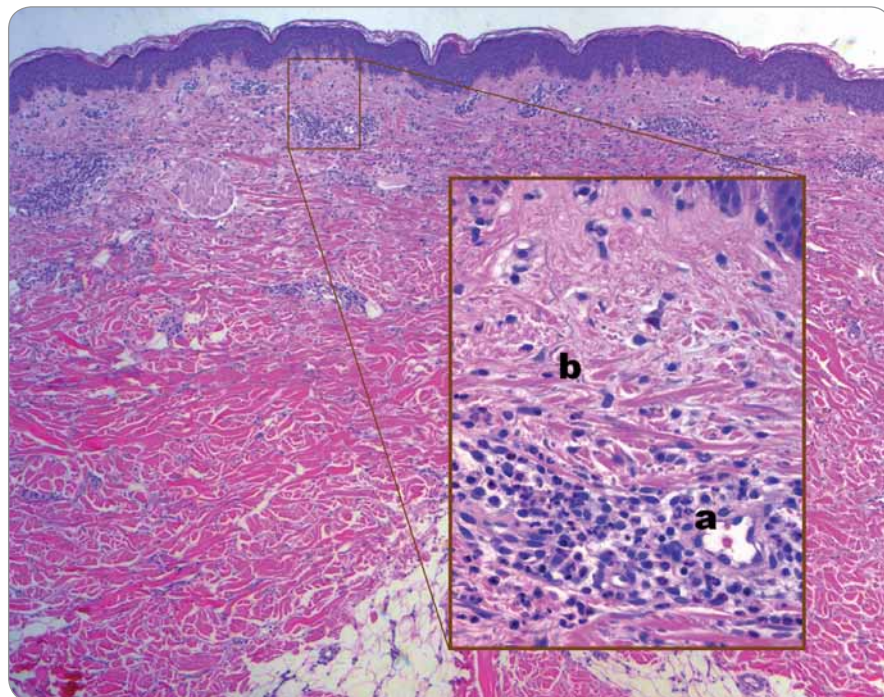


Obr. 2. Elektroforéza séra (s) a moči (m) u dvou pacientů demonstrující rozmanitost nálezů u Schnitzler-syndromu.

Případ 1 (odběry v 7/2013): koncentrace monoklonálního imunoglobulinu M κ v séru = 17,5 g/l (červeně), proteinurie 0,39 g/l s albuminurií (modře) a gradienty kompletní molekuly paraproteinu (červeně) a volných lehkých řetězců κ (zeleně).

Případ 2 (odběry v 7/2009): koncentrace monoklonálního imunoglobulinu M κ v séru = 1,9 g/l (červeně), proteinurie 0,2 g/l s albuminurií a transferinurií (modře) bez nálezů monoklonální komponenty.

v průměru. K výsevu nových morf dochází v souvislosti s konzumací alkoholu, kořeněných jídel, po tělesném vyčerpání nebo jiném stresu, ale i bez zjevné příčiny. Postiženy bývají obvykle končetiny a trup, zatímco hlava a krk, stejně tak jako chodidla a ruce, zůstávají ušetřeny. Svědění je nekonstantním příznakem, který může zpočátku chybět a objevit se až s odstupem několika měsíců či roků [5,9]. Histologický nález neutrofilní urtikariální dermatózy (obr. 3) je společný pro Schnitzler-syndrom, Stillovu nemoc vzniklou v dospělosti, systémový lupus erythematoses a zřejmě i některá hereditární autoinflamatorní onemocnění (skupina kryopyrin asociovaných syndromů) [10]. Přítomnost monoklonálního IgM (u minoritní skupiny IgG) je nezbytná pro stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu. U 89 % nemocných se jedná o IgM typu κ . Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu je obvykle při stanovení diagnózy nízká (pod 10 g/l) a zůstává stabilní nebo se pozvolna v průběhu času zvyšuje rychlostí 0,5–1 g/l/rok. Vyšší hodnoty vyvolávají podezření na transformaci do maligní lymfoproliferace (zvláště Waldenströmovy makroglobulinemie) [1]. Detailní



Obr. 3. Neutrofilní urtikariální dermatóza v kožní biopsii z pomfu na paži u případu 4.

Nález zánětlivých infiltrátů z lymfocytů a neutrofilů intersticiálně a v okolí normálních cév (bez známek vaskulitidy) (a), v mírně prosáklém vazivu horního koria (b) odpovídá klinicky patrnému pomfu. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 40x, ve výřezu 400x.

Tab. 2. Základní demografické a diagnostické charakteristiky sledované kohorty pacientů se Schnitzler-syndromem.

Případ	Rok narození, pohlaví	Věk při stanovení diagnózy	Věk při prvních příznacích	Hlavní diagnostická kritéria (vstupní nálezy)	
				chronická rekurentní kopřivka (oblasti postižení, přítomnost pruritu, event. vyvolávající faktor)	monoklonální imunoglobulin (typ a koncentrace v séru)
1	1944, M	52	45 (kopřivka)	trup, horní a dolní končetiny, svědivá	IgM κ (17,40 g/l)
2	1963, M	46	43 (kopřivka)	trup, horní a dolní končetiny, zpočátku nesvědivá, během několika let svědivá	IgM κ (1,90 g/l)
3	1949, M	63	60 (subfebrilie, bolesti kostí)	trup, stehna, nesvědivá, zpočátku se výsev objevoval po osprchování a odezněl vždy do 2 hodin	IgM κ (6,60 g/l)
4	1955, M	55	53 (kopřivka)	trup, stehna, nesvědivá, v zimě zhoršení, přes léto období remise	IgM $\kappa + \lambda$ (4,65 g/l)
5	1965, M	41	37 (kopřivka, febrilie)	zejména trup, dále horní a dolní končetiny, zpočátku nesvědivá, postupně s občasným svěděním, vstupně masivní poštípání hmyzem	IgM κ (4,25 g/l)
6	1957, M	54	48 (kopřivka)	zejména záda a horní končetiny, méně ventrální část hrudníku a dolní končetiny, nesvědivá	IgM κ (2,92 g/l)

analýza jednotlivých příznaků je součástí práce dříve publikované v Klinické onkologii [7].

Etiopatogeneze Schnitzler-syndromu je značně komplexní a doposud není zcela objasněna. Podle některých hypotéz podpořených klinickými i laboratorními daty je klíčovým bodem patogeneze zánět způsobený interleukinem-1 (IL-1), který je považován za hlavní prozánětlivý cytokin a představuje zřejmě hnací sílu typických příznaků Schnitzler-syndromu [2,11]. Jeho ústřední roli dokládá především univerzální léčebná odpověď na aplikaci selektivního receptorového antagonisty IL-1, anakinry (Kineret™, Sobi), jehož význam v této indikaci bude dále podrobně rozebrán. Zatím ojedinělé nálezy aktivující mutace V198M v genu *NLRP3* (nucleotide-binding domain protein and leucine-rich repeat containing gene family, pyrin domain containing 3) vysvětlují predispozici pro nadměrnou sekreci solubilní formy IL-1 (IL-1 β) u těchto pacientů [12,13]. S ohledem na recidivující charakter zánětlivé odpovědi organismu, výše zmíněnou roli IL-1 a jisté podobnosti s kryopyrinopatiemi (tedy přítomnost neutrofilní urtikariální dermatózy, terapeutického

efektu inhibitoru IL-1 a snad i mutace, případně polymorfismu genu *NLRP3*) je Schnitzler-syndrom stále častěji řazen mezi získaná autoinflamatorní onemocnění [1,2]. Nicméně jeho maligní potenciál, možnost rozvoje systémové amyloidózy a skutečnost, že pacienti jsou často odesíláni na hematooonkologické kliniky k diferenciální diagnostice monoklonální gamapatie, jsou hlavní důvody, proč by měli být onkologové seznámeni s touto raritní jednotkou.

Schnitzler-syndrom lze považovat za poddiagnostikované a často nesprávně diagnostikované onemocnění. Literatura uvádí typický časový odstup mezi prvními příznaky a stanovením diagnózy asi pět let [1]. V České republice dosud neexistuje žádný registr, který by sdružoval pacienty s touto diagnózou na národní úrovni, stal se platformou pro odbornou diskuzi mezi zdravotnickými centry a základem pro efektivní farmakoekonomický odhad. Tento článek si klade za cíl existující deficit částečně kompenzovat. Na základě spolupráce mezi třemi klinickými pracovišti zde představujeme první multicentrickou retrospektivní analýzu výsledků biologické terapie anakinrou u šesti případů. Jedinečnost této studie spočívá dále v tom, že k datu

odeslání příspěvku do redakce zahrnuje všechny pacienty se Schnitzler-syndromem z České republiky na uvedené léčbě. Práce tedy poskytuje cenná referenční data pro diskuzi s financujícími subjekty k zajištění plnohodnotné zdravotní péče pro tuto skupinu nemocných. Připojená obrazová dokumentace pak zachycuje některé klinické a paraklinické nálezy, které dokreslují komplexnost probírané tematiky a dokládají tak potřebu pečlivé diferenciální diagnostiky, často s úzkou mezioborovou spoluprací.

(Pozn. k terminologii: tradované eponymum „Schnitzlerův syndrom“ by správně mělo být dle svého původu nahrazeno označením „syndrom Schnitzlerové“. Abychom však předešli nejasnostem, prosazujeme v našich publikacích neutrální název „Schnitzler-syndrom“, kterým se rovněž přibližujeme termínu „Schnitzler syndrome“ užívanému v anglosaské literatuře.)

Soubor pacientů a metody Pacienti

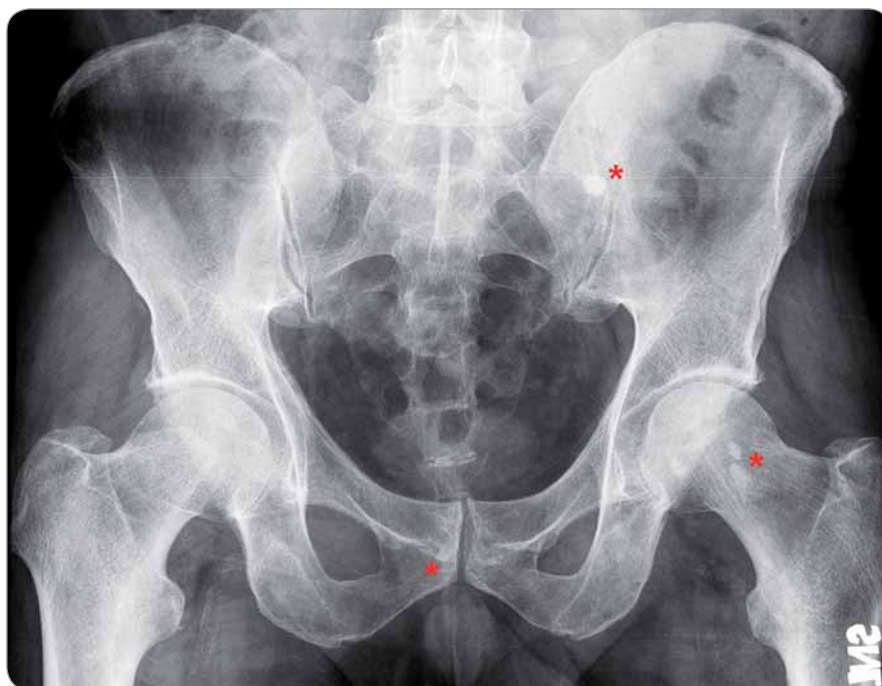
Do této retrospektivní studie bylo zařazeno šest pacientů s diagnostikovaným Schnitzler-syndromem, u nichž byla v průběhu 6leté doby sledování od

Tab. 3. Hlavní klinické a paraklinické nálezy u sledované kohorty pacientů v době stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu. S ohledem na několikaletý odstup od prvních příznaků mohou být některé nálezy (zejména laboratorní) v době stanovení diagnózy zkresleny do té doby podávanou empirickou léčbou (především glukokortikoidy). V případě 4 byla splněna všechna malá i velká diagnostická kritéria.

Případ	Klinické příznaky				Paraklinické nálezy			
	epizody (sub)febrilií	artralgie, artritida, bolesti kostí	lymfadenopatie	hepato-, splenomegalie	proinflamatorní stav organismu	abnormální struktura kostí	diagnostická kožní biopsie	
						morfologický korelát radiologickými metodami (RTG, CT, MRI)	metabolický korelát scintigrafickými metodami (TcS, PET)	
1	subfebrilie	bolesti v sakroiliakálním skloubení, pánvi a kyčlích	ne	(mírná splenomegalie dle CT)	CRP = 46 mg/l, FW = 72 mm/hod	osteolyticko-osteosklerotické změny v pravé kyčelní kosti a v obou lících kostech (CT)	zvýšená aktivita v pánevní kosti a sakroiliakálním kloubu vpravo (TcS)	nespecifické změny odpovídající urtikárii
2	febrilie	bolesti kloubů (kolena, kotníky), bolesti kostí (holeně, předloktí)	ne	ne	leukocyty = $12,4 \times 10^9/l$, CRP = 35,9 mg/l, FW = 92 mm/hod	hyperostóza obou klíčních a pánevních kostí (CT)	oblasti zvýšené aktivity v oblasti hrudníku, dlouhých kostech končetin (proximální humery a tibie, pravý distální femur) a v sakrální oblasti (TcS)	neprovedena
3	febrilie	bolesti zpočátku jen holenních kostí, postupně předloktí a ramenou	ne	ne	leukocyty = $10,8 \times 10^9/l$, CRP = 29,5 mg/l, FW = 30 mm/hod	bez jednoznačné patologie	zvýšená aktivita v oblasti obou tibií (TcS)	superficiální perivaskulární dermatitida s eozinofilií
4	febrilie	bolesti zpočátku pánevních kostí, dále obou holenních kostí, postupně až bolesti celého těla	generalizovaná lymfadenopatie (axily, třísla; dle CT dále v pánvi a prekardiálně)	ne	leukocyty = $18,7 \times 10^9/l$, CRP = 190,3 mg/l	bez jednoznačné patologie	ložiska zvýšené aktivity v dlouhých kostech horních a dolních končetin (TcS)	neutrofilní urtikariální dermatóza
5	febrilie	bolesti kloubů, bolesti kostí (tibie)	ne	ne	leukocyty = $20,6 \times 10^9/l$, CRP = 86 mg/l	bez jednoznačné patologie	bez hypermetabolizmu fluoro-deoxyglukózy dle PET, TcS neprovedena	superficiální perivaskulární dermatitida s eozinofilií
6	subfebrilie	bolesti zápěstí, loketních a ramenních kloubů	ne	(mírná splenomegalie dle ultrazvuku)	leukocyty = $11,2 \times 10^9/l$, CRP = 27,4 mg/l	osteoplastické okrsky v sakru, hlavici levého femuru a vpravo podél symfýzy (RTG)	bez hypermetabolizmu fluoro-deoxyglukózy dle PET, TcS neprovedena	urtikariální vaskulitida

CRP – C-reaktivní protein, FW – sedimentace erytrocytů, RTG – konvenční radiografie, CT – výpočetní tomografie, MRI – magnetická rezonance, TcS – klasická scintigrafie skeletu, PET – pozitronová emisní tomografie

10/2006 do 9/2013 zahájena a podávána biologická léčba anakinrou ve třech klinických centrech České republiky (u čtyř pacientů ve FN Brno, u dalších dvou ve FN v Motole a ve FN Olomouc, tab. 2). U všech zařazených pacientů byla diagnóza Schnitzler-syndromu stanovena na základě původních Lipskerových kritérií z roku 2001 [8] a její platnost jsme později ověřili z pohledu nových štrasburských kritérií z roku 2013 [2], podle nichž se vždy jednalo o jistou diagnózu, kdy byla splněna obě velká kritéria a alespoň dvě další kritéria malá (ve třech případech splněna dvě, ve dvou případech tři, v jednom případě všechna čtyři; tab. 3). Zevrubná diferenciální diagnostika zahrnovala dermatologická, imunologická, revmatologická, onkologická a mikrobiologická vyšetření, která doplňovala zobrazovací metody radiologické (ultrasonografie, konvenční radiografie (RTG), výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI)) i scintigrafické (klasická scintigrafie skeletu pomocí technecia pyrofosfátu (TcS), jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT), pozitronová emisní tomografie s ¹⁸F-fluorodeoxyglukózou (PET nebo hybridní vyšetření PET/CT)) (obr. 4–6). Stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu předcházelo u všech pacientů období různě dlouhého pátrání po příčině chronické kopřivky, recidivujících febrilií, bolestí muskuloskeletálního systému a případně i proinflamatorního stavu organismu (zejména neinfekční elevace CRP), kdy zásadní obrát správným diagnostickým směrem nastal až po zjištění přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu v séru. Na výše uvedené tři klinická pracoviště byli pacienti odesláni s diagnózou Schnitzler-syndromu (případ 4), vysokým podezřením na toto onemocnění (případ 3), v rámci diferenciální diagnostiky paraproteinemie (případ 1, 2), blíže nespecifikované imunologické poruchy (případ 5) či systémového onemocnění pojiva (případ 6). Spektrum aplikovaných vyšetřovacích modalit jsme v případech 1, 2 a 5 rozšířili o molekulární biologickou analýzu *NLRP3* genu ze vzorku bioptované kůže, kdy jsme zjišťovali výskyt mutací a polymorfizmů v rozsáhlém exonu 3, který jimi bývá nejčastěji zasažen.



Obr. 4. Osteoplastická ložiska ve skeletu pánve u případu 6.

Patrné jsou okrsky osteosklerózy v oblasti hlavičky levého femuru, při okraji symfýzy vpravo a podél sakroiliakálního skloubení vlevo v kosti křížové (označeno červeně).

Léčba

Spektrum léčebných modalit použitých ve sledované kohortě tvořila dominantně systémová terapie (cytostatika, monoklonální protilátky, imunomodulancia a další preparáty) podávaná parenterálně i perorálně, přičemž u případu 1 jsme využili i světloléčbu kožních příznaků v podobě metody PUVA (psoralen + UV-A záření). Operativa našla uplatnění při diagnostických výkonech (pět diagnostických kožních biopsií a jeden odběr lymfatické uzliny). Před zahájením anakinry absolvoval každý pacient nejméně jednu léčebnou linii (glukokortikoidy), větší předlácenost byla zaznamenána ve čtyřech případech. Aplikované režimy shrnuje tab. 4. Kortikoterapie úplně potlačila projev Schnitzler-syndromu v případě 2, kde se však poměrně vysoká kumulativní dávka metylprednisolonu promítla do obrazu těžké formy Cushingova syndromu. Ve zbylých případech hodnotíme efekt glukokortikoidů jako parciální či minimální remisi. Pouze v případě 1 jsme pozorovali částečný nebo časově omezený účinek rovněž u jiných preparátů, z nichž si však jen bisfosfonáty (v chronologickém pořadí pamidronát, klodronát,

ibandronát, vše parenterálně) uchovaly dlouhodobý terapeutický potenciál při zvládání bolestí kostí, nicméně ostatní symptomy neovlivňovaly. Antihistamika byla zcela neúčinná, nesteroidní antiflogistika měla jen aditivní analgetický, případně antipyretický význam napříč celou kohortou. Přínos žádného z těchto léků tudíž nelze hodnotit jako dostatečný, a to i z důvodu mnohdy nezaneadatelných nežádoucích reakcí.

Léčbu biologickým preparátem anakinra jsme u pacientů zahájili ve standardním dávkování 100 mg denně podkožní injekcí po vysvětlení očekávaného přínosu a možných rizik s podepsáním informovaného souhlasu. Po vstupní krátkodobé hospitalizaci probíhala aplikace anakinry v domácím prostředí s plnou soběstačností všech zařazených pacientů. Sledování léčebné odpovědi se opíralo o klinické zhodnocení zdravotního stavu (kožní nález, měření tělesné teploty, anamnestické stanovení míry bolesti na vizuálně analogové škále) a laboratorní měření reaktantů proinflamatorního stavu organismu ze vzorků periferní krve (množství leukocytů a neutrofilních granulocytů, hodnoty CRP, FW, feritinu, fibrinogenu).



Obr. 5. Generalizovaná lymfadenopatie u případu 4 na CT hrudníku, břicha a pánve.

Postižené uzliny zahrnují oblasti axilární (A, D, velikost do 19 × 11 mm, dle ultrazvuku dosahovala největší uzlina vpravo 32 mm v průměru), prekardiální (B, nález zvětšených uzlin zde je vždy patologický), parailické (C, šipka dole, velikost do 25 × 16 mm) a tříselné (C, E, velikost do 23 × 11 mm, dle ultrazvuku dosahovala největší uzlina 50 mm). Histologický rozbor exstirpované lymfatické uzliny z levé axily ukázal pouze nespecifické změny při reaktivní uzlinové hyperplazii bez známek maligního postižení.

Jako doplňkové vyšetření sloužilo u vybraných pacientů monitorování hladin IL-6 a IL-18 (případ 2) a dále i ukazatelů kostního metabolismu (případy 3 a 4). Termínem „kompletní remise“ jsme označili stav charakterizovaný úpl-

ným odezněním kožních příznaků, epizod zvýšených tělesných teplot a bolestí pohybového aparátu při normalizaci krevních zánětlivých parametrů. Podmínky kompletní remise tedy nezahrnují vymizení patologických změn na

zobrazovacích modalitách (lymfadenopatie, osteoskleróza), i když např. Terpos et al uvádějí u čtyř pacientů se Schnitzler-syndromem po mediánu 6 měsíců léčby anakinrou významný pokles metabolické aktivity osteoblastických lézí

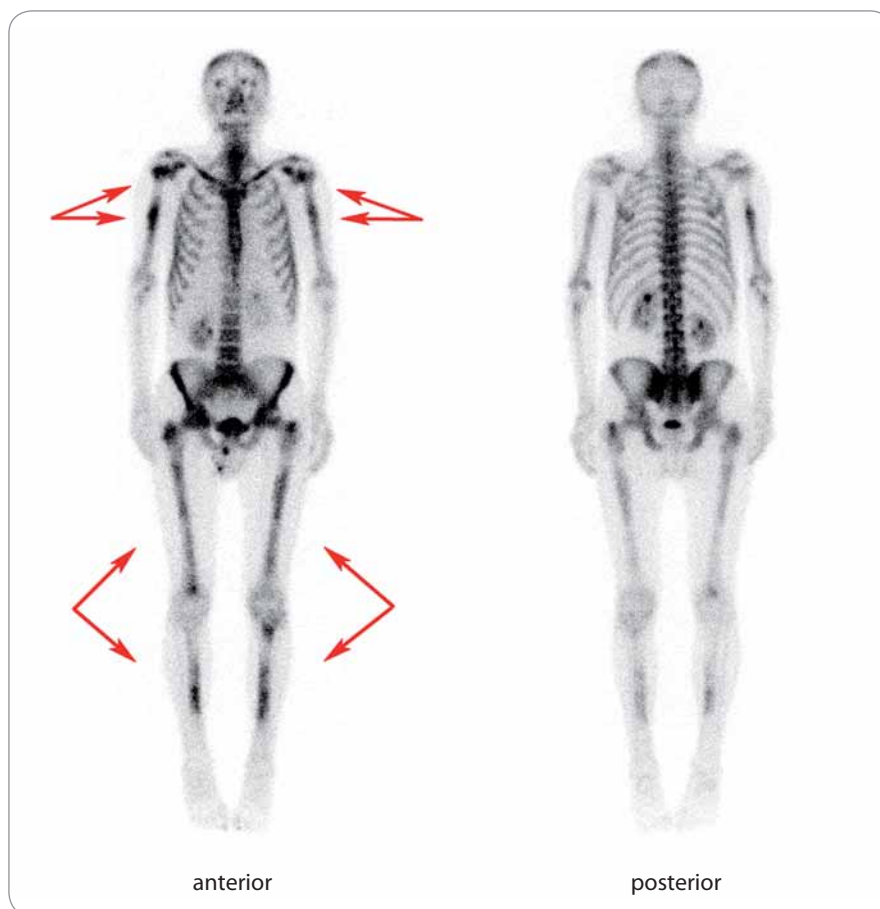
dle TcS [14]. Scintigrafické nálezy totiž nemusejí vždy korelovat s klinickým obrazem, jak dokládáme případem 4, u něhož sice neukázala kontrolní TcS po dvou letech medikace chlorambucilu, prednisonu a cyklofosfamidu žádné z původních patologických osteoblastických okrků (obr. 6), celkový klinický prospěch při přetrvávajících bolestech pohybového aparátu byl ale nevýznamný. Podobně není pro hodnocení efektivity léčby směrodatná hladina monoklonálního imunoglobulinu, která zůstává nezměněna či pozvolna narůstá. Monitorování paraproteinemie, stejně tak jako stavu lymfatických uzlin se ovšem doporučuje v rámci sekundární prevence maligní lymfoproliferace [2].

Výsledky

V této retrospektivní multicentrické studii pacientů se Schnitzler-syndromem léčených anakinrou jsme hodnotili celkem šest mužů. Věk při prvních příznacích, které zahrnovaly kopřivku ($n = 5$), zvýšenou tělesnou teplotu ($n = 2$) a bolesti kostí ($n = 1$), se pohyboval v rozmezí od 37 do 60 let ($47,7 \pm 7,3$; $n = 6$), věk v době stanovení diagnózy pak v rozpětí od 41 do 63 let ($51,8 \pm 7,0$; $n = 6$). Medián latence od prvních příznaků ke stanovení správné diagnózy byl 3,5 roku ($4,2 \pm 1,8$; $n = 6$). Počátek doby sledování pacientů na uvedených třech klinických pracovištích se ve většině případů překrýval s obdobím definitivního potvrzení diagnózy. Medián celkové doby sledování, který se následně počítal vždy k datu poslední ambulantní kontroly (9/2013), je 70 měsíců ($71,2 \pm 59,5$; $n = 6$). Elektroforéza séra prokázala u pěti pacientů monoklonální IgM κ a v případě 4 biklonální IgM κ , λ s mediánem koncentrace rovným 4,45 g/l ($6,29 \pm 5,18$; $n = 6$). Všichni pacienti byli postiženi chronicky recidivující kopřivkou, ve třech případech (50 %) doprovázenou svěděním (tab. 2). Další

Obr. 7. Kompletní remise Schnitzler-syndromu po zahájení anakinry u případu 5.

Trvalý ústup kopřivkového exantému byl doprovázen odezněním horeček, bolestí a proinflammatorního stavu organismu při výborné lékové toleranci standardního dávkování 100 mg denně podkožní injekcí.



Obr. 6. Mnohočetné postižení skeletu u případu 4 na TcS.

Patrná je ložiskově zvýšená akumulace radiofarmaka v proximálních metafýzách a diafýzách obou humerů, v proximální a distální metafýze a diafýze pravého femuru, v proximální metafýze a diafýze levého femuru a v diafýzách obou tibií, mírně v obou klíčních kostech. Dále je mírně zvýšená akumulace radiofarmaka v oblasti lumbosakrálního přechodu, která je však spíše charakteru degenerativních změn.



před zahájením anakinry

v průběhu úspěšné léčby

Tab. 4. Přehled podaných léčebných linií se zaměřením na nejúčinnější, biologickou terapii pomocí preparátu anakinra v indikaci Schnitzler-syndromu. Antihistaminika neprokázala účinnost u žádného pacienta, podobně byla nesteroidní antiflogistika zkoušena napříč celou kohortou, avšak jen s parciálním a nekonstantním efektem v analgetické a antipyretické indikaci.

Případ	Léčebné linie před anakinrou			Léčba anakinrou			
	chronologický výčet	kortikoterapie, její efektivita a nežádoucí účinky	jiné režimy vedoucí k remisi	termín zahájení	dávkování	celková délka léčby (měsíce)	léčebný efekt
1	bisfosfonáty, prednison, dexametazon, 2-chlorodeoxyadenosin, interferon- α , PUVA fotochemoterapie, cyklosporin A, thalidomid, bortezomib	dlouhodobě prednison 10–30 mg denně, pulzní terapie dexametazonem 40 mg, parciální remise, ale dekompenzace diabetu mellitu	bisfosfonáty (bolesti kostí), 2-chlorodeoxyadenosin, interferon- α , PUVA, thalidomid, bortezomib	10/2007	100 mg v intervalu 24–48 hod	71+	kompletní remise
2	methylprednisolon	methylprednisolon 48 mg denně 7 měsíců, kompletní remise, ale cushingoidní habitus, ztráta svalové síly, otoky dolních končetin	žádné	2/2010	100 mg denně	43+	parciální remise
3	prednison	prednison 20 mg denně, parciální remise	žádné	4/2013	100 mg denně	5+	kompletní remise
4	chlorambucil, prednison, cyklofosamid	prednison 20 mg denně, parciální remise	žádné	6/2013	100 mg denně	3+	kompletní remise
5	kolchicin, prednison	prednison 1 mg/kg s postupným snižováním, minimální efekt	žádné	10/2006	100 mg denně	83+	kompletní remise
6	cyklosporin A, metotrexát	prednison 20 mg denně, parciální remise, ale hypertenze, hyperlipoproteinemie, porucha glukózové tolerance	žádné	3/2012	100 mg denně	18+	kompletní remise

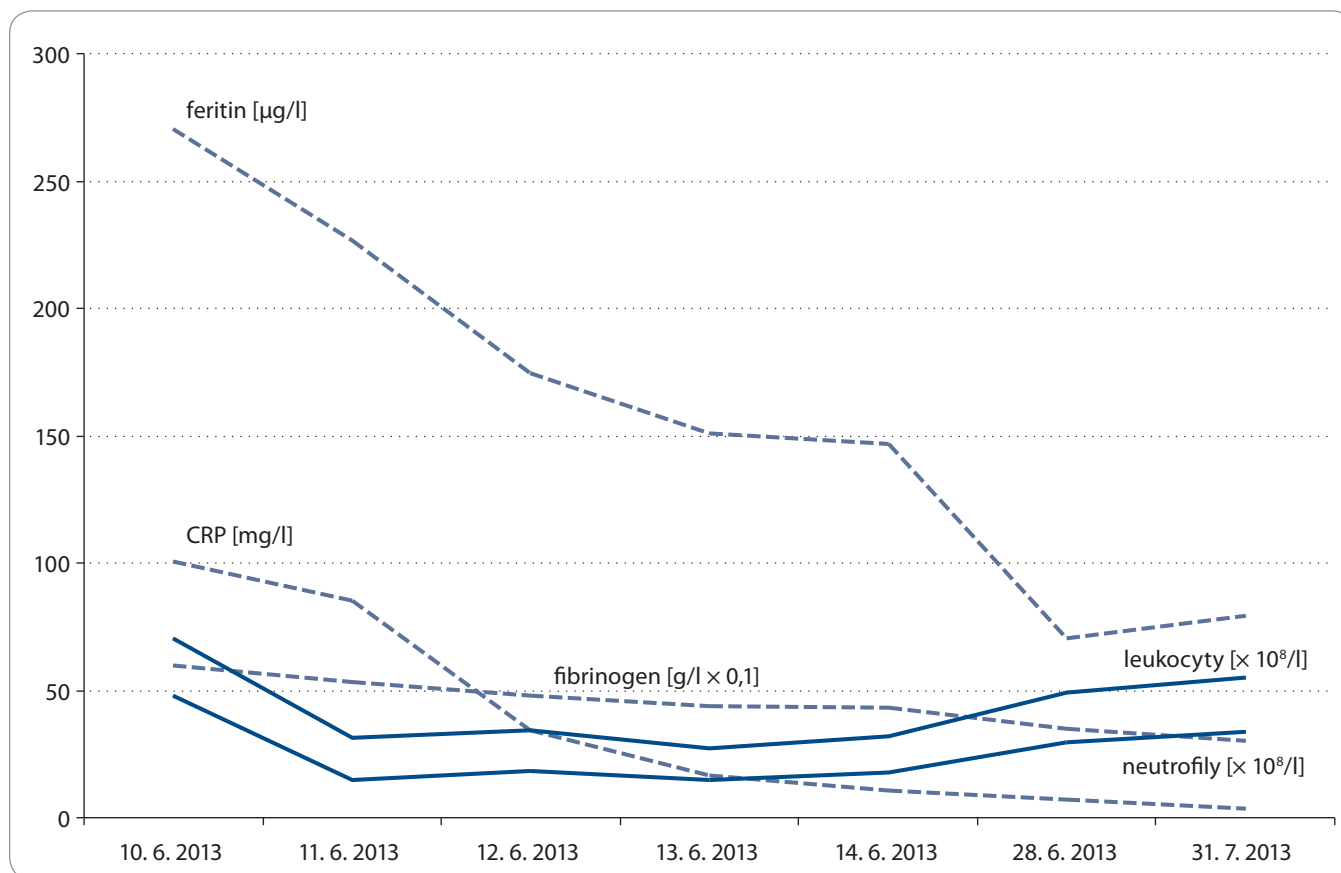
+ označuje pokračující léčbu

chorobné příznaky ve sledované kohortě tvořily (tab. 3): zvýšená tělesná teplota (100 %), bolesti kostí a kloubů (100 %), přičemž u čtyř pacientů (67 %) se jednalo o bolesti holenních kostí, dále laboratorní známky zánětu (100 %) a abnormální struktura kostí dle TcS (67 %) a dle CT nebo RTG (50 %). Hmatné zvětšené lymfatické uzliny byly zjištěny jen u jednoho pacienta (případ 4), stejně tak příznačný nález neutrofilní urtikariální dermatózy ukázal jen jeden histopatologický rozbor (případ 4) z celkem pěti diagnostických kožních biopsií. Zajímavá je však vazba na onemocnění prostaty

u dvou pacientů (karcinom prostaty u případu 3, prostatitida u případu 5) v počátečních fázích Schnitzler-syndromu. Analýza *NLRP3* genu potvrdila Q703K polymorfismus u případu 2.

Zahájení léčby anakinrou představovalo zlomové řešení vedoucí během několika hodin k ústupu kopřivky (obr. 7) a bolestí a v řádu několika dnů k normalizaci laboratorních markerů zánětu (graf 1, 2), stejně tak jako hladin IL-6 a IL-18 v případu 2. Kompletní (83 %) nebo parciální (17 %) remise onemocnění bylo dosaženo u všech sledovaných subjektů s mediánem délky podá-

vání anakinry 30,5 měsíce ($37,2 \pm 31,2$; $n = 6$) (tab. 4). Podrobný popis léčebného úspěchu v případech 1 a 2 jsme zveřejnili v dřívějších publikacích [15,16]. Interval mezi jednotlivými 100 mg dávkami, který standardně činí 24 hod, jsme v případu 1 prodloužili až na 48 hod při uspokojivé toleranci, kdy je pacient schopen sám si jej regulovat dle aktuálního zdravotního stavu. Příznivý vliv blokády signalizační dráhy IL-1 jsme zaznamenali i při laboratorním hodnocení kostní remodelace (tab. 5). Přes rychlou a jednoznačnou léčebnou odpověď na anakinru u případu 2 nedošlo k úplnému vymizení



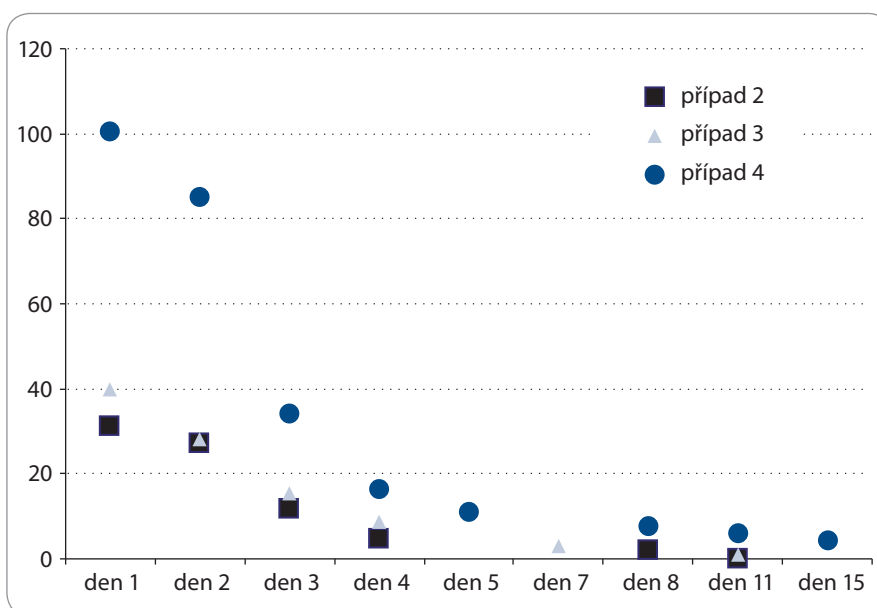
Graf 1. Laboratorní změny v průběhu léčby anakinrou u případu 4.

Po zahájení pravidelné medikace anakinry došlo k postupnému poklesu sérových ukazatelů zánětu (feritin, CRP, fibrinogen) doprovázeného ústupem kožních příznaků (do 24 hodin) a odezněním bolestí kostí (během několika dnů). Po 1,5 měsíci léčby u pacienta přetrvává pouze mírná svalová slabost daná fyzickou dekondíci při dlouhodobé kortikoterapii. Přestože v době diagnózy dosahovala hodnota leukocytů $17,54 \times 10^9/l$, při zahájení anakinry byla ve fyziologickém rozmezí, což vysvětlujeme cytostatickým účinkem několikaměsíční předcházející terapie cyklofosfamidem. Nežádoucí účinky anakinry se v krevním obraze projeví poklesem počtu neutrofilních granulocytů. Tato neutropenie však byla mírná (nadir = $1,47 \times 10^9/l$), nekomplikovaná a trvala jen 1 týden (11.–17. 6. 2013). Pozn.: Pro grafické účely byly u některých ukazatelů (fibrinogen, leukocyty, neutrofily) pozmeněny jednotky měření.

Graf 2. Hodnoty CRP [mg/l] u třech pacientů v průběhu zahájení léčby anakinrou.

V průběhu několika dnů po zahájení pravidelné léčby anakinrou došlo u všech pacientů k normalizaci hodnoty CRP (normální rozmezí: 0–5 mg/l).

všech projevů onemocnění a u pacienta nadále přetrvávají artralgie, k nimž se asi po roce a půl podávání anakinry připojily námahou vyvolané ataky kopřivkových výsevů a febrilií s frekvencí přibližně jednou za dva měsíce při normalizovaných zánětlivých ukazatelích. Ačkoliv nebyla etiologie kloubních příznaků zpočátku zcela jednoznačná, vzhledem k dalšímu vývoji je lze přiřadit k symptomatice Schnitzler-syndromu a stav nyní hodno-



Tab. 5. Laboratorní sledování kostního metabolismu (případ 4).

Datum odběru	Aktuální terapie	Míra aktivity onemocnění		Ukazatele kostní přestavby			
		klinicky	laboratorně	osteoblastická osteoformace		osteoklastická osteoresorpce	
		(míra a četnost kopřivky, teplot a bolestí)	CRP (C-reaktivní protein)	b-ALP (kostní izoenzym alkalické fosfatázy)	OSTK (osteokalcin)	PINP (N-terminální propeptid prokolagenu typu I)	CTx (beta forma C terminálního telopeptidu kolagenu I)
			norma: 0–5 mg/l	norma: 23–75 %	norma: 14–46 ng/ml	norma: 21–78 µg/l	norma: 0–0,704 µg/l
10. 4. 2013	prednison, cyklofosamid	parciální remise	13,1	34,2	7,49	11,9	0,551
10. 6. 2013	bez léčby	exacerbace	100,7	46,9	16,19	32,3	0,475
14. 6. 2013	po 4 dávkách anakinry	postupné navození kompletní remise	10,9	40,6	22,32	46,5	0,634
28. 6. 2013	v průběhu léčby anakinrou		7	31,2	26,81	65	0,558
31. 7. 2013			3,5	20,7	27,08	87,8	0,715

Hodnoty ukazatelů kostní přestavby [45] jsou vztaženy k aktivitě nemoci v různých fázích terapie. U pacientů se Schnitzler-syndromem se v literatuře popisuje akcentovaná funkce osteoblastů, která není vyvážená zvýšenou kostní resorcí, což následně vede ke vzniku osteosklerotických lézí [14]. Naše výsledky ukazují korelaci mezi hodnotami b-ALP a aktivitou choroby vyjádřenou pomocí CRP, přičemž je patrný pokles b-ALP v průběhu účinné biologické léčby anakinrou. Na rozdíl od b-ALP jsou hladiny OSTK, PINP a CTx ovlivněny kortikoterapií, která suprimuje novotvorbu kostí na úkor stimulované osteoresorpce [46,47]. V souladu s těmito poznatky je u našeho pacienta po ukončení prednisonu postupným vysazováním patrný nárůst OSTK a PINP související zřejmě s obnovenou kostní remineralizací. Paralelní nárůst osteoresorpce (vyjádřený ukazatelem CTx) pak dokládá remisi Schnitzler-syndromu, pro nějž je charakteristické, jak je výše uvedeno, narušení rovnováhy mezi těmito dvěma protichůdnými, ale úzce spjatými ději. Podobný vývoj hodnot b-ALP a CTx popsali ve své práci rovněž Kastiris et al u pacientů léčených pefloxacinem [31]. Naše data mimo jiné poukazují na škodlivé účinky dlouhodobé, osteoporogenní kortikoterapie, která u našeho pacienta probíhala od 9/2011 do 6/2013.

tíme jako parciální remisi. S ohledem na omezenou dostupnost biologika nebyla intenzita dávkovacího schématu zatím stupňována. S relapsem původní symptomatiky jsme se setkali dále v případě 5 při exacerbaci chronické cholecystitidy, jednalo se jen o krátkodobé zhoršení stavu. Během podávání anakinry nedošlo ve sledované kohortě k rozvoji žádných závažných nežádoucích projevů (tedy stupně III a IV dle CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, verze 4.0) či jiných interkurencí vynucujících si přerušení terapie, případně úpravu dávkování. Neutrofilní granulocytopenie se v naší kohortě nevyskytly, nebo byly přechodné, jak přehledně znázorňuje graf 1.

Diskuze

Někteří autoři pohlížejí na Schnitzler-syndrom jako na premaligní stav, a to

s ohledem na možný přechod do lymfoproliferativního onemocnění (lymfom marginální zóny, Waldenströмова makroglobulinemie, mnohočetný myelom). Riziko transformace se tradičně odhaduje asi na 15–20 %, což přibližně odpovídá výskytu tohoto jevu u početnější skupiny pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) [1]. Skutečnosti však bude zřejmě více odpovídat nedávno publikovaný statistický rozbor databáze z Mayo Clinic, který není zatížen pozitivní selekcí těžkých forem choroby, jako popisy jednotlivých případů či malých skupin pacientů, a míru pravděpodobnosti stanovuje nižší, asi kolem 8 % [6]. K malignizaci pak dochází nejdříve po 10–20 letech od prvních příznaků nemoci. Pro předpověď přechodu do ma-

ligní lymfoproliferace nebyly dosud popsány žádné prognostické faktory, varovným signálem může být narůstající hodnota paraproteinu. Další potenciálně závažné komplikace zahrnují těžký průběh anémie chronických chorob a ojedinele popisovaný rozvoj sekundární (AA) amyloidózy u neléčených nemocných. Z hlediska mortality je však průběh příznivý, 91 % nemocných žije déle než 15 let [8,17]. Pacient, který byl původně popsán Liliane Schnitzler, zemřel 23 let od prvních příznaků nemoci na difúzní lymfoplazmocytární infiltraci jater a kostní dřeně [18].

Ačkoliv se Schnitzler-syndrom vyznačuje kolísavým průběhem s různě dlouhými klidovými pauzami, dlouhou dobu byla choroba považována za chronicky invalidizující, bez možnosti uzdravení. Jistý názorový obrat nastal po zveřejnění

Tab. 6. Léčebná doporučení u Schnitzler-syndromu.

Terapeutický algoritmus u jisté nebo pravděpodobné diagnózy Schnitzler-syndromu [2]	
uspokojivá kvalita života, nízké CRP (< 30 mg/l)	snížená kvalita života, elevace zánětlivých markerů
léčba	
pečlivé sledování	anakinra (100 mg/den)
kolchicin (1–2 mg/den)	při nedostatečné účinnosti a jisté diagnóze:
nesteroidní antiflogistika (NSA)	a) navýšit dávkování na 2–3 × 100 mg/den
pefloxacin (2 × 400 mg/den)	b) přidat kolchicin a/nebo pefloxacin
hydroxychlorochin (2 × 200 mg/den)	c) tocilizumab
sledování	
proinflamatorní stav organismu každé 3 měsíce: krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, CRP	proinflamatorní stav organismu každých 6–12 měsíců
MGUS (jednou ročně, pokud monoklonální Ig < 10 g/l; 2krát ročně, pokud 10–30 g/l; každé 3 měsíce, pokud > 30 g/l): elektroforéza séra, kreatinin, kalcium (při IgG variantě), laktátdehydrogenáza, proteinurie	
Přiřazení k mírnější formě onemocnění je zatíženo nezanedbatelným rizikem podhodnocení subjektivně vnímané kvality života, kterou bývá pacient často schopen dostatečně posoudit až při srovnání s podáváním účinné léčby. Z tohoto důvodu by v každém nejednoznačném případě měla být nemocnému nabídnuta terapie anakinrou v první linii.	

dvou případů spontánní remise, které byly publikovány v roce 2010 a 2011. U prvního pacienta došlo po osmi letech k samovolnému útlumu aktivity nemoci trvajícímu již více než pět roků, během nichž se chladem či stresem indukovaná exacerbace vyskytla jednou, maximálně dvakrát do roka při neměnné hladině monoklonálního imunoglobulinu (30 g/l) [1]. Druhým byl případ muže předléčeného antihistaminiky, kortikoidy a nesteroidními antiflogistiky, u něhož se po 3letém průběhu Schnitzler-syndromu přesmykla produkce IgM κ na třídu IgG κ s následným pozvolným a úplným snižováním hladiny paraproteinu doprovázeným odezněním všech původních příznaků nemoci (kopřivka, únava, bolesti kloubů a kostí dolních končetin). Tento pozoruhodný průběh nemoci upozornil na potenciální kauzalitu mezi monoklonální gamapatií a typickou klinickou manifestací tohoto syndromu [19].

Do roku 2005, kdy se objevila první zpráva o úspěšné biologické terapii preparátem anakinra [20], byla léčba této choroby svízelná a frustrující a lékem první volby se na dlouhou dobu staly nesteroidní antiflogistika a kortikosteroidy. Blokátory cyklooxygenázy sice účinkovaly při symptomatické léčbě teploty a bolestí kostí a kloubů, neměly

však většinou žádný vliv na kožní projevy [21]. Obdobně glukokortikoidy na jedné straně snižují intenzitu kožních projevů a povšechné zánětlivé reakce, ale pro dosažení léčebného efektu je zapotřebí takových dávek (obvykle minimálně 20 mg prednisonu), při jejichž dlouhodobém užívání vznikají velmi nepříjemné nežádoucí účinky v podobě iatrogenního Cushingova syndromu [15]. Vyzkoušeny byly také kolchicin (*Colchicum-DisperTM*) [8,22], dapson [23], hydroxychlorochin (*PlaquenilTM*) a chlorochin [24], dále plazmaferéza [23,25] a nitrožilní imunoglobuliny [26], cytostatika (metotrexát, cyklofosfamid, chlorambucil) a imunosupresiva (azathioprin, cyklosporin) [8], rituximab [27], inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α (etanercept, adalimumab) [28], s významnějším léčebným efektem i interferon α [20], thalidomid [29], fototerapie metodou PUVA [8] a pefloxacin (*AbaktalTM*), antibiotikum fluorochinolonové řady, který kromě svých antimikrobiálních účinků vykazuje rovněž imunomodulační a antiinflamatorní vlastnosti [30,31]. Antihistaminika jsou u Schnitzler-syndromu na kožní projevy neúčinná [24,32]. Bolesti kostí však mohou mírnit, či zcela odstranit bisfosfonáty [16].

Zásadní změnu přinesl až preparát anakinra, antagonistu lidského receptoru pro IL-1 získávaný rekombinantní technologií z buněk *Escherichia coli*, tedy látka selektivně zaměřená na tlumení zánětu kompetitivní inhibicí hlavního prozánětlivého cytokinu. Již první injekce (100 mg subkutánně) navodí během několika hodin kompletní remisi nemoci [11]. Anakinra odstraní zcela svědění kůže, kopřivkovité projevy, zvýšenou tělesnou teplotu, stejně tak jako bolesti pohybového systému a únavu. Léčebný účinek anakinry se projeví také v laboratorních nálezech, kde je patrný pokles zánětlivé odpovědi organismu, včetně hladin proinflamatorních cytokinů IL-6 a IL-18 [15]. IL-6 hraje důležitou roli při proliferaci plazmocytů a je spojován s chronicky zvýšenou hodnotou CRP, neutrofilii a s anémií chronických chorob přítomnou u těchto pacientů [33]. IL-18, označovaný jako interferon γ indukující faktor, pak zastupuje proinflamatorní cytokin z IL-1 rodiny štěpený kaspázou-1 [34]. Naproti tomu plazmatické hladiny IL-1β (výhradně solubilní forma IL-1) a IL-1α (převážně membránová forma IL-1) jsou u pacientů se Schnitzler-syndromem pod limitem detekce ELISA (< 1 pg/ml) [12,35]. Pro jejich stanovení v CD14+ buňkách (monocy-

tech) lze použít stimulaci pomocí bakteriálního endotoxinu (lipopolysacharidu), která zvýší nejen sekreci IL-1, ale dále i IL-6 a tumor nekrotizujícího faktoru- α (TNF- α). Ryan et al v *ex vivo* podmínkách ukázali, že IL-1 inhibitor tlumí stimulo- vanou hypersekreci jak samotného IL-1, tak i IL-6 a TNF- α , čímž poskytli důkaz podporující klinickou odpověď po podání anakinry [36]. Přes evidentní a zásadní příznivý vliv na zánět nemá však léčba bloádou IL-1 žádný vliv na monoklonální komponentu [11]. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu anakinry je její aplikace každodenní a trvalá a po vysazení se příznaky dostavují do 35–45 hodin [1].

Z těchto a mnoha dalších pozorování upevňujících postavení anakinry v léčbě pacientů se Schnitzler-syndromem čerpali účastníci mezinárodního expertního setkání ve francouzském Štrasburku v květnu 2012 při přípravě oficiálních terapeutických doporučení, která podle závažnosti chorobných projevů dělí nemocné do dvou skupin a zahrnují rovněž problematiku dispenzarizace (tab. 6) [2]. U lehkých forem se kromě standardních režimových opatření (vystříhání se faktorů vyvolávajících vzplanutí příznaků) připouští i možnost bedlivého sledování bez medikamentózních zásahů. Při nedostatečné toleranci pak lze vyzkoušet některý z následujících preparátů – kolchicin (účinný asi jen ve čtvrtině případů, ale příznivý bezpečnostní profil a běžně dostupný na lékařský předpis), nesteroidní antiflogistika (v analgetické indikaci při sporadických exacerbacích), pefloxacin (zřejmě největší potenciál z této skupiny, použití však limitováno nežádoucími účinky, zejména tendinopatií), hydroxychlorochin (především u bolestivých kloubů, výborný bezpečnostní profil, ale jen ojediněle dostatečný efekt). Naopak v podmnožině závažnějších forem Schnitzler-syndromu má anakinra dominantní pozici (stupeň doporučení C podle zásad medicíny založené na důkazech). Léčebné alternativy uváděné štrasburskými doporučeními v případě mírného průběhu onemocnění se ale vztahují jen k minoritní skupině pacientů. S ohledem na všeobecně udávaný dlouhý interval od příznaků k diagnóze se totiž u většiny nemocných

rozvine torpidní forma vyžadující cílenou biologickou léčbu. Navíc ostatní preparáty, jak je shrnuje tab. 6, vykazují podstatně nižší účinek při potenciálně vyšší toxicitě a jejich upřednostnění v klinické praxi může znamenat jen další oddálení inhibitorů IL-1 se zbytečným prodlužováním expozice pacientů škodlivému působení prozánětlivého stavu organismu. Z těchto důvodů naše pracovní skupina jednoznačně podporuje podání anakinry v rámci léčby první linie u všech pacientů s jistou diagnózou Schnitzler-syndromu.

Ačkoliv ve většině publikovaných případech navodila první injekce během několika hodin kompletní remisi nemoci, nově se v literatuře objevily sporadické případy rezistence vůči IL-1 bloádě anakinrou a rilonaceptem (viz níže), které příznivě zareagovaly na antagonistu humánního receptoru pro IL-6, tocilizumab (RoActemra™, Roche) [37]. Bude to zřejmě otázka několika následujících let, zdali se skutečně potvrdí členění Schnitzler-syndromu na pravděpodobně převažující okruh nemocných odpovídajících na anti-IL-1 léčbu a na minoritní skupinu určenou pro anti-IL-6 preparáty. Štrasburský konsensus nicméně pro případy nedostatečné responzivity doporučuje v první řadě navýšit dávkování anakinry na 200–300 mg denně. Na druhé straně u pacientů dobře kompenzovaných anakinrou by měla být vždy snaha nastavit nejnižší účinné dávkování (prodloužením intervalu na 36–48 hodin, podobně jako u našeho případu 1, nebo aplikací jen části ampulky). Pozornost si v této souvislosti zasluhuje nález Q703K polymorfismu v genu *NLRP3*, který jsme odhalili u případu 2, nikoliv ale v případech 1 a 5. Podle nedávno publikované studie totiž může tato varianta predisponovat její nositele k rozvoji klinických projevů podobných těm, které doprovázejí hereditární autoinflamatorní syndromy [38]. Můžeme tak spekulovat o podílu této abnormality potencující proinflamatorní stav organismu na nedostatečné léčebné odpovědi na standardní dávkování anakinry u případu 2. Zde by řešení mohl přinést intenzifikovaný režim, podání inhibitoru IL-6 anebo jiného blokátoru IL-1 (viz níže).

S ohledem na popsané dva případy spontánní remise doporučuje štrasburské usnesení dále přerušení léčby anakinrou po dvou letech kompletní remise ke zhodnocení, zda-li dojde k rozvoji původních symptomů. Toto pozastavení by mělo trvat alespoň dva týdny, neboť díky kompenzatorním mechanismům může dojít ke vzplanutí příznaků ihned po přerušení aplikace. Někteří experti navrhuji před ukončením anakinry překlenovací terapii kolchicinem (zpočátku tři měsíce, při trvání remise následné prodloužení na dalších 3–6 měsíců) [4]. U našich případů 1, 2, 5 léčených více než dva roky jsme však k těmto krokům nepřistoupili (v případě 2 nebyla dosažena kompletní remise, případ 1 absolvoval během téměř 20 let 10 linií léčby, hodnotíme jej tedy jako těžkou, špatně kompenzovatelnou formu, podobně jako případ 6, u něhož byl s neúspěchem zkoušen i kolchicin). Délka terapie u ostatních pacientů (případy 3, 4, 6) dosud uvedenou hranici nepřesáhla.

Anakinra má výborný bezpečnostní profil, nežádoucí účinky jsou mírné a vyskytují se s nízkou frekvencí (dyspepsie, infekční komplikace, neutropenie), častější kožní reakce bývají jen přechodné [39]. V průběhu podávání by laboratorní odběry měly zahrnovat počet neutrofilních granulocytů, jaterní testy, cholesterol a triglyceridy. Možnou kontraindikaci představuje léková hypersenzitivita a pokles glomerulární filtrace pod 30 ml/hod [4]. V našem souboru nebyla anakinra spojována s žádnými závažnými nežádoucími projevy. Naše výsledky dále prokazují velmi dobrou toleranci léku při dlouhodobém užívání (medián 30,5 měsíce).

Novinku v léčbě Schnitzler-syndromu představují další dva přípravky používané v indikaci kryopyrinopatií, které blokují IL-1 s delším biologickým poločasem, než má anakinra. I přes jejich nesporný efekt a komfort pro pacienty je však zatím nelze pro nízkou nákladovou efektivnost a nedostatek relevantních dat ze studií zahrnout do běžných terapeutických schémat. Rilonacept (Arcalyst™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., aktuálně není v České republice registrován) je dimerický fúzní protein, který se skládá z extracelulární části recep-

toru pro IL-1 (IL-1R1) a z jeho akcesorního proteinu (IL-1R-AcP), které jsou oba navázány na Fc fragment IgG protilátky. Vzniklý komplex účinně blokuje IL-1 [40]. Výhodou je možnost aplikovat 160 mg podkožně v intervalu jednoho týdne, přičemž iniciální nasycovací dávka odpovídá 2násobku, tedy 320 mg. Zatím jediná publikace hodnotí bezpečnost a efektivitu u osmi pacientů v rámci prospektivní, jednocentrové, otevřené studie. Při dosažení čtyř kompletních a tří parciálních remisí (jeden případ rezistence) byla tolerance rilonacepu vynikající, žádné závažné nežádoucí účinky hlášeny nebyly [41].

Druhou účinnou molekulou zastupuje kanakinumab (Ilaris™, Novartis), humánní monoklonální protilátka proti lidskému IL-1 β , která po navázání na tento ligand brání jeho interakci s receptory pro IL-1 a následnému spuštění zánětlivé kaskády [42]. Aplikuje se 150 mg podkožní injekcí a doporučený dávkovací interval je osm týdnů. Dle medicínské databáze MEDLINE vedl kanakinumab ve všech čtyřech zdokumentovaných případech ke kompletní remisi Schnitzler-syndromu, a to při absenci jakýchkoliv závažných nežádoucích účinků. Tento terapeutický úspěch má navíc jednu neméně důležitou patofyziologickou implikaci, podle níž právě IL-1 β zodpovídá za typické příznaky Schnitzler-syndromu. Zatímco anakinra blokuje jak IL-1 α , tak IL-1 β , kanakinumab selektivně atakuje toliko IL-1 β za plného léčebného účinku [43,44].

Závěr

U Schnitzler-syndromu bývá chronická kopřivka, někdy provázená intenzivním pruritem, obvykle prvním příznakem nemocných, který je přivede k lékaři. Jelikož je diferenciální diagnostika urtikariálních morfů značně rozsáhlá, bývá při sporadických zprávách o Schnitzler-syndromu v odborném tisku toto onemocnění často diagnostikováno opožděně. Bez znalosti správné diagnózy je však léčba frustrující a její výsledky neuspokojivé. Dosud nejúčinnější terapie spočívá v blokádě IL-1 pravidelnou aplikací anakinry, která má nejen ústřední postavení v nejnovějších, štrasburských doporučeních, ale prokázala

rovněž jednoznačný efekt v námi prezentované kohortě šesti pacientů ze tří klinických pracovišť v rámci České republiky.

Anakinra je účinný, ověřený a bezpečný preparát s možností dlouholetého podávání při zachování původní efektivní tolerance. Užívání anakinry zcela odstraní všechny nepříjemné, často invalidizující příznaky Schnitzler-syndromu tím, že potlačí autonomní zánětlivou reakci v organizmu. Tento lék by měl být v rámci první linie dostupný ve standardním dávkování 100 mg denně všem pacientům s prokázanou diagnózou Schnitzler-syndromu. Věříme, že zde prezentovaná data se stanou nejen podkladem pro efektivní farmakoekonomický odhad v rámci skupiny velmi vzácných diagnóz na národní úrovni, ale že rovněž poskytnou klinickým lékařům ucelené argumenty při jednání s plátcí zdravotní péče. Zároveň je však třeba vyzdvihnout úlohu vysoce specializovaných centralizovaných zdravotnických služeb úzce spjatých s existencí celostátního registru, jehož vznik bychom chtěli touto cestou podnítit a podpořit tak mezioborovou a mezicentrovou spolupráci zacílenou na optimalizaci péče o pacienty se Schnitzler-syndromem.

Literatura

1. Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 38.
2. Simon A, Asli B, Braun-Falco M et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013; 68(5): 562–568.
3. Schnitzler L. Lésions urticariennes chroniques permanentes (érythème pétaioide?) *Cas cliniques*, n° 46 B. *Journée Dermatologique d'Angers*, 28 octobre 1972.
4. Schnitzler L, Schubert B, Boasson M et al. Urticairé chronique lésions osseuses macroglobulinémie IgM: Maladie de Waldenström? *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1974; 81: 363–366.
5. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37(3): 137–148.
6. Jain T, Offord CP, Kyle R et al. Schnitzler syndrome: an under diagnosed clinical entity. *Haematologica* 2013; 98(10): 1581–1585.
7. Szturcz P, Adam Z, Šedivá A et al. Schnitzler-syndrom: diagnostika a léčba. *Klin Onkol* 2011; 24(4): 271–277.
8. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(1): 37–44.
9. SanMartín O, Febrer I, Botella R et al. Urticarial lesions and monoclonal IgM gammopathy. Schnitzler's syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 130(9): 1195–1198.
10. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and

review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(1): 23–31.

11. Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL-1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2010; 29(5): 567–571.
12. Look J, Lamprecht P, Timmann C et al. Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2): 500–502.
13. Rowczenio DM, Trojer H, Russell T et al. Clinical characteristics in subjects with NLRP3 V198M diagnosed at a single UK center and a review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(1): R30.
14. Terpos E, Asli B, Christoulas D et al. Increased angiogenesis and enhanced bone formation in patients with IgM monoclonal gammopathy and urticarial skin rash: new insight into the biology of Schnitzler syndrome. *Haematologica* 2012; 97(11): 1699–1703.
15. Szturcz P, Adam Z, Klusay M et al. Schnitzler-syndrom: popis případů, zkušenosti s léčbou glukokortikoidy a preparátem anakinra (Kineret™) a sledování cytokinové odpovědi organismu. *Vnitř Lék* 2011; 57(1): 97–112.
16. Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Zhodnocení dvouleté léčby Schnitzlerova syndromu (kopřivkové velkoplošné morfy, monoklonální IgM gamapatie a osteolyticko-osteosklerotické změny skeletu) preparátem anakinra (Kineret). *Vnitř Lék* 2009; 55(12): 1196–1197.
17. Claes K, Bammens B, Delforge M et al. Another devastating complication of the Schnitzler's syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol* 2008; 158(1): 182–184.
18. Verret JL, Leclech C, Rousset MC et al. Schnitzler syndrome and Waldenström disease. Fatal outcome of the original case. *Ann Dermatol Venerol* 1993; 120(6–7): 459–460.
19. Asli B, Brouet JC, Ferman J. Spontaneous remission of Schnitzler syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107(1): 87–88.
20. Martínez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R et al. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52(7): 2226–2227.
21. Flórez AF, Gallardo Agromayor E, García-Barredo R et al. Radiological aid to clinical diagnosis of Schnitzler's syndrome: multimodality imaging approach. *Clin Rheumatol* 2008; 27(1): 107–110.
22. Sedivá A, Poloučková A, Podrazil M et al. Characterization of the B-cell compartment in a patient with Schnitzler syndrome. *Scand J Rheumatol* 2011; 40(2): 158–160.
23. Borradori L, Rybojad M, Puissant A et al. Urticarial vasculitis associated with monoclonal IgM gammopathy, Schnitzler's syndrome. *Brit J Dermatol* 1990; 123(1): 113–118.
24. Berdy SS, Bloch KJ. Schnitzler's syndrome: A broader clinical spectrum. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87(4): 849–854.
25. Olsen E, Forre O, Lea T et al. Unique antigenic determinants used as markers in a patient with macroglobulinemia urticaria. Similar idiotypes demonstrated in the skin and on peripheral blood lymphocytes. *Acta Med Scand* 1980; 207(5): 379–384.
26. Lebbe C, Rybojad M, Klein F et al. Schnitzler's syndrome with sensorimotor neuropathy. *J Amer Acad Dermatol* 1994; 30(2 Pt 2): 316–318.
27. Eiling E, Möller M, Kreiselmair I et al. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2): 361–364.
28. Aikawa NE, Silva CA, Bonfá E et al. Schnitzler's syndrome improvement after anti-TNF- α therapy. *Joint Bone Spine* 2010; 77(5): 491.
29. de Koning HD, Bodar EJ, Simon A et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 542–544.

30. Asli B, Bienvenu B, Cordoliani F et al. Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): report of 11 cases treated with pefloxacin. *Arch Dermatol* 2007; 143(8): 1046–1050.
31. Kastiris E, Katoulis A, Terpos E et al. Schnitzler's syndrome: increased levels of bone formation and angiogenesis factors are reduced after successful pefloxacin treatment. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8(6): 359–362.
32. Janier M, Bonvalet D, Blanc MF et al. Chronic urtica and macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome): report of two cases. *J Amer Acad Dermatol* 1989; 20(2 Pt 1): 206–211.
33. Asahina A, Sakurai N, Suzuki Y et al. Schnitzler's syndrome with prominent neutrophil infiltration misdiagnosed as Sweet's syndrome: a typical example of urticarial neutrophilic dermatosis. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(4): e123–e126.
34. Migliorini P, Del Corso I, Tommasi C et al. Free circulating interleukin-18 is increased in Schnitzler syndrome: a new autoinflammatory disease? *Eur Cytokine Netw* 2009; 20(3): 108–111.
35. Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M et al. Dysfunctional inflammasome in Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(10): 1304–1308.
36. Ryan JG, de Koning HD, Beck LA et al. IL-1 blockade in Schnitzler syndrome: ex vivo findings correlate with clinical remission. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 260–262.
37. Krause K, Feist E, Fiene M et al. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3): 848–850.
38. Vitale A, Lucherini OM, Galeazzi M et al. Long-term clinical course of patients carrying the Q703K mutation in the NLRP3 gene: a case series. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(6): 943–946.
39. Nuki G, Bresnahan B, Bear MB et al. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(11): 2838–2846.
40. Stahl N, Radin A, Mellis S. Rilonacept-CAPS and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182: 124–134.
41. Krause K, Weller K, Stefaniak R et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy* 2012; 67(7): 943–950.
42. Church LD, McDermott MF. Canakinumab: a human anti-IL-1 β monoclonal antibody for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(6): 831–841.
43. de Koning HD, Schalkwijk J, van der Meer JW et al. Successful canakinumab treatment identifies IL-1 β as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(6): 1352–1354.
44. Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42(4): 413–416.
45. Ščudla V, Budíková M, Petrová P et al. Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 171–181.
46. Paglia F, Dionisi S, De Geronimo S et al. Biomarkers of bone turnover after a short period of steroid therapy in elderly men. *Clin Chem* 2001; 47(7): 1314–1316.
47. Engvall IL, Svensson B, Tengstrand B et al. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(6): R128.

Význam standardizace v hodnocení populačního přežití onkologických pacientů v ČR – metodický koncept a výsledky analýzy dat Národního onkologického registru

On the Importance of Standardization in the Assessment of Population-based Cancer Patient Survival in the Czech Republic – Methodology and Results from the Czech National Cancer Registry

Uher M.¹, Pavlík T.¹, Májek O.¹, Mužík J.¹, Büchler T.², Abrahámová J.², Vyzula R.³, Fínek J.⁴, Vorlíček J.³, Dušek L.¹

¹ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

² Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

³ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴ Onkologické a radioterapeutické oddělení, FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Hodnocení 5letého celkového a relativního přežití je standardem populačních analýz v onkologii. Odhad přežití z populačních dat však není zárukou standardizovaných referenčních hodnot použitelných pro srovnání různých populací, což platí zejména v případě, kdy se srovnávané populace pacientů výrazně liší věkovou strukturou a zastoupením klinických stadií. Tato práce prezentuje relevantní statistickou metodiku pro standardizaci populačních odhadů přežití onkologických pacientů v ČR. **Soubor pacientů a metody:** Na datech Národního onkologického registru jsme hodnotili 5leté celkové a relativní přežití pro období 2001–2005 a 2006–2010. Pro demonstraci významu standardizace jsme porovnali nestandardizované odhady, věkově standardizované odhady a odhady standardizované na věk a zastoupení klinických stadií. **Výsledky:** Forma standardizace populačních odhadů 5letého celkového i relativního přežití onkologických pacientů ovlivňuje výsledné hodnoty jak v rámci jednoho časového období, tak při srovnání více časových období, resp. více populací pacientů. Výsledky studie dále dokládají prokazatelné zlepšení v 5letém relativním přežití mezi obdobími 2001–2005 a 2006–2010 u 19 z 20 hodnocených diagnóz. Mezi diagnózami se statisticky významným zlepšením jsou všechny nejčastěji se vyskytující diagnózy včetně zhoubného novotvaru prostaty, plic, tlustého střeva a konečníku, prsu, ledviny, dělohy a melanomu kůže. **Závěr:** Není-li využití standardizace na věk a stadium onemocnění omezeno malým počtem pacientů v jednotlivých kategoriích dle věku a klinického stadia, lze tuto metodu považovat za vhodný metodický postup pro hodnocení populačního přežití onkologických pacientů v ČR.

Klíčová slova

onkologie – analýza přežití – relativní přežití – staging nádorů – adjustovaný odhad

Práce byla podpořena prostředky z projektu OPVK č. CZ 1.07/2.3.00/35.0005 s názvem „Věda a vědci pro vzdělanost moderní společnosti“.

This study was supported by resources of project OPVK No. CZ 1.07/2.3.00/35.0005 named „Science and scientists for the education of modern society“.

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

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

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

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



doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
Institut biostatistiky a analýz MU
Kamenice 126/3
625 00 Brno
e-mail: dusek@iba.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 10. 2013
Přijato/Accepted: 9. 12. 2013

Summary

Background: Calculating 5-year overall and relative survival is the standard method for population-based analyses in oncology. Survival rates based on population data do not, however, guarantee standardized benchmarks for comparison of different patient populations, which is especially true when compared populations differ considerably in age structure and representation of clinical stages. In this paper, we present and compare statistical methods for standardization of cancer survival rates. **Patients and Methods:** Using data of the Czech National Cancer Registry, we estimated 5-year overall and relative survival estimates for periods 2001–2005 and 2006–2010. To demonstrate the effect of standardization, we calculated crude and age-standardized survival rates as well as survival rates standardized for both age and clinical stage. **Results:** Our results show that the particular standardization method influences resulting 5-year overall and relative survival rates regarding both within and between time periods comparisons. In addition, our results document a recent improvement in 5-year relative survival between periods 2001–2005 and 2006–2010 for 19 of 20 evaluated diagnoses. All most prevalent cancers including prostate, lung, colorectal, breast, kidney, and uterine cancer and melanoma were observed among the diagnoses with statistically significantly improved patient survival. **Conclusion:** Unless the use of standardization to the age and stage of tumor is limited due to a small number of patients in individual age- and stage-specific subgroups, this method can be considered as a proper statistical methodology for the population assessment of Czech cancer patient survival rates.

Key words

medical oncology – survival analysis – relative survival – neoplasm staging – adjusted estimate

Úvod

Výpočet 5letého celkového a relativního přežití je standardem analýzy výstupů a kvality onkologické péče. Zatímco v hodnocení klinických studií je používáno převážně celkové přežití odrážející celkovou mortalitu u zařazených pacientů bez ohledu na konkrétní příčinu úmrtí, v populačním hodnocení je počítáno zejména relativní přežití. To definujeme jako poměr celkového přežití (overall survival – OS) a tzv. očekávaného přežití, které vyjadřuje mortalitu v obecné populaci odpovídající sledované skupině pacientů obdobím diagnózy, věkem a pohlavím. Cílem výpočtu relativního přežití je odfiltrování vlivu mortality spojené s jinými onemocněními, než jsou sledované zhoubné novotvary (ZN). Relativní přežití je populační mírou mortality odpovídající přímo či nepřímo onkologickému onemocnění, přičemž příčina úmrtí nemusí být nutně specifikována. Samotný výpočet relativního přežití však ještě není zárukou standardizovaných referenčních hodnot přežití použitelných pro srovnání různých populací. Toto platí zejména v případě, když se srovnávané populace onkologických pacientů výrazně liší věkovou strukturou a zastoupením klinických stadií [1]. V případě, že se struktura srovnávaných populací pacientů liší, je nutné hodnoty přežití podle věku a klinického stadia standardizovat.

Standardizace odhadů přežití je aktuálním úkolem, jehož výsledky se promítají do hodnocení léčebné péče na

všech myslitelných úrovních. Na nutnost standardizace narazíme při srovnání výsledků péče různých zdravotnických zařízení, regionů a samozřejmě také v mezinárodních projektech. V mezinárodním hodnocení onkologické péče mají v současnosti nejvýznamnější pozici projekty EURO CARE [2,3] a CONCORD [4]. Obě studie spojují data populačních onkologických registrů vybraných evropských i mimoevropských zemí. Dosud publikované výsledky z obou studií vyzněly pro ČR spíše negativně; české hodnoty přežití jsou zde nižší, než je souhrnná hodnota pro spojená evropská data [2–4]. V této souvislosti je ale nutné zdůraznit, že tyto mezinárodní projekty zahrnují do analýz všechny pacienty bez informace o prodělané protinádorové terapii a hlavně bez údajů o klinickém stadiu primárního nádoru [5]. Výsledky tak přinášejí celkový epidemiologický obraz o dané populaci, avšak skutečný informační přínos pro hodnocení výsledků péče je omezený, neboť např. klinické stadium často determinuje přežití pacientů významněji než samotná diagnóza. Prezentace výstupů přežití bez ohledu na klinické stadium nádorového onemocnění je největší slabinou srovnávacích projektů. Příčinou je neúplnost dat o diagnóze nádorového onemocnění v onkologických registrech řady států. Druhou slabinou mezinárodních srovnání je neaktuálnost, neboť spojení heterogenních dat mnoha států neumožňuje dostatečně aktuální výsledky.

Česká republika má díky vynikající kvalitě Národního onkologického registru jedinečnou příležitost kvalitně dokumentovat přežití dosahované u onkologických pacientů a posoudit i jeho vývoj v čase [6]. Cílem této práce je prezentovat relevantní statistickou metodiku pro standardizaci populačních odhadů přežití onkologických pacientů v ČR a dokumentovat její výsledky na datech Národního onkologického registru (NOR) v analýze časových period 2001–2005 a 2006–2010.

Soubor pacientů a metody

Prezentované hodnocení je založeno na datech NOR, validovaných k datu 31. 12. 2010. Celkové i relativní přežití bylo hodnoceno na skupině všech onkologických pacientů diagnostikovaných od roku 1995 (vyjma dětských pacientů pod 15 let a pacientů s nulovou dobou přežití, tj. diagnostikovaných při pitvě /na základě DCO) pomocí analýzy časových period 2001–2005 a 2006–2010 [7]. Analýza zahrnuje pouze první solidní zhoubné nádory (ZN) u pacienta v dané lokalizaci, což znamená, že pacienta s více primárními nádory hodnotíme v rámci více diagnóz. Výsledky tak shrnují hodnocení 519 347 zhoubných novotvarů u 493 201 pacientů, přičemž při analýze přežití časové periody 2001–2005 bylo do výpočtu zahrnuto 299 184 novotvarů u 287 598 pacientů a při hodnocení přežití časové periody 2006–2010 se jednalo o 400 807 novotvarů u 380 479 pacientů. Z uvedených počtů je zřejmé, že skupiny

Tab. 1 A. Zastoupení klinických stadií prvních malignit v dané lokalizaci u pacientů hodnocených v periodě 2001–2005 a 2006–2010.

Diagnóza (kód MKN-10)	2001–2005						2006–2010					
	n	známé stadium (%)	stadium I (% ze známých)	stadium II (% ze známých)	stadium III (% ze známých)	stadium IV (% ze známých)	n	známé stadium (%)	stadium I (% ze známých)	stadium II (% ze známých)	stadium III (% ze známých)	stadium IV (% ze známých)
dutina ústní a hltan (C00–C14)	8 372	88,8	23,0	14,7	19,2	43,1	10 955	89,6	22,3	14,2	19,0	44,4
jícen (C15)*	2 341	73,9	6,7	26,6	30,8	36,0	3 139	87,3	6,6	26,6	29,1	37,7
žaludek (C16)*,†	10 035	80,4	27,1	16,6	18,6	37,7	11 023	85,5	29,6	15,8	16,6	38,0
tlusté střevo a konečník (C18–C21)*,†	56 464	89,7	24,4	33,3	21,7	20,5	70 708	93,1	26,5	32,1	23,4	18,0
hrtan (C32)*	4 228	92,5	32,7	17,7	21,6	27,9	5 210	94,8	33,9	18,3	21,4	26,4
plicí (C33, C34)*,†	31 502	85,5	14,5	9,8	32,2	43,5	36 828	88,1	15,4	8,4	28,3	47,9
pojivové a měkké tkáně (C47, C49)	1 969	71,6	45,8	25,5	10,9	17,8	2 539	74,1	48,9	24,6	9,2	17,3
prs (C50)*,†	46 772	92,7	33,7	46,3	12,9	7,1	66 508	95,7	39,5	42,3	12,6	5,6
hrdlo děložní (C53)*,†	9 687	87,6	57,7	17,2	19,1	6,0	12 463	91,9	61,1	15,4	17,6	6,0
děloha (C54, C55)	15 699	82,6	79,5	9,2	7,6	3,7	21 677	69,8	79,9	9,8	7,3	3,1
vaječník (C56)*,†	9 356	86,7	36,1	8,3	29,9	25,7	10 868	89,9	37,1	8,9	31,3	22,7
předstojná žláza (C61)*,†	28 338	74,4	19,5	44,5	13,7	22,3	47 020	86,5	8,6	62,9	13,8	14,7
varle (C62)*	3 880	91,2	66,0	20,4	13,6	0,0	5 950	93,1	68,6	18,8	12,6	0,0
ledvina (C64)*,†	18 636	86,5	32,7	32,8	16,1	18,3	25 045	89,9	46,3	24,5	14,2	15,0
močový měchýř (C67)*,†	17 495	76,2	65,0	22,2	6,4	6,3	22 573	86,1	68,2	19,5	5,5	6,8

* statisticky významný ($p < 0,05$) nárůst zastoupení případů se známým klinickým stadiem mezi časovou periodou 2001–2005 a 2006–2010

† statisticky významná změna v zastoupení klinických stadií mezi časovou periodou 2001–2005 a 2006–2010

pacientů se v obou časových obdobích částečně překrývají.

Relativní přežití (*relative survival rate* – *RSR*) je definováno jako poměr celkového přežití (*OS*) a tzv. očekávaného přežití (P^*) [8]:

$$RSR(t) = \frac{OS(t)}{P^*(t)},$$

kde $RSR(t)$ značí relativní přežití v čase t , $OS(t)$ je celkové přežití v čase t a $P^*(t)$ je očekávané přežití v čase t . Věkově standardizovaný odhad relativního přežití lze jednoduše vypočítat jako vážený průměr dílčích odhadů pro jednotlivé vybrané věkové kategorie:

$$RSR(t)_{\text{věk}} = \frac{\sum w_i RSR(t)_i}{\sum w_i},$$

kde $RSR(t)_{\text{věk}}$ je věkově standardizovaný odhad relativního přežití, $RSR(t)_i$ je relativní přežití i -té věkové kategorie a w_i značí váhu i -té věkové kategorie v rámci dané diagnózy v referenčním časovém období. Odhad relativního přežití standardizovaný na věk a stadium je také dán váženým průměrem dílčích odhadů:

$$RSR(t)_{\text{věk, stadium}} = \frac{\sum \sum w_{ij} RSR(t)_{ij}}{\sum \sum w_{ij}},$$

kde $RSR(t)_{\text{věk, stadium}}$ je odhad relativního přežití (relative survival – *RS*) standardizovaný na věk a stadium onemocnění, $RSR(t)_{ij}$ je relativní přežití i -té věkové kategorie a j -tého stadia a w_{ij} značí váhu i -té věkové kategorie a j -tého stadia v rámci dané diagnózy v referenčním časovém období.

Pro věkovou standardizaci lze zvolit libovolnou, ale zároveň smysluplnou kategorizaci pacientů, v naší analýze jsme zvolili následujících pět věkových kategorií dle mezinárodního standardu: 15–44 let, 45–54 let, 55–64 let, 65–74 let a 75 a více let [9]. Při standardizaci na věk a klinické stadium onemocnění zároveň

Tab. 1 B. Zastoupení kategorií dle ENCR u prvních ZN jater, žlučníku a žlučových cest, slinivky břišní, štítné žlázy a u melanomu kůže v dané lokalizaci u pacientů hodnocených v periodě 2001–2005 a 2006–2010.

Diagnóza (kód MKN-10)	n	2001–2005				n	2006–2010			
		známé stadium (%)	jakékoli T, N0, M0 (% ze zná- mých)	jakékoli T, N+, M0 (% ze zná- mých)	jakékoli T, jaké- koli N, M1 (% ze zná- mých)		známé stadium (%)	jakékoli T, N0, M0 (% ze zná- mých)	jakékoli T, N+, M0 (% ze zná- mých)	jakékoli T, jaké- koli N, M1 (% ze zná- mých)
játra (C22)*,†	2 897	56,0	31,7	9,5	58,8	3 744	71,7	33,2	13,0	53,8
žlučník a žlučové cesty (C23, C24)†	4 800	71,3	39,5	11,5	49,0	5 170	73,5	40,4	14,4	45,2
slinivka břišní (C25)*,†	7 480	69,9	18,0	13,8	68,2	9 701	80,5	18,0	16,8	65,2
melanom kůže (C43)*,†	13 982	94,0	89,8	5,7	4,5	20 647	95,7	91,6	5,4	3,0
štítná žláza (C73)†	5 251	89,6	77,9	16,5	5,6	9 039	89,2	81,8	14,4	3,8

* statisticky významný ($p < 0,05$) nárůst zastoupení případů se známým klinickým stadiem mezi časovou periodou 2001–2005 a 2006–2010

† statisticky významná změna v zastoupení klinických stadií mezi časovou periodou 2001–2005 a 2006–2010

byly kategorie pro stadia určeny dle 4., 5. a 6. verze TNM klasifikačního systému jako stadium I, II, III, IV a stadium neurčeno. U ZN jater, žlučníku a žlučových cest, slinivky břišní, štítné žlázy a u melanomu kůže byla kategorizace na klinická stadia nahrazena rozdělením dle ENCR doporučení [10] na lokalizované (jakékoli T, N0, M0), regionálně rozšířené (jakékoli T, N+, M0) a metastatické onemocnění (jakékoli T, jakékoli N, M1), a to z důvodu významných změn v klasifikaci klinických stadií v čase.

Celkové přežití onkologických pacientů v NOR jsme odhadli metodou úmrtnostních tabulek s jednoletými intervaly, přičemž sledovanou událostí bylo úmrtí z jakékoli příčiny [11]. K odhadu očekávaného přežití byla použita metoda dle Hakulinena [12]. Při výpočtu očekávaného přežití byly využity populační mortalitní tabulky Českého statistického úřadu (ČSÚ) stratifikované dle pohlaví, věku a kalendářního roku [13].

Hodnocení statistické významnosti změn v 5letém přežití mezi periodami 2001–2005 a 2006–2010 jsme provedli pomocí testu pro srovnání bodových odhadů přežití v daném časovém bodě s využitím logaritmické transformace funkce přežití [14]. Statistická významnost rozdílu v relativní četnosti záznamů se známým klinickým stadiem mezi srovnávanými periodami byla hodnocena s použitím Pearsonova chí-kvadrát testu, stejně jako v případě testování rozdílů v zastoupení klinických stadií jednotlivých diagnóz. Všechny výpočty byly provedeny s využitím software Stata 10.0.

Výsledky

Zastoupení stadií/agregovaných TNM kategorií v rámci jednotlivých diagnóz v periodách 2001–2005 a 2006–2010 je uvedeno v tab. 1 A, B. Podíl záznamů se známým klinickým stadiem uvedeným v databázi NOR v periodě 2006–2010 vzrostl oproti období 2001 až

2005 u 18 z 20 hodnocených diagnostických skupin (z toho u 15 diagnóz se jedná o nárůst statisticky významný). Jedinou diagnózou s výrazným poklesem v úplnosti informace o klinickém stadiu je ZN dělohy, což je však výsledek, který jednoznačně souvisí se změnami v TNM klasifikaci (viz Diskuze).

Mezi diagnózami novotvarů jsou patrné významné rozdíly v zastoupení klinických stadií. Zatímco v případě melanomu kůže, ZN dělohy, varlete a močového měchýře výrazně převládají prognosticky příznivá stadia, u ZN dutiny ústní, hltanu a jícnu, jater, žlučníku a žlučových cest, slinivky a navíc i plic se jedná převážně o pokročilá stadia onemocnění. Statisticky významná změna v zastoupení klinických stadií mezi periodou 2001–2005 a 2006–2010 je patrná u 14 z 20 hodnocených diagnóz (ZN žaludku, tlustého střeva a konečníku, jater, žlučníku a žlučových cest, slinivky, plic, prsu, hrdla děložního, vaječníku, pro-

Tab. 2. Hodnoty 5letého celkového přežití (OS) dle diagnózy a rozdíl mezi časovou periodou 2001–2005 a 2006–2010 s využitím nestandardizovaného odhadu, standardizace dle věkových skupin a standardizace dle věkových skupin v rámci klinických stadií.

Diagnóza (kód MKN-10)	2001–2005			2006–2010			Rozdíl mezi obdobími		
	OS (SE)	OS _{věk} (SE)	OS _{věk, stadium} (SE)	OS (SE)	OS _{věk} (SE)	OS _{věk, stadium} (SE)	OS (SE)	OS _{věk} (SE)	OS _{věk, stadium} (SE)
dutina ústní a hltan (C00–C14)	35,3 (0,7)	35,3 (0,7)	34,5 (0,6)	38,3 (0,6)	38,5 (0,6)	39,3 (0,6)	3,0*	3,3*	4,8*
jícen (C15)	5,8 (0,5)	5,9 (0,5)	6,2 (0,6)	10,5 (0,6)	10,7 (0,6)	10,9 (0,7)	4,7*	4,8*	4,7*
žaludek (C16)	13,8 (0,4)	14,2 (0,4)	15,0 (0,4)	15,8 (0,4)	16,1 (0,4)	17,3 (0,4)	2,1*	2,0*	2,3*
tlusté střevo a konečník (C18–C21)	38,2 (0,3)	38,1 (0,3)	38,4 (0,3)	42,8 (0,3)	43,3 (0,3)	42,9 (0,3)	4,6*	5,2*	4,5*
játra (C22) [†]	2,3 (0,2)	2,4 (0,2)	3,3 (0,3)	3,2 (0,3)	3,6 (0,3)	3,9 (0,3)	0,9*	1,2*	0,6
žlučník a žlučové cesty (C23, C24)	6,3 (0,3)	6,7 (0,4)	7,8 (0,4)	7,1 (0,4)	8,0 (0,4)	8,5 (0,4)	0,8	1,3*	0,7
slinivka břišní (C25)	2,4 (0,2)	2,6 (0,2)	2,9 (0,2)	3,6 (0,2)	4,0 (0,2)	4,2 (0,2)	1,1*	1,4*	1,3*
hrtan (C32)	46,0 (1,0)	45,8 (1,0)	45,3 (1,0)	46,4 (1,0)	46,5 (1,0)	46,9 (1,0)	0,4	0,7	1,5
plicе (C33, C34)	7,8 (0,2)	7,9 (0,2)	8,3 (0,2)	8,9 (0,2)	9,4 (0,2)	10,4 (0,2)	1,1*	1,5*	2,1*
melanom kůže (C43)	69,5 (0,5)	69,0 (0,5)	69,1 (0,5)	73,0 (0,5)	73,6 (0,5)	73,0 (0,5)	3,5*	4,6*	4,0*
pojivové a měkké tkáně (C47, C49)	50,1 (1,5)	49,1 (1,5)	49,6 (1,5)	49,2 (1,4)	50,8 (1,5)	50,9 (1,5)	–0,9	1,7	1,3
prs (C50)	69,3 (0,3)	69,2 (0,3)	69,9 (0,3)	74,5 (0,3)	74,5 (0,3)	72,9 (0,3)	5,1*	5,3*	3,0*
hrdlo děložní (C53)	61,9 (0,7)	61,8 (0,7)	62,0 (0,7)	65,2 (0,7)	65,2 (0,7)	64,6 (0,7)	3,3*	3,4*	2,6*
děloha (C54, C55)	69,2 (0,5)	69,1 (0,5)	67,3 (0,5)	70,9 (0,5)	71,3 (0,5)	72,2 (0,5)	1,7*	2,2*	4,9*
vaječník (C56)	39,7 (0,6)	39,0 (0,6)	38,6 (0,6)	39,2 (0,7)	41,1 (0,7)	40,8 (0,7)	–0,5	2,1*	2,2*
předstojná žláza (C61)	52,5 (0,4)	53,9 (0,4)	56,2 (0,4)	66,1 (0,3)	65,5 (0,3)	63,2 (0,3)	13,6*	11,5*	6,9*
varle (C62)	91,1 (0,7)	91,2 (0,7)	91,3 (0,7)	92,6 (0,6)	92,7 (0,6)	92,3 (0,6)	1,5	1,6	1,0
ledvina (C64)	50,6 (0,5)	50,3 (0,5)	50,7 (0,5)	54,6 (0,5)	55,5 (0,5)	53,1 (0,4)	4,0*	5,1*	2,4*
močový měchýř (C67)	54,3 (0,5)	54,0 (0,5)	53,8 (0,5)	54,2 (0,5)	54,9 (0,5)	53,2 (0,5)	–0,1	0,9	–0,6
štítná žláza (C73)	85,0 (0,7)	84,9 (0,7)	85,3 (0,7)	88,4 (0,5)	87,7 (0,5)	86,7 (0,5)	3,4*	2,8*	1,4

OS – nestandardizovaný odhad 5letého celkového přežití (%), OS_{věk} – věkově standardizovaný odhad 5letého celkového přežití (%), OS_{věk, stadium} – odhad 5letého celkového přežití standardizovaný na věk a klinické stadium (%), SE – standardní chyba odhadu (%)

* označuje statisticky významnou ($p < 0,05$) změnu 5letého přežití mezi časovou periodou 2001–2005 a 2006–2010

[†] ZN jater patří k heterogenním skupinám nádorů, problematickým ve výkaznictví dat o mortalitě. Mortalita dle statistik ČSÚ převyšuje incidence v C22 hlášenou v NOR. Možnou příčinou je zařazení jaterních metastáz mezi úmrtí na C22 v datech ČSÚ při určování hlavní příčiny úmrtí pro statistické hodnocení. Rovněž mezinárodní údaje o mortalitě C22 jsou zřejmě zkresleny z důvodu užívání metodiky kódování příčin úmrtí v národních mortalitních databázích, která navyšuje počty zemřelých na C22 oproti incidenci.

staty, ledvin, močového měchýře, štítné žlázy a melanom kůže), přičemž ve většině případů se jedná o nárůst zastoupení časných stadií. Výjimkou je pouze ZN plic, kde lze v období 2006–2010 pozorovat zvýšené zastoupení stadia IV.

Odhady 5letého celkového (OS) a relativního (RSR) přežití pro časové periody 2001–2005 a 2006–2010 shrnují tab. 2 a 3. Pro jednotlivé diagnostické skupiny jsou vždy uvedeny hodnoty přežití jako hrubý nestandardizovaný odhad (OS, RSR), věkově standardizovaný odhad ($OS_{\text{věk}}$, $RSR_{\text{věk}}$) a odhad přežití standardizovaný na věk a stadium onemocnění ($OS_{\text{věk, stadium}}$, $RSR_{\text{věk, stadium}}$). Výsledné odhady dokládají, že metodika výpočtu má vliv na výsledný odhad celkového i relativního přežití. U 10 diagnóz z 20 se hodnota 5letého relativního přežití standardizovaného na věk i stadium nemoci v recentní periodě 2006–2010 liší od nestandardizovaného odhadu o více než 1 % (tab. 3), přičemž pouze u dvou diagnóz se jedná o nárůst hodnoty přežití po standardizaci, a to u ZN dutiny ústní a hltnu ($RSR = 43,6$ %; $RSR_{\text{věk, stadium}} = 45,2$ %; $\Delta = +1,6$ %) a plic ($RSR = 10,7$ %; $RSR_{\text{věk, stadium}} = 11,9$ %; $\Delta = +1,2$ %). U osmi diagnóz naopak dochází po standardizaci ke snížení odhadu přežití o více než 1 %, jedná se o ZN prostaty ($RSR = 86,4$ %; $RSR_{\text{věk, stadium}} = 81,5$ %; $\Delta = -4,9$ %), ledviny ($RSR = 64,9$ %; $RSR_{\text{věk, stadium}} = 61,2$ %; $\Delta = -3,7$ %), močového měchýře ($RSR = 68,8$ %; $RSR_{\text{věk, stadium}} = 65,3$ %; $\Delta = -3,5$ %), prsu ($RSR = 84,1$ %; $RSR_{\text{věk, stadium}} = 80,8$ %; $\Delta = -3,3$ %), štítné žlázy ($RSR = 94,6$ %; $RSR_{\text{věk, stadium}} = 91,6$ %; $\Delta = -3,0$ %), hrdla děložního ($RSR = 69,6$ %; $RSR_{\text{věk, stadium}} = 67,3$ %; $\Delta = -2,3$ %), tlustého střeva a konečníku ($RSR = 53,6$ %; $RSR_{\text{věk, stadium}} = 52,0$ %; $\Delta = -1,6$ %) a melanom kůže ($RSR = 84,8$ %; $RSR_{\text{věk, stadium}} = 83,4$ %; $\Delta = -1,4$ %).

V celkovém pohledu se hodnoty 5letého relativního přežití onkologických pacientů standardizované na věk a stadium onemocnění v období 2006–2010 pohybují od 4,5 % a 4,8 % v případě ZN jater a slinivky břišní až do 91,6 % a 93,6 % u ZN štítné žlázy a varlete. Výsledné hodnoty relativního přežití zřetelně vyčleňují diagnostické skupiny s obecně lepší prognózou, jako

jsou melanom kůže (5leté relativní přežití v období 2006–2010 83,4 %), ZN prsu (80,8 %), dělohy (80,6 %), prostaty (81,5 %) a již výše zmíněné ZN varlete a štítné žlázy. Na druhou stranu onkologické diagnózy s nízkou pravděpodobností 5letého relativního přežití zahrnují vedle ZN jater a slinivky břišní také zhoubný novotvar jícnu (12,5 %), žlučníku a žlučových cest (10,0 %) a ZN plic (11,9 %).

Při porovnání časových změn v nestandardizovaných odhadech, věkově standardizovaných odhadech a odhadech standardizovaných na věk a zastoupení klinických stadií lze v zásadě pozorovat tři různé výsledky: 1. standardizace nemá vliv na hodnotu přežití, 2. standardizace vede ke zvýšení rozdílu v 5letém přežití a 3. standardizace vede ke snížení rozdílu v 5letém přežití. Co se týče první možnosti, pak u čtyř diagnóz (ZN hrtanu, pojivových a měkkých tkání, vaječníku a varlete) není při hodnocení změny v 5letém relativním přežití mezi obdobími 2001–2005 a 2006–2010 patrná statisticky významná změna. Dále v případě ZN jícnu, žaludku a slinivky břišní je zřejmé statisticky významné zlepšení v recentním období oproti 2001–2005, nicméně jak metodikou bez standardizace, tak oběma způsoby standardizování odhadů dostáváme velmi podobné hodnoty zlepšení: ZN jícnu ($\Delta RSR = +5,5$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +5,3$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +5,2$ %), žaludku ($\Delta RSR = +2,2$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +2,1$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +2,4$ %), slinivky ($\Delta RSR = +1,4$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +1,5$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +1,4$ %). V případě výše zmíněných diagnostických skupin tedy použití odhadu standardizovaného na věk a stadium nemoci poskytuje výsledky pro srovnání dvou časových period podobné jako v případě použití pouze věkové standardizace, což koresponduje se skutečností, že se jedná o diagnózy, u kterých není mezi obdobími patrný výrazný rozdíl v zastoupení stadií.

Pouze u tří hodnocených diagnóz (ZN dutiny ústní a hltnu, plic a dělohy) došlo po standardizaci na věk a stadium k posunu rozdílu mezi periodami ve smyslu zvýšení oproti pouze věkové standardizaci či nestandardizovanému odhadu. V případě ZN dutiny ústní a hl-

tanu ($\Delta RSR = +3,0$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +2,6$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +4,5$ %) a karcinomu plic ($\Delta RSR = +1,2$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +1,6$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +2,2$ %) je toto pochopitelné, neboť u těchto diagnóz pozorujeme vyšší zastoupení pokročilých stadií v recentní periodě. Tento fakt vede v období 2006–2010 k podhodnocení odhadů nestandardizovaných na klinické stadium. Jak již bylo uvedeno výše, hodnocení změny přežití u ZN dělohy ($\Delta RSR = +1,3$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +1,8$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +5,0$ %) je výrazně ovlivněno administrativními pravidly v hlášení záznamů do databáze NOR nesusouvisejícími s epidemiologií tohoto onemocnění.

U 10 z 20 hodnocených diagnóz se standardizace na věk a klinické stadium projevila snížením rozdílu mezi srovnávanými periodami. Důvodem tohoto vlivu je vyšší zastoupení prognosticky příznivých klinických stadií v období 2006–2010. V případě čtyř diagnostických skupin došlo dokonce ke změně ve statistické významnosti, přičemž po standardizaci na stadium již pozorovaná změna mezi periodami není statisticky významná. Jedná se o ZN štítné žlázy ($\Delta RSR = +2,3$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +2,5$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +0,9$ %), jater ($\Delta RSR = +1,1$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +1,3$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +0,6$ %) a žlučníku a žlučových cest ($\Delta RSR = +0,9$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +1,2$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +0,5$ %). V případě ZN močového měchýře se naopak původně nevýznamný rozdíl změnil ve statisticky významné snížení 5letého relativního přežití po standardizaci: $\Delta RSR = -1,2$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = -0,8$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = -2,7$ %. U šesti diagnóz je při použití všech tří postupů patrné statisticky významné zlepšení 5letého relativního přežití v recentním časovém období, nicméně velikost tohoto efektu je při použití standardizace na věk a stadium oproti ostatním metodám nižší. K nejvýraznějšímu posunu došlo v případě ZN prostaty ($\Delta RSR = +12,9$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +11,8$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +5,8$ %), dále pak u karcinomu ledviny ($\Delta RSR = +4,5$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +5,2$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +2,2$ %), prsu ($\Delta RSR = +4,9$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +4,9$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +2,3$ %), tlustého střeva a konečníku ($\Delta RSR = +5,2$ %; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +5,4$ %, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +4,4$ %),

Tab. 3. Hodnoty 5letého relativního přežití (RSR) dle diagnózy a rozdíl mezi časovou periodou 2001–2005 a 2006–2010 s využitím nestandardizovaného odhadu, standardizace dle věkových skupin a standardizace dle věkových skupin v rámci klinických stadií.

Diagnóza (kód MKN-10)	2001–2005			2006–2010			Rozdíl mezi obdobími		
	RSR (SE)	RSR _{věk} (SE)	RSR _{věk, stadium} (SE)	RSR (SE)	RSR _{věk} (SE)	RSR _{věk, stadium} (SE)	RSR (SE)	RSR _{věk} (SE)	RSR _{věk, stadium} (SE)
dutina ústní a hltan (C00–C14)	40,7 (0,8)	41,6 (0,8)	40,7 (0,8)	43,6 (0,7)	44,3 (0,7)	45,2 (0,7)	3,0*	2,6*	4,5*
jícen (C15)	7,0 (0,6)	7,0 (0,6)	7,3 (0,7)	12,4 (0,7)	12,3 (0,7)	12,5 (0,8)	5,5*	5,3*	5,2*
žaludek (C16)	18,2 (0,5)	17,5 (0,5)	18,6 (0,5)	20,4 (0,5)	19,6 (0,5)	21,0 (0,5)	2,2*	2,1*	2,4*
tlusté střevo a konečník (C18–C21)	48,4 (0,3)	47,3 (0,3)	47,6 (0,3)	53,6 (0,3)	52,7 (0,3)	52,0 (0,3)	5,2*	5,4*	4,4*
játra (C22) [†]	2,9 (0,3)	2,8 (0,3)	3,9 (0,4)	4,0 (0,3)	4,1 (0,3)	4,5 (0,4)	1,1*	1,3*	0,6
žlučník a žlu- čové cesty (C23, C24)	8,3 (0,4)	8,0 (0,4)	9,5 (0,5)	9,2 (0,5)	9,2 (0,5)	10,0 (0,5)	0,9	1,2*	0,5
slinivka břišní (C25)	3,1 (0,2)	3,0 (0,2)	3,4 (0,2)	4,5 (0,2)	4,6 (0,2)	4,8 (0,2)	1,4*	1,5*	1,4*
hrtan (C32)	52,9 (1,2)	52,8 (1,2)	52,3 (1,1)	53,1 (1,1)	52,7 (1,1)	53,3 (1,1)	0,2	–0,1	1,0
plicé (C33, C34)	9,5 (0,2)	9,2 (0,2)	9,7 (0,2)	10,7 (0,2)	10,8 (0,2)	11,9 (0,2)	1,2*	1,6*	2,2*
melanom kůže (C43)	80,9 (0,6)	80,1 (0,6)	80,0 (0,6)	84,8 (0,6)	84,2 (0,5)	83,4 (0,5)	3,9*	4,1*	3,4*
pojivové a měkké tkáně (C47, C49)	57,8 (1,7)	55,6 (1,6)	56,5 (1,7)	57,3 (1,7)	56,8 (1,6)	57,0 (1,7)	–0,5	1,2	0,5
prs (C50)	79,2 (0,3)	78,1 (0,3)	78,5 (0,3)	84,1 (0,3)	83,0 (0,3)	80,8 (0,3)	4,9*	4,9*	2,3*
hrdlo děložní (C53)	66,5 (0,7)	64,9 (0,7)	65,1 (0,7)	69,6 (0,7)	68,2 (0,7)	67,3 (0,7)	3,1*	3,2*	2,2*
děloha (C54, C55)	79,4 (0,6)	77,8 (0,6)	75,6 (0,6)	80,7 (0,5)	79,6 (0,5)	80,6 (0,5)	1,3	1,8*	5,0*
vaječník (C56)	44,5 (0,7)	41,9 (0,7)	41,5 (0,7)	44,1 (0,7)	43,7 (0,7)	43,3 (0,7)	–0,4	1,8	1,9
předstojná žláza (C61)	73,5 (0,6)	73,1 (0,6)	75,7 (0,6)	86,4 (0,4)	84,8 (0,4)	81,5 (0,4)	12,9*	11,8*	5,8*
varle (C62)	92,6 (0,7)	92,6 (0,7)	92,8 (0,7)	94,0 (0,6)	94,0 (0,6)	93,6 (0,6)	1,4	1,4	0,9
ledvina (C64)	60,4 (0,6)	58,9 (0,6)	59,0 (0,6)	64,9 (0,5)	64,2 (0,5)	61,2 (0,5)	4,5*	5,2*	2,2*
močový měchýř (C67)	69,9 (0,7)	68,5 (0,6)	68,0 (0,6)	68,8 (0,6)	67,7 (0,6)	65,3 (0,6)	–1,2	–0,8	–2,7*
štítná žláza (C73)	92,2 (0,8)	90,4 (0,7)	90,7 (0,8)	94,6 (0,6)	93,0 (0,5)	91,6 (0,5)	2,3*	2,5*	0,9

RSR – nestandardizovaný odhad 5letého relativního přežití (%), $RSR_{věk}$ – věkově standardizovaný odhad 5letého relativního přežití (%), $RSR_{věk, stadium}$ – odhad 5letého relativního přežití standardizovaný na věk a klinické stadium (%), SE – standardní chyba odhadu (%)

*označuje statisticky významnou ($p < 0,05$) změnu 5letého přežití mezi časovou periodou 2001–2005 a 2006–2010

[†] ZN jater patří k heterogenním skupinám nádorů, problematickým ve výkaznictví dat o mortalitě. Mortalita dle statistik ČSÚ převyšuje incidenci v C22 hlášenou v NOR. Možnou příčinou je zařazení jaterních metastáz mezi úmrtí na C22 v datech ČSÚ při určování hlavní příčiny úmrtí pro statistické hodnocení. Rovněž mezinárodní údaje o mortalitě C22 jsou zřejmě zkresleny z důvodu užívání metodiky kódování příčin úmrtí v národních mortalitních databázích, která navyšuje počty zemřelých na C22 oproti incidenci.

hrdla děložního ($\Delta RSR = +3,1 \%$; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +3,2 \%$, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +2,2 \%$) a melanomu kůže ($\Delta RSR = +3,9 \%$; $\Delta RSR_{\text{věk}} = +4,1 \%$, $\Delta RSR_{\text{věk, stadium}} = +3,4 \%$).

Diskuze

Věk pacienta, jeho výkonnostní stav (performance status) a klinické stadium (performance status) a klinické stadium onemocnění patří mezi hlavní prognostické faktory přežití v onkologii, které je nutno při zpracování dat a srovnávání výsledků s dalšími studiemi plně respektovat. Zanedbání jejich vlivu může vést ke zkresleným odhadům přežití a k srovnávání nesrovnatelného [15]. Tento článek prezentuje statistickou metodiku pro standardizaci populačního přežití v onkologii a na datech NOR ČR dokumentuje její význam a přínos. S pomocí těchto metod navíc naše studie prezentuje referenční a dosud nepublikované hodnoty 5letého celkového a relativního přežití onkologických pacientů v ČR pro období 2001–2005 a 2006–2010.

Význam použití metodiky standardizace 5letého přežití na věk pacientů a zastoupení klinických stadií lze demonstrovat na příkladu karcinomu prostaty. Při porovnání hodnot nestandardizovaného 5letého relativního přežití mezi periodami 2001–2005 a 2006–2010 je výsledkem zlepšení o +12,9 %. Při použití pouze věkové standardizace, která představuje běžně užívaný postup při hodnocení populačního přežití, se rozdíl mezi periodami příliš nezmění a jeho hodnota se pohybuje stále vysoko, na +11,8 % (srovnávaná období mají totiž podobnou věkovou skladbu pacientů s karcinomem prostaty). Nicméně z výsledků je zřejmé, že zastoupení klinických stadií mezi oběma periodami není shodné, neboť v recentní periodě 2006–2010 je výrazně vyšší zastoupení prognosticky příznivých stadií I a II. Porovnáním nestandardizovaného přežití anebo pouze věkově standardizovaného přežití dostáváme tedy výsledky, které jsou tímto faktem zkresleny. Korektním postupem standardizace na věk pacientů i na zastoupení klinických stadií je výsledný rozdíl odhadů 5letého relativního přežití mezi periodami 2001–2005 a 2006–2010 roven +5,8 %. Tento rozdíl je výrazně nižší než u předchozích dvou postupů, neboť reflek-

tuje skutečnost, že v recentní periodě je menší zastoupení pacientů s horší prognózou než v periodě 2001–2005. Stejný efekt lze pozorovat i u dalších četných diagnóz (ZN tlustého střeva a konečníku, prsu, ledviny a melanomu kůže). Pro získání výsledků nezkrácených faktory ovlivňujícími zastoupení klinických stadií (např. rozvoj diagnostiky, screening apod.) je tak standardizace na věk a stadium nemoci vhodným metodickým postupem.

Neznalost zastoupení klinických stadií je také hlavním faktorem, který znesnadňuje srovnání hodnot 5letého relativního a celkového přežití v mezinárodním měřítku. Kromě již zmíněných studií EUROCARE i CONCORD lze tento fakt dokumentovat na studii autorů Brenner et al [16], kteří publikovali hodnoty 5letého relativního přežití onkologických pacientů v USA v období 1998–2003. Pro srovnání opět použijme karcinom prostaty. Zatímco v naší studii je věkově standardizované 5leté relativní přežití pacientů s karcinomem prostaty v období 2001–2005 rovno 73,1 %, v americké studii je tato hodnota pro rok 2003 rovna 99,8 %. Hlavní rozdíl je v tom, že v roce 2003 bylo v americké databázi Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) hlášeno 4,1 % pacientů s karcinomem prostaty ve stadiu IV, zatímco v databázi NOR v období 2001–2005 to bylo 22,3 % (tab. 1 A). Přitom srovnání dostupných odhadů 5letého relativního přežití specifických pro stadium IV (31,7 % pro pacienty v USA v roce 2003 a 30,2 % pro české pacienty v období 2003–2005 [17]) nenaznačuje žádný rozdíl v přežití u metastatického onemocnění prostaty mezi oběma populacemi.

Srovnáme-li výsledky naší studie s výsledky studie EUROCARE-4 za období 2000–2002 [3], vidíme, že hodnoty 5letého relativního přežití pro periodu 2001–2005 i 2006–2010 v naší analýze jsou vyšší než odhady uvedené pro ČR ve studii EUROCARE-4 za období 2000–2002. Odhady 5letého relativního přežití v ČR v recentním období dosahují hodnot průměrného 5letého relativního přežití pro celou populaci evropských onkologických pacientů (pro jednotlivé diagnózy se jedná o vážený průměr hod-

not 47 evropských registrů zapojených do studie EUROCARE), což dokumentuje fakt, že rozdíly v přežití onkologických pacientů v jednotlivých státech Evropy se v posledním desetiletí snižují [18]. Výjimkou jsou pouze karcinom těla děložního a ledviny, kde však ČR dosahovala srovnatelného přežití s ostatními evropskými státy již v období 2000–2002. Toto zlepšení, které souvisí i s pozitivním posunem v zastoupení primárně diagnostikovaných méně pokročilých klinických stadií, odráží pozitivní trend v epidemiologii a léčbě onkologických onemocnění v ČR a dokládá soustavné zlepšování kvality protinádorové péče v ČR v uplynulých dvou desetiletích [17].

Naše studie má výhody a samozřejmě i omezení. Hlavní výhodou je její reprezentativnost vzhledem k populaci českých onkologických pacientů. Na rozdíl od studií EUROCARE-4 a CONCORD [2–4], kde je ČR administrativní chybou zastoupena pouze daty za západočeský region, zde prezentujeme výsledky vypočtené na základě kompletních a plně reprezentativních dat NOR a zároveň respektujeme klinicky relevantní údaje o stadiu nádoru [1]. S klinickým stadiem onemocnění však souvisí i potenciální úskalí této studie, neboť použití standardizace na stadium nádoru implikuje nutnost definování odpovídajících si klinických stadií mezi srovnávanými populacemi pacientů, čehož nelze vždy dosáhnout (např. z důvodu změn v klasifikaci stadií). V takových případech je potřeba odvozovat jiné kategorizace reprezentující pokročilost a rozsah onemocnění, které ovšem nemusí mít stejnou informační hodnotu jako TNM klasifikace [10].

Dalším faktorem ovlivňujícím vhodnost použití standardizace na stadia mohou být výrazné změny v zastoupení záznamů se známým klinickým stadiem, neboť v případě zásadně odlišné struktury pacientů zahrnutých do kategorie s neznámým klinickým stadiem nelze ani pomocí standardizace na stadia dosáhnout srovnatelných výsledků. Příkladem takového problému jsou data o ZN dělohy, kde jako u jediné diagnózy pozorujeme významný pokles zastoupení záznamů se známým stadiem onemocnění v čase (v periodě 2001–2005: 82,6 %;

v periodě 2006–2010: 69,8 %). Tento fakt jednoznačně souvisí se změnami v TNM klasifikaci. Podle pravidel TNM klasifikace do 6. vydání se dělení do stadií vztahuje pouze na anatomické lokalizace krček děložní (C54.0) a tělo děložní (C54.3, případně C54.8–9). Z tohoto důvodu došlo od roku 2005, kdy byly do registračního software databáze NOR zavedeny striktní kontroly dodržování klasifikačních pravidel, k poklesu podílu určených stadií, zejména u lokalizace C54.1 (endometrium – sliznice). Od 7. vydání TNM klasifikace jsou již stadia zavedena i pro lokalizaci C54.1. O nápravě vysokého podílu neuvedených stadií v období 2005–2010 bylo navíc rozhodnuto radou NOR, chybějící údaje jsou do databáze NOR průběžně doplňovány.

Další nevýhodou uvedené statistické metodiky je její omezená aplikovatelnost v případech méně četných diagnóz, kde jednotlivé kategorie definované věkovými skupinami a klinickými stadii nemají dostatečnou četnost. Malá četnost a nestandardní provádění cenzury mohou vést k nulovým odhadům specifického přežití pro jednotlivé podskupiny pacientů, které mohou následně zkreslit výsledné odhady 5letého celkového a relativního přežití.

Závěrem zmiňme, že standardizaci na klinické stadium je možné samozřejmě obejít prezentací odhadů přežití odděleně pro jednotlivá stadia onemocnění. Tento postup jistě přináší využitelnější informaci pro hodnocení výsledků diagnostiky a léčby pro různě pokročilé formy onemocnění. Nicméně při publikaci souhrnných výsledků napříč všemi stadii onemocnění nebo při interpretaci odhadů přežití publikovaných bez separace klinických stadií minimalizuje správně provedená standardizace riziko zkreslení.

Závěr

Forma standardizace populačních odhadů 5letého celkového i relativního přežití onkologických pacientů ovlivňuje výsledné hodnoty jak v rámci jednoho časového období, tak při srovnání více časových období, resp. více populací pacientů. Naše studie ukázala, že u 10 onkologických diagnóz z 20 se hodnota 5letého relativního přežití standardizovaného na věk i stadium nemoci v recentní periodě 2006–2010 liší od nestandardizovaného odhadu nebo odhadu standardizovaného pouze na věk o více než 1 %, s maximem –4,9 % u karcinomu prostaty. Při srovnání časových období 2001–2005 a 2006–2010 se standardizace na věk a klinické stadium projevila snížením rozdílu v 5letém relativním přežití mezi srovnávanými periodami také u 10 z 20 hodnocených diagnóz. U čtyř diagnóz došlo ke změně ve statistické významnosti rozdílu, přičemž po adekvátní standardizaci na klinické stadium již pozorovaná změna mezi obdobími není statisticky významná. Není-li využití standardizace na věk a stadium onemocnění omezeno malým počtem pacientů v jednotlivých kategoriích věk–stadium, lze tuto metodu považovat za vhodný metodický postup pro hodnocení populačního přežití onkologických pacientů v ČR.

Prezentované výsledky studie dále dokládají prokazatelné zlepšení v 5letém relativním přežití mezi obdobími 2001–2005 a 2006–2010 u 19 z 20 hodnocených diagnóz. Mezi diagnózami se statisticky významným zlepšením jsou všechny nejčastěji se vyskytující diagnózy včetně ZN prostaty, plic, tlustého střeva a konečníku, prsu, ledviny, dělohy a melanomu kůže.

Literatura

1. Clerc L, Jooste V, Lejeune C et al. Cost of care of colorectal cancers according to health care patterns and

- stage at diagnosis in France. *Eur J Health Econ* 2008; 9(4): 361–367.
2. Berrino F, De Angelis R, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 773–783.
3. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 784–796.
4. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9(8): 730–756.
5. Dušek L, Pavlík T, Mužík J et al. Populační standardy relativního přežití onkologických pacientů v ČR kalkulované z dat NOR – reakce na výsledky publikované ve studii EURO-CARE 4. *Klin Onkol* 2007; 20(6): 399–404.
6. Dušek L, Pavlík T, Koptíková J et al. Národní onkologický registr ČR jako zdroj referenčních standardů pro hodnocení výsledků léčebné péče. *Klin Onkol* 2007; 20 (Suppl 1): 77–95.
7. Brenner H, Soderman B, Hakulinen T. Use of period analysis for providing more up-to-date estimates of long-term survival rates: empirical evaluation among 370,000 cancer patients in Finland. *Int J Epidemiol* 2002; 31(2): 456–462.
8. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 1961; 6: 101–121.
9. Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur J Cancer* 2004; 40(15): 2307–2316.
10. Berrino F, Brown C, Moller T et al (eds). ENCR Recommendation. Condensed TNM for coding the extent of disease. Lyon: European Network of Cancer Registries 2002.
11. Marubini E, Valsecchi MG (eds). Analysing survival data from clinical trials and observational studies. New York: John Wiley & Sons 2004.
12. Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics* 1982; 38(4): 933–942.
13. Mortality.org [homepage on the internet]. The Human Mortality Database. University of California, Berkeley (USA), and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Available from: www.mortality.org; www.humanmortality.de.
14. Klein JP, Logan B, Harhoff M et al. Analyzing survival curves at a fixed point in time. *Stat Med* 2007; 26(24): 4505–4519.
15. Brenner H, Arndt V. Further enhanced monitoring of cancer patient survival by stage-adjusted period analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(8): 1917–1921.
16. Brenner H, Gondos A, Arndt V. Recent major progress in long-term cancer patient survival disclosed by modelled period analysis. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3274–3280.
17. Dusek L et al (eds). Czech Cancer Care in Numbers 2008–2009. Praha: Grada Publishing 2009.
18. Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S et al. Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. *Eur J Cancer* 2009; 45(6): 1042–1066.

Adenocarcinoma of the Rete Testis – a Rare Case of Testicular Malignancy

Adenokarcinóm rete testis – zriedkavý prípad testikulárnej malignity

Chovanec M.^{1,2}, Mego M.^{1,2}, Sycova-Mila Z.², Obertova J.^{1,2}, Rajec J.², Palacka P.^{1,2}, Mardiak J.^{1,2}

¹ 2nd Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic

² National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Background: Adenocarcinoma of rete testis is an extremely rare diagnosis described in around 70 patients worldwide. The prognosis of the disease in metastatic stage is very poor and there is no standard systemic treatment available. **Case:** Herein we present a unique case report of a 47-year-old man with metastatic adenocarcinoma of rete testis who achieved substantial disease response after four cycles of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin. The chemotherapy was administered in five-day regimen, which comprised 250 mg/m² of paclitaxel on day one, 20 mg/m² of cisplatin on day one to five and 1,2 g/m² of ifosfamide on day one to five, in a three-week interval. The patient received prophylactic pegfilgrastim after each cycle of TIP. The treatment was well tolerated – without any significant toxicity. **Result:** Patient achieved a partial 14-month remission. **Conclusion:** On basis of this experience we suggest that paclitaxel, ifosfamide and cisplatin might be adopted as novel agents in treatment of rete testis adenocarcinoma.

Key words

adenocarcinoma – rete testis – chemotherapy – case report – metastatic

Súhrn

Východiská: Adenokarcinóm rete testis je extrémne vzácna diagnóza popísaná asi u 70 pacientov vo svete. Prognóza ochorenia v metastatickom štádiu je veľmi zlá a neexistuje štandardná systémová liečba. **Popis prípadu:** V článku prezentujeme po prvýkrát kazuistiku 47-ročného pacienta s metastatickým adenokarcinómom rete testis, u ktorého sa dosiahla významná odpoveď štyrmi cyklami kombinácie paklitaxelu, ifosfamid a cisplatiny. Chemoterapia bola podávaná v päťdňovom režime a pozostávala z 250 mg/m² paklitaxelu v deň prvý, 20 mg/m² cisplatiny v deň prvý až piaty a 1,2 g/m² ifosfamid v deň prvý až piaty, každé tri týždne. Pegfilgrastim bol profylakticky podávaný po každom cykle TIP. **Výsledky:** Pacient dosiahol parciálnu remisiu trvajúcu 14 mesiacov. Liečba bola tolerovaná dobre bez významnej toxicity. **Záver:** Na základe tejto skúsenosti sa domnievame, že paklitaxel, ifosfamid a cisplatina môžu byť nové aktívne látky v liečbe adenokarcinómu rete testis.

Kľúčová slová

adenokarcinóm – rete testis – chemoterapia – kazuistika – metastázujúci

This study was supported by grants APVV-0016-11, UK/470/2012.

Práca bola podporená granty APVV-0016-11, UK/470/2012.

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

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

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

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



doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D.
2nd Department of Medical
Oncology, Faculty of Medicine,
Comenius University
Klenova 1
833 10 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: misomego@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 9. 12. 2013

Accepted/Přijato: 14. 1. 2014

Adenocarcinoma of rete testis is a rare diagnosis described in around 70 patients worldwide, whereas only 30 patients out of this sample actually meet strict diagnostic criteria [1,2]. This tumor usually occurs in men over 60 years of age but there are a few cases of younger patients described as well [2,3]. The prognosis of metastatic disease is very poor and there is no standard treatment strategy defined. Herein we present a unique case report of a 47-year-old man suffering from adenocarcinoma of rete testis who was treated with paclitaxel, ifosfamide and cisplatin with a significant treatment effect.

A 47-year-old man has presented with scrotal enlargement since January 2007. Ultrasonography revealed a tumor mass and left-side orchiectomy was performed in February 2007 extramurally. The patient was not referred to our department until a disease progression was detected. Histologic examination showed a T2 stage adenocarcinoma of rete testis. Genetic analysis detected wild type K-RAS as well as B-RAF alleles. Alpha fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin and serum lactate dehydrogenase were within normal limits, while carcinoembryonic antigen was elevated. Further staging examinations did not prove any metastatic spread of the disease and the patient was indicated for curative surgery. The histological finding of rete testis adenocarcinoma provoked a controversy about surgical method of choice, with hemiscrotectomy being put into question. The patient remained free of disease until

May 2008, when he presented with scrotal pain again and a restaging CT scan uncovered a recurrence in the postoperative scar (15 × 16 mm), enlarged retroperitoneal lymph nodes (21 × 19 × 27 mm), as well as multiple metastatic nodules in lungs.

He was treated with four cycles of chemotherapy using paclitaxel, ifosfamide, cisplatin (TIP) until July 2008. Chemotherapy was administered in a five-day regimen, which comprised 250 mg/m² of paclitaxel on day one, 20 mg/m² of cisplatin on day one to five and 1,2 g/m² of ifosfamide on day one to five. The patient received prophylactic pegfilgrastim after each cycle of TIP. The treatment was well tolerated – without any significant toxicity detected. The patient achieved partial remission according to RECIST criteria in all sites involved. However, in July 2009 he developed disease progression in lungs and the retroperitoneum. Extirpation of enlarged left inguinal lymph nodes proved a metastatic adenocarcinoma compatible with the primary disease. He was commenced on capecitabine and cisplatin chemotherapy and achieved further disease stabilization for more than six months. Subsequently, several courses of palliative chemotherapy were given with only a transient response, followed by disease progression. In May 2011 patient's status deteriorated rapidly and he died of disease progression.

Consistently with a unfavorable prognosis of adenocarcinoma of rete testis, patient's long-term survival was two years and 10 months after the occur-

rence of metastases. Apparently, there is a lack of consensus on treatment strategy of this rare tumor. Some authors suggest that the orchiectomy should be followed by retroperitoneal lymph node dissection [4]. There is an evidence of radiotherapy and chemotherapy applied in high-stage tumors without any significant success. There were several chemotherapeutic agents tested for the treatment of adenocarcinoma of rete testis such as methotrexate or 5-fluorouracil in monotherapy, or combination therapy based on cisplatin and carboplatin (paclitaxel, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, dactinomycin, bleomycin, etoposide), all inducing only poor response [4,5]. In the light of its resistance, the result of four cycles of TIP establishing disease control for 14 months appears remarkable. This leads us to conclude that paclitaxel with ifosfamide and cisplatin appear promising in the management of this rare disease. However, further research in this area is warranted.

References

1. Amin MB. Selected other problematic testicular and paratesticular lesions: rete testis neoplasms and pseudotumors, mesothelial lesions and secondary tumors. *Mod Pathol* 2005; 18 (Suppl 2): S131–S145.
2. Nochomovitz LE, Orenstein JM. Adenocarcinoma of the rete testis: consolidation and analysis of 31 reported cases with a review of the literature. *J Urol Pathol* 1994; 2: 1–37.
3. Perimenis P, Athanasopoulos A, Speakman M. Primary adenocarcinoma of the rete testis. *Int Urol Nephrol* 2003; 35(3): 373–374.
4. Sánchez-Chapado M, Angulo JC, Haas BP. Adenocarcinoma of the rete testis. *Urology* 1995; 46(4): 468–475.
5. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1106–1113.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 21. 1. 2014 v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Renal Oncocytoma with Invasive Histopathologic Features – Case Report

Renálny onkocytóm s histologickými črtami invázie – kazuistika

Kolníková G.¹, Marinová P.¹, Gál V.¹, Mečiarová I.¹, Mišanko V.², Rampalová J.¹, Jáni P.¹, Orthová S.¹, Ondriaš F.¹, Caňo M.²

¹ Division of Pathology, Alpha Medical Patologia Ltd., Bratislava-Ružinov, Slovak Republic

² Department of Urology, University Hospital Bratislava-Ružinov, Slovak Republic

Summary

Background: Renal oncocytoma is an uncommon tumor, classified as a benign renal neoplasm in the World Health Organisation classification of renal tumours. Despite it there were described several reports with invasive histopathologic features. **Case report:** We describe a case of renal oncocytoma with bizarre cells and invasion of renal sinus fat tissue. We performed immunohistochemical analysis of the case and a review of relevant literature. **Conclusion:** In order to set up the right diagnosis the perfect co-operation of clinicians and pathologists is necessary. In our opinion, in accordance with other authors, the renal oncocytomas should be considered as having a very low rather than no malignant potential, in spite of clinically benign behavior, supplementing a hypothesis, whether renal oncocytomas may be considered as a precancerous lesion of chromophobe carcinoma.

Key words

renal oncocytoma – invasion – immunohistochemistry – genetics

Súhrn:

Úvod: Renálny onkocytóm je zriedkavý tumor, ktorý podľa WHO klasifikácie patrí medzi benígne obličkové novotvary. Napriek tejto skutočnosti boli v literatúre popísané prípady s histologickými črtami invázie. **Prípad:** Popísali sme prípad renálneho onkocytómu s bizarnými bunkami a so známami invázie do sínusového tukového tkaniva obličky. Urobili sme imunohistochemickú analýzu prípadu a prehľad príslušnej literatúry. **Záver:** Aby bolo možné sa dopracovať k správnej diagnóze je nevyhnutná kvalitná tímová spolupráca patológa a klinika. V súlade s inými autormi sa domnievame, že renálny onkocytóm by mal byť považovaný skôr za nádor s nízkym malígnym potenciálom ako za nádor bez malígneho potenciálu. Napriek jeho klinicky benígnemu charakteru by na základe hypotézy bolo možné renálny onkocytóm považovať za prekancerózu chromofóbného karcinómu obličky.

Klíúčové slová

renálny onkocytóm – invázia – imunohistochemia – genetika

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. Georgína Kolníková
Division of Pathology
Alpha Medical Patologia Ltd
Ružinovská 6
826 06 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: mudr.kolnikova@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 21. 11. 2013

Accepted/Přijato: 1. 12. 2013

Introduction

Renal oncocytoma is classified as a benign renal neoplasm in the WHO classification of renal tumors [1]. Renal oncocytoma is the second most common benign renal neoplasm after angiomyolipoma, comprising 3–7% of all renal tumors [2]. Most renal oncocytomas are asymptomatic at presentation with discovery occurring during radiographic work-up of unrelated conditions. Few patients present with hematuria, flank pain or palpable mass [1–3]. There is a wide range of age distribution, with a peak incidence in the 7th decade of life. Male to female ratio is 2 : 1. Zhou et al [4] defined renal oncocytoma as a benign epithelial neoplasm composed of round-to polygonal-cells with abundant mitochondria-rich eosinophilic cytoplasm, thought to arise from the intercalated cells in the kidney. It is considered to be a benign tumor with an excellent prognosis [1,5,6]. Extension to perinephric fat without stromal response can occur (20%). Extension into renal veins is reported in up to 5% of cases [4]. In this report, we describe a case of a 69-year-old man with renal oncocytoma with bizarre cells and with invasion to the perirenal fat tissue. Computer tomography (CT) examination also discovered three nodular lesions in the lungs. Preconception that there are metastatic lesions of renal oncocytoma was not verified. Histological examinations revealed the squamocellular carcinoma of the lungs, which means tumor duplicity. We performed immunohistochemical analysis and a review of relevant literature about dualistic benign/malignant features of renal oncocytoma.

Clinical findings

A 69-year-old man (smoker) presented with stabbing, spot-like abdominal pain in the epigastrium. The patient noted that the pain is getting more severe, irradiating to the back. Excessive sweating, vomiting was also experienced. The patient did not observe blood in urine. Abdominal USG examination showed mild hepatosplenomegaly and a $9.1 \times 8.4 \times 10$ cm tumor with non-homogeneous density in the right kidney with small calcifications. Left kidney

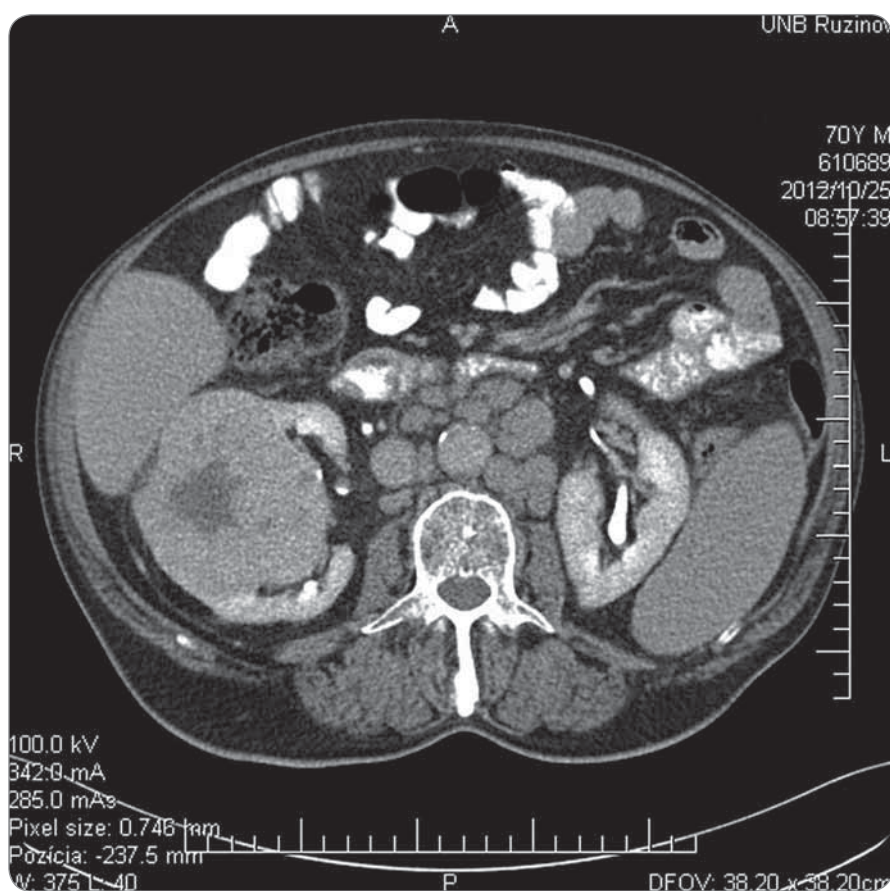


Fig. 1. CT examination of abdomen.

contained some cysts of 3.5 cm maximal size. Lymphatic nodes in the retroperitoneum were 3 cm maximum. CT examination (Fig. 1) confirmed the USG exam of the abdomen and three well-limited lesions in the lungs which were previously not discovered at radiography exam (8 mm nodule in the left lung, 15 mm in the hilus of the left lung and 20 mm in the right lung with basal localization).

Radical nephrectomy was carried out on the right side (11/2012), and then no-ductectomies (1/2013) were carried out in the lungs.

Pathology findings

The renal tumor was in the upper and the midzone of the kidney, measuring up to 9 cm in diameter. The tumor was yellow-brown in color with a central white scar, 1.8 cm in diameter. Histology showed microscopic features of oncocytoma, packets of regular cells with eosinophilic cytoplasm with cystic changes, without mitotic figures (0/10 HPF). There were binucleated and bizarre cells, too (Fig. 2).

Hale colloidal iron showed an intraluminal staining. Invasion of renal sinus fat tissue was also detected (Fig. 3).

Immunohistochemical analysis

Tumor cells had negative immunoreactivity for RCC (renal cell carcinoma antigen), CD10, CK7 (cytokeratin 7), AMACR, Vimentin and positive for CD117, CK 7, E-cadherin and EMA (epithelial membrane antigen). Proliferation marker Ki 67 was minimal.

Our diagnostic conclusion was an oncocytoma with invasive histologic features. Nine weeks later we got resections of lung with nodules. Our diagnosis, based on the immunohistochemical analysis, was squamocellular carcinoma probably of the lung with intrapulmonary metastasis; thus, the patient had two types of tumours. Unfortunately, there was no genetic analysis.

Current state

Therapy of the oncocytoma is radical nephrectomy, which was carried out on the

patient. Therapy is now centered on the squamocellular carcinoma of the lungs – patient received five cycles using carboplatin and gemcitabine for four months, then tyrosine-kinase inhibitor (erlotinib) for four months. Twelve months after nephrectomy, the patient is doing well.

Discussion

Renal oncocytoma was first described by Zippel in 1942; in 1976, Klein and Valsenti demonstrated its benign character with excellent prognosis [7,8].

Renal oncocytomas in general are typically solid, well circumscribed but non-encapsulated solid masses of mahogany or dark brown colour. They often have a central stellate scar and can reach a huge size. They can be multicentric and bilateral [1,4,9–11].

Histopathologically, the tumor is characterized by a proliferation of oncocyctic renal epithelial cells displaying alveolar, tubular or cystic patterns, composed of cells with abundant acidophilic granular cytoplasm. The nuclei usually have smooth round or oval contours, focal nuclear polymorphism can also occur. The typical case of oncocytoma should not contain prominent papillary formations, clear cells, cystic changes, hemorrhage or necrosis. Psammoma bodies can be present. Some renal oncocytomas may be multifocal (oncocyto-sis) and display changes suggestive of chromophobe cell carcinoma [4,11]. Our purpose was to exclude heterogeneity (we examined almost 50 specimens) and to exclude chromophobe or clear cell renal cell carcinoma. It is essential to examine the whole tumor, if possible, because renal cell carcinoma can be present in the same oncocytoma as well [6,9]. Oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas are closely related tumors since they originate from the intercalated ducts of the distal nephron, but they may be morphologically difficult to differentiate by hematoxylin eosin staining. Colloidal iron helps to differentiate the reticular staining of chromophobe carcinoma from the weak granular or absent staining of oncocytoma. Cytokeratin 7 was reported to be positive in chromophobe carcinomas and negative in renal oncocytomas [4,10,11], Zhou et

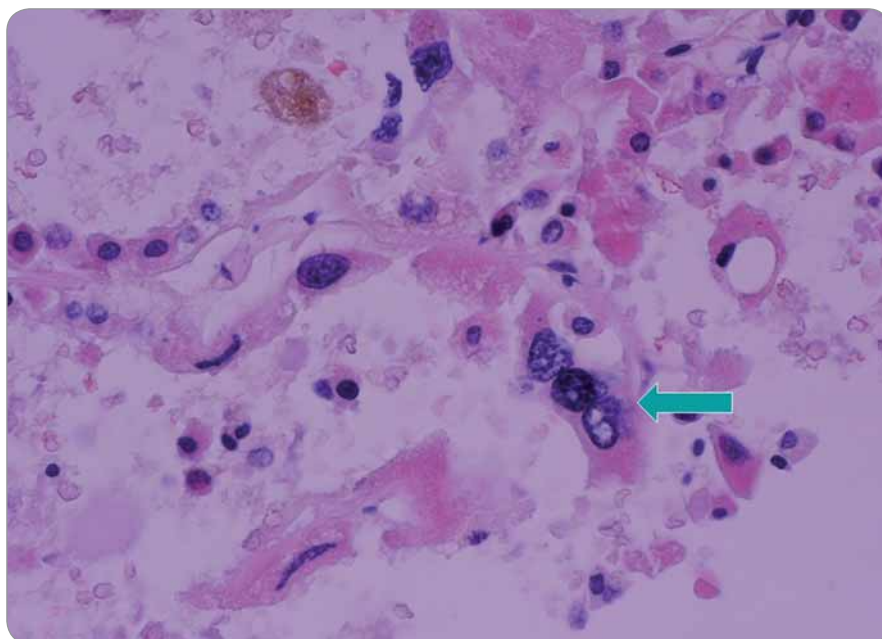


Fig. 2. Bizarre cells in oncocytoma.

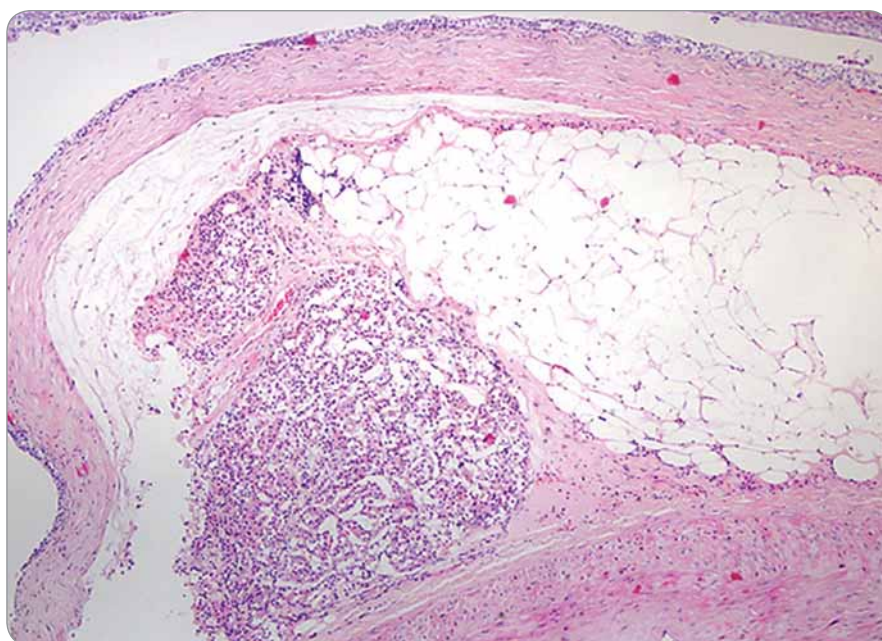


Fig. 3. Invasion of renal sinus fat tissue.

al [4] described that cytokeratin 7 is negative or positive in single cells or small clusters of cells.

EMA is expressed similarly by oncocytomas and chromophobe carcinomas [13].

CD10 is negative in all renal carcinomas. Liu et al [14] described a little benefit of CD 10 in the separation of clear cell RCC from chromophobe RCC and oncocytoma. Vimentin is negative in all

oncocytomas and in 79% of the chromophobe carcinomas, although focal positivity can be seen in tumor cells within septa [4]. Mazal et al [15] examined a kidney specific cadherin, a cell adhesion molecule found on the basolateral membrane of renal tubular epithelial cells and collecting duct cells. Their conclusion was that kidney specific cadherin was expressed almost exclusively in chromophobe carcinomas.

Tab. 1. Diagnostic strategy recommend by Liu et al [14].
1st step:

	Vimentin	GST a	CD 117
oncocytoma and chromophobe RCC	neg.	neg.	pos.
clear cell RCC	pos.	pos.	neg.

2nd step:

	Hale Colloidal Iron	CK 7	EpCAM
chromophobe RCC	pos.	pos.	neg.
oncocytoma	neg.	neg.	neg.

CD 117 is diffusely positive – the study of Liu et al [14] confirmed the accuracy of CD117 and its expression in chromophobe RCC and oncocytoma, in contrast with negative staining in clear cell RCC. Glutathion S-transferase A (GST A) and epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) are also useful markers, Liu et al [14] recommend a combination of three markers – vimentin, GSTa and EpCAM for the differential diagnosis of chromophobe carcinoma, oncocytoma and a clear cell carcinoma. In their study,

they achieved 100% sensitivity and 100% specificity. CD117 and CK7 could be used as second line markers for the differential diagnosis, with high specificity (100%) and high sensitivity (90%, 86%, resp.) (Tab. 1).

There have been extensive reports on the biological behavior and histological features of renal oncocytomas since they were first described over 70 years ago. In a large retrospective study, Lieber et al [16] stratified 90 tumors that fitted the criteria of oncocytoma and pro-

posed the grading system described in Tab. 2.

Although Amin et al revalued tumors with grade 2 and 3 in Lieber's study as chromophobe cell carcinomas [17], we think that our case may classified as grade 2. Since 2000 we have diagnosed 32 cases of oncocytoma, there was an only case with invasive histopathologic features.

Concern for possible malignant potential of renal oncocytoma, described for the first time by Fairchild et al [12], was implied by several observations (mild nuclear pleomorphism oncocytoma, ultrastructural characteristics suggested, the oncocytoma originated from proximal tubular cells that gave rise to the renal carcinoma, then multifocal potential and coexistence of oncocytoma and chromophobe renal carcinoma in contralateral kidney).

Since then, only rare cases of metastatic oncocytomas have been described [18,19] and unique cases have been studied with a modern panel of immunohistochemistry, so called metastatic oncocytomas were probably chromophobe renal cell carcinomas or granular

Tab. 2. Grading system of renal cell oncocytomas [16].

	Cell atypia	Nuclear atypia	Mitotic figures
grade 1	closely packed, regular appearing cells	rounded smooth nuclei	0
grade 2	more cellular variation	irregular nuclei	0
grade 3	cellular variation	significant nuclear atypia	possible mitotic figures

Tab. 3. Presence of malignant features in a large series of oncocytomas [20].

Reference	Year	Number of cases	Perinephric invasion (n %)	Metastasis (histologically confirmed)
Davies et al [21]	1991	166	18 (10)	0
Hartwick et al [22]	1992	23	0 (0)	0
Amin et al [17]	1997	80	11 (14)	0
Perez-Ordóñez et al [23]	1997	70	14 (20)	1
Dechet et al [24]	1999	138	0 (0)	0
Romis et al [25]	2004	32	0 (0)	0
Gudbjartsson et al [26]	2005	45	1 (2)	0
our department	2013	32	1 (3)	0

forms of clear cell renal carcinoma with incorrect histology classification [6,19].

Oncocytic tumors of other organs – e.g. those of the adrenal or salivary gland – may occasionally show malignant behavior, but this is associated with cytonuclear and histological features indicative of malignant behavior (Tab. 3) [20].

From a genetic point of view, oncocytomas are heterogeneous, and a subset of (10% of them) shows loss of heterozygosity for chromosome 1 and/or chromosome X and/or 14, whereas another subset is characterized by translocation involving chromosome 11. The abnormalities on chromosome 1 are shared with chromophobe RCC, which also carry additional chromosomal changes. This observation has led to hypothesis that oncocytomas may progress to chromophobe renal cell carcinomas [20]. Al-Saleem et al [27] report a case of a 69-year-old male with numerous oncocytic neoplasms of both kidneys, morphologically progressing from oncocytomas to hybrid tumors with chromophobe carcinomas (not associated with Birt Hogg Dube syndrome). Their hypothesis was that renal oncocytosis and possibly familial oncocytomas demonstrated multiple chromosomal losses associated with evidence of progression to chromophobe renal cell carcinoma in the same tumor, the same kidney, or in the contralateral kidney [27].

Conclusion

In conclusion, a subset of oncocytomas sharing genetic or molecular features of chromophobe carcinoma may explain rare instances of invasive histologic features or metastases, although the presence of these features does not necessarily imply clinically malignant behavior [20]. We agree with Oxley et al [19] that renal oncocytomas should be considered as having a very low rather than

no malignant potential, raising again the question, whether renal oncocytomas may be considered as a precancerous lesion of chromophobe carcinoma. In order to set up with the right diagnosis, perfect co-operation of clinicians and pathologists is necessary. Radical nephrectomy could be regarded as an overtreatment, especially in patients with small tumors, but coexisting renal cell carcinoma, perirenal fat invasion, a hallmark of malignant behavior, might indicate radical surgery in these patients [26]. It is essential to analyze the whole tumor, if possible. Fine needle biopsy, aspiration cytology and frozen section biopsy are inappropriate methods for correct morphologic diagnosis [6,28]. The co-operation between clinicians and pathologists and the clinical observation of patients with renal oncocytoma will lead to improved patient management and ultimately better patient care.

References

1. Reuter VE, Davis CJ, Moch H. Oncocytoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI (eds). World Health Organisation classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press 2004: 42–43.
2. Rosenkratz AB, Hindmann N, Fitzgerald EF et al. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(6): W421–W427.
3. Lamla A, Pernička J. Benign nádory ledvin. *Urolog pro Praxi* 2003; 3(3): 90–93.
4. Zhou M, Netto GJ, Epstein JI. Oncocytoma. In: Zhou M, Netto GJ, Epstein JI (eds). *Uropathology*. Philadelphia: Elsevier Saunders 2012: 267–269.
5. Fabišovský M, Krhut J, Fikoczek H et al. Renal Oncocytoma: Evaluation our file of patients and CT findings. *Ces Urol* 2011; 15(4): 237–243.
6. Hora M, Ouda Z, Hes O et al. Onkocytom ledviny – nádor jednoznačně benigní. *Ces Urol* 2000; 4(2): 30–32.
7. Zippel L. Zur kenntnis der onkocyten. *Virchows Arch Pathol Anat* 1942; 308: 360–382.
8. Klein MJ, Valensi QJ. Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocytic features: A clinicopathological study of 13 cases of a rarely reorted neoplasm. *Cancer* 1976; 38(2): 906–914.
9. Hes O, Michal M, Šulc M et al. Onkocytom ledviny – morfologická variabilita 102 případů. *Česk Patol* 2001; 37(2): 51–56.
10. Michal M, Hes O, Mukenšnábl P. Renální onkocytom. In: Michal M, Hes O, Mukenšnábl P (eds).

Nádory ledvin dospělého věku. Plzeň: Euroverlag 2000: 55–65.

11. Ordonez NG, Rosai J. Chromophobe renal cell carcinoma. *Oncocytoma* 1195–1197. In: Rosai J (ed.). *Rosai and Ackerman's surgical pathology* I. 10th ed. Mosby Elsevier Inc 2011: 1189–1191, 1195–1197.
12. Fairchild TN, Dail DH, Brannen GE. Renal oncocytoma – bilateral multifocal. *Urology* 1983; 22(4): 355–359.
13. Pan CC, Chen PC, Ho DM. The diagnostic utility of MOC31, BerEP4, RCC marker and CD10 in the classification of renal cell carcinoma and renal oncocytoma; an immunohistochemical analysis of 328 cases. *Histopathology* 2004; 45(5): 452–459.
14. Liu L, Qian J, Singh H et al. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(8): 1290–1297.
15. Mazal PR, Exner M, Haitel A et al. Expression of kidney specific cadherin distinguishes chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Hum Pathol* 2005; 36(1): 22–28.
16. Lieber MM, Tomera KM, Farrow GM. Renal oncocytoma. *J Urol* 1981; 125(4): 481–485.
17. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK et al. Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(1): 1–12.
18. Amin R, Anthony P. Metastatic renal oncocytoma: a case report and review of the literature. *Clin Oncol* 1999; 11(4): 277–279.
19. Oxley JD, Sullivan J, Mitchelmore A et al. Metastatic renal oncocytoma. *J Clin Pathol* 2007; 60(6): 720–722.
20. Van der Kwast T, Perez-Ordóñez B. Renal oncocytoma, yet another tumor that does not fit in the dualistic benign malign paradigm? *J Clin Pathol* 2007; 60(6): 585–586.
21. Davis CJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK et al. Renal oncocytoma: clinicopathological study of 166 patients. *J Urogenital Pathol* 1991; 1: 41–52.
22. Hartwick RW, el-Naggar AK, Ro JY et al. Renal oncocytoma and granular renal cell carcinoma. A comparative clinicopathologic and DNA flow cytometric study. *Am J Clin Path* 1992; 98(6): 587–593.
23. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(8): 871–883.
24. Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML et al. Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162(1): 40–42.
25. Romis L, Cindolo L, Patard JJ et al. Frequency, clinical presentation and evaluation of renal oncocytomas: multicentric experience from a European database. *Eur Urol* 2004; 45(1): 53–57.
26. Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V et al. Renal oncocytoma: a clinicopathological analysis of 45 consecutive cases. *BJU Int* 2005; 96(9): 1275–1279.
27. Al-Saleem T, Cairns P, Dulaimi EA et al. The genetics of renal oncocytosis: a possible model for neoplastic progression. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 152(1): 23–28.
28. Barnes CA, Beckman EN. Renal oncocytoma and its congeners. *Am J Clin Pathol* 1983; 79(3): 312–318.

Další postupný ústup od axilární disekce u časného karcinomu prsu

Continuing Progress in Withdrawal of Axillary Dissection in Early Stage Breast Cancer

Vrána D.^{1,2}, Gatěk J.^{3,4}, Cwiertka K.¹, Šrámek V.¹

¹ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Oddělení toxikogenomiky, Centrum toxikologie a zdravotní bezpečnosti, Státní zdravotní ústav, Praha

³ Chirurgické oddělení, Nemocnice Atlas, Zlín

⁴ Fakulta humanitních studií, Univerzita T. Bati ve Zlíně

Souhrn

Axilární disekce představuje již řadu let standardní přístup k axilárnímu stagingu v případě pozitivní sentinelové uzliny či v případě klinicky pozitivní axilární uzliny. V posledních letech se stále více zdůrazňuje morbidita tohoto výkonu s ohledem na dlouhodobé přežívání patientek s časným karcinomem prsu. Ze stejného důvodu byly iniciovány dvě velké studie, a to studie AMAROS a Z0011, které měly zodpovědět otázku, zda v případě pozitivní sentinelové uzliny je nutné doplnění axilární disekce s ohledem na skutečnost, že více než 70 % těchto patientek bude mít v axilární disekci negativní uzliny a vlastní výkon pouze zvyšuje morbiditu bez jakéhokoliv přínosu pro pacientky. Dle výsledků těchto studií se zdá, že v případě dodržení inkluzních kritérií je možné axilární disekci vynechat bez zásadního efektu na přežívání patientek. Podobný výsledek přinesla studie IBCSG 23-01 v případě mikrometastáz v axilární sentinelové uzlině.

Klíčová slova

axilární disekce – karcinom prsu – radioterapie – prs zachovné výkony

Summary

For a long period of time, axillary dissection represented a standard approach for axillary node management in the case of sentinel node biopsy positivity during early stage breast cancer treatment. In recent years, there has been a trend to highlight the morbidity of such an axillary procedure considering long-term survival of early stage breast cancer patients. Two big trials, AMAROS and Z0011, were initiated to answer the question whether axillary dissection should be performed in the case of positivity of axillary sentinel node considering the fact that more than 70% of these patients will have no metastasis found during the axillary dissection and such a procedure only increases the morbidity of the surgery. Considering the results of the above mentioned trials, axillary dissection may be avoided in the case of fulfilling of inclusion criteria of these trials without any impact on the patient survival. IBCSG 23-01 study brought similar conclusion in the case of micrometastasis in axillary sentinel node.

Key words

axillary dissection – breast cancer – radiotherapy – breast-conserving surgery

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. David Vrána, Ph.D.
Onkologická klinika LF UP
a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: davvrana@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 13. 1. 2014

Přijato/Accepted: 16. 2. 2014

Moderní chirurgická léčba axily u karcinomu prsu prochází postupným vývojem a má velmi dlouhou historii, která míří až do konce 19. století. W. Halsted zavedl koncept radikální mastektomie s odstraněním prsu, pektorálního svalu a stejnostranných axilárních uzlin. Následné postupy zvyšovaly radikalitu lymfadenektomie, včetně odstranění mamárních uzlin, byly provázeny množstvím komplikací, avšak nepřinesly žádaný efekt v prodloužení délky života, a proto byly opuštěny. Zásadní význam v poznání smyslu disekce axily měla studie NSABP B-04. Studie neprokázala u klinicky negativních axilárních uzlin rozdíl v přežití při srovnání tří ramen s různým přístupem k axile (radikální mastektomie, mastektomie + radioterapie, totální mastektomie + disekce axily u následně klinicky pozitivních uzlin). Studie také prokázala, že pouze polovina z předpokládaných metastáz v uzlinách se klinicky projevila, což potvrdilo, že ne každá metastáza se manifestuje a že léčebný efekt lymfadenektomie je omezený. Smyslem disekce tak bylo stanovení prognózy onemocnění a prevence regionální recidivy. S nástupem mamografického screeningu jsou však diagnostikovány stále časnější stadia onemocnění, která jsou provázena minimálním postižením axilárních uzlin, takže je logická snaha se disekci axily vyhnout. Biopsie sentinelové uzliny byla zásadní změnou v chirurgickém léčení časného karcinomu prsu směrem k omezení radikality chirurgického výkonu v axile a další individualizaci léčby. Přitom zůstává plně zachováno informací z axily vedoucích k určení stadia a prognózy onemocnění. Množství nerandomizovaných a nyní i randomizovaných studií (zvláště studie B-32) prokázalo bezpečnost uvedeného postupu. Metodika biopsie sentinelové uzliny na rozdíl od disekce axily umožňuje velmi podrobné vyšetření uzliny, zvláště imunohistochemickou technikou. Výsledkem jsou minimální nálezy, jako jsou izolované tumorózní buňky a mikrometastázy. Narůstá počet případů, kdy při pozitivní sentinelové uzlině jsou při následné disekci všechny nonsentinelové uzliny negativní. V dalším vývoji tak pokračuje snaha opět vyčlenit nálezy, které dále umožňují vyhnout se di-

sekci axily bez nepříznivého dopadu na vznik lokálních recidiv a délku přežití. Na základě dalších studií je upuštěno od disekce axily v přítomnosti izolovaných maligních buněk a mikrometastáz u příznivých typů nádorů. Zásadní změnou je však studie ACOSOG Z0011, která upouští od disekce axily při výskytu dvou makrometastáz v sentinelových uzlinách. Závěry studie vyvolaly zásadní a rozsáhlou diskuzi o dalším vývoji a smyslu radikálního výkonu v axile [1]. V posledních 10 letech zaznávají stále častější hlasy, zda axilární disekce u všech patientek s pozitivní sentinelovou uzlinou není zatížena příliš vysokou morbiditou ve smyslu nejen lymfedému horní končetiny, ale také ve smyslu možných komplikací chirurgického výkonu a s tím souvisejícího zhoršení výsledného estetického efektu nebo prodloužení hospitalizace. Byly iniciovány zejména dvě velké studie, a to Z0011 a studie AMAROS. Studie Z0011 organizovaná American College of Surgeons Oncology Group – ACOSOG-Z0011 [2] randomizovala pacientky do skupiny s axilární disekcí a bez axilární disekce. Studie prokázala všeobecně známý fakt, že asi 70 % patientek s pozitivní sentinelovou axilární uzlinou bude mít negativní axilární disekci. Jinak řečeno u více než 70 % patientek axilární disekce nepřináší žádný léčebný benefit a představuje pro tyto pacientky pouze zvýšené riziko morbidit výkonu. Konkrétně ve studii Z0011 byly nonsentinelové uzliny histopatologicky pozitivní v 27,3 %. Po 6,3 roku sledování bylo 5leté celkové přežití (overall survival – OS) 91,8 % u patientek, které podstoupily axilární disekci, a 92,5 % bez ní; 5leté přežití bez příznaků (disease free survival – DFS) bylo u patientek s axilární disekcí 82,2 % a 83,9 % bez disekce se samotným samplingem sentinelové uzliny. Z těchto dat se zdá, že je možné od axilární disekce v indikovaných případech upustit, nicméně je třeba zdůraznit i několik slabých míst studie – při pohledu na soubor zařazených patientek je zřejmě výrazně vyšší zastoupení patientek s karcinomem prsu s méně rizikovým fenotypem, možná jako důsledek obavy indikujících lékařů z výsledku studie (většina patientek je T1, starší 50 let, s pozitivními hormonálními receptory),

dalším velkým problémem je nejasná indikace systémové léčby, která závisela pouze na zvyklostech pracoviště, a současně možná snaha radiačních onkologů přizpůsobit tangenciální pole při radioterapii prsu k většímu pokrytí axily. V tomto ohledu nebyl design studie plně dořešen a dává prostor k možným diskuzím [3]. Opět je nutno zdůraznit, že výsledky studie v žádném případě nelze slepě aplikovat na všechny případy pozitivních sentinelových uzlin u časného karcinomu prsu (jako např. pro případ tří pozitivních sentinelových uzlin, v případě provedení mastektomie, klinicky pozitivní uzliny). Tyto závěry jsou v souladu s konsenzem učiněným na konferenci v St. Galen v roce 2013 [4].

Druhou studií, jejíž snahou je objasnit význam axilární disekce, je studie AMAROS. Studie AMAROS randomizovala pacientky s klinicky negativní axilou do dvou větví, a to do větve, ve které pacientky podstoupily axilární disekci, a větve s pouhou radioterapií. Hlavním cílem studie bylo prokázat, zda pouhá radioterapie přinese srovnatelné výsledky jako dosud obvyklý postup, tedy axilární disekce a eventuální radioterapie v případě positivity tří a více axilárních uzlin. Studie je organizována EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a již vlastní název vyjadřuje celý program studie – After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery, tedy AMAROS. Opět je nutno zdůraznit jeden problém studie, a to ten, že systémová léčba v rámci studie nebyla specifikována a závisela pouze na úsudku indikujícího lékaře či zvyklostech pracoviště. Radioterapie byla plánována pro všechny tři etáže axily a oblast supraklavikulárních uzlin. Do roku 2010 bylo do studie zařazeno 1 425 patientek s pozitivní axilární sentinelovou uzlinou. Do ramene s axilární disekcí bylo zařazeno 744 patientek a do ramene s pouhou adjuvantní radioterapií 681 patientek. Po 6,1 roku mediánu sledování došlo ke čtyřem lokálním recidivám ve skupině s axilární disekcí a sedmi lokálními recidivám po radioterapii bez axilární disekce (0,54 % vs 1,03 %). Na tomto místě je nutno zmínit jeden zajímavý fakt, a to, že riziko lokální recidivy u patientek s negativitou senti-

nelové uzliny, a tedy bez dalšího řešení axily, bylo v této studii 0,8 % [5].

Obě výše uvedené studie se zabývaly metastázami v sentinelové uzlině, které byly klasifikovány jako makrometastázy, tedy metastázy větší než 2 mm v průměru. Problematikou mikrometastáz (metastázy větší než 0,2 mm, ale menší než 2 mm) a izolovaných nádorových buněk (méně než 0,2 mm v průměru, event. méně než 200 nádorových buněk) u pacientek s primárním nádorem menším než 5 cm se zabývala studie IBCSG 23-01. Tato studie fáze III randomizovala pacientky do dvou větví s nebo bez následné axilární disekce. Studie byla designovaná k průkazu non-inferiority vynechání axilární disekce. V průběhu let 2001–2010 bylo do studie zařazeno celkem 934 pacientek – 465 pacientek podstoupilo axilární disekci a 469 bylo ponecháno bez axilární

disekce. Pětileté přežití bez nemoci bylo 87,8 % ve skupině pacientek s axilární disekcí vs 84,4 % ve skupině bez axilární disekce [6]. Na základě výše uvedených výsledků je možno konstatovat, že vynechání axilární disekce je v případě mikrometastatického postižení axily možnou metodou volby.

Závěr

Studie ACOSOG Z0011 a AMAROS jsou dalším krokem k omezení radikálních výkonů v axile, a tím k zabránění výskytu závažných komplikací, které výkon provázejí. Rozhodování by mělo být však uvážlivé a na základě zhodnocení všech dosud známých faktorů, které mají vliv na prognózu pacienta, a mělo by respektovat individualitu nádoru a pacienta. Podmínkou pro odpovědné rozhodování je kvalifikovaný tým sestávající ze všech odborností, které se na léčbě podílejí. Další

budoucí posun v omezování disekce axily by měl být podpořen novými studiemi.

Literatura

1. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349(9069): 1864–1867.
2. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305(6): 569–575. doi: 10.1001/jama.2011.90.
3. Sabel SM. Re-evaluating the use of ALND in the context of Z0011. *Breast Cancer Symposium* 2013.
4. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 2013; 8(2): 102–109. doi: 10.1159/000351193.
5. Eortc.org [homepage on the Internet]. EORTC – The future of cancer therapy. Available from: <http://www.eortc.org/news/eortc-study-shows-radiotherapy-and-surgery-provide-excellent-regional-control-breast-cancer-pat>.
6. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(4): 297–305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4.

Nový diagnostický kit!!!

CE-IVD diagnostická souprava pro detekci 3 polymorfismů TPMT na bázi RT-PCR

Výrobce: **YBUX s.r.o.**

<http://tpmt.ybux.eu>

Projekt byl realizován za finanční podpory z prostředků státního rozpočtu prostřednictvím Ministerstva průmyslu a obchodu.



Zajímavé případy z nutriční péče v onkologii

Krčmová L.^{1,2}, Maňásek V.^{1,3}, Pazdrová G.^{1,4}, Holečková P.^{1,5}, Šachlová M.^{1,6}, Tomíška M.^{1,7}, Beneš P.^{1,8}

¹ Pracovní skupina nutriční péče v onkologii

² Úsek léčebné výživy, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a. s.

⁴ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁶ Gastroenterologické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁷ Interní onkologická a hematologická klinika LF MU a FN Brno

⁸ Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha



Kazuistika č. 6

Osmatřicetiletá žena trpěla po mnoho měsíců měnlivými potížemi, únavou a nechutenstvím, včetně změny vnímání vůně a chuti jídla. Příčinu spatřovala v nezdravém životním stylu a hledala radu u lékaře. Na jeho doporučení vyloučila ze stravy živočišné bílkoviny (maso, mléko a mléčné výrobky), dále cukr, sůl a ovoce se zeleninou, které nerostou v našich zeměpisných podmínkách. Základem jejího jídelníčku byly obilninové kaše. Až zhoršování stavu i po třech měsících diety a objevení se zvětšených krčních uzlin ji přivedlo k lékaři a posléze k diagnóze karcinomu nosohltanu. Během jednoho roku váhově klesla z výchozích 56 kg na 38 kg. Byla již unavená tak, že většinu dne trávila na lůžku. V tomto stavu byla přijata k paliativní chemoterapii za hospitalizace.

Nutričně-metabolický pohled

Z kvantitativní analýzy jídelníčku doporučeného lékařem vyplynulo, že dlouhodobě pokrýval jen 45 % kalorických a 33 % bílkovinných potřeb pacientky. To v kombinaci s anorexií a maligní zá-

kladní diagnózou vedlo ke ztrátě váhy (18 kg během jednoho roku zde představuje téměř 1/3 obvyklé tělesné hmotnosti), která ohrožovala život nemocné sama o sobě.

Ze spektra nutričních intervencí se na prvním místě nabízí návrat k běžné potravě a energií i bílkovinami bohaté dietě. Je třeba počítat s obtížnější tolerancí stravy v trávicím traktu uvyklém na restriktivní dietu. K doplnění se nabízí sipping tekutých dietetik. Eventuální enterální výživa nosní sondou je zde nerealizovatelná pro lokalizaci nádoru. Uvažovat lze případně o doplňkové parenterální výživě. Pozor, pacientka splňuje kritéria pro riziko tzv. refeeding syndromu s odpovídajícími opatřeními, viz Kazuistika č. 3 z našeho seriálu (Klin Onkol 2013; 26(5): 365).

Návrh řešení

Po opakované edukaci nutričním terapeutem pacientka přistoupila na změny ve svém stravovacím plánu a začala jíst kuřecí maso, později i ryby, máslo, mléko a smetanu jako součást pokrmů, čímž pokryla stravou cca 65 % potřeby ener-



Lenka Krčmová

Úsek léčebné výživy
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: lenka.krcmova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 3. 2014

gie a bílkovin. Zbytek byl doplněn sippingem tekutých nutričních přípravků s vyšším obsahem bílkovin a vlákninou. K léčbě byl přidán Thiamin 100 mg denně p.o. na cca dva týdny a byly monitorovány hladiny draslíku, hořčíku a fosfátu během realimentace. Za takto pečlivé nutriční monitorace a intervence se nemocné podařilo absolvovat paliativní léčebný program.

Závěrem seriálu nutričních kazuistik bychom čtenářům rádi jménem všech autorů poděkovali za jejich pozornost. Věříme, že odborná nutriční péče – nepodceněná, ale také nepřeceněná – najde postupně své místo v komplexní péči o naše nemocné.

Oncology in Images

Massive Cutaneous Metastasis of a Renal Cell Carcinoma

Rovere R. K.¹, Lima A. S.²

¹ Oncology Unit, San Antonio Hospital, Blumeau, Santa Catarina, Brazil

² Private practice, Brusque, Santa Catarina, Brazil

We present a case of a previously healthy 60-year-old countryside woman, who has developed a swiftly growing, erythematous to violaceous lobulated mass with hyperkeratotic surface on the left forehead within the past few weeks (Fig. 1–3). A few days later, she presented with macroscopic haematuria and left flank pain. After being admitted to our oncologic unit, she was submitted to a brain, thorax and abdomen/pelvis CT scan, which revealed a huge mass on the left kidney, as well as multiple bone, lung and lymph

node metastasis. She underwent lesion biopsy which was histologically classified as clear cell carcinoma (Fig. 4), consistent with poor prognosis primary kidney cancer according to the MSKCC criteria. The patient was indicated to commence mTOR inhibitor treatment but soon she developed a rapidly progressive disease with overall health status deterioration and the treatment strategy was converted to best supportive care. The patient succumbed to the disease in less than five days after the diagnosis was established.



Rodrigo Kraft Rovere, MD
Oncology Unit
Santo Antonio Hospital
Rua Itajai 545
Blumenau, Santa Catarina
CEP 89050100 Brazil
e-mail: rodrigorovere@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 19. 2. 2014



Fig. 1. Erythematous-violaceous lobulate mass on the left forehead.



Fig. 2. Erythematous-violaceous lobulate mass on the left forehead.



Fig. 3. Erythematous-violaceous lobulate mass on the left forehead.

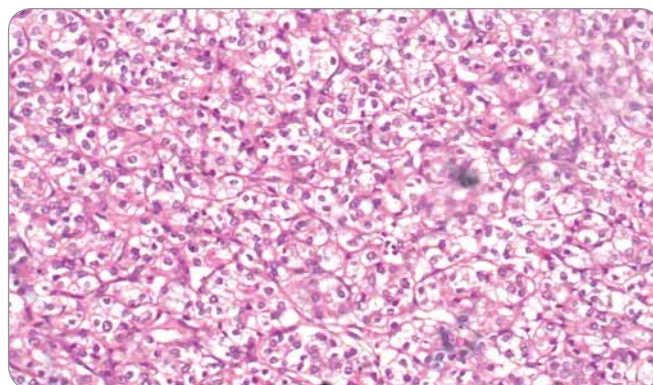


Fig. 4. Metastatic clear cell cancer.

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- Původní práce
- Přehled
- Kazuistika

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce publikované v roce 2014.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Klinická onkologie 1/2015.

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

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

Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

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

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

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

Partner:

AstraZeneca 



GIST? Glivec!

Zkrácená informace

GLIVEC® 100 mg potahované tablety, GLIVEC® 400 mg potahované tablety

Složení: Léčivá látka: Imatinib mesilas 100 mg nebo 400 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Glivec je indikován k léčbě: Dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukémií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby. Dospělých a dětských pacientů s Ph+ CML s chronickou fází onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem-alfa, nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění nebo v blastické krizi. Dospělých a *dětských* pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukémií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií. Dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie. Dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným se změnou genu receptoru pro růstový faktor krevních destiček (PDGFR). Dospělých pacientů se syndromem pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukémií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFRα. Dospělých pacientů s Kit (CD 117) pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními stromálními nádory zažívacího traktu (GIST). Dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit (CD117)-pozitivního GIST nádoru v adjuvantním podání. Dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí operace. **Dávkování:** Léčbu může zahájit pouze lékař specialista se zkušeností s léčbou hematologických malignit a sarkomů. Předepsaná dávka se podává perorálně s jídlem a zapíjí se sklenicí vody. Dávky 400 mg nebo 600 mg by měly být podávány jednou denně, dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně. **Dávkování u CML u dospělých:** Doporučená dávka Glivecu je pro pacienty v chronické fázi CML 400 mg/den. U pacientů s akcelerovanou fází nebo v blastické krizi je doporučená dávka 600 mg/den. Dávku lze zvýšit na 600 mg nebo 800 mg denně u pacientů v chronické fázi onemocnění, na 800 mg denně (400 mg 2x denně) u pacientů s akcelerovanou fází onemocnění nebo v blastické krizi za následujících okolností: při progresi onemocnění; pokud nebylo dosaženo: uspokojivé hematologické odpovědi po 3 měsících léčby, nebo cytogenetické odpovědi po 12 měsících léčby; nebo při ztrátě dříve dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. **Dávkování u CML u dětí:** Dávkování u dětí je v mg na m² tělesného povrchu (mg/m²). U dětí s chronickou fází CML nebo s pokročilou fází CML se doporučuje dávkování 340 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). Podávání léku je možné jednou denně nebo rozděleně do dvou dávek. U dětí je možno uvažovat o vzestupu denní dávky na 570 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). **Dávkování u Ph+ ALL u dospělých pacientů:** Doporučená denní dávka Glivecu je 600 mg/den. ***Dávkování u Ph+ ALL u dětí:** Dávkování u dětí je v mg na m² tělesného povrchu (mg/m²). Doporučuje se denní dávka 340 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 600 mg). **Dávkování u MDS/MPD:** Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den. **Dávkování u HES/CEL:** Doporučená denní dávka Glivecu je 100 mg/den. **Dávkování u GIST:** Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den. **Dávkování u DFSP:** Doporučená denní dávka Glivecu je 800 mg/den. Úprava dávkování nebo přerušování léčby je vyžadováno při výskytu závažných nežádoucích účinků. Viz úplná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Pro možnost závažné retence tekutin se doporučuje pravidelně sledovat hmotnost pacientů. Pravidelně je nutné provádět kompletní vyšetření krevního obrazu. Opatrnost je nutná u pacientů se zhoršenou funkcí jater. Při léčbě imatinibem se vyskytly případy jaterního poškození, kontrola jaterní funkce je nezbytná. Byly hlášeny klinické případy hypotyreózy u pacientů, kterým byla provedena tyreoidektomie a kteří byli substitučně léčeni levotyroxinem. U těchto pacientů je třeba důkladně kontrolovat hladiny TSH. Pacienti se srdečním onemocněním, s rizikovými faktory, příznaky nebo projevy srdečního selhání a s renálním selháním by měli být pečlivě sledováni. U pacientů s hypereozinofilním syndromem (HES) s okultní infiltrací HES buněk do myokardu byly ojedinělé případy kardiogenního šoku či dysfunkce levé komory spojeny s degranulací HES buněk po zahájení léčby. Pacientům s renální nedostatečností by se měla podávat minimální úvodní dávka. Pacienti se závažnou renální nedostatečností by měli být léčeni s opatrností. Pokud není dávka imatinibu tolerována, může být snížena. Glivec lze v těhotenství použít pouze pokud je to nezbytně nutné. Přípravek by neměl užívat kojící matky. U dětí a jedinců v prepubertálním věku užívajících imatinib byly hlášeny případy retardace růstu, proto je doporučené pečlivě sledování růstu dětí léčených imatinibem. Při řízení nebo obsluze strojů se doporučuje zvýšená opatrnost. Viz úplná informace o přípravku. **Interakce:** Při podávání látek zvyšujících koncentraci imatinibu v plazmě - CYP3A4 inhibitorů (*inhibitory proteáz jako je indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir,* azolová antimykotika zahrnující ketokonazol, itraconazol, *posakonazol, vorikonazol,* některé makrolidy jako je erythromycin, klarithromycin a *telithromycin*) je nutná opatrnost. Některé látky mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě – CYP3A4 induktoři (dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon, třezalka tečkovaná) a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Při podávání Glivecu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem (cyklosporin, pimozid, *takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel (winfarin*) se doporučuje opatrnost, protože může zvyšovat jejich plazmatickou koncentraci. Podobná opatrnost se doporučuje i při podávání spolu se substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem a s CYP2D9 (warfarin) a jiné deriváty kumarinu). Obezťte se, aby měla být uplatněna při současném podávání paracetamolu, zejména při podávání vyšších dávek. Viz úplná informace o přípravku. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: neutropenie, trombocytopenie, anémie, bolesti hlavy, nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolesti břicha, periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka, svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletální bolesti včetně myalgie, artralgie, bolesti kostí, zadržování tekutin a edémy, únava, zvýšení hmotnosti. Časté: pancytopenie, febrilní neutropenie, anorexie, nespavost, závrať, parestezie, porucha chutě, hypestezie, otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění, zrudnutí, krvácení, dušnost, krvácení z nosu, kašel, nadýmání, rozptýlení břicha, gastro-ezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida, zvýšení jaterních enzymů, pruritus, otok obličeje, suchá pleť, erytém, alopecie, noční pocení, reakce fotosenzitivní, otoky kloubů, slabost, pyrexie, anasarka, mrazení, ztuhlost, snížení hmotnosti. Další informace - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Glivec 100 mg potahované tablety: 60 tbl., reg.č. EU/1/01/198/008 Glivec 400 mg potahované tablety: 30 tbl., reg.č. EU/1/01/198/010. Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtete si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Potahované tablety: Datum registrace/prodloužení registrace: 11. 11. 2003/07. 11. 2006. Datum poslední revize textu SPC: 24. 10. 2013. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham, RH125AB, Velká Británie. Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

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



Novartis s. r. o., Pharma

Gemini, budova B; Na Pankrázi 1724/129; 140 00 Praha 4
www.novartis.com; tel.: 225 775 111; fax: 225 775 222;



Molekulární cíl. Přínos pro člověka.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

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

Širší redakční rada

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

doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville

prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Brno

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, 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 2014

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: simona.novakova@ambitmedia.cz.

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

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2014 činí 540 Kč (22 eur).

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

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Blanka Turínová, e-mail: blanka.turinova@ambitmedia.cz, tel.: 722 903 233.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na mail klinickaonkologie@mou.cz

Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 4. 2014.



150 Years
Science For A
Better Life

**STIVARGA® v léčbě metastatického
kolorektálního karcinomu (mCRC):**

Rozšiřuje léčbu. Prodlužuje přežití.

■ Medián celkového přežití:

STIVARGA® 6,4 měsíců vs. placebo 5,0 měsíců;
HR = 0,77; 95% CI = 0,64–0,94; p = 0,0052

Indikace: Přípravek Stivarga® je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby nebo kteří nejsou vhodnými pro dostupné typy léčby. Tyto typy léčby zahrnují chemoterapii na bázi fluoropyrimidinů, anti-VEGF léčbu a anti-EGFR léčbu.

Stivarga®
(regorafenib) tablets

Zkrácený souhrn údajů o přípravku:

Název léčivého přípravku: Stivarga 40 mg potahované tablety. **Složení:** 40 mg regorafenibu v jedné tabletě. **Schválené indikace:** Léčba dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby nebo kteří nejsou vhodnými pro dostupné typy léčby. Tyto typy léčby zahrnují chemoterapii na bázi fluoropyrimidinů, antiVEGF léčbu a antiEGFR léčbu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **Klinicky významná varování a upozornění pro použití:** Doporučuje se provádět: vyšetření krevního obrazu a koagulačních parametrů hlavně u pacientů se stavy predisponujícími ke krvácení a u těch, kteří jsou léčeni léky, které zvyšují riziko krvácení, vyšetření jaterních funkcí a měření krevního tlaku před zahájením a po dobu léčby a pečlivě monitorovat celkovou bezpečnost u pacientů s mírným nebo středně závažným zhoršením jaterních testů, léčit případnou hypertenzi a v případě hypertenzní krize léčbu přípravkem Stivarga vysadit, sledovat pacienty s anamnézou ischemické choroby srdeční s ohledem na klinické známky a příznaky ischemie myokardu. U pacientů, u kterých se vyvine syndrom reverzibilní zadní encefalopatie (PRES) je doporučeno ukončit léčbu přípravkem Stivarga a provádět kontrolu hypertenze a podpůrnou léčbu dalších příznaků. V případě dermatologické toxicity, hypertenze, krvácení, srdeční ischemie/infarktu, GIT perforace a píštěle, trvalých nebo recidivujících významných abnormalit biochemických a metabolických laboratorních vyšetření nebo před závažným chirurgickým výkonem zvážit přerušování léčby (trvalé či přechodné). Jedna denní dávka 160 mg obsahuje 2,427 mmol (nebo 558 mg) sodíku a 1,68 mg lecitinu (odvozeného ze sóji). **Klinicky významné nežádoucí příhody:** Nejzávažnějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem Stivarga jsou závažné poškození jater, krvácení a gastrointestinální perforace. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou astenie/únava, snížení chuti k jídlu a příjmu potravy, kožní reakce ruka-noha, průjem, úbytek tělesné hmotnosti, infekce, hypertenze a dysfonie. Podrobnější informace naleznete

v SPC přípravku Stivarga. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4, UGT1A9 a induktory CYP3A4, substráty UGT1A1 a UGT1A9, BCRP, P-glykoprotein, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, antibiotika a látky sekvstrující žlučové kyseliny. **Dostupné lékové formy:** Tablety s 40 mg regorafenibu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 160 mg 1 x denně po dobu 3 týdnů s následujícím 1týdenním obdobím bez léčby. Tablety regorafenibu by se měly polykat celé a zapíjet vodou po lehkém jídle, které neobsahuje více než 30 % tuku. Případné úpravy dávky se mají provádět v krocích po 40 mg (jedna tableta) podle individuální bezpečnosti a tolerance. **Klinicky významná možnost vzniku závislosti na léku:** Není známa. **Odkaz na speciální skupiny pacientů:** Přípravek Stivarga lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud to je nezbytně nutné a po pečlivém zvážení přínosů pro matku a rizika pro plod, během léčby nekojit. Pro použití přípravku Stivarga u pediatrické populace v indikaci metastazujícího kolorektálního karcinomu nejsou relevantní důvody. Přípravek Stivarga není doporučen u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). U pacientů s Gilbertovým syndromem se může vyskytnout mírná nepřímá (nekonjugovaná) hyperbilirubinémie. Při předepisování pacientům s nádory s genem KRAS mutovaného typu se lékařům doporučuje pečlivě vyhodnocovat přínosy a rizika. **Iměno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin Německo. **Registrační číslo:** EU/1/13/858/001-002. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Lahvičku uchovávejte dobře uzavřenou a vysoušedlo ponechte v lahvičce. **Poslední revize SPC:** srpen 2013. **Další informace získáte na adrese:** Bayer, s. r. o., Siemsova 2717/4, 155 80 Praha 5, tel.: 266 101 111, fax: 266 101 957, www.bayer.cz. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

U pacientek s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu

AFINITOR[®] (everolimusum) tablety

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

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



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

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

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

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

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

¹ Afinitor, souhrn údajů o přípravku, 11/2013

CZ1403191385/03/2014