

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Prognostické a prediktivní faktory u adenokarcinomu pankreatu

Expres ABC transportérů Pgp, MRPI a MRP3 u maligních a benigních změn vaječníků

Malignant Mesothelioma of the Tunica Vaginalis Testis. A Clinicopathologic Analysis of Two Cases with a Review of the Literature



Léčba pacientů s NSCLC ve 2. linii¹



...čas na život



1. trojitý inhibitor angiokinázy registrovaný pro léčbu druhé linie plicního adenokarcinomu¹

Celkové přežití (OS) delší než 1 rok^{1,2}

- 12,6 měsíců Vargatef® v kombinaci s docetaxelem vs. 10,3 měsíců monoterapie docetaxelem u pacientů s adenokarcinomem (medián OS)^{1,2}

Zvladatelné nežádoucí účinky a udržení kvality života na úrovni srovnatelné s monoterapií docetaxelem^{1,2}

NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

Reference: 1. SPC Vargatef®, datum revize textu 1/2016. 2. Reck M et al. Lancet Oncol. 2014;15:143-155.

Zkrácená informace o přípravku Vargatef®: **Složení:** Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 100/150 mg (ve formě nintedanibi esilas). **Indikace:** Přípravek Vargatef je v kombinaci s docetaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii první linie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka nintedanibu je 200 mg dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin v den 2 až 21 standardního 21denního cyklu léčby docetaxelem. Doporučená maximální denní dávka 400 mg nesmí být překročena. Tobolky přípravku Vargatef musí být užívány perorálně, pokud možno s jídlem, spolknuty celé s vodou, nesmějí se žvýkat ani drtit. Pacienti mohou pokračovat v léčbě nintedanibem po ukončení docetaxelu tak dlouho, dokud lze pozorovat přínos léčby, nebo do doby, kdy se objeví nepřijatelná toxicita. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nintedanib, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Průjem, který byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem, je třeba při prvních příznacích léčit adekvátní hydratací a léčivými přípravky proti průjmu, např. loperamidem, přičemž může být nutné přerušit léčbu, snížit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Vargatef. Nausea a zvracení byly většinou mírné nebo středně závažné intenzity. U pacientů léčených přípravkem Vargatef v kombinaci s docetaxelem byla pozorována vyšší frekvence neutropenie stupně ≥ 3 dle CTCAE. Během léčby, obzvláště během kombinované léčby s docetaxelem, je třeba sledovat krevní obraz. Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) může zvýšit riziko nežádoucích účinků. Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, ALKP) či bilirubinu bylo ve většině případů reverzibilní. Inhibice VEGFR může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení. U pacientů na chronické nízkodávkové terapii nízkomolekulárními hepariny nebo kyselinou acetylsalicylovou nebyla zjištěna zvýšená frekvence krvácení. Pacienti s aktivními mozgovými metastázami není doporučeno léčit přípravkem Vargatef. U pacientů léčených přípravkem Vargatef existuje zvýšené riziko venózní tromboembolie, včetně hluboké žilní trombózy. Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů po předchozí operaci břicha nebo s nedávnou anamnézou perforace dutých orgánů. Léčbu přípravkem Vargatef je proto možné zahájit nejméně 4 týdny po velkém operačním výkonu. Na základě mechanismu účinku může nintedanib narušit hojení ran. **Interakce:** Potentní induktory P-gp (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat expozici nintedanibu. Při společném podávání s nintedanibem mohou silné inhibitory P-gp (např. ketokonazol nebo erythromycin) zvýšit expozici nintedanibu. Pravděpodobnost lékových interakcí s nintedanibem na základě CYP metabolismu je považována za nízkou. **Nežádoucí účinky:** Velmi častými nežádoucími účinky byly neutropenie, snížená chuť k jídlu, elektrolytová nerovnováha, periferní neuropatie, krvácení, průjem, zvracení, bolest břicha, zvýšení hladin jaterních testů, mukozitida a vyrážka. Častými nežádoucími účinky byly febrilní neutropenie, abscesy, sepse, dehydratace, venózní tromboembolie, hypertenze a hyperbilirubinémie. Podíl pacientů s gastrointestinální perforací byl nízký. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu při teplotě do 25 °C, chránit před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 1/2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Vargatef 100 mg EU/1/14/954/001-003; Vargatef 150 mg EU/1/14/954/004. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o.
Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, www.boehringer-ingelheim.cz

LET'S WORK
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

Boehringer
Ingelheim

O limitech, pokroku, hybridech a sebekontrolě v onkologii

Živé systémy rostou zpravidla podle Gompertzovy křivky. V úvodu lineárně, pak exponenciálně, až se dostanou do fáze stagnace a degenerace, když se namnoží, zanesou odpadem a vyčerpají zdroje. Chcete-li systém oživit a pokračovat, musíte ho naředit či přidat živin, nejlépe obojí. Tak se pěstují i tkáňové kultury a tak se musíme pěstovat i my, pokud nechceme stagnovat a zdegenerovat. Do exponenciální fáze růstu nákladů na onkologickou péči se v různé míře dostáváme v celé naší čtyřpilířové onkologii, tedy diagnostické, operační, radiační i lékové. V této poslední teď nejvíc, ale nejen v ní. V laboratořích exponenciální růst nastartovala molekulární diagnostika, v zobrazovacích metodách třeba PET. I v prosté operační léčbě došlo ke skoku od otevřených operací, ručního řezu a šití přes sofistikované staplery a harmonické či jiné skalpely až k robotickému systému. Nezádá si ani radiační onkologie od stálého vylepšování metod terapie fotonovým zářením až po uměle šroubované ceny radioterapie protonové. A hitem posledních let je protinádorová medikamentózní léčba cílená, marketingově zvaná biologická a ještě marketingověji imunologická s ohledem na dílčí cílení některých imunoregulačních molekul. V principu se bavíme o nárůstech z tisícovek přes statisíce na miliony korun pro jeden případ, sumaci léčby kombinované ani nepočítaje. Cenové relace už dávno neodpovídají množství a přínosu vynaložené lidské práce. V nejhorším případě už netřeba postup ani promýšlet, indikace mají lékaři v seznamech plátců vytvářených na základě dodaných firemních podkladů a v letácích nebo reklamách odborných časopisů. Tento svět exponenciálního růstu je poměrně lineární mentálně, lze ho algoritmizovat a vynechat i expertní týmy, což se leckde činí. Dobrý algoritmus vlastně šetří čas, zaujme i laika jednoduchostí, postupně ušetří i lékaře, kteří stejně v nezbytných

provozech stárnou a chybějí a uchylují se jako i mladí raději do provozů zbytných. To vše je sice pokrok, ale je třeba ho nějak zaplatit. Správný lékař na to nemyslí, má své poslání hájit blaho pacienta postupem založeným na nejmodernějších vědeckých poznatcích, místy i lehce nevědeckých, ale zavedených. Medicína založená na důkazech (*evidence-based medicine*) dodaných z vyspělého světa vítězí a nezdědka se transformuje v medicínu založenou na víře (*confidence-based medicine*), že vše platí tak, jak kdosi kdesi ve světě naměřil a napsal také na domácím dvorku. Ochota k vlastní revizi novinek na vstupu (*check-point*) i výstupu (*outcome*) je nízká a nikdo do ní nenutí. Originální léky časem přecházejí v generika, což by mohlo léčbu zlevňovat, ale přesto celkově ceny inovativních i neinovativních léků stále inovativně rostou, místy už nad rámec výrobní logiky a rozumu. Že v tom nejsme sami v ČR ani v Evropě a není to jen problém nebohaté společnosti, upozornil nedávno Zdravotnický deník v článku Petra Musila s názvem *Ceny léků v USA stále rostou, firmy se politikům vysmívají*. Cituji z něj: *Nefunguje ani grilování v Kongresu USA. Politici nařikají, že veřejné rituální pranýřování šéfů farmafirem s rostoucími cenami léčiv neudělalo zloha nic. „Vlastně to není vůbec nic platné. Poté, co od nás dostanou doslova naloženo, sednou do svých trysek a celou cestu domů se nám smějí,“ stěžoval si listu Financial Times Elijah Cumming, demokratický kongresman z Marylandu.* Tedy což teprve nebohá ČR, kde parlament griluje jen vlažným vzduchem témata spíše podružného významu. Vždyť žádní šéfové farmafirem zde vlastně ani nejsou, jen skupinové vedoucí dealerů. Sjednávat s nimi tzv. cost sharing nebo risk sharing zde bude nanejvýš obtížné, protože jejich kompetence k mozku ani podbřišku cenotvorby nesahají.

Zažil jsem na toto téma vzrušené debaty více potentních západoevropských manažerů onkologie. Vyznačovaly se

zatím spíše frustrací a postupy spíše analytickými než vítěznými. Nicméně platí, že nákladná cílená léčba má smysl pouze tehdy, je-li vysoká pravděpodobnost, že cíle bude dosaženo.

Má být tedy doprovázena prediktivním testem, který pravděpodobnost efektu určí. U několika dřívějších nákladných léků to tak je, u většiny nejnovějších není. Představa, že budeme rádi nakupovat dražší moderní eurožárovky s tím, že jenom každá desátá z nich vskutku svítí, je v běžném světě nepřijatelná, ale ve světě moderních onkologických léků vcelku běžná. Buď je tedy lék dovybaven spolehlivým prediktorem, nebo pak musí dojít pro udržitelnost systému k *risk sharingu* čili sdílení rizika s podílem výrobce na hrazení léčebných nákladů podle procenta neúspěšnosti. Ale ani s oněmi žádoucí prediktivními testy to není tak prosté, jak jsme si dosud mysleli. Platí Murphyho zákon pro ČR, že co se zde může lehce popřídeformovat, to se popřídeformuje, a co se zde deformovat snad ani nedá, to se nakonec také popřídeformuje. Až následně a pracně pak popříreformuje. Tedy vynořil se u nás velmi propracovaný nápad uhradit prediktivní test tak, že zřuzujeme jeho konziliární interpretaci onkologem za stovku korun s cenou komerčně dodávaného multigenového testu za skoro sto tisíc korun do jednoho nového hybridního výkonu, což opatříme novým kódem. Tím ovšem bez ohledu na platnost zákona soutěžit kdejakou komoditu a tlačit na snižování nákladů se soutěžením obloučkem vyhneme a navíc cenu jednoho produktu k radosti výrobce zafixujeme. Historicky poprvé tak spáříme laňku s ježkem, tedy malou hodnotu vlastní práce v bodech s velkou hodnotou firemního produktu v korunách, resp. dolarech. Kdo takovéto vypuštění džina z láhve vymyslel, byl lišák a zase nás všechny v poznání lidských tvůrčích schopností posunul. Poté, co jsme pokorili monarchii, nacismus, socialismus,

kapitalismus i fotovoltaickou energii slunce, pokoříme touto prvotinou takto i náš chaotický systém financování zdravotnictví a onkologie. Nastane nevázaný *gruppensex* aplikovatelný pro spoustu dalších výkonů a produktů. Tento návrh překvapivě zacílil na prognosticky absolutně nejprůběžnější skupinu nemocných v prvním stadiu nemoci, k jejímuž nárůstu pyšně dospíváme úspěšným *screeningovým* programem rakoviny prsu, že takto budou léčebné výsledky nej-

lepší a potažmo nejlevnější. Prediktivní test zde nemá říci, kdy zde výjimečně adjuvantní cytostatickou léčbu podat, ale komu ji nepodávat, aby nebyla podávána univerzálně všem, jak však ve skutečnosti netřeba. Bádejme, zlepšujme, plaťme za inovativní produkty, ale ne metodou absurdních fúzí, které fixují obrovské ceny testů právě pro nejjednodušší onkologické případy pářením s naopak velmi nízkými bodovými hodnotami lékařské práce. I personalizace léčby vyžaduje zdravý rozum

a transparentní pravidla. V prostředí limitovaných kapacit finančních, provozních i mentálních je kýžený pokrok dobrý sluha, ale špatný pán. Zejména má-li podobu vábného zpěvu sirén z mlhy, který i Odysseovy muže přiměl přivázat se k lodi, aby odolali a neskončili na útesech, kam darebně zváni za úžasnými zážitky. Sirény vábné jsou též sirény výstražné.

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Brno

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

SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Odměna pro vítěze: 10 000 Kč

Cíl soutěže:

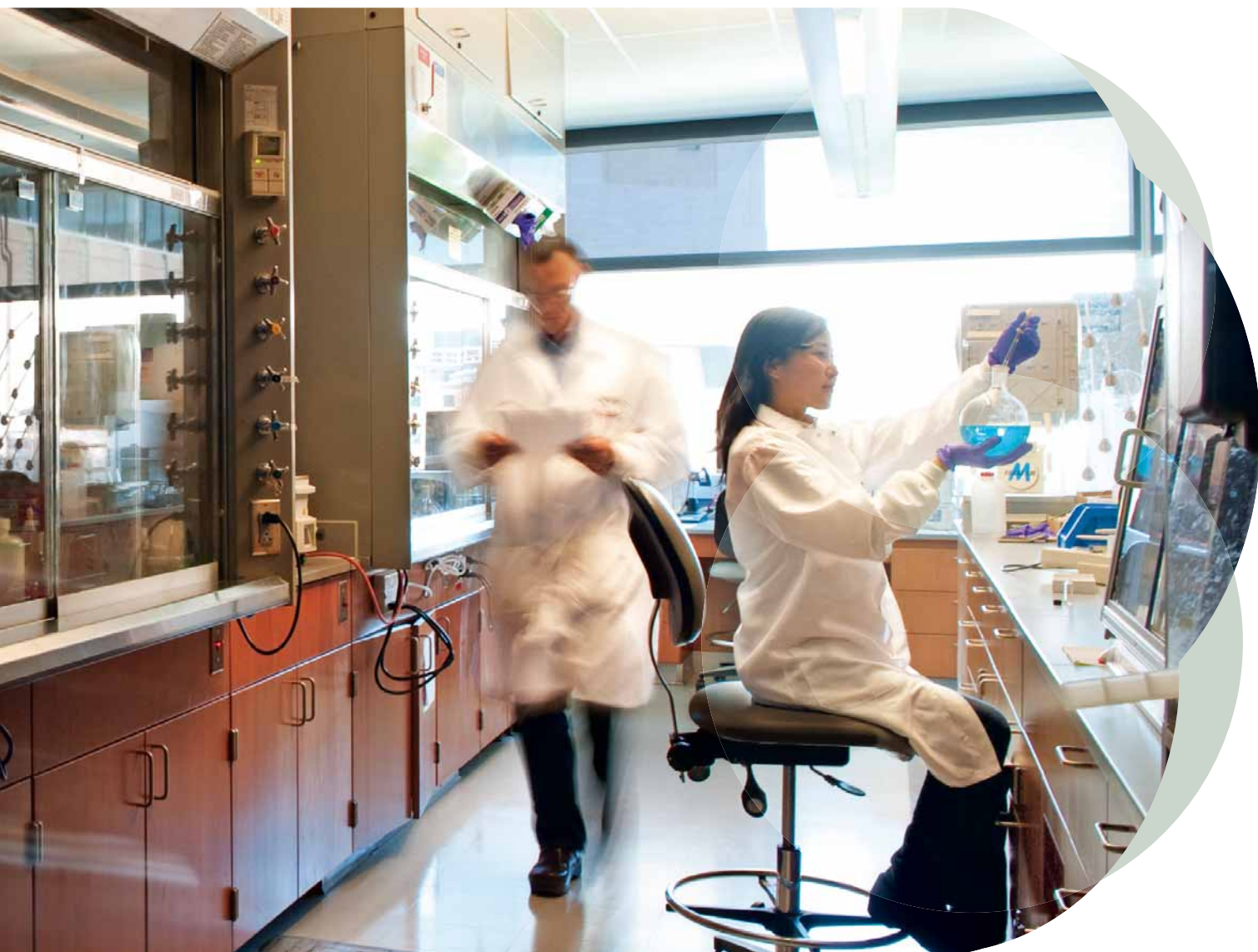
Podpořit renomé a prestiž časopisu Klinická onkologie – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od ledna do prosince 2016.
3. Ve svých článcích zasláných k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise Klinická onkologie (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo www.linkos.cz).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

**KLINICKÁ
ONKOLOGIE**


ambit media®



PŘEV RATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIK AJÍ V LABORATOŘÍCH, **ALE RODÍ SE UŽ V NAŠICH SRDCÍCH.**

Přes 100 let pohání zaměstnance MSD společná touha: vyvíjet léky a vakcíny, které zlepšují miliony lidských životů. S podobnou péčí se věnujeme novým veterinárním přípravkům. Uvědomujeme si však, že je před námi ještě dlouhá cesta, proto klademe důraz na výzkum a vývoj. Stejně úsilí věnujeme zlepšování dostupnosti lékařské péče a spolupráci s těmi, kteří sdílejí naše nadšení pro zdravější svět. Víme, že to zvládneme. Dáváme do toho vše.

Chcete vědět více o našem poslání? Navštivte www.msd.cz



125
YEARS
SINCE 1891



Nový perorální EGFR TKI třetí generace registrovaný pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou mutací T790M receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR).^{1,2,3}

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

TAGRISSE® 40 MG POTAHOVANÉ TABLETY TAGRISSE® 80 MG POTAHOVANÉ TABLETY

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. **Složení a léková forma:** jedna potahovaná tableta obsahuje osimertinibum 40 mg (jako osimertinibi mesilas) nebo osimertinibum 80 mg (jako osimertinibi mesilas). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 80 mg osimertinibu jednou denně. Je možné upravit dávkování z důvodu toxicity: přerušení dávkování a/nebo snížení dávky na 40 mg osimertinibu jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku TAGRISSE nebyla stanovena u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Přípravek TAGRISSE se užívá perorálně. **Indikace:** Přípravek TAGRISSE je indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou mutací T790M receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Třezalka:** Tečkovaná se nesmí užívat souběžně s přípravkem TAGRISSE. **Zvláštní upozornění:** **Hodnocení stavu mutace:** Při zvažování použití přípravku TAGRISSE je důležité stanovit přítomnost mutace T790M EGFR s použitím DNA získané ze vzorku nádorové tkáně nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) ze vzorku plazmy. **Intersticiální plicní nemoci (ILD):** U pacientů s akutními projevy a/nebo nevysvětlitelným zhoršováním respiračních symptomů (např. dušnost, kašel a horečka) je nutné přerušit podávání přípravku TAGRISSE na dobu do vyšetření symptomů. Při potvrzení diagnózy ILD je nutné přípravek TAGRISSE trvale vysadit. **Prodloužení QTc intervalu:** Přípravek TAGRISSE se nemá používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. U pacientů s městnavým srdečním selháním, abnormalitami elektrolytů nebo užívajících léčivé přípravky prodlužující QTc interval je nutné provádět pravidelné monitorování EKG a elektrolytů. Při prodloužení QTc intervalu nad 500 ms u nejméně 2 separátních měření EKG se má přípravek vysadit a znovu nasadit v souladu s doporučenou úpravou dávkování. Přípravek TAGRISSE se má trvale vysadit u pacientů, u kterých dojde k prodloužení QTc intervalu v kombinaci s kteroukoli následující komplikací: Torsades de Pointes, polymorfni komorová tachykardie, známky/příznaky závažné arytmie. **Schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek TAGRISSE nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 pravděpodobně neovlivňují expozici osimertinibu. Silné induktry CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin a karbamazepin) mohou snižovat plazmatické koncentrace osimertinibu, proto by jejich podávání souběžně s přípravkem TAGRISSE mělo být vyloučeno. Středně silné induktry CYP3A4 (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) mohou též snižovat expozici osimertinibu a mají se používat s opatrností nebo zcela vyloučit. Látky, které modifikují žaludeční pH, mohou být souběžně podávány s přípravkem TAGRISSE bez jakýchkoli omezení. Osimertinib je in vitro kompetitivním inhibitorem transportéru BCRP a může zvýšit expozici substrátů BCRP. Pacienti užívající souběžně léčiva s chováním v organismu závislým na BCRP a s úzkým terapeutickým indexem, mají být pečlivě monitorováni na známky změněné tolerance souběžné léčby. Riziko snížení expozice hormonálními antikoncepčními látkami nelze vyloučit. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. Ženy i muži mají být poučeni, aby používali účinnou antikoncepci v předepsaném období po ukončení léčby. Přípravek TAGRISSE se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné. Kojení má být po dobu léčby přípravkem TAGRISSE přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Většina nežádoucích účinků byla intenzity stupně 1 nebo 2. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a vyrážka. Další hlášené nežádoucí účinky: stomatitida, suchá kůže, paronychie, pruritus a intersticiální plicní nemoc. Laboratorní vyšetření prokázala (bez hlášení nežádoucích příhod) snížení počtu trombocytů, snížení počtu leukocytů a snížení počtu neutrofilů. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, Gärtnarvägen, SE-151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační číslo:** EU/1/16/1086/001-002 **Datum revize textu SPC:** 8. 7. 2016 **Referenční číslo dokumentu:** 08072016

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a přípravek zatím není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte souhrn údajů o přípravku, který naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, Jinonice, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

© AstraZeneca 2016. Registrovaná ochranná známka TAGRISSE je majetkem AstraZeneca plc.

Reference: 1. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014; 4:1046-1061. 2. SPC přípravku TAGRISSE 80 mg potahované tablety, TAGRISSE 40 mg potahované tablety, datum revize textu: 8. 7. 2016. 3. EMA (TAGRISSE authorisation details): dostupné z http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004124/human_med_001961.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, navštíveno 30. 8. 2016.

Obsah | Contents

Editorial

O limitech, pokroku, hybridech a sebekontrolé v onkologii	323
--	------------

PŘEHLEDY | REVIEWS

Glycin-<i>N</i>-methyltransferáza a nádorová onemocnění prostaty	331
---	------------

Glycine-*N*-methyltransferase and Malignant Diseases of the Prostate
Heger Z., Eckschlager T., Stiborová M., Adam V.

Prognostické a prediktivní faktory u adenokarcinomu pankreatu	336
--	------------

Prognostic and Predictive Factors for Pancreatic Adenocarcinoma
Karásek P., Hermanová M.

Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu – doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom	342
---	------------

Treatment of Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma – Recommendations of the Czech Hodgkin Lymphoma Study Group
Móciková H., Marková J., Gahérová L., Král Z., Sýkorová A., Belada D., Procházka V., Martínková L., Papajík T., Kozák T.

Význam signálnej dráhy MITF pri regulácii proliferácie a invazivity malígneho melanómu	347
---	------------

The Importance of MITF Signaling Pathway in the Regulation of Proliferation and Invasiveness of Malignant Melanoma
Urban P., Rabajdová M., Veliká B., Špaková I., Bolerázka B., Mareková M.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

The Impact of High Protein Nutritional Support on Clinical Outcomes and Treatment Costs of Patients with Colorectal Cancer	351
---	------------

Vliv nutriční podpory s vysokým obsahem bílkovin na výsledky léčby a náklady u pacientů s kolorektálním karcinomem
Manasek V., Bezdek K., Foltys A., Klos K., Smitka J., Smehlik D.

Expres ABC transportérů Pgp, MRP1 a MRP3 u maligních a benigních změn vaječníků	358
--	------------

Expression of ATP-binding Cassette Proteins Pgp, MRP1, and MRP3 in Malignant and Benign Ovarian Lesions
Sedláková I., Laco J., Tošner J., Špaček J.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Kombinovaná léčba recidivujícího maligního schwannomu	364
--	------------

Multimodal Therapy of Recurrent Malignant Schwannoma
Kalita O., Čwierka K., Vrána D., Vaverka M., Tučková L., Megová M.

Malignant Mesothelioma of the Tunica Vaginalis Testis. A Clinicopathologic Analysis of Two Cases with a Review of the Literature	369
---	------------

Malígní mezotelióm tunica vaginalis testis.
Klinicko-patologická analýza dvoch prípadov s prehľadom literatúry
Mrínaková B., Kajo K., Ondrusová M., Simo J., Ondrus D.

SDĚLENÍ | COMMUNICATIONS

**Hypertermická izolovaná perfuze končetin v kombinaci s tasonerminem –
technika monitorování úniku perfuzátu** 375

Hyperthermic Isolated Limb Perfusion Combined with Tasonermin – a Perfusion Leakage Monitoring Technique
Trnka J., Špaček M., Šírová V., Mitáš P., Hodková G., Kubinyi J., Špunda R., Lindner J.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

**Everolimus v léčbě neuroendokrinních nádorů plicního a gastrointestinálního původu –
výsledky studie RADIANT-4** 380

Bencsiková B.

Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou 383

Díl 5 – Hyperkalemie. Indikace umělé výživy. Kazuistika 5
Kohout P.

Společnost SANDOZ/EBEWE získala cenu za přínos k bezpečnému nakládání s léky 389

Srbová E.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE 391

DOPISY REDAKCI | LETTERS TO THE EDITOR

Sentinel Lymph Node in Thin and Thick Melanoma 393

Roncati L., Pisciolli F., Pusioli T.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech 396

Melanom plosky nohy
Fait V., Zapletal O.

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



Imunoonkologie mění vyhlídky v léčbě nádorů

OPDIVO[®] (nivolumab)

Opdivo významně prodlužuje život:



pacientům s pokročilým maligním melanomem bez mutace BRAF^{1,2,4}



předléčeným pacientům s pokročilým NSCLC^{3,4,5}



předléčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem^{4,6}

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

Kvalitativní a kvantitativní složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:*** Melanom: v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Nematobuněčný karcinom plic (NSCLC): k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom: jako monoterapie k léčbě pokročilého renálního karcinomu po předchozí terapii u dospělých. **Dávkování:** V monoterapii: dávka 3 mg/kg podávaná i.v. infuzí po dobu 60 minut každé dva týdny; v kombinaci s ipilimumabem: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí po dobu 60 minut s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí po dobu 90 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek, v další fázi nivolumab i.v. infuzí po dobu 60 minut každé 2 týdny. Léčba má vždy pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. **Způsob podání:** Pouze k intravenóznímu podání, jako intravenózní infuze po dobu 60 minut.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:*** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, není tedy metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků.

Těhotenství a kojení: Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem. **Nežádoucí účinky:*** Velmi časté: únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, snížená chuť k jídlu, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, horečka, a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odklápěcím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** květen 2016.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1. Weber, J.S. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 375–84.

2. Robert, C. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015;372:320-30.

3. Brahmer, J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35.

4. Opdivo® Souhrn údajů o přípravku, 2016

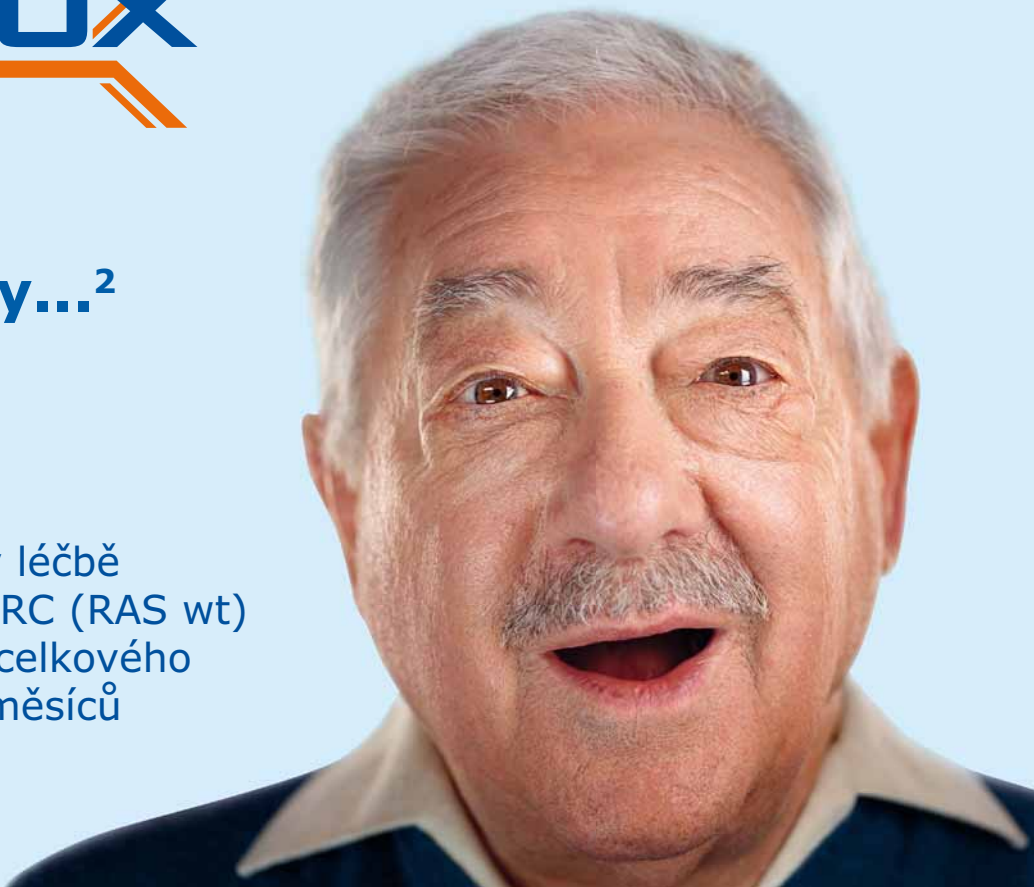
5. Borghaei H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.

6. Motzer, J.R. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373:1803-1813

Léčba, která jde do hloubky...²

... prodlužuje přežití^{1,2,3}

Erbitux® jako jediný v léčbě 1. linie pacientů s mCRC (RAS wt) prokázal prodloužení celkového přežití o více než 32 měsíců s FOLFOX i FOLFIRI ve studiích fáze III^{2,3}



Reference

1. SPC přípravku Erbitux®
2. Stintzing S, et al. ESMO 2014 (Abstract No. LBA11), aktualizovaná data prezentovaná na kongresu
3. Lenz H-J, et al. ESMO 2014 (Abstract No. 5010), aktualizovaná data prezentovaná na kongresu

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok

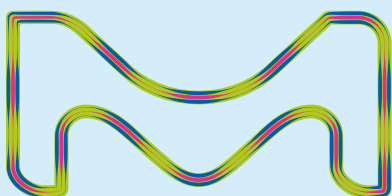
Zkrácená informace o přípravku

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 kolorektálního karcinomu. **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 20ml 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, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

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



MERCK

Glycin-*N*-metyltransferáza a nádorová onemocnění prostaty

Glycine-*N*-methyltransferase and Malignant Diseases of the Prostate

Heger Z.^{1,2}, Eckschlager T.³, Stiborová M.⁴, Adam V.^{1,2}

¹ Ústav chemie a biochemie, Agronomická fakulta Mendelovy univerzity v Brně

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, VUT v Brně

³ Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

⁴ Katedra biochemie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze

Souhrn

Východiska: Nádory prostaty (prostate cancer – PC) tvoří heterogenní skupinu onemocnění s vysokou mírou prevalence, jenž v populaci západních zemí neustále stoupá. Od roku 1980 je pro sledování stavu nádorového onemocnění prostaty používáno stanovení prostatického specifického antigenu (PSA) v krevním séru následované dalšími diagnostickými postupy. Avšak relativní spolehlivost těchto vyšetření je vykoupena nepříjemným, invazivním poškozením tkáně. Proto se neustále hledají molekuly, které by mohly tyto stresové situace eliminovat a zvýšit tak záchyt PC nebo dokonce poskytnout informace o vývoji a průběhu onemocnění. V nynější době ukazují metabolické a genomické studie, že některé biomolekuly mohou být využity pro zlepšení diagnosticko-prognostických možností a/nebo mohou být dokonce vhodným cílem pro vývoj nových terapeutických modalit. Jednou z těchto biomolekul je enzym glycin-*N*-metyltransferáza (GNMT), jenž hraje důležitou roli v biochemické konverzi glycinu na sarkosin. Souvislost této molekuly, ale také stejnojmenného genu, který ji kóduje (*GNMT*), s PC byla prokázána na několika úrovních a lze ji tak považovat za jeden ze slibných cílů pro návrh nových diagnosticko-prognostických přístupů. **Cíl:** Cílem práce je popsat fyziologickou roli a dále sumarizovat propojení mezi GNMT a PC, a to jak na úrovni genové struktury, genové exprese tohoto enzymu, tak na úrovni metabolismu, který GNMT katalyzuje, čímž řídí nejen metylační status buňky, ale také metabolismus kyseliny listové či methioninu. V neposlední řadě je též diskutována důležitost metylačních procesů v buňkách a souvislost mezi jejich aberacemi a rozvojem PC.

Klíčová slova

glycin – kyselina listová – metabolismus – metylace – sarkosin

Summary

Background: Prostate cancer (PC) constitutes a heterogeneous group of diseases with high prevalence rates that are still increasing, particularly in western countries. Since 1980, prostate specific antigen (PSA) and other diagnostic approaches have been used for PC screening; however, some of these approaches are often deemed painful and cause invasive damage of tissue. Therefore, molecular approaches to PC diagnosis are attracting increasing attention, potentially providing patients with less stressful situations and providing better diagnoses and even prognostic information. Recent metabolomic and genomic studies have suggested that biomolecules can be used as diagnostic or prognostic markers or as targets for the development of novel therapeutic modalities. One of these molecules is glycine-*N*-methyltransferase (GNMT), an enzyme that plays a pivotal role in the biochemical conversion of glycine to sarcosine. The link between this molecule (encoded by homonymous gene – *GNMT*) and PC has been confirmed at several levels, and thus GNMT can be considered a promising target for the development of advanced diagnostic and/or prognostic approaches. **Aim:** The aim of this study was to analyse the physiological role of GNMT and to examine in greater detail its connection with PC at different levels, including gene structure, gene expression, and metabolism, in which GNMT plays an important role, not only in controlling the methylation status of cells, but also the metabolism of folic acid and methionine. Last but not least, we discuss the importance of cellular methylation processes and the link between their aberrations and PC development.

Key words

glycine – folic acid – metabolism – methylation – sarcosine

Tato práce byla podpořena GA ČR 16-18917S, Ligou proti rakovině Praha (projekt 2022015) a MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

This work was supported by GA CR 16-18917S, League against Cancer Prague (project 2022015) and Czech Ministry of Health – RVO, UH Motol 00064203.

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 recommendation for biomedical papers.



prof. RNDr. Vojtěch Adam, Ph.D.
Ústav chemie a biochemie
Agronomická fakulta
Mendelovy univerzity v Brně
Zemědělská 1
613 00 Brno
e-mail: vojtech.adam@mendelu.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 2. 2016
Přijato/Accepted: 20. 3. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016331>

Úvod

Hypotéza, že maligní nádor může být způsoben specifickými molekulárně-biologickými alteracemi, byla poprvé experimentálně ověřena v roce 1911, kdy F. P. Rous prokázal, že sarkomy u kuřat mohou být indukovány bezbuněčnými filtráty získanými z tkáňové kultury kuřecího sarkomu [1]. O několik dekád později byla potvrzena virová etiologie těchto tumorů a bylo zjištěno, že za indukci Rousova sarkomu je zodpovědný unikátní virový onkogen *v-src* (viral-avian sarcoma oncogene) [2]. Toto zjištění vedlo k identifikaci celé řady dalších virových onkogenů, ale také jejich homologů přítomných v genomech vyšších organismů, vč. člověka [3]. V dnešní době je již zřejmé, že za rozvoj maligních nádorů jsou zodpovědné progresivní a kumulativní alterace v genetické informaci organismu.

Nádorová onemocnění prostaty (prostate cancer – PC) jsou heterogenní skupinou onemocnění řadící se v řadě vč. ČR na první místo v počtu diagnostikovaných pacientů [4]. Je popsáno velké množství genů, proteinů či metabolitů, jež jsou přímo zapojeny do progresu prekursorové léze v lokalizovaném či metastatickém PC [5]. I přes značné pokroky ve znalosti genových a proteinových expresních profilů u pacientů s PC nejsou komplexní změny na úrovni metabolomu stále

zcela popsány. Důležitou součástí maligní transformace jsou také změny na úrovni bioenergetiky buněk. Pravděpodobně nejznámější metabolickou alterací maligních buněk je tzv. Warburgův efekt představující posun ke zvýšené glykolýze, produkci laktátu a zvýšení bioenergetických nároků [6]. U glykolýzy bylo zjištěno, že pomocí vhodných inhibitorů lze tento proces úspěšně blokovat, a tím specificky zamezit rozvoji nádorů [7]. K dnešnímu datu je již několik inhibitorů glykolýzy testováno v různých fázích pre-klinického či klinického testování a aplikace těchto preparátů směřuje především k terapiím hypoxických nádorů.

Specifické metabolické dráhy a molekuly, které v nich působí, tak mohou být vhodnými cíli nejen pro zefektivnění včasné nádorové diagnostiky, ale také prognostických a terapeutických možností. Jednou z takových molekul je i enzym glycin-*N*-metyltransferáza (GNMT, EC 2.1.1.20), která katalyzuje reverzibilní přeměnu glycinu na sarkosin. Tato práce si klade za cíl shrnout skutečnosti týkající se nejen tohoto enzymu a jeho role v organismu, ale také genu, který jej kóduje, a jejich propojení s PC.

Fyziologická role GNMT

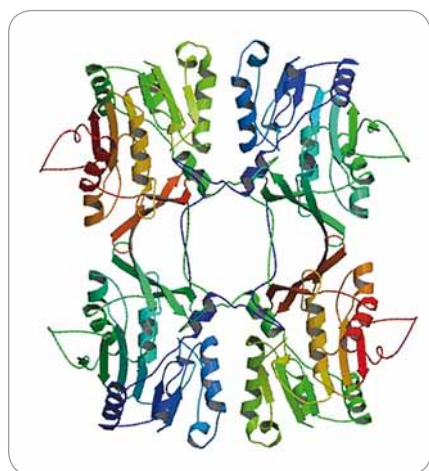
GNMT je protein vyskytující se ve velké míře především v cytoplazmě jaterních buněk (tvoří 1–3 % cytoplazmatických proteinů) [8], ale také jiných tkání, vč. prostaty či pankreatu (0,4 % cytoplazmatických proteinů) [9]. V buňce se GNMT skládá ze čtyř identických podjednotek tvořících tetramerní strukturu (obr. 1). Lidská GNMT je 32 kDa polypeptid složený z 292 aminokyselin [10]. Zajímavostí je, že ačkoliv má každá ze čtyř podjednotek své vlastní katalytické centrum, kvarterní organizace (struktura) proteinu je nezbytná pro správnou katalytickou aktivitu a dimery či monomery GNMT jsou katalyticky inaktivní [11]. V organismu GNMT katalyzuje přenos metylové skupiny z *S*-adenosyl methioninu (SAM) na amino skupinu glycinu, čímž vzniká imino kyselina sarkosin (*N*-metylglycin) a *S*-adenosyl homocystein (SAH). Sarkosin je intermediátem v metabolické degradaci cholinu a betainu a je důležitý

pro správnou funkci regulace osmózy a stabilizaci proteinů [12]. Může být také efektivně konvertován zpět na glycin aktivitou folát-dependentního enzymu sarkosindehydrogenázy (SARDH, EC 1.5.99.1) [13]. Tyto metabolické procesy jsou důležité především pro transport metylových skupin do metabolismu kyseliny listové. Dále pak také pro zpětný přenos těchto skupin do aktivního metylového cyklu, kde jsou využívány pro SAM přes biosyntézu methioninu a také pro metylaci DNA a histonů katalyzovanou DNA-metyltransferázami (DNMT) (schéma 1). Z výše zmíněného lze usoudit, že funkcí GNMT je především regulace poměru SAM/SAH a také celkového metylačního potenciálu buňky.

Ačkoliv je GNMT převážně cytoplazmatický protein, může působit i jako vazebný receptor polycyklických aromatických uhlovodíků 4S a také transkripční aktivátor cytochromu P450 1A1, a to v odezvě na intoxikaci benzo(*a*)pyrenem (B[a]P) [14]. GNMT tak brání vzniku nežádoucích aduktů aktivovaného B[a]P s DNA sekvestrací tohoto karcinogenu a snižováním jeho koncentrace. Tento jev byl pozorován *in vitro* i *in vivo* také při intoxikacích aflatoxinem B₁, kdy GNMT redukuje množství aduktů DNA s aflatoxinem B₁ a karcinogenitu aflatoxinu [15]. Pochody, které vedou ke změně funkcí z metabolického enzymu přes vazebný protein xenobiotik až k transkripčnímu faktoru, souvisí pouze s fosforylačním stavem GNMT [16]. Výše zmíněné zdůrazňuje význam tohoto proteinu v řadě fyziologických procesů probíhajících v organismu, a není tedy překvapivé jeho spojení s nádorovými onemocněními prostaty.

GNMT a karcinogeneze prostatické tkáně

Ačkoliv v jaterní tkáni byla GNMT identifikována jako efektivní tumorový supresor a v řadě experimentů *in vivo* bylo prokázáno, že u myši s deletovanou GNMT (GNMT^{-/-} myši) dochází k rychlému rozvoji hepatocelulárních karcinomů [17,18], funkční role GNMT v prostatické tkáni je stále diskutabilní. Průlomová studie byla publikována v roce 2007, kdy byly porovnány vzorky DNA izolované z periferní



Obr. 1. Struktura tetrameru glycin-*N*-metyltransferázy (GNMT), získaná z krystalografických studií při rozlišení 2,5 Å. Převzato jako záznam 1BHJ z RCSB Protein Data Bank (www.rcsb.org).

krve pacientů s PC s DNA zdravých mužů bez onkologické historie srovnatelné věkové a etnické kategorie [19]. V této studii bylo zjištěno, že jedinci s haplotypem 10GAs/Ins/T, který má za následek zvýšenou úroveň promotorové aktivity *GNMT*, vykazovali výrazně nižší riziko vzniku PC ve srovnání s jedinci s haplotypem 16As/Del/C nesoucím nejnižší promotorovou aktivitu. Důležitou roli *GNMT* v rozvoji PC dokazuje i skutečnost, že jednonukleotidové polymorfizmy v promotorové oblasti genu *GNMT* jsou asociovány se zvýšeným rizikem vzniku PC [20].

Je pozoruhodné, že prevalence PC výrazně souvisí s etnicitou, přičemž nejvyšší je u Afroameričanů, následovaných Američany evropského původu a Evropany. Nejnižší prevalence PC je pozorována v asijské populaci [21]. Je tedy pravděpodobné, že existují genetické varianty indikující predispozici ke vzniku PC. Podrobná genetická analýza tak může být v klinické praxi přínosná, zejména pro vyhledání osob se zvýšeným rizikem, a tedy vhodných pro častější a detailnější screening.

Na proteinové úrovni je ale situace poněkud složitější. Jelikož je dle některých studií exprese *GNMT* v nádorové tkáni prostaty značně snížena [19] a stejný jev je pozorovatelný i ve většině PC tkáňových kultur, lze předpokládat, že koncentrace metabolitu, sarkosinu, by měla v těchto případech být relativně nízká. Některé studie ale demonstrují výrazně zvýšené hladiny sarkosinu ve vzorcích moči pacientů s PC. To indikuje vyšší enzymovou aktivitu *GNMT* v porovnání se zdravými jedinci [22]. Jiné práce dokonce tuto zvýšenou aktivitu ve tkáni PC potvrzují, přičemž byla současně detekována také snížená aktivita *SARDH*, což je naprosto v souladu se zvýšenou hladinou sarkosinu [23]. Dalším zajímavým zjištěním bylo, že vyřazením exprese *GNMT* dochází ke snížení invazivity nádorových buněk a k redukci jejich onkogenního potenciálu indukci zástavy buněčného cyklu ve fázi G₁ a dále apoptózy. Souvislost *GNMT* a PC byla potvrzena i v další práci, kde byla studována její exprese ve 148 vzorcích biopsií pacientů s diagnostikovaným PC [24]. Prokázána byla vysoce významná korelace zvýšené

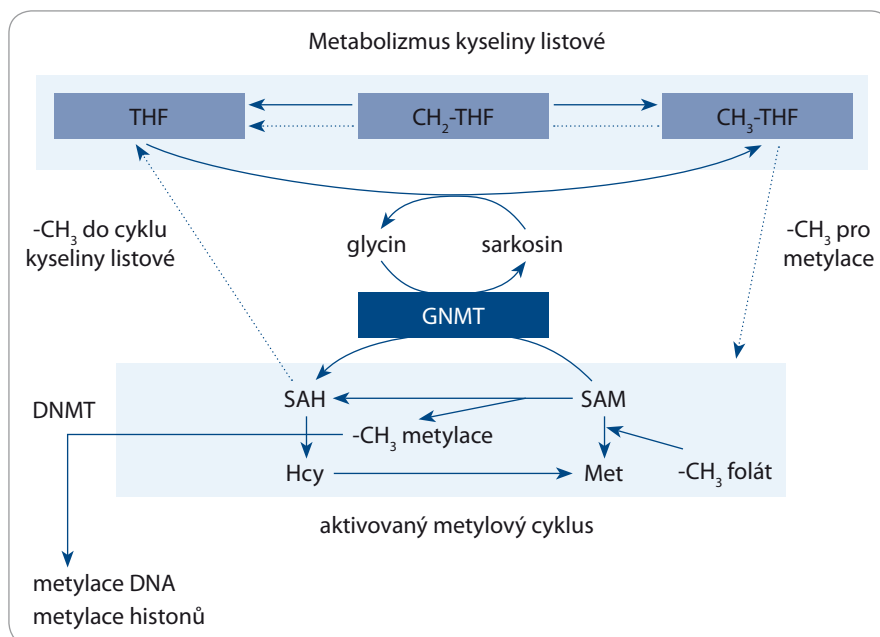


Schéma 1. Glycin-N-metyltransferáza (GNMT) katalyzuje přeměnu S-adenosyl methioninu (SAM) na S-adenosyl homocysteinu (SAH) a metyluje glycin na sarkosin.

Tato reakce slouží k regulaci poměru SAM/SAH a také k transportu a utilizaci metylových skupin mezi aktivovaným metylovým cyklem a metabolizmem kyseliny listové.

Hcy – homocystein, THF – tetrahydrofolát, DNMT – DNA metyltransferáza

exprese *GNMT* s vyšším Gleasonovým skóre, a s vyšším pT a s kratším bezpříznakovým přežitím. Tato data potvrzují multifaktoriální a složitou povahu PC, i když je jasné, že *GNMT* hraje důležitou roli při jeho rozvoji. K jejímu využití v diagnostice a prognostice je však nezbytné posuzovat případy individuálně a na základě korelací s hladinou důležitých metabolitů, jako je sarkosin.

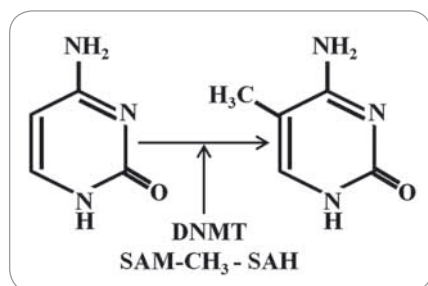
Sarkosin – možný nástroj pro diagnostiku PC

Sarkosin je znám již od roku 1847, kdy jej poprvé izoloval a pojmenoval německý chemik Justus von Liebig. Dlouho byl považován za pouhý intermediát metabolismu glycinu katalyzovaného *GNMT*, a to až do roku 2009, kdy Sreekumar et al provedli rozsáhlou metabolickou studii s cílem identifikovat potenciální biomarkery PC ve vzorcích moči [22]. Koncentrace sarkosinu byly u pacientů s PC signifikantně zvýšeny a autoři uvedené studie prokázali, že stanovení jeho koncentrace umožňuje rozlišit subjekty s benigní hyperplazií, lokalizovaným a metastatickým stadiem PC. Toto zjištění následně potvrdily i některé další

práce [25–28], nicméně některé další studie tyto nálezy nepotvrdily [29]. Rozdíly mezi studiemi jsou pravděpodobně způsobeny faktory, které mohou získaná data ovlivňovat, a to výběrem pacientů, odběrem, skladováním či přípravou klinických vzorků a také volbou analytické techniky používané pro stanovení sarkosinu.

GNMT a epigenetické faktory

Epigenetika se zabývá dědičnými změnami ve fenotypu, které primárně nejsou důsledkem změn v sekvenci nukleových kyselin [30]. Mezi epigenetické regulační mechanismy se řadí posttranslační modifikace histonů, remodelace chromatinu, aktivace mikroRNA a také metylace DNA [31]. Jak již bylo zmíněno výše, je to právě *GNMT*, jež reguluje metylační stav buněk. Je to již více než 30 let, kdy bylo poprvé zjištěno, že metylační status benigních a maligních buněk je odlišný [32]. Důležitou metylací je např. kovalentní adice metylové skupiny na uhlík 5 cytosinu za vzniku 5-metylcytosinu (obr. 2). Tyto metylové skupiny se soustředí do velkého žlábků DNA a mohou efektivně inhibovat tran-



Obr. 2. Schematické znázornění metylace cytosinu na uhlíku 5 katalyzované DNA-metyltransferázami (DNMT).

skripci [33]. Metylce DNA tak pomáhá inhibovat transkripci v nekódujících oblastech genomu, jako je např. pericentromerický heterochromatin, který je tak díky velké míře metylace transkripčně inaktivní [34]. Hypermetylace může ale také indukovat neodvratné změny v genové expresi. Například metylace reparačních genů *MLH1* či *MGMT* je může inaktivovat, což má za následek zvýšenou destabilizaci mikrosatelitů a vyšší četnost mutací [35]. Metylce může rovněž aktivovat spontánní deaminaci bází DNA, což umožňuje vyšší schopnost interakcí s karcinogeny. Je také zvýšena tvorba pyrimidinových dimerů vyvolaných UV zářením, což vede k vyšší kumulaci počtu mutací. Správná regulace metylačních procesů tak může značně ovlivňovat zdraví organismu.

U PC je hypermetylace považována za nejlépe charakterizovanou epigenetickou abnormalitu a aberantní metylaci genů spojených s PC se již zabývala řada autorů [36–38]. Důležité je i říci, že mnoho hypermetylovaných genů kóduje proteiny zapojené do důležitých buněčných procesů a také těch s tumor-supresorovou aktivitou (*GST1*, *GSTM1*, *RAR β*, *RASSF1A*, *CDH1*, *CDKN2A/p16*, *TIMP-2* a další) [36]. Na druhou stranu jsou ale dobře popsány také geny, které jsou naopak hypometylované (*uPA*, *PLAU*, *HPSE*, *CAGE*, *CYP1B1*) [39]. Z výše zmíněného je zřejmé, že metylační status některých genů může být důležitý pro vznik a rozvoj PC, a jeho poznání tak může značně zlepšit diagnostické, prognostické či terapeutické možnosti v klinické praxi.

Závěr a výhledy do budoucnosti

Prevalence PC se v západní společnosti stále zvyšuje. Ačkoliv jsou diagnostické

i terapeutické možnosti poměrně pokročilé, je PC stále příčinou úmrtí velkého množství mužů. Genomické i metabolické studie ukazují, že některé molekuly, a mezi nimi právě GNMT, mohou hrát roli při vzniku a rozvoji PC. Multifaktoriální efekt GNMT lze pozorovat již na genové úrovni, kde byly identifikovány haplotypy se zvýšeným rizikem vzniku PC. Stejně tak byl význam tohoto proteinu demonstrován v několika studiích. S ohledem na metabolismus katalyzovaný GNMT je nezbytné zmínit i významný intermediát tvořený tímto enzymem, sarkosin. Ten je stále předmětem diskuzí o možnostech jeho využití pro včasnou diagnostiku PC. Kromě toho GNMT významným způsobem ovlivňuje metylační status buněk. Komplexní genetická a metabolická vyšetření zahrnující také studium metylací specifických genů tak mohou být přínosem pro klinickou praxi. Epigenomika odkrývá celou řadu slibných diagnosticko-prognostických a terapeutických cílů. Není proto překvapivé, že se výzkum na poli PC zaměřil na identifikaci epigenetických „otisků“, které mohou být využity pro rozlišení ohraňovaných, indolentních nádorů od agresivních forem onemocnění. Určitým nedostatkem je stále nedostupnost sledování metylačních procesů. Nicméně vývoj vysoce kvalitních a přesných sekvenčních metod nové generace může tento fakt změnit a učinit tyto analýzy dostupnějšími.

Literatura

- Rous P. Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. *JAMA* 1911; 56(198): 1445–1446.
- Baltimore D. RNA dependent DNA polymerase in virions of RNA tumor viruses. *Nature* 1970; 226(5252): 1209–1211.
- Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(5): 502–511. doi: 10.1056/NEJMra072367.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21332.
- Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 2000; 14(19): 2410–2434.
- Warburg O. Origin of cancer cells. *Science* 1956; 123(3191): 309–314.
- Chen Z, Lu WQ, Garcia-Prieto C et al. The Warburg effect and its cancer therapeutic implications. *J Bioenerg Biomembr* 2007; 39(3): 267–274.
- Yeo EJ, Wagner C. Tissue distribution of glycine-N-methyltransferase, a major folate-binding protein of liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(1): 210–214.
- Chen YM, Chen LY, Wong FH et al. Genomic structure, expression, and chromosomal localization of the human glycine N-methyltransferase gene. *Genomics* 2000; 66(1): 43–47.

- Pattanayek R, Newcomer ME, Wagner C. Crystal structure of apo-glycine N-methyltransferase (GNMT). *Protein Sci* 1998; 7(6): 1326–1331.
- Krupenko NI, Wagner C. Transport of rat liver glycine N-methyltransferase into rat liver nuclei. *J Biol Chem* 1997; 272(43): 27140–27146.
- Kumar N, Kishore N. Structure and effect of sarcosine on water and urea by using molecular dynamics simulations: implications in protein stabilization. *Biophys Chem* 2013; 171(1): 9–15. doi: 10.1016/j.bpc.2012.11.004.
- Cernei N, Heger Z, Gumulec J et al. Sarcosine as a potential prostate cancer biomarker – a review. *Int J Mol Sci* 2013; 14(7): 13893–13908. doi: 10.3390/ijms140713893.
- Yen CH, Lin YT, Chen HL et al. The multi-functional roles of GNMT in toxicology and cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 266(1): 67–75. doi: 10.1016/j.taap.2012.11.003.
- Liu SP, Li YS, Lee CM et al. Higher susceptibility to aflatoxin B-1-related hepatocellular carcinoma in glycine N-methyltransferase knockout mice. *Int J Cancer* 2011; 128(3): 511–523. doi: 10.1002/ijc.25386.
- Bhat R, Weaver JA, Wagner C et al. ATP depletion affects the phosphorylation state, ligand binding, and nuclear transport of the 4 S polycyclic aromatic hydrocarbon-binding protein in rat hepatoma cells. *J Biol Chem* 1996; 271(51): 32551–32556.
- Martinez-Chantar ML, Vazquez-Chantada M, Ariz U et al. Loss of the glycine N-methyltransferase gene leads to steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *Hepatology* 2008; 47(4): 1191–1199. doi: 10.1002/hep.22159.
- Liao YJ, Liu SP, Lee CM et al. Characterization of a glycine N-methyltransferase gene knockout mouse model for hepatocellular carcinoma: Implications of the gender disparity in liver cancer susceptibility. *Int J Cancer* 2009; 124(4): 816–826. doi: 10.1002/ijc.23979.
- Huang YC, Lee CM, Chen M et al. Haplotypes, loss of heterozygosity, and expression levels of glycine N-methyltransferase in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(5): 1412–1420.
- Ianni M, Porcellini E, Carbone I et al. Genetic factors regulating inflammation and DNA methylation associated with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; 16(1): 56–60. doi: 10.1038/pcan.2012.30.
- Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361(9360): 859–864.
- Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature* 2009; 457(7231): 910–914. doi: 10.1038/nature07762.
- Khan AP, Rajendiran TM, Ateeq B et al. The role of sarcosine metabolism in prostate cancer progression. *Neoplasia* 2013; 15(5): 491–501.
- Song YH, Shiota M, Kuroiwa K et al. The important role of glycine N-methyltransferase in the carcinogenesis and progression of prostate cancer. *Mod Pathol* 2011; 24(9): 1272–1280. doi: 10.1038/modpathol.2011.76.
- Heger Z, Cernei N, Gumulec J et al. Determination of common urine substances as an assay for improving prostate carcinoma diagnostics. *Oncol Rep* 2014; 31(4): 1846–1854. doi: 10.3892/or.2014.3054.
- Burton C, Gamagedara S, Ma YF. A novel enzymatic technique for determination of sarcosine in urine samples. *Anal Methods* 2012; 4(1): 141–146.
- Wu H, Liu TT, Ma C et al. GC/MS-based metabolomic approach to validate the role of urinary sarcosine and target biomarkers for human prostate cancer by microwave-assisted derivatization. *Anal Bioanal Chem* 2011; 401(2): 635–646. doi: 10.1007/s00216-011-5098-9.

28. Cao DL, Ye DW, Zhang HL et al. A multiplex model of combining gene-based, protein-based, and metabolite-based with positive and negative markers in urine for the early diagnosis of prostate cancer. *Prostate* 2011; 71(7): 700–710. doi: 10.1002/pros.21286.
29. Jentzmik F, Stephan C, Miller K et al. Sarcosine in urine after digital rectal examination fails as a marker in prostate cancer detection and identification of aggressive tumours. *Eur Urol* 2010; 58(1): 12–18. doi: 10.1016/j.eururo.2010.01.035.
30. Suzuki MM, Bird A. DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nat Rev Genet* 2008; 9(6): 465–476. doi: 10.1038/nrg2341.
31. Kim JK, Samaranyake M, Pradhan S. Epigenetic mechanisms in mammals. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(4): 596–612. doi: 10.1007/s00018-008-8432-4.
32. Goelz SE, Vogelstein B, Hamilton SR et al. Hypomethylation of DNA from benign and malignant human-colon neoplasms. *Science* 1985; 228(4696): 187–190.
33. Clark SJ, Melki J. DNA methylation and gene silencing in cancer: which is the guilty party? *Oncogene* 2002; 21(35): 5380–5387.
34. Saksouk N, Simboeck E, Dejardin J. Constitutive heterochromatin formation and transcription in mammals. *Epigenetics Chromatin* 2015; 8(1): 3. doi: 10.1186/1756-8935-8-3.
35. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343(19): 1350–1354.
36. Majumdar S, Buckles E, Estrada J et al. Aberrant DNA methylation and prostate cancer. *Curr Genomics* 2011; 12(7): 486–505. doi: 10.2174/138920211797904061.
37. Hoque MO. DNA methylation changes in prostate cancer: current developments and future clinical implementation. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9(3): 243–257. doi: 10.1586/erm.09.10.
38. Delgado-Cruzata L, Hruby GW, Gonzalez K et al. DNA methylation changes correlate with gleason score and tumor stage in prostate cancer. *DNA Cell Biol* 2012; 31(2): 187–192. doi: 10.1089/dna.2011.1311.
39. Dunn BK. Hypomethylation: one side of a larger picture. In: Verma M, Dunn BK, Umar A (eds). *Epigenetics in cancer prevention: early detection and risk assessment*. New York: New York Acad Sciences 2003: 28–42.

Prognostické a prediktivní faktory u adenokarcinomu pankreatu

Prognostic and Predictive Factors for Pancreatic Adenocarcinoma

Karásek P.¹, Hermanová M.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² I. patologicko-anatomický ústav, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Duktální adenokarcinom pankreatu je vysoce agresivní onemocnění s celkovým 5letým přežitím nepřesahujícím 5 %. V ČR má incidence tohoto nádoru vzestupný trend, dle posledních statistik již patříme celosvětově na první místo ve výskytu této malignity. Pro toto onemocnění je typická pozdní diagnostika vzhledem k asymptomatickému průběhu nemoci v časném stadiu. **Cíl:** Cílem tohoto článku je podat přehled o nejvýznamnějších faktorech, které dle současných znalostí u adenokarcinomu pankreatu mají prognostický a prediktivní potenciál. Práce popisuje jednak tradiční prognostické faktory, jako je resekabilita nádoru, jeho rozsah a lokalizace, aplikace adjuvantní chemoterapie, mikroskopicky pozitivní resekční okraj, přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách, histologický grading, vaskulární a perineurální invaze. Dále uvádí celou řadu různých biologických markerů, které by mohly přispět k včasné detekci nádoru, lepší prognóze a k optimalizaci léčby, např. hENT1 (human equilibrative nucleoside transporter-1), SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), AGR2, Bcl-2, VEGF, Ki-67, COX-2 a další. Zmíněny jsou rovněž genové alterace a význam mikroRNA. **Závěr:** I přes velké úsilí, které bylo věnováno výzkumu biologických markerů, zatím jediný klinicky akceptovaný a v klinice používaný zůstává nádorový marker CA 19-9. Jeho využití je především u pacientů s již diagnostikovaným adenokarcinomem pankreatu. Velká pozornost je v poslední době zaměřena na další potenciální biomarkery, jejich zavedení do klinické praxe bude ale ještě vyžadovat další výzkum.

Klíčová slova

karcinom pankreatu duktální – nádorové biomarkery – prognóza – prognostické faktory

Summary

Background: Pancreatic ductal adenocarcinoma is a highly aggressive disease with 5-year overall survival not exceeding 5%. In the Czech Republic, the incidence of this tumor has been increasing; according to recent statistics, the Czech Republic is already number one worldwide in the occurrence of this malignancy. Delayed diagnosis due to asymptomatic course of the disease in the early stages is characteristic for this disease. **Aim:** The objective of this article is to give an overview of the most important factors, which according to current knowledge of pancreatic adenocarcinoma have a prognostic and predictive potential. This work describes both traditional prognostic factors, such as tumor resectability, its extent and localization, application of adjuvant chemotherapy, microscopically positive resection margin, presence of metastases in lymph nodes, histological grade, vascular and perineural invasion. Further, the paper lists a number of different biological markers that could contribute to early detection of cancer, better prognosis and optimization of treatment, for example hENT1 (human equilibrative nucleoside transporter-1), SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), AGR2, Bcl-2, VEGF, Ki-67, COX-2 and more. Also, genetic mutations and significance of microRNA are discussed. **Conclusion:** Despite great efforts that have been devoted to the research of biological markers, so far the only clinically accepted and used marker is CA 19-9. Its use is primarily in patients already diagnosed with adenocarcinoma of the pancreas. A lot of attention has recently been focused on other potential biomarkers, their application in clinical practice would however still require further research.

Key words

carcinoma pancreatic ductal – biological tumor markers – prognosis – prognostic factors

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Petr Karásek

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: karasek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 2. 2016

Přijato/Accepted: 17. 2. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016336>

Úvod

Duktální adenokarcinom pankreatu patří mezi nádorová onemocnění s nejhorší prognózou. Celosvětově bylo v roce 2012 diagnostikováno kolem 340 000 nových případů, z toho 110 000 v zemích Evropské unie [1]. Mortalita se u tohoto onemocnění téměř rovná incidenci. V ČR má incidence tohoto nádoru vzestupný trend, v roce 2013 bylo hlášeno 19,56 nových případů na 100 000 osob, v absolutním počtu to je 2 056 osob, což oproti datům ze 70. let 20. století představuje více než dvojnásobný vzestup [2]. Dle posledních statistických odhadů zaujímá ČR celosvětově první místo v incidenci této choroby [1].

Jedná se o vysoce agresivní onemocnění s 5letým celkovým přežitím (overall survival – OS) nepřesahujícím 5 %. I přes pokroky v diagnostice a léčbě v posledním desetiletí prognóza tohoto onemocnění zůstává tristní. Typická je pozdní diagnostika vzhledem k asymptomatickému průběhu nemoci v časném stadiu. Jedinou možností vyléčení je radikální resekce, ale vzhledem k časté přítomnosti mikrometastáz dochází velice často k recidivě onemocnění. Resekabilní onemocnění diagnostikujeme pouze u 10 % pacientů, u kterých je medián OS mezi 17 a 23 měsíci, lokálně pokročilé neresekabilní onemocnění je asi v 30 % případů s mediánem OS 8–24 měsíců a metastatické onemocnění je zhruba u 60 % pacientů s OS 4–9 měsíců [3].

V běžné klinické praxi je v současné době u adenokarcinomu pankreatu jediným užívaným onkomarkerem CA 19-9. Tento marker však nevykazuje potřebnou specifitu pro karcinom pankreatu, a proto není dostatečný pro diagnostiku tohoto onemocnění.

Vzhledem k těmto skutečnostem je vysoce žádoucí identifikace nových sérových biomarkerů, které by mohly přispět ke zlepšení léčebných výsledků tohoto zákeřného onemocnění (tab. 1).

Tradiční prognostické faktory

Pro prognózu onemocnění je nejdůležitější resekabilita nádoru [4]. U pacientů po kurativní resekci se 5leté OS pohybuje mezi 15 a 25 %. Bohužel u 70–90 % těchto nádorů dochází k recidivě do

dvou let od operace, a to nejčastěji v lokalizaci lokoregionální a v játrech [5].

Horší prognózu mají karcinomy v těle a kaudě pankreatu, protože bývají diagnostikovány v pozdějším stadiu než nádory v hlavě slinivky [6].

Dalším prognostickým faktorem je rozsah primárního nádorového infiltrátu. Přežití je delší u pacientů s nádorem omezeným na pankreas s velikostí nádoru do průměru 30 mm než u nádorů nad 30 mm a šířící se mimo pankreas [7].

Adjuvantní chemoterapie s gemcitabinem nebo s 5-fluorouracilem (5-FU) prodlužuje medián přežití bez příznaků nemoci (disease-free survival – DFS) a OS [8–10]. Dle randomizované klinické studie CONKO-004 u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií s gemcitabinem bylo 5leté OS 20,7 vs. 10,4 % u pacientů bez adjuvantní léčby [11].

Nejednoznačné jsou výsledky studií zkoumajících vliv mikroskopicky pozitivního resekčního okraje (R1 resekce) na OS. Dle studie ESPAC-1 byl medián OS u R1 resekci 10,9 vs. 16,9 měsíce u R0 resekci [12]. Podíl R1 resekci byl v této studii 19 %. V dalších studiích se podíl R1 resekci pohybuje od 17 do 85 %. Tento velmi široký rozdíl byl pravděpodobně zapříčiněn rozdílnou definicí positivity resekčních okrajů a absencí standardizovaného histopatologického protokolu. V roce 2006 Verbeke et al uvedli standardizovaný, tzv. Leedský protokol [13]. Novější studie, které zpracovávaly resekáty dle tohoto protokolu, mají podíl R1 resekci nad 80 % [14,15]. Dle studie německých autorů z roku 2014 u 125 pacientů po chirurgické resekci adenokarcinomu hlavy pankreatu, kde archivované resekáty byly opětovně vyšetřeny dle Leedského protokolu, se podíl R1 resekci zvýšil z 13 na 52 %. R1 resekce zde byla definována jako přítomnost nádorové infiltrace méně než 1 mm od jakéhokoli resekčního okraje. Dle této studie nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v OS mezi R0 a R1 resekci [16].

Prognózu signifikantně zhoršuje přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách. U pacientů bez nádorového postižení uzlin byl medián OS 25–27 vs. 15–16 měsíců u stadia N1. Rovněž signifikantním prediktorem pro OS je ab-

solutní počet pozitivních uzlin a poměr počtu pozitivních lymfatických uzlin k celkovému počtu vyšetřených uzlin [17,18]. Mezi další významné prognostické faktory pro přežití patří histologický grading [19], vaskulární invaze a perineurální invaze [20].

CA 19-9

V běžné klinické praxi je v současné době u adenokarcinomu pankreatu jediným užívaným biomarkerem CA 19-9. Jeho zvýšená hladina u pacientů po radikální operaci karcinomu pankreatu upozorňuje na metastatické onemocnění. CA 19-9 je tedy důležitým vstupním kritériem v klinických studiích s adjuvantní a neoadjuvantní léčbou. Před paliativní léčbou byl CA 19-9 potvrzen jako nezávislý prognostický faktor pro přežití – čím je vyšší hodnota tohoto markeru, tím je přežití pacienta kratší. V průběhu chemoterapie je biochemická odpověď na léčbu komplementární k radiologické odpovědi, umožňuje lepší vyhodnocení efektu léčby a rozhodování o další léčbě v klinické praxi [21].

CA 19-9 není specifický pro karcinom pankreatu, a proto není vhodný pro screening a diagnostiku tohoto onemocnění. Značně zvýšené hladiny CA19-9 v séru působí také cholestáza, ale i benigní a zánětlivá onemocnění žaludku, střeva, pankreatu a jater. Osoby, u kterých chybí Lewisův antigen, nemohou tento marker syntetizovat. Jeho senzitivita je udávána mezi 41 a 86 % a specifita mezi 33 a 100 % [22].

hENT1

Gemcitabin má i nadále důležité místo v paliativní a adjuvantní léčbě adenokarcinomu pankreatu. V této souvislosti jsou studovány možné biomarkery, které by mohly predikovat přežití pacientů léčených gemcitabinem. Významným se jeví hENT1 (human equilibrative nucleoside transporter-1). Gemcitabin, který je hydrofilní, potřebuje k překonání buněčné membrány transportní protein. Je prokázáno, že při nízké hladině hENT1 je menší efekt gemcitabinu pro jeho sníženou buněčnou absorpci. hENT1 je považován za hlavního přenašeče gemcitabinu pro jeho vysokou afinitu ke gemcitabinu a jeho transportní kapacitu [23].

Tab. 1. Souhrn nejvýznamnějších prognostických a prediktivních biomarkerů u karcinomu pankreatu.

Biomarkery	Název	Význam
prognostické	CA 19-9	paliativní chemoterapie (výše hladiny koreluje s přežitím)
	SPARC	adjuvantní chemoterapie (u vysoké exprese kratší přežití u pacientů léčených gemcitabinem v adjuvanci)
	genové exprese (<i>K-RAS</i> mutace, inaktivace tumor supresorových genů <i>TP53</i> , <i>SMAD4</i> a <i>CDKN2A</i> , exprese <i>AGR2</i> , <i>Bcl-2</i> , <i>VEGF</i> , <i>Ki-67</i> , <i>COX-2</i>)	vztah k horší prognóze
	miRNA	alterace exprese miRNA je ve vztahu k progresi onemocnění, např. vysoká hladina miR-21 v nádorové tkáni po resekci signifikantně koreluje s kratším přežitím
prediktivní	hENT1	gemcitabin v adjuvanci (u vysoké exprese delší přežití při léčbě gemcitabinem v adjuvanci)
	SPARC	nab-paclitaxel (u vysoké exprese delší přežití při paliativní léčbě nab-paclitaxelem)
	miRNA	vysoká hladina miR-21 je spojena s rezistencí k chemoterapii s gemcitabinem

Jaký má vliv hladina hENT1 na přežití v adjuvantní léčbě s gemcitabinem a 5-FU, zkoumala studie s použitím klinických dat a nádorové tkáně shromážděné z prospektivní randomizované studie prováděné European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPA) [24]. K analýze bylo vhodných 380 pacientů. Studie prokázala, že nemocní s vysokou expresí hENT1 léčení gemcitabinem mají významně delší OS oproti pacientům s nízkou expresí hENT1 (26,2 vs. 17,1 měsíce). U pacientů léčených 5-FU nebyl významný rozdíl v OS mezi skupinami s vysokou a nízkou expresí hENT1 (21,9 vs. 25,6 měsíce). Multivariátní analýza potvrdila, že hENT1 exprese je prediktivní marker pro adjuvantní léčbu s gemcitabinem a že pacienti s nízkou expresí hENT1 by neměli být gemcitabinem léčeni.

Další randomizovaná prospektivní studie u 358 pacientů byla provedena za účelem zjištění, zda CO-101 zlepšuje přežití oproti gemcitabinu u metastatického karcinomu pankreatu s nízkým hENT1. CO-101 se skládá z molekuly gemcitabinu vázané kovalentní esterovou vazbou na molekulu kyseliny elaidové. Tato nenasycená mastná kyselina umožňuje vstup gemcitabinu do buňky nezávisle na hENT1. Dle výsledků

této studie CO-101 neprokázal delší OS oproti gemcitabinu u pacientů s nízkou expresí hENT1. Rovněž ale také nebyl rozdíl v OS u pacientů s vysokou nebo nízkou expresí hENT1, kteří byli léčeni gemcitabinem [25]. Je tedy možné, že význam hENT1 je méně důležitý u metastatického onemocnění než po operaci s předpokládaným mikrometastatickým rozsevem. Nutno ale podotknout, že výsledky uvedených studií mohou být rozdílné i z důvodu použití rozdílných monoklonálních protilátek při imunohistochemickém stanovení exprese hENT1. Před začleněním stanovení hENT1 do klinické praxe tedy bude třeba vyřešit problémy spojené s metodologickými aspekty, a to zejména identifikaci optimální anti-hENT1 protilátky [26].

SPARC

V poslední době se výzkum u karcinomu pankreatu soustředil nejen na vlastní nádorové buňky, ale také na peritumorální stroma a jeho interakce. SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), také nazýván jako osteonectin, patří do rodiny matricelulárních proteinů, které jsou asociované se strukturálními komponenty extracelulární matrix. U karcinomu pankreatu byla zjištěna jeho overexprese ve srovnání s normální tkání

a je spojován s agresivním chováním nádoru [27].

V roce 2014 Sinn et al zkoumali retrospektivně stromální a cytoplazmatickou expresi SPARC a její vliv na prognózu u pacientů, kteří nebyli léčeni adjuvantní chemoterapií ve srovnání s pacienty léčenými gemcitabinem. K tomuto srovnání použili nádorovou tkáň a klinická data z randomizované studie III. fáze CONKO-001, která prokázala pozitivní vliv adjuvantní chemoterapie s gemcitabinem na prodloužení DFS a OS ve srovnání s observací. Vysoká stromální i cytoplazmatická exprese SPARC byla spojena s kratším DFS i kratším OS u pacientů léčených gemcitabinem. U pacientů bez adjuvantní léčby s vysokou či nízkou expresí rozdíl v OS nebyl. Studie tedy potvrdila prognostický význam exprese SPARC u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií s gemcitabinem [28].

Ještě více zajímavá je potenciální role SPARC jako prediktivního markeru pro léčbu s nab-paclitaxelem. Nab-paclitaxel díky své vazbě na albumin má nejen nižší toxicitu oproti paclitaxelu, ale také vyšší vazbu na nádorové buňky karcinomu pankreatu při vysoké expresi SPARC. Von Hoff et al zkoumali význam exprese stromálního SPARC u pacientů léčených paliativní chemoterapií kombinací nab-

-paclitaxel a gemcitabin u 37 pacientů ve studii fáze I/II. V této studii pacienti s vysokou expresí SPARC léčení kombinovanou chemoterapií měli lepší výsledky, s mediánem OS 18 vs. 8 měsíců s nízkou expresí SPARC [29]. Avšak poslední data z klinické studie MPACT fáze III tyto výsledky nepotvrzují [30]. K průkazu, zda exprese SPARC je prediktorem účinnosti paliativní léčby s kombinací gemcitabinu a nab-paclitaxel, bude nutný další výzkum.

Genové alterace

Výzkum v posledních desetiletích ukázal, že karcinom pankreatu je v podstatě genetické onemocnění, protože při vzniku a progresi karcinomu pankreatu byla prokázána účast mnohonásobných genových alterací. V poslední době je hlavní pozornost v této oblasti směřována na výzkum genu *RAS*, resp. *KRAS*. Při vývoji karcinomu pankreatu je klíčová aktivace onkogenu *KRAS*, vyskytuje se v 90 % ductálních adenokarcinomů pankreatu [31]. Tyto aktivující bodové mutace jsou první známou genetickou alterací u karcinomu pankreatu. V zdravé tkáni pankreatu se vyskytuje jen sporadicky, v prekursorových lézích ductálního adenokarcinomu pankreatu procento mutace v onkogenu *KRAS* koreluje se stupněm dysplazie – mutace *KRAS* byly detekovány u 36, resp. 44 % PanIN-1A a PanIN-1B lézí, mutovaný *KRAS* byl identifikován u 87 % PanIN-2 a -3 lézí, u pokročilého karcinomu pankreatu jsou *KRAS* mutace identifikovatelné u více než 90 % karcinomů [32]. Mnoho klinických studií se zaměřilo na *KRAS* jako terapeutický cíl, u karcinomu pankreatu ale s malým léčebným úspěchem. Příkladem je inhibice *KRAS* působením inhibitoru farnesyltransferázy [33].

V nedávné době bylo zjištěno, že onkogen *KRAS* není samostatně aktivní, ale vyžaduje aktivaci upstream stimulanty, což poskytuje do budoucna zajímavé možnosti prevence [34]. Jelikož se mutace tohoto onkogenu mohou vyskytovat i u zdravých jedinců, intervence s cílem redukce jeho aktivity by mohly být účinné v prevenci vzniku tohoto nádoru.

V patogenezi karcinomu pankreatu je také významná inaktivace tumor

supresorových genů *TP53*, *SMAD4* a *CDKN2A* [35]. Tyto inaktivace nemusí být způsobeny jen mutacemi, ale i delecemi či epigenetickými alteracemi a jsou spojovány s větší agresivitou onemocnění [36].

AGR2

Jako potenciální biomarker adenokarcinomu pankreatu je v poslední době uvažován protein AGR2. Tento protein se obvykle vyskytuje v endoplazmatickém retikulu, dále na povrchu buněk a často dochází k jeho sekreci ven z buněk [37]. Zvýšená exprese tohoto proteinu byla detekována v prekancerózních lézích, nádorových buňkách, buněčných liniích odvozených od karcinomu pankreatu a také v cirkulujících nádorových buňkách [38,39]. Na molekulární úrovni AGR2 stimuluje buněčný růst a proliferaci, podporuje invazivitu a především schopnost přežívání pankreatických nádorových buněk, a významně tak může přispívat k rezistenci na podávanou léčbu [39,40].

Bcl-2

Apoptóza, programovaná smrt buňky, je nezbytná část normálního vývoje, homeostázy a imunoregulace. Během maligního procesu nádorové buňky získávají ke spontánní apoptóze rezistenci. Bcl-2 proteiny regulují apoptózu vlivem na mitochondriální integritu. Dle výsledků některých studií exprese Bcl-2 je nezávislý marker pro delší přežití u ductálního adenokarcinomu pankreatu [41,42]. Příznivý prognostický efekt Bcl-2 by mohl být v souvislosti s jeho non-apoptotickou funkcí, jako je např. kontrola buněčného cyklu nebo porucha v expresi dalších proteinů rodiny Bcl-2. Nicméně role Bcl-2 jako prognostického faktoru u karcinomu pankreatu zůstává nejasná, protože další studie korelaci s přežitím neprokázaly [43,44].

VEGF

K tomu, aby mohl zhoubný nádor při svém růstu přesáhnout velikost 1 mm³, je potřeba neovaskularizace. Angiogeneze je dynamický proces regulovaný jak proangiogenními, tak antiangiogenními molekulami. Vaskulární endote-

lový růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) je účinný stimulator angiogeneze. Exprese VEGF je přítomna u více než 90 % adenokarcinomů pankreatu a byla intenzivně zkoumána jako možný prognostický faktor [45]. Doposud jen některé studie potvrzují kratší přežití při expresi VEGF [46], tři studie identifikují VEGF jako nezávislý prognostický marker [47–49].

Ki-67

Ki-67 je nukleární antigen přítomný v proliferačních buňkách v průběhu všech aktivních fází buněčného cyklu (G1, S, G2 a M), ale ne během klidové fáze G0. Některé menší studie identifikovaly proliferační index měřený s Ki-67 jako nezávislý prediktor přežití u karcinomu pankreatu [50,51]. V největší z těchto studií byl prognostický význam indexu Ki-67, p21, p27 a p53 zkoumán u 77 pacientů s ductálním adenokarcinomem pankreatu [52]. Za použití multivariátní analýzy pouze index Ki-67 > 5 % prokazoval prognostickou signifikanci. Ostatní studie u karcinomu pankreatu nenašly žádnou asociaci mezi Ki-67 a přežitím [53,54].

Survivin

Survivin je součástí proteinů, které inhibují apoptózu. Byl původně charakterizován jako inhibitor kaspázy. Poslední studie odhalily jeho další funkce v oblasti řízení buněčného cyklu. Výsledky studií hodnotící expresi survivinu vzhledem k prognóze jsou ale protichůdné [55,56].

S100A4

S100A4 je člen rodiny Ca²⁺ vázaných proteinů, které mají důležitou úlohu v procesu metastazování, kontrole buněčného cyklu, angiogeneze a chemorezistence. Korelace mezi úrovní exprese S100A4 a metastatickým procesem byla prokázána u několika nádorových onemocnění, např. prsu, jícnu, plic, pankreatu, prostaty a žaludku. Některé studie u karcinomu pankreatu shledaly S100A4 jako nezávislý prognostický marker [57]. Poslední údaje ukazují, že výrazné snížení exprese S100A4 potlačuje buněčnou proliferaci a invazivitu nádorových buněk karcinomu pankreatu [58].

COX-2

Cyclooxygenázy jsou enzymy, které se uplatňují v přeměně kyseliny arachnidové na prostaglandiny. Dosud byly identifikovány dvě izoformy, COX-1 a COX-2 [59]. COX-1 je exprimována v mnoha tkáních a je zapojena v syntéze prostaglandinů za fyziologických podmínek. COX-2 je exprimována za určitých extracelulárních a intracelulárních podmínek, jako je přítomnost mitogenů, růstových faktorů, proinflammatorních cytokinů, hormonů a infekčních agens, kdy je součástí buněčné odpovědi na zánět [60,61]. COX-2 je nadměrně exprimována v mnoha solidních nádorech vč. karcinomu pankreatu [62]. Vysoká úroveň COX-2 exprese byla zjištěna také u PanIN lézí [63]. Několik studií naznačuje, že COX-2 by mohla u karcinomu pankreatu ovlivnit nádorovou angiogenezi a buněčný růst. Bylo prokázáno, že COX-2 inhibuje apoptózu, podporuje buněčnou proliferaci a indukuje expresi VEGF [64]. COX-2 overexpresi je u karcinomu pankreatu udávána v 56–90 % [65]. COX-2 byla navržena jako potenciální cíl v chemoprevenci a terapii karcinomu pankreatu [66,62]. V několika retrospektivních studiích byl prokázán vztah mezi zvýšenou expresí COX-2 a horším přežitím [67]. U karcinomu pankreatu jsou ale výsledky těchto studií protichůdné [68].

MikroRNA

MikroRNA (miRNA) jsou malé nekódující molekuly RNA. Jejich velikost se pohybuje okolo 21–28 nukleotidů (nejčastěji 22). MiRNA jsou kompletně nebo částečně komplementární k jedné či více mRNA a jejich hlavní funkcí je regulace exprese těchto miRNA a tím i jejich produktů. Poprvé existenci miRNA objevili v roce 1993 Lee et al při studiu hlístice *C. elegans*. MiRNA mohou působit jako onkogeny nebo supresorové geny a hrají důležitou roli v mnoha biologických procesech [69]. Mohou také sloužit jako nové diagnostické a prognostické biomarkery a také jako nadějně terapeutické cíle [70]. Rostoucí počet studií prokazuje, že miRNA regulují celou škálu procesů souvisejících s vývojem, progresí a chemorezistencí karcinomu pankreatu.

Dle dosud provedených studií se jeví u adenokarcinomu pankreatu jako významný biomarker miR-21. Jeho vysoká hladina v nádorové tkáni u pacientů po resekcí karcinomu pankreatu signifikantně koreluje s kratším OS a kratší dobou přežití bez progresu, a to nezávisle na dalších klinickopatologických faktorech [71]. Rovněž vysoká hladina miR-21 je spojena s rezistencí k chemoterapii s gemcitabinem, a může tedy sloužit jako prediktor chemosenzitivity [72]. MiRNA lze rovněž stanovit v plazmě. U nemocných s karcinomem pankreatu byla zjištěna významně zvýšená hladina miR-21 a miR-483-p oproti zdravým jedincům. Hladina miR-21 v plazmě koreluje s pokročilostí stadia onemocnění a s kratším přežitím [73].

Závěr

V poslední době je věnováno výzkumu biomarkerů velké úsilí. Zvláště u tak prognosticky závažného onemocnění, jakým je karcinom pankreatu, může mít klinické využití výsledků tohoto výzkumu velký význam. Biomarkery zde svým prognostickým a prediktivním potenciálem mohou vést k optimalizaci léčebného postupu a tím k významnému zlepšení léčebných výsledků.

Literatura

1. GLOBOCAN. European age-standardised rates calculated by the statistical information team at cancer research [online]. UK: 2012. Using data from GLOBOCAN 2012, IARC [cited 2015 Octo 1]. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
2. UZIS.cz. Národní onkologický registr, 010_20140101 [online]. ČR: UZIS, 2015 [citováno 1. října 2015]. Dostupné z: www.uzis.cz/registry-nzis/nor.
3. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and metaanalysis of response and resection percentages. *PLoS Med* 2010; 7(4): e1000267. doi: 10.1371/journal.pmed.1000267.
4. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(4): 549–558.
5. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N et al. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(6): 600–604. doi: 10.1016/j.ejso.2008.12.006.
6. Shimada K, Sakamoto Y, Sano T et al. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006; 139(3): 288–295.
7. Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin*

- Oncol* 2008; 26(21): 3503–3510. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8469.
8. Oettle H, Post S, Neuhaus P et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297(3): 267–277.
9. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9293): 1576–1585.
10. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(10): 1073–1081. doi: 10.1001/jama.2010.1275.
11. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310(14): 1473–1481. doi: 10.1001/jama.2013.279201.
12. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *European Study Group for Pancreatic Cancer. Ann Surg* 2001; 234(6): 758–768.
13. Verbeke CS, Leitch D, Menon KV et al. Redefining the R1 resection in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2006; 93(10): 1232–1237.
14. Verbeke CS, Gladhaug IP. Resection margin involvement and tumour origin in pancreatic head cancer. *Br J Surg* 2012; 99(8): 1036–1049. doi: 10.1002/bjs.8734.
15. Esposito I, Kleeff J, Bergmann F et al. Most pancreatic cancer resections are R1 resections. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(6): 1651–1660. doi: 10.1245/s10434-008-9839-8.
16. Gebauer F, Tachezy M, Vashisth YK et al. Resection margin clearance in pancreatic cancer after implementation of the Leeds Pathology Protocol (LEEPP): clinically relevant or just academic? *World J Surg* 2015; 39(2): 493–499. doi: 10.1007/s00268-014-2808-4.
17. House MG, Gönen M, Jarnagin WR et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(11): 1549–1555.
18. Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007; 141(5): 610–618.
19. Lüttges J, Schemm S, Vogel I et al. The grade of pancreatic ductal carcinoma is an independent prognostic factor and is superior to the immunohistochemical assessment of proliferation. *J Pathol* 2000; 191(2): 154–161.
20. Nakao A, Harada A, Nonami T et al. Clinical significance of carcinoma invasion of the extrapancreatic nerve plexus in pancreatic cancer. *Pancreas* 1996; 12(4): 357–361.
21. Reni M, Cereda S, Balzano G et al. Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2009; 115(12): 2630–2639. doi: 10.1002/cncr.24302.
22. Bunger S, Laubert T, Roblick UJ et al. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137(3): 375–389. doi: 10.1007/s00432-010-0965-x.
23. Mackey JR, Mani RS, Selner M et al. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Res* 1988; 48(19): 4349–4357.
24. Greenhalf W, Ghaneh P, Neoptolemos JP et al. Pancreatic cancer hENT1 expression and survival from gemcitabine in patients from the ESPAC-3 trial. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(1): djt347. doi: 10.1093/jnci/djt347.

25. Poplin E, Wasan H, Rolfe L et al. Randomized, multicenter, phase II study of CO-101 versus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: including a prospective evaluation of the role of hENT1 in gemcitabine or CO-101 sensitivity. *J Clin Oncol* 2013; 31(35): 4453–4461. doi: 10.1200/JCO.2013.51.0826.
26. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatol* 2015; 15(1): 8–18. doi: 10.1016/j.pan.2014.10.001.
27. Guweidhi A, Kleeff J, Adwan H et al. Osteonectin influences growth and invasion of pancreatic cancer cells. *Ann Surg* 2005; 242(2): 224–234.
28. Sinn M, Sinn BV, Striefler JK et al. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study. *Ann Oncol* 2014; 25(5): 1025–1032. doi: 10.1093/annonc/mdl084.
29. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(34): 4548–4554. doi: 10.1200/JCO.2011.36.5742.
30. Hidalgo M, Plaza C, Illei P et al. SPARC analysis in the phase III MPACT trial of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (Gem) vs Gem alone for patients with metastatic pancreatic cancer (PC). *Ann Oncol* 2013; 25 (Suppl 2): ii105–ii117.
31. Klimstra DS, Longnecker DS. K-ras mutations in pancreatic ductal proliferative lesions. *Am J Pathol* 1994; 145(6): 1547–1550.
32. Löhr M, Klöppel G, Maisonneuve P et al. Frequency of Kras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia* 2005; 7(1): 17–23.
33. Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(8): 1430–1438.
34. Huang H, Daniluk J, Liu Y et al. Oncogenic K-Ras requires activation for enhanced activity. *Oncogene* 2014; 33(4): 532–535. doi: 10.1038/ncr.2012.619.
35. Biankin AV, Waddell N, Kassahn KS et al. Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature* 2012; 491(7424): 399–405. doi: 10.1038/nature11547.
36. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1806–1813. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7188.
37. Tsuji T, Satoyoshi R, Aiba N et al. Agr2 mediates paracrine effects on stromal fibroblasts that promote invasion by gastric signet-ring carcinoma cells. *Cancer Res* 2015; 75(2): 356–366. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1693.
38. Dumartin L, Whiteman HJ, Weeks ME et al. AGR2 is a novel surface antigen that promotes the dissemination of pancreatic cancer cells through regulation of cathepsins B and D. *Cancer Res* 2011; 71(22): 7091–7102. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1367.
39. Ramachandran V, Arumugam T, Wang H et al. Anterior gradient 2 is expressed and secreted during the development of pancreatic cancer and promotes cancer cell survival. *Cancer Res* 2008; 68(19): 7811–7818. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1320.
40. Brychtova V, Hermanova M, Karasek P et al. Anterior gradient 2 and mucin 4 expression mirrors tumor cell differentiation in pancreatic adenocarcinomas, but aberrant anterior gradient 2 expression predicts worse patient outcome in poorly differentiated tumors. *Pancreas* 2014; 43(1): 75–81. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182a63bc3.
41. Nio Y, Dong M, Iguchi C et al. Expression of Bcl-2 and p53 protein in resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas: effects on clinical outcome and efficacy of adjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2001; 76(3): 188–196.
42. Dong M, Zhou JP, Zhang H et al. Clinicopathological significance of Bcl-2 and Bax protein expression in human pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11(18): 2744–2747.
43. Campani D, Esposito I, Boggi U et al. Bcl-2 expression in pancreas development and pancreatic cancer progression. *J Pathol* 2001; 194(4): 444–450.
44. Bold RJ, Hess KR, Pearson AS et al. Prognostic factors in resectable pancreatic cancer: p53 and bcl-2. *J Gastrointest Surg* 1999; 3(3): 263–277.
45. Seo Y, Baba H, Fukuda T et al. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000; 88(10): 2239–2245.
46. Kuwahara K, Sasaki T, Kuwada Y et al. Expressions of angiogenic factors in pancreatic ductal carcinoma: a correlative study with clinicopathologic parameters and patient survival. *Pancreas* 2003; 26(4): 344–349.
47. Ikeda N, Adachi M, Taki T et al. Prognostic significance of angiogenesis in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999; 9(9–10): 1553–1563.
48. Sun HC, Qiu ZJ, Liu J et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha and associated proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma and their impact on prognosis. *Int J Oncol* 2007; 30(6): 1359–1367.
49. Ai KX, Lu LY, Huang XY et al. Prognostic significance of S100A4 and vascular endothelial growth factor expression in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14(12): 1931–1935.
50. Linder S, Parrado C, Falkmer UG et al. Prognostic significance of Ki-67 antigen and p53 protein expression in pancreatic duct carcinoma: a study of the monoclonal antibodies MIB-1 and DO-7 in formalin-fixed paraffin-embedded tumour material. *Br J Cancer* 1997; 76(1): 54–59.
51. Karamitopoulou E, Zlobec I, Tornillo L et al. Differential cell cycle and proliferation marker expression in ductal pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN). *Pathology* 2010; 42(3): 229–234. doi: 10.3109/00313021003631379.
52. Yamamoto S, Tomita Y, Hoshida Y et al. Prognostic significance of activated Akt expression in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(8): 2846–2850.
53. Lebe B, Sağol O, Uluküç C et al. The importance of cyclin D1 and Ki67 expression on the biological behavior of pancreatic adenocarcinomas. *Pathol Res Pract* 2004; 200(5): 389–396.
54. Stanton KJ, Sidner RA, Miller GA et al. Analysis of Ki-67 antigen expression, DNA proliferative fraction, and survival in resected cancer of the pancreas. *Am J Surg* 2003; 186(5): 486–492.
55. Sarela AI, Verbeke CS, Ramsdale J et al. Expression of survivin, a novel inhibitor of apoptosis and cell cycle regulatory protein, in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86(6): 886–892.
56. Sagol O, Yavuzsen T, Öztop I et al. The effect of apoptotic activity, survivin, Ki-67, and P-glycoprotein expression on prognosis in pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2005; 30(4): 343–348.
57. Oida Y, Yamazaki H, Tobita K et al. Increased S100A4 expression combined with decreased E-cadherin expression predicts a poor outcome of patients with pancreatic cancer. *Oncol Rep* 2006; 16(3): 457–463.
58. Tabata T, Tsukamoto N, Fooladi AA et al. RNA interference targeting against S100A4 suppresses cell growth and motility and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390(4): 475–480. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.09.096.
59. Tanabe T, Tohno N. Cyclooxygenase isozymes and their gene structures and expression. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68–69: 95–114.
60. Fosslien E. Biochemistry of cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors and molecular pathology of COX-2 in neoplasia. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37(5): 431–502.
61. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999; 18(55): 7908–7916.
62. Kokawa A, Kondo H, Gotoda T et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer* 2001; 91(2): 333–338.
63. Albazaz R, Verbeke CS, Rahman SH et al. Cyclooxygenase-2 expression associated with severity of PanIN lesions: a possible link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatol* 2005; 5(4–5): 361–369.
64. Hermanova M, Trna J, Nenutil R et al. Expression of COX-2 is associated with accumulation of p53 in pancreatic cancer: analysis of COX-2 and p53 expression in premalignant and malignant ductal pancreatic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(8): 732–739. doi: 10.1097/MEG.0b013e318282f945fb.
65. Juuti A, Louhimo J, Nordling S et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59(4): 382–386.
66. Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO et al. Cyclo-oxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2(9): 544–551.
67. Shi H, Xu JM, Hu NZ et al. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9(7): 1421–1426.
68. Hermanova M, Karasek P, Nenutil R et al. Clinicopathological correlations of cyclooxygenase-2, MDM2, and p53 expressions in surgically resectable pancreatic invasive ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2009; 38(5): 565–571. doi: 10.1097/MPA.0b013e31819fef8b.
69. Osada H, Takahashi T. MicroRNAs in biological processes and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2007; 28(1): 2–12.
70. Sun T, Kong X, Du Y et al. Aberrant microRNAs in pancreatic cancer: researches and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: ID 386561. doi: 10.1155/2014/386561.
71. Frampton AE, Krell J, Jamieson NB et al. MicroRNAs with prognostic significance in pancreatic ductal adenocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51(11): 1389–1404. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.006.
72. Wang P, Zhuang L, Zhang J. The serum miR-21 level serves as a predictor for the chemosensitivity of advanced pancreatic cancer, and miR-21 expression confers chemoresistance by targeting FasL. *Mol Oncol* 2013; 7(3): 334–345. doi: 10.1016/j.molonc.2012.10.011.
73. Abue M, Yokoyama M, Shibuya R. Circulating miR-483-3p and miR-21 is highly expressed in plasma of pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2015; 46(2): 539–547. doi: 10.3892/ijo.2014.2743.

Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu – doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom

Treatment of Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma – Recommendations of the Czech Hodgkin Lymphoma Study Group

Móciková H.¹, Marková J.¹, Gahérová L.¹, Král Z.², Sýkorová A.³, Belada D.³, Procházka V.⁴, Martínková L.⁵, Papajík T.⁴, Kozák T.¹

¹ Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

² Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

³ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁴ Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁵ Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

Souhrn

Standardem léčby u mladších pacientů s relabovaným nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem po 1. linii léčby je nadále vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk. Z prognostických faktorů v relapsu je nejvýznamnější klinické stadium IV, krátká doba do relapsu po 1. linii léčby, špatný stav tělesné kondice, velká nádorová masa a nedosažení alespoň parciální remise po záchranné chemoterapii. Dosud není definován standard záchranné chemoterapie před autologní transplantací. Nejčastěji používané režimy jsou DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatina) a ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid). Standardním přípravným režimem před autologní transplantací je BEAM (BCNU – karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan). U vysoce rizikových pacientů se zkouší podání tandemové autologní transplantace. V konsolidaci po autologní transplantaci u pacientů s vysokým rizikem relapsu je doporučeno podání brentuximab vedotinu. V relapsu po autologní transplantaci je standardem podání brentuximab vedotinu a je vhodné zvážit následnou alogenní transplantaci kmenových buněk u mladých pacientů. Brentuximab vedotin v kombinaci s bendamustinem, nivolumab a pembrolizumab a jejich kombinace s dalšími léky se nadále zkoumají v rámci studií u pacientů s relabovaným nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem.

Klíčová slova

Hodgkinův lymfom – autologní transplantace kmenových buněk – brentuximab vedotin – nivolumab

Summary

High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation remains the current standard of treatment for young patients with Hodgkin lymphoma in first relapse or in those who are refractory to first-line treatment. The most important prognostic factors in relapses are clinical stage IV, poor performance status, bulky mass, and less than partial remission after salvage chemotherapy. Standard salvage chemotherapy in relapse before autologous transplantation has not been defined; however, DHAP and ICE are most frequently used in this setting. A standard conditioning regimen before autologous transplantation is BEAM. Tandem autologous transplantation has been investigated in high-risk patients. Brentuximab vedotin is recommended as a consolidation treatment in patients with a high risk of relapse after autologous transplantation. Brentuximab vedotin is the standard of treatment for relapse after autologous transplantation, and subsequent allogeneic stem cell transplantation should be considered in young patients. Brentuximab vedotin in combination with bendamustine, nivolumab, and pembrolizumab, and combinations thereof with other drugs, were investigated in clinical trials in relapsed or refractory patients with Hodgkin lymphoma.

Key words

Hodgkin lymphoma – autologous stem cell transplantation – brentuximab vedotin – nivolumab

Práce byla realizována za podpory grantu AZV 16-29857A MZ ČR a výzkumného projektu P 27/2012 Univerzity Karlovy, 3. lékařské fakulty v Praze.

This work was supported by grant awarded by AZV 16-29857A, Ministry of Health in Czech Republic, Research project P 27/2012 awarded by Charles University in Prague, 3rd Faculty of Medicine, Prague.

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

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Heidi Móćiková, Ph.D.

Interní hematologická klinika
3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
e-mail: heidi.mocikova@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 6. 2016

Přijato/Accepted: 24. 8. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016342>

Srovnání autologní transplantace a záchranné léčby bez autologní transplantace

Hodgkinův lymfom (HL) patří k nejlépe léčitelným a vyléčitelným nádorovým onemocněním. Přesto v časném stadiu relabuje kolem 10 % pacientů, v intermediálním a pokročilém stadiu jsou zaznamenány relapsy u 20–30 % pacientů. Metaanalýza dvou prospektivních studií, které srovnávaly autologní transplantaci kmenových buněk (autologous stem cell transplantation – ASCT) se záchrannou léčbou bez ASCT, prokázala signifikantně lepší přežití bez relapsu/progrese (progression-free survival – PFS) oproti standardní záchranné léčbě (hazard ratio – HR 0,55; 95% CI 0,35–0,86) [1–3], ale bez průkazu lepšího celkového přežití (overall survival – OS), (HR 0,67; 95% CI 0,41–1,07; $p = 0,1$). Retrospektivní analýza 194 pacientů s HL léčených ASCT v letech 2000–2009 v ČR prokázala 5leté PFS 54 % a OS 71 % [4]. Prognóza pacientů s relabovaným neborefrakterním HL, kteří nejsou vhodní k ASCT a kteří byli opakovaně léčeni standardní chemoterapií s nebo bez radioterapie je horší: 5leté OS u 17 retrospektivně vyhodnocených pacientů v ČR bylo 46,3 % od vstupní diagnózy a 30,8 % od diagnózy prvního relapsu [5].

Prognostické faktory v relapsu HL

Multivariantní analýza celkem 1 046 pacientů z registrů německé a francouzské skupiny identifikovala jako negativní prognostické faktory celkovou kondici pacienta (performance status) dle ECOG ≥ 1 , klinické stadium IV, dobu do relapsu (time to relapse – TTR) ≤ 3 měsíce, „bulk“ ≥ 5 cm a nedostatečnou cel-

kovou odpověď (overall response rate – ORR) na záchrannou chemoterapii (< parciální remise; partial remission – PR) [6]. Na základě těchto faktorů byly definovány tři rizikové prognostické skupiny pro PFS a OS (skupina bez rizikových faktorů, s 1–2 rizikovými faktory a s 3–5 rizikovými faktory) (tab. 1).

FDG-PET představuje nejdůležitější funkční ukazatel citlivosti HL na léčbu relapsu, a proto cílem záchranné léčby je dosažení FDG-PET negativity před ASCT [7]. U pacientů, kteří nedosáhnou FDG-PET negativity po dvou cyklech standardního nebo intenzifikovaného (augmentovaného) režimu ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid), se doporučuje 2. linie záchranné léčby režimem GVD (gemcitabin, vinorelbin, lipozomální doxorubicin) [7].

Záchranné režimy v relapsu HL před vysokodávkovanou léčbou a ASCT

V relapsu HL se používá velké spektrum záchranných chemoterapeutických režimů, např. ICE, DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatina), GDP (gemcitabin, dexametazon, cisplatina), IGEV (ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednison), GND (gemcitabin, vinorelbin (navelbin), pegylovaný lipozomální doxorubicin), ICE/intenzifikované ICE/GVD, BeGEV (bendamustin, gemcitabin, vinorelbin). Tyto režimy dosahují ORR od 60 do 85 %. Jednotný standardní režim nebyl zatím stanoven, nejčastěji se používá režim DHAP a ICE [7–9]. Není jasný optimální počet cyklů záchranné léčby. Obvykle se ale podávají 2–3 cykly, protože není doložena účinnost přidání dalších cyklů stejné chemoterapie.

O intenzifikaci záchranného režimu s cílem zvýšení ORR před ASCT se snažila Německá studijní skupina pro HL ve studii HDR2 [10]. V této studii fáze III byl v obou ramenech podáván záchranný režim – dva cykly DHAP a následně v experimentálním ramenu B se pokračovalo se sekvenčními vysokými dávkami cyklofosfamid, metotrexátu a etoposidu. Přidání této sekvenční chemoterapie (před BEAM (BCNU – karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan) a ASCT) bylo spojeno s vyšším počtem nežádoucích účinků a nezlepšilo prognózu relabovaného/refrakterního HL – mezi rameny nebyl významný rozdíl v přežití bez selhání léčby (freedom from treatment failure – FFTF) ($p = 0,56$) a v OS ($p = 0,82$).

Bendamustin hydrochlorid je bifunkční mechloretaminový derivát, který nemá přímý vztah k tradičním alkylačním látkám a po jeho podání je ORR 53 % vč. 33 % kompletních remisí (complete remission – CR), ale trvání ORR je pouze pět měsíců.

Bretuximab vedotin (BV) je CD30-spezifická chimerická monoklonální protilátka konjugovaná s vysoce toxickým antimitotickým inhibitorem tubulinu – monometyl auristatinem E (MMAE) a jako první záchranná léčba dosahuje ORR 69 % vč. 35 % CR [11]. Podání BV neovlivňuje negativně mobilizaci kmenových buněk krvetvorby ani přihojení štěpu. U pacientů s relapsem HL zejména v časném klinickém stadiu není vždy nutné použít agresivní chemoterapii, která má kumulativní toxické účinky – u pacientů je možné použít v 1. relapsu samotný BV a pouze u těch, kteří zůstávají PET pozitivní po dvou cyklech BV, je

Tab. 1. Prognostické skóre pro PFS a OS u pacientů s klasickým HL po ASCT. Zdroj [6].

Prognostické faktory*	5leté PFS (%)	5leté OS (%)	Multivariantní analýza
0	76,8	87,7	–
1	67,9	79,1	HR 1,58; $p = 0,0764$
2	56,7	70,0	HR 2,33; $p = 0,0012$
3–5	34,8	46,5	HR 5,04; $p < 0,0001$

* klinické stadium IV, doba do relapsu ≤ 3 měsíce, PS dle ECOG ≥ 1 , „bulk“ ≥ 5 cm v relapsu, odpověď na záchrannou chemoterapii < PR
PFS – přežití bez progrese, OS – celkové přežití

indikace k použití dvou cyklů intenzifikovaného ICE s následnou vysokodávkovou léčbou a ASCT [12].

Kombinaci BV (1,8 mg/kg i.v. den 1) s bendamustinem (90 mg/m² i.v. den 1, 2) – režim BVB (BV, bendamustin) použila La Casce ve studii fáze I/II u 48 pacientů s relabováním/refrakterním HL [13]. ORR na léčbu byla dosažena u 96 % pacientů, z toho CR dosáhlo 83 %. Medián PFS nebyl dosažen. Ke zhodnocení významu kombinací chemoterapie (bendamustin, DHAP, ESHAP (etoposid, solumedrol, cytarabin, cisplatina)) s BV chybí zatím dlouhodobé sledování účinnosti a bezpečnosti na větších souborech pacientů.

Přípravné režimy před podáním autologních kmenových krevetvorných buněk

Nejčastěji používaná vysokodávková chemoterapie před ASCT u HL je BEAM [2,3]. Retrospektivní studie ve skupině 225 pacientů s relabováním/refrakterním HL porovnávala přípravný režim BEAM s CBV (cyklofosfamid, BCNU, vepe-sid). Podle tohoto srovnání je účinnější BEAM – 5leté PFS bylo 92 % po BEAM a 73 % po CBV ($p = 0,002$) a 5leté OS bylo 95 % po BEAM a 87 % po CBV ($p = 0,07$) [14].

Tandemová ASCT

U pacientů s vysokým rizikem relapsu definovaných jako primárně refrakterní nebo s přítomností dvou rizikových faktorů – doba do relapsu < 12 měsíců, klinické stadium III/IV – byla ve francouzské studii fáze II H96 použita tandemová ASCT [15]. Přípravný režim pro první ASCT obsahoval CBV s Mitoxantro-nem nebo BEAM a přípravný režim pro druhou ASCT byl složen z chemoterapie BAM (busulfan, cytarabin, melfalan) nebo TAM (celotělové ozáření, cytarabin, melfalan). Pacienti s jedním rizikovým faktorem ($n = 95$) byli považováni za středně rizikové a byla u nich podána jedna ASCT. Tandemová ASCT oproti jedné ASCT významně zlepšila 5leté OS u vysoce rizikových pacientů ve srovnání s předchozími studiemi (45 vs. 30 %). Na základě studií fáze II je pravděpodobné, že část vysoce rizikových pacientů by mohla mít prospěch z tandemové ASCT.

Konsolidace po ASCT

Randomizovaná studie fáze III AETHERA hodnotila účinnost konsolidační léčby pomocí BV oproti placebu [16]. Do studie bylo zařazeno 329 pacientů s HL po ASCT s vysokým rizikem relapsu (refrakterní na 1. linii léčby, nebo časný relaps < 12 měsíců, nebo relaps ≥ 12 měsíců v kombinaci s extranodálním postižením). Podmínkou studie byla ORR na záchrannou léčbu před ASCT: CR, PR nebo SD (stabilizace onemocnění). BV byl podán v dávce 1,8 mg/kg i.v. až 3 týdny, do celkového počtu max. 16 dávek. Studie prokázala signifikantně lepší 2leté PFS po BV oproti placebu (63 vs. 51 %, HR 0,55) a 3leté PFS od randomizace (61 vs. 43 %, HR 0,52). Interim analýza OS zatím neprokázala signifikantní rozdíl mezi BV a placebem ($p = 0,62$). Toxická polyneuropatie stupně 3 se vyskytla u 13 % pacientů a po vysazení BV postupně ustoupila v průběhu šesti měsíců. Na základě studie AETHERA byl BV v konsolidaci po ASCT zařazen jako léčebný standard v USA u pacientů s primárně refrakterním HL a u pacientů s relapsem do 12 měsíců od ukončení 1. linie léčby.

O použití konsolidační radioterapie u pacientů s HL po ASCT je poměrně málo informací v literatuře, navíc jde většinou o retrospektivní data. V retrospektivní analýze 194 pacientů s HL, kteří byli autologně transplantováni v letech 2000–2009 v ČR, relativně vysoký počet – 24 (45 %) z 53 pacientů ozářených buď před nebo po ASCT – následně relaboval [4]. Na základě výše uvedených výsledků nelze jednoznačně potvrdit účinnost radioterapie v této indikaci.

Léčba relapsu po ASCT

V relapsu po ASCT je prognóza pacientů nepříznivá s mediánem OS 12–25 měsíců. Na základě analýzy dat za období let 2000–2009 byl v ČR medián OS 70 pacientů s relapsem po ASCT 16,9 měsíce [4].

V relapsu HL po ASCT studie fáze I a II potvrdily účinnost BV v dávce 1,8 mg/kg i.v. až 3 týdny do celkového počtu 16 cyklů – regrese tumoru byla dosažena u 94 % pacientů, ORR byla 75 %, z toho 34 % dosáhlo CR [17,18]. Pětileté OS bylo 41 % (95% CI 31–51 %) a medián OS byl

40,5 měsíce. U pacientů, kteří dosáhli CR ($n = 34$), medián OS nebyl dosažen. Pacienti v PR ($n = 39$) měli medián OS 39,4 měsíce a u pacientů s SD ($n = 28$) byl medián OS 18,3 měsíce. Na základě výše uvedených studií FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) schválily BV pro léčbu relapsu HL po ASCT nebo po selhání nejméně dvou linií polychemoterapie u pacientů nevhodných k ASCT. V opakovaném relapsu HL po ASCT je jednou z možností léčby zopakovat léčbu BV, pokud pacient odpověděl na BV při předchozím relapsu. Při opakovaném použití BV je ORR 60 % (CR 30 %) [19].

Pacienti rezistentní na BV mají velmi špatnou prognózu a jejich naděje jsou nově vyvinuté látky. Jsou to především protilátky blokující PD-1 – nivolumab a pembrolizumab. Nivolumab je humánní IgG4 monoklonální protilátka, která se váže na cílový protein nazývaný receptor programovaného zániku nádorové buňky (PD-1), který dokáže vypnout aktivitu T lymfocytů.

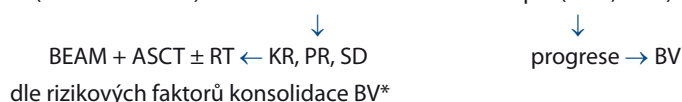
Nivolumab ve studii fáze I/II prokázal vysokou účinnost u 23 předléčených pacientů, z nichž většina relabovala po BV – ORR 87 % (17 % CR), PFS po 24 týdnech bylo 86 % [20]. Pembrolizumab (humanizovaná IgG4 monoklonální protilátka blokující PD-1) dosahuje ORR 65 % (CR 16 %) [21]. V mediánu sledování 9,7 měsíce medián trvání odpovědi nebyl dosažen. Kromě anti-PD-1 protilátek se zkoušely i jiné léky, jejichž účinnost je nižší.

Alogenní transplantace kmenových buněk

V relapsu po ASCT se pro navození remise standardně používá BV a tuto léčbu je možné taky použít na překlenutí („bridge“) k alogenní transplantaci kmenových buněk [22]. Zatím není jasné, zda je u všech pacientů, kteří dosáhnou CR na léčbě BV, nutná alogenní transplantace. Pokud je rozhodnuto o indikaci k alogenní transplantaci, je doporučeno pacienta alogenně transplantovat co nejdříve – to znamená, jakmile dosáhne odpovědi, nejlépe CR. Podle metaanalýzy 42 studií s alogenní transplantací bylo 1-, 2- a 3leté přežití bez relapsu (relapse-free survival – RFS) 77, 50 a 31 %

Záchranná léčba – 2krát DHAP (ICE):

- KR (PET Deauville 1–3) → BEAM + ASCT ± ISRT
po ASCT možno zvážiť dle rizikových faktorů konsolidaci BV*
- PR + SD (PET Deauville 4, PMR, NMR) → ± 2. linie chemoterapie (IGEV, GVD)
→ BEAM + ASCT ± ISRT, dle rizikových faktorů konsolidace BV*
→ nebo tandem ASCT**
- progresie (PET Deauville 5) → 2. linie záchranné chemoterapie (IGEV, GVD)

**Relaps/progrese po ASCT** BV (min. 4–max. 16 cyklů)

BV (min. 4–max. 16 cyklů)

KR po ukončení BV → observace

KR, PR → RIC alogenní transplantace kmenových buněk**

SD, progresse → nové léky/kombinace (nivolumab, pembrolizumab)

* Zatím EMA neschválila jako konsolidaci po ASCT.

** Není standard, ale experimentální léčba.

ASCT – autologní transplantace kmenových buněk, ICE – ifosfamid, karboplatina, etoposid, DHAP – dexametazon, cytarabin, cisplatina, BEAM – BCNU – karmustin, etoposid, cytarabin, melfalan, ISRT – involved site radiation therapy, BV – brentuximab vedotin, CR – kompletní remise, PR – parciální remise, SD – stabilizace onemocnění, PMR – parciální metabolická odpověď, NMR – bez metabolické odpovědi, IGEV – ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednison, GVD – gemcitabin, vinorelbin, pegylovaný liposomální doxorubicin, RIC – alogenní transplantace kmenových buněk s redukovanou intenzitou

Schéma 1. Doporučený postup léčby relabovaného/refrakterního klasického HL u mladších pacientů (do 60–65 let) vhodných k ASCT.

a 1-, 2- a 3leté OS 83, 68 a 50 % [23]. Po roku 2000 se celková úmrtnost bez ohledu na přítomnost relapsu snížila o 5–10 % a RFS a OS se zvýšily o 15–29 %, i když po alogenní transplantaci nadále není dosaženo plateau v OS. Alogenní transplantace bez předchozí ASCT a kombinace ASCT s následnou alogenní transplantací je nadále považována za experimentální postup.

Závěr

Doporučený postup u pacientů s relapsovaným HL, kteří jsou schopni podstoupit vysokodávkovanou léčbu s následnou ASCT ve věku do 60 nebo do 65 let v dobré celkové kondici bez komorbidit, je uveden na schématu 1.

U starších pacientů, kteří relabují po 1. linii léčby, je vhodné podat ve 2. linii další chemoterapeutický režim (např. gemcitabin s dexametazonem nebo COPP (cyklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednison)), případně při lokalizovaném relapsu je možné indikovat radioterapii. V případě relapsu nebo v progresi po 2. linii léčby je doporučeno aplikovat BV do celkového počtu 16 cyklů dle tolerance a toxicity.

Zavedení PET/CT vyšetření před ASCT jako prognostického faktoru a současné použití nových léků (např. BV, nivolumab a pembrolizumab) představují významné milníky v terapeutickém přístupu u pacientů s relabovaným nebo refrakterním HL. Tyto postupy dále pomáhají zlepšit celkovou prognózu a kvalitu života těchto pacientů.

Literatura

1. Rancea M, von Tresckow B, Monseif I et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review with meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 92(1): 1–10. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.04.003.
2. Linch DC, Winfield D, Goldstone A et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease, results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341(8852): 1051–1054.
3. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065–2071.
4. Mociková H, Pytlík R, Raida L et al. Léčba pacientů s relabovaným/refraktérním Hodgkinovým lymfomem. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 121–125.
5. Móciková H, Sýkorová A, Štěpánková P et al. Léčba a prognóza pacientů s relabovaným nebo refraktérním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 424–428. doi: 10.14735/amko.2014424.

6. Bröckelmann PJ, Müller H, Casanovas O et al. Risk factors and a prognostic score for progression free survival after treatment with autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (rrHL). Proc ASH 2015; abstr. 1978.
7. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood 2012; 119(7): 1665–1670. doi: 10.1182/blood-2011-10-388058.
8. Josting A, Franklin J, May M et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2002; 20(1): 221–230.
9. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007; 92(1): 35–41.
10. Josting A, Müller H, Borchmann P et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2010; 28(34): 5074–5080. doi: 10.1200/JCO.2010.30.5771.
11. Chen RW, Palmer J, Martin P et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin as first line salvage therapy in relapsed/refractory HL prior to AHCT. Proc ASH 2014; abstr. 501.
12. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16(3): 284–292. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70013-6.
13. LaCasce A, Bociek RG, Matous J et al. Brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma who are relapsed or refractory after frontline therapy. Proc ASH 2014; abstr. 293.

14. William BM, Loberiza FR Jr, Whalen V et al. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(4): 417–423. doi: 10.1016/j.clml.2013.03.009.
15. Morschhauser F, Brice P, Ferme C et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5980–5987. doi: 10.1200/JCO.2007.15.5887.
16. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385(9980): 1853–1862. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.
17. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1812–1821. doi: 10.1056/NEJMoa1002965.
18. Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2183–2189. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410.
19. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol* 2014; 7: 24. doi: 10.1186/1756-8722-7-24.
20. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311–319. doi: 10.1056/NEJMoa1411087.
21. Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: safety, efficacy, and biomarker assessment. *Proc ASH* 2015; abstr. 584.
22. Chen R, Palmer JM, Thomas SH et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119(26): 6379–6381. doi: 10.1182/blood-2012-03-418673.
23. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(4): 521–528. doi: 10.1038/bmt.2015.332.

Plnou verzi článku

**Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu –
doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom**

naleznete na www.linkos.cz.

Význam signálnej dráhy MITF pri regulácii proliferácie a invazivity malígneho melanómu

The Importance of MITF Signaling Pathway in the Regulation of Proliferation and Invasiveness of Malignant Melanoma

Urban P., Rabajdová M., Veliká B., Špaková I., Bolerázka B., Mareková M.

Ústav lekárskej a klinickej biochémie, LF UPJŠ v Košiciach, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Malígnny melanóm je jedným z najagresívnejších druhov rakoviny. Melanóm primárne vzniká z pigment produkujúcich buniek melanocytov, ktoré sa vyznačujú špecifickými mechanizmami prežívania. Kľúčové postavenie v metabolizme melanómu má transkripčný faktor asociovaný s mikroftalmiou (microphthalmia-associated transcription factor – MITF-M). MITF-M sa zapája do regulácie expresie veľkého počtu génov riadiacich procesy melanogenézy, proliferácie, diferenciácie a prežitia melanocytov. Expresia tohto transkripčného faktora v melanocytoch je aktivovaná niekoľkými signálnymi cestami, pričom blokovanie jeho expresie, alebo funkcie môže znamenať poruchu v regulácii antiapoptotických mechanizmov. MITF-M taktiež ovplyvňuje aktivitu matrixovej metaloproteinázy 14 (matrix metalloproteinase – MMP14), ktorá je zodpovedná za zmenu tvaru melanocytov a za zvýšenie ich pohyblivosti a invazivity. V ľudských melanocytoch s invazívnym fenotypom bola zistená veľmi nízka hladina expresie MITF-M, čo naznačuje že tento transkripčný faktor pôsobí ako supresor metastatického procesu. V rakovinových bunkách s nízkou hladinou expresie cytozolového/nukleárneho β -katenínu, vzniká malé množstvo proteínu MITF-M, ktorý nedokáže inhibovať transkripciu MMP 14. Tento enzým katalyzuje degradáciu laminínu a fibronektínu, čím dochádza k zmene tvaru melanocytov, k zvýšeniu ich pohyblivosti a invazivity. **Ciele:** Táto prehľadová práca popisuje regulačnú dráhu aktivácie MITF-M, jeho zapojenie do proliferácie transformovaných melanocytov ako aj jeho úlohu pri zvyšovaní invazivity malígneho melanómu. Detailné pochopenie mechanizmov fungovania signálnej dráhy MITF-M je vysoko aktuálnou témou a môže pomôcť pri vývoji nových tak diagnostických, ako aj terapeutických aplikácií pri liečbe pacientov s malígnym melanómom.

Kľúčové slová

transformácia neoplastických buniek – melanóm – transkripčný faktor MITF

Práca bola podporená grantovými projektami VEGA 1/0115/14 a VEGA 1/0873/16.

This work was supported by grant projects VEGA 1/0115/14 and VEGA 1/0873/16.

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 recommendation for biomedical papers.



prof. Ing. Mária Mareková, CSc.

Ústav lekárskej a klinickej

biochémie

LF UPJŠ v Košiciach

Trieda SNP 1

040 11 Košice

Slovenská Republika

e-mail: maria.marekova@upjs.sk

Obdržané/Submitted: 4. 12. 2015

Prijaté/Accepted: 14. 6. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016347>

Summary

Background: Malignant melanoma is one of the most aggressive types of cancers. Melanoma is derived from pigment-producing cells, melanocytes, which are characterized by a specific survival mechanism. Microphthalmia-associated transcription factor (MITF-M) plays a role in the metabolism of melanoma and is involved in the regulation of the expression of multiple genes mediating processes such as melanogenesis, proliferation, differentiation, and melanocyte survival. The expression of this transcription factor in melanocytes is activated by several signaling pathways, and reduced expression or function of MITF-M can cause the dysregulation of anti-apoptotic mechanisms. MITF-M is also involved in matrix metalloproteinase 14 (MMP14) activity, which is responsible for shape changes in melanocytes and increases in their motility and invasiveness. Very low levels of expression of MITF-M are found in human melanocytes with an invasive phenotype, indicating that this transcription factor acts as a suppressor of the metastatic process. Cancer cells with low expression of cytosolic/nuclear β -catenin have a small amount of MITF-M 14 that is insufficient to inhibit MMP transcription. The enzyme catalyzes the degradation of laminin and fibronectin, thereby changing the shape of melanocytes, which leads to their increased mobility and invasiveness. **Aims:** This review describes the regulatory pathway of MITF-M activation, its involvement in the proliferation of transformed melanocytes, and its role in increasing the invasiveness of malignant melanoma. A detailed understanding of the MITF-M signaling pathway is highly topical and could help to develop new diagnostic and therapeutic applications for patients with malignant melanoma.

Key words

neoplastic cell transformation – melanoma – MITF transcription factor

Úvod

Malígny melanóm je jedným z najagresívnejších druhov rakoviny. Melanóm primárne vzniká z pigment produkujúcich buniek melanocytov, ktoré sa vyznačujú špecifickými mechanizmami prežívania. Pôsobia hlavne proti viacerým karcinogénnym faktorom, vrátane UV žiarenia a vysoko reaktívnych medziproduktov melanogenézy [1]. Tieto zložité mechanizmy oddiaľujúce bunčkovú smrť účinkujú jednak v zdravých melanocytoch ako aj v transformovaných bunkách melanómu. Kľúčové postavenie v metabolizme melanómu má transkripčný faktor asociovaný s mikroftalmiou (microphthalmia associated transcription factor – MITF), ktorý stojí v centre transkripčnej regulácie od embryonálneho vývoja normálnych melanocytov, ich diferenciácie, udržania iden-

tity až po prežívanie nielen normálnych, ale aj nádorových melanocytov. V súčasnosti je známych viac ako 40 cieľových génov MITF, ktorých účinky sú častokrát antagonistické [2]. Tento prehľadový článok popisuje regulačnú dráhu aktivácie MITF-M, jeho zapojenie do proliferácie transformovaných melanocytov ako aj jeho úlohu pri zvyšovaní invazivity malígneho melanómu.

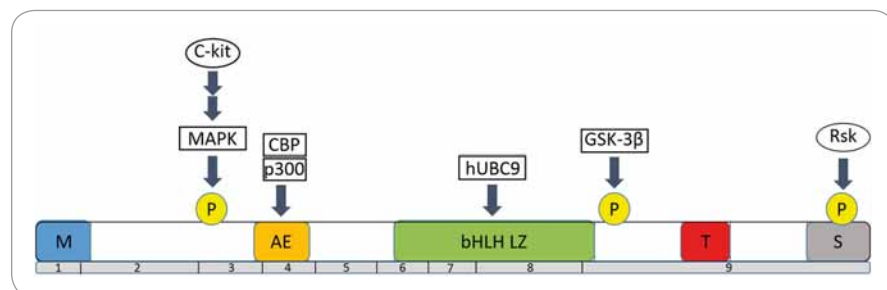
Úloha MITF pri vzniku malígneho melanómu

MITF je nukleárny proteín charakteristický pre embryonálny vývoj a postnatálnu životaschopnosť melanocytov. Gén kódujúci tento transkripčný faktor bol lokalizovaný na treťom chromozóme, konkrétne na pozícii 3p14.2-3p14.1 [3]. Proteín MITF existuje celkovo v 12 zostrihových izoformách (označovaných A,

B, C, H a M) a každá je exprimovaná zo svojho, tkanivovo špecifického, promotora. Všetky izoformy obsahujú deväť exónov a odlišujú sa len prvým exónom, zostrihnutým ku spoločnému druhému exónu. Poloha ostatných exónov je už vo všetkých izoformách rovnaká. Pre melanocyty je špecifická izoforma MITF-M, ktorá je exprimovaná iba v pigmentových a v melanómových bunkách [4]. MITF-M obsahuje viacero špecifických domén (obr. 1) [5]. V centrálnej časti molekuly proteínu MITF obsahuje zásaditú oblasť s motívom helix-slučka-helix-leucínový zips (basic helix-loop-helix-leucine zipper – bHLH LZ), ktorá je zodpovedná za väzbu na DNA a dimerizáciu proteínu. MITF-M pozostáva zo 419 aminokyselín a zapája sa do regulácie expresie veľkého počtu génov zapojených do melanogenézy, proliferácie, diferenciácie a prežitia melanocytov.

Priamym cieľom sú gény pre tyrozinázu (tyrosinase – TYR), s tyrozínkinázou asociovaným proteínom 1 (tyrosinase-related protein 1 – TYRP1) a dopachrómm tautomerázou (dopachrome tautomerase – DCT), ktoré ovplyvňujú melanogenézu. MITF súčasne ovplyvňuje expresiu génov pre premelanozómový proteín 17 (premelanosome protein 17 – Pmel 17) a osteoartritický proteín 1 (osteoarthritis protein 1 – OA1), čím reguluje transfer melanozómov [6].

Expresia MITF-M v melanocytoch je aktivovaná niekoľkými transkripčnými cestami (napr. cez Pax3 proteín alebo



Obr. 1. Štruktúra proteínu MITF-M a regulácia jeho aktivity.

Viaceré signálne proteíny pôsobia priamou fosforyláciou serínových zvyškov na pozícii 73, 298 a 409, čím dochádza k aktivácii MITF-M. Čísla pod štruktúrou popisujú poradie exónov v géne MITF-M. Oblasti M, T, S sú bohaté na metionín, treonín, resp. serín so slabšou transkripčnou aktivitou. Naopak domény AE a bHLH LZ znamenajú transkripčne veľmi aktívne oblasti. Upravené podľa [5].

pomocou transkripčného faktora CREB). Tieto transkripčné faktory obsahujú väzbové miesta v blízkosti promotora MITF. Preto sa MITF-M považuje za cieľ pre génovú terapiu, pričom blokovanie exprese alebo funkcie MITF môže znamenať poruchu v regulácii antiapoptotických dráh v melanómových bunkách [7]. Jedným z regulátorov exprese MITF-M je aj receptor pre melanokortín 1 (melanocortin 1 receptor – MC1R). Tento receptor v aktívnom stave vykazuje funkciu G proteínu, ktorý zvyšuje hladinu cyklického adenosínmonofosfátu (cyclic adenosine monophosphate – cAMP). Akumulácia cAMP vedie k aktivácii proteínu viažúceho cAMP odpovedajúceho úseku (cAMP response element-binding protein – CREB), čím sa zvýši expresia MITF-M, čo následne reguluje aktiváciu génov podieľajúcich sa na syntéze melanínu. Plne aktívne alely génu *MC1R* umožňujú syntézu tmavého pigmentu – eumelanínu, zatiaľ čo alelická varianta s oslabenou aktivitou zodpovedá za tvorbu červeného pigmentu – feomelanínu, ktorý môže mať i fotosenzibilizačné účinky a prispieva k vzniku a vývoju karcinogénny primárneho melanómu [8].

Úloha MITF-M pri regulácii proliferácie

MITF-M taktiež zohráva významnú úlohu pri proliferácii melanocytov [9]. Tento transkripčný faktor je nevyhnutný pre prežívanie a diferenciáciu melanoblastov a melanocytových kmeňových buniek [10]. Prostredníctvom zvýšenej exprese cyklín dependentných inhibítorov p21^{Cip1} a p16^{INK4a} sa MITF-M zapája do regulácie bunkového cyklu [11]. Zníženie aktivity MITF-M vedie k ukončeniu bunkového cyklu v G1 fáze, reorganizácii aktínového cytoskeletu a k zvýšeniu exprese matrixových metaloproteináz, čo vedie k zvýšeniu invazívneho potenciálu melanocytov. MITF-M preto vystupuje ako regulátor proliferácie a diferenciácie normálnych melanocytov, ktorého aktivita môže byť narušená genetickými aj epigenetickými zmenami, čo môže indukovať malígnu transformáciu. Aktivita MITF-M je taktiež regulovaná mikroprostredím nádoru, ako aj vnútro-bunkovou hladinou špecifických miRNA, ktoré znižujú množstvo primárneho tran-

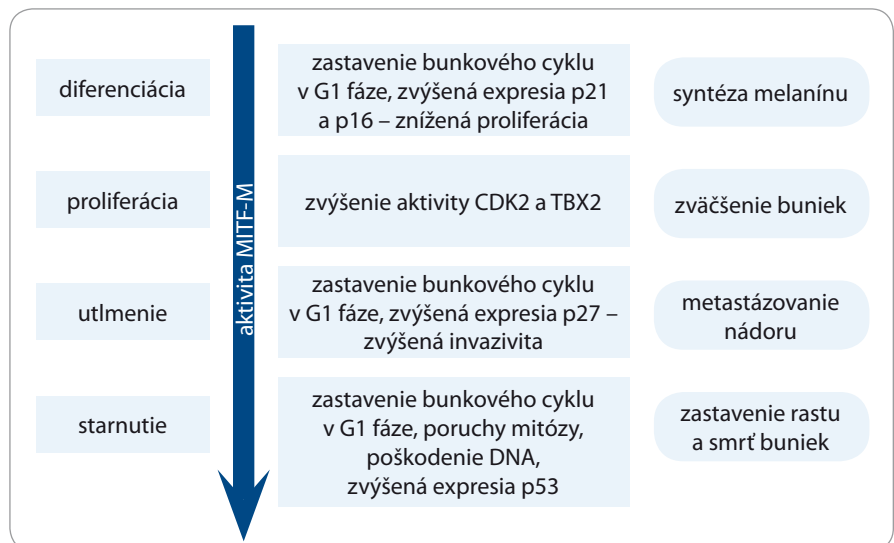


Schéma 1. Úloha MITF-M pri regulácii starnutia melanocytov. Upravené podľa [13].

skriptu jeho degradáciou [12]. MITF-M tiež pôsobí ako faktor zabráňujúci starnutiu melanocytov (schéma 1) [13]. Pri inhibícii exprese alebo aktivity MITF-M dochádza k predčasnému starnutiu buniek prostredníctvom zvýšenej aktivity p53. Aktivácia p53 je priamym dôsledkom degradačnej kaskády indukovanej poškodením DNA. Vznikajú rôzne mitotické poruchy, čo vedie k nekróze alebo apoptóze [14].

Predčasné starnutie buniek je charakteristické pre premalígne lézie, ale neobjavuje sa pri léziách malígnych. Z uvedených faktov vyplýva, že sledovanie aktivity a exprese inhibítorov bunkového cyklu (p16^{INK4a}, p21^{Cip1} a p27^{KIP1}) môže pomôcť pri hľadaní nových vhodných prognostických markerov použiteľných aj na rozlíšenie jednotlivých štádií malígneho melanómu [15].

MITF-M a invazivita nádoru

Nádorovo transformované melanocyty patria medzi extrémne pohyblivé a invazívne bunky. Podobne ako pri iných typoch nádorov sa invazivita zvyšuje prostredníctvom remodelácie extracelulárneho matrixu reguláciou proteázovej aktivity matrixových metaloproteináz (matrix metaloproteinases – MMP) alebo zmenou tvaru buniek [16]. Jednu z hlavných úloh pri zvýšení invazivity melanocytov zohráva aktivácia kano- nickej Wnt (wingless/integrated) signálnej dráhy, ktorá využíva k prenosu sig-

nálu β-katenín, ktorý sa v bunke podieľa na tvorbe adherentných spojov medzi bunkami a ukotvuje aktínové vlákna cytoskeletu. β-katenín je nevyhnutný pre prežívanie a proliferáciu zdravých melanocytov [17]. Regulácia aktivity tohto proteínu závisí na jeho fosforylácii. Ak je β-katenín fosforylovaný cez kinázu glykogén syntázy-3 β (glycogen synthase kinase-3β – GSK-3β) dochádza k jeho ubikvitinácii a následnej proteazomálnej degradácii. Pri aktivácii signálnej dráhy Wnt však nedochádza k fosforylácii, ale k akumulácii β-katenínu v cytozole. Po dosiahnutí hraničnej koncentrácie sa presúva do jadra, kde aktivuje transkripciu špecifických génov, ako napr. *MITF-M* [18]. V bunkách metastázujúcich melanocytov bola dokázaná Wnt dráhou indukovaná zvýšená hladina transkripcie *MITF-M* a jeho cieľových génov [19]. Znižovanie exprese β-katenínu v bunkách melanómu zvyšuje ich invazivitu [20]. V ľudských melanocytoch s invazívnym fenotypom bola zistená veľmi nízka hladina exprese MITF-M, čo naznačuje, že tento transkripčný faktor pôsobí ako supresor metastatického procesu [21]. V rakovinových bunkách s nízkou hladinou exprese cytozolového/nukleárneho β-katenínu vzniká malé množstvo proteínu MITF-M, ktorý nedokáže inhibovať transkripciu MMP 14. Tento enzým katalyzuje degradáciu laminínu a fibronektínu, čím dochádza k zmene tvaru melanocy-

to, k zvýšeniu ich pohyblivosti a invazivity [22]. MITF-M je teda považovaný za jeden z kľúčových komponentov regulácie tvorby a šírenia metastáz malígneho melanómu.

Záver

Doposiaľ publikované štúdie naznačujú, že aktivácia MITF-M predstavuje jeden zo základných mechanizmov, ktorý integruje špecifické vnútrobunkové signalizácie podieľajúce sa na bunkovej diferenciácii, proliferácii a prežívaní melanocytov. Syntéza enzýmov a štruktúrnych proteínov zapojených do melanogenézy je koordinovaná už na transkripčnej úrovni. Okrem pigmentácie upravuje aktivácia MITF-M aj proliferáciu a invazivnosť zhubných melanocytov, hlavne reguláciou transkripcie génov zapojených do týchto procesov. Zablokovanie transkripčného faktora MITF-M a niektorých jeho aktivátorov má inhibičné účinky na neotransformáciu melanomových buniek. Tento experimentálny prístup je ešte významnejší vzhľadom na vznik rezistencie pri použití súčasných chemických inhibítorov. Preto je štúdium a detailné porozumenie signálnej dráhy MITF-M vysoko aktuálne a môže prispieť k vývoju nových diagnostických postupov využiteľných

následne aj pri monitorovaní pacientov s malígnym melanómom.

Literatúra

1. Su TR, Lin JJ, Tsai CC et al. Inhibition of melanogenesis by gallic acid: possible involvement of the PI3K/Akt, MEK/ERK and Wnt/ β -catenin signaling pathways in B16F10 cells. *Int J Mol Sci* 2013; 14(10): 20443–20458. doi: 10.3390/ijms141020443.
2. Maddodi N, Jayanthi A, Setaluri V. Shining light on skin pigmentation: the darker and the brighter side of effects of UV radiation. *Photochem Photobiol* 2012; 88(5): 1075–1082. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01138.x.
3. Paillerets BB, Lesueur F, Bertolotto C. A germline oncogenic MITF mutation and tumor susceptibility. *Eur J Cell Biol* 2014; 93(1–2): 71–75. doi: 10.1016/j.ejcb.2013.10.002.
4. Hartman ML, Czyz M. Pro-survival role of MITF in melanoma. *J Invest Dermatol* 2015; 135(2): 352–358. doi: 10.1038/jid.2014.319.
5. Shibahara S, Takeda K, Yasumoto K et al. Microphthalmia-associated transcription factor (MITF): multiplicity in structure, function, and regulation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001; 6(1): 99–104.
6. Vachtenheim J, Ondrušová L. MITF expression levels in melanoma cells contribute to cell invasion and proliferation. *Exp Dermatol* 2015; 24(7): 481–484. doi: 10.1111/exd.12724.
7. Eccles MR, He S, Ahn A et al. MITF and PAX3 play distinct roles in melanoma cell migration; outline of a „genetic switch“ theory involving MITF and PAX3 in proliferative and invasive phenotypes of melanoma. *Front Oncol* 2013; 11(3): 229. doi: 10.3389/fonc.2013.00229.
8. Agnarsdóttir M, Ponten F, Garo H et al. MITF expression in cutaneous malignant melanoma. *J Mol Biomark Diagn* 2012; 3(4): 128. doi: 10.4172/2155-9929.1000128.
9. Steingrimsdóttir E, Copeland NG, Jenkins NA. Melanocytes and the microphthalmia transcription factor network. *Annu Rev Genet* 2004; 38: 365–411.
10. Nishimura EK, Granter SR, Fisher DE. Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. *Science* 2005; 307(5710): 720–724.
11. Loercher AE, Tank EM, Delston RB et al. MITF links differentiation with cell cycle arrest in melanocytes by tran-

scriptional activation of INK4A. *J Cell Biol* 2005; 168(1): 35–40.

12. Gajos-Michniewicz A, Duechler M, Czyz M. MiRNA in melanoma-derived exosomes. *Cancer Lett* 2014; 347(1): 29–37. doi: 10.1016/j.canlet.2014.02.004.
13. Carreira S, Goodall J, Denat L. Mitf regulation of Dia1 controls melanoma proliferation and invasiveness. *Genes Dev* 2006; 20(24): 3426–3439.
14. Giuliano S, Ohanna M, Ballotti R et al. Advances in melanoma senescence and potential clinical application. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24(2): 295–308. doi: 10.1111/j.1755-148X.2010.00820.x.
15. Giuliano S, Cheli Y, Ohanna M. Microphthalmia-associated transcription factor controls the DNA damage response and a lineage-specific senescence program in melanomas. *Cancer Res* 2010; 70: 3813–3822. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2913.
16. Sabeh F, Shimizu-Hirota R, Weiss SJ. Protease-dependent versus-independent cancer cell invasion programs: three-dimensional amoeboid movement revisited. *J Cell Biol* 2009; 185(1): 11–19. doi: 10.1083/jcb.200807195.
17. Hari L, Brault V, Kléber M et al. Lineage-specific requirements of β -catenin in neural crest development. *J Cell Biol* 2002; 159(5): 867–880.
18. Zeng X, Huang H, Tamai K et al. Initiation of Wnt signaling: control of wnt coreceptor Lrp6 phosphorylation/activation via frizzled, dishevelled and axin functions. *Development* 2008; 135(2): 367–375.
19. Dansky WE, Curley DP, Santhanakrishnan M et al. β -catenin signaling controls metastasis in Braf-activated Pten-deficient melanomas. *Cancer Cell* 2011; 20(6): 741–754. doi: 10.1016/j.ccr.2011.10.030.
20. Arozarena I, Bischof H, Gilby D et al. In melanoma, beta-catenin is a suppressor of invasion. *Oncogene* 2011; 30(45): 4531–4543. doi: 10.1038/ncr.2011.162.
21. Hoeck KS, Eichhoff OM, Schlegel NC et al. In vivo switching of human melanoma cells between proliferative and invasive states. *Cancer Res* 2008; 68(3): 650–656. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2491.
22. Sahai E, Marshall CJ. Differing modes of tumour cell invasion have distinct requirements for Rho/ROCK signalling and extracellular proteolysis. *Nat Cell Biol* 2003; 5(8): 711–719.

The Impact of High Protein Nutritional Support on Clinical Outcomes and Treatment Costs of Patients with Colorectal Cancer

Vliv nutriční podpory s vysokým obsahem bílkovin na výsledky léčby a náklady u pacientů s kolorektálním karcinomem

Manasek V.¹, Bezdek K.², Foltys A.³, Klos K.⁴, Smitka J.⁵, Smehlik D.⁶

¹ Department of Oncology, Complex Oncological Center Nový Jičín, Czech Republic

² Nutritional Ambulance, Department of Anesthesiology, Hospital Nový Jičín, a. s., Czech Republic

³ Surgery Clinic of Medical Faculty Ostrava and Faculty Hospital Ostrava, Czech Republic

⁴ Department of Surgery, Vítkovice Hospital a. s., Czech Republic

⁵ Nutricia Advanced Medical Nutrition, Praha, Czech Republic

⁶ Revírní bratrská pokladna, Health Insurance Company, Ostrava, Czech Republic

Summary

Background: The primary objective of this study was to investigate the impact of high protein oral nutrition support (ONS) on clinical outcomes in patients with colorectal cancer (CRC). The secondary aim was to compare the cost of treatment and length of stay (LoS) for CRC patients taking high protein ONS vs. patients on conventional nutritional support. **Materials and Methods:** The study was conducted on adult patients with CRC undergoing colorectal surgery. Informed consent was obtained before the study. The study group (SG; n = 52) was instructed to take high protein ONS (600 kcal, 40 g protein per day) in addition to a normal diet for at least 10 days before and two weeks after surgery. Data from the comparative group (CG; n = 105) were collected retrospectively. **Results:** A relative reduction in the frequency of the following complications was observed in SG: wound dehiscence (2.2 times lower), infections (4.3 times lower), anastomosis dehiscence (2.0 times lower), and rehospitalization (1.7 times lower). The mean LoS was shorter in SG (9.4 ± 4.97 vs. CG 12 ± 6.4 days), which resulted in significantly lower treatment costs during hospitalization (SG 479 vs. CG 538 EUR; $p = 0.01$) and at six months after surgery (SG 4,862 vs. CG 6,456 EUR). **Conclusion:** Pre- and postoperative high protein ONS reduces LoS, treatment costs, postoperative complications, and re-hospitalizations in CRC, regardless of initial nutritional status.

Key words

high protein oral nutritional support – colorectal cancer – perioperative care

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 recommendation for biomedical papers.

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



MUDr. Viktor Manasek

Department of Oncology
Complex Oncological Center
Nový Jičín

Hospital Nový Jičín, a. s.

Purkyňova 2138/16

741 01 Nový Jičín

Czech Republic

e-mail: viktor.manasek@nnj.agel.cz

Submitted/Obdrženo: 6. 3. 2016

Accepted/Přijato: 5. 5. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016351>

Souhrn

Výhodiska: Primárním cílem projektu bylo zjistit efekt orální nutriční podpory (oral nutrition support – ONS) s vysokým obsahem bílkovin na výsledky léčby pacientů s kolorektálním karcinomem (colorectal cancer – CRC). Sekundárním cílem bylo porovnat náklady na terapii a délku hospitalizace (length of stay – LoS) u pacientů s CRC užívajících vysokoproteinové nutriční přípravky ve srovnání s pacienty s běžnou nutriční podporou. **Materiál a metody:** Studie byla provedena u dospělých pacientů podstupujících operaci CRC. Před zahájením projektu pacienti podepsali informovaný souhlas. Pacientům ve sledované skupině (study group – SG; n = 52) byly podávány přípravky s vysokým obsahem bílkovin (600 kcal, 40 g bílkovin denně) jako přídavek k běžné stravě po dobu nejméně 10 dnů před operací a dva týdny po výkonu. Zpětně byla shromážděna data ze srovnávací skupiny (comparative group – CG; n = 105). **Výsledky:** Ve sledované skupině bylo zaznamenáno relativní snížení četnosti těchto komplikací: dehiscence rány (2,2krát nižší), infekce v ráně (4,3krát nižší), dehiscence anastomózy (2,0krát nižší), četnost rehospitalizací (1,7krát nižší). Průměrná LoS byla kratší ve sledované skupině ve srovnání s kontrolní skupinou (SG $9,4 \pm 4,97$ vs. CG $12 \pm 6,4$ dnů), což se odrazilo ve výrazně nižších nákladech na léčbu jak v průběhu hospitalizace (SG 479 vs. CG 538 EUR; p = 0,01), tak šest měsíců po operaci (SG 4 862 vs. CG 6 456 EUR). **Závěr:** Před a pooperační podpora přípravky s vysokým obsahem bílkovin (ONS) zkracuje u pacientů s CRC LoS, snižuje náklady na léčbu, pooperační komplikace a riziko rehospitalizací, a to bez ohledu na počáteční nutriční stav.

Klíčová slova

vyskoproteinový sipping – kolorektální karcinom – perioperační péče

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common forms of cancer in Europe, with over 447,000 new cases diagnosed per year [1]. Yearly incidence rates vary from 21 (Greece) to 64 (Czech Republic) per 100,000 [2]. Several factors predispose individuals to an increased risk for the disease, including genetic background, age, male sex, presence of polyps, ulcerative colitis or consuming high fat diet. Between 2000 and 2010, CRC mortality rates fell in the European Union (EU) from 22.2 to 20.5 per 100,000, reflecting increasing effectiveness of cancer treatment (including screening, diagnosis) as well as incidence changes. This trend was not uniform across the EU [2]; however, the Czech Republic and Germany see relatively large declines in mortality, while having the highest screening rates [2]. Hungary, while also seeing a decrease, continues to have the highest mortality for CRC, followed by the Slovak Republic and the Czech Republic [2]. However, overall survival (OS) of treated patients in the Czech Republic is similar to developed countries (30 months in case of metastatic CRC). High mortality rate might be caused by late diagnosis (IVth clinical stage). Population-based data on malignant tumors are available in the Czech Republic. The Czech National Cancer Registry (CNCR) was instituted in 1977 and contains information collected over a 34-year period of standardized registration covering 100% of cancer dia-

gnoses for the entire Czech population. The CNCR analysis is supported by demographic data and by the Death Records Database. An overview of epidemiology of malignant tumors in the Czech population is available on-line at www.svod.cz [3].

Survival prospects deteriorate as the disease develops, the 5-year relative survival rates of patients suffering from colon cancer, per disease stage, are: I 92%, IIA 87%, IIB 63%, IIIA 89%, IIIB 69%, IIIC 53%, IV 11%, resp. For rectal cancer, the relative survival rates are as follows: I 87%, IIA 80%, IIB 49%, IIIA 84%, IIIB 71%, IIIC 58%, IV 12%, resp. [4]. Numbers of early diagnosed cases are generally insufficient, even in the case of highly prevalent cancers such as CRC (only 46.1% of incident cases are diagnosed at stage I or II, according to recent data in the Czech Republic) [3]. Total mortality in the EU due to CRC is expected to rise from 212,000 deaths per year in 2008 to 248,000 in 2020 [2]. Therefore, improvements in the management of CRC are a high priority for every healthcare system.

CRC prognosis is dependent on many factors, such as disease stage, age, genetic changes in tumor cells, type of treatment and response to it. The efficacy of anticancer therapy is regularly evaluated using the following indicators – objective response rate, progression-free survival and OS. Change in the tumor burden extent is assessed by the cumulative change in

the size of target tumor lesions using imaging methods; WHO and RECIST criteria are most frequently used [5]. Increasingly, it is being recognized that nutritional status is also associated with important disease and treatment related outcomes in CRC, such as mortality, postoperative complications and health related quality of life. Patients with CRC undergoing surgery at nutritional risk have a higher chance of postoperative complications [6,7] and higher mortality rate [7]. Therefore, nutritional support is often used in addition to standard cancer care (chemo-/radiotherapy or surgery), not directly aimed at curing patients, but to improve both the clinical and economic outcomes of cancer management. Prevalence of malnutrition in cancer has been estimated to range from 9% (urological cancer) to 85% (pancreatic cancer) [8] with CRC having a prevalence of 30–60% [9,10]. Within this range, the landmark ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) study showed that 50% of colon cancer patients experienced some level of weight loss (Tab. 1) [11].

The presence of pre-chemotherapy weight loss significantly reduced median survival in colon cancer, by as much as 50% for advanced colon cancer (43 vs. 20 weeks median OS) (Tab. 2) [11].

There are sufficient data supporting the positive impact of ONS on clinical outcomes of cancer patients who are malnourished or at risk of malnutrition [11,12]. However, there is still

a lack of clear guidelines on use and recommended length of use of ONS in non-malnourished patients in specific types of cancer. A study conducted by Kabata et al. [13] is a valuable source of information on preoperative use of high protein ONS in cancer patients eligible to surgery without signs of malnutrition. A reduction of frequency (from 35.4% to 14.8%) and severity of postoperative complications have been observed after two weeks supplementation of ONS in a mixed population of cancer patients (e.g. stomach, rectum, colon, ovaries etc.). To our best knowledge, there has been no study specifically done on CRC patients. In light of the current limited evidence on the effects of high protein ONS on clinical outcomes of non-malnourished CRC patients, this study was designed to assess the impact of ONS for this specific group of patients, independent of nutritional status, during the pre- and postoperative period. The reason why CRC was chosen as the subject for the study was the high disease burden of CRC and the associated costs in the Czech Republic. Special attention was paid to costs connected to hospitalization and occurrence of complications borne by payer/health insurance.

Materials and methods

This multi-centered study was conducted in three oncological centers in the Czech Republic (Nový Jičín, Ostrava, Vítkovice). The data from the study group were gathered prospectively (2012) and from the control group retrospectively (2010–2011). The study population was comprised of adult CRC patients without distant metastasis, undergoing surgery. Fifty-two patients (mean age 64) were recruited to the study group and 105 patients to the control group. All these patients signed informed consent.

Based on Working Group of Nutritional Care in Oncology within the Czech Society for Oncology (Pracovní skupina nutriční péče v onkologii při ČOS – PSNPO) recommendations, exclusion criteria were: major renal/hepatic impairments, diabetes and failure to cooperate.

The study group was instructed to take high protein ONS (Nutridrink Protein containing 20g of protein) twice

Tab. 1. Loss of weight prevalence.

Loss of weight	Colon cancer
0–5%	26%
5–10%	14%
> 10%	14%
total	54%

per day in addition to their standard diet for at least 10 days before and two weeks after the surgery (between the meals). Patients could choose the flavor of Nutridrink Protein according to their taste preferences. Twenty bottles were given to patients preoperatively and 28 bottles for the postoperative period. The control group was on a standard diet. The primary objective of the study was to assess the impact of pre- and postoperative nutritional support on the frequency of complications, irrespective of the initial nutritional status. Postoperative complications, such as wound and anastomosis dehiscence and infections were monitored in the centers for 2–4 weeks after surgery. The frequency of rehospitalization in the six months following surgery was also recorded.

The secondary objective was to compare the cost of treatment and length of stay for patients taking high protein ONS vs. patients on standard diet. The cost data have been provided by the health insurance company Revírní bratrská pokladna Health Insurance Company. The time horizon for economic analysis was six months.

The nutritional status was measured using the PSNPO screening protocol, created by the PSNPO, 2–4 weeks before surgery. The total score consisted of a sum of four risk factors – weight loss, BMI, food intake and a risk diagnosis (1 – lowest risk, 4 – highest risk). Information about body weight at six months before surgery was filled in by patients. Patients were interviewed to check their body mass four weeks after surgery.

Statistics

The data are provided as mean and standard deviation (e.g. weight loss,

Tab. 2. Loss of weight and survival.

Weight loss category	Median survival
none	43
0–5%	27
5–10%	15
> 10%	20

Tab. 3. Risk of malnutrition.

Risk factors	n	%
0	13	25
1	28	54
2	7	13
3	3	6
4	1	2

body mass index – BMI). A chi-square test has been used to compare the study population and control group. Weight loss and BMI before and after surgery have been compared using a paired t-test. The relation between BMI and pre- and postoperative use of high protein ONS was assessed by a Spearman's rank correlation coefficient. A correlation assessment of complications between pre- and postoperative use of high protein ONS was not possible due to an insufficient number of complications. A Fisher's exact test was used to compare discrete variables (wound and anastomosis dehiscence, infections, the frequency of rehospitalization). A Mann-Whitney test was used for comparison of the cost data between the study and control group.

Results

Fifty-two patients were enrolled in this study. Patients in the study group were in different stages of CRC – seven patients in stage I, 14 in stage II, 24 in stage III, seven in stage IV, resp. Twenty-one patients received neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy and 33 received adjuvant therapy after surgery. In general, neoadjuvant chemoradiotherapy demon-

Tab. 4. Body weight before and after surgery.

Body weight 6 months before the surgery		Body weight 2–4 weeks before surgery		Body weight 4 weeks after surgery	
average (s. d.)	min.; max.	average (s. d.)	min.; max.	average (s. d.)	min.; max.
78 (11.6)	60; 102	74 (13.5)	54; 100	72 (13.1)	47; 104

Tab. 5. The compliance of using the oral nutritional support.

NTDR Protein consumption	average	s.d.	min.	max.
Preoperative	21.4	4.9	5	28
Postoperative	24.6	9.9	1	47

Tab. 6. The evaluation of the oral nutritional support by patients.

Benefits of NTDR protein	n	%
supplementation of daily food	7	13.5
improvement of condition	10	19.2
strengthening of organism	10	19.2
all benefits above	20	38.0
no benefit	5	10.2

strate better treatment results than adjuvant chemoradiotherapy [14]. The average age of patients was 64 years (s.d. 9.9 year).

Twenty-five percent of patients were not malnourished, 67.3% were at risk of malnutrition and 7.7% were malnourished (Tab. 3). Almost 80% of patients

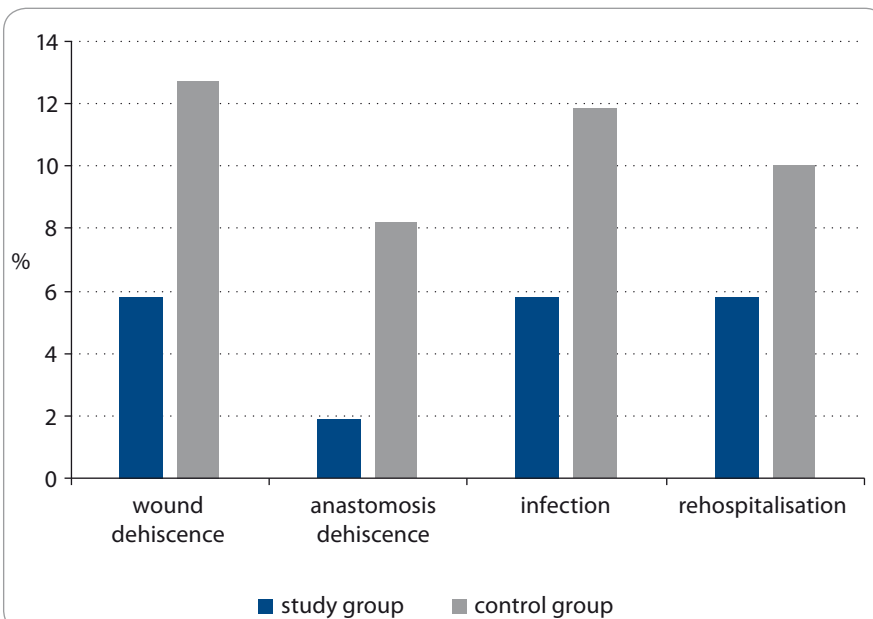
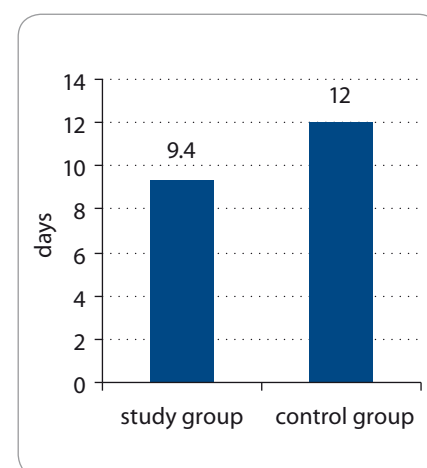
in SG had none or one risk factor for malnutrition (weight loss, BMI, food intake, risk diagnosis).

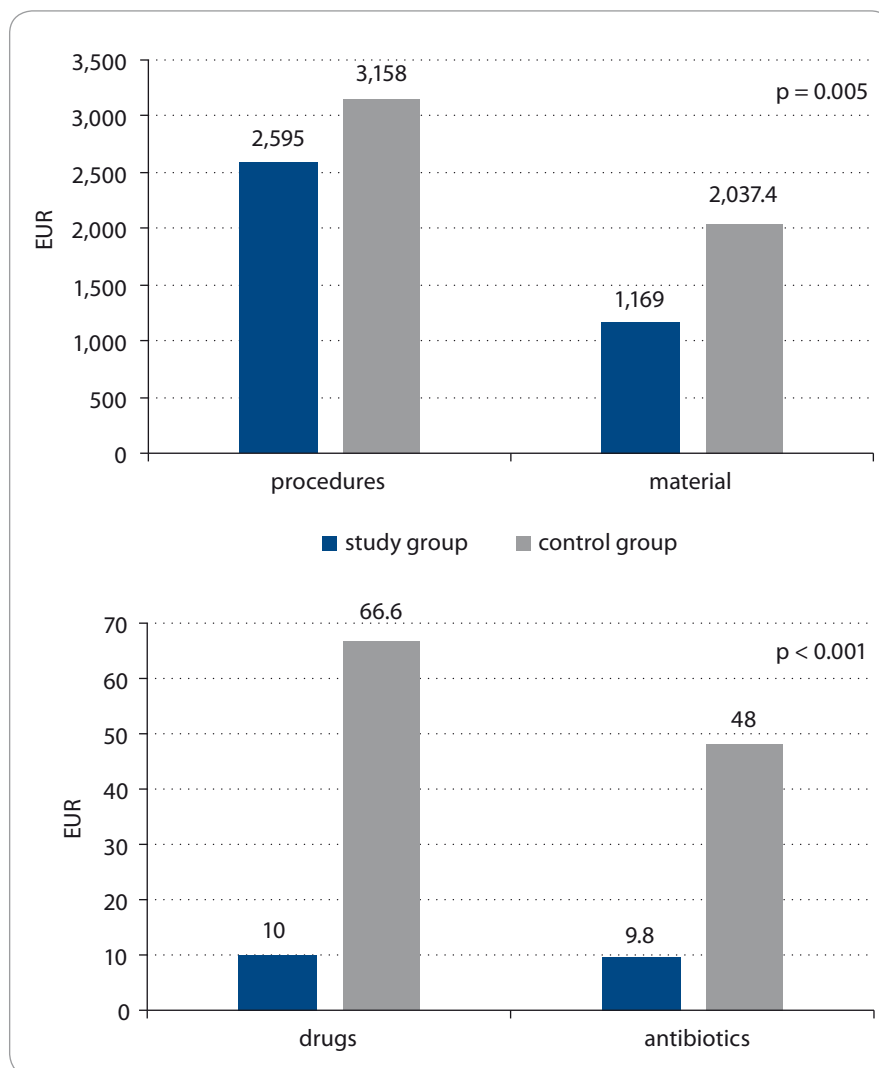
Due to the retrospective nature of the control group, comparative data are available only for the frequency of complications, rehospitalization, length of stay and related costs. Nutritional status, compliance and patients' preferences were only assessed for the study group.

Two point 7% decrease of the average body mass was observed four weeks after surgery (Tab. 4). It is a smaller decrease in weight when compared to patients who are not commonly instructed to take high protein ONS as it is regularly reported in practice, but specific data from studies are lacking.

A decrease in mean BMI (25.4–24.5; $p = 0.014$) and a reduction in the level of weight loss (from 6.4% to 2.6% before and after surgery, not statistically significant $p = 0.055$) was observed after surgery.

Special attention was paid to compliance of using the oral nutritional support. Sixty-nine percent of patients ($n = 36$) followed the instructed use of two bottles of ONS per day (400 ml/40 g protein), 25% of patients ($n = 13$) had used at least one bottle daily (200 ml/20 g protein), 6% ($n = 3$) took ONS irregularly. Before and after surgery, the average total consumption was 21.4 bottles (428 g protein) and 24.6 bottles (492 g protein), resp. As it is shown below (Tab. 5), the number of consumed bottles differs per patient and a greater

**Graph 1. Relative risk of postoperative complications (%).****Graph 2. Length of stay in hospital (LoS in days, median).**



Graph 3. Costs (EUR) during hospitalisation (median).

number of bottles was consumed in the postoperative period.

Forty-seven patients (89.8%) appraised the benefits of ONS (Tab. 6).

Postoperative complications

The frequency of postoperative complications varied in individual subjects (in many cases patients experienced two or more complications). When compared to the control group, the study population showed a 2.2 times lower relative occurrence of wound dehiscence, a 4.3 times lower relative occurrence of anastomosis dehiscence, a 2.0 times lower relative occurrence of wound infection and a 1.7 times lower relative risk of rehospitalization (Graph 1).

The mean LoS in the SG was 9.4 ± 5.0 days and in CG 12 ± 6.4 days

($p = 0.002$) (Graph 2). As well as the duration of hospital stays, the intensity of care while the patients were in hospital contributed to lower overall hospital costs in the SG. Mean total costs per one day in hospital were reduced by 11% in SG compared to CG, reflecting the lower complication rates in the SG. Mean total costs per one day in hospital for the SG were 479 EUR (median 462 EUR), compared to CG mean total costs 538 EUR (median 549 EUR), generating savings of 59 EUR per patient on average daily hospitalization costs.

The risk of complications was decreased in SG for both malnourished and non-malnourished patients. This supports the findings of previous research (Kabata) that ONS may be beneficial for all CRC patients undergoing

surgery regardless of initial nutritional status.

Six-month treatment costs

The secondary objective of the study was to perform a cost analysis of ONS by comparing costs during hospital stay and six months after hospitalization between the study group and the control group. The costs of interventions, medicines/antibiotics and equipment and material costs were taken into account. Costs connected to anti-cancer treatment e.g. chemotherapy or radiotherapy were not included.

As seen in Graph 3, during the hospital stay, there was a decline in the consumption of drugs including antibiotics, lower equipment (medical device) and material costs and less need for medical intervention in SG.

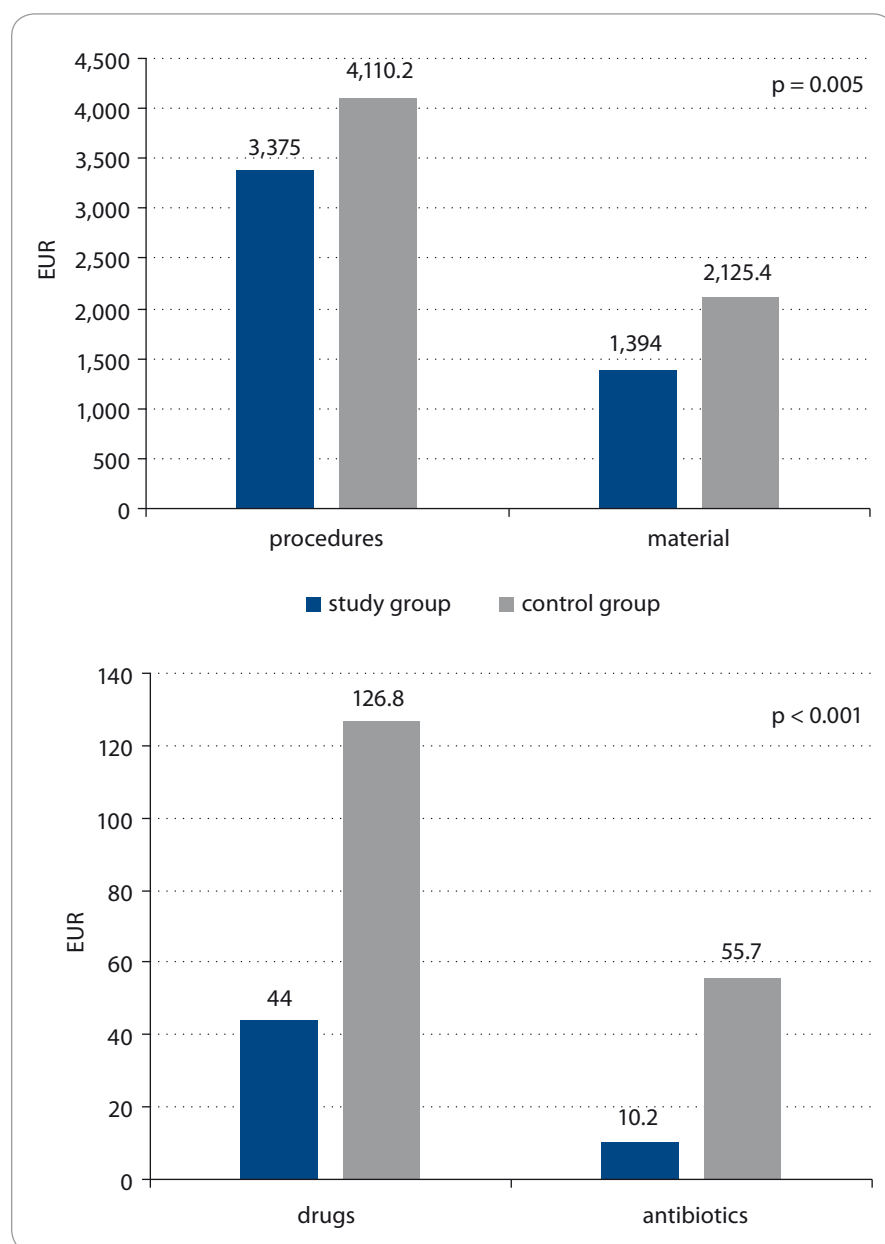
Intervention costs were significantly lower in the ONS group (2,595 EUR in SG vs. 3,158 EUR in CG) as well as costs of medical equipment and materials (1,169 EUR in SG vs. 2,037.4 EUR in CG; $p = 0.005$). Medicine costs (10 vs. 66.6 EUR) and costs of antibiotic use (10 vs. 48 EUR; $p < 0.001$) in the ONS group were significantly lower.

In order to assess long-term benefits of nutritional support, cumulative costs were also calculated during six months after surgery (Graph 4). There were significantly lower costs in the study group on procedures (3,375 EUR in SG vs. 4,110.2 EUR in CG; $p < 0.001$) and on medical equipment and materials (1,394 EUR in SG vs. 2,125.4 EUR in CG; $p = 0.005$). Costs of drugs (SG 44 vs. CG 126.8 EUR) and antibiotics (SG 10.2 vs. CG 55.7 EUR; $p < 0.001$) in the study group were significantly lower than in the CG.

All measured costs were significantly lower in the study group vs control group. ONS generated significant savings on total costs in period of 180 days after hospital admission of 2,940 EUR per patient on average.

Conclusion

The results of this study indicate that significant improvements in the management of CRC surgery may be possible through the use of oral nutritional



Graph 4. Costs (EUR) 180 days after hospitalisation admission (median).

support in patients before and after surgery, independent of their nutritional status.

As healthcare systems struggle with the increasing costs of cancer care, the economic impact demonstrated in this study is highly relevant. Savings of healthcare costs of 2,940 EUR per patient opens opportunities to reinvest in managing more patients, or in allowing savings to be made in healthcare budgets. While this exact figure is only applicable in the Czech context, the impact of the reduction in complications

and rehospitalizations would translate to savings in other countries as well.

During the study, only four types of complications were assessed but other complications of malnutrition are often masked as separate diseases not connected with malnutrition (e.g. pneumonia, loss of mobility, heart failure, repeated infections, bedsores, dementia, non-healing wounds, embolism, etc). This can lead to underestimating the costs and cost-effectiveness.

The retrospective nature of the control group led to some data attributes which

could not be compared between groups. This 'before and after' study design, while lacking the internal consistency of a randomized clinical trial, can be difficult to interpret where small differences are found between groups. It is likely that general quality improvements can lead to a downward trajectory of length of stay and improvement in complication frequency. In this study, however, hospital LoS was reduced by 22%, wound infections by 50%, wound dehiscence by 56%, anastomosis dehiscence by 77% and risk of rehospitalization by 40%. These are far greater reductions than would be expected through natural improvement alone.

Following the completion of this study, these results have been recognized by the Czech Oncological Society and have been used to implement changes to the clinical practice. The use of high protein ONS in perioperative period has been increased, and greater emphasis has been put on early nutrition intervention.

The use of high protein ONS in CRC patients during the perioperative period reduces occurrence of postoperative complications, LoS and significantly reduces costs of treatment during hospitalization and six months after colorectal surgery, regardless of initial nutritional status. Perioperative nutritional support is beneficial and should be routinely used in malnourished patients as well as in patients with no clinical signs of malnutrition. High protein ONS reduces the number and severity of postoperative complications, especially of anastomosis dehiscence and leakage.

Early screening and intervention prior to the development of malnutrition is essential as it is easier to maintain patients in a good nutritional status than to correct a state of malnutrition, which is very often not recognized. A truly comprehensive anti-cancer strategy is not complete without an adequate nutritional intervention.

References

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulenat J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1374–1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
2. OECD. Health at a Glance: Europe 2012. Paris: OECD Publishing 2012.

3. Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
4. Cancer.org [online]. American Cancer Society. Colorectal cancer. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-survival-rates>.
5. Holubec L, Liska V, Finek J. The importance of early tumor shrinkage and deepness of response in assessing the efficacy of systemic anticancer treatment with metastatic colorectal cancer. *Klin Onkol* 2015; 28(2): 89–93. doi: 10.14735/amko201589.
6. Kwag SJ, Kim JG, Kang WK. The nutritional risk is a independent factor for postoperative morbidity in surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86(4): 206–211. doi: 10.4174/ast.2014.86.4.206.
7. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP et al. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97(1): 92–97. doi: 10.1002/bjs.6805.
8. Bozzetti F, Migliavacca S, Scotti A et al. Impact of cancer, type, site, stage and treatment on the nutritional status of patients. *Ann Surg* 1982; 196(2): 170–179.
9. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach. Wallingford: CAB International 2003.
10. Lopes JP, de Castro Cardoso Pereira PM, dos Reis Baltazar Vicente AF et al. Nutritional status assessment in colorectal cancer patients. *Nutr Hosp* 2013; 28(2): 412–418. doi: 10.3305/nh.2013.28.2.6173.
11. Dewys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69(4): 491–497.
12. Faber J, Berkhout M, Fiedler U et al. Rapid EPA and DHA incorporation and reduced PGE2 levels after one week intervention with a medical food in cancer patients receiving radiotherapy a randomized trial. *Clin Nutr* 2013; 32(3): 338–345. doi: 10.1016/j.clnu.2012.09.009.
13. Kabata P, Jastrzębski T, Kąkol M et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition – prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2015; 23(2): 365–370. doi: 10.1007/s00520-014-2363-4.
14. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. The combination of neoadjuvant chemoradiotherapy and epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of rectal adenocarcinoma. *Klin Onkol* 2014; 27(3): 166–172. doi: 10.14735/amko2014166.

Expres ABC transportérů Pgp, MRP1 a MRP3 u maligních a benigních změn vaječníků

Expression of ATP-binding Cassette Proteins Pgp, MRP1, and MRP3 in Malignant and Benign Ovarian Lesions

Sedláková I.¹, Laco J.², Tošner J.¹, Špaček J.¹

¹ Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

² Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Cílem této práce je porovnání exprese ABC transportérů P-glykoprotein (Pgp), multilékový rezistentní protein 1 (multidrug related protein – MRP) a MRP3 u pacientek s karcinomem ovaria, pacientek s benigní cystou ovaria a žen zdravých a zhodnocení vztahu exprese ABC transportérů s klinicko-patologickými parametry u pacientek s karcinomem ovaria. **Soubor pacientek a metodika:** Stanovení ABC transportérů (Pgp, MRP1, MRP3) bylo provedeno celkem u 212 vzorků pacientek operovaných na Porodnické a gynekologické klinice FN Hradec Králové. Pro zhodnocení exprese ABC transportérů byla použita metoda dvoustupňové imunohistochemie. **Výsledky:** Hodnoty ABC transportérů Pgp a MRP1 byly nejvyšší ve tkáni ovariálního karcinomu v porovnání s hodnotami v ovariální tkáni změněné benigní cystou a normální tkáni vaječníku. Prakticky nulové hodnoty Pgp a MRP1 jsme zaznamenali ve zdravé tkáni vaječníku. Pgp, MRP1 a MRP3 vykazovaly výrazné rozdíly hodnot v závislosti na histologickém typu ovariálního karcinomu. Nejnižší exprese Pgp a MRP1 byla zjištěna u endometroidního ovariálního karcinomu ($p = 0,151$; $p = 0,013$). Byl zaznamenán nárůst MRP1 od časných stadií (FIGO I + II) k pokročilému onemocnění (FIGO III + IV) – I + II 80 % (CI 60–100), III + IV 100 % (CI 90–100); $p = 0,100$. Stupeň diferenciace významně ovlivnil pouze hodnoty MRP1, které narůstaly směrem od dobře diferencovaného ke špatně diferencovanému karcinomu ovaria ($p < 0,001$). **Závěr:** Expres proteinů rezistence vykazovala statisticky významné změny v patologicky změněné ovariální tkáni v porovnání s normální tkání vaječníků. Výrazná exprese ABC transportérů se objevila již ve výstelce benigní cysty vaječníku. V normální tkáni vaječníku byly jejich hodnoty prakticky nulové. ABC transportéry tedy pravděpodobně sehrávají významnou roli již v patogenezi karcinomu ovaria a jejich exprese je ovlivněna histologickým typem karcinomu ovaria.

Klíčová slova

ABC transportéry – karcinom ovaria – P-glykoprotein (Pgp) – multilékový rezistentní protein 1 (MRP1) – multilékový rezistentní protein 3 (MRP3) – chemorezistence

Práce byla podpořena MZ ČR NT 14107-3/2013.

This work was supported by the Czech Ministry of Health NT 14107-3/2013.

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Iva Sedláková, Ph.D.

Porodnická a gynekologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: iva.sedlakova@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 11. 2015

Přijato/Accepted: 30. 8. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016358>

Summary

Background: This study was designed to compare the expression of Pgp (P-glycoprotein), MRP1 (multidrug related protein), and MRP3 in ovarian cancer patients, patients with benign ovarian tumors, and healthy women, and to evaluate the correlation between the expression of ATP-binding cassette proteins Pgp, MRP1, and MRP3 with stage, grade, and histological type. **Patients and Methods:** Tissue specimens from 212 women who underwent surgery at the Department of Obstetrics and Gynecology at University Hospital Hradec Králové were subjected to immunohistochemical staining for Pgp, MRP1, and MRP3. **Results:** The expression of Pgp and MRP1 was higher in ovarian tumor cells than in the cells lining the ovarian cyst. The lowest level of expression was found in normal ovarian tissue ($p < 0.001$). Histological subtype of epithelial ovarian cancer correlated with the expression of Pgp, MRP1, and MRP3. The lowest level of Pgp and MRP1 expression was found in endometrioid ovarian cancers ($p = 0.151$; $p = 0.013$). Patients with advanced ovarian cancer (FIGO III + IV) had higher MRP1 expression than those with early stage ovarian cancer (median MRP1 FIGO I + II 80%; CI 60–100; FIGO III + IV 100%; CI 90–100; $p = 0.100$). An association was observed between MRP1 and tumor grade ($p < 0.001$). **Conclusion:** Pgp and MRP1 expression was higher in ovarian tumor cells than in cells lining the ovarian cyst. The lowest level of expression was found in normal ovarian tissue. ATP-binding cassette proteins play an important role in ovarian cancer pathogenesis.

Key words

ATP-binding cassette proteins – ovarian cancer – P-glycoprotein (Pgp) – multidrug related protein 1 (MRP1) – multidrug related protein 3 (MRP3) – drug resistance

Východiska

Karcinom ovaria je nejčastější příčinou úmrtí na gynekologické malignity. Přestože byla léčbě zhoubných nádorů ovaria věnována velká pozornost, výsledky přežití pacientek se za posledních 20 let zlepšily minimálně [1]. Hlavním klinickým problémem současné cytostatické léčby ovariálního karcinomu je léková rezistence na cytostatika (chemorezistence). Jejím následkem je selhání léčby [2]. Kompletní odpověď na primární chemoterapii je vysoká, mezi 50 a 70 %. Přesto 50–75 % pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem onemocnění relabuje a dochází k vývoji lékové rezistence, zejména mnohočetné lékové rezistence (multidrug resistance – MDR) [3,4].

MDR lze klasifikovat jako vlastní nebo získanou. Vlastní MDR označuje rezistenci, kterou již nádorové buňky v době stanovení diagnózy disponují, a vede tedy k nárůstu přítomnosti MDR fenotypu. Získaná MDR vzniká, pokud se rezistence rozvine během chemoterapie [5]. Vznik MDR je multifaktoriální. Nadměrná exprese ABC transportérů je jedním z hlavních faktorů rozvoje MDR [6]. Skupina ABC transportérů (ATP-binding cassette proteins) je jednou z největších skupin transportérů. Transportéry této skupiny mají různé funkce. V současnosti je v lidském genomu známo 48 členů ABC a nadměrná exprese mnoha z nich vede k různým onemocněním. Několik členů ABC transportérů má schopnost vylučovat malé molekuly zahrnující pro-

tinádorová léčiva a tak přispívá k chemorezistenci. Tyto transportéry lze rozdělit do sedmi podskupin (A–G) na základě jejich strukturálních a sekvenčních podobností. Tři z těchto sedmi podskupin jsou běžně spojené s MDR. Jedná se o podskupinu B, která zahrnuje P-glykoprotein (Pgp) (multidrug related protein – MRP1, ABCB1), podskupinu C, která zahrnuje protein rezistence (MRP1, ABCC1) a podskupinu G, kam patří protein rezistence významný u karcinomu prsu (ABCG2) [7]. Úloha ABC transportérů v klinické rezistenci a zejména výskyt rezistence u chemonávních pacientek se solidními nádory je stále předmětem mnoha diskuzí. Pouze tři (Pgp, ABCG2, MRP1) mají prokázaný vliv na lékovou rezistenci v klinických podmínkách spojenou s MDR u nádorového onemocnění [8]. Kromě své role v lékové rezistenci jsou také exprimovány v nemaligních tkáních. Pravděpodobně jsou důležité při ochraně těchto tkání před akumulací xenobiotik a následnou toxicitou [9]. Jedním z nejlépe prozkoumaných a charakterizovaných ABC transportérů je Pgp, který byl objeven Julianem a Lingem kvůli své roli v rozvoji MDR u nádorových buněk [10]. Pgp je exprimován v apikálních membránách epitelálních buněk proximálních tubulů ledvin, plic, střev, jater, mikrovaskulárních endoteliích mozku, hematoencefalické bariéry, placentě, kůře nadledvin, testikulární bariéry, děloze, lymfocytech a hematopoetických buňkách [11]. Substráty Pgp je přitom řada protinádorových léčiv jako vinka-

-alkaloidy, antracykliny, taxany, kolchicin a actinomycin D [12]. Při zvýšené expresi Pgp mohou být taková léčiva za účasti transportní funkce Pgp předčasně vylučována z nádorových buněk, což může způsobit pokles účinku dané látky.

Další ABC transportér – MRP1 – je jedním z nejlépe charakterizovaných členů skupiny MRP. Byl identifikován týmem Cole et al v roce 1992 [13]. Hlavní fyziologickou funkcí MRP1 je pravděpodobně transport leukotrienu C4. MRP1 je exprimován ve většině tkání po celém těle, relativně vysoké hladiny se nacházejí v plicích, varlatech, ledvinách, skeletálních svalech a mononukleárech periferní krve. Na rozdíl od Pgp se nachází hlavně na bazolaterální membráně epitelálních buněk [14]. Endogenní exprese MRP1 může přispívat k bazální rezistenci buněčných linií na široké spektrum cytostatik [15,16].

Úloha ABC transportérů zejména v primární chemorezistenci u pacientek s karcinomem ovaria není zatím dostatečně objasněna. V naší práci se dlouhodobě zabýváme právě přirozenou (primární) chemorezistencí. Cílem této práce je zhodnocení exprese ABC transportérů Pgp, MRP1 a MRP3 v nádorových buňkách karcinomu vaječníku, ve výstelce benigní cysty vaječníku a normální tkáni vaječníku potvrzené histopatologicky. Dále pak zjištění vztahu exprese ABC transportérů se stadiem, stupněm diferenciace a histologickým typem ovariálního karcinomu.

Soubor pacientek a metodika

Soubor pacientek

Stanovení Pgp, MRP1, MRP3 jsme provedli u 133 vzorků epiteliálních ovariálních karcinomů u pacientek operovaných na Porodnické a gynekologické klinice FN Hradec Králové (PGK FNHK) v letech 2006–2013. Pacientky před danou operací neproděly chemoterapii ani žádnou jinou léčbu pro ovariální karcinom. Jednalo se o pacientky s nově zjištěným karcinomem ovaria – chemonaivní. Žádná z těchto pacientek nebyla v minulosti léčena pro jiný karcinom. Všechny pacientky měly před operací podepsaný informovaný souhlas s odběrem vzorků tkáně schválený Etickou komisí FN Hradec Králové.

Průměrný věk testovaných pacientek byl 63,8 roku (min. 33, max. 89). Stadium bylo stanoveno dle FIGO klasifikace. Za časně onemocněné jsme považovali stadium I + II a za pokročilé onemocněné stadium III + IV. Jednalo se o 32 pacientek se stadiem I, sedm pacientek se stadiem II, 88 pacientek se stadiem III a šest pacientek se stadiem IV. Histopatologický typ ovariálního karcinomu byl stanoven dle WHO klasifikace. Dobře diferencovaný ovariální karcinom v tomto souboru mělo 14 pacientek, 22 pacientek středně diferencovaný ovariální karcinom a 91 pacientek špatně diferencovaný karcinom ovaria. U dvou pacientek byl diagnostikován nediferencovaný ovariální karcinom. U třech pacientek nebyl stupeň diferenciace určen. Serózní ovariální karcinom mělo 100 žen, mucinózní ovariální karcinom osm pacientek, endometroidní ovariální karcinom mělo 13 pacientek a sedm žen mělo světlobuněčný ovariální karcinom. Pacientky s jinými histologickými typy ovariálního karcinomu ani borderline tumory jsme do této práce nezahrnuli.

Pgp, MRP1 a MRP3 jsme dále stanovili u 45 vzorků benigních ovariálních cyst (ve výstelce cysty) pacientek operovaných na PGK FNHK v letech 2010–2013 pro benigní útvar na vaječnících bez jiné současné gynekologické pooperační patologie. Histologicky se v této skupině jednalo o různé typy benigních cyst vaječníků. Dále pak jsme proteiny rezistence hodnotili v normální tkáni vaječníku u 34 pacientek

operovaných na PGK FNHK v letech 2010–2013 pro sestup dělohy s jinak normálním gynekologickým nálezem potvrzeným histopatologicky bez jakékoli předchozí léčby pro malignitu.

Stanovení ABC transportérů Pgp, MRP1, MRP3

Pgp, MRP1 a MRP3 jsme stanovili standardním postupem dvoustupňovou imunohistochemií ve Fingerlandově ústavu patologie ve FN Hradec Králové. Materiál získaný při operaci byl po odběru rutinně fixován v 10% formalinu. Ve všech případech byl proveden standardizovaný odběr tkáně na histologické (a následně imunohistochemické) vyšetření. Byly odebrány vždy nejméně tři vzorky z nádoru (zpravidla jeden bloček na 1 cm nádoru) se zaměřením na puzdro, případně periferii tumoru. Tkáňové bločky byly dále zpracovány standardní histologickou technikou a zality do parafinu. Z každého bločku byly krájeny řezy o tloušťce 2–3 mm. Tyto řezy byly použity jednak k rutinnímu barvení hematoxylinem-eozinem, jednak k imunohistochemickému vyšetření. Stanoven byl histologický typ nádoru a stupeň jeho diferenciace.

Parafinové bločky byly imunohistochemicky vyšetřeny za použití těchto primárních protilátek: Pgp (klon C494, LabVision, Fremont, USA, ředění 1 : 50), MRP1 (klon 33A6, Novocastra, Newcas-

tle upon Tyne, United Kingdom, ředění 1 : 100), MRP3 (klon DTX 1, Novocastra, ředění 1 : 100). Antigeny Pgp a MRP1 byly demaskovány inkubací v citrátovém pufru (pH 6) při teplotě 95 °C po dobu 30 min (Pgp), resp. 60 min. Protein MRP3 byl demaskován v pufru S 3308 (DakoCytomation, Glostrup, Dánsko) (pH 6) při teplotě 95 °C po dobu 60 min. K imunohistochemickému vyšetření byla použita nepřímá imunohistochemická metoda s použitím avidin-biotinového vizualizačního systému EnVision+ (DakoCytomation).

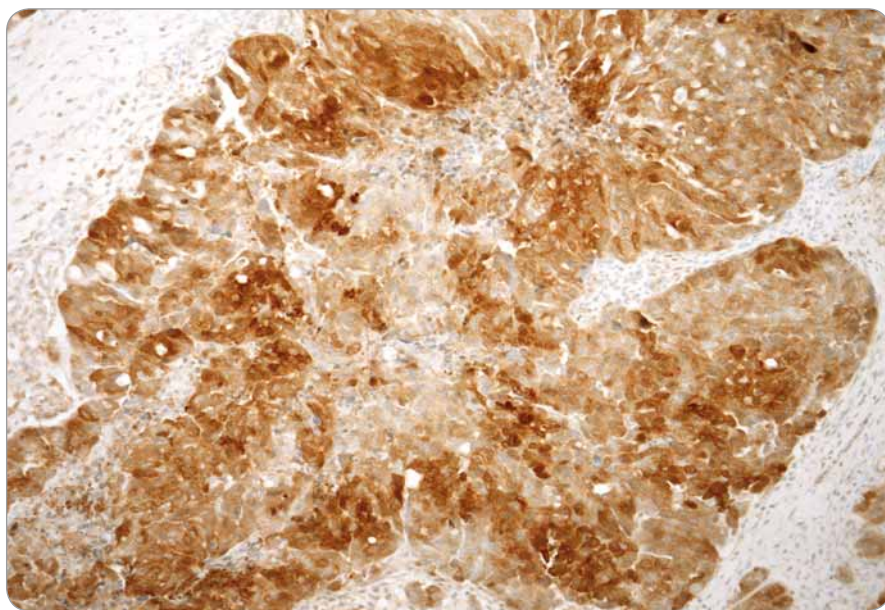
Ve světelném mikroskopu pak byla kvantitativně hodnocena pozitivita reakce, tj. procento pozitivních (hnědě zbarvených) nádorových buněk: Pgp – membránová, popř. i cytoplazmatická pozitivita, MRP1 – membránová, případně i cytoplazmatická pozitivita, MRP3 – membránová, případně i cytoplazmatická pozitivita (obr. 1–3).

Statistické zpracování

Pro popis souboru byly použity deskriptivní metody statistiky. Vzhledem k tomu, že byla u většiny případů zamítuta normalita, použili jsme pro hodnocení prostřední hodnoty (medián – Med) a pro stanovení míry rozptylu jsme využili 95% CI. Porovnání jednotlivých skupin bylo provedeno neparametrickým Mann-Whitney U testem, případně Kolmogorov-Smirnov testem, v případě tří



Obr. 1. Difúzní exprese Pgp v nádorových buňkách high-grade serózního karcinomu ovaria (imunohistochemie, zvětšení 100x).



Obr. 2. Difuzní exprese MRP1 v nádorových buňkách high-grade serózního karcinomu ovaria (imunohistochemie, zvětšení 100×).



Obr. 3. Difuzní exprese MRP3 ve výstelce mucinózní cystadenomu (imunohistochemie, zvětšení 100×).

skupin byla použita Kruskal-Walisova ne-parametrická analýza rozptylu. Za statisticky významnou jsme považovali hladinu významnosti $p < 0,05$.

Výsledky

U pacientek s karcinomem ovaria ($n = 133$) jsme zjistili hodnoty Pgp Med 100 % (CI 95–100; $p < 0,0001$), MRP1 Med 90 % (CI 80–100; $p < 0,0001$), MRP3 Med 0 % (CI 0–0; $p < 0,0001$). Porovnání s pacientkami s benigní cystou ovaria: ($n = 45$) Pgp Med 100 % (CI 95–100; $p < 0,0001$), MRP1 Med 35 % (CI 10–80; $p < 0,0001$), MRP3 Med 0 % (CI 0–20;

$p < 0,0001$) a s ženami zdravými bez patologického nálezu na vaječnicích ($n = 34$) Pgp Med 0 % (CI 0–0; $p < 0,0001$), MRP1 Med 0 % (CI 0–0; $p < 0,0001$), MRP3 Med 0 % (CI 0–0; $p < 0,0001$) (tab. 1–3, graf 1).

Proteiny rezistence Pgp a MRP1 vykazovaly výrazné rozdíly hodnot v závislosti na histologickém typu ovariálního karcinomu. Serózní ovariální karcinom ($n = 97$) Pgp Med 100 % (CI 90–100; $p = 0,151$), MRP1 Med 100 % (CI 90–100; $p = 0,013$), MRP3 Med 0 % (CI 0–0; $p < 0,001$), mucinózní ovariální karcinom ($n = 8$) Pgp Med 100 % (CI 60–100;

$p = 0,151$), MRP1 Med 95 % (CI 40–100; $p = 0,013$), MRP3 Med 15 % (CI 0–60; $p < 0,001$), endometroidní ovariální karcinom ($n = 13$) Pgp Med 70 % (CI 10–100; $p = 0,151$), MRP1 Med 90 % (CI 20–100; $p = 0,013$), MRP3 Med 0 % (CI 0–0; $p < 0,001$), světlobuněčný ovariální karcinom ($n = 5$) Pgp Med 80 % (CI 20–100; $p = 0,151$), MRP1 Med 30 % (CI 0–90; $p = 0,013$), MRP3 Med 0 % (CI 0–10; $p < 0,001$). Patrný byl nárůst MRP1 od časných stadií (I + II) k pokročilému onemocnění (III + IV) – I + II 80 % (CI 60–100), III + IV 100 % (CI 90–100); $p = 0,100$. Stupeň diferenciace významně ovlivnil pouze hodnoty MRP1, které narůstaly směrem od dobře diferencovaného ke špatně diferencovanému karcinomu ovaria (G1 80 % (CI 0–100), G2 80 % (CI 30–100), G3 100 % (CI 90–100); $p < 0,001$).

Diskuze

Role ABC transportérů ve vzniku rezistence zatím nebyla přesně definována, hlavně kvůli potížím spojeným s kvantifikací úrovně exprese a aktivitou těchto ABC transportérů v tkáních tumoru ve srovnání s úrovní v normálních tkáních [17]. V naší práci jsme prokázali statisticky významné rozdíly exprese ABC transportérů v nádorových buňkách karcinomu vaječníku v porovnání s expresí ve výstelce benigní cysty a v normální tkáni vaječníku. Jaká je ve skutečnosti role ABC transportérů ve tkáni vaječníku patologicky změněné ať už benigním, či maligním onemocněním, není v tuto chvíli vůbec jasné. O expresi ABC transportérů v nádorových buňkách karcinomu vaječníku se ví již delší dobu, i když i zde se dlouho poukazovalo na jejich roli pouze v souvislosti s objevením se chemorezistence po aplikaci cytostatik (tedy získané, sekundární). Charakteristika a popis vlastní (primární) chemorezistence se objevila až později a stále je zde mnoho kontroverzí. Proč se objevuje vyšší exprese Pgp a MRP1 již ve výstelce benigních cyst vaječníku? Dle našich výsledků má větší význam pro vlastní chemorezistenci MRP1 a Pgp zase hraje důležitější roli již při změnách normální tkáně vaječníku v benigní cystu a následně v karcinomu vaječníku. Jednoznačné rozdíly hodnot ABC transportérů v nádorových buňkách karcinomu vaječníku v porovnání s expresí ve výstelce benigní cysty a v normální tkáni vaječníku.

nomu ovaria v porovnání s jejich expresí ve výstelce benigních cyst a normální tkáni vaječníku vykazovaly MRP1 a Pgp. MRP3 dle našich výsledků výraznější rozdíl v tomto smyslu nevykazuje.

Při stanovení rozdílu v expresi MDR1/Pgp mezi nádorovou tkání s párovou okolní tkání bez přítomnosti nádorových buněk u pacientek s karcinomem prsu pomocí PCR se objevila velká interindividuální variabilita mezi jednotlivými pacientkami. Při porovnání rozdílů exprese v obou typech tkání byla nalezena významně vyšší průměrná exprese MDR1/Pgp v nenádorové tkáni oproti nádorové [18]. Goff et al zjistili vyšší expresi Pgp v normální tkáni vaječníku v porovnání s expresí v nádorových buňkách karcinomu vaječníku. Naproti tomu zaznamenali minimální expresi MRP v normální tkáni vaječníku v porovnání s MRP expresí u ovariálních karcinomů (66 vs. 7 %; $p = 0,001$) [19]. Izquierdo et al našli expresi MRP u 68 % epiteliálních ovariálních karcinomů stadia III a IV. Sledovali také expresi LRP (lung resistance protein), MRP a Pgp u ovariálních karcinomů a pouze LRP prokázali jako independentní prognostický faktor odpovědi na chemoterapii a přežití [20]. My jsme již dříve publikovali data o nevýznamném vztahu LRP u ovariálního karcinomu, proto již dále tento protein nesledujeme [21].

Goff et al neprokázali rozdíly v expresi MRP1 v závislosti na stadiu ovariálního karcinomu. My jsme zaznamenali nižší expresi MRP1 v nádorových buňkách časného stadia (I + II) v porovnání s vyšší expresí u pozdního stadia (III + IV) ovariálního karcinomu [20]. Nejvyšší hodnoty Pgp, MRP1 a MRP3 jsme zjistili u mucinózního ovariálního karcinomu v porovnání s ostatními histologickými typy. Nejnižší hodnoty jsme zaznamenali u endometroidního ovariálního karcinomu. I tyto výsledky by mohly souviset s dobrou klinickou odpovědí na primární chemoterapii u pacientek s endometroidním karcinomem ovaria v porovnání s horší klinickou odpovědí na standardní primární chemoterapii ve složení karboplatina/paclitaxel u pacientek s mucinózním karcinomem ovaria.

Pro posouzení významu míry exprese Pgp pro predikci úspěšnosti chemoterapie je rozhodujícím faktorem výběr cy-

Tab. 1. Expresse Pgp v nádorových buňkách karcinomu vaječníku, ve výstelce benigní cysty vaječníku a v normální tkáni vaječníku ($p < 0,001$).

Pgp $p < 0,001$	Nádorové buňky karcinomu vaječníku	Výstelka benigní cysty vaječníku	Normální tkáň vaječníku
n	133	45	34
průměrný věk	63,8	53,9	60,5
medián	100 %	100 %	0 %
průměr	75,5 %	92,2 %	0 %
CI	95–100 %	95–100 %	0–0 %
≤ 85	37,04 %	8,89 %	100 %
> 85	62,96 %	91,11 %	0 %

Pgp – P-glykoprotein

Tab. 2. Expresse MRP1 v nádorových buňkách karcinomu vaječníku, ve výstelce benigní cysty vaječníku a v normální tkáni vaječníku ($p < 0,001$).

MRP1 $p < 0,001$	Nádorové buňky karcinomu vaječníku	Výstelka benigní cysty vaječníku	Normální tkáň vaječníku
n	133	45	34
průměrný věk	63,8	53,9	60,5
medián	90 %	35 %	0 %
průměr	74,5 %	44,0 %	0 %
CI	80–100 %	10–80 %	0–0 %
≤ 85	42,45 %	71,43 %	100 %
> 85	57,55 %	28,57 %	0 %

MRP1 – multilékový rezistentní protein 1

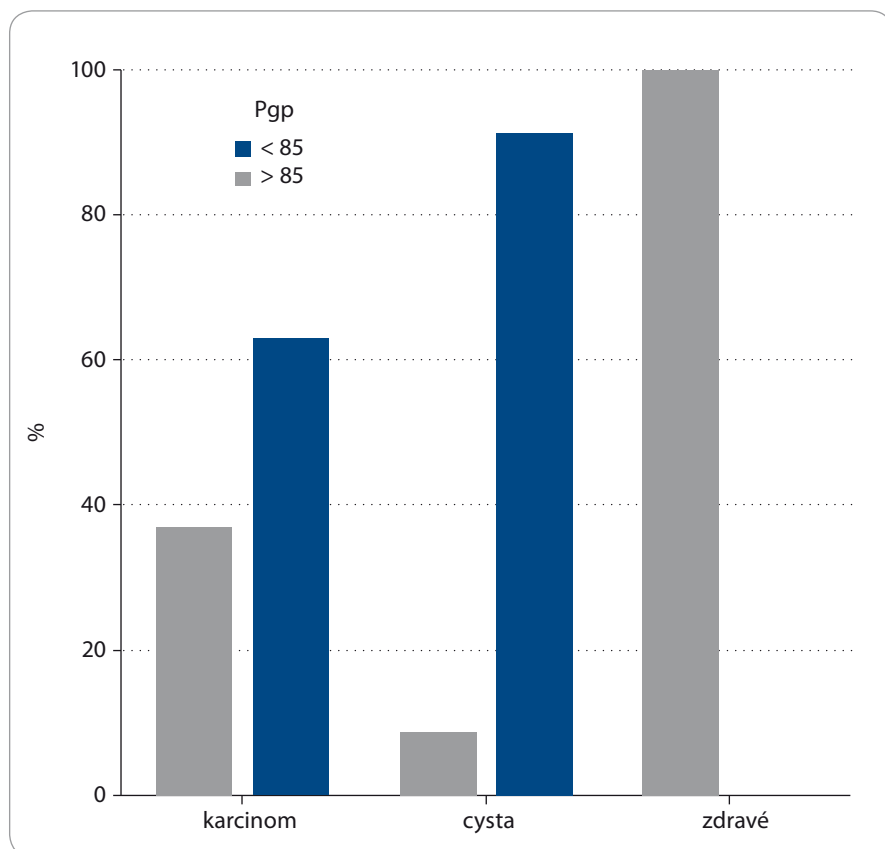
Tab. 3. Expresse Pgp v nádorových buňkách karcinomu vaječníku, ve výstelce benigní cysty vaječníku a v normální tkáni vaječníku ($p < 0,001$).

MRP3 $p < 0,001$	Nádorové buňky karcinomu vaječníku	Výstelka benigní cysty vaječníku	Normální tkáň vaječníku
n	133	45	34
průměrný věk	63,8	53,9	60,5
medián	0 %	0 %	0 %
průměr	8,2 %	26,6 %	0 %
CI	0–0 %	0–20 %	0–0 %
0 %	82,1 %	56,0 %	100 %
> 0 %	17,9 %	44,0 %	0 %

MRP3 – multilékový rezistentní protein 3

tostatika. V případě použití cytostatik, která jsou substráty Pgp, např. taxany, existuje předpoklad, že terapie může vést ke vzniku mnohočetné lékové rez-

stence. Díky případně zvýšené expresi Pgp mohou být taková léčiva za účasti transportní funkce Pgp předčasně vylučována z nádorových buněk, což může



Graf 1. Porovnání exprese Pgp v nádorových buňkách karcinomu vaječníku, ve výstelce benigní cysty vaječníku a v normální tkáni vaječníku ($p < 0,001$).

Pgp – P-glykoprotein

způsobit pokles účinku léčby [18]. V současnosti se uvádí souvislost hodnot Pgp především s chemorezistencí na taxany [22,23]. To může být dáno skutečností, že většina prací věnovaných proteinům rezistence u ovariálního karcinomu je prováděna na buněčných liniích [23–25]. V naší práci jsme hodnotili proteiny rezistence z jednotlivých vzorků získaných při operaci. Vzhledem k velké variabilitě dosud publikovaných výsledků vyplývá potřeba individuálního stanovení míry exprese ABC transportérů u konkrétních pacientek a nutnost dalších studií zejména s využitím tkáně jednotlivých solidních nádorů. Teprve potom se můžeme přiblížit ke skutečnému poznání významu ABC transportérů na vývoj a průběh maligních onemocnění.

Závěr

Expres proteinů rezistence vykazovala statisticky významné změny v patolo-

gicky změněné ovariální tkáni v porovnání s normální tkání vaječníku. Výrazná exprese ABC transportérů se objevila i ve výstelce benigní cysty vaječníku. V normální tkáni vaječníku byly jejich hodnoty prakticky nulové. ABC transportéry tedy pravděpodobně sehrávají významnou roli již v patogenezi karcinomu ovaria a jejich exprese je ovlivněna histologickým typem karcinomu ovaria.

Literatura

- Cibula D, Petruželka L et al. Onkogynekologie. Praha: Grada Publishing 2009: 508.
- Fruehauf PJ, Alberts DS. In vitro drug resistance versus chemosensitivity: two sides of different coins. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3641–3643.
- Ozols RF, Schwartz PE, Eifel PJ. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 2001:1597–1632.
- Nosková V, Hajdúch M, Mihál V et al. Mechanisms mnohočetné lékové rezistence a jejich význam pro klinickou praxi I: typická MDR. *Klin Onkol* 2000; 13 (Speciál 2): 4–9.
- Dean M, Fojo T, Bates S. Tumor stem cells and drug resistance in cancer. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(4): 275–284.

- Scagliotti GV, Novello S, Selvaggi G. Multidrug resistance in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl 5): 83–86.
- Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem* 2002; 71: 537–592.
- Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE et al. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003; 22(47): 7468–7485.
- Leslie EM, Deeley RG, Cole SP. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 204(3): 216–237.
- Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976; 455(1): 152–162.
- Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H et al. Expression of a multidrug-resistance gene product p-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84(21): 7735–7738.
- Kuwano M, Uchiyama T, Hayakawa H et al. The basic and clinical implications of ABC transporters, Y-box-binding protein-1 and angiogenesis-related factors in human malignancies. *Cancer Sci* 2003; 94(1): 9–14.
- Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* 1992; 258(5088): 1650–1654.
- Evers R, Zaman GJ, van Deemter L et al. Basolateral localization and export activity of the human multidrug resistance-associated protein in polarized pig kidney cells. *J Clin Invest* 1996; 97(5): 1211–1218.
- Lorico A, Rappa G, Flavell RA et al. Double knockout of the MRP gene leads to increased drug sensitivity in vitro. *Cancer Res* 1996; 56(23): 5351–5355.
- Allen JD, Brinkhuis RF, van Deemter L et al. Extensive contribution of the multidrug transporters P-glycoprotein and MRP1 to basal drug resistance. *Cancer Res* 2000; 60(20): 5761–5766.
- Slot AJ, Molinski SV, Cole SP. Mammalian multidrug-resistance proteins (MRPs). *Essays Biochem* 2011; 50(1): 179–207. doi: 10.1042/bse0500179.
- Václavíková R, Hubáčková M, Kubala E et al. Expres genu mnohočetné lékové rezistence 1 (MDR1) a její význam v rozvoji a terapii karcinomu prsu. *Klin Onkol* 2007; 20(3): 253–259.
- Goff BA, Paley JP, Greer EB et al. Evaluation of chemoresistance markers in woman with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001; 81(1): 18–24.
- Izquierdo MA, van der Zee AG, Vermorken JB et al. Drug resistance-associated marker LRP for prediction of response to chemotherapy and prognosis in advanced ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(16): 1230–1237.
- Sedláková I, Laco J, Tošner J et al. Proteiny rezistence LRP, Pgp, MRP1, MRP3 a MRP5 u pacientek s karcinomem ovaria. *Ceska Gynkol* 2013; 78(6): 545–553.
- Xing H, Wang S, Weng D et al. Knock-down of P-glycoprotein reverses taxol resistance in ovarian cancer multicellular spheroids. *Oncol Rep* 2007; 17(1): 117–122.
- Kamazawa S, Kigawa J, Kanamori Y et al. Multidrug resistance gene-1 is a useful predictor of paclitaxel-based chemotherapy for patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 86(2): 171–176.
- Scheffer GL, Kool M, Heijn M et al. Specific detection of multidrug resistance proteins MRP1, MRP2, MRP3, MRP5, and MDR3 P-glycoprotein with a panel of monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2000; 60(18): 5269–5277.
- Odening KE, Rutz WL, Laufs S et al. Enhanced complement resistance in drug-selected P-glycoprotein expressing multi-drug-resistant ovarian carcinoma cells. *Clin Exp Immunol* 2008; 155(2): 239–248. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03817.x.

Kombinovaná léčba recidivujícího maligního schwannomu

Multimodal Therapy of Recurrent Malignant Schwannoma

Kalita O.¹, Čwierotka K.², Vrána D.², Vaverka M.¹, Tučková L.³, Megová M.⁴

¹ Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

² Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

³ Laboratoř molekulární patologie, Oddělení patologie, Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomouc

⁴ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci

Souhrn

Východiska: Maligní nádor pochvy periferního nervu (malignant peripheral nerve sheath tumour – MPNST), zvaný též maligní schwannom, je velmi vzácný nádor, který tvoří pouze 2 % všech sarkomů. Nádor má poměrně špatnou prognózu, kdy 5leté celkové přežití dosahuje 46–69 %. Léčba MPNST není nadále standardizována. Základem je radikální resekce. Onkologická adjuvantní či neoadjuvantní léčba má nejasné indikace s nejasným efektem. **Případ:** Naše kazuistika prezentuje 55letého pacienta vyšetřovaného pro rezistenci na medio-ventrální ploše levé dolní končetiny. MRI ukázala nádor levého stehna nasedajícího na n. femoralis. Byla provedena radikální exstirpace nádoru. Histologický nálezní odhalil maligní schwannom (MPNST) a resekce byla hodnocena jako stupeň R0. Pooperační celotělové PET/CT neodhalilo viabilní nádorovou tkáň. Nemocný byl dále dispenzarizován. Na kontrolním MRI, 53 měsíců od úvodní operace, se objevil nálezní recidivy nádoru. Provedena exstirpace recidivy nádoru na stehně levé dolní končetiny. Histologické vyšetření potvrdilo MPNST, radikalita resekce byla hodnocena jako R2. Pooperační PET/CT objevilo ve stěně resekční dutiny rezidua nádoru. Proto proběhla 58 měsíců od první operace další operace zbývajícího tumoru, a to do stupně R0. Do resekční dutiny byly umístěny tři aplikátory intersticiální brachyterapie. Po operaci proběhla radioterapie – intersticiální brachyterapie (18 Gy) a následně zevní frakcionované radioterapie (50 Gy). Poslední MRI 66 měsíců od diagnózy MPNST neukázala žádnou nádorovou tkáň. Pacient je nadále bez neurologického deficitu. **Závěr:** Základem terapie MPNST je radikální *en bloc* resekce. Použití následné onkologické léčby závisí právě na radikalitě resekce. V našem případě vzhledem k dobré radikalitě první operace byla adjuvantní onkologická terapie postponována. V rámci řešení recidiv jsme se opět snažili o dosažení co nejradikálnější resekce s následnou adjuvantní radioterapií. U MPNST jako u všech sarkomů měkkých tkání se z důvodu potenciální radiorezistence volí vysoké dávky radioterapie. Vzhledem k ohraničenosti onemocnění jsme zvolili tento lokálně intenzifikovaný strategický postup, který vedl v této chvíli k remisi onemocnění. Vzhledem k nízké incidenci MPNST není možné ověřit efektivitu jednotlivých onkologických léčebných postupů na větším souboru pacientů.

Klíčová slova

maligní schwannom – sarkomy měkkých tkání – multimodální léčba

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Ondřej Kalita, Ph.D., MBA
Neurochirurgická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: ondrej.kalita@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2016
Přijato/Accepted: 25. 4. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016364>

Summary

Background: Malignant peripheral nerve sheath tumor schwannoma (MPNST), also known as malignant schwannoma, is a very rare tumor accounting for only 2% of all sarcomas. The prognosis is relatively poor, with a 5-year survival rate of 46–69%. The treatment of MPNST has not been standardized yet. Mainstay treatment is radical resection. Oncological adjuvant or neoadjuvant treatment has equivocal indications with unclear effects. **Case:** The case report presents a 55-year-old patient who showed resistance in the medial-ventral area of the left lower limb. An MRI scan showed a tumor adjacent to the femoral nerve. Tumor extirpation was performed. Histology revealed malignant schwannoma (MPNST) and the resection was assessed as R0. Postoperative whole-body PET/CT revealed no viable tumor tissue. The patient was regularly followed-up. On a follow-up MRI scan, performed 53 months after initial surgery, tumor recurrence was detected in the left thigh. Extirpation of the recurrent tumor was performed. Histology confirmed MPNST and the resection radicality was assessed as R2. Postoperative PET/CT revealed tumor residues. Therefore, 58 months after the initial surgery, another operation of the residual tumor was performed with R0 resection. Three applicators for interstitial brachytherapy were placed in the resection cavity. Following the operation, radiotherapy with an interstitial brachytherapy boost of 18 Gy followed by external fractionated radiotherapy of 50 Gy were administered. The latest MRI scan, performed 66 months after the diagnosis of MPNST, showed no tumor tissue. The patient had no neurological deficit. **Conclusion:** The mainstay of treatment for MPNST is radical *en bloc* resection. The use of subsequent oncological therapy depends on the radicality of the resection. In our case, because of the good radicality of the initial surgery, adjuvant oncological therapy was postponed. As part of recurrence management, we again attempted to achieve the most radical resection possible and then apply adjuvant radiotherapy. In MPNST, as in all soft tissue sarcomas, high doses are chosen because of potential radioresistance. Given the confined nature of the disease, we chose this locally intensified therapeutic strategy, which resulted in this case in disease remission. Due to the low incidence of MPNST, it is not possible to test the efficacies of individual oncologic therapeutic procedures in larger patient cohorts.

Key words

malignant schwannoma – soft tissue sarcoma – multimodal therapy

Úvod

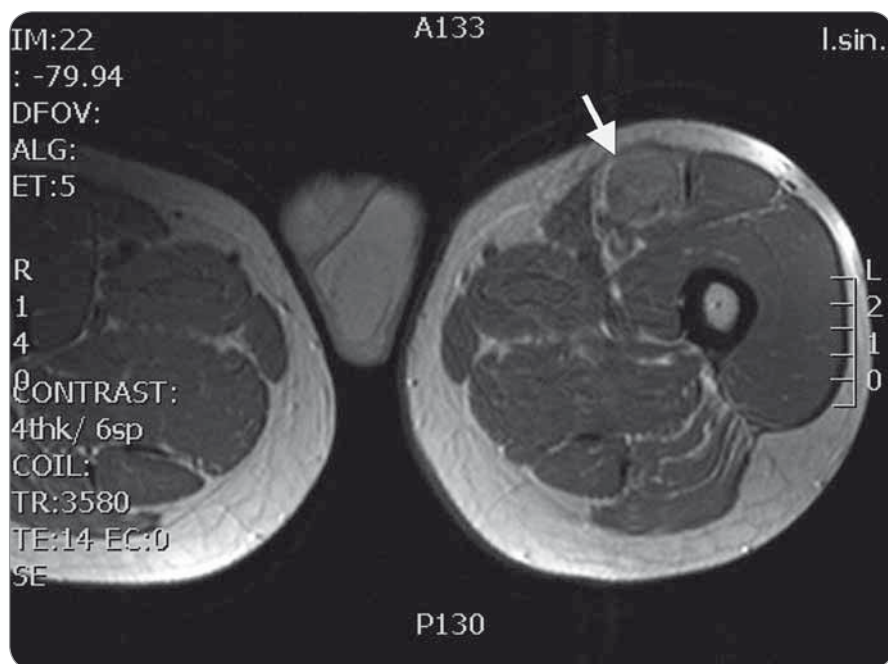
Maligní nádor pochvy periferního nervu (malignant peripheral nerve sheath tumour – MPNST) je současný doporučený název pro všechny zhoubné nádory vyrůstající z periferní nervové tkáně, popř. z obalů nervů a zahrnuje nádory předtím známé jako maligní neurom, maligní neurilem, neurogenní sarkom,

neurofibrosarkom a maligní schwannom [1]. MPNST je velmi vzácný nádor, který tvoří pouze 2 % všech sarkomů, s incidencí 0,2 případu na 100 000 obyvatel. Nádor má poměrně špatnou prognózu, kdy 5leté celkové přežití (overall survival – OS) dosahuje 46–69 % [1–4].

Dle literatury jsou MPNST děleny do dvou, někdy do tří rozdílných forem [5–7].

První je sporadická forma tvořící cca polovinu případů. Druhá forma MPNST, tvořící 22–50 %, se váže na neurofibromatózu I. typu (NF1), což je nejčastější autozomálně dominantní onemocnění. MPNST zde často vzniká maligní transformací plexiformního neurofibromu. Mimoto pacienti mají i jiné charakteristické klinické projevy, jako jsou mnohočetné benigní neurofibromy, Lischovy noduly a café-au-lait kožní skvrny. Poslední formou jsou radioterapií indukované MPNST, které tvoří cca 10 %. MPNST se typicky manifestuje mezi 25. a 50. rokem, tedy v nižším věku než většina ostatních sarkomů měkkých tkání [7–10]. Pokud hodnotíme věkovou distribuci v rámci skupiny MPNST, nemocní s NF1 jsou mladší než nemocní se sporadickou formou tohoto onemocnění. Navzdory skutečnosti, že jednotlivé tři subtypy tohoto nádoru vyrůstají v rozdílných kontextech a pravděpodobně mají i rozdílné biologické charakteristiky, jsou nadále léčeny jako jedna entita [11].

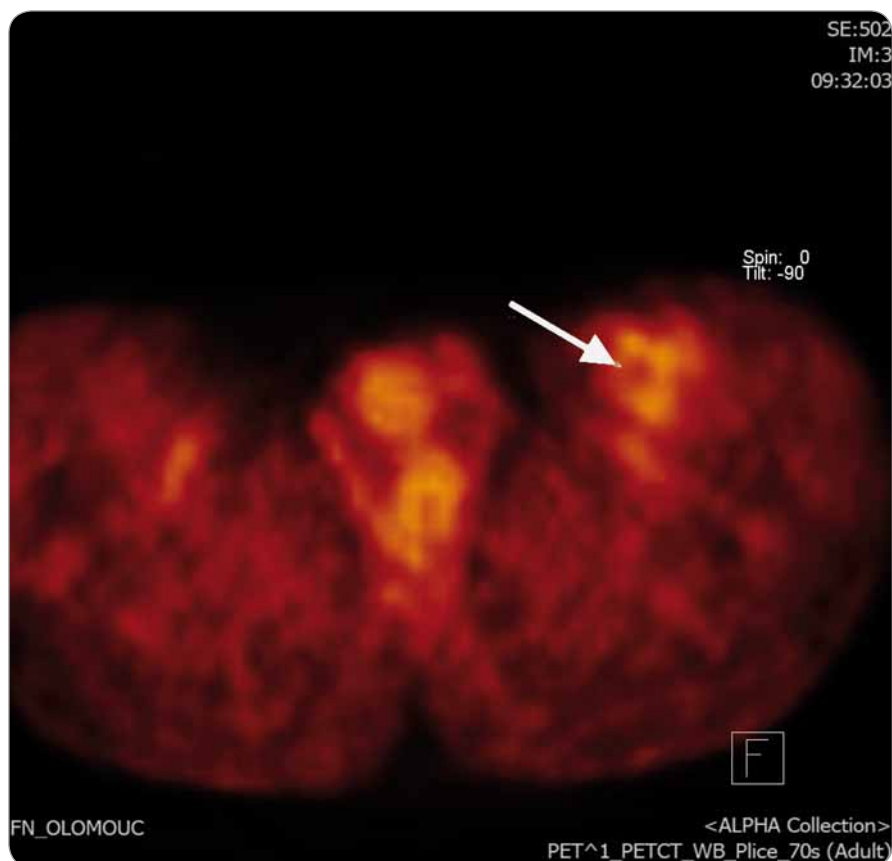
Léčba MPNST není nadále standardizována. Základem je co možná nejradikálnější resekce, nejlépe na úrovni R0, a to i za cenu opakovaných operací. Onkologická adjuvantní či neoadjuvantní léčba má nejasné indikace s nejasným efektem [12].



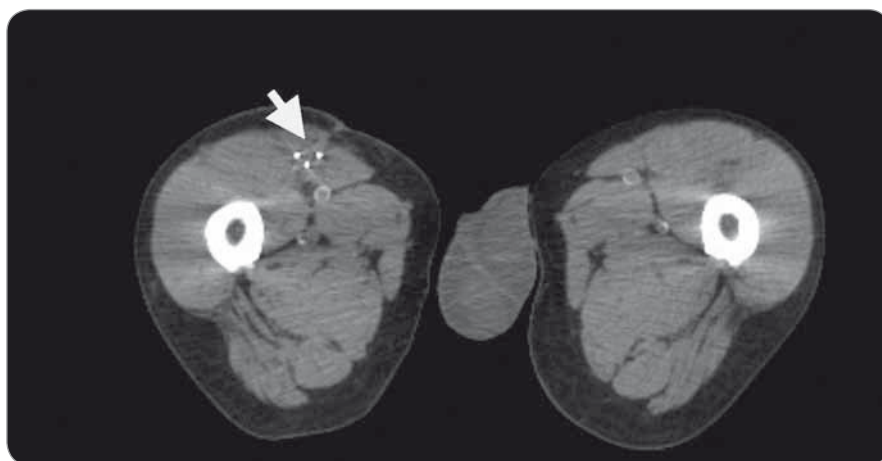
Obr. 1. MRI T1 vážený obraz nádoru nasedajícího na levý n. femoralis několik centimetrů po jeho výstupu zpod tříselného vazů.

Popis případu

Naše kazuistika prezentuje 55letého pacienta vyšetřovaného v 9/2010 pro palpačně citlivou rezistenci na medio-ventrální ploše levého stehna. Byla doplněna MRI, která ukázala ovoidní tumor velikosti 36 × 24 × 30 mm (obr. 1) nasedající na levý n. femoralis, několik centimetrů po jeho výstupu zpod tříselného vazů. V 10/2010 byla provedena radikální exstirpace nádoru vyrůstajícího ze svalové větve femorálního nervu na stehně. Histologický nález odhalil maligní schwannom (MPNST) a resekce byla hodnocena jako R0. Imunohistochemicky nádorové buňky exprimovaly vimentin, CD99 a asi 50 % populace S-100. Negativní bylo vyšetření na Melan A, HMB45, SMA. Proliferační aktivita (Ki 67 %) dosáhla 10 %. Pooperační celotělové PET/CT neodhalilo viabilní nádorovou tkáň, která by vylučovala radiofarmakum. Nemocný byl dispenzarizován pravidelnými MRI a klinickými kontrolami, které byly opakovaně negativní. Až při kontrolním MRI 53 měsíců od operace se objevil nález recidivy tumoru na levém stehně, velikosti 70 × 40 × 40 mm. Sám pacient uvedl, že již cca 3 měsíce sleduje opětovný vznik hmatné, palpačně velmi bolestivé rezistence v místě jizvy. Proběhla exstirpace recidivy, která vzhledem k těsnému vztahu k femorálnímu nervu a nejasným okrajům nádoru byla stran radikality nedostatečná. Histologické vyšetření opětovně potvrdilo MPNST, radikalita resekce byla, dle očekávání, hodnocena jako R2. Pooperační celotělové PET/CT objevilo ve stěně resekční dutiny tři menší rezidua nádoru (obr. 2), a to především v kraniální části resekční dutiny směrem k hlavnímu nervovému kmeni. Pacient následně souhlasil s opakovanou operací a akceptoval možnost pooperačního neurologického deficitu. Proto proběhla 58 měsíců od první operace radikální exstirpace zbývajících tumorů. Během výkonu byly zároveň do resekční dutiny umístěny tři aplikátory pro intersticiální brachyterapii (obr. 3), v dostatečné vzdálenosti od femorálního nervově-cévního svazku. Histologické vyšetření opětovně potvrdilo diagnózu MPNST. Imunohistochemické vyšetření odhalilo pozitivní expresi CD99 v 45 %



Obr. 2. PET/CT FDG obraz rezidua nádoru v resekční dutině.



Obr. 3. Plánovací CT s třemi aplikátory brachyterapie v resekční dutině (zrcadlové zobrazení).

buněk populace, S-100 v 45 % buněk, NSE v 50 % buněk a synaptophysinu v 60 % buněk. Negativní byla v nádoru exprese Melan A, HMB45, chromograninu, p53 DO 7 a SMA. Ki 67 % dosáhlo 20 %. Po operaci proběhla radioterapie, v rámci které byl cestou intersticiální brachyterapie podán boost 18 Gy s následnou zevní frakcionovanou radiote-

rapií 50 Gy. Poslední MRI 66 měsíců od diagnózy MPNST neukázala žádnou reziduální či recidivující nádorovou tkáň (obr. 4). Jak po opakovaných operacích, tak po onkologické léčbě je pacient bez senzitivního či motorického neurologického deficitu. Přítomen je jen okresek hypestézie v okolí jizvy na stehně a lehká lokální pigmentace.



Obr. 4. MRI T1 s kontrastem – obraz levého stehna bez přítomnosti nádorové tkáně po radikální resekci následované radioterapií a brachyterapií.

Diskuze

Za posledních 100 let od popsání neurofibromatózy I. typu a MPNST došlo k výraznému vzestupu znalostí o biologii tohoto nádoru, stejně tak se výrazně proměnily chirurgické či onkologické techniky [13]. Nejlépe to dokumentuje zlepšení 5letého OS, které se z 23–34 % v 80. letech minulého století [3,14] posunulo na současných 46–69 % [4,6,7]. Z důvodu chybění standardizace léčba MPNST však nadále představuje velkou výzvu. Jak již bylo napsáno, základem je radikální resekce s cílem dosáhnout mikroskopicky čistých okrajů resekátu, tedy stupně R0 [4,11]. Chemoterapie (doxorubicin, někdy v kombinaci s ifosfamidem), ať už v neoadjuvantním, či v adjuvantním režimu, je využívána u pacientů s neresekovatelnými nebo metastatickými nádory. Radioterapie v konkomitantním nebo v sekvenčním režimu je využívána ve větší frekvenci [4,11]. Z důvodu malého počtu případů není možné provést randomizovanou studii, která by zhodnotila efekt adjuvantní léčby [15–19].

Stále probíhá diskuze týkající se rozdílu přežívání mezi sporadickými a na NF1 vázanými MPNST. Dle posledních metaanalýz [4,11] jednoznačně signifikantní rozdíl nebyl nalezen, ačkoliv pacienti s NF1 mají tendenci jak ke kratšímu OS, tak ke kratšímu přežívání bez progresu (progression-free survival – PFS). Jako důvod se předpokládá častější výskyt hluboko uložených a lokálně

pokročilých nádorů, vč. vyššího výskytu resekce stupně R2 [4,7,8]. Tendence ke kratšímu OS a PFS se u MPNST spojených s NF1 zvyrazňuje u metastatických a neresekovatelných forem tohoto nádoru [3]. Dle jiných autorů [20–25] existují nejméně čtyři vysvětlení, proč NF1 pacienti mají horší výsledky v léčbě MPNST: 1. MPNST u NF1 pacientů jsou biologicky odlišné a vrozeně více agresivní; 2. přirozený obranný systém u NF1 je kompromitován, což umožňuje rychlejší růst maligního nádoru; 3. MPNST diagnóza je u NF1 opožděná, což rezultuje ve vznik více pokročilých nádorů; 4. léčba MPNST u NF1 pacientů je jiná než u non-NF1 pacientů. První dvě alternativy se týkají biologických rozdílů, druhé dvě alternativy se týkají klinických otázek. U biologických rozdílů lze očekávat molekulární difference na úrovni DNA, RNA nebo proteinů, ale zatím žádné významnější rozdíly nebyly nalezeny. Stejná mutace NF1 genu se nachází jak u sporadických, tak u s neurofibromatózou spojených nádorů, takže samotný výskyt této mutace nemůže vysvětlit rozdílné výsledky [26]. Nadto u neurofibromatózy stejný gen zapříčiňuje vznik jak benigního plexiformního neurofibromu, tak MPNST [27,28]. Rozdíly existují pouze v klinických parametrech, kdy pacienti s MPNST vázanými na NF1 jsou mladší než pacienti se sporadickou formou MPNST. Populační studie NF1 pacientů ukázala, že mortalita nepojící se k MPNST je obecně vyšší, především z důvodu výskytu nádorů mozku a onemocnění plic, což by mohlo vysvětlovat i nižší OS v této skupině [29–32]. Asociace mezi NF1 statusem a dalšími klinickými parametry je méně jasná a nebyla potvrzena nezávislými studiemi. Jako klinicky negativní prognostický faktor se ukázala lokalizace MPNST, kdy pacienti s hluboko uloženými nádory, s MPNST v oblasti hlavy, krku a trupu nebo lokálně pokročilými tumory mají signifikantně kratší OS oproti povrchové či v končetinách lokalizovanými, resp. lokálně ohraničenými nádory [4,18,19]. Při metaanalýze sama velikost nádoru neměla významnější vliv na prognózu nemocných [4]. Kratší OS měli pacienti s nádorem hodnoceným dle škály FNCLCC stupněm velikosti III

oproti stupni I a II. Dle očekávání byl odhalen jako negativní prognostický faktor stupeň resekce R2 oproti resekci R1 či R0 [4,11,33].

Typ a strategie onkologické léčby MPNST nejsou přesně určeny. Dle poslední větší studie kompletní či částečná odpověď na chemoterapii byla u 24 % a kontrola nemoci byla dosažena u 62 % pacientů [4]. Chemoterapie však významněji neměnila OS těchto pacientů. Naopak pacienti s radioterapií měli signifikantně delší OS.

Použití této multimodální terapie s kombinací radikální resekce s adjuvantní intersticiální brachyterapií a zevní radioterapie u recidivy tohoto typu sarkomu měkkých tkání v dostupné literatuře nebylo popsáno.

Závěr

MPNST patří mezi vzácná maligní onemocnění periferního nervového systému s poměrně špatnou prognózou. Základem terapie je radikální *en bloc* resekce, která se odvíjí především od lokalizace a charakteru nádoru. Použití následné onkologické léčby závisí právě na radikalitě resekce. V našem případě sporadické formy MPNST, vzhledem k dobré radikalitě první operace, byla adjuvantní onkologická terapie postponována, což se vzhledem k dlouhé době bezpříznakového období ukázalo být správnou strategií. V rámci řešení recidiv jsme se opět snažili i za cenu opakované operace o dosažení co nejradikálnější resekce, ale již s plánem použití adjuvantní radioterapie. Vzhledem k negativnímu nálezu jiných ložisek na opakovaném celotělovém PET/CT nebyla indikována chemoterapie.

Bylo pomýšleno i na MPNST vzniklý v rámci neurofibromatózy I. typu, proti čemuž stojí nepřítomnost jakýchkoliv dalších známek této nemoci a věk manifestace maligního schwannomu. Také dospělá děti nemocného nevykazují žádné známky tohoto geneticky přenosného onemocnění.

U MPNST jako u všech sarkomů měkkých tkání se vzhledem k potenciální radiorezistenci volí vysoké dávky. U našeho pacienta bylo cestou intersticiální brachyterapie aplikováno 18 Gy a dalších 50 Gy pomocí zevní frakcionované

radioterapie. Vzhledem k ohraničenosti onemocnění jsme zvolili tuto lokálně intenzifikovanou radioterapii. Tento postup vedl v této chvíli k remisi onemocnění, i když vzhledem ke krátkému času od operace nelze jednoznačně závěry postulovat. Cílem práce bylo především ukázat možnosti řešení u vzácného onemocnění, které nemá jasně stanovený terapeutický postup. Jak již bylo napsáno, vzhledem k nízké incidenci MPNST není možné ověřit efektivitu jednotlivých léčebných postupů na větších souborech pacientů.

Literatura

- Ng VY, Scharschmidt TJ, Mayerson JL et al. Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. *Anticancer Res* 2013; 33(6): 2597–2604.
- Zaloudík J, Taláč R, Vagunda V et al. Sarkomy měkkých tkání – přehled novějších diagnostických a léčebných postupů. *Klin Onkol* 2000; 13(5): 141–150.
- Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986; 57(10): 2006–2021.
- Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: the experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer* 2016; 56(3): 77–84. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.015.
- Zou C, Smith KD, Liu J et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg* 2009; 249(6): 1014–1022. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a77e9a.
- LaFemina J, Qin LX, Moraco NH et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(1): 66–72. doi: 10.1245/s10434-012-2573-2.
- Stucky CC, Johnson KN, Gray RJ et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo clinic experience. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(3): 878–885. doi: 10.1245/s10434-011-1978-7.
- Anghileri M, Miceli R, Fiore M et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 107(5): 1065–1074.
- Longhi A, Errani C, Magagnoli G et al. High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature. *J Chemother* 2010; 22(6): 413–418.
- Porter DE, Prasad V, Foster L et al. Survival in malignant peripheral nerve sheath tumors: a comparison between sporadic and neurofibromatosis type 1-associated tumors. *Sarcoma* 2009; 2009: ID 756395. doi: 10.1155/2009/756395.
- Kolberg M, Høland M, Agesen TH et al. Survival meta-analyses for > 1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol* 2013; 15(2): 135–147. doi: 10.1093/neuonc/nos287.
- Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): iii102–iii112. doi: 10.1093/annonc/mdl254.
- Harbitz F. Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Arch Int Med* 1909; 3(1): 32–65. doi:10.1001/archinte.1909.00050120047003.
- Sordillo PP, Helson L, Hajdu SI et al. Malignant schwannoma: clinical characteristics, survival, and response to therapy. *Cancer* 1981; 47(10): 2503–2509.
- Grobmyer SR, Reith JD, Shahlaee A et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. *J Surg Oncol* 2008; 97(4): 340–349. doi: 10.1002/jso.20971.
- Gupta G, Mammis A, Maniker A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2008; 19(4): 533–543. doi: 10.1016/j.nec.2008.07.004.
- Widemann BC. Current status of sporadic and neurofibromatosis type 1 – associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Curr Oncol Rep* 2009; 11(4): 322–328.
- Beneš V III, Kramář F, Hrabal P et al. Maligní tumor z pochvy periferního nervu – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol* 2009; 72/105(2): 163–167.
- Kadaňka Z Jr, Hanák J, Gál B. Maligní tumor z pochvy periferního nervu v oblasti cervikálního plexu – kazuistika. *Cesk Slov Neurol* 2013; 76/109(6): 751–755.
- Watson MA, Perry A, Tihan T et al. Gene expression profiling reveals unique molecular subtypes of neurofibromatosis type 1 – associated and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. *Brain Pathol* 2004; 14(3): 297–303.
- Henderson SR, Guiliano D, Presneau N et al. A molecular map of mesenchymal tumors. *Genome Biol* 2005; 6(9): R76.
- Karube K, Nabeshima K, Ishiguro M et al. cDNA microarray analysis of cancer associated gene expression profiles in malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Clin Pathol* 2006; 59(2): 160–165.
- Miller SJ, Rangwala F, Williams J et al. Large-scale molecular comparison of human schwann cells to malignant peripheral nerve sheath tumor cell lines and tissues. *Cancer Res* 2006; 66(5): 2584–2591.
- Francis P, Namløs HM, Muller C et al. Diagnostic and prognostic gene expression signatures in 177 soft tissue sarcomas: hypoxia-induced transcription profile signifies metastatic potential. *BMC Genomics* 2007; 8: 73.
- Lévy P, Ripoche H, Laurendeau I et al. Microarray-based identification of tenascin C and tenascin XB, genes possibly involved in tumorigenesis associated with neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (2 Pt 1): 398–407.
- Agesen TH, Flørenes VA, Molenaar WM et al. Expression patterns of cell cycle components in sporadic and neurofibromatosis type 1 – related malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(1): 74–81.
- Cichowski K, Shih TS, Schmitt E et al. Mouse models of tumor development in neurofibromatosis type 1. *Science* 1999; 286(5447): 2172–2176.
- Vogel KS, Klesse LJ, Velasco-Miguel S et al. Mouse tumor model for neurofibromatosis type 1. *Science* 1999; 286(5447): 2176–2179.
- Zöller M, Rembeck B, Akesson HO et al. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. *Acta Derm Venereol* 1995; 75(2): 136–140.
- Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U. S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001; 68(5): 1110–1118.
- Evans DG, O'Hara C, Wilding A et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in NorthWest England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(11): 1187–1191. doi: 10.1038/ejhg.2011.113.
- Masocco M, Kodra Y, Vichi M et al. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995–2006). *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 11. doi: 10.1186/1750-1172-6-11.
- Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(10): 1448–1453.

Malignant Mesothelioma of the Tunica Vaginalis Testis. A Clinicopathologic Analysis of Two Cases with a Review of the Literature

Malígny mezotelióm tunica vaginalis testis.

Klinicko-patologická analýza dvoch prípadov s prehľadom literatúry

Mrinakova B.¹, Kajo K.², Ondrusova M.³, Simo J.⁴, Ondrus D.⁵

¹ Department of Medical Oncology, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

² Department of Pathology, Slovak Medical University and St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

³ St. Elisabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovak Republic

⁴ Department of Surgical Oncology, Slovak Medical University and National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

⁵ 1st Department of Oncology, Comenius University Faculty of Medicine and St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Paratesticular malignant mesothelioma is an extremely rare type of mesothelioma with only a limited number of reported cases. Its clinical differentiation is challenging, and its diagnosis is almost exclusively accidental. The major risk factor is exposure to asbestos, typically with a long latency between exposure and diagnosis. The current study presents the clinical data of two patients diagnosed with paratesticular malignant mesothelioma. We evaluated a large spectrum of risk factors in the patients' histories. The histomorphological and immunohistochemical characteristics were analysed and put into the perspective of a broad differential diagnosis. Both cases of malignant epithelial mesothelioma of the tunica vaginalis testis clinically presented as unilateral hydroceles. Patients underwent surgery with the perioperative finding of a tumour. Radical inguinal orchiectomy was the treatment of choice for both patients. After comprehensive staging, the second patient underwent a second step of inguinal and pelvic lymph node dissection. Follow-up visits revealed recurrence of the disease in the first patient. Resection of the tumour was performed. The histology confirmed the relapse of a tumour with identical features to those of the first tumour. Chemotherapy and radiotherapy were not indicated. Both patients are currently in complete remission. In conclusion, surgical treatment had a determinative role in the prognosis of these patients. Radical orchiectomy is the treatment of choice for localized disease. Lymph node dissection can be considered in the case of lymph node enlargement. There is a lack of evidence-based data for adjuvant chemotherapy and radiotherapy. Patients should be referred to experienced multidisciplinary cancer centres for a second opinion on histology, treatment, and a follow-up plan.

Key words

mesothelioma – tunica vaginalis testis – hydrocele – asbestos exposure

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 recommendation for biomedical papers.

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



Prof. Dalibor Ondrus, MD, DrSc.

1st Department of Oncology
Comenius University Faculty
of Medicine
St. Elisabeth Cancer Institute
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Submitted/Obdržané: 1. 4. 2016

Accepted/Prijaté: 16. 8. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016369>

Súhrn

Paratestikulárny malígny mezotelióm je extrémne zriedkavý typ mezoteliómu s veľmi nízkym počtom hlásených prípadov. Jeho klinické odlišenie je náročné a diagnóza sa takmer výhradne zistí náhodne. Hlavným rizikovým faktorom v nádorovej patogenéze je azbest, typicky s dlhou latenciou medzi expozíciou a diagnostikou. Táto prehľadová práca opisuje aj klinické údaje dvoch pacientov s diagnózou paratestikulárneho malígneho mezoteliómu. V anamnéze pacientov sa hodnotila prítomnosť širokého spektra rizikových faktorov. Analyzovali sa histomorfologické a imunohistochemické charakteristiky, ktoré sa posúdili z perspektívy širokej diferenciálnej diagnostiky. Oba prípady malígneho epiteliálneho mezoteliómu tunica vaginalis testis sa klinicky prejavili jednostrannou hydrokélou. Pacienti absolvovali operáciu s perioperačným nálezom nádoru. U oboch pacientov bola liečbou voľby radikálna orchiektómia. Po úplnom stagingu absolvoval jeden z pacientov ďalší zákrok v podobe inguinálnej a panvovej lymfadenektómie. U druhého pacienta sa zistila recidíva ochorenia v priebehu observácie. Vykonala sa resekcia nádoru. Histológia potvrdila relaps ochorenia s rovnakými charakteristikami. Chemoterapia a rádioterapia neboli indikované. Obaja pacienti sú v súčasnej dobe v kompletnej remisii. Na základe rozboru dostupnej literatúry možno povedať, že chirurgická liečba hrá rozhodujúcu úlohu v prognózu pacienta. Radikálna orchiektómia je liečbou voľby pri lokalizovanom ochorení. Lymfadenektómiu možno zvážiť v prípade zväčšenia lymfatických uzlín. Pre adjuvantnú chemoterapiu a rádioterapiu neexistuje dostatočné množstvo relevantných údajov. Pacienti by sa mali koncentrovať do onkologických centier za účelom prehodnotenia histológie, liečby a s cieľom následnej observácie.

Kľúčové slová

mezotelióm – tunica vaginalis testis – hydrokéla – expozícia azbestu

Introduction

Malignant mesotheliomas are rare tumors arising in body cavities lined with mesothelium. In addition to the more familiar types that originate from the pleura, peritoneum and pericardium, Barbera and Rubino [1] described the rarest form – paratesticular mesothelioma, which accounts for around 0.3–1.4% of malignant mesotheliomas. To date, only about 250 cases of this type of mesothelioma have been reported worldwide. Standardized incidence rates of extrapleural mesothelioma are 2.1 cases per million inhabitants for the peritoneal site and 0.2 cases per million for paratesticular mesothelioma [2]. While the majority of paratesticular mesotheliomas affect the tunica vaginalis testis, there are a few known cases of tumors arising in the meso-spermatic cord and epididymis [3,4]. Patients usually present with a painless hydrocele (56.3%), paratesticular solid mass (32.8%) or hernia [5]. The testicles on both sides are equally affected and bilateral or simultaneous tunical involvement has also been observed.

Asbestos exposure is a major known risk factor in the pathogenesis of the tumor. Due to desirable physical properties of asbestos, such as sound absorption, resistance to fire, heat and electricity, tensile strength, and affordability, asbestos was widely used in mainstream construction, ship and motor industry, and fireproofing. After escalated

use during the 1920s and 1930s, asbestos trade and use were heavily restricted by the 1980s in Western Europe and United States. This downturn caused a shift in major import markets and asbestos industries to Eastern European countries and Asia. Since January 2005, it is banned in countries throughout the European Union. The first report of asbestos exposure as a presumptive causative factor of malignant mesothelioma of the tunica vaginalis was described in 1976 [6]. Most of the reported patients were older than 50 at the time of diagnosis, which is related to the latency between exposure to asbestos and diagnosis (usually more than four decades). A history of asbestos exposure has been found in 35–40% of these cases [3,7,8]. However, the real prevalence of this risk factor may be underestimated because numerous case studies published before 2000 lack sufficient clinical information [9,10]. A recent Italian study suggests that up to 70–80% of subjects report occupational or incidental exposure to asbestos [2,11]. Moreover, while patients may not report a history of asbestos exposure, this does not necessarily mean that no exposure has occurred.

The diagnosis of this extremely rare tumor is predominantly post-operative and is determined by pathologic examination. A clinical differential diagnosis consists of a hydrocele, testicular tumors, inflammatory processes, such as epididymitis, an inguinal and scro-

tal hernia, or a peritoneal mesothelioma in the hernia. Imaging studies can help identify tunical surface irregularities and thickening, soft tissue masses and fluid accumulation. Conventional and Doppler ultrasound are the most appropriate imaging modalities for a primary tumor, whereas CT and MRI can help to discover lymph node involvement (predominantly paraaortal or pelvic) and distant metastases [3,12]. According to the literature, ^{99m}Tc heat-denatured red blood cell scintigraphy can also reveal the presence of a primary tumor [13]. Invasive diagnostic procedures have not been performed frequently and cannot be recommended as a standard. However, the aspiration of hydrocele fluid can reveal malignant cells, and the ultrasound-guided FNA of visible masses can indicate suspicion of a tumor [12,14,15]. The histopathological features of paratesticular mesotheliomas are similar to more common pleural or peritoneal ones [16]. The invasion of subtunical connective tissue, testis, epididymis and other intrascrotal structures is documented in one third of cases [3,10]. Paratesticular malignant mesotheliomas have the capability of spreading locally, and have lymphatic and hematogenous metastatic potential [17–19]. Recurrence occurs in 60% of cases within two years with a median survival of 24 months [3]. Overall prognosis is slightly better in comparison with other mesothelioma types probably due to

early presentation of symptoms and availability of effective surgical intervention. The aggressiveness of this tumor type requires the 1st line of surgical treatment – radical inguinal orchiectomy with a lesser local recurrence rate than a more conservative approach [3,20]. Systemic treatment such as chemotherapy shows only limited effectiveness. Radiation therapy was also performed as stated in various case reports.

Case report 1

A 67-year-old man with a history of hydrocele surgery three years ago visited the regional department of urology with a painless left hydrocele. A clinical examination revealed a solid and smooth formation in the left hemiscrotum extending to the inguinal canal. The subsequent ultrasound showed the hyperechogenic content of the hydrocele with the movement of particles during scrotal manipulation. The testis and epididymis were bilaterally without any visible pathology. Due to a supposed inguinal hernia, the patient was admitted for elective surgery. The operation started with the preparation of the inguinal canal, which showed no signs of inguinal herniation. The perioperative puncturing of the hydrocele revealed a haemorrhagic content with signs of instant bleeding. Based on these findings, a radical inguinal orchiectomy was performed. A macroscopically visible solid light-grey tumor was present with extragonadal propagation to external layers of the testis, which were diffusely thickened and scarred. A cavern filled with fluid had formed on the ventral side of the testis tumor. The spermatic cord was not affected. Histologically, it was clearly a malignant tumor infiltrating the testicular capsule and growing in the tubular, solid and micropapillary formations (Fig. 1). Various extensive necroses of tumor cells were present. Immunohistochemically, the neoplastic cells expressed vimentin, cytokeratin 7 (Fig. 2), EMA and calretinin, and were CEA and cytokeratin (CK) 20 negative. The definitive histopathological diagnosis was malignant mesothelioma of the tunica vaginalis. The laboratory findings were within the reference values and included mul-

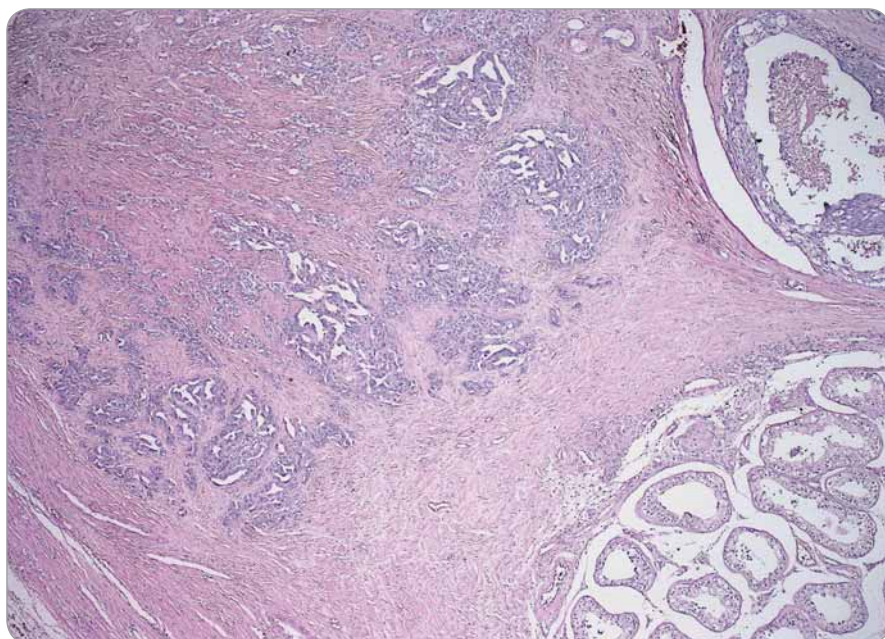


Fig. 1. Infiltration of tunica vaginalis and albuginea with tubulopapillary structures of mesothelioma. Note the intact testicular parenchyma in the lower part of the picture (H & E stain, magnification 40×).

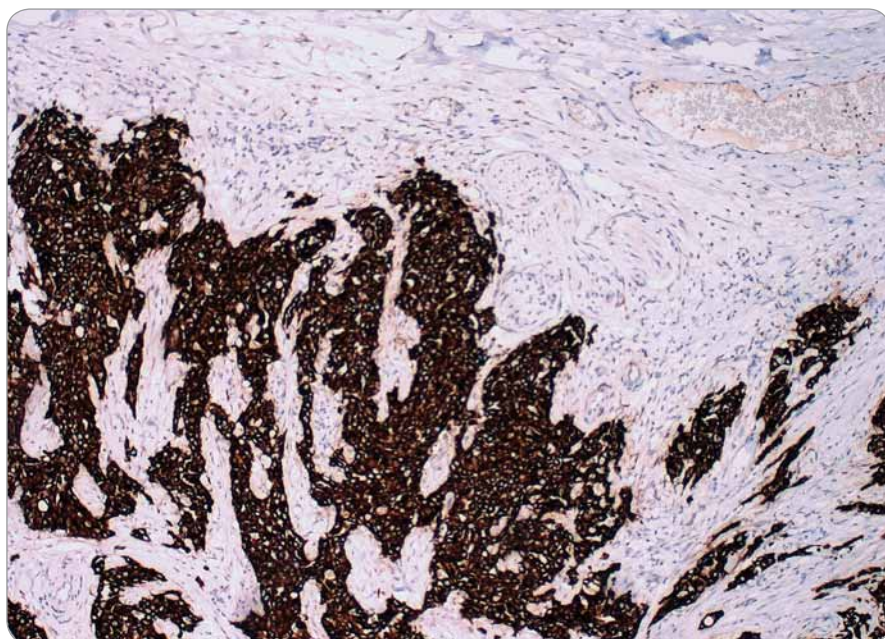


Fig. 2. Detailed view – the papillary and tubular growth pattern of mesothelioma. Note the necrosis in the right upper corner of the picture (H & E stain, magnification 200×).

multiple tumor markers. Following staging, a contrast-enhanced CT imaging showed no signs of lymph node involvement or metastatic spread. Adjuvant radiotherapy and systemic treatment was not indicated, and the patient was discharged with a follow-up program, including a clinical examination every

three months in the first two years after diagnosis and every six months for the subsequent five years. During the follow-up period (specifically 24 months after orchiectomy), the patient presented with a painless solid mass 5 cm in diameter positioned between the scrotum and left inguinal area with fixed

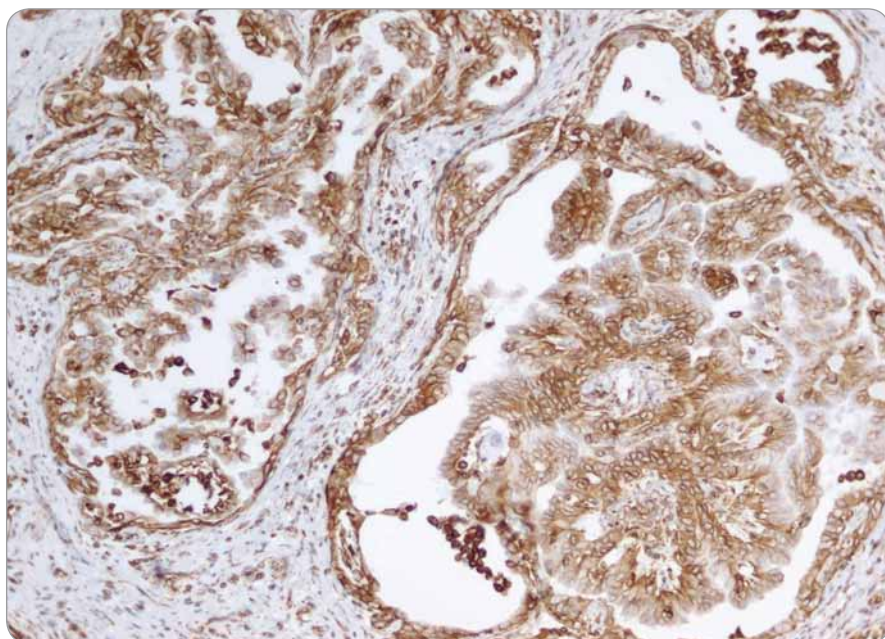


Fig. 3. Immunohistochemically positive CK 7 staining in malignant cells (magnification 100×).

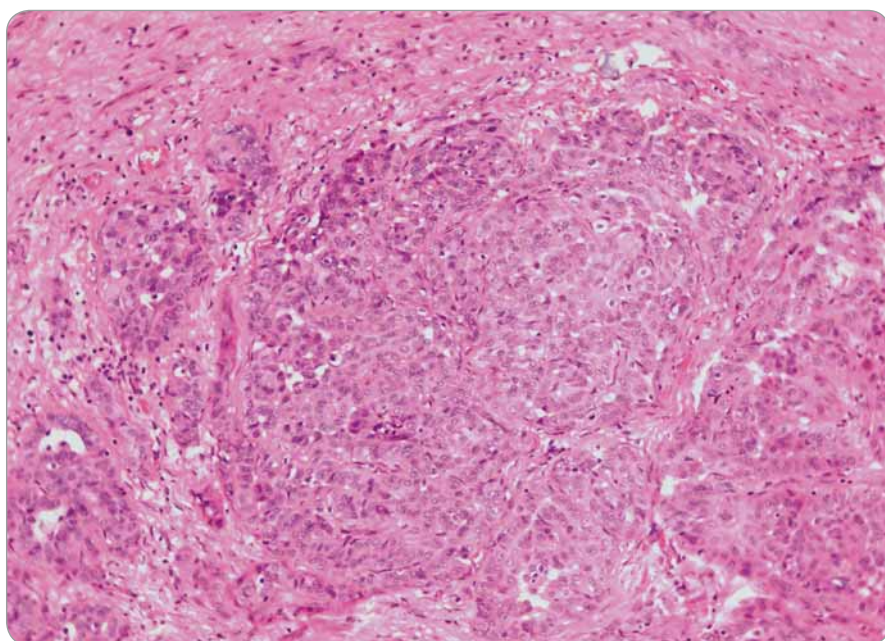


Fig. 4. Malignant mesothelioma with the stromal invasion – solid and occasional tubular formations (H & E stain, magnification 200×).

skin on the surface. A resection of the tumor was performed. Histologically and immunohistochemically, the recurrent tumor showed identical features to the primary tumor (Fig. 3) with the expression of CK 7, vimentin, CK 5–6 and calretinin, and the absence of CK 20 and CEA. The tumor was resected completely with negative surgical margins. The

CT imaging showed no signs of lymph node spread or distant metastases, and the patient was advised to continue with regular follow-up visits. The patient filled in an epidemiology questionnaire form focusing on rare malignancies of testis in our cancer center. Infection or trauma of the testis was denied, but it was revealed that the patient had a history of ci-

garette smoking (20 cigarettes a day for 25 years, stopping 17 years prior to diagnosis). The patient had worked in the building industry and had been in contact with various construction materials; he later worked as an electrician and lived in a house with an Eternit roof for decades. Eternit is an asbestos fibre-reinforced cement product, which was officially prohibited in the 1970s. The patient remains in complete remission of the disease with an overall survival of 62 months since primary treatment and 38 months after the resection of the local recurrence.

Case report 2

A 20-year-old male presented to the local department of urology with a history of a painless hydrocele of the left testis which had persisted for nine months. He reported a history of a severe motorcycle accident with injuries to the lower extremities and pelvic area three months before the onset of symptoms; the history of an infection was denied. A diagnosis of a post-traumatic hydrocele was suspected at the time of the patient's admission to hospital. A physical examination and ultrasound examination revealed a unilateral left hydrocele, while the right testis was normal. No lymph nodes were palpable in the inguinal regions. The laboratory findings were completely within reference values, including testicular tumor markers, AFP and β hCG. The marsupialization of the hydrocele was indicated. Perioperatively, a rupture of the tunica albuginea occurred and revealed numerous small exophytic structures that the surgeon took samples of and sent off for pathological analysis. The histology revealed a tumor composed of papilliform projections, invasive tubulopapillary structures and solid sheets of epithelioid cells (Fig. 4). Psammoma bodies were found occasionally. The immunohistochemical profile confirmed the mesothelial origin of the tumor; neoplastic cells were positive for CK 7 and 5/6, vimentin, EMA as well as calretinin (Fig. 5), and were negative for CEA, inhibin, estrogen and progesterone receptor. Following these results, a contrast-enhanced MRI was performed. A minimal right-side hydrocele and re-

sidual fluid collection were described in the post-operative region. Small hyper-intensive areas were visualized laterally to the left testis in soft tissues of the scrotum multiple. The displayed inguinal and pelvic lymph nodes were oval shaped and 17–22 mm in diameter; no retroperitoneal lymphadenopathy was described. A surgical revision was performed three months after the first operation, including a left-side orchiectomy as well as an inguinal and pelvic lymph node dissection. Histology confirmed the diagnosis of malignant mesothelioma with epithelial characteristics and infiltrative growth in the tunica vaginalis. In addition, the foci of regressive changes, such as giant cell granulomas and old haemorrhages were present. Pelvic lymph nodes were negative for tumor cells, reactive histiocytosis was identified in the inguinal lymph nodes, and a cluster of tumor cells was found outside the nodes in the inguinal fat tissue. The material was sent for a second opinion examination that confirmed the diagnosis. Post-operative CT revealed no evidence of distant metastasis. Laboratory findings remained completely within the reference values, including the tumor markers. With no evidence of residual disease, post-operative radiotherapy and chemotherapy in the patient was not indicated. The regular follow-ups (every six months) with a clinical examination and imaging studies show the patient to be relapse-free to date. The epidemiology questionnaire form in our cancer center focusing on rare malignancies of the testis revealed that the patient had been a light smoker (up to 10 cigarettes a day for three years prior to diagnosis, stopping after diagnosis). He worked in administration and had no history of monitored employment (e.g. building, insulation, ship, stomatology or other such sectors). He denied having any infection but stated a history of trauma as mentioned above. After confirmation of the diagnosis, we found a link to an illegal asbestos dump near the patient's place of habitation. Moreover, it was located near a well which was used for drinking water. The patient remains in complete remission with an overall survival of 91 months after the primary treatment.

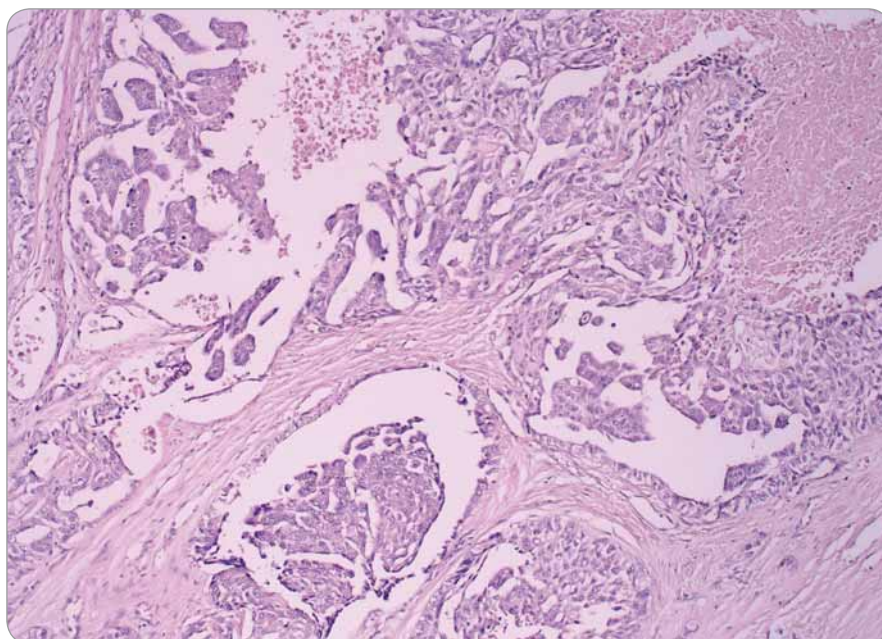


Fig. 5. Immunohistochemically positive calretinin staining in the malignant mesothelial cells (magnification 400×).

Discussion

Paratesticular mesothelioma has identical histological features to mesotheliomas in other serous membranes, for example, in the pleura, peritoneum and pericardium. According to the cellular characteristics, it is divided into epitheloid, spindle cell and mixed subtypes, with the first of these prevailing. This epitheloid subtype occurs in up to 75% of paratesticular mesotheliomas and was also present in both our cases. In this subtype, tumour cells are usually cuboidal with an eosinophilic cytoplasm, vesicular nuclei and distinct nucleoli.

Paratesticular mesothelioma may exhibit papillary, tubular or solid growth, and all of these patterns can be present in one tumour in variable proportions [21]. The malignant behavior of our two cases was confirmed by stromal invasion, hypercellularity and frequent necrosis, which were present in the first case. Malignant mesothelioma should be distinguished from reactive mesothelial proliferations, some benign lesions, such as well-differentiated papillary mesothelioma, and borderline lesions such as mesothelioma with uncertain malignant potential, all of which do not exhibit stromal invasion and lack high mitotic activity, cellular atypia, aty-

pical mitoses, widespread necroses, sarcomatoid features and psammoma bodies [22,23]. A differential diagnosis in paratesticular mesothelioma comprises carcinomas of the rete testis, papillary cystadenomas or cystadenocarcinomas of epididymis, and metastases from the prostate, lungs, large bowel, stomach and kidneys [24]. The epithelial tumors of the rete testis and epididymis have their typical locality of origin as well as their usual histomorphological and immunohistochemical characteristics. Patients with metastases into the scrotum usually have a previously confirmed primary tumor, the metastatic foci are frequently multiple and bilateral, and in problematic cases immunohistochemistry can be helpful. Immunohistochemically, the cells of the mesothelioma are stained positively for the epithelial membrane antigen, calretinin, CKs 5/6 and 7, thrombomodulin and WT1. Stains for CEA and Leu-M1 are negative.

Paratesticular mesotheliomas are extremely rare tumors, and their diagnosis is almost exclusively accidental. Limited experiences with ultrasound imaging of mesothelioma features in the paratesticular region and the wide range of more common diseases in differential diagnosis are probably the reason

for the minimal pre-operative suspicion of mesothelioma. Moreover, the overall symptoms are nonspecific, as are the laboratory findings. While long-term hydroceles, trauma and hernias are suspected risk factors for developing paratesticular mesothelioma, the only causative risk factor remains asbestos exposure [3,25–27]. Cigarette smoking is suspected to have a supra-additive effect in increasing the risk of cancer in those exposed to asbestos. Interestingly, many patients do not suspect and deny having been exposed to asbestos in their lifetime. In both of our cases, the patients rejected the idea of having been in contact with asbestos when directly asked. However, we discovered long-term and direct contact in their environments. Most patients with paratesticular mesothelioma are older than 50 at the time of diagnosis, and fewer than 7% of diagnosed patients are under the age of 20 as described in our second case [3,9].

Surgical treatment plays the determinative role in the prognosis of the patient. Radical orchiectomy is the treatment of choice in the localized disease, lymph node dissection can be considered in the case of lymph node enlargement. Chemotherapy and radiotherapy show only minor effectiveness, and there is an understandable lack of evidence-based data for adjuvant treatment. Patients should be advised to consult experienced multidisciplinary cancer centers for a second opinion on histology and treatment plan. Regular follow-up plan is essential for the early diagnosis of recurrence, which is more frequent in the first two years after diagnosis. In our cancer center, we decided for a regular follow-up program based on physical examination (every three months for the first two years and subse-

quently every six months for five years) and CT imaging with a contrast agent (every six months for the first two years and subsequently yearly for five years or when there is a clinical suspicion). Unfortunately, reliable guidelines cannot be determined due to the very limited number of patients.

Acknowledgments

The authors wish to thank all colleagues involved in the treatment of both reported patients for their care, co-operation and sharing of information.

References

- Barbera V, Rubino M. Papillary mesothelioma of the tunica vaginalis. *Cancer* 1957; 10(1): 183–189.
- Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D et al. Incidence of extrapleural malignant mesothelioma and asbestos exposure, from the Italian national register. *Occup Environ Med* 2010; 67(11): 760–765. doi: 10.1136/oem.2009.051466.
- Bisceglia M, Dor DB, Carosi I et al. Paratesticular mesothelioma. Report of a case with comprehensive review of literature. *Adv Anat Pathol* 2010; 17(1): 53–70. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181c66fbc.
- Park YJ, Kong HJ, Jang HC et al. Malignant mesothelioma of the spermatic cord. *Korean J Urol* 2011; 52(3): 225–229. doi: 10.4111/kju.2011.52.3.225.
- Chekol SS, Sun CC. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: diagnostic studies and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136(1): 113–117. doi: 10.5858/arpa.2010-0550-RS.
- Fligiel Z, Kaneko M. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis propria testis in a patient with asbestos exposure. A case report. *Cancer* 1976; 37(3): 1478–1484.
- Pesatori AC, Mensi C. Peculiar features of mesothelioma occurrence as related to exposure patterns and circumstances in the Lombard Region, Italy. *Med Lav* 2005; 96(4): 354–359.
- Hatzinger M, Häcker A, Langbein S et al. Malignant mesothelioma of the testes. *Aktuelle Urol* 2006; 37(4): 281–283.
- Jones MA, Young RH, Scully RE. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis. A clinicopathologic analysis of 11 cases with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(7): 815–825.
- Plas E, Riedl CR, Pflüger H. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: review of the literature and assessment of prognostic parameters. *Cancer* 1998; 83(12): 2437–2446.
- Spiess PE, Tuziak T, Kassouf W et al. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis. *Urology* 2005; 66(2): 397–401.
- Mak CW, Cheng TC, Chuang SS et al. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis. *Br J Radiol* 2004; 77(921): 780–781.
- Chollet Y, Hauser P, Da Silva T et al. Well-differentiated papillary mesothelioma of the tunica vaginalis testis: imaging on Tc-99m heat-denatured red blood cell scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2008; 33(4): 282–284. doi: 10.1097/RLU.0b013e3181662b2f.
- Goel A, Agrawal A, Gupta R et al. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis of the testis without exposure to asbestos. *Cases J* 2008; 1(1): 310. doi: 10.1186/1757-1626-1-310.
- Bruno C, Minniti S, Procacci C. Diagnosis of malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis by ultrasound-guided fine-needle aspiration. *J Clin Ultrasound* 2002; 30(3): 181–183.
- Winstanley AM, Landon G, Berney D et al. The immunohistochemical profile of malignant mesotheliomas of the tunica vaginalis: a study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(1): 1–6.
- Hispán P, Pascual JC, González I et al. Cutaneous metastases from malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis. *Am J Dermatopathol* 2016; 38(3): 222–225. doi: 10.1097/DAD.0000000000000369.
- Doris M, Antonogiannaki EM, Katsenos S. Paraneoplastic nephritic syndrome and concurrent solitary mediastinal lymph node metastasis from mesothelioma of testis diagnosed by endobronchial ultrasound: unusual manifestations of an extremely rare tumor. *J Cancer Res Ther* 2015; 11(3): 670. doi: 10.4103/0973-1482.146104.
- Fonseca LG, Marques DF, Takahashi TK et al. Malignant paratesticular mesothelioma. *Autopsy Case Rep* 2014; 4(1): 45–51.
- Alesawi AM, Levesque J, Fradet V. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: comprehensive review of literature and case report. *J Clin Urol* 2015; 8(2): 147–152.
- Davis CJ, Woodward PJ, Dehner LP et al. Tumours of paratesticular structures. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al (eds). *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press 2004: 267–276.
- Trpkov K, Barr R, Kulaga A et al. Mesothelioma of tunica vaginalis of „uncertain malignant potential“ – an evolving concept: case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2011; 6: 78. doi: 10.1186/1746-1596-6-78.
- Cabay RJ, Siddiqui NH, Alam S. Paratesticular papillary mesothelioma: a case with borderline features. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(1): 90–92.
- Ulbright TM, Young RH. Testicular and paratesticular tumors and tumor-like lesions in the first 2 decades. *Semin Diagn Pathol* 2014; 31(5): 323–381. doi: 10.1053/j.semdp.2014.07.003.
- Segura-González M, Urias-Rocha J, Castelán-Pedraza J. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis: a rare neoplasm – case report and literature review. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13(6): e401–e405. doi: 10.1016/j.clgc.2015.05.009.
- Zanker F, Zellner M, Busche J et al. Paratestikuläres mesotheliom. *Urologe A* 2015; 54(3): 394–396. doi: 10.1007/s00120-014-3586-1.
- Mensi C, Pellegatta M, Sieno C et al. Mesothelioma of tunica vaginalis testis and asbestos exposure. *BJU Int* 2012; 110(4): 533–537. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10932.x.

Hypertermická izolovaná perfuze končetin v kombinaci s tasonerminem – technika monitorování úniku perfuzátu

Hyperthermic Isolated Limb Perfusion Combined with Tasonermin – a Perfusion Leakage Monitoring Technique

Trnka J.^{1,2}, Špaček M.³, Šírová V.^{1,2}, Mitáš P.³, Hodková G.³, Kubinyi J.², Špunda R.³, Lindner J.³

¹ Oddělení radiační ochrany, VFN v Praze

² Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN v Praze

³ II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Hypertermická izolovaná perfuze je metoda léčby končetin postižených neresekovatelnou malignitou. Spočívá v izolaci končetiny od systémového oběhu, zahřátí a následné perfuzi vysokou koncentrací cytostatika. U některých indikací je možné zvýšit účinnost terapie kombinací s tasonerminem (TNF- α). Při užití tasonerminu by případný nadlimitní únik perfuzátu do systémového oběhu mohl způsobit značné zdravotní komplikace. Proto je třeba zajistit spolehlivou metodu monitorování úniku perfuzátu. **Metodika:** Princip monitorování spočívá v aplikaci radiofarmaka do systémového oběhu i do oběhu perfundované končetiny a detekce emitovaného záření scintilační sondou nad prekordií. Nejprve je do systémového oběhu aplikováno malé množství radiofarmaka zajišťující bazální úroveň signálu. Poté je aplikováno řádově větší množství radiofarmaka do perfuzního oběhu. Případný únik perfuzátu se projeví zvýšením měřeného signálu. Matematicky lze snadno odvodit vztah mezi únikem perfuzátu a nárůstem měřeného signálu. **Výsledky:** Metoda byla na našem pracovišti nejprve vyzkoušena a optimalizována v rámci izolované perfuze bez aplikace TNF- α . Následně byla získána akreditace pro použití TNF- α . Od té doby byla metoda použita u všech izolovaných perfuzí kombinovaných s TNF- α . Všechny aplikace s TNF- α proběhly bez komplikací. Radiační zátěž je zanedbatelná. **Závěr:** Popsaná metoda zajišťuje spolehlivý postup sledování potenciálního průniku perfuzátu do systémového oběhu a stala se rutinní součástí výkonu hypertermické izolované perfuze končetin v kombinaci s TNF- α .

Klíčová slova

perfuze – izolovaná končetina – TNF- α – únik – monitorování – nukleární medicína – radiofarmaka

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 recommendation for biomedical papers.



Ing. Jiří Trnka, Ph.D.
Oddělení radiační ochrany
VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: jiri.trnka@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 6. 2016

Přijato/Accepted: 21. 6. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016375>

Summary

Background: Hyperthermic isolated limb perfusion is used to treat irresectable extremity malignancies. It is based on the following principle – the perfusion of the extremity is isolated from systemic circulation and connected to an extra-corporal circuit via which a very high concentration of a chemotherapeutic agent is administered into the blood compartment of the extremity. In some cases, treatment efficiency can be improved using tasonermin (a TNF- α agent). By itself, tasonermin can cause severe health complications in patients if leakage into systemic circulation results in a level that exceeds the maximally tolerated dose. Therefore, it is important to monitor for leakage during the whole operation. **Method:** Leakage monitoring was performed by a nuclear medicine method based on the measurement of activity of a gamma-emitting radiotracer detected by a scintillation probe located over the heart. An amount of radiotracer that resulted in a basal level of measured signal was first administered into the systemic circuit followed by the administration of a second, one order of magnitude higher amount of radiotracer into the perfusion circuit. Leakage, when it occurred, increased the count rate detected over the heart, and the mathematical relation between leakage level and count rate increase was derived. **Results:** In our department, the method was tested and optimized during isolated limb perfusion without using a TNF- α agent. Then, accreditation for the use of TNF- α was granted. Since then, the method has been used to monitor leakage in all cases of isolated limb perfusion with TNF- α . All isolated limb perfusion operations with TNF- α passed without complications. The radiation burden was almost negligible for both the patient and medical staff. **Conclusion:** The method described in this report represents a reliable method for perfusion leakage monitoring when using TNF- α in our department.

Key words

perfusion – isolated limb – TNF- α – leakage – monitoring – nuclear medicine – radiopharmaceuticals

Úvod

Hypertermická izolovaná perfuze (isolated limb perfusion – ILP) je klinicky zavedená metoda léčby končetin postižených neresekovatelným sarkomem měkkých tkání nebo melanomem u vybraných pacientů. Její princip spočívá v oddělení cévního systému končetiny od systémového oběhu, její připojení k přístroji pro mimotělní oběh, zahřátí na teplotu 39 °C, a následné perfuzi izolovaného kompartmentu končetiny mnohonásobně vyšší koncentrací cytostatika, než by bylo možné aplikovat celotělově v rámci systémové chemoterapie. Jako standardní cytostatikum se užívá melfalan, který se ukázal jako optimální na základě dlouholetých zkušeností s prováděním této metody. U senzitivních sarkomů měkkých tkání a v případě tzv. bulky disease u maligního melanomu je možné dále zvýšit účinnost terapie kombinací s tasonerminem (TNF- α). Při léčbě sarkomů měkkých tkání je kombinace hypertermie a melfalanu s tasonerminem základem podmínkou úspěchu. Nicméně samotné použití tasonerminu představuje nezanedbatelné riziko pro pacienta, jelikož případný nadlimitní únik perfuzátu do systémového oběhu by mohl způsobit značné zdravotní komplikace. Proto je třeba zajistit spolehlivou metodu monitorování úniku perfuzátu do systémového oběhu vč. kvalifikovaného odhadu jeho aktuálního množství a trendu během zbytku operace. Během chirurg-

gické kanylace končetinových cév – tepny a žíly jsou hlavní kmeny uzavřeny po dobu perfuze svorkou, kolaterální oběh v měkkých tkáních je minimalizován použitím pneumatického turniketu nebo Esmarchových škrtidel. Peroperační monitoring úniku perfuzátu z izolovaného kompartmentu končetiny do systémového oběhu pacienta je základní podmínkou bezpečnosti prováděného výkonu.

Metodika

Monitorování úniku perfuzátu je prováděno metodami nukleární medicíny. Princip spočívá v aplikaci radiofarmaka na bázi ^{99m}Tc – značeného albuminu do systémového oběhu i do oběhu perfundované končetiny a detekci emitovaného záření γ pomocí kolimované scintilační sondy umístěné nad prekordium (obr. 1). Nejprve je do systémového oběhu aplikováno malé množství radiofarmaka zajišťujícího bazální úroveň signálu = měřené četnosti impulzů záření γ nad prekordiem. Poté je aplikováno řádově větší množství radiofarmaka do oběhu perfundované končetiny. Případný únik perfuzátu by se projevil zvýšením měřené četnosti impulzů nad prekordiem. Za předpokladu 10násobného poměru aktivit v perfundované končetině a v systémovém oběhu a zanedbatelného objemu perfuzátu vůči systému představuje 10% únik perfuzátu dvojnásobné zvýšení měřené četnosti impulzů.

Podrobný metodický postup je následující:

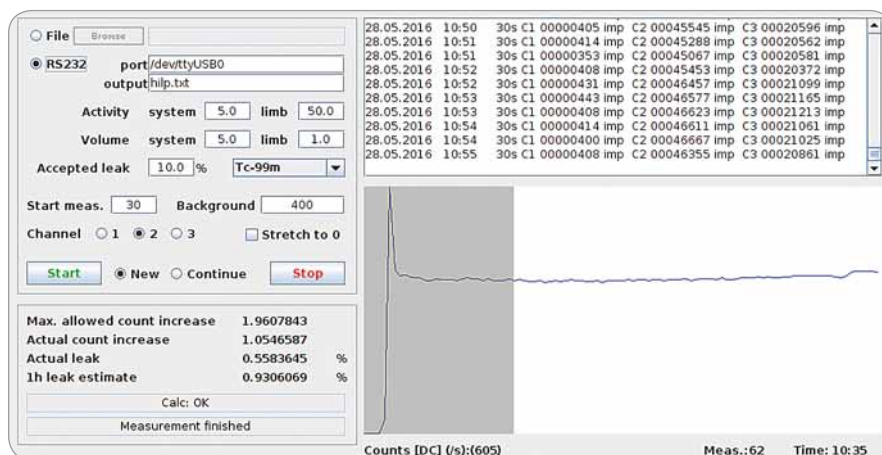
1. Zapojení měřicí aparatury a nasměrování scintilační sondy nad prekordium.
2. Měření celkového pozadí (1–2 min).
3. Aplikace kontrolního množství aktivity radiofarmaka (5 MBq) do systémového oběhu.
4. Čekání na homogenizaci radiofarmaka v krevním oběhu, a tedy na ustálení měřeného signálu (cca 5 min).
5. Aplikace řádově vyšší aktivity radiofarmaka (50 MBq) do oběhu perfundované končetiny.



Obr. 1. Mobilní stojan s kolimátorem pro pevné umístění scintilační sondy nad prekordium.



Obr. 2. Scintilační sonda NaI(Tl) (A) a amplitudový analyzátor JKA 300 (B).



Obr. 3. Snímek obrazovky počítačového programu pro on-line zpracování a vizualizaci signálu ze scintilační sondy a amplitudového analyzátoru.

6. Sledování měřeného signálu po dobu cca 10 min. Pokud se měřená četnost nezvyšuje, je možno pokračovat dalšími kroky.
7. Aplikace tasonerminu.
8. Aplikace melfalanu (po 10 min od intraarteriálního podání tasonerminu).

9. Hypertermická ILP (60 min), po celou dobu sledování měřeného signálu.
10. Ukončení perfuze, proplach, úklid měřicí aparatury.

Z hlediska bezpečnosti pacienta je klíčový krok 6. Pokud by měřená četnost

rostla, je to známka průniku perfuzátu do systémového oběhu a je třeba zajistit nápravu izolace končetiny. Jen tehdy, pokud je signál stabilní, je možno aplikovat tasonermin. Situaci může zkomplikovat rozptýlené záření z oběhu perfundované končetiny, které zpravidla ihned po aplikaci skokově zvýší úroveň četnosti impulsů nad prekordiem. Nicméně zvýšení by mělo být pouze jednorázové s rychlou stabilizací signálu. Ale i tak je nanejvýš vhodné směřovat sondu tak, aby kolimace co nejvíce toto rozptýlené záření odstínila.

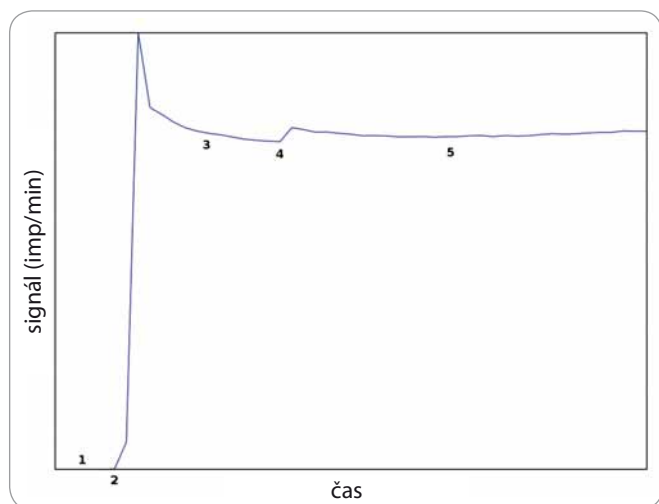
Monitorování perfuze se provádí po celou dobu výkonu. Během procedury dochází zpravidla k mírnému úniku perfuzátu (1–3 % za hodinu), což je pod bezpečnou mezí, za kterou se považuje 10 %. Pokud by došlo ke zvýšení průběžného úniku s trendem přesahujícím 10 % za hodinu, je třeba, aby byl operátor připraven na předčasné ukončení výkonu.

Samotný signál scintilační sondy (obr. 2A) je zachycen a zpracován amplitudovým analyzátozem (obr. 2B), který poskytuje informaci ve veličině počet impulsů za jednotku času. Tato měřená četnost je přímo úměrná aktivitě radiofarmaka v prekordiu. Pro zajištění dostatečné statistiky a zároveň dostatečně rychlé odezvy se měření provádí v 30sekundových intervalech, tj. každá hodnota je získána na základě půlminutového měření, a tato měření na sebe těsně navazují. Pro větší pohodlí uživatele je možné data z analyzátoru softwarově zpracovat a průběžně vyhodnocovat, popř. vizualizovat (obr. 3).

Výsledky

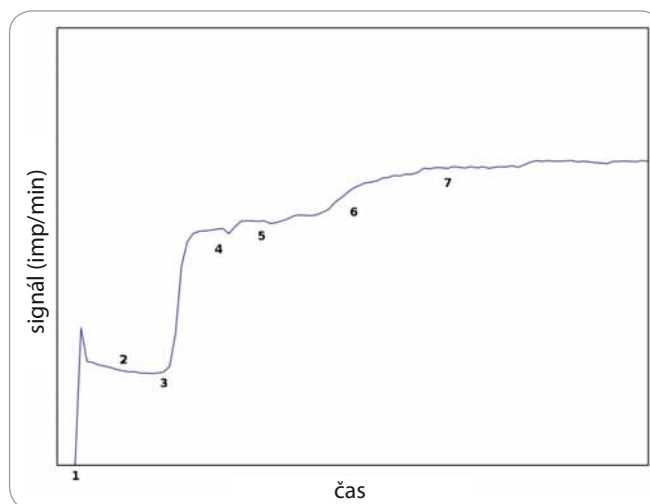
Popsaná metoda byla v roce 2011 na našem pracovišti nejprve vyzkoušena a optimalizována v rámci ILP pouze s použitím melfalanu. První aplikace s tasonerminem proběhla za účasti akreditační komise prof. dr. Angely Märten z německého Ingelheimu a prof. Georga Taegera z Essenu, na jejímž základě bylo pracoviště akreditováno pro použití TNF- α v rámci ILP. Od té doby byla metoda použita u všech ILP kombinovaných s tasonerminem.

Na obr. 4. je znázorněn typický průběh monitorovací křivky, v tomto případě



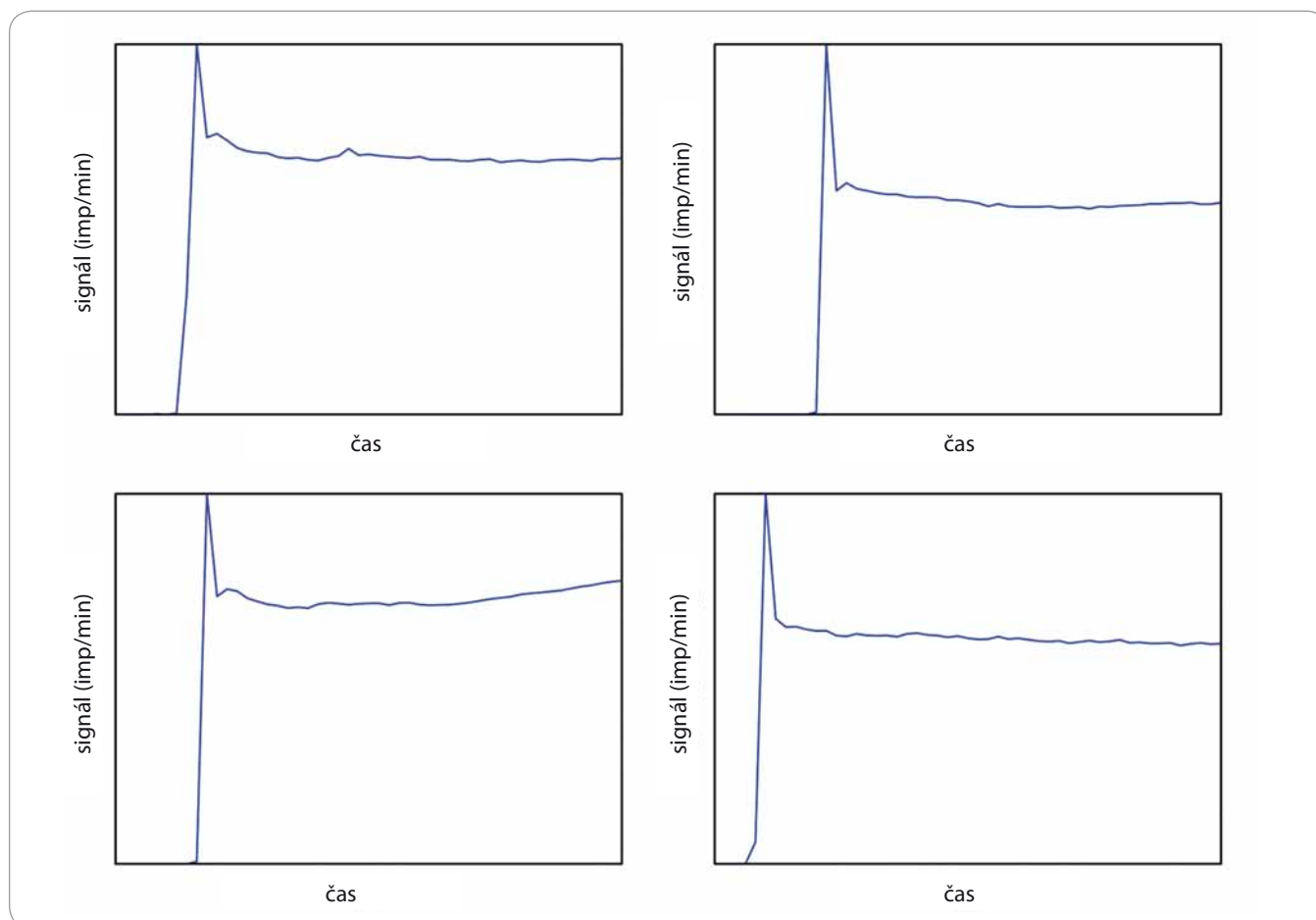
Obr. 4. Typický průběh monitorovací křivky bez komplikací.

1 – měření pozadí, 2 – aplikace radiofarmaka do systémového oběhu, 3 – homogenizace aktivity v krvi – stabilizace signálu, 4 – aplikace radiofarmaka do perfuzního oběhu – možnost mírného skokového zvýšení signálu, 5 – perfuze při konstantním nebo nepatrně rostoucím signálu



Obr. 5. Průběh monitorování s únikem perfuzátu.

1 – aplikace radiofarmaka do systémového oběhu, 2 – homogenizace aktivity v krvi, 3 – aplikace radiofarmaka do perfuzního oběhu s následným výrazným únikem perfuzátu do systémového oběhu, 4 – náprava izolace končetiny, 5 – aplikace cytostatika, 6 – další mírný růst aktivity v prekordiu – kontrola izolace, 7 – stabilizace signálu a dokončení perfuze



Obr. 6. Vybrané křivky průběhu perfuze s použitím tasonerminu.

Všechny aplikace proběhly bez komplikací. Během perfuze může dojít k mírnému nárůstu aktivity v prekordiu indikujícímu nepatrný průnik perfuzátu do systémového oběhu (1–3 %).

bez komplikací. Po aplikaci kontrolního množství radiofarmaka do systémového oběhu dochází k prudkému nárůstu signálu s následným ustálením díky homogenizaci radiofarmaka v krvi. Po aplikaci radiofarmaka do perfuzního oběhu v tomto případě došlo k mírnému skokovému nárůstu signálu díky pronikání rozptýleného záření do scintilační sondy. V další fázi je již signál stabilní po celý zbytek výkonu.

Naproti tomu obr. 5 představuje atypický průběh při vyšším úniku perfuzátu do systémového oběhu pacienta. Ihned po aplikaci radiofarmaka do perfuzního oběhu byl zaznamenán prudký nárůst signálu nad prekordiem indikující pronikání perfuzátu do systémového oběhu. Po nápravě izolace končetiny se signál stabilizoval a bylo možné přikročit k aplikaci cytostatika. I poté došlo k mírnému zvýšení signálu, ale po další kontrole kritické oblasti se již signál stabilizoval a zbytek výkonu proběhl bez kompli-

kací. Celkový průnik perfuzátu byl odhadnut na max. 5 %, což by i v případě aplikace tasonerminu bylo akceptovatelné. Tato zkušenost pomohla zlepšit praxi samotné izolace končetiny a ověřila funkčnost a význam metody monitoringu během výkonu.

Ve všech případech s aplikací tasonerminu proběhla perfuze bez komplikací, jak je znázorněno na obr. 6.

Radiační zátěž

^{99m}Tc je nejběžnější radionuklid používaný v nukleární medicíně. Emituje pouze záření γ o energii 140 keV a jeho poločas přeměny je 6 hod. Aplikace jednotek MBq do systému spolu s desítkami MBq do končetiny odpovídá téměř nejméně zatěžujícím vyšetřením v nukleární medicíně. Vzhledem k typickému zdravotnímu stavu pacienta se jedná o naprosto zdůvodněné lékařské ozáření se zcela zanedbatelným rizikem.

Vzhledem k malé frekvenci výkonu se i z hlediska personálu jedná v podstatě o zanedbatelnou radiační zátěž. Pouze v případě obsluhy perfuzního okruhu je vhodné tuto funkci zajistit osobou, která byla řádně poučena a může vyloučit graviditu.

Odpad z perfuzního okruhu je vhodné před likvidací uskladnit alespoň na 48 hod, než klesne aktivita pod uvolňovací úroveň. Poté se likviduje jako běžný infekční materiál.

Závěr

Popsaná metoda zajišťuje spolehlivý postup sledování potenciálního průniku perfuzátu do systémového oběhu a stala se rutinní součástí výkonu hypertermické ILP končetin v kombinaci s tasonerminem. Peroperační monitoring úniku perfuzátu z izolovaného kompartmentu končetiny do systémového oběhu pacienta je základní podmínkou bezpečnosti prováděného výkonu.

Everolimus v léčbě neuroendokrinních nádorů plicního a gastrointestinálního původu – výsledky studie RADIANT-4

Bencsiková B.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

V posledních letech bylo prokázáno, že everolimus je účinný v léčbě nemocných s neresekovatelným, lokálně pokročilým či metastazujícím dobře nebo středně diferencovaným pankreatickým neuroendokrinním nádorem (pNET). Nově u něj lze na základě výsledků studie RADIANT-4 očekávat rozšíření indikace.

Neuroendokrinní tumory (NETs) představují heterogenní skupinu nádorů různé biologické povahy a různé prognózy. Nejčastěji vznikají z neuroendokrinních buněk gastrointestinálního traktu (51 %), plic (27 %) a pankreatu (6 %) [1]. Prognóza závisí na původu primárního nádoru, stupni diferenciaci, přítomnosti metastáz a rozsahu postižení v době stanovení diagnózy.

Pokročilé NETs jsou v převážné většině případů prakticky inkurabilní, v jejich léčbě se uplatňuje multidisciplinární přístup. V rámci systémové léčby dobře diferencovaných NETs má významné postavení cílená léčba.

Dráha mTOR a její význam v biologii NETs

Poznání klíčového postavení serin/treonin proteinkinázy mTOR (mammalian target of rapamycin) v rozvoji a progresi zhoubných nádorů vedlo k významnému pokroku v jejich léčbě. Proteinkináza mTOR představuje centrálního „kontrolora“ buněčného růstu, integruje signály z řady zdrojů z vnějšího a intracelulárního prostředí vč. růstových faktorů (VEGF, PDGF, EGF, IGF), hormonů, nutrientů (glukóza, aminokyseliny, ATP), molekul nezbytných pro angiogenezi, navozuje buněčný růst, ovlivňuje metabolismus, proliferaci a přežití buněk [2].

U nádorových buněk bývá patologicky výraznější aktivita mTOR. Onkogeneze NETs je spojena s poruchou nádorových supresorů, mezi které patří PTEN, TSC1/TSC2, NF1 a VHL.

Everolimus v léčbě NETs

Everolimus, analog rapamycinu, je silný inhibitor mTORC1 [6]. Jedná se o makrolidový lakton-40-0-(2-hydroxyetyl) derivát sirolimu, od něhož se liší na jediné pozici laktonového kruhu (C-40), a díky této substituci 2-hydroxyetyllového řetězce v pozici 40 a větší polaritě je stabilnější a biologicky lépe dostupný po perorálním podání [7]. Užívá se perorálně v dávce 10 mg jednou denně.

Everolimus redukuje koncentraci vasculárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), je účinným inhibitorem růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a buněk hladkého svalstva krevních cév. Bylo prokázáno, že snižuje glykolýzu v solidních nádorech *in vitro* a *in vivo*. Metabolizován je zejména v játrech, je substrátem CYP3A4 a PgP (P-glykoprotein). Průměrný eliminační poločas činí 30 hod. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater dochází ke zdvojnásobení AUC, doporučuje se tedy podávání nižší dávky (5 mg). Po jednorázovém podání značeného everolimu byla většina (80 %) nalezena ve stolici a pouze minimální množství (5 %) bylo vyloučeno močí; porucha funkce ledvin tedy nemá významný vliv na ovlivnění farmakokinetických parametrů everolimu (souhrn SPC přípravku).

Účinnost everolimu v léčbě NET potvrdily multicentrické, randomizované,

Tato aktualita byla podpořena společností Novartis.



MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: bencsikova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 8. 2016

placebem kontrolované studie fáze III (RADIANT-2 a RADIANT-3) [8,9]. V roce 2011 na základě výsledků studie RADIANT-3 americký Úřad pro potraviny a léčiva (FDA) i Evropská léková agentura (EMA) schválily indikaci everolimu pro léčbu neresekovatelných nebo metastazujících dobře nebo středně diferencovaných pNET s progresí onemocnění.

Studie RADIANT-4 – nové perspektivy v léčbě NETs

RADIANT-4 je první randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie fáze III hodnotící léčebný účinek a bezpečnost everolimu v monoterapii u pacientů s pokročilým, progredujícím, nefunkčním neuroendokrinním nádorem plicního nebo gastrointestinálního původu.

Primárním cílem bylo stanovení doby přežití bez progresu (progression-free survival – PFS).

Stratifikace pacientů proběhla podle lokalizace primárního nádoru, předléčenosti analogy somatostatinu a výkonostního stavu. Celkem bylo zařazeno

302 pacientů, randomizace byla provedena v poměru 2 : 1 pro léčbu everolimem v dávce 10 mg/den, nebo podávání placebo. Medián věku pacientů činil 63 let, 53 % tvořily ženy. Primární nádor byl nejčastěji v plicích (30 %), ileu (24 %), rektu (14 %) a neznámého původu (12 %). Polovina pacientů byla předléčena analogy somatostatinu. Výkonostní stav byl PS 0 u 74 %, PS 1 u 26 % pacientů. Podle stupně diferenciace bylo 65 % nádorů grade 1 (G1) a 35 % grade 2 (G2).

Hodnocení efektu proběhlo podle RECIST1.0. Léčba everolimem vedla k významnému prodloužení PFS ve všech stanovených podskupinách (hodnoceno podle věku, pohlaví, předléčenosti, stupni diferenciace nádoru, hodnotě CgA a NSE). Medián PFS při centrálním hodnocení dosahoval 11,0 měsíce (95% CI 9,2–13,3) v rameni s everolimem oproti 3,9 měsíce (95% CI 3,6–7,4) v rameni, jemuž bylo podáváno placebo (HR 0,48; 95% CI 0,35–0,67; $p < 0,00001$). Při léčbě everolimem bylo tedy riziko nižší o 52 %. Při lokálním hodnocení činil medián PFS 14 vs. 5,5 měsíce (HR 0,39).

Bezpečnostní profil je konzistentní s již známými údaji. Ve studii RADIANT-4 byl výskyt nežádoucích příhod stupně 3/4 u pacientů léčených everolimem ve srovnání s placebem následující: stomatitida 9 vs. 0 %, průjem 7 vs. 2 %,

infekce 7 vs. 0 %, anémie 4 vs. 1 %, únava 3 vs. 1 %, hyperglykemie 3 vs. 0 %. Neinfekční pneumonitida se vyskytla u 16 % pacientů, převážně dosahovala stupně 1 nebo 2, pouze v 1 % byla závažnějšího stupně 3 [10,11].

Rozšíření indikace

Everolimus byl dosud v léčbě NETs registrován v indikaci léčby pokročilých dobře nebo středně diferencovaných pankreatických NETs. Nově byla na základě výše uvedených výsledků studie RADIANT-4 indikace everolimu rozšířena o léčbu pacientů s pokročilými, progresujícími, nefunkčními, dobře diferencovanými (G1/G2) NETs gastrointestinálního nebo plicního původu. FDA již everolimus v této indikaci schválila v únoru 2016 a v EU byla následně registrace potvrzena v květnu 2016.

Everolimus je tedy první cílená léčba, která má prokazatelný protinádorový účinek u širokého spektra neuroendokrinních nádorů, vč. NETs plicního, gastrointestinálního a pankreatického původu.

Literatura

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3063–3072. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
2. Capozzi M, Ierano C, De Ditiis CH et al. Everolimus and pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): acti-

- vity, resistance and how to overcome it. *Int J Surg* 2015; 21 (Suppl 1): S89–S94. doi: 10.1016/j.jisu.2015.06.064.
3. Sedláčková E, Bajčiová V et al. Neuroendokrinní nádory. Praha: Maxdorf 2016: 148–155.
 4. Loewith R, Jacinto E, Wulschlegel A et al. Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control. *Mol Cell* 2002; 10(3): 457–468.
 5. Voženílková K. Afinitor v léčbě metastatického renálního karcinomu a pokročilých pankreatických neuroendokrinních tumorů. In: Vyzula R, Svoboda M (eds). *Nové léky v onkologické praxi* 2011. Praha: Ambit Media, a.s. 2011: 11–17.
 6. Zeng Z, Sarbassov D, Samudio IJ et al. Rapamycin derivatives reduce pTORC2 signaling and inhibit AKT activation in AML. *Blood* 2007; 109(8): 3509–3512.
 7. O'Donnell A, Faivre S, Burris HA et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1588–1595. doi: 10.1200/JCO.2007.14.0988.
 8. Pavel ME, Wiedenmann B, Capdevila J et al. RAMSET: a single-arm, multicenter, single-stage phase II trial of RAD001 (everolimus) in advanced and metastatic silent neuro-endocrine tumours in Europe. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): abstr. 4122.
 9. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378(9808): 2005–2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X.
 10. Yao et al. Everolimus in advanced nonfunctional neuroendocrine tumors (NET) of lung or gastrointestinal (GI) origin. Efficacy and safety results from the placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 RADIANT-4 study. *ESMO congress* 2015: abstr. 5LBA.
 11. Yao JC, Fazio N, Singh S et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387(10022): 968–977. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X.

Převzato z AM Review 8/2016.

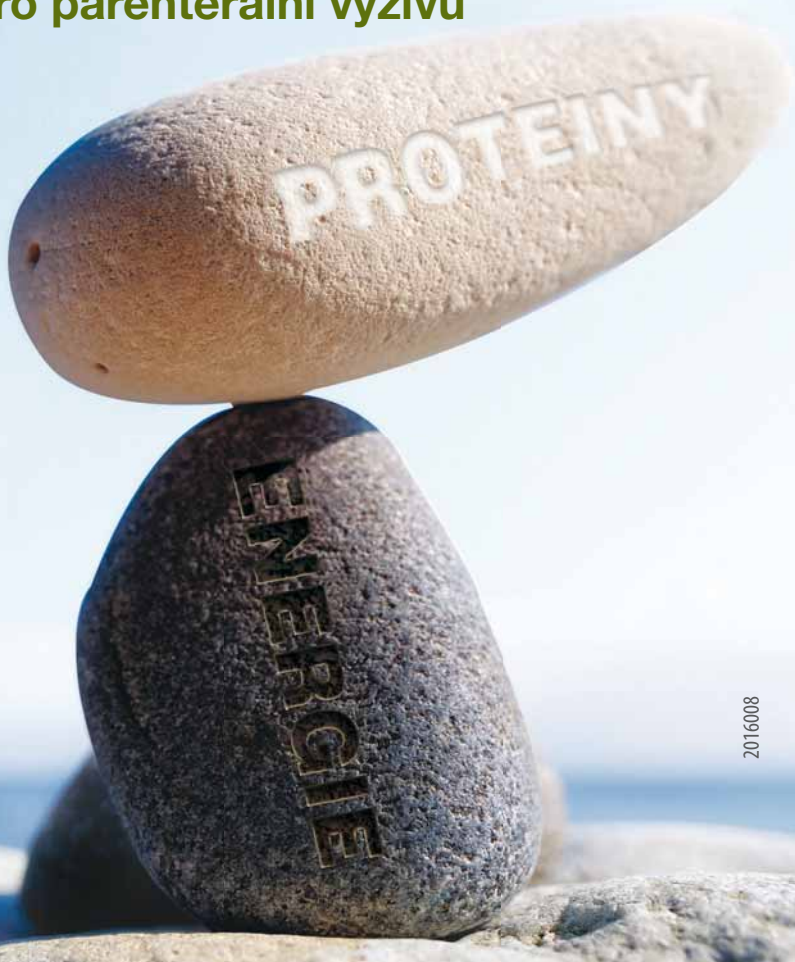
OLIMEL / PERIOLIMEL

Tříkomorové All-In-One vaky pro parenterální výživu

- Řada Olimel = celkem 7 variant vaků od 44,1 – 113,9 g aminokyselin (1 070 do 2 270 kCal) ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E má vyšší **obsah bílkovinného dusíku** než jiné komerční vaky ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E má z dostupných komerčních vaků **maximum dusíku v poměru k dávce glukózy** a vody ⁽¹⁾
- Odpovídá ESPEN guidelines pro chirurgii a intenzivní péči ^(2,3)
- Olimel N9/N9E je proto vhodný ke krytí zvýšených nároků na proteiny a energii u kriticky nemocných ^(1,2,3)



1. SPCs OLIMEL N9(E), Kabiven, SmofKabiven, Nutriflex Lipid/Omega Special.
2. Singer P et al. Clin Nutr. 2009;28:387-400.
3. Braga M et al. Clin Nutr. 2009;28:378-386.



2016008

Přípravky řady Olimel/Periolimel jsou charakterizovány obsahem dusíku v 1000 ml (např. Periolimel N4E = 4g N/l, Olimel N7E, N9 = 7 nebo 9 g N/l). Verze s elektrolyty jsou označeny E

Zkrácené informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL

Názvy přípravků:

PERIOLIMEL N4E; OLIMEL N7E; OLIMEL N9E; OLIMEL N9

Infuzní emulze

Kvalitativní a kvantitativní složení:

Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou dodávány v 3komorových vacích.

Léčivé látky: Oliveae et sojae oleum raffinatum, alaninum, argininum, acidum asparticum, acidum glutamicum, glycium, histidinum, isoleucinum, leucinum, lysinum, methioninum, phenylalaninum, prolinum, serinum, threoninum, tryptophanum, tyrosinum, valinum, natrii acetat trihydricus, natrii glycerophosphas hydricus, kalii chloridum, magnesii chloridum hexahydricum, calcii chloridum dihydricum, glucosum

Obsah v rekonstituované emulzi	PERIOLIMEL N4E	OLIMEL N7E	OLIMEL N7E	OLIMEL N9E	OLIMEL N9E	OLIMEL N9	OLIMEL N9
	Infuzní emulze	Infuzní emulze	Infuzní emulze	Infuzní emulze	Infuzní emulze	Infuzní emulze	Infuzní emulze
	2 000 ml	1 000 ml	2 000 ml	1 000 ml	2 000 ml	1 000 ml	2 000 ml
Lipidy (g)	60	40	80	40	80	40	80
Aminokyseliny (g)	50,6	44,1	88,6	57	113,9	57	113,9
Dusík (g)	8	7	14	9	18	9	18
Glukóza (g)	150	140	280	110	220	110	220
Celková energie (kcal)	1400	1135	2270	1070	2140	1070	2140
Neproproteinová energie(kcal)	1200	960	1920	840	1680	840	1680
Neproproteinová energie /dusík	150 kcal/g	137 kcal/g	137 kcal/g	93 kcal/g	93 kcal/g	93 kcal/g	93 kcal/g
Sodík (mmol)	42	35	70	35	70	-	-
Draslík (mmol)	32	30	60	30	60	-	-
Hořčík (mmol)	4,4	4	8	4	8	-	-
Vápník (mmol)	4	3,5	7	3,5	7	-	-
Fosfát (mmol)	17	15	30	15	30	3	6
Acetát (mmol)	55	45	89	53,5	107	40	80
Chlorid (mmol)	49	45	90	45	90	-	-
pH, přibližně	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4
Osmolarita, přibližně	760 mosm/l	1 360 mosm/l	1 360 mosm/l	1310 mosm/l	1310 mosm/l	1170 mosm/l	1170 mosm/l

Terapeutické indikace: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou indikovány pro parenterální výživu dospělých a dětí starších 2 let v případě, že perorální nebo enterální výživa je nemožná, nedostatečná nebo kontraindikovaná. **Dávkování a způsob podání:** Vzhled směsi po rekonstituci je homogenní mléčné zbarvená emulze. U dospělých a dětí starších dvou let věku Dávkování závisí na energetickém výdeji, klinickém stavu pacienta a jeho schopnosti metabolizovat složky přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL, jakožto i další energii nebo proteiny podané perorálně/enterálně. Proto je nutné zvolit velikost vaku s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta. **Způsob a délka podávání** Díky své nízké osmolaritě je možné přípravek PERIOLIMEL podávat

do periferní nebo centrální žíly. Přípravky OLIMEL s vysokou osmolaritou pouze do centrální žíly. Doporučená doba trvání infuze pro parenterální nutriční vak je mezi 12 a 24 hodinami. Pokud se podává přípravek dětem starším než 2 roky, je nezbytné použít vak, jehož objem koresponduje s denním dávkováním. **Kontraindikace:** Podávání přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL je kontraindikováno v následujících situacích: nedonošení novorozenci, kojenci a děti mladší 2let, hypersenzitivita na vaječné proteiny, sójové nebo arašidové proteiny nebo na kteroukoli léčivou nebo pomocnou látku přípravku; vrozené abnormality metabolismu aminokyselin; závažná hyperlipidémie nebo závažné poruchy metabolismu lipidů charakterizované hypertriglyceridemií, závažná hyperglykémie. U přípravků s elektrolyty navíc patologicky zvýšená plazmatická koncentrace sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu. **Zvláštní upozornění:** Příliš rychlé podání roztoků plně parenterální výživy může vést k závažným nebo fatálním následkům. Infuzi je nutné okamžitě zastavit, pokud se objeví jakékoli abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka nebo dyspnoe). K žádné složce vaku ani rekonstituované emulzi nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látku bez předchozího ověření jejich compatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze). Při zahájení intravenózní infuze je vyžadováno specifické klinické monitorování. V průběhu léčby sledujte rovnováhu vody a elektrolytů, osmolaritu séra, sérové triglyceridy, acidobazickou rovnováhu, krevní glukózu, jaterní a ledvinové testy, koagulaci a krevní obraz včetně destiček. Pravidelně je nutné sledovat schopnost těla odstraňovat lipidy. S opatrností se přípravek používá u pacientů s poruchou funkce jater, ledvin, koagulace a anemií a při některých poruchách metabolismu a endokrinního systému. Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo ke vzduchové embolii reziduálním vzduchem obsaženým v primárním vaku. V případě použití periferní žíly u přípravku PERIOLIMEL se může vyvinout tromboflebitida. Místo zavedení katétru je nutné denně sledovat, zda se na něm nevyskytují místní známky tromboflebitidy. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL nesmí být podávány současně s krví stejným infuzním setem, neboť hrozí riziko pseudoaglutinace. Přípravky s elektrolyty (obsahující vápník) nesmí být smíchány ani podávány společně s antibiotikem ceftriaxon stejným infuzním setem z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápníkových solí. U pacientů užívajících parenterální výživu byly hlášeny pulmonální vaskulární precipitáty. Nadměrné přidání vápníku a fosfátu zvyšuje riziko tvorby vápenato-fosfátových precipitátů. Přípravky s elektrolyty obsahují draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajících draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisty receptoru angiotenzinu II nebo imunosupresiva takrolimus nebo cyklosporin z pohledu rizika hyperkalémie. **Nežádoucí účinky:** možné nežádoucí účinky mohou nastat jako následek nevhodného použití (např. předávkování, příliš vysoká rychlost infuze). Na začátku infuze může být kterýkoli z následujících abnormálních příznaků (pocení, horečka, třes, bolest hlavy, kožní vyrážka, dyspnoe) důvodem pro okamžité přerušování podávání infuze. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): tachykardie, anorexie, hypertriglyceridémie, bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v ochranném obalu. Chraňte před mrazem. **Registrační čísla:** 76/389/10-C, 76/384/10-C, 76/385/10-C, 76/387/10-C, 76/388/10-C. **Datum revize:** 26.10.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika
Úplné souhrnné informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL naleznete na www.baxter-vpois.cz
Výdej léčivých přípravků vázán na lékařský předpis.
Přípravky Olimel nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění.
Kontakt: BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliše 3201/6, Praha 5
Tel. +420 225 774 111

Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou

Díl 5 – Hyperkalemie. Indikace umělé výživy. Kazuistika 5

Kohout P.

Centrum výživy a interní oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

Hyperkalemie

Kalium – draslík je hlavní intracelulární kationt. Normální hladina draslíku v krvi (kalemie) se může lišit v různých laboratořích, většinou je rozmezí 3,8–5,4 mmol/l, denní obrát v organismu je 50–100 mmol (odpovídá 2–4 g). Kalemie souvisí s hodnotou pH krve – při alkalóze kalemie klesá, při acidóze stoupá (při stejném množství draslíku v těle), změna hladiny draslíku se mění při změně pH o 0,1–0,9 mmol/l, průměrně se udává 0,5–0,6 mmol/l.

Hladina kalia je klíčová pro funkci myokardu. Jak hypo-, tak hyperkalemie může vést k závažným dysrytmiím. Je regulována propustností distálního tubulu ledvin (množství kalia v organismu proto lépe odhadneme pomocí odpadů draslíku v moči, jejichž normální hodnoty jsou 45–90 mmol/den). Za hyperkalemii pokládáme hladinu draslíku v krvi vyšší než 5,5 mmol/l při normálním pH, za nebezpečnou při hodnotách nad 6,5 mmol/l.

Hladina kalia v krvi není obrazem celkového množství draslíku v těle, i při hyperkalemii mohou být zásoby draslíku v těle snižované, normální nebo zvýšené.

Při delším trvání acidózy dochází k depleci kalia při trvání hyperkalemie!

Příčiny hyperkalemie

Ke snížení vylučování draslíku močí dochází při akutním či chronickém renálním selhání s oligurií až anurií, dále při renální tubulární acidóze, insuficienci nadledvinek (se snížením produkce mineralokortikoidů) či při užívání kalium

šetřících diuretik. Při acidóze dochází k vyplavení kalia z buněk, resp. z intracelulárního prostoru. Zvýšená nabídka kalia s hyperkalemii nastává při nekroze buněk – např. při chemoterapii nádoru, po ozáření, crush syndromu, při hemolýze, případně po krevním převodu starších erytrocytárních konzerv.

Při perorálním podávání draslíku v doporučených dávkách či při konzumaci potravin bohatých na draslík (brambory, ovoce, meruňky) dochází k hyperkalemii jen u pacientů s renální insuficiencí. Naproti tomu je třeba respektovat doporučení při aplikaci infuzí s draslíkem, zvláště v situaci, kdy není možné monitorovat kontinuálně srdeční akci. Doporučuje se podat max. 40 mmol K/1 000 ml, případně max. 15 mmol/hod. Rychlejší aplikace může vést k hyperkalemii s rizikem vzniku dysrytmií, případně zástavě srdce v diastole. Ke zvýšené hladině kalia dochází při extrémní zátěži, při katabolických stavech (rozpadem bílkovin), při nedostatku inzulinu či při aplikaci β -blokátorů – zvláště ve vyšším množství.

Příznaky hyperkalemie na EKG jsou nejprve hrotnatá T, prodloužení PQ intervalu a rozšíření QRS komplexu, poté dochází k vymizení aktivity síní s aktivací AV uzlu s bradykardií, dalšímu rozšíření QRS komplexu, vzniku komorových extrasystol a komorové tachykardie či fibrilace komor. Při hyperkalemii mohou nastat i jiné změny na EKG (bloky Tawarových ramínek, extrasystoly apod.), případně nemusí být na EKG žádné změny. Následně dochází k poruchám neuromuskulárního přenosu s pares-

Tato aktualita byla podpořena společností Baxter.



doc. MUDr. Pavel Kohout, Ph.D.
Centrum výživy a interní oddělení
Thomayerova nemocnice
Václavská 800
140 59 Praha 4
e-mail: pavel.kohout@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 9. 2016

teziemi, svalovými záškuby a svalovou slabostí.

Ke zdánlivé hyperkalemii může dojít v případě rozpadu trombocytů či erytrocytů *in vitro*, např. při složitém odběru z málo kapacitní žíly, při zvýšeném počtu trombocytů, při hemolýze krve (např. při odeslání vzorku potrubní poštou nebo při pohybu se zkumavkou, starý vzorek).

Léčba

1. K neutralizaci účinků hyperkalemie na buňky myokardu podáváme i.v. Calcium chloratum 10% v dávce 0,1–0,2 ml/kg nebo Calcium gluconicum 10% 0,5–1 ml/kg.
2. Aplikace glukózy s inzulinem (1 j inzulinu na 5 g glukózy) pomáhá vstupu K^+ do buněk.
3. Furosemid 0,5–2 mg/kg i.v. společně s infuzí fyziologického roztoku.
4. Calcium resonium p.o. pro vyvážení kalia ve střevě.
5. $NaHCO_3$ 50 mmol i.v. ke změně pH.
6. V případě těžké hyperkalemie provést hemodialýzu.

$$\text{BMR} = 655,0955 + (9,5634 \times \text{váha v kg}) + (1,8496 \times \text{výška v cm}) - (4,6756 \times \text{věk v letech}) \text{ kcal/den (ženy)}$$

$$\text{BMR} = 66,473 + (13,7516 \times \text{váha v kg}) + (5,0033 \times \text{výška v cm}) - (6,755 \times \text{věk v letech}) \text{ kcal/den (muži)}$$

Vzorec 1. Energetická potřeba dle Harrise a Benedikta.

$$\text{Odpad N (g) v moči} = U \text{ (mmol/l)} \times V \text{ (ml)} \times 0,028 \times 1,2 + Z$$

U – urea v moči, V – diuréza/24 hod, Z – extrarenální ztráty

Vzorec 2. Odpady dusíku (N) v moči.

Indikace umělé výživy

Malnutrice (zvláště proteinová nebo proteinoenergetická) je pro onkologické pacienty a jejich léčbu riziková, zvláště u ležícího pacienta (dochází k vývoji sarkopenie). Nutriční stav pacienta je nutné posuzovat dynamicky s ohledem na stadium léčby, její komplikace, plánovaný chirurgický výkon, kvalitu života a její ovlivnění výživou.

Nutriční podpora by měla být dostatečná od počátku maligního onemocnění, nutriční stav (váhu, svalovou hmotu) lze snáze udržet než zlepšovat po zhubnutí či ztrátě svalové hmoty.

Pro zahájení umělé nutriční podpory je zásadní dobrá anamnéza, vyšetření nutričního stavu, vč. dynamických ukazatelů, výpočet nebo změření potřeby energie, základních živin, minerálů a mikronutrientů a srovnání s reálným příjmem těchto komponent podávanou stravou, plánovaný způsob léčby pacienta a předpokládaný vývoj nemoci (příkladem může být plánované ozáření krku pro nádorové onemocnění a indikace zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie).

Potřeba energie a bílkovin

Potřebu energie je možné vypočítat pomocí nutričních softwarů, které většinou pracují s Harrisovým a Benediktovým vzorcem (vzorec 1), odhadnout ji lze pomocí jednoduchého vzorce s přihlédnutím k tíži onemocnění: $E = 25\text{--}30 \text{ kcal/kg}$ a den ($100\text{--}125 \text{ kJ/kg}$ a den) nebo změnit pomocí nepřímé kalorimetrie (což je drahý a jen výjimečně používaný způsob).

Potřebu bílkovin určíme buď odhadem – dle tíže stavu $1,0\text{--}1,5 \text{ g bílkovin/kg}$ a den – nebo pomocí bilance dusíku,

resp. odpadů dusíku moči (vzorec 2). Extrarenální ztráty jsou za normálních okolností 2 g, v případě průjmů, zvýšených odpadů nazogastrickou sondou, stomií či drénem je nutné připočítat dle charakteru tekutiny. Množství 1 g dusíku odpovídá 6,25 g aminokyselin nebo bílkovin.

V další fázi je nutné stanovit skutečný příjem potravy, resp. jednotlivých živin v ní, posoudit případný váhový úbytek (ať již chtěný, nebo nechtěný), ztrátu tělesné kondice či síly.

Dietní opatření

Nejlepším řešením je přirozená strava či dieta upravená dle potřeby pacienta. Krátkodobě lze tolerovat snížení perorálního příjmu, ale předpokládáme-li u dobře živěných osob hladovění po dobu delší než 5–7 dní nebo omezení příjmu na 60 % potřeby na 10 dní, musíme zahájit nutriční podporu.

Umělá výživa

Metodou první volby při nedostatečném perorálním příjmu je enterální výživa (EV), která je indikována u pacientů s funkčním trávicím traktem. Jedná se o podávání farmaceuticky vyráběných přípravků per os, sondou nebo nutritivní stomií. Parenterální výživa (PV) je indikována při kontraindikaci či selhání EV nebo při nemožnosti ji podat. Všechny formy nutriční podpory by měly být indikovány s cílem zlepšit pacientovu prognózu, v žádném případě by neměly zhoršovat jeho kvalitu života. V terminální fázi jakéhokoliv onemocnění (ať již onkologického, nebo ostatních – např. kardiovaskulárních, plicních či nefrologických onemocnění) je nutriční podpora kontraindikována, protože nezlepší prognózu pacienta ani jeho komfort.

Enterální výživa

Nejjednodušší formou EV je popíjení orálních nutričních supplementů (ONS), neboli sipping. Jedná se o tekuté nebo krémovité přípravky, které jsou ochuceny většinou sladkými, méně často slanými příchutěmi, případně které jsou ve formě prášku či roztoku obsahujícím některou z hlavních živin (sacharidy, proteiny, tuky) a přidává se do stravy ke zvýšení její energetické hodnoty nebo množství proteinů. U onkologicky nemocných, zvláště po komplikacích chemoterapie, může dojít k vytvoření podmíněného reflexu a spojení zvracení s konzumací jídla či sippingu a následnému zafixování chuťového vjemu s obavou z opakování zvracení. Proto není vhodné vybírat v takovou chvíli oblíbené příchutě.

Sondovou EV se rozumí podávání přípravků EV do nazogastrické či nazoenterální sondy nebo cestou nutritivní stomie. Přípravky nemusí být ochucené, podle druhu sondy nebo stomie je podáváme buď bolusově, nebo kontinuálně. Pro krátkodobou výživu je možné zavést **nazogastrickou sondu**, do které je výživa podávána bolusově, její zavedení je jednoduché, může jej provést zdravotní sestra. Nevýhodou je její větší rozměr, pro který je pacienty špatně snášena, je zde riziko gastroezofageálního refluxu a aspirace. Z tohoto důvodu je vyhrazena pro krátkou, přechodnou dobu podávání EV.

Nazojejunální sonda je tenká sonda, která je zavedena nosem do distálního duodena nebo do jejunu za Treitzovu řasu, odkud se za fyziologických okolností nevrací EV do vyšších oddílů trávicího traktu a riziko aspirace je malé. Pacienti ji dobře snášejí, proto se používá při domácí EV. Nevýhodou je obtížnější zavedení (endoskopicky) a větší riziko ucpání. Je indikována při potřebě doplnit nedostatečný perorální příjem (ideální režim – podávání v nočních hodinách), nebo v předoperační přípravě, případně u pacientů s obstrukcí trávicí

trubice, kde kontinuální podávání výživy může snížit frekvenci bolestí.

Nutritivní stomie jsou v současné době zaváděny ve většině případů endoskopicky (perkutánní endoskopická gastrostomie – PEG, případně se zavedením jejunální sondy – PEG/J, případně perkutánní endoskopická jejunostomie – PEJ) nebo laparoskopicky v případě nemožnosti zavedení endoskopu (laparoskopicky asistovaná gastrostomie – LAG nebo laparoskopicky asistovaná jejunostomie – LAJ).

Ve většině případů je zaváděna PEG, která je indikována u pacientů s dlouhodobým předpokladem aplikace EV. U pacientů s nádory hlavy a krku je nutné správně načasovat zavedení PEG vzhledem k riziku progresu růstu nádoru, možnosti rozpadu po radio- či chemoterapii. Proto je indikováno preventivní zavedení PEG před operačním výkonem, chemo- či radioterapií. U pacientů s karcinomem žaludku je zavedení PEG kontraindikováno, zavádíme PEJ. Kontraindikací je i ascites, rozsev nádoru po peritoneu, těžká koagulační porucha či nemožnost diafanoskopie (prosvícení břišní stěny) při zavedení endoskopu do žaludku. Výhodou PEG je lepší komfort pro pacienta, menší riziko ascendentní infekce dýchacích cest, menší riziko aspirace.

Parenterální výživa

PV je indikována u pacientů, u kterých je EV kontraindikována (náhlé příhody břišní, selhání střeva), popřípadě ji není možné podávat v takovém objemu, aby pomohla nutriční stav pacienta udržet či zlepšit.

Při její indikaci je nutné si uvědomit i rizika PV, především riziko minerálové dysbalance (hyper- či hypokalemie), hyper- či hypokalcemie, hypo- nebo hyperhydratace. Největším rizikem zůstává riziko infekčních komplikací.

Na přechodnou dobu lze aplikovat PV cestou periferní žíly, v případě dlouhodobé indikace cestou centrálního žilního katetru či port-katetru. V současné době se rozšířily možnosti zavedení dlouhodobých katetrů periferní žílou – mini-midline, midline a PICC (centrální katetr zavedený periferním přístupem). U onkologicky nemocných je vždy nutné posoudit poměr rizika a benefitu pro kon-

krétního pacienta, navrhnout postup mu vysvětlit, aby dané řešení přijal.

EV i PV je možné za přesně stanovených podmínek aplikovat v domácích podmínkách, které jsou pro komfort pacienta a rychlost rehabilitace výrazně lepší, a pokud jsou zachována bezpečnostní opatření, jedná se o ideální přístup. Domácí PV je realizována ve speciálních centrech, která jsou schopna připravit pacienty k domácí péči a jsou schopna řešit komplikace podané výživy. Také v tomto případě je nejdůležitější posoudit poměr benefitu a rizika pro daného pacienta.

Kazuistika 5

V době prvního kontaktu (v roce 2007) s nutričním týmem Thomayerovy nemocnice byla 75letá pacientka v dispenzarizaci onkologické a urologické ambulance pro kvarduplicitu onkologického onemocnění. Přes tuto polymorbiditu se jednalo o vitální pacientku s výborným domácím zázemím. V anamnéze měla v 37 letech karcinom děložního čípku řešený hysterektomií a následně ozářením s řadou komplikací ve smyslu postradiační enterokolitidy, ileózních stavů s nutností chirurgické revize s resekci tenkého i tlustého střeva ve 42–45 letech. Cholecystektomie v 54 letech, dále levostranná mastektomie pro karcinom v 63 letech (s chemo- a aktinoterapií) a o 10 let později i pravostranná mastektomie pro karcinom (v 73 letech). V 67 letech nutnost další revize břicha, resekce tenkého i tlustého střeva, rezultující v 71 letech pravostrannou hemikolektomií, sigmoideostomií a s reziduálními 160 cm tenkého střeva. V derivovaném konečníku byla v 69, 70 a 72 letech provedena endoskopická polypektomie. Pro postradiační stenózu levého ureteru s ureterolitiazou opakovaně prováděny na urologickém oddělení dilatace, v 74 letech pro karcinom močového měchýře provedena tranuretrální resekce.

V 75 letech dochází po dilataci ureteru ke krvácení do retroperitonea s nutností levostranné nefrektomie s několika revizemi, rozpadem operační rány, které si následně vynutily nutriční péči nejprve konziliární cestou, poté překlad na jednotku intenzivní metabolické péče pro břišní katastrofu a těžkou proteinoener-

getickou malnutrici. Po sedmi měsících od operace, PV, rehabilitaci, péči o ránu se stav upravil natolik, že pacientku bylo možné propustit na kombinaci diety a sippingu 2–3 lahvíček standardního polymerního přípravku.

V průběhu dalšího roku opakovaně nutnost přijetí pro dehydratace, minerálovou dysbalanci s metabolickou alkalózou a křečovým stavem s bezvědomím. Po pokusech o ambulantní ovlivnění stavu, opakovaných hospitalizacích s infuzní léčbou a sledováním zjištěna dependence na infuzní terapii – 1 000–2 000 ml Plasmalyte denně se substitucí vápníku, draslíku a hořčíku. Vzhledem k zájmu rodiny, aktivitě pacientky byl v prosinci 2008 zaveden Broviacův katetr a pacientka zavedena na domácí parenterální hydrataci, která probíhala touto cestou pět měsíců. V květnu 2009 došlo k pádu s bezvědomím a tříštivou zlomeninou krčku levého humeru, ponechán bez osteosyntézy. Došlo k dislokaci Broviacova katetru s nutností extrakce.

Situace pacientky byla pokládána za natolik infaustní, že bylo rozhodnuto nezavádět nový permanentní vstup a od května do listopadu 2009 opakovaně (po 3–6 týdnech) přepichován centrální žilní katetr, v listopadu 2009 zaveden nový Broviacův katetr cestou truncus brachiocephalicus vpravo, který byl přes veškerou péči funkční pouze do dubna 2010, kdy ho bylo nutné extrahovat pro infekci. Stav opakovaně komplikován urosepsí při základním onemocnění, s nutností antibiotické léčby. Po stránce výživové však pacientka (vyjma hospitalizací) nepotřebovala PV, nutriční podpora dostatečná formou diety a sippingu. Od dubna 2010 do ledna 2011 byly opět provedeny pouze opakované výměny krátkodobého centrálního žilního katetru rezultující trombózou vena jugularis vlevo, po fraktuře klíční kosti vpravo navíc velmi omezená možnost kanylace žilního systému na hrudníku vpravo. Bylo proto rozhodnuto o zavedení Broviacova katetru do femorální žíly vlevo s velkými obavami z důvodu přítomné nefrostomie vlevo, sigmoideostomie vpravo. Tento postup byl úspěšný a katetr v levé femorální žíle byl funkční od ledna 2011 do smrti pacientky v dubnu 2014 (tedy více než

tři roky) s několika epizodami katetrové infekce. I přes těžký stav byla kvalita života pacientky vysoká, v domácím prostředí trávila kolem 300–320 dní v roce na domácí parenterální hydrataci, s exkluzivní péčí rodiny.

Další komplikací pacientčina stavu byl virózní adenom rekta, který postihoval prakticky celých 15 cm konečníku a v průběhu péče o pacientku byla prováděna opakovaná endoskopická snesení

částí polypu, evaporace pomocí argon plasma koagulace, který progredoval do karcinomu rekta, v průběhu několika měsíců dochází k prorůstání do křížové kosti s bolestmi a nutností intenzivní léčby bolesti, v dubnu 2014 pacientka po měsíční hospitalizaci umírá.

Kazuistika by měla poukázat na relativitu polymorbidity, infaustního onemocnění pacientky (kvadruplicita nádoru, těžká malnutrice, nefrektomie, sigmoideosto-

mie, nefrostomie kontralaterálně), kdy přes mnohdy fatální komplikace bylo pro výborně fungující zázemí rozhodnuto o domácí parenterální hydrataci s výslednou vysokou kvalitou života v domácí péči po více než šest let, s nutností opakovaně volit netypická řešení (např. zavedení Broviacova katetru do femorální žíly).

Problematika domácí PV byla publikována v seriálu aktualit v Klinické onkologii 1–6/2015.



Třetí anonce

„8. pražské mezioborové onkologické kolokvium“
Lékaři a sestry společně proti zhoubným nádorům

25. – 27. leden 2017
Clarion Congress Hotel Prague ****
Freyova 33, Praha 9, Česká republika

Témata pro osmý ročník kolokvia:

• Post ASCO GI 2017	• Karcinom prsu	• Nádory hlavy a krku
• Karcinom slinivky	• Maligní melanom	• Podpůrná onkologická léčba
• Onkogynekologie	• Nádory gastrointestinálního traktu	
• Karcinom plic	• Nádory genitourinárního traktu	

Pro rok 2017 rozšiřujeme nabídku aktivní účasti na kolokviu o možnost vystoupení na paralelních symposiích věnovaných uvedeným tématům.
Přihlášky je možné podávat do 30. 11. 2016 na webových stránkách www.PragueONCO.cz.
O přijetí přednášky budou autoři informováni do 31. 12. 2016.

Paralelní sekce: sesterská, paliativní, posterová
Autoři posterů se mohou zabývat problematikou i mimo stanovená témata.

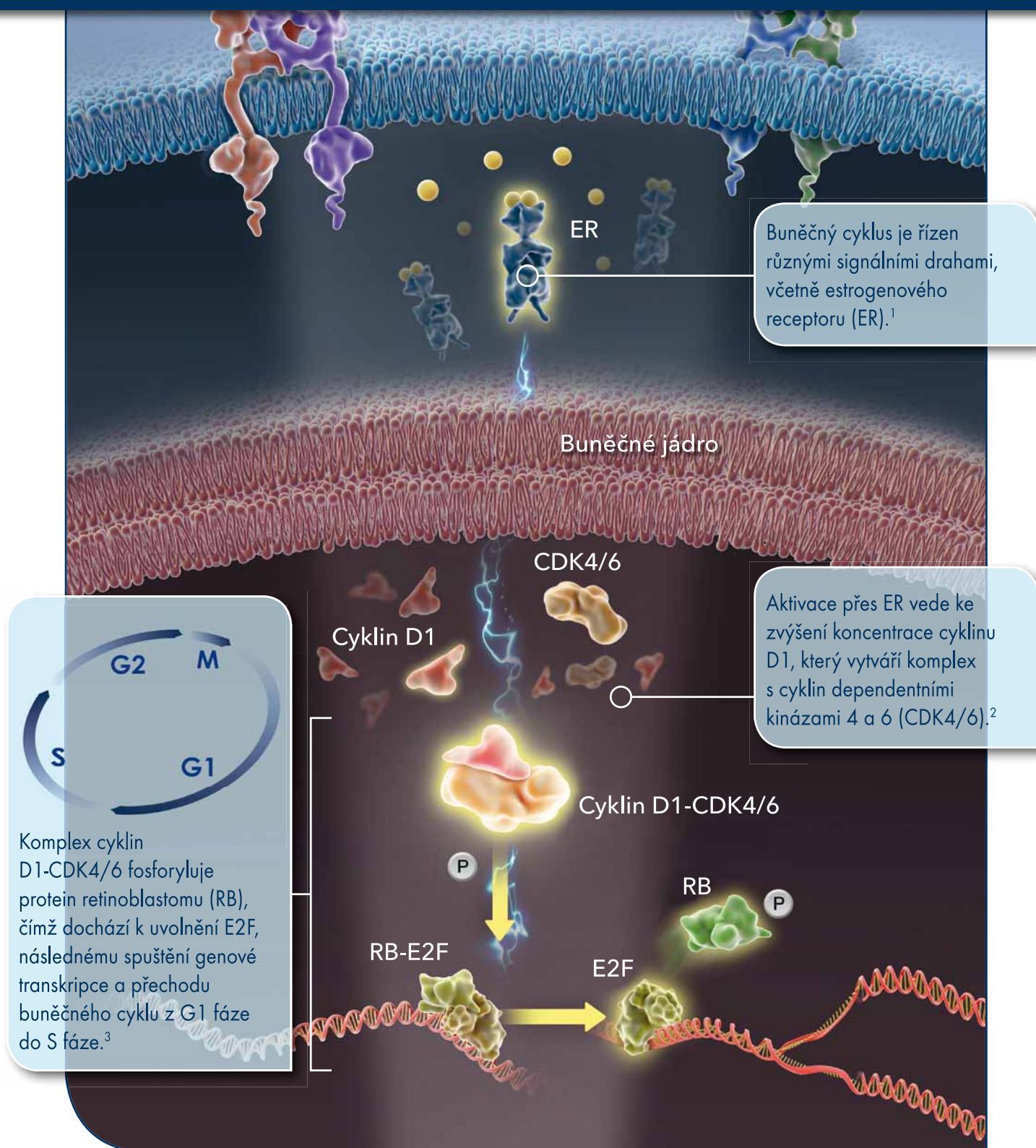
Vzdělávací akce bude zařazena do systému celoživotního vzdělávání lékařských a nelékařských pracovníků a účast na ní ohodnocena kredity.

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

we make media

CDK4/6

ŘÍDÍ BUNĚČNOU PROLIFERACI
U ER+ KARCINOMU PRSU



(P) = fosforylace; E2F = E2F transkripční faktor

U ER+ karcinomu prsu zvyšuje estrogenová signalizace aktivitu signální dráhy cyklin D1-CDK4/6-RB, která má za následek ztrátu kontroly proliferace.^{4,5} V preklinických modelech byla zjištěna synergie při duální inhibici CDK4/6 a ER.⁶

Společnost Pfizer zaměřuje svůj výzkum na inhibici CDK4/6.

Reference: 1. Lukas J, Bartkova J, Bartek J. *Mol Cell Biol.* 1996;16(12):6917-6925. 2. Prall OWJ, Sarcevic B, Musgrove EA, Watts CK, Sutherland RL. *J Biol Chem.* 1997;272(16):10882-10894. 3. Ji J-Y, Dyson NJ. In: Enders GH, ed. *Cell Cycle Deregulation in Cancer*. New York, NY: Humana Press; 2010:23-42. 4. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(3):407-420. 5. Weinberg RA. In: *The Biology of Cancer*. 2nd ed. New York, NY: Garland Science; 2013. 6. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. *Breast Cancer Res.* 2009;11:R77. doi:10.1186/bcr2419.

Pfizer Oncology

10 let biosimilárních přípravků na trhu

Společnost SANDOZ je průkopníkem ve vývoji biosimilárních přípravků:

- První registrovaný přípravek Evropskou lékovou agenturou (EMA) – Omnitrope® (somatropin)¹
- První registrovaný přípravek v USA Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) – Zarzio® (filgrastim)^{2*}
- 10ti leté zkušenosti s biosimilars v klinické praxi potvrzují jejich kvalitu, bezpečnost a účinnost³
- Biosimilární přípravky umožňují podání nákladné biologické léčby více pacientům⁴

Zkrácená informace o přípravku Omnitrope 5 mg/1,5 ml injekční roztok, Omnitrope 10 mg/1,5 ml injekční roztok, Omnitrope 15 mg/1,5 ml injekční roztok:

Název přípravku: Omnitrope 5 mg/1,5 ml, Omnitrope 10 mg/1,5 ml, Omnitrope 15 mg/1,5 ml. **Složení:** Jeden ml roztoku obsahuje somatropin 3,3 mg (10 IU) nebo 6,7 mg (20 IU) nebo 10 mg (30 IU). Jedna zásobní vložka obsahuje 1,5 ml, což odpovídá 5 mg, 10 mg nebo 15 mg somatropinu. **Indikace:** *Kojenci, děti a dospívající:* Porucha růstu způsobená nedostatečnou sekrecí růstového hormonu (GHD). Poruchy růstu spojené s Turnerovým syndromem, chronickou ledvinovou nedostatečností. Porucha růstu (SDS tělesné výšky < 2,5 a upravená hodnota SDS podle rodí < 1) u dětí/dospívajících malého vzrůstu, které se narodily malé vzhledem k SGA s porádní hmotností a/nebo délkou pod 2 směrodatné odchylky (SD), které nevykázaly vyrovnání růstu (hodnota SDS rychlosti růstu (HV) < 0 během posledního roku) do věku 4 let ani později. Praderův-Williho syndrom, ke zlepšení tělesného růstu a stavby těla. *Dospělí:* Substituční léčba při výrazném nedostatku růstového hormonu. *Začátek v dětství:* závažný nedostatek růstového hormonu spojený s nedostatkem více hormonů jako následek prokázaného hypotalamického nebo hypofyzárního onemocnění a kteří měli nedostatek nejméně jednoho hormonu hypofýzy, s výjimkou prolaktinu. *Začátek v dětství:* nedostatek růstového hormonu v dětství způsobený kongenitálními, genetickými, získanými nebo idiopatickými případy. U pacientů se začátkem GHD v dětství by se mělo opakovat vyhodnocení sekreční kapacity růstového hormonu po ukončení longitudinálního růstu. U pacientů se zvýšenou pravděpodobností perzistentního GHD, tj. s kongenitální příčinou nebo sekundárním GHD z důvodu hypotalamického nebo hypofyzárního onemocnění nebo inzultu, se za dostatečný důkaz hlubokého GHD považuje koncentrace inzulinu podobného růstového faktoru-1 (IGF-1) SDS < 2 při léčbě růstovým hormonem po dobu alespoň 4 týdnů. *Dávkování a způsob podání:* Léčbu somatropinem by měli zahájit a sledovat lékaři s odpovídající kvalifikací a zkušenostmi s diagnózou a léčbou pacientů s poruchami růstu. *Pediatrická populace:* viz dávkovací tabulka ale indikace a hmotnosti pacienta v plné verzi SPC. *Dospělí:* U pacientů, kteří pokračují v léčbě po GHD v dětství je doporučená počáteční dávka 0,2 – 0,5 mg denně. U pacientů se začátkem GHD v dospělosti je zahajovací dávka 0,15 – 0,3 mg denně. Dávka je zvyšována podle koncentrace IGF-1. V obou případech je cílem léčby dosažení koncentrace insulín-like growth faktoru (IGF-1) v rozmezí 2 SDS od průměru přepočteného podle věku. Podrobné instrukce a další informace k dávkování viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Aktivní nádorové onemocnění. Uzavřené epifyzy u dětí. Pacienti s těžkým akutním onemocněním s komplikacemi po operaci na otevřeném srdci, operaci břišní dutiny, vícečetným poraněním, akutním respiračním selháním nebo podobných stavech nesmí být somatropinem léčeni. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Somatropin může snižovat senzitivitu na inzulin. Růstový hormon zvyšuje extralysovalní konverzi T4 na T3, která může vést ke snížení koncentrace T4 a zvýšení koncentrace T3 v séru. Benigní intrakraniální hypertenze. Malé procento pacientů může vyvíjet profilaxii proti přípravku Omnitrope. Akutní onemocnění v kritickém stavu. PWS. Ačkoli je pankreatitida u dětí vzácná, měla by být zvažována u dětí léčených somatropinem, u nichž se objevila bolest břicha. Další upozornění viz plná verze SPC. **Interakce:** Glukokortikoidy. Látky metabolizované cytochromem P 450 3A4 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikoncepční, cyklosporin). **Těhotenství a kojení:** Podávání somatropinu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Při podávání přípravku v období kojení je třeba opatrnosti. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** Reakce v místě injekce, artralgie, parestézie, benigní intrakraniální hypertenze, myalgie, periferní edém, syndrom karpálního tunelu, muskuloskeletální ztuhlost. **Uchovávání:** V původním obalu chlazené (2 °C – 8 °C). Chráněte před mrazem. **Druh obalu a velikost balení:** 1,5 ml roztoku v zásobní vložce (z bezbarvého skla typu I) se silikonem potaženým brombutylovým písmem na jednom konci a brombutylovým terčíkem a s hliníkovým uzávěrem na druhém konci. Velikosti balení 1, 5 a 10. **Doba použitelnosti:** Omnitrope 5 mg/1,5 ml; 15 mg/1,5 ml: 2 roky. Omnitrope 10 mg/1,5 ml 18 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/06/332/004-018. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 12.4.2006/12.4.2011. **Datum poslední revize textu:** 02/2015.

Zkrácená informace o přípravku Zarzio®:

Název přípravku: Zarzio 30 MU/0,5 ml a Zarzio 48 MU/0,5 ml. **Složení:** 1 ml roztoku obsahuje 60 resp. 96 milionů jednotek (MU) [odpovídá 600 resp. 960 mikrogramů (μ g)] filgrastimu – rekombinantní methionylovaný lidský faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF; granulocyte-colony stimulating factor) produkovaný v E. coli rekombinantní DNA-technologií. 1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 resp. 48 milionů jednotek (MU) [odpovídá 300 resp. 480 μ g] filgrastimu v 0,5 ml. **Indikace:** Zkrácení trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u pacientů léčených obvyklými cytotoxickými chemoterapeutiky pro malignitu (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní terapii následovanou transplantací kostní dřeně, u nichž se předpokládá riziko prodloužené těžké neutropenie. U dospělých a dětí léčených cytotoxickými chemoterapeutiky je bezpečnost a účinnost filgrastimu podávána. Mobilizace periferních progenitorů kmenových buněk (PBPC, peripheral blood progenitor cells). U dětí nebo dospělých s těžkou kongenitální, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií s absolutním počtem neutrofilů (ANC, absolute neutrophil count) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, a s těžkými anebo opakovanými infekcemi v anamnéze, je indikována dlouhodobá podávání filgrastimu, aby se zvýšily počty neutrofilů a aby se snížila incidence a zkrátilo trvání příhod souvisejících s infekcí. Léčba persistující neutropenie (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacientů s pokračující infekcí HIV, aby se snížilo riziko bakteriálních infekcí, pokud není vhodné zvolit jiné možnosti léčby neutropenie. **Dávkování a způsob podání:** Terapie filgrastimem se provádí pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou G-CSF a s hematologií, a které má potřebné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferézy je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto směru příslušné zkušenosti a kde je možné přesně sledovat monitorování hemopoetických progenitorů kmenových buněk. Obvykle používané cytotoxické chemoterapie: Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU/kg/denně (5 μ g/kg/den). První dávka filgrastimu se má podat nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a nejméně 24 hodin po transfuzi kostní dřeně. Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nehlubšího poklesu počtu neutrofilů a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozsahu. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávána doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukčním a konsolidacím léčení akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použitého cytotoxického chemoterapeutika. U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií je v typickém případě vidět předchodný vzestup počtu neutrofilů za 1–2 dny po zahájení terapie filgrastimem. Pro trvalou terapeutickou odpověď se však terapie filgrastimem nemá ukončit dříve, než byla překročena očekávaná doba nehlubšího poklesu a než se počet neutrofilů opět vrátí do normálního rozsahu. Předčasné přerušení terapie filgrastimem, před dobou očekávaného nehlubšího poklesu počtu neutrofilů, se nedoporučuje. Filgrastim naředěný v 5% roztoku glukózy se může podávat jako každodenní subkutánní injekce nebo jako každodenní intravenózní infuze trvající alespoň 30 minut. Ve většině případů se dává přednost subkutánní aplikaci. Podrobnosti o způsobu podání viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Filgrastim se nesmí použít ke zvýšení dávky cytotoxického chemoterapeutika nad stanovené dávkovací režimy, nesmí se podávat pacientům s těžkou kongenitální neutropenií, u kterých se vyvine leukémie nebo kteří mají příznaky vývoje leukémie. U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena hypersenzitivita, včetně anafylaktických reakcí. Existuje i zde možnost imunogenicity. **Zvláštní upozornění se dle týkají splenomegalie a ruptury sleziny; leukocytózy; rizik spojených se zvýšenými dávkami chemoterapeutik; mobilizace PBPC, krize srpkovité anémie.** Pro plné informace viz plná verze SPC přípravku. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku se v těhotenství nedoporučuje. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku. **Interakce:** Nedoporučuje se použití filgrastimu v době od 24 hodin před chemoterapií do 24 hodin po ní. Předběžně nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a 5-fluorouracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nebyly provedeny žádné studie těchto účinků. **Nežádoucí účinky:** Bolesti kosterního svalstva, bolesti v místě aplikace; glomerulonefritida. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněné injekční stříkačky s injekční jehlou (nerezavějící ocel) s bezpečnostním krytem jehly nebo bez, obsahující 0,5 ml roztoku. Kryt jehly obsahuje přírodní pryž. Velikost balení: 5 předplněných injekčních stříkaček. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 36 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/08/495/001-016. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 6.2.2009/13.11.2013 **Datum revize textu:** 25.2.2016.

Pouze na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnném údajů o přípravku nebo na adrese specialnosti Sandoz.

1. www.ema.europa.eu. 2. www.fda.gov. 3. Weise M. Evolving Landscape on Data Requirements to Demonstrate Biosimilarity – The EU Perspective. Presented at EBG Biosimilars 2016 London. 4. IWS Institute Report. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicine 2016. * V USA je přípravek registrovaný pod obchodním názvem Zarzio®.

Sandoz s.r.o., Nagano III, U Nákladového nádraží 10, 130 00 Praha 3, telefon: +420 221 421 611, fax: +420 221 421 630
web: www.sandoz.cz, e-mail: office.cz@sandoz.com

SANDOZ A Novartis
Division

Společnost SANDOZ/EBEWE získala cenu za přínos k bezpečnému nakládání s léky

Srbová E.

Redakce AM Review, Praha

Léčivé přípravky s karcinogenní, mutagenní anebo reprodukční (CMR) toxicitou, např. cytotoxické léky či antivirotika, patří mezi látky s vysokou účinností. Manipulaci s nimi, vzhledem k jejich toxicitě, musejí provázet zvýšená bezpečnostní opatření. Za přínos v oblasti bezpečného nakládání s přípravky s CMR toxicitou byla letos oceněna mj. společnost SANDOZ/EBEWE – stala se jedním z laureátů prestižní ESOP Labelling Award, ceny za vhodné označování vysoce účinných léčivých přípravků, kterou uděluje European Society of Oncology Pharmacy (ESOP).

Zajištění bezpečnosti při manipulaci s vysoce účinnými léčivými přípravky představuje důležité téma pro pacienty i zdravotníky. Tuto iniciativu podporuje stále více farmaceutických společností po celém světě. Z těchto důvodů ESOP zahájila udělování Yellow Hand Award. Součástí ocenění je certifikát podepsaný prezidentem ESOP Klausem Meierem a možnost po následující dva roky uvádět logo v podobě žluté ruky se zdviže-

ným ukazováčkem na webových stránkách společnosti i v záhlaví veškerých jejích dokumentů a ve všech publikacích. Jména laureátů jsou také zveřejněna na webových stránkách ESOP.

Předávání ESOP Labelling Award se uskutečňuje během European Conference of Oncology Pharmacy (ECOP). Udělování ESOP Labelling Award tvoří součást programu konference od roku 2014, kdy byl jejím hostitelem pol-

Tato aktualita byla podpořena společností Sandoz.



Eva Srbová

AM Review

Ambit Media, a. s.

Klicperova 604/8

150 00 Praha 5

e-mail: eva.srbova@ambitmedia.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 9. 2016

ský Krakov. V rámci letošní ECOP, která proběhla ve dnech 19.–21. května v Dubrovniku, Chorvatsko, byla ESOP Labelling Award předána historicky podruhé.

Převzato z AM Review 17–18/2016.

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 řádných číslech v roce 2016.
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 1/2017.

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:



Aktuality z odborného tisku

Capecitabine and the Risk of Fingerprint Loss

Van Doorn L, Veelenturf S, Binkhorst L et al.

JAMA Oncol. Published online August 25, 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2638. PubMed PMID: 27560202.



Holandští autoři publikovali v časopise JAMA Oncology studii týkající se otisků prstů u pacientů léčených kapecitabinem a tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). U 50–60 % nemocných léčených kapecitabinem se v průběhu terapie vyskytne hand-foot syndrom (HFS), stejně tak jako u 19–34 % nemocných léčených TKI sunitinibem a sorafenibem. Dosud se předpokládalo, že snížení kvality otisků prstů je spojeno se závažností kožního poškození. Do studie bylo zařazeno 150 pacientů, hodnoceno pak bylo 112 nemocných léčených kapecitabinem (66) či TKI – sunitinib, sorafenib, pazopanib (46), otisky prstů byly pacientům odebrány před zahájením terapie, za 6–10 týdnů od zahájení terapie a po ukončení léčby. Po osmi týdnech terapie byla významná ztráta kvality otisků prstů zjištěna u devíti pacientů (14 %) léčených kapecitabinem a u jednoho pacienta (2 %) léčeného sunitinibem. HFS byl zjištěn u 46 pacientů léčených kapecitabinem a 21 nemocných léčených TKI. Stupeň HFS však nebyl spojen se snížením kvality otisků prstů ($p = 0,43$; $p = 0,41$). Kvalita otisků prstů se navrátila v průběhu 2–4 týdnů po ukončení terapie. Otisky prstů jsou důležitým identifikačním faktorem, jejich snížená kvalita může vést k problémům pacienta v každodenním životě, a to nejen při identifikaci státními orgány, ale např. při využití moderních technologií, jako jsou počítače, chytré telefony či další elektronická zařízení v domácnosti nebo na pracovišti. Lékaři by si tyto konsekvence měli uvědomovat a pacienty na ně vždy upozornit.

Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations

Albiges L, Hakimi AA, Xie W et al.

J Clin Oncol 2016. pii: JCO667311. PubMed PMID: 27601543.



Obezita je rizikovým faktorem řady nádorových onemocnění. Na základě výzkumu hodnotícího dopad BMI (vysoké BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ vs. nízké BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$), kdy bylo hodnoceno celkové přežití (overall survival – OS) a výsledky léčby u cílené terapie pro metastatický karcinom ledviny, bylo zjištěno, že by však mohla být i faktorem dobré prognózy právě u tohoto onemocnění. Do analýzy bylo zařazeno 1 975 pacientů z databáze International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) a externí validace byla provedena u 4 657 pacientů. Medián OS byl u pacientů z IMDC 25,6 měsíce (95% CI 23,2–28,6) u pacientů s vysokým BMI proti 17,1 měsíce (95% CI 15,5–18,5) u pacientů s nízkým BMI (hazard ratio – HR 0,84; 95% CI 0,73–0,95). U validační kohorty bylo vysoké BMI spojeno s mediánem OS 23,4 měsíce (95% CI 21,9–25,3 měsíce) vs. 14,5 měsíce (95% CI 13,8–15,9 měsíce). Dále byl testován profil genové exprese zaměřený na metabolismus mastných kyselin a imunohistochemické vyšetření syntázy mastných kyselin (FASN). Genová exprese FASN inverzně korelovala s BMI ($p = 0,034$) a OS bylo delší u skupiny s nižší expresí FASN (medián 36,8 vs. 15,0 měsíce; $p = 0,002$). FASN imunohistochemická pozitivita byla častěji detekována u IMDC vysoce (48 %) a středně (34 %) rizikové skupiny než u skupiny nízkého rizika (17 %; $p \text{ trend} = 0,015$). Závěrem autoři uvádějí, že vysoké BMI je prognostický faktor delšího OS i přežití bez progresu u pacientů s metastatickým karcinomem ledviny. Jistou roli zde pravděpodobně hraje i signální dráha FASN.

HSD3B1 and Resistance to Androgen-deprivation Therapy in Prostate Cancer: a Retrospective, Multicohort Study

Hearn JW, AbuAli G, Reichard CA et al.

Lancet Oncol 2016. pii: S1470-2045(16)30227-3. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30227-3. PubMed PMID: 27575027.



Mutace HSD3B1 (1245A> C) genu je spojena s kastročtě rezistentním karcinomem prostaty, protože kóduje alteraci 3β -hydroxysteroid dehydrogenázy, enzymu, který zvyšuje syntézu dihydrotestosteronu z nepohlavních prekurzorů. Ti muži, kteří zdědí HSD3B1 (1245C) alelu, by mohli vykazovat rezistenci vůči androgen deprivační terapii (ADT). V multikohortové studii, pro kterou byla využita data z registrů pacientů z Cleveland Clinic a Mayo Clinic s karcinomem prostaty a léčených ADT po prostatektomii, byl vyšetřen HSD3B1 genotyp a korelován s klinickými údaji. Zařazeno bylo celkem 443 pacientů, medián přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) byl nižší v závislosti na počtu variantních alel: 6,6 roku (95% CI 3,8–nedosaženo) u mužů s ho-

mozygotním wild-type genotypem, 4,1 roku (3,0–5,5) u mužů s heterozygotním variantním genotypem a 2,5 roku u mužů s homozygotním variantním genotypem ($p = 0,011$). Dědičnost dvou kopií variantní alely byla prediktorem nižšího PFS (hazard ratio – HR 2,4; 95% CI 1,1–5,3; $p = 0,029$), stejně jako dědičnost jedné kopie variantní alely (HR 1,7; 95% CI 1,0–2,9; $p = 0,041$). Dědičnost *HSD3B1* (1245C) alely, která zvyšuje syntézu dihydrotestosteronu, je spojena s rezistencí karcinomu prostaty k ADT. *HSD3B1* by proto mohl být potenciálně silný genetický biomarker schopný rozlišit muže, kteří jsou kandidáty příznivého ovlivnění nemoci pomocí ADT, od těch, u kterých je onemocnění agresivnější a kde lze očekávat brzkou eskalaci terapie.

70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-stage Breast Cancer

Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J et al.

N Engl J Med 2016; 375(8): 717–729. doi: 10.1056/NEJMoa1602253. PubMed PMID: 27557300.

http://www.medscape.com/viewarticle/867988#vp_3



Dopadem predikce klinického výsledku prostřednictvím genomického testu Mammprint u pacientek s karcinomem prsu se zabývala recentně publikovaná studie MINDACT (Microarray in Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy). Mammprint je 70genový genomický test, který dle této analýzy zlepšuje predikci klinického výsledku u pacientek s časným karcinomem prsu. Do randomizované studie fáze III bylo zařazeno 6 693 pacientek s časným karcinomem prsu. U 1 550 žen (23,2 %) bylo zjištěno vysoké klinické a současně nízké genomické riziko. V 5letém intervalu bylo přežití bez vzdálených metastáz 94,7 % (95% CI 92,5–96,2) z těch žen, které nebyly léčeny chemoterapií. Rozdíl mezi přežitím těchto pacientek a těch, které chemoterapií léčeny byly, byl 1,5 %. Mezi ženami s časným karcinomem prsu, které byly ve vysokém klinickém riziku a nízkém genomickém riziku recidivy, vede nepodání chemoterapie na bázi 70genového testu Mammprint k 5letému přežití bez vzdálených metastáz, které je o 1,5 % nižší než s chemoterapií. Na základě těchto informací kolem 46 % žen s časným karcinomem prsu ve vysokém klinickém riziku recidivy nemusí adjuvantní chemoterapii absolvovat. Profesorka Piccart, jedna z autorů studie, uvedla, že náklady studie MINDACT dosáhly téměř 45 milionů euro, z toho 7 milionů euro pocházelo z grantů Evropské unie a zbytek z grantů z různých nadací a z farmaceutického průmyslu.

Survival Analyses of Patients with Metastatic Renal Cancer Treated with Targeted Therapy with or without Cytoreductive Nephrectomy: a National Cancer Data Base Study

Hanna N, Sun M, Meyer CP et al.

J Clin Oncol 2016; 34(27): 3267–3275. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7931. PubMed PMID: 27325852.



Význam cytoredukční nefrektomie (CN) v případě podávání cílené terapie u metastatického karcinomu ledviny byl dosud nejasný. Autoři následující studie si dali za cíl zhodnotit dopad provedení CN na celkové přežití (overall survival – OS) těchto nemocných ve srovnání s pacienty, kteří CN nepodstoupili a byli současně léčeni cílenou terapií. Do analýzy byli zařazeni nemocní léčení cílenou terapií mezi lety 2006 a 2013. Celkem se jednalo o 15 390 pacientů, z nichž 5 374 (35 %) CN podstoupilo. Medián OS pacientů po CN byl 17,1 měsíce (95% CI 16,3–18,0 měsíce) proti 7,7 měsíce (95% CI 7,4–7,9 měsíce; $p < 0,001$) u těch, kteří CN nepodstoupili. Benefit v přežití byl u pacientů po CN +0,7 a +3,6 měsíce u nemocných přežívajících ≤ 6 a ≤ 24 měsíců. CN v kombinaci s cílenou léčbou u pacientů s metastatickým renálním karcinomem podle autorů prodlužuje OS.

Články vybrala a komentovala

MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 20. 9. 2016 ve FN v Motole v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Sentinel Lymph Node in Thin and Thick Melanoma

Roncati L.^{1,2}, Pisciolli F.¹, Pusioli T.¹

¹ Provincial Health Care Services, Institute of Pathology, Santa Maria del Carmine Hospital, Rovereto, Italy

² Department of Diagnostic and Clinical Medicine and of Public Health, Section of Pathology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

The recommendation for sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a controversial problem in the management of cutaneous malignant melanoma (CMM). Rovere et al. performed a study with the objective to assess the epidemiologic profile of patients with CMM, who underwent SLNB in Blumenau-Santa Caterina region in Brazil [1]. According to *ESMO Clinical Practice Guidelines* for diagnosis, treatment and follow-up of CMM, the authors wrote that SLNB is recommended for CMM with thickness > 1 mm. Rovere et al. concluded that Breslow thickness, ulceration, nodular

subtype, Clark's level IV are associated with SLNB status [1]. We believe that recommendations for SLNB should reflect the biological concept of CMM evolution. The histogenetic theory considers two steps of CMM progression – the radial growth phase (RGP) and vertical growth phase (VGP), with the exception of nodular CMM lacking RGP [2–4]. Two sub-categories of RGP are recognized – the intra-epidermal RGP (*in situ* melanoma) and the micro-invasive RGP. The former is characterized by proliferation of malignant, transformed melanocytes



Dr. Luca Roncati, MD, PhD

Department of Diagnostic and Clinical Medicine and of Public Health
Section of Pathology
University of Modena and Reggio Emilia
Policlinico Hospital
I-41124 Modena (MO)
Italy
e-mail: emailmedical@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 26. 9. 2016

Tab. 1. The malignant melanocytic lesions of the skin can be subdivided, according to the Breslow thickness, in thin melanoma (≤ 1 mm) or thick melanoma (> 1 mm).

The intra-epidermal radial growth phase and the micro-invasive radial growth phase without regression of thin melanoma are devoid of tumorigenic potential, while the micro-invasive radial growth phase with regression is burdened by an uncertain metastatic potential (at diagnosis). The early invasive vertical growth phase of thin melanoma and the subcategories of invasive vertical growth phase of thick melanoma show all tumorigenic potential, directly correlated to the depth of invasion and mitogenicity (pTis, pT1, pT2, pT3, pT4 and a/b specifications are adapted from the AJCC staging system).

Thin melanoma Breslow thickness ≤ 1 mm	Thick melanoma Breslow thickness > 1 mm
intra-epidermal radial growth phase (<i>in situ</i> , pTis)	invasive vertical growth phase > 1 mm ≤ 2 mm (pT2)
micro-invasive radial growth phase without regression (pT1)	invasive vertical growth phase > 2 mm ≤ 3 mm (pT3)
micro-invasive radial growth phase with regression (pT1)	invasive vertical growth phase > 3 mm ≤ 4 mm (pT3)
early (≤ 1 mm) invasive vertical growth phase (pT1)	invasive vertical growth phase > 4 mm (pT4)

a and b specifications are assigned based on ulceration and number of mitoses for mm²
a – without ulceration and mitoses $< 1/\text{mm}^2$
b – with ulceration or mitoses $\geq 1/\text{mm}^2$

above the basement membrane (Clark's level I), with pagetoid or lentiginous morphologic pattern. The latter shows invasion into the papillary dermis (Clark's level II or III), with presence of single cells or small nests, in absence of tumor nodule or papule. The dermal nests are invariably smaller than the junctional ones, while the cytological appearance of the junctional and dermal component is overlapping. The absence of dermal mitoses is an absolute criterion; in fact, micro-invasive RGP lacks metastatic potential [2–4]. However, according to our observations, metastases may be found in 1–2% of micro-invasive RGPs, when they are associated with significant regression ($> 75\%$; > 0.75 mm in depth). Therefore, it is likely that this regression may incorporate melanoma cells able to metastasize, with metastases prior the occurrence of regression [5]. VGP designates the point at which CMM becomes biologically capable of producing metastatic events. The tumor infiltrates as nodules of malignant melanocytes, filling the superficial papillary dermis with tendency for deep

invasion into reticular dermis (Clark's level IV) and subcutaneous tissue (Clark's level V) [2–4]. For definition, VGP includes the properties of 'tumorigenicity' and 'mitogenicity' [2–4]. Because of the increasing frequency of thin melanomas, there is a great need to develop more refined predictors of SLNB. Today, the scientific community is focusing on the clinical significance of different histological subtypes of thin melanoma [6]. In fact, there is a subset of patients affected by thin melanoma, who develop nodal or distant metastases with worse prognosis [7]. From our experience, as reported in Tab. 1, thin melanoma can be categorized in the following four histological subtypes: I. the intra-epidermal RGP; II. the non-tumorigenic micro-invasive RGP without

regression; III. the micro-invasive RGP with regression of uncertain tumorigenic potential; IV. the tumorigenic early invasive VGP [8]. In micro-invasive RGP with regression and in all cases of VGP, including the early invasive VGP of thin (≤ 1 mm) melanoma (pT1) and the invasive VGP of thick (> 1 mm) melanoma (pT2, pT3, pT4), the SNLB should be performed, independently from other risk factors, because the tumor has the potential to metastasize.

References

1. Rovere RK, Silva de Lima A, DeMarchi V et al. Sentinel lymph node in melanoma – a study conducted in the south of Brazil. *Klin Onkol* 2016; 29(4): 274–278. doi: 10.14735/amko2016274.
2. Pusioli T, Piscioli F, Speziali L et al. Clinical Features, dermoscopic patterns, and histological diagnostic model for melanocytic tumors of uncertain malignant potential

(MELTUMP). *Acta Dermatovenerol Croat* 2015; 23(3): 185–194.

3. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Diagnostic approach to melanocytic lesion of unknown malignant potential. *Melanoma Res* 2016; 26(1): 91–92. doi: 10.1097/CMR.0000000000000215.

4. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Diagnostic disputes regarding atypical melanocytic lesions can be solved by using the term MELTUMP. *Türk Patoloji Derg* 2016; 32(1): 63–64. doi: 10.5146/tjpath.2015.01330.

5. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Histopathological determination of thin melanomas at risk for metastasis. *Melanoma Res*. In press 2016. doi: 10.1097/CMR.0000000000000288.

6. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Nowadays a histological subtyping of thin melanoma is demanded for a proper patient management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. In press 2016. pii: S1748-6815(16)30236-4. doi: 10.1016/j.bjps.2016.08.026.

7. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Choosing wisely the patients affected by thin melanoma to be submitted for sentinel lymph node biopsy. *J Am Acad Dermatol*. In press 2016.

8. Piscioli F, Pusioli T, Roncati L. Thin melanoma subtyping fits well with the American Joint Committee on Cancer staging system. *Melanoma Res*. In press 2016. doi: 10.1097/CMR.0000000000000301.

INFORMACE Z ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Imunologická sekce ČOS

Na jaře 2016 se uskutečnily volby do výboru Imunologické sekce České onkologické společnosti (ČOS). Do výboru byli zvoleni prim. MUDr. Ivana Krajsová, MBA (Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze), doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. (Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha), prof. MUDr. Pavel Dundr, Ph.D. (Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze), prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D. (Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové), prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D. (Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc), MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D. (Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno), prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. (Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze), PharmDr. Irena Netíková, Ph.D. (Oddělení klinické farmakologie a farmacie, 1. LF UK a VFN

v Praze) a MUDr. Eugen Kubala (Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové).

Jménem členů nového výboru bych rád poděkoval členům minulého výboru, zejména prof. RNDr. Blance Říhové, DrSc. (Mikrobiologický ústav AV ČR, Praha), doc. MUDr. Bohuslavu Konopáskovi, CSc. (Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze) a doc. MUDr. Evě Zavadové, CSc. (Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze) za to, že iniciovali vznik Imunologické sekce, vytvořili její agendu a úspěšně ji naplňovali. Za poslední rok a půl existence Imunologická sekce zorganizovala řadu edukačních seminářů v rámci postgraduálního vzdělávání, vydala zvláštní číslo časopisu *Klinická onkologie* a monografii *Onkologická imunologie*, ale hlavně rozvíjela živé projekty, především v oblasti biomarkerů, jako

např. Immunoscore. Díky aktivní činnosti předchozího výboru patří Imunologická sekce v rámci ČOS k těm nejaktivnějším.

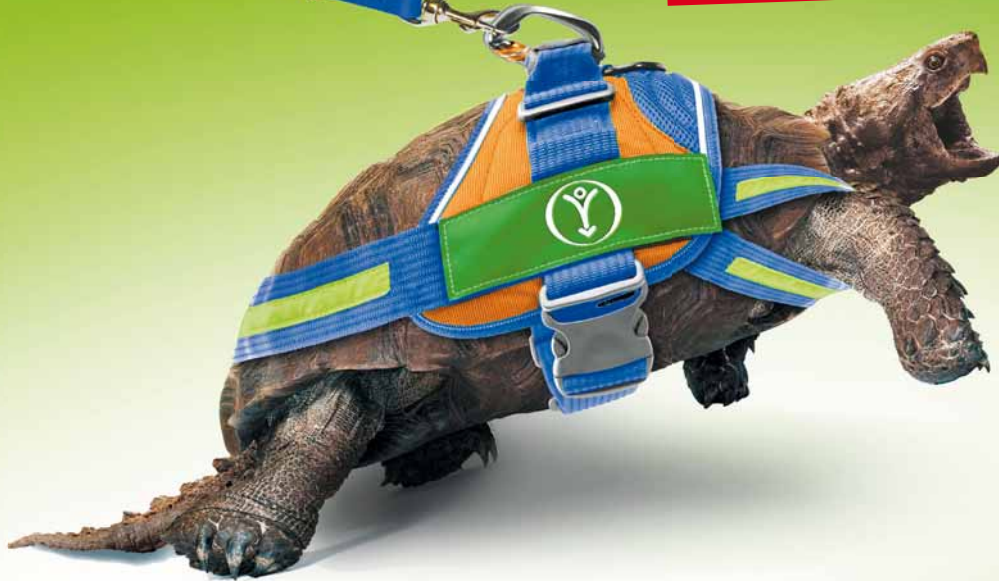
V naší další činnosti budeme na tyto aktivity navazovat. Příchod nových imunologických léků do každodenní klinické praxe přináší nové problémy a výzvy. Zatímco o účinnosti nových imunologických léků není již nutné nikoho přesvědčovat, zvládání jejich nežádoucích účinků a otázky zavádění pozitivních a negativních prediktivních markerů pro výběr pacientů si určitě budou vyžadovat hodně přemýšlení a práce. Právě v optimalizaci využití nových metod imunoterapie k prospěchu nemocných vidím prioritu pro nový výbor.

*doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
předseda Imunologické sekce ČOS*

Somatuline® Autogel® 120 mg

DRŽTE PROGRESI NA UZDĚ

PRVNÍ A JEDINÝ SSA*
SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ NET**
PANKREATU A STŘEDNÍHO STŘEVA



Somatuline® Autogel® 120 mg je **nově indikován** k léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 do 10 %) **středního střeva, pankreatu** nebo **s neznámou lokalizací**, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.¹

* Somatostatinový analog; ** neuroendokrinních tumorů

1. Somatuline® Autogel® SPC. Datum poslední revize textu: 27. 2. 2015

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Somatuline Autogel 60mg, 90mg, 120mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60mg, 90mg, 120mg (jako lanreotid acetat). Každá předplněná stříkačka obsahuje supersycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246mg baze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegálií, kde hladiny GH a/nebo IGF-1 zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii a u pacientů, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Úleva od příznaků spojených s akromegálií. Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory. ***Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Dávkování a způsob podání:** 60mg, 90mg nebo 120mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do hýždí. U pacientů léčených pro akromegálii nebo symptomy související s neuroendokrinními tumory, může být podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samoinjekce by měla být injekce podána do horní zevní části stehna. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Pacienti by měli být pravidelně sledováni. Podle farmakologické studie u zvířat a u lidí může způsobit přechodnou inhibici sekrece inzulinu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegaličtých pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsní frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornost je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. **Interakce:** Souběžné podání injekce lanreotidu s cyclosporinem může snížit hladinu cyclosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyclosporinu v krvi monitorovat. **Farmakodynamické vlastnosti:** *Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s přípravkem Somatuline Autogel byla provedena u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu. Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6% pacientů), středním střevě (35,8%), zadním střevě (6,9%) nebo jiné/neznámé primární lokalizace (12,7%). Primárním cílem bylo přežít bez progresse (PFS) měřeno buď jako doba do progresse dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálně hodnoceného radiologického hodnocení progresse. **Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progresse** (medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců; $p < 0,001$ podle stratifikovaného log-rank testu; **poměrem rizik progresse nebo úmrtí 0,47** s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30–0,73. **Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresse nebo úmrtí** byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálož tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počáteční Ki67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegaličtým pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zatímco počet pacientů, kteří dosáhli požadovaných hodnot, nedosáhl statistické významnosti, u 56/89 pacientů (63%–95% CI: 52%–73%) bylo v týdnu 48 pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru o $\geq 20\%$. Zmenšení o méně než 20% bylo získáno u 24/89 pacientů (27%) a zvětšení objemu tumoru bylo pozorováno u 9/89 pacientů (10%). V týdnu 48 bylo průměrné procentuální zmenšení objemu tumoru 26,8%. Při počátečním vyšetření byly hladiny růstového hormonu $\leq 2,5 \mu\text{g/l}$ u 13 (14,4%) pacientů a hladiny IGF-1 byly v normálním rozsahu u 1 (1,1%) pacienta. V týdnu 48 byly hladiny růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ u 77,8% pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50%. Normalizované hladiny IGF-1 se současnou hladinou růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ byly pozorovány u 43,5% pacientů. Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od symptomů akromegalie jako je bolest hlavy (38,7%), únava (56,5%), nadměrné pocení (66,1%), artralgie (59,7%) a otoky měkkých tkání (66,1%). Snížení objemu tumoru stejně jako hladin růstového hormonu a IGF-1 bylo pozorováno od 12. až do 48. týdne. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: průjem, řídká stolice, bolest břicha, cholelitiáza. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2°C–8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nemrazit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Registrační číslo:** 56/002/03-C, 56/003/03-C, 56/004/03-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 8. 1. 2003/23. 9. 2009. **Datum poslední revize textu:** 27. 2. 2015.

*Prosím, všimněte si změny textu SPC.

Ke dni tisku je síla 120mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), síla 60mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

Onkologie v obrazech

Melanom plosky nohy

Fait V., Zapletal O.

Oddělení chirurgické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Melanom plosky nohy je jednou z forem akrolentiginózního melanomu. Kromě relativně nepříznivé prognózy je ne-

smírně problematický i pro chirurgické řešení. Podstatou problému je to, že ploska nohy nese celou váhu těla a tedy



Obr. 1. Stav před odstraněním.



doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
Oddělení chirurgické onkologie
Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: inbox@vukfait.com

Obdrženo/Submitted: 29. 9. 2016

jakýkoli zásah v této ploše je problematický jak funkčně, tak z hlediska samotného hojení. V literatuře je popsána řada způsobů řešení defektů na plosce nohy, což jen zdůrazňuje obtížnost řešení.



Obr. 2. Vygranulovaná plocha po využití vakuového systému.



Obr. 3. Přiložené Reverdinovy štěpy.



Obr. 4. Vakuový systém po přiložení štěpů.



Obr. 5. Přihojené a rozrůstající se štěpy po dvou měsících.

Vzhledem k anatomickému uspořádání plosky je většina snah o okamžité řešení odsouzeno k neúspěchu a jedním z nejúspěšnějších řešení je ponechání defektu ke granulaci s následným zaštepováním. V současné době je možno toto

řešení podpořit a urychlit systémem vakuového hojení.

Na obrázcích je případ 79leté pacientky s rozsáhlým melanomem na plantě (obr. 1), který byl odstraněn. Po aplikaci vakuového systému dochází k do-

statečné granulaci (obr. 2), která umožňuje sekundární zaštepování drobnými štěpy (dle Reverdina) a následně dochází k postupnému zhojení (obr. 3 a 4), po čtyřech měsících je zhojení zcela kompletní (obr. 5).

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. Martin Klabusay, Ph.D.

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwietka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
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. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapest
prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. Jan Klasterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava

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 2016

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 2016 činí 540 Kč (22 eur).

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

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

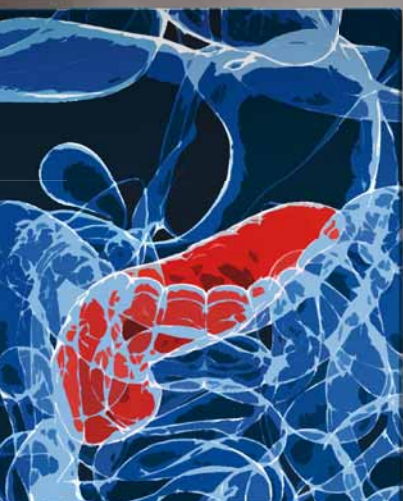
Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz

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. 10. 2016.

AFINITOR prokázal účinnost v léčbě pacientů s 3 hlavními typy NET: pokročilý, progredující pNET a NOVĚ pokročilý, progredující nefunkční gastrointestinální a plicní NET¹



VYZKOUŠEJTE NOVOU MOŽNOST KONTROLY TUMORU

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 inhibitorom aromatáz. Léčba neresekovatelného nebo metastazujícího, 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. *Afinitor je indikován i k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře diferencovaných (stupeň 1 nebo stupeň 2) nefunkčních gastrointestinálních nebo plicních neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění.

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 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 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 bakteriální, systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivity virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a mateřidlo. 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, 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, třešalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo Pgp. Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby 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 únavy.

***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgeuzie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únava, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hemoragie, hypertenze, kašel, dušnost, zvracení, 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, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin. *Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.

Podmínky uchovávání: Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, chraňte 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 posledního revidování textu SPC:** 26.5.2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie.

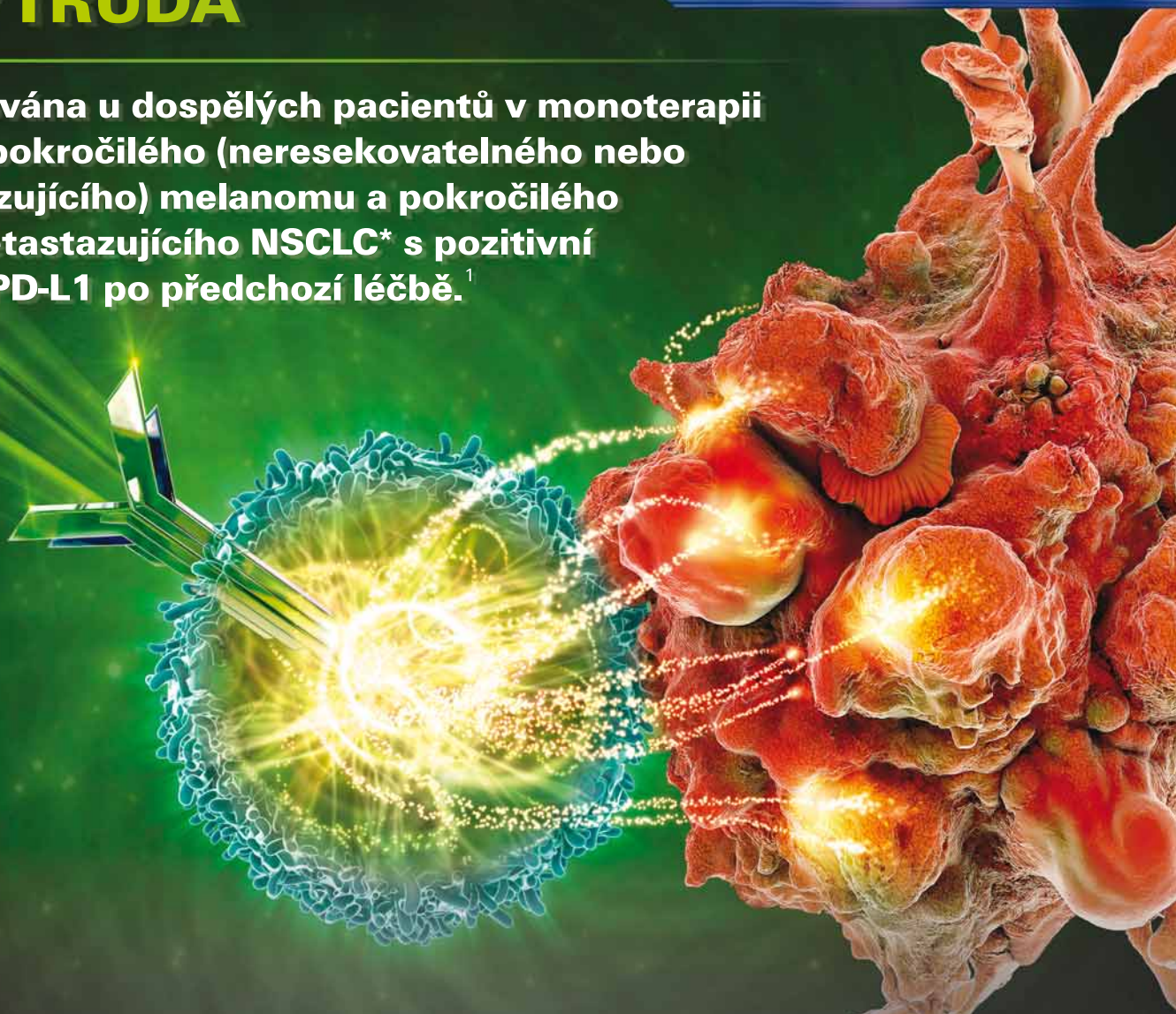
Přípravek je pouze na lékařský předpis a v indikacích pokročilý karcinom prsu, pokročilý renální karcinom a metastazující pankreatický neuroendokrinní tumor je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úhrada pro indikaci metastazujícího gastrointestinálního nebo plicního neuroendokrinního tumoru dosud nebyla stanovena.

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

Použitá literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Afinitor, Novartis, 05/2016

KEYTRUDA

je indikována u dospělých pacientů v monoterapii k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu a pokročilého nebo metastazujícího NSCLC* s pozitivní expresí PD-L1 po předchozí léčbě.¹



Zkrácená informace o léčivém přípravku. KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** *Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Přípravek KEYTRUDA je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, být rovněž léčeni terapií schválenou při těchto mutacích. *** Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA je 2 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Přípravek nesmí být podán jako nitrožilní bolus nebo bolusová injekce. Léčba probíhá do progresse nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresse nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progresse nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** Pacienti s NSCLC musí být při léčbě vybráni na základě exprese PD-L1 nádorovými buňkami potvrzené validovaným testem. *** Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky:** Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony; pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den; pokud se toxicita související s léčbou během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nesníží na stupeň 0 – 1; pokud se podruhé objeví jakákoli příhoda závažnosti stupně ≥ 3 ; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2; kolitidě stupně 4; nefritidě stupně ≥ 3 s kreatininem ≥ 3 násobek ULN; hepatitidě stupně ≥ 3 s AST nebo ALT > 5 násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN; v případě jatrních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby pak v případě, že AST nebo ALT stoupne o $\geq 50\%$ a trvá ≥ 1 týden; reakcí spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 – 1): při pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě stupně 2 s kreatininem $> 1,5$ až ≤ 3 násobek ULN; symptomatické hypofyzitidě; diabetu typu 1 s hyperglykemií stupně ≥ 3 nebo spojeného s ketoacidózou; hypertyreóze stupně ≥ 3 ; hepatitidě stupně 2 s AST nebo ALT > 3 až 5 násobek ULN nebo celkový bilirubin $> 1,5$ až 3 násobek ULN. Přípravek má být znovu nasazen po 12 týdnech po poslední dávce, pokud nežádoucí účinek zůstává na stupni ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté ($\geq 1/10$): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, artralgie, únava. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): anémie, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závratě, dysgeuzie, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, těžké kožní reakce, vitiligo, akneiformní dermatitida, suchá kůže, erytém, ekzém, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, edém, astenie, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená AST, ALT, ALP, zvýšený kreatinin, reakce spojené s infuzí. Pro podrobnější informace viz SPC přípravku. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce (2°C – 8°C). Rekonstituovaný roztok má být použit okamžitě, maximálně však do 24 hodin od naředění. Až 6 hodin z tohoto 24 hodinového limitu je možné přípravek uchovávat při pokojové teplotě ($\leq 25^\circ\text{C}$). **Balení:** 15ml injekční lahvička a 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 18.8.2016. **Způsob vydeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Úhrada zatím nebyla stanovena.

Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

▽ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti.
Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.