

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

## Z obsahu:

Best of ASCO® Czech Republic 2011 –  
první oficiální konference ASCO v České republice 10. 9. 2011

Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů

Bazocelulární karcinóm kože – biologické správanie nádoru a prehľad najvýznamnejších  
molekulových ukazovateľov progresie ochorenia v praxi patológa





## VOTRIENT:

### Významně oddaluje progresi pokročilého karcinomu ledviny<sup>1</sup>

**VOTRIENT je nový, účinný a selektivní tyrozinkinázový inhibitor pro léčbu první linie pacientů s pokročilým karcinomem ledvin<sup>1,2</sup>**

- 🌀 **Významné zlepšení v PFS ve srovnání s placebem u:**
  - 🌀 **Dříve neléčených pacientů: 11,1 měsíce vs. 2,8 měsíce<sup>1</sup>**
  - 🌀 **Pacientů předléčených cytokiny: 7,4 měsíce vs. 4,2 měsíce<sup>1</sup>**
  - 🌀 **Celkové populace ve studii: 9,2 měsíce vs. 4,2 měsíce<sup>1</sup>**
- 🌀 **Dobrá tolerance**
  - 🌀 **Většina nežádoucích příhod stupně 1/2<sup>1</sup>**
  - 🌀 **Stomatitida/mukozitida, syndrom ruka-noha stupně 3/4 < 1 %<sup>1</sup>**
- 🌀 **Zachovává kvalitu života<sup>1</sup>**

#### ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA:** Votrient 200 nebo 400 mg potahované tablety.  
**SLOŽENÍ:** Pazopanibum 200 mg. **INDIKACE:** Přípravek Votrient je určen k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny (renal cell carcinoma, RCC) a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilé onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pazopanibu je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. Dávka pazopanibu by neměla překročit 800 mg. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je třeba věnovat zvýšenou pozornost. Podávání pazopanibu pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí má být prováděno s opatrností a za pečlivého monitorování. U pacientů s mírnou poruchou jaterních funkcí jsou k dispozici pouze nedostatečné údaje viz SPC. U pacientů se středně těžkou poruchou jaterních funkcí je doporučena snížená dávka 200 mg pazopanibu jednou denně viz SPC. Pazopanib je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Podávání osobám mladším 18 let se nedoporučuje. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Při užívání pazopanibu byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). Bezpečnost a farmakokinetika pazopanibu nebyla zařím u pacientů s preexistující poruchou jaterních funkcí plně stanovena. V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolovaně bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. **INTERAKCE:** Vzhledem k možnému riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. Je třeba zvážit nasazení alternativních souběžně podávaných léčivých přípravků, takových, které mají nulový nebo

minimální potenciál inhibovat CYP3A4, P-gp nebo BCRP. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžnému podávání induktorů CYP3A4. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem je nutné nepít grapefruitový džus. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie myokardu, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace a píštěl, prodloužení QT intervalu a plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení. Uvedené NÚ hlášeny u méně než 1 % léčených pacientů. Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí pravděpodobně související s léčbou pazopanibem zahrnovaly gastrointestinální krvácení, plicní krvácení/hemoptýzu, abnormální jaterní funkce, střední perforaci nebo ischemickou cévní mozkovou příhodu. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně byly: průjem, změna barvy vlasů, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgezie, zvýšení hladiny ALT a AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, bolest hlavy, závrať, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dystonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestazie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténiie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT.

#### FARMAKOLOGICKÉ

**VLASTNOSTI:** Inhibitor tyrozinkinázy, ATC kód: L01XE11, inhibitor na receptorech VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR- $\alpha$  a - $\beta$ , SCF. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se nevyžadují. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/10/628/001-004. **REGISTRACE:** 14. 6. 2010. **REVIZE TEXTU:** 14. 6. 2010. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a není dosud hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o.

SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 1. 2011.

GlaxoSmithKline s.r.o.,  
Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Tel: 222 001 111, fax 222 001 444,  
e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.gsk.cz, www.GSKOncology.com

#### Citace:

1. Sternberg CN, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized Phase III trial, J Clin Oncol 28, 1061-1068  
2. Sonpavde G, et al. Pazopanib, a potent orally administered small-molecule multitargeted tyrosine kinase inhibitor for renal cell carcinoma, Expert Opin. Investig. Drugs (2008) 17 (2): 253-261

  
**Votrient<sup>®</sup>**  
pazopanib  
**Stojí za to žít**

## Vážení čtenáři,

uběhl další rok a při příležitosti prvního čísla nového (24.) ročníku časopisu *Klinická onkologie* bychom rádi provedli malou rekapitulaci předchozího ročníku, významných událostí z loňského roku a realizovaných i připravovaných aktivit.

Od získání nové grafické podoby a zařazení časopisu do renomované světové bibliografické databáze MEDLINE/PubMed patří časopis k nejčtenějším a nejoblíbenějším odborným časopisům mezi českými a slovenskými onkology a radioterapeuty, což dokládají nejenom naše vlastní průzkumy, ale především i významný nárůst počtu příspěvků, které do redakce přicházejí. Přestože se zvýšil i počet odmítnutých příspěvků, publikovali jsme nakonec o 33 % více prací než v roce 2009. **V roce 2010 vyšlo celkem 76 publikací a časopis měl celkový rozsah 456 stran. Pro srovnání, v roce 2009 se jednalo o 57 publikací a 302 stran.** Vyšší počet zveřejněných prací přitom neznamenal jejich obecně horší kvalitu, ba naopak. To dokazuje i **stále se zvyšující index SNIP** (Source Normalized Impact per Paper) v **bibliografické databázi Scopus** a zvýšený zájem autorů publikovat v *Klinické onkologii* práce v anglickém jazyce (7 v roce 2010).

Kvalita se neudrží snadno, stojí mnoho práce a finančních prostředků, a proto **velmi děkujeme všem našim sponzorům** za poskytnuté finanční prostředky, **zejména pak společnosti ROCHE, která je „generálním sponzorem“ časopisu již od roku 2009.** Existence generálního sponzorství je pro časopis naprosto esenciální, obzvláště v době ekonomické krize, kdy řada farmaceutických společností podmiňuje příležitostnou reklamu v časopise i současným zveřejněním „odborných článků“, které se nějakým způsobem dotýkají jejich léčiv. Takový postup je však v přímém rozporu s etikou a mezinárodními pravidly pro publikování v biomedicínských časopisech (ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers) a tato pravidla náš časopis rozhodně hodlá dodržovat.

Časopis *Klinická onkologie* požádal v srpnu 2010 o zařazení do bibliografické databáze **Web of Science®** společnosti Thomson Reuters, která každoročně přiděluje časopisům evidovaným v této databázi tzv. **IMPACT FACTOR (IF)**. Počátkem letošního roku budeme vyrozuměni o naložení s naší žádostí. V případě přijetí do uvedené databáze bude *Klinická onkologie* již za 2 roky znát výši svého IF. I pokud by se tak nestalo, je hlavní prioritou redakční rady **podpora zvyšování citovanosti publikovaných článků.** Z tohoto důvodu byla redakční rada významně rozšířena, recenzní řízení se u jednotlivých článků zaměřuje na citované zdroje a redakce vypsalá pro rok 2011 **soutěž o „Finanční podporu publikační aktivity autorů.“** Mezi autory tří prací publikovaných v zahraničních časopisech s IF bude rozděleno celkem **30 000 Kč.** Redakce chce tímto způsobem podpořit autory, kteří cítí ve svých publikacích články z časopisu *Klinická onkologie*, a částečně jim kompenzovat náklady, které jim mohou při publikování v zahraničních časopisech vznikat. **Abyste si udělali rychlý přehled o článcích publikovaných v *Klinické onkologii* v roce 2009 a 2010, zařadili jsme na závěr tohoto čísla jejich tematicky členěný seznam. Nejcitovanější bývají zpravidla články popisující a analyzující epidemiologickou situaci nádorových onemocnění v České republice a na Slovensku (viz strana 71–74).**

Z projektů, které vznikly v redakci *Klinické onkologie* v roce 2010 a budou dále pokračovat, chceme připomenout úspěšně zahájenou edici **Nové léky v onkologické praxi**, která bude lékařům a zdravotním pojišťovnám pravidelně přinášet přehled o nových léčivech a jejich indikacích. Pro rok 2011 jsou navíc připravována **2 suplementa** a redakce časopisu se významně zasloužila o příchod nové vzdělávací aktivity do České republiky, a to **konference Best of ASCO Meeting 2011.** Tato konference, jejímž **oficiálním pořadatelem bude ASCO a ČOS ČLS JEP** a mediálním partnerem časopis *Klinická onkologie*, **se bude konat v České republice poprvé, a to v Praze dne 10. září 2011.** Případný výtěžek z akce půjde na podporu dalšího rozvoje časopisu *Klinická onkologie*.

Pevně věříme, že rok 2011 bude úspěšným rokem nejenom pro časopis *Klinická onkologie*, ale i pro všechny jeho čtenáře.

Za redakční radu *Klinické onkologie*

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

1 tableta denně prokazatelně prodlužuje život Vašich nemocných

 **Tarceva**<sup>®</sup>  
erlotinib



Více informací o Tarcevě  
naleznete na

[www.tarceva.cz](http://www.tarceva.cz)

**Tarceva<sup>®</sup> 25 mg potahované tablety, Tarceva<sup>®</sup> 100 mg potahované tablety, Tarceva<sup>®</sup> 150 mg potahované tablety** - Základní informace o přípravcích.

**Účinná látka:** erlotinibum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie **Registrační čísla:** EU/1/05/311/001, EU/1/05/311/002 a EU/1/05/311/003. **Schválená indikace pro použití:** Přípravek Tarceva je indikován v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic se stabilizací nemoci po 4 cyklech standardní chemoterapie první linie s platinou. Přípravek Tarceva je indikován rovněž k léčbě pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. Měly by být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití. Přípravek Tarceva v kombinaci s gemcitabinem je indikován u pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Při předepisování je nutno vzít v úvahu faktory související s delším přežitím. Výhoda delšího přežití nebyla prokázána u nemocných s lokálně pokročilým onemocněním. Pokud se u nemocných s karcinomem pankreatu do 4-8 týdnů neobjeví vyrážka, je nutno znovu zvážit další léčbu. **Kontraindikace:** Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. **Zvláštní upozornění:** Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Je třeba se vyvarovat současných léčebných látek tohoto typu. Podle výsledků populační farmakokinetické studie by pacienti, kteří užívají přípravek Tarceva a současně kouří, měli přerušit kouření během terapie, neboť by mohlo dojít ke snížení plazmatických koncentrací erlotinibu. Při akutním výskytu nových a/nebo progresivních nevyšvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu. Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního) jako následek těžké dehydratace, především u pacientů současně léčených chemoterapií. **Klinicky významné interakce:** Při kombinování erlotinibu se substráty CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, erytromycin, klaritromycin) je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Pokud je tato kombinace nezbytná, měla by být prováděna důkladná klinická kontrola. V případě nutnosti je možné dávku erlotinibu snížit, zejména pokud dochází k projevům toxicity. Silné induktory aktivity CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, barbituráty, přípravky obsahující těžkou tečkovanou) zvyšují metabolismus erlotinibu a významně snižují koncentraci erlotinibu v plazmě. Při kombinování těchto léčiv s erlotinibem je třeba postupovat se zvýšenou opatrností. Měla by být zvážena alternativní léčba bez použití silných induktorů aktivity CYP3A4. U pacientů užívajících warfarin nebo jiné kumarinové deriváty by měly být pravidelně kontrolovány změny protrombinového času nebo INR. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly vyrážka a průjem, u většiny nemocných stupně 1/2 bez nutnosti lékařské intervence. Snižování dávky bylo třeba provést kvůli vyrážce u 6% a kvůli průjmu u 1% pacientů. Další nežádoucí účinky: krvácení do zažívacího traktu, abnormální funkční jaterní testy, keratitida. **Dávkování a způsob podávání:** Doporučená denní dávka přípravku Tarceva užitá nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle je 150 mg při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic a 100 mg kombinací s gemcitabinem při léčbě nádoru pankreatu. Pokud je nutné snížit dávkování, snižuje se dávka postupně po 50 mg. **Dostupná balení přípravku:** Potahované tablety 30 x 150 mg erlotinibu, 30 x 100 mg erlotinibu a 30 x 25 mg erlotinibu. **Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky nejsou vyžadovány. **Datum poslední revize textu:** 19.9.2010 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz [www.SUKL.cz](http://www.SUKL.cz)**

# Obsah | Contents

## PŘEHLEDY | REVIEWS

### **Bazocelulárny karcinóm kože – biologické správanie nádoru a prehľad najvýznamnejších molekulových ukazovateľov progresie ochorenia v praxi patológa** **8**

Basal Cell Carcinoma of the Skin – Biological Behaviour of the Tumor and a Review of the Most Important Molecular Predictors of Disease Progression in Pathological Practice

Bartoš V., Adamicová K., Kullová M., Péc M.

### **Ischemická choroba srdca a hypertenzia ako neskoré následky liečby nádorov testis – prehľad** **18**

Coronary Heart Disease and Hypertension as Late Effects of Testicular Cancer Treatment – a Minireview

Valentová M., Mladosičičová B.

### **Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů** **23**

The Use of PET/CT Fusion in Radiotherapy Treatment Planning of Non-Small-Cell Lung Cancers

Vojtíšek R., Havránek K., Fínek J.

## PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

### **Algoritmus separace plazmatických buněk ze vzorků kostní dřeně** **35**

Plasma Cell Separation Algorithm from Bone Marrow Samples

Burešová I., Kyjovská D., Kovářová L., Moravcová J., Suská R., Perutka T., Čumová J., Hájek R.

### **Antineoplastic Effects of Simvastatin in Experimental Breast Cancer** **41**

Antineoplastické účinky simvastatínu u experimentálnej rakoviny prsníka

Kubatka P., Žihlavníková K., Kajo K., Péc M., Stollárová N., Bojková B., Kassayová M., Orendáš P.

## KAZUISTIKY | CASE REPORTS

### **Oportunní infekce mozku u pacientů po komplexní terapii nádorového onemocnění** **46**

Opportunistic Infections in Patients after Complex Therapy of Cancer

Jančálek R., Novák Z., Chrástina J., Burkoň P., Slaná B., Feitová V.

## STRUČNÉ SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

### **Vulvárna intraepiteliální neoplázia** **50**

Vulvar Intraepithelial Neoplasia

Mikloš P., Babala P., Klačko M., Masák L., Ondruš D.

## AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

**Vývoj nových léčiv u solidních nádorů – změna pohledu na optimální design klinických studií** 54

The Current Development of New Drugs for Solid Tumors – Change of View on the Optimal Design of Clinical Trials  
Demlová R.

**Postavení Avastinu v léčbě karcinomu prsu v Evropě a v USA** 56

Rajnohová H., Nový F.

**V Brně vzniká špičkové centrum pro výzkum nádorových onemocnění díky podpoře z evropských fondů** 57

## ZPRÁVY Z ODBORNÝCH AKCÍ | SYMPOSIUM REPORTS

**XVIII. fórum onkologů – zpráva z jednání v Brně dne 5. 11. 2010** 58

Vyzula R., Dušek L., Prausová J., Abrahámová J., Vorlíček J. jménem Rady registrů ČOS ČLS JEP a jménem sítě Komplexních onkologických center ČR

**Best of ASCO® Czech Republic 2011** 67

## INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

**Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 21. 12. 2010 ve VFN Praha** 68**Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 18. 1. 2011 ve FNB Praha** 70

## RŮZNÉ | VARIOUS

**Tematický seznam publikací vydaných v Klinické onkologii v roce 2009 a 2010** 71



## Annual Meeting '11

Praha, 10. září 2011, Top Hotel Praha Congress Centre

# PŘEDBĚŽNÉ OZNÁMENÍ

## o konání a programu první oficiální konference Best of ASCO v České republice

American Society of Clinical Oncology (ASCO)  
Česká onkologická společnost ČLS JEP

**Oficiální jazyk:** čeština, angličtina

V letošním roce se uskuteční první oficiální Best of ASCO® Czech Republic, na kterém budou prezentovány nejvýznamnější práce z oblasti diagnostiky a léčby nádorových onemocnění a podpůrné péče, které vybere skupina předních odborníků ASCO z přednášek 2011 ASCO Annual Meeting®. Organizační výbor Best of ASCO International® Czech Republic následně z doporučených příspěvků sestaví finální program konference tak, aby zároveň reflektoval potřeby členů České onkologické společnosti ČLS JEP. Předpokládáme, že prezentované práce budou pokrývat nejenom široké spektrum solidních tumorů, ale i vybrané hematologické malignity. Všechny prezentované materiály budou účastníkům dostupné v českém jazyce.

V případě, že bude akce zisková, případný výtěžek půjde na podporu dalšího rozvoje časopisu Klinická onkologie.

### Organizační zabezpečení konference:

Meritis, s.r.o. | Milena Notová  
Obrovského 644 | e-mail: notova@meritis.cz, GSM: +420 736 484 159  
141 00 Praha 4 | Tel.: +420 272 774 064, Fax: +420 272 767 597

Mediálním partnerem konference Best of ASCO® Czech Republic je nakladatelství časopisu Klinická onkologie



### Organizační výbor Best of ASCO® Czech Republic

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc. (předseda organizačního výboru), MUDr. Marek Svoboda, Ph.D. (vědecký sekretář), prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., MUDr. David Feldt, Ph.D., doc. MUDr. Jindřich Finek, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D., prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

**Více informací o Best of ASCO® získáte na internetových stránkách**  
**<http://boa2011.asco.org>**

# Bazocelulárny karcinóm kože – biologické správanie nádoru a prehľad najvýznamnejších molekulových ukazovateľov progresie ochorenia v praxi patológa

## Basal Cell Carcinoma of the Skin – Biological Behaviour of the Tumor and a Review of the Most Important Molecular Predictors of Disease Progression in Pathological Practice

Bartoš V.<sup>1</sup>, Adamicová K.<sup>2</sup>, Kullová M.<sup>3</sup>, Péc M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Oddelenie patologickej anatómie FNŠP v Žiline, Slovenská republika

<sup>2</sup> Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN v Martine, Slovenská republika

<sup>3</sup> Oddelenie dermatovenerológie FNŠP v Žiline, Slovenská republika

<sup>4</sup> Ústav lekárskej biológie Jesseniovej lekárskej fakulty UK v Martine, Slovenská republika

### Súhrn

Bazocelulárny karcinóm kože je v súčasnosti najčastejšou malignitou v ľudskej populácii. V skutočnosti predstavuje rôznorodú skupinu nádorov s variabilným klinicko-morfologickým obrazom. Na základe biologického správania všeobecne rozlišujeme indolentné (superficiálny a nodulárny) a agresívne typy (infiltratívny, mikronodulárny a metatypický) bazocelulárneho karcinómu kože. Vzhľadom na rozdielne biologické charakteristiky uvedených typov je diskutabilné, či predstavujú medzičlánky kontinuálneho spektra karcinogenézy počnúc indolentnými a končiac agresívnymi formami, alebo ide o samostatné vývinové línie. V súčasnej klinickej praxi rastú požiadavky na identifikáciu tých nádorov, ktoré sú prognosticky nepriaznivejšie a ktorých dopad na celkový zdravotný stav chorých je závažnejší. Dnešný rozvoj patológie a molekulárnej medicíny umožňuje v nádorovom tkanive analyzovať rôzne biomarkery, ktoré významne participujú na mechanizmoch malígnej transformácie buniek a ktorých detekcia významne prispieva v predikcii ďalšieho klinického chovania karcinómu. Autori v článku prezentujú základné poznatky o biologickom správaní bazocelulárneho karcinómu kože a prehľad najvýznamnejších biomarkerov, ktoré ovplyvňujú klinický priebeh a progresiu ochorenia a ktoré možno detegovať v rámci rutinného bioptického vyšetrenia tkaniva. V súčasnosti je potrebné naďalej skúmať nové histologické a molekulové parametre, ktoré by mohli mať v budúcnosti aj prognostické využitie v diagnosticko-terapeutickom procese tohto ochorenia.

### Kľúčové slová

bazocelulárny karcinóm – biologické správanie – prognóza – progresia ochorenia

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

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

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

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



**MUDr. Vladimír Bartoš**  
P. Mudroňa 30/16  
036 01 Martin  
Slovenská republika  
e-mail: bartos@jfmed.uniba.sk

Obdrženo/Submitted: 15. 7. 2010

Přijato/Accepted: 6. 10. 2010



## Summary

Basal cell carcinoma of the skin is currently the most frequent malignancy in human population. Basal cell carcinoma represents a heterogeneous group of tumors with a variable clinical and morphological picture. Based on its biological behaviour, we generally differentiate between indolent (superficial and nodular) and aggressive type (infiltrative, micronodular, and metatypical) of basal cell carcinoma. Because of the different biological characteristics of these tumors, it is questionable whether they are a part of a continuous spectrum of carcinogenesis, starting with indolent and ending with aggressive forms, or they represent separate developmental lines. In the current clinical practice, there is an increasing demand for identification of tumors that are prognostically more adverse and their impact on the overall health status of patients is more serious. Recent advances in pathology and molecular medicine allow identification of various biomarkers from tumor tissue that are significantly involved in the mechanisms of malignant cell transformation. Detection of these biomarkers is of great importance in predicting further clinical behaviour of the cancer. The authors of the paper present basic information about biological behaviour of cutaneous basal cell carcinoma and provide an overview of the most important biomarkers that influence the clinical outcome and disease progression and are detectable through a routine biopsy tissue examination. It is now necessary to search for novel histological and molecular parameters that, in the future, could have a prognostic value in diagnostic and therapeutic process of this disorder.

## Key words

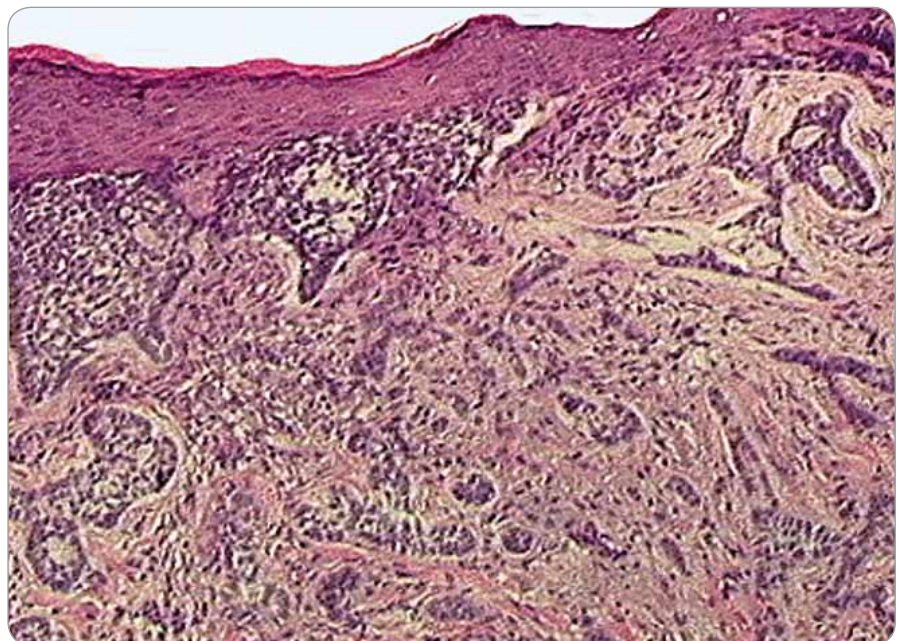
basal cell carcinoma – biological behaviour – prognosis – disease progression

## Úvod

Bazocelulárny karcinóm (basal cell carcinoma – BCC, bazalióm) tvorí takmer 80 % všetkých malígných nádorov kože a v súčasnosti je u ľudí najčastejšie sa vyskytujúcim zhubným onkologickým ochorením [1,2]. V skutočnosti predstavuje rôznorodú skupinu nádorov s variabilným klinicko-morfologickým obrazom. Hoci je jeho typickou črtou klinická indolencia, ktorou sa odlišuje od ostatných malígnií, niektoré typy sú charakteristické agresívnym biologickým správaním s podstatne nepriaznivejšou prognózou. O výraznej štruktúrálnej variabilite tohto karcinómu svedčí aj fakt, že dodnes boli navrhnuté viaceré histologické klasifikácie BCC. Jednotlivé klasifikačné schémy väčšinou vychádzajú z histologického rastového typu nádoru, ktorý má zároveň najväčší biologický význam a je základom koncepcie nízkorizikových a vysokorizikových typov BCC [3]. Na základe klinicko-biologických charakteristík sa všeobecne rozlišujú 2 hlavné skupiny BCC: agresívne a indolentné karcinómy [1,2,4]. **Indolentné (neagresívne) typy** zahrňujú najmä nodulárny a superficiálny BCC, ktoré sa vyskytujú najčastejšie a ktorých terapia a prognóza bývajú vo väčšine prípadov dobré. **Agresívne typy** predstavujú infiltratívne rastúci sklerotizujúci a nesklerotizujúci typ BCC (obr. 1), mikronodulárny BCC a bazoskvamózny (metatypický) karcinóm. Nádory tejto skupiny majú horšiu prognózu v dôsledku invazívneho rastu,

častých recidív po liečbe a čiastočne aj metastatického potenciálu. Zatriedenie superficiálneho typu však zatiaľ nie je celkom ujednotené, nakoľko niektorí autori [5] skôr uprednostňujú jeho zaradenie k vysokorizikovým typom, najmä v súvislosti so subklinickým šírením nádoru a zvýšenou pravdepodobnosťou inkompletnej excízie a následných recidív [3]. Vzhľadom na rozdielne biologické správanie uvedených typov je stále diskutabilné, či predstavujú med-

zičlánky kontinuálneho spektra karcinogenézy počnúc indolentnými a končiac agresívnymi formami, alebo ide o samostatné vývinové línie nádoru. V súčasnej klinickej praxi narastajú požiadavky na identifikáciu tých nádorov, ktoré sú prognosticky nepriaznivejšie a ktorých dopad na celkový zdravotný stav chorých je závažnejší. Pri tomto procese je úloha patológa nezastupiteľná. Hoci je samotná bioptická diagnostika BCC pomerne jednoduchá, histologické vyše-



Obr. 1. Histologický obraz infiltratívneho typu bazocelulárneho karcinómu kože pozostávajúceho z nepravidielných a neostro ohraničených zoskupení nádorových buniek infiltrujúcich dermu aj hlbšie tkanivové štruktúry (H&E, zväčšenie 100x).

**Tab. 1. Zjednodušený prehľad najdôležitejších biologických markerov, ktoré majú, alebo potenciálne môžu mať v rámci histologického vyšetrenia prognostickú hodnotu pri predikcii ďalšieho biologického správania karcinómu.**

Biologický marker	Fyziologická funkcia	Negatívny prognostický znak
laminíny	rast, migrácia, diferenciácia, proliferácia, motilita buniek	↓ expresia v BM aj v nádorových [18] bunkách
stromelyzíny	proteolytická aktivita ECM	↑ expresia v stróme [20,21]
kolagenáza IV	proteolytická aktivita ECM	↑ expresia v stróme [16]
syndecan-1	interakcie buniek s ECM, procesy bunkovej signalizácie	↓ expresia v nádorových bunkách [22] ↑ expresia v stróme
hyaluronany	interakcie buniek a ECM, proliferácia a migrácia buniek	zatiaľ nejasný prognostický [23] znak
E-cadherín	adhezívne vlastnosti	↓ expresia v nádorových bunkách [25]
α- a β-integríny	adhezívne vlastnosti, procesy bunkovej signalizácie	zatiaľ nejasný prognostický [26] znak
β-catenin	adhezívne vlastnosti	zatiaľ nejasný prognostický [27] znak
hladkosvalový aktín	kontraktilné vlastnosti, ovplyvňovanie motility buniek	↑ expresia v nádorových [28,29] bunkách aj v stróme
calponín	kontraktilné vlastnosti, ovplyvňovanie motility buniek	zatiaľ nejasný prognostický [30,31] znak
Ki-67 antigén PCNA	markery bunkovej proliferácie a syntézy jadrovej DNA	zatiaľ nejasný prognostický [33,34,38] znak
proteín p53	kontrola bunkového cyklu, tumor supresorické účinky	↑ expresia v nádorových [43,48,49] bunkách
proteín <i>bcl-2</i>	ovplyvňovanie apoptózy buniek (antiapoptotické vlastnosti)	↓ expresia v nádorových [4,43] bunkách

ECM – extracelulárna matrix, BM – bazálna membrána, PCNA – proliferačný bunkový jadrový antigén

trenie poskytuje okrem diagnózy a typizácie nádoru aj mnohé prognosticky významné morfológické ukazovatele.

S kontinuálnym rozvojom medicínskych postupov sa v posledných desaťročiach analyzujú rôzne biomarkery, z ktorých

mnohé majú v rámci bioptického vyšetrenia nádoru významnú prediktívnu hodnotu a zároveň napomáhajú pri objasňovaní patogenézy a biologických charakteristík tohto ochorenia.



**Obr. 2. Rozsiahly agresívne rastúci bazocelulárny karcinóm nosa s výraznou ulceráciou a deštrukciou okolitého tkaniva (fotografia poskytnutá láskavosťou MUDr. Milady Kulovej, primárky Oddelenia dermatovenerológie FNŠP v Žiline).**

### Molekulové prediktory biologického správania BCC

Hoci základné etiopatogenetické faktory vzniku BCC kože sú pomerne dobre známe, poznatky o presných mechanizmoch zodpovedných za agresivitu a invazivitu určitých typov tohto karcinómu sú zatiaľ nedostatočné. Pri predpovedaní biologického správania BCC zohrávajú prognostický význam viaceré klinicko-patologické ukazovatele, ktoré sú podrobnejšie opísané v našej predchádzajúcej práci [6] a ku ktorým patria najmä histologický typ nádoru, jeho veľkosť, hĺbka infiltrácie, anatomická lokalizácia, stav resekcčných okrajov excidovanej lézie, výskyt recidivujúcich nádorov a imunologický stav pacienta. Dodnes však nie sú detailne objasnené molekulovo-genetické mechanizmy nádorovej invázie. Vývoj, progresia a najmä ojedinelé metastázovanie BCC sú sprevádzané intracelulárnymi

procesmi, pôvod ktorých zatiaľ presne nepoznáme. Je známe, že tento nádor vzniká z unipotentných kmeňových buniek bazálnej vrstvy epidermy a kožných adnex, pričom hlavný induktor ich nádorovej transformácie je ultrafialová (UV) zložka slnečného žiarenia. Aj z toho dôvodu býva najčastejšie lokalizovaný na hlave, najmä v tvárových oblastiach (obr. 2). Doterajšie výsledky štúdií preukazujú, že UV žiarenie zodpovedá za indukciu mutácií tumor supresorického génu *p53* a tak pravdepodobne za iniciáciu obidvoch foriem – indolentných aj agresívnych variantov BCC [7,8]. Avšak skutočnosť, že obe uvedené formy obsahujú identické, UV žiarením indukované mutácie *p53* napovedá, že táto genetická alterácia má pravdepodobne kľúčovú úlohu v nádorovej iniciácii, ale nie v nádorovej progresii [7]. Veľký význam zohráva individuálna genetická predispozícia súvisiaca najmä s polymorfizmami génov niektorých reparačných a detoxifikačných enzymatických systémov (cytochrómu *p450*, glutatión-S-transferázy, receptoru melanokortínu 1) [9]. Dodnes je známych aj niekoľko dedičných ochorení, ktoré sú sprevádzané vznikom BCC, najmä Gorlinov-Goltzov syndróm [10,11], Bazexov syndróm [12] či xeroderma pigmentosum [10]. Významné poznatky o molekulovej etiopatogenéze BCC boli získané práve genetickými analýzami Gorlinovho-Goltzovho syndrómu, ktoré odhalili mutačné zmeny zapríčínujúce inaktiváciu dôležitého tumor supresorického **patched** génu *PTCH*. Tento gén kóduje transmembránový proteín *Ptch*, ktorý významne participuje v **Sonic Hedgehog** signálnej dráhe [1]. Zatiaľ je stále diskutabilné, do akej miery pri určitých typoch BCC predisponujú jednotlivé vnútorné (intrinsec) faktory k ich agresívnemu správaniu, alebo či každý BCC s neadekvátnym klinickým manažmentom či oneskorenou diagnostikou môže postupne získavať biologicky agresívny, a tým prognosticky nepriaznivý fenotyp [13]. Hoci je zjavné, že agresívne typy BCC vznikajú následkom novo selektovaných mutovaných klonov nádorových buniek, ostáva stále na ďalších výskumoch, aké genetické zmeny a v ktorom štádiu procesu karcinogenézy na ich vzniku participujú.

Je veľmi pravdepodobné, že za agresívne biologické správanie BCC a ich častú rezistenciu na lokálnu terapiu nezodpovedajú samotné nádorové bunky, ale skôr biochemické procesy v okolitej stróme. Vznik a celý následný vývoj BCC sú totiž úzko späté s príľahlou stromálnou komponentou, ktorá významne ovplyvňuje progresiu nádora a jeho ďalšie vlastnosti [14]. Podobne ako pri karcinogenéze iných nádorov aj v patogenéze tohto ochorenia zohrávajú dôležitú úlohu recipročné interakcie medzi nádorovými bunkami, väzivovou matrix a zápalovou odpoveďou tkaniva. Pri týchto procesoch dochádza vplyvom karcinómových buniek k cielenej modifikácii okolitého tkaniva, ktorá podporuje novotvorbu extracelulárnej strómy s optimálnymi vlastnosťami pre nádorový rast (tumor-growth permissive tissue). V súčasnosti je známych mnoho histomorfologických, ultraštruktúrnych či geneticko-molekulových zmien a alterácií jednotlivých komponent strómy, ktoré sprevádzajú alebo aj predchádzajú malígne konverzii epitelových buniek a ktorých detekcia pri rutínnom bioptickom vyšetrení vzoriek môže významne prispieť v predikcii ich ďalšieho biologického správania (tab. 1).

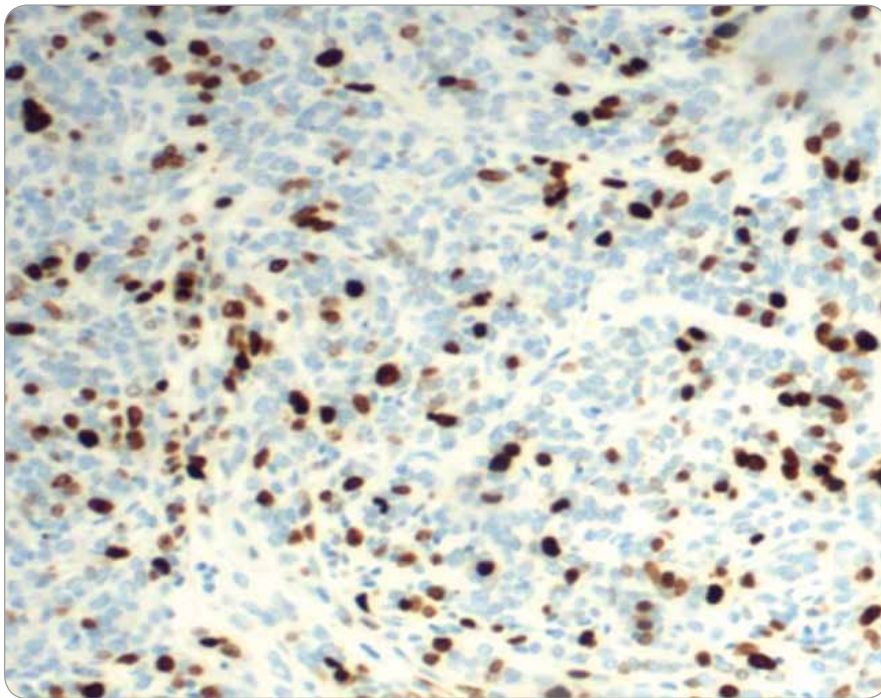
#### Alterácia integrity bazálnej membrány nádoru

Nádorová invázia je aktívny a postupný proces zahrňujúci oddelenie nádorových buniek navzájom, pripojenie na zložky extracelulárnej matrix (ECM), rozloženie (degradáciu) ECM a nakoniec samotnú migráciu nádorových buniek. Jeden z najdôležitejších patogenetických faktorov invazívneho správania nádorov a teda aj BCC (najmä infiltratívne rastúcich variantov) je **narušenie integrity bazálnej membrány (BM)**. Už pred viac ako jedným desaťročím Hayakawa et al [15] zistili, že pokým sú indolentné (superficiálne a nodulárne typy) BCC na periférii ohraničené kontinuálnou BM, pri agresívnych variantoch (morfeaformný, metatypický a infiltratívne typy BCC) jej nález absentuje. V praxi sa od bioptika očakáva okrem presnej histologickej klasifikácie aj spoľahlivá predikcia ďalšieho biologického správania nádoru, a to nielen pri morfeaformnom, ale pri všetkých typoch BCC [16,17]. Za týmto účelom je

zvlášť potrebné vyjadrenie sa k periférii nádorových ložísk a integrite BM. Adamicová et al [16,17] považujú v rutínnej biopsii za najsenzitívnejšiu metódu hodnotenia integrity BM histochemické farbenie podľa Gömöriho, ktoré zobrazuje retikulínové vlákna. Modernejšie laboratórne postupy však umožňujú detegovať aj zmeny v samotnom zložení BM, ako aj peritumorózneho tkaniva. Predpokladá sa [1], že v procese neoplastickej transformácie zapríčňuje aktivácia matrixových metaloproteináz postupnú digesciu (degradáciu) materiálu BM, čo pravdepodobne iniciuje progresiu indolentných foriem karcinómu do agresívnejších rastových variantov. Jednou z hlavných komponent BM a zároveň jednou z najdôležitejších molekúl extracelulárnej matrix sú **laminíny**. Tieto multifunkčné trimerické glykoproteíny sa za fyziologických okolností podieľajú na adhézii, raste, migrácii, proliferácii a diferenciácii buniek. Laminíny BM zohrávajú významnú úlohu v motilite nádorových buniek vrátane BCC [14,18]. Mostafa et al [18] recentne hodnotili pri BCC kože imunohistochemickú expresiu laminínov a konštatovali, že väčšina z nich vykazovala iba disperznú intracytoplazmatickú pozitivitu. Omnoho výraznejšie však boli exprimované v BM a čím bol nádor diferencovanejší, tým bola aj intenzívnejšia ich expresia v cytoplazme nádorových buniek aj BM. Pri morfeaformných typoch nález laminínov úplne absentoval. Aj na základe týchto výsledkov možno považovať laminíny BM či cytoplazmy buniek za molekuly významne zahrnuté v procese invázie bazocelulárneho karcinómu.

#### Degradácia a remodelácia extracelulárnej matrix

Ako už bolo uvedené, nádorová invázia ECM nie je zapríčinená len pasívnym tlakom proliferujúcich malígnych buniek, ale vo veľkej miere aj aktívnou enzymovou degradáciou jej zložiek. Hlavným faktorom zodpovedným za degradáciu či remodeláciu strómy je najmä proteolytická aktivita enzýmov či modifikácia ich inhibítorov. Nádorové bunky produkujú tieto enzýmy samotné, alebo k ich tvorbe potencujú ostatné nenádorové bunky. Vo všeobecnosti rozoznávame serínové pro-



Obr. 3. Imunohistochemické vyšetrenie proliferácie buniek (Ki-67 indexu) pri nodulárnom type bazocelulárneho karcinómu. Výrazne sa farbila jadrá nádorových buniek v aktívnej rastovej fáze v celkovom rozsahu približne 30 % (DAKO, zväčšenie 800×).

teázy, cysteínové proteázy, aspartátové proteázy a matrixové metaloproteinázy. Práve **matrixové metaloproteinázy** (MMP) sa v najväčšej miere podieľajú na katabolických procesoch okolitého nádorového tkaniva. Klasifikované sú do 4 podskupín: a) kolagenázy, b) gelatinázy, c) stromelyzíny a d) matrilýzíny [19].

Jeden z najdôležitejších typov MMP sú **stromelyzíny**, ktoré v najvýznamnejšej miere zodpovedajú za proteolytickú aktivitu strómy pri infiltratívne rastúcich nádoroch. Výsledky viacerých štúdií potvrdzujú [20,21], že hodnoty stromelyzínu-3 sú pri BCC viac než 10-násobne vyššie než v normálnej koži. Tento marker však býva najviac akumulovaný v tkanive strómy v tesnej blízkosti nádorových zoskupení, v samotných bunkách karcinómu sa nenachádza. Aj po experimentálnej indukcii sa mRNA stromelyzínu-3 vyskytovala v dermálnych fibroblastoch, ale nie v keratinocytoch [20]. Keďže stromelyzín-3 neprodukuje samotné nádorové bunky, je vysoko pravdepodobné, že k jeho tvorbe potencujú okolité celulózne komponenty, ktoré sa tak vo výraznej miere podieľajú na deštrukcii ECM a nádorovej invázii.

Podobné výsledky boli dokázané aj pri **syndecane-1**, ktorý predstavuje ďalší významný indikátor biologického správania BCC. Bayer-Garner et al [22] potvrdili, že so zvyšujúcou sa agresivitou BCC klesá expresia syndecanu-1 z povrchu nádorových buniek, ale v okolitom kóriu, ktoré ho za normálnych okolností neobsahuje, býva pri agresívnych typoch BCC syndecan-1 imunohistochemicky pozitívny. Podobne ako pri stromelyzíne aj v tomto prípade výsledky dokazujú, že syndecan-1 je skôr produkovaný stromálnymi bunkami než karcinómom a že proces nádorovej invazivity úzko súvisí so vzájomnou interakciou nádor – stróma. Na invazivite BCC sa vo výraznej miere podieľa aj zvýšená produkcia enzýmu **kolagenázy IV** [16], ktorý rozkladá kolagén IV predstavujúci hlavnú komponentu BM. Ďalším faktorom participujúcim na alterácii či remodelácii ECM pri infiltratívne rastúcich variantoch BCC je prítomnosť **hyaluronanov**. Bertheim et al [23] demonštrovali, že proliferatívna aktivita nádorových buniek BCC signifikantne súvisí so zvýšenou produkciou hyaluronanu v stróme, pričom infiltratívne typy vykazovali intenzívnu

expresiu v peritumorálnom tkanive. Je však zatiaľ otáznosť, či ide o prognosticky skôr priaznivú, alebo nepriaznivú črtu. Iná štúdia [14] okrem toho dokázala, že v 80 % rekurujúcich BCC býva v peritumorálnej stróme nadprodukovaný glykoproteín **fibronectin**, a naopak v 95 % recidivujúcich BCC dokázali v stróme v okolí karcinómu zníženú produkciu glykoproteínu **vitronectinu**, než býva za normálnych okolností. Zaujímavé výsledky prezentujú Boyd et al [24], ktorí porovnávali imunohistochemickú expresiu niektorých typov MMP a ich inhibítorov vo vzorkách BCC u imunosupresívnych a imunokompetentných pacientov. U ľudí s neporušenou imunitou boli inhibítory MMP omnoho výraznejšie produkované v stromálnych makrofágoch v okolí karcinómu, čo napovedá, že ich dostatočná peritumorálna expresia u inak zdravých jedincov limituje degračné procesy ECM.

#### Adhezívna buniek a adhezívne faktory

Za fyziologických okolností je vzájomná väzba buniek výsledkom pôsobenia rôznych adhezívnych molekúl, pričom bunková súdržnosť je kľúčová pre udržiavanie mikroarchitektoniky a celkovej kohézie tkaniva. V procese nádorovej progresie zohráva významnú úlohu strata adhezívnych molekúl z povrchu epiteliálnych buniek. K jedným z najvýznamnejších patria transmembránové glykoproteíny – cadheríny. V procese nádorovej invázie zapríčiňuje ich znížený počet separáciu malígnych buniek zo vzájomných zoskupení. Pizzaro et al [25] pozorovali významne zníženú expresiu **E-cadherínu** v nádorových bunkách pri infiltratívnych BCC v kontraste so superficiálnymi a nodulárnymi typmi. Tieto výsledky napovedajú, že E-cadherín môže súvisieť s rastovým charakterom a lokálnym agresívnym správaním BCC. Rast nádoru taktiež býva modifikovaný expresiou **integrínov**, ktoré slúžia ako receptory pre ďalšie zložky ECM, vrátane fibronektínu, laminínu, kolagénu a vitronektínu. Pri BCC však neboli dokázané signifikantné rozdiely v množstve alebo vzore expresie integrínového profilu ( $\alpha$ -2 a  $\beta$ -1 integríny) v závislosti od rozdielnych histologických typov nádoru [26]. V jednej štúdií

[27] korelovala expresia  $\beta$ -catenínu v jadrách nádorových buniek BCC s ich zvýšenou proliferáciou, takže aj tento molekulový marker s adhezívnymi vlastnosťami môže mať potenciálny biologický efekt pri progresii tohto ochorenia.

#### Motilita buniek a molekuly s kontraktílnymi vlastnosťami

V procese transformácie nádorových buniek a prechodu do invazívnejších foriem zohráva úlohu aj alterácia aktínovo-myozínového komplexu. Niektorí autori [28,29] uvádzajú pri agresívnejších rastových variantoch BCC vyšší stupeň imunohistochemickej expresie  $\alpha$  – hladkosvalového aktínu (smooth muscle actin – SMA) v bunkách karcinómu aj v benígnych bunkách strómy. Taktiež je zjavné, že zvýšená kontraktilita proteínov v nádorových bunkách zapríčiňuje ich väčšiu motilitu a tak zvyšuje ich invazivitu a metastatický potenciál. Christian et al [29] preukázali expresiu aktínu v 0 % nodulárnych, 66 % mikronodulárnych a v 62 % morfeaformných BCC. V inej štúdii [30] sa aktín vyskytoval v 25 % nodulárnych a 100 % infiltratívnych BCC. Law et al [28] pri porovnávaní „klasických“ nodulárnych BCC (N-BCC) a kombinovaných nodulárno-infiltratívnych BCC (NI-BCC) potvrdili pozitívitu na aktín v 28 % N-BCC a v 100 % infiltratívnej rastovej komponenty NI-BCC. Navyše Bozdogan et al [4] demonštrovali signifikantné rozdiely vo vzájomnej expresii *Bcl-2* proteínu (produkt významného onkogénu s antiapoptotickými vlastnosťami) v nádorových bunkách a expresii  $\alpha$ -SMA v stróme. Zistili, že neagresívne BCC vykazovali konkomitantný a agresívne typy diskordantný typ imunoreaktivity. Z praktického hľadiska teda zvýšená expresia  $\alpha$ -SMA v nenádorovej stróme v kombinácii so zníženou alebo až absentujúcou expresiou *Bcl-2* v nádorových bunkách predikuje agresívne biologické správanie BCC. Ďalším biomarkerom s kontraktílnymi vlastnosťami je **calponín**. Lee et al [31] potvrdili, že calponín býva omnoho častejší v zmiešaných nodulárno-infiltratívnych alebo infiltratívnych variantoch BCC v kontraste s no-

dulárnymi typmi, a predpokladajú, že môže byť jedným z najdôležitejších faktorov ovplyvňujúcich metastatický potenciál nádorových buniek. Na druhej strane však iná štúdia [30] nepreukázala štatisticky významné rozdiely v jeho expresii medzi jednotlivými histologickými typmi BCC.

#### Rastová aktivita buniek a proliferáčne markery

Pri zhubných nádorových ochoreniach vo všeobecnosti platí, že vyšší stupeň proliferácie buniek koreluje s rýchlejším rastom nádoru, nižším stupňom diferenciácie a tým agresívnejším biologickým správaním. Hodnotenie proliferáčnej aktivity (rastovej frakcie – growth fraction) nádoru preto patrí k jednému z najvýznamnejších morfológických prognostických indikátorov. V rutínnej bioptickej praxi sa proliferáčna aktivita imunohistochemicky deteguje protilátkami proti Ki-67, prípadne PCNA (proliferáčny bunkový jadrový antigén). Antigén Ki-67 je jadrový proteín prítomný v aktívnych fázach bunkového cyklu (G1, S, G2 a mitotická fáza), pokým v kludovej fáze cyklu (G0) chýba. Hodnotenie tzv. **Ki-67 indexu** (obr. 3) patrí k základným prognostickým parametrom nádorov a v mnohých prípadoch je jeho stanovená percentuálna hodnota aj kritériom malignity.

Hoci v porovnaní s inými zhubnými nádormi sa pri BCC vyskytuje pomerne vysoké percento proliferujúcich buniek, stupeň proliferácie varíruje v závislosti od jednotlivých histologických typov [32–35]. V práci Bauma et al [33] vykazovala Ki-67 rastová frakcia výrazné rozdiely medzi jednotlivými typmi BCC a to aj v rámci jednej a tej istej skupiny. Pri nodulárnom type varírovala medzi 7–67 %, pri superficiálnom medzi 18–49 % a pri fibrotizujúcom type v rozsahu 4–33 %. Aj Horlock et al [34] demonštrovali rozdiely medzi jednotlivými histologickými variantami. Najvyššie priemerné hodnoty Ki-67 pozitívnych buniek boli pri morfeaformnom (37 %), infiltratívnom (35 %) a superficiálnom type (30 %), o niečo nižšie pri nodulárnom (24 %) a mikronodulárnom (23 %) BCC. Nepotvrdili jednoznačný vzťah medzi stupňom proliferácie a stavom diferenciácie bazaliómov.

Percentuálne zastúpenie proliferujúcich buniek korelovalo s veľkosťou karcinómu (väčšie lézie vykazovali vyššiu rastovú frakciu), hoci aj to mohlo súvisieť s nádorovým typom, pretože infiltratívne a morfeaformné karcinómy mali vo všeobecnosti väčšie rozmery. Zároveň možno očakávať aj rozdiely v proliferáčnej aktivite primárnych a recidivujúcich BCC, pričom sa dá predpokladať vyššia rastová frakcia v rekurujúcich léziách. Niektoré štúdie skutočne potvrdili [36,37], že PCNA bol prítomný v menej než 10 % primárnych BCC, zatiaľ čo recidivujúce karcinómy vykazovali jeho expresiu vo viac ako 30 % nádorových buniek.

Hoci stupeň proliferujúcich buniek v BCC súvisí s jeho typom, resp. mikroarchitektonikou rastového vzoru, iba jednoduché percentuálne zastúpenie rastovej frakcie pravdepodobne nie je z prognostického hľadiska postačujúce [38]. Vo významnej miere závisí aj od charakteru distribúcie rastovo potentných buniek, ako aj samotnej intenzity imunohistochemického farbenia. V práci Horlocka et al [34] bola pri nodulárnom a superficiálnom BCC proliferáčna aktivita akcentovaná prevažne na periférii nádorových hniezd, zatiaľ čo morfeaformné BCC preukazovali disperznejšie rozloženie proliferujúcich buniek. Vysvetlenie zonálnej distribúcie buniek s vysokým rastovým potenciálom môže byť také, že v strede hniezd sú alebo diferencovanejšie, alebo majú menší prístup k nutričným látkam, čo zapríčiňuje ich nižší rastový potenciál. K tomu môžu vo výraznej miere prispievať aj rozdielne adhezívne vlastnosti jednotlivých buniek [34]. Aj Baum et al [33] v staršej štúdii uvádzajú, že pri nodulárnych a superficiálnych BCC bola jadrová Ki-67 pozitivita prítomná buď v niekoľkých radoch periférnych buniek, alebo rovnomerne distribuovaná v centre aj v periférnych úsekoch nádorových zoskupení. Čo je však zaujímavé, charakter imunohistochemickej pozitivity v jednotlivých karcinómoch varíroval. Úseky s vysokým Ki-67 indexom sa často vyskytovali v tesnej blízkosti s oblasťami iba ojedinele sa farbiacich nádorových buniek. Táto skutočnosť napovedá, že samotný karcinóm v skutočnosti nepred-

stavuje stav uniformnej proliferácie buniek. Uvedené výsledky len podporuje práca Cabrala et al [38], ktorí imunohistochemicky hodnotili nodulárne a nenodulárne typy BCC. Pri nodulárnych bazaliónoch pozorovali 2 typy farbenia. Pri tzv. **BCC s malými nodulmi** (small nodular pattern) s dobre zachovaným periférnym palisádovatením bola proliferatívna aktivita limitovaná iba na tieto bazálne bunky vo forme ložiskovej (clusters) distribúcie. Pri tzv. **BCC s veľkými nodulmi** (large nodular pattern) proliferatívna aktivita v periférnych bazálnych bunkách absentovala a rastovo potentné bunky boli randomizovane distribuované v celej lézii. Mnoho nádorov však obsahovalo obidva uvedené vzory v separovaných (side-by-side) zoskupeniach, čo s najväčšou pravdepodobnosťou napovedá stratu bunkovej diferenciácie. Na základe toho predpokladajú, že určité mutácie môžu zapríčiniť zmeny proliferatívneho stavu a rastovej mikroarchitektoniky nádorových buniek súvisiace s interakciami medzi karcinómom a extracelulárnou matrix. Následkom toho nádorové zoskupenia prechádzajú do neregulovanej proliferácie buniek difúzne distribuovaných v celej lézii. Fakt, že tieto dva rastové vzory môžu v jednom tumore vzájomne koexistovať, podporuje koncepciu biklonality (resp. polyklonality) nádorových buniek BCC. Z uvedených poznatkov teda vyplýva, že iba jednoduchá kvantifikácia proliferatívnej aktivity nádorových buniek z pohľadu ďalšej prognózy tohto ochorenia nepostačuje. Aj podľa niektorých autorov [39] neexistujú významné rozdiely v rastovej frakcii, resp. v stupni proliferácie buniek medzi prognosticky „priaznivejšími“ a „nepriaznivejšími“ BCC a tento parameter neobjasňuje ich rozdielne biologické správanie. Keďže skutočná mikroarchitektonika BCC je omnoho zložitejšia, než by sa dalo očakávať z „jednoducho vyzerajúcej“ distribúcie Ki-67-pozitívnych buniek, rastový vzor je pravdepodobne determinovaný okolitým väzivovým tkanivom, resp. charakterom interakcií medzi nádorom a strómou [33]. Zatiaľ preto ostáva na ďalších štúdiách, do akej miery môže prispieť hodnotenie rastovej frakcie nádorových buniek BCC pri rutínnom biop-

tickom vyšetrení ako prediktor ďalšieho klinického správania karcinómu.

#### Vzťah expresie tumor supresorických génov a onkogénov

Alterácie rôznych tumor supresorických génov a onkogénov sú významne zahrnuté v patogenéze takmer každého zhubného nádorového ochorenia a teda aj BCC kože. Z etiopatogenetického hľadiska je dôležité, že v najaktívnejších rastových fázach predstavujú bunky terč (target) pre genetické zmeny indukované rôznymi fyzikálnymi alebo chemickými mutagénmi. Podobne ako pri iných malignitách aj pri tomto nádore zohrávajú významnú úlohu mutácie tumor supresorického génu *p53* a onkogénu *Bcl-2*, ktorých produkty možno imunohistochemicky detegovať v rámci štandardného biopsického vyšetrenia. K ďalším významným génom patrí už spomínaný tumor supresorický gén *PTCH* [1], či novšie študované protoonkogény *WNT-1* [40] a cyklín D1 [41]. Využitie ich detekcie v bežnej patologickej praxi je však v súčasnosti obmedzené skôr na vedecko-výskumné účely.

Skutočnosť, že BCC vykazujú relatívne vysoké percento proliferujúcich nádorových buniek, nie je v súlade s poznatkami, že vo väčšine prípadov ide o pomaly a indolentne rastúce lézie. Keď berieme tento fakt do úvahy, potom možno pomerne vysokú rastovú frakciu vysvetliť buď predĺženým trvaním bunkového cyklu, alebo kontinuálnou stratou buniek s jej permanentným obnovovaním [33]. Jedným z vysvetlení indolentného biologického správania BCC môže byť vzájomná dysregulácia tvorby proteínov *p53* a *Bcl-2* [42]. Mutácia génu *p53* alebo overexpresia *Bcl-2* pravdepodobne postačujú na vznik BCC prostredníctvom supresie apoptózy [7,43]. „Immortalizácia“ progenitorových buniek epitelu vlasových folikulov a interfolikulárnej epidermy účinkom *Bcl-2* predisponuje k mutagénym inzultom UV žiarenia a indukcií BCC karcinogenézy [1]. Už v roku 1972 Kerr a Searle [44] predpokladali, že pomalý rastový charakter BCC môže vysvetľovať práve vysoký stupeň apoptózy nádorových buniek. Tento fakt neskôr potvrdili aj Mooney et al [45]

pri porovnávaní výskytu mitotických a apoptotických buniek v BCC a malígnom melanóme, ktorý predstavuje kožnú malignitu s výrazne agresívnym a teda diametrálne odlišným biologickým správaním. Zistili, že pomer apoptotických a mitotických buniek (A/M pomer) bol omnoho vyšší pri BCC s priemernou hodnotou 10 (t.j. 10-násobne vyšší počet apoptózy než mitózy). Hoci množstvo apoptotických buniek všeobecne prevyšovalo nad bunkami mitotickými, samotné rozpätie A/M pomeru bolo dosť široké, pretože absolútny počet buniek podliehajúcich apoptóze výrazne varíroval v závislosti od konkrétnych prípadov. V podobnej štúdii Staibano et al [46] demonštrovali, že agresívne BCC preukazovali vyšší apoptotický index než indolentné formy a odlišovali sa od nich aj ďalšími morfometrickými nukleárnymi parametrami.

Z doterajších poznatkov sa zdá, že *p53* dobre koreluje s „procesom dediferenciácie“ BCC [47] a nádory overexprimujúce *p53* majú horšiu prognózu [48]. Práve agresívne rastové varianty BCC sú asociované s jadrovou *p53* overexpresiou a stromálnou hyperpláziou [49]. Indolentné rastové varianty sú väčšinou sprevádzané nadprodukciou antiapoptotického proteínu *Bcl-2* [50], zatiaľ čo jeho nízka hodnota koreluje s klinicky agresívnymi rastovými variantami BCCs [4]. Stupeň *Bcl-2* expresie tak môže slúžiť ako marker priaznivého biologického správania nádoru. Parciálna alebo kompletná strata *Bcl-2* počas histologickej transformácie karcinómu so vznikom nádorových klonov exprimujúcich *p53* proteín môže byť považovaná za signál prechodu „low-grade“ do „high-grade“ BCC [43]. Z pohľadu ďalšej prognózy ochorenia a liečby môže detekcia týchto dvoch markerov v rámci biopsického vyšetrenia poskytnúť dôležité prognostické informácie, a prispieť tak k predikcii celkového priebehu ochorenia jednotlivých pacientov. Napríklad Zagrodnik et al [51] pozorovali, že pacienti liečení rádioterapiou preukazovali najčastejšie rekurencie pri sklerotizujúcom type BCC, ktorý preukazoval imunohistochemicky významne vyššiu expresiu *p53* a nízku expresiu *Bcl-2*.

## Progresia ochorenia a metastázovanie

Ako už bolo spomenuté, presné faktory ovplyvňujúce progresiu ochorenia a najmä vznik metastáz nie sú dodnes známe. Kaur et al [52] nedávno postulovali možný nasledovný viacstupňový (multistep) model BCC progresie: superficiálny → nodulárny → mikronodulárny alebo superficiálny → nodulárny → infiltratívny → morfeaformný BCC. Vo svojej štúdii potvrdili lineárny vzťah uvedeného modelu s tkanivovou odpoveďou (host response) a alteráciou nádorovej stromy. Na základe toho možno predpokladať, že rôzne BCC vykazujú rozdielne epitelovo-stromálno-zápalové „vzory“, ktoré korelujú s jednotlivými typmi BCC, nádorovou progresiou a evolúciou z „low risk“ do „high risk“ foriem karcinómu. V tomto histologickom spektre medzičlánok medzi indolentnými a agresívnymi rastovými variantami pravdepodobne predstavuje mikronodulárny BCC [53]. Stále sa však diskutuje [54], či všetky infiltratívne typy BCC vznikajú z pôvodne indolentných BCC, alebo sa môžu vyvíjať aj *ab initio*. Ak pripustíme, že morfeaformné BCC bývajú odvodené z bežnejších typov BCC, tak ide o sekundárny fenomén nádorovej progresie a nie o *de novo* vzniknutú chorobnú jednotku. Na druhej strane trvalá iritácia kože alebo fibrotické zmeny tkaniva môžu prinajmenej v časti prípadov iniciovať zmeny predisponujúce k tomuto typu karcinómu. Monitorovanie vývojovej sekvencie BCC je však v klinickej praxi veľmi obtiažne až takmer nemožné, pretože prevažná väčšina nádorov býva odstránená až po určitom rastovom intervale, počas ktorého sa môže histomorfologický obraz a charakter karcinómu meniť.

Či už akceptujeme teóriu „multistep“ modelu BCC progresie, alebo nie, stále nie je ujednotený názor, do akej miery predisponujú infiltratívne rastové varianty BCC k metastatickému postihnútiu [55,56]. Metastázy sa pri tomto ochorení vyskytujú iba v extrémne raritných prípadoch a ich uvádzaná incidencia je v rozpätí 0,0028–0,5 % všetkých BCC [55]. Primárne BCC môžu metastázovať hematogénnou alebo lymfogénnou cestou, pričom doteraz najčas-

tejšie opisované sekundárne ložiská sa nachádzali v lymfatických uzlinách, pľúcach, kostiach a koži [55]. V praxi je však dôležité nezamieňať metastázy s lokálnym infiltratívnym šírením nádoru, najmä prostredníctvom perineurálnej invázie do príľahlých partií tela. Aj keď dosiaľ diagnostikované prípady metastatických BCC preukazujú častejší výskyt agresívnejších histologických typov [57], táto tematika je stále diskutabilná. V práci Loa et al [58] malo z 12 prípadov metastatických BCC až 11 pacientov morfeaformný typ karcinómu, ale všetky lézie boli buď recidivujúce, alebo invadujúce do hlbokých štruktúr a mali väčšie rozmery. Na druhej strane Snow et al [59] demonštrovali pri morfeaformnom BCC výskyt metastáz v menej než 1 %, čo je v porovnaní s predchádzajúcou štúdiou veľmi nízke percento. Zdá sa, že zo všetkých typov BCC má najvyššiu incidenciu metastáz bazoskvamózny (metatypický) karcinóm, ktorý v štúdii Bowmana et al [60] metastázoval až v 7,4 % prípadov. Keď však zohľadníme celkovo zriedkavý výskyt metastáz pri tomto ochorení, porovnávanie biologických charakteristik primárnych a sekundárnych BCC je prakticky nemožné. Z toho dôvodu aj eventuálne faktory predpovedajúce, ktoré BCC budú metastázovať, zatiaľ nemožno jednoznačne definovať. Mnohí autori však doteraz nepreukázali evidentné morfologické rozdiely v primárnych a metastatických BCC. Niektoré štúdie [26,61] sledovali význam rôznych bunkových adhezívnych molekúl v nádorových metastázach BCC, ale nepotvrdili žiadnu koreláciu ich expresie či distribúcie v závislosti od histologických typov nádoru. V práci Bauma et al [61] sa integrínový profil ( $\alpha$ - a  $\beta$ - integríny) BCC významnejšie neodlišoval v metastatických karcinómoch a nemôže byť považovaný za príčinu „nemestatického“ fenotypu tohto nádorového ochorenia. Aj podľa Giriho et al [62] nevykazovali BCC pri získavaní metastatického potenciálu zmeny v expresii *Bcl-2* a CD 44 (povrchový bunkový marker), ktoré sú považované za významné markery pre ich indolentné biologické správanie. Uzquiano et al [30] poukázali, že hoci zvýšená produkcia aktínu v nádorových bunkách bezpochybné ovplyvňuje

lokálnu invazivitu BCC, tento marker nebol výraznejšie exprimovaný v metastatických formách. Taktiež neboli pozorované ani evidentné ultraštruktúrne rozdiely medzi metastatickými a primárnymi BCC [63]. Treba však pripomenúť, že v dôsledku výraznej fenotypovej heterogenity jednotlivých histologických typov BCC je obtiažne robiť definitívne závery týkajúce sa vzťahu medzi ich invazívnym potenciálom a rozdielmi v expresii bunkových markerov. Pri jednotlivých BCC však boli doteraz identifikované viaceré gény, ktoré môžu významne ovplyvňovať či determinovať ich individuálne klinické a morfologické charakteristiky. Výsledky molekulových štúdií napovedajú [64], že expresia génov pri určitých typoch BCC preukazuje signifikantné variácie, zvlášť v génoch asociovaných so signálnou kaskádou mitogénmi aktivovaných proteínových kináz (mitogen-activated protein kinase pathway). Táto signálna dráha za normálnych podmienok odpovedá na rozličné extracelulárne stimuly (mitogény) a reguluje mnohé bunkové aktivity, ako expresiu génov, mitózy, diferenciáciu či apoptózu buniek. Yu et al [64] recentne dokázali, že pri morfeaformnom BCC vykazujú niektoré gény omnoho výraznejšie zmeny v kontraste s nodulárnym a superficiálnym BCC a že genetické alterácie odpovedajúce na stimuly poškodenia DNA sú pri morfeaformných BCC nadmerne regulované. Ich výsledky napovedajú podobnosť v génovej expresii pri indolentných formách BCC, ale omnoho diverznejšie zmeny pri morfeaformných BCC, čím by bolo možné vysvetliť ich invazívne správanie. Významnú úlohu môže zohrávať aj metastázy-supresorický gén *Nm23*, ktorého expresia inverzne koreluje s metastatickým potenciálom niektorých malígnych nádorov. V práci Kanitakisa et al [65] vykazovali imunohistochemicky všetky BCC difúznú pozitívitu na *Nm23*, najmä v bunkách lokalizovaných na periférii nádorových ložísk. V kontraste s tým väčšina skvamocelulárnych karcinómov kože bola pozitívna iba minimálne, prípadne úplne negatívna. Preto sa zdá, že tieto rozdiely reflektujú odlišný potenciál metastázovania uvedených dvoch kožných nádorov. Na blokovanie metastatického potenciálu sa môže podieľať

aj nízka expresia niektorých izoforiem receptora pre kyselinu hyalurónovú (CD44std, CD44v6, CD44v10). V štúdiu Bauma et al [66] vykazovali všetky BCC imunohistochemicky veľmi nízku expresiu CD44std, na základe čoho sa predpokladá, že môže ísť o jeden z faktorov blokujúci proces metastázovania.

## Záver

V našej práci sme poskytli zjednodušený prehľad najdôležitejších poznatkov o biologickom správaní BCC kože a najvýznamnejších molekulových biomarkerov, ktoré ovplyvňujú a pri štandardnom bioptickom vyšetrení zároveň predikujú ďalší priebeh ochorenia. Potrebne je však zdôrazniť, že pri tomto ochorení ostáva zatiaľ stále množstvo nezodpovedaných otázok. Vzhľadom na jeho klinicko-morfologickú rôznorodosť niektorí autori [2] polemizujú, či je správne uvedený nádor vždy nazývať karcinóm alebo či by aspoň pre indolentné rastové varianty nebolo vhodnejšie uprednostniť „benígnejšie pôsobiace“ označenie bazalióm. Za jeho minimálnu schopnosť metastázovania pravdepodobne zodpovedajú biochemické procesy nenádorového peritumorózneho tkaniva, ktoré sú spúšťané a regulované rôznorodými vnútornými a vonkajšími faktormi. V súčasnosti je potrebné naďalej skúmať nové molekulové markery, ktoré v najväčšej miere ovplyvňujú biologické správanie a progresiu tohto nádoru a ktoré by mohli mať v budúcnosti aj prognostické využitie v diagnosticko-terapeutickom procese ochorenia.

## Literatúra

- Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol* 2006; 19 (Suppl 2): S127–S147.
- Tilli CM, Van Steensen MA, Krkels GA et al. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005; 152(6): 1108–1124.
- Vantuchová Y, Čuřík R. Histological types of basal cell carcinoma. *Scripta Medica (Brno)* 2006; 79(5–6): 261–270.
- Bozdogan O, Erkek E, Atasoy P et al. *Bcl-2*-related proteins, alpha-smooth muscle actin and amyloid deposits in aggressive and non-aggressive basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(6): 423–427.
- Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol* 2003; 148(2): 195–202.
- Bartoš V, Adamicová K, Kullová M et al. Bazocelulárny karcinóm kože – najvýznamnejšie rizikové a prognostické parametre ochorenia v klinickej praxi. *Prakt Lék* 2010; 90(3): 160–166.
- Bolskahov S, Walker CM, Strom SS et al. *p53* mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9(1): 228–234.
- Kim MY, Park HJ, Baek SC et al. Mutations of the *p53* and *PTCH* gene in basal cell carcinomas: UV mutation signature and strand bias. *J Dermatol Sci* 2002; 29(1): 1–9.
- Watson A, Kent P, Alam M et al. *GLI1* genotypes do not predict basal cell carcinoma risk: a case control study. *Mol Cancer* 2009; 8: 113.
- Plevová P, Krutilková V, Puchmajerová A et al. Gorlinův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S34–S35.
- Plevová P, Šilhánová E, Foretová L. Vzácné hereditárny syndromy s vyšším rizikom vzniku nádorů. *Klin Onkol* 2006; 19 (Suppl): S68–S75.
- Valdivielso M, Longo I, Sauáñez R et al. Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex syndrom. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(3): 340–344.
- Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA. Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23(3–4): 389–402.
- Marasa L, Marasa S, Sciancalepore G. Collagen IV, laminin, fibronectin, vitronectin. Comparative study in basal cell carcinoma. Correlation between basement membrane molecules expression and invasive potential. *G Ital Dermatol Venereol* 2008; 143(3): 169–173.
- Hayakawa TJ, Pilavdzic D, Magro CM et al. The ultrastructure of aggressive – versus indolent – growth basal cell carcinoma: a comparative study (abstract). *Lab Invest* 1998; 78: 50A.
- Adamicová K, Fetisovová Ž, Mellová Y et al. Invazívny typ bazocelulárneho karcinómu. *Lekárske Listy* 2004; 17: 4–5.
- Adamicová K, Fetisovová Ž, Mellová Y a kol. Hodnotenie bazálnej membrány u morfeaformného (invazívneho) bazaliómu. *Čes-slov Derm* 2005; 80(2): 76–81.
- Mostafa WZ, Mahfouz SM, Bosseila M et al. An immunohistochemical study of laminin in basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2010; 37(1): 68–74.
- Kerkelä E, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer. *Exp Dermatol* 2003; 12(2): 109–125.
- Majmudar G, Nelson BR, Jensen TC et al. Increased expression of stromelysin-3 in basal cell carcinomas. *Mol Carcinog* 1994; 9(1): 17–23.
- Wagner SN, Ruhri C, Kunth K et al. Expression of stromelysin 3 in the stromal elements of human basal cell carcinoma. *Diag Mol Pathol* 1992; 1(3): 200–205.
- Bayer-Garner IB, Dilday B, Sanderson RD et al. Syndecan-1 expression is decreased with increasing aggressiveness of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2000; 22(2): 119–122.
- Bertheim U, Hofer PA, Engstrom-Laurent A et al. The stromal reaction in basal cell carcinomas. A prerequisite for tumour progression and treatment strategy. *Br J Plast Surg* 2004; 57(5): 429–439.
- Boyd S, Tolvanen K, Virolainen S et al. Differential expression of stromal MMP-1, MMP-9 and TIMP-1 in basal cell carcinomas of immunosuppressed patients and controls. *Virchows Arch* 2008; 452(1): 83–90.
- Pizzaro A, Benito N, Navarro P et al. E-cadherin expression in basal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 69(1): 157–162.
- Pentel M, Helm KF, Maloney MM. Cell surface molecules in basal cell carcinomas. *Dermatol Surg* 1995; 21(10): 858–861.
- Saldanha G, Ghura V, Potter L et al. Nuclear beta-catenin in basal cell carcinoma correlates with increased proliferation. *Br J Dermatol* 2004; 151(1): 157–164.
- Law AM, Oliveri CV, Pacheco-Quinto X et al. Actin expression in purely nodular versus nodular-infiltrative basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2003; 30(4): 232–236.
- Christian MM, Moy RL, Wagner RF et al. A correlation of alpha-smooth muscle actin and invasion in micronodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2001; 27(5): 441–445.
- Uzquiano MC, Prieto VG, Nash JW et al. Metastatic basal cell carcinoma exhibits reduced actin expression. *Mod Pathol* 2008; 21(5): 540–543.
- Lee MW, Ahn SJ, Choi JH et al. Actin and calponin expression in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2004; 151(4): 934–936.
- Abdelsayed RA, Guijarro-Rojas M, Ibrahim NA et al. Immunohistochemical evaluation of basal cell carcinoma and trichiepithelioma using *Bcl-2*, Ki67, PCNA and *p53*. *J Cutan Pathol* 2000; 27(4): 169–175.
- Baum HP, Meurer I, Unteregger G. Ki-67 antigen expression and growth pattern of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol Res* 1993; 285(5): 291–295.
- Horlock NM, Wilson GD, Daley F et al. Cellular proliferation characteristics of basal cell carcinoma: relationship to clinical subtype and histopathology. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23(3): 247–252.
- Naeyaert JM, Pauwels C, Geerts ML et al. CD-34 and Ki-67 staining patterns of basaloid follicular hamartoma are different from those in fibroepithelioma of Pinkus and other variants of basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2001; 28(10): 538–541.
- Toth DP, Guenther LC, Shum DT. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA); prognostic value in the clinical recurrence of primary basal cell carcinoma. *J Dermatol Sci* 1996; 11(1): 36–40.
- Kazantseva IA, Khlebnikova AN, Babaev VR. Immunohistochemical study of primary and recurrent basal cell and metastatic carcinomas of the skin. *Am J Dermatopathol* 1996; 18(1): 35–42.
- Cabral A, Van Haaften C, Boon ME. Proliferation patterns reflect architectural dedifferentiation: A study of nodular basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2004; 31(4): 305–313.
- Horlock N, Wilson GD, Daley FM et al. Cellular proliferation characteristics do not account for the behaviour of horrifying basal cell carcinoma. A comparison of the growth fraction of horrifying and non horrifying tumours. *Br J Plast Surg* 1998; 51(1): 59–66.
- Lo Muzio L, Pannone G, Staibano S et al. *WNT-1* expression in basal cell carcinoma of head and neck. An immunohistochemical and confocal study with regard to the intracellular distribution of beta-catenin. *Anticancer Res* 2002; 22(2A): 565–576.
- Staibano S, Lo Muzio L, Pannone G et al. DNA ploidy and cyclin D1 expression in basal cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Pathol* 2001; 115(6): 805–813.
- Cerroni L, Keri H. Aberrant *bcl-2* protein expression provides a possible mechanism of neoplastic cell growth in cutaneous basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1994; 21(5): 398–403.
- Staibano S, Lo Muzio L, Pannone G et al. Interaction between *bcl-2* and *p53* in neoplastic progression of basal cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer Res* 2001; 21(6A): 3757–3764.
- Kerr JF, Searle J. A suggested explanation for the paradoxically slow growth rate of basal-cell carcinomas that contain numerous mitotic figures. *J Pathol* 1972; 107(1): 41–44.
- Mooney EE, Peris Ruis JM, O'Neill A et al. Apoptotic and mitotic indices in malignant melanoma and basal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 1995; 48(3): 242–244.
- Staibano S, Lo Muzio L, Mezza E et al. Prognostic value of apoptotic index in cutaneous basal cell carcinomas of head and neck. *Oral Oncol* 1999; 35(6): 541–547.
- Barrett TL, Smith KJ, Hodge JJ et al. Immunohistochemical nuclear staining for *p53*, PCNA, and Ki-67 in different histologic variants of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 (3 Pt 1): 430–437.
- Shea CR, McNutt NS, Volkenandt M et al. Overexpression of *p53* protein in basal cell carcinomas of human skin. *Am J Pathol* 1992; 141(1): 25–29.
- Crowson AN, Magro CM, Pilavdzic D et al. Differential stromal *p53* expression in human basal cell carcinoma (abstract). *Lab Invest* 1997; 76: 43A.
- Crowson AN, Magro CM, Kadin M et al. Differential expression of *bcl-2* oncogene in human basal cell carcinoma. *Hum Pathol* 1996; 27(4): 355–359.



51. Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B et al. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of *p53* and *bcl-2*. *Cancer* 2003; 98(12): 2708–2714.
52. Kaur P, Mulvaney M, Carlson JA. Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histological analysis. *Am J Dermatopathol* 2006; 28(4): 293–307.
53. Hendrix JD Jr, Parlette HL. Micronodular basal cell carcinoma: a deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension. *Arch Dermatol* 1996; 132(3): 295–298.
54. Widgerow AD, Christofides T. Morpheic basal cell carcinoma: transformation or original pathology? *Int Journal Plastic Surg* 2006; 2(2): electronic letter.
55. Malone JP, Fedok FG, Belchis DA et al. Basal cell carcinoma metastatic to the parotid: report of a new case and review of the literature. *Ear Nose Throat* 2000; 79(7): 511–515, 518–519.
56. Bozиков K, Taggart I. Metastatic basal cell carcinoma: is infiltrative/morpheaform subtype a risk factor? *Eur J Dermatol* 2006; 16(6): 691–692.
57. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg* 2005; 9(1): 10–15.
58. Lo JS, Snow SN, Reizner GT et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24 (5 Pt 1): 715–719.
59. Snow SN, Sahl W, Lo JS et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer* 1994; 73(2): 328–335.
60. Bowman PH, Ratz JL, Knoepp TG et al. Basosquamous carcinoma. *Dermatol Surg* 2003; 29(8): 830–832.
61. Baum HP, Schmid T, Reichrath J. Integrin molecules: A clue to the non-metastasizing behaviour of basal cell carcinomas? *Acta Derm Venereol* 1996; 76(1): 24–27.
62. Giri DD, Gupta PK, Hoda RS. Cytologic diagnosis of metastatic basal cell carcinoma: Report of a case with immunocytochemical and molecular pathologic considerations. *Acta Cytol* 2000; 44(2): 232–236.
63. Sarma DP. Metastatic basal cell carcinoma: electron microscopic study of the primary and the metastatic lesion. *South Med J* 1980; 73(6): 799–801.
64. Yu M, Zloty D, Shapiro J et al. Superficial, nodular, and morpheiform basal-cell carcinomas exhibit distinct gene expression profiles. *J Invest Dermatol* 2008; 128(7): 1797–1805.
65. Kanitakis J, Euvrard S, Bouchany D et al. Expression of the *nm23* metastasis-suppressor gene product in skin tumors. *J Cutan Pathol* 1997; 24(3): 151–156.
66. Baum HP, Schmid T, Schock G et al. Expression of CD44 isoforms in basal cell carcinomas. *Br J Dermatol* 1996; 134(3): 465–468.

## XIV. setkání Klubu mladých onkologů

17.–19. června 2011

Setkání se již tradičně uskuteční v Hotelu Medlov, který se nachází na Vysočině v oblasti Žďárských vrchů ([www.hotelmedlov.cz](http://www.hotelmedlov.cz)).  
Odborný program bude zaměřen na

## DIAGNOSTIKU A TERAPII NÁDORŮ PRSU

Podrobnosti budou zveřejněny v dubnovém čísle časopisu *Klinická onkologie* a na internetových stránkách KMO:  
[www.kmo.koc.cz](http://www.kmo.koc.cz)

*Těšíme se na Vás!*

Za organizační výbor: Martin Matějů (*Praha*), Radim Němeček (*Brno*), Jan Novotný (*Pleš*),  
Igor Richter (*Liberec*), Marek Svoboda (*Brno*), Tomáš Svoboda (*Plzeň*).

# Ischemická choroba srdca a hypertenzia ako neskoré následky liečby nádorov testis – prehľad

## Coronary Heart Disease and Hypertension as Late Effects of Testicular Cancer Treatment – a Minireview

Valentová M.<sup>1,2</sup>, Mladosičová B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oddelenie klinickej patofyziológie LF UK v Bratislave, Slovenská republika

<sup>2</sup> I. interná klinika LF UK v Bratislave, Slovenská republika

### Súhrn

Pokroky v liečbe nádorov testis viedli k výraznému zlepšeniu prognózy pacientov. U významnej časti vyliečených pacientov dochádza s odstupom niekoľkých rokov k rozvoju neskorých následkov liečby. Kardiovaskulárne neskoré následky patria z hľadiska možného ohrozenia života k najzávažnejším. Vzhľadom na zvýšené riziko vzniku ischemickej choroby srdca sa mnohé štúdie venovali objasneniu výskytu kardiovaskulárnych rizikových faktorov u pacientov po liečbe nádorov testis. Zvýšený výskyt hypertenzie po absolvovaní liečby môže byť jednou z príčin závažnej kardiovaskulárnej morbidity a mortality tejto skupiny pacientov. Cieľom práce je zhrnutie súčasných poznatkov o vplyve jednotlivých liečebných modalít nádorov testis na výskyt hypertenzie a objasnenie patogenetických súvislostí. Chemoterapia aj rádioterapia súvisia so zvýšeným výskytom hypertenzie pozorovaným niekoľko rokov po ukončení liečby nádorov testis. U pacientov liečených chemoterapiou sa zistila súvislosť hypertenzie s podaním cisplatinu. Cisplatin pretrváva v organizme dokonca 20 rokov po podaní a môže viesť k endoteliálnej dysfunkcii. Z hľadiska zlepšenia dlhodobej úspešnosti liečby a kvality života pacientov bude potrebné pravidelné a dlhodobé monitorovanie kardiovaskulárneho rizika týchto pacientov.

### Kľúčové slová

nádory testis – neskoré následky liečby – kardiotoxicita – hypertenzia – endoteliálna dysfunkcia

### Summary

The modern treatment of testicular cancer has led to notable improvement in the prognosis of these patients. A significant number of testicular cancer survivors suffer from late effects of their treatment that can occur several years after the treatment. Cardiovascular late effects represent one of the most serious effects with respect to their life-threatening potential. Considering the higher risk of coronary heart disease, numerous studies have investigated the prevalence of cardiovascular risk factors in patients treated for testicular cancer. Higher prevalence of hypertension in patients after treatment for testicular cancer may be one of the reasons for their serious cardiovascular morbidity and mortality. The aim of this is to summarize the current knowledge on the impact of review treatment modalities used in testicular cancer therapy on prevalence of hypertension and its pathogenetic context. Both chemotherapy and radiotherapy are associated with increased prevalence of hypertension several years after completing the treatment. In patients treated with chemotherapy, hypertension is associated with administration of cisplatin. Cisplatin remains in organism for up to 20 years after administration and may lead to endothelial dysfunction. Regular and long-term monitoring of cardiovascular risk should be introduced to ensure better quality of life in these patients.

### Key words

testicular cancer – late effects – cardiotoxicity – hypertension – endothelial dysfunction

Práca bola čiastočne podporená grantom Ministerstva zdravotníctva SR 2007/42-UK-18.

This work was partly supported by a grant from the Ministry of Health of Slovak Republic SR 2007/42-UK-18.

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

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

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

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



doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.

Oddelenie klinickej patofyziológie

Lekárska fakulta

Univerzita Komenského

Sasinkova 4

811 08 Bratislava

Slovenská republika

e-mail:

beata.mladosičovicova@fmed.uniba.sk

Obdrženo/Submitted: 30. 7. 2010

Přijato/Accepted: 19. 8. 2010

## Úvod

Nádory testis predstavujú solídne nádory s najpriaznivejšou prognózou s 10-ročným prežívaním pacientov viac ako 95 % [1,2]. Ich incidencia vykazuje dlhodobý rastúci trend, pričom za uplynulé desaťročia vzrástla v európskych krajinách 3- až 4-násobne [3–5]. Najčastejší výskyt tohto nádorového ochorenia je zaznamenaný u mužov vo veku 15–44 rokov [6]. Na rozdiel od incidence mortalita pacientov s nádormi testis od polovice 70. rokov postupne klesá, čo sa dáva do súvislosti s celkovou optimalizáciou liečebnej stratégie a predovšetkým so zavedením cisplatiny do chemoterapeutických protokolov [7].

Napriek výraznému zlepšeniu prognózy ochorenia sú terapeutické postupy používané v súčasnosti sprevádzané jej nežiaducimi účinkami (tab. 1), ktoré sa prejavujú v mnohých prípadoch až s odstupom niekoľkých rokov po ukončení liečby. Klinické štúdie skúmajúce neskoré následky jednotlivých liečebných modalít, predovšetkým chemoterapie s obsahom cisplatiny a rádioterapie, neustále pribúdajú [8–11]. Pre zlepšenie dlhodobej úspešnosti liečby je preto potrebné hľadať nové východiská pre stratifikáciu rizika možných neskorých následkov a možnosti ich prevencie a včasnej liečby. Dôležitú bázu v tomto procese tvorí pochopenie patogenézy nežiaducich účinkov.

K potenciálne najzávažnejším neskorým následkom antineoplastickej liečby u pacientov s nádormi testis, ktoré môžu viesť k predčasnej smrti, patria kardiovaskulárne ochorenia [12]. Ischemická choroba srdca (ICHS) predstavuje časté ochorenie pacientov po liečbe nádoru testis [13–15]. Autori Meirardi et al zistili v súbore 87 pacientov po chemoterapeutickej liečbe metastazujúceho nádoru testis v kompletnej remisii > 10 rokov 7-krát vyššie riziko vzniku ICHS v porovnaní s bežnou populáciou (95% konfidenčný interval [CI] 1,9–18,3), medián veku pacientov v čase sledovania bol 41 rokov [13]. Signifikantne vyšší výskyt ICHS ≥ 5 rokov po stanovení diagnózy nádoru testis v porovnaní s bežnou populáciou (štandardizovaný index incidence – standardized incidence ratio – SIR – 1,2; 95% CI 1,0–1,3) dokázali aj autori

Tab. 1. Neskoré následky liečby nádorov testis [voľne podľa 8,11].

I. SOMATICKÉ	II. PSYCHOSOCIÁLNE
A. potenciálne ovplyvňujúce dĺžku života	• chronická únava
• sekundárne malignity	• anxióza
• kardiovaskulárne ochorenia	• sexuálne dysfunkcie
B. ovplyvňujúce jeden orgán	
• zhoršenie renálnych funkcií	
• periférna neuropatia	
• poškodenie sluchu	
• poruchy kostného metabolizmu	
• hypogonadizmus a infertilita	
• zhoršenie funkcie pľúc	

holandskej štúdie van den Belt-Dusebout et al na početnom súbore pacientov (n = 2 512), pričom riziko ICHS bolo najvyššie 10–19 rokov po stanovení diagnózy základného ochorenia a u pacientov < 55 rokov [14]. Z výsledkov štúdie vyplýva, že po antineoplastickej liečbe sú pacienti ohrození rozvojom ICHS v pomerne mladom veku, pričom diagnóza ICHS býva stanovená najčastejšie až s odstupom viac ako 10 rokov po stanovení diagnózy nádorového ochorenia. Z hľadiska aplikovaných liečebných modalít ohrozuje ICHS predovšetkým pacientov liečených kombináciou chemoterapie a rádioterapie [14,16].

Zvýšené kardiovaskulárne riziko pacientov po prekonaní nádoru testis je alarmujúcim zistením, napriek tomu sa mu v rámci dispenzarizácie pacientov po ukončení liečby v ambulanciách onkológov a neskôr všeobecných lekárov nevenuje náležitá pozornosť. Európska urologická spoločnosť odporúča aktívny skrining kardiovaskulárnych ochorení a metabolického syndrómu u pacientov

s nádormi testis po ukončení liečby [17]; forma, frekvencia a dĺžka sledovania však nie sú bližšie špecifikované. Výsledky štúdií skúmajúcich výskyt kardiovaskulárnych rizikových faktorov – hypertenzie, dyslipidémie, obezity a metabolického syndrómu u pacientov s nádormi testis po ukončení liečby [9,13,18–22] naznačujú, že kľúčovú úlohu pri rozvoji ICHS zohráva nepriaznivý kardiovaskulárny rizikový profil. Výskyt hypertenzie je spomedzi všetkých kardiovaskulárnych rizikových faktorov najlepšie preskúmaný a výsledky jednotlivých štúdií sú pomerne jednotné.

Hypertenzia predstavuje nezávislý kardiovaskulárny rizikový faktor [23]. V bežnej populácii rastie kardiovaskulárne riziko lineárne už od hodnôt krvného tlaku 115/75 mmHg [24].

V nedávno uverejnenej štúdii zistil autorský kolektív Haugnes et al v súbore 990 pacientov po liečbe nádoru testis (medián času sledovania 19 rokov) vyššiu prevalenciu antihypertenzívnej liečby v porovnaní so zdravými mužmi

Tab. 2. Pravdepodobnosť výskytu hypertenzie (OR) korigovaná na vek v závislosti od liečebnej modalit v porovnaní s pacientami po orchiektómii [voľne podľa 17].

Liečebná modalita	OR	95% CI
orchiektómia	1,00	–
rádioterapia	1,24	0,88–1,75
cis ≤ 850 mg/m <sup>2</sup>	1,62	1,14–2,32
cis > 850 mg/m <sup>2</sup>	2,37	1,40–4,01

OR (odds ratio) – pomer pravdepodobnosti, CI (confidence interval) – konfidenčný interval, Cis ≤ 850 mg/m<sup>2</sup> – cisplatina s kumulatívnou dávkou ≤ 850 mg/m<sup>2</sup>, Cis > 850 mg/m<sup>2</sup> – cisplatina s kumulatívnou dávkou > 850 mg/m<sup>2</sup>

rovnakého veku (22 % vs 13 %); výnimkou bola skupina pacientov, ktorí boli liečení iba orchiektómiou [16]. Zvýšený výskyt hypertenzie po chemoterapeutickej liečbe s obsahom cisplatiny a/alebo po ožiarení potvrdila aj ďalšia štúdia [18].

### Hypertenzia a cisplatina

Výskyt vysokého krvného tlaku u pacientov po chemoterapeutickej liečbe obsahujúcej cisplatinu je udávaný v rozmedzí 13 % až 53 % [9,13,16,25–29]. Podľa výsledkov vyššie spomenutej štúdie je pravdepodobnosť výskytu hypertenzie (vyjadrená ako pomer pravdepodobnosti, odds ratio – OR) u pacientov, ktorí boli liečení chemoterapiou, až 3-násobne vyššia v porovnaní so zdravými mužmi rovnakého veku (OR 3,3; 95% CI 2,4–4,5) [16].

Doteraz najväčšou publikovanou štúdiou skúmajúcou tlak krvi u pacientov po liečbe nádorov testis a prvou, ktorá porovnávala výsledky s kontrolnou skupinou zdravých mužov, bola nórska štúdia autorského kolektívu Sagstuen et al. Štúdie sa zúčastnilo 1 289 pacientov s mediánom veku v čase sledovania 44 rokov a mediánom dĺžky sledovania 11 rokov. Z výsledkov štúdie vyplýva, že výskyt hypertenzie je u pacientov niekoľko rokov po liečbe signifikantne vyšší v porovnaní so zdravými mužmi (OR = 1,4; 95% CI 1,2–1,7). Chirurgická liečba pritom riziko hypertenzie nezvyšuje, na rozdiel od chemoterapie a rádioterapie. V porovnaní s pacientami liečenými iba chirurgicky je riziko vysokého krvného tlaku najvyššie u pacientov, ktorým bola podaná vysoká kumulatívna dávka cisplatiny (> 850 mg/m<sup>2</sup>) – tab. 2 [18].

Súvislosť podávania cisplatiny s výskytom hypertenzie bola potvrdená aj ďalšími štúdiami [13,29]. V holandskej štúdii bol v skupine 87 pacientov 2 až 17 rokov po chemoterapeutickej liečbe s obsahom cisplatiny systolický a diastolický tlak krvi signifikantne vyšší a hypertenzia bola diagnostikovaná častejšie v porovnaní s pacientami liečenými iba orchiektómiou (13 % vs 39%; p = 0,003) [13]. Echokardiograficky vykazujú pacienti s hypertenziou väčšiu hrúbku steny ľavej komory v porovnaní s normotenznými pacientami (9,5 mm vs 8,7 mm; p = 0,02) [13], čo

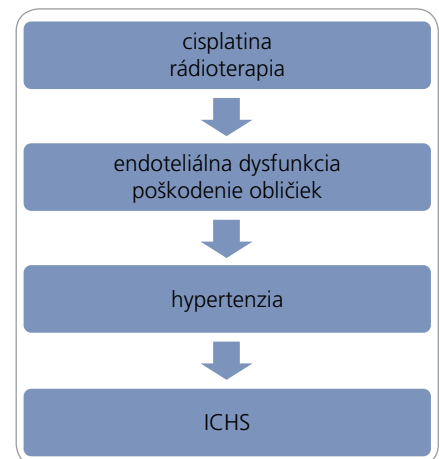
demonštruje následky zvýšenia krvného tlaku v podobe remodelácie steny ľavej komory.

Platinové deriváty predstavujú významný benefit v liečbe nádorov testis. Okrem nádorových buniek však účinkujú toxicky aj na bunky nenádorové, čím sa vysvetľuje ich pomerne dobre preskúmaná nefrotoxicita [30–32], neurotoxicita [33–35], ototoxicita [36] a sekundárna tumorigenéza [37]. Patomechanizmus vedúci k zvyšovaniu krvného tlaku v súvislosti s týmito derivátmi nebol zatiaľ kompletne objasnený. Platinové komplexy viazané na DNA pretrvávajú v tkanivách niekoľko rokov po ukončení podávania platiny [38,39]. V plazme je cisplatina detekovateľná dokonca 20 rokov po skončení terapie [40]. Koncentrácia platiny v moči a v plazme pacientov je niekoľko rokov po ukončení liečby až 1 000-násobne vyššia v porovnaní s neexponovanými jedincami [41], pričom platina ostáva naďalej čiastočne reaktívna [42]. K zvyšovaniu krvného tlaku môžu viesť platinové deriváty dlhodobým poškodením obličiek alebo chronickou aktiváciou endotelu (obr. 1), detailnejšie pochopenie patomechanizmu si vyžaduje ďalší výskum.

Autori Fossa et al zistili u 13 zo 44 (29,5%) pacientov liečených cisplatinou 13 až 17 rokov po stanovení diagnózy pretrvávajúce zníženie renálnych funkcií pod 70%, pričom závažnosť nefrotoxicity súvisela s kumulatívnou dávkou cisplatiny [31]. Hypomagnezémia, ktorá zvyšuje vazospastickú odpoveď cievnej steny [43,44], sa pravidelne zisťuje u pacientov počas podávania cisplatiny a bezprostredne po liečbe [31]. Pozorovaná normalizácia koncentrácie sérového niekoľko mesiacov po liečbe môže byť sprevádzaná magnézia intracelulárnym deficitom [45].

### Aktivácia endotelu cisplatinou

*In vitro* štúdie potvrdili schopnosť cisplatiny stimulovať endotel a viesť k jeho poškodeniu [46–48]. Priama vaskulárna toxicita cisplatiny tak môže stimulovať endotel do produkcie proinflatných a vazokonstrikčných mediátorov ešte niekoľko rokov po ukončení jej podávania a viesť k zvyšovaniu periférnej cievnej rezistencie. Autori Nuver et al



Obr. 1. Možný patomechanizmus podieľajúci sa na zvýšenom výskyte ICHS u pacientov po liečbe nádorov testis. ICHS – ischemická choroba srdca.

zistili prítomnosť mikroalbuminúrie (marker endoteliálnej dysfunkcie) u 10 z 90 (12%) pacientov liečených chemoterapiou, nezistila sa však u žiadneho z pacientov po orchiektómii a ani v skupine zdravých mužov [49]. Po liečbe nádorov testis sa u pacientov pravidelne zisťujú abnormálne zvýšené koncentrácie ďalších markerov endoteliálnej dysfunkcie (vysokosenzitívny C-reaktívny proteín, von Willebrandov faktor, inhibítor plazminogénového aktivátora a tkanivový plazminogénový aktivátor) [49–51], ako aj markery včasnej aterosklerózy (intimomediálny index karotickej tepny a prietokom podmienená dilatácia arteria brachialis) [50,52]. V štúdii autorov Vaughn et al boli zistené signifikantne zvýšené hladiny cirkulujúcich endotelových buniek (vznikajú odľučovaním poškodených endotelových buniek) v skupine pacientov liečených chemoterapiou v porovnaní s pacientami, ktorým chemoterapia podaná nebola [52].

### Hypertenzia a rádioterapia

Súvislosť hypertenzie a rádioterapie nebola u pacientov s nádormi testis jednoznačne dokázaná. Autorský kolektív Sagstuen et al zistil v tejto skupine pacientov signifikantne vyššie riziko hypertenzie v porovnaní s kontrolnou skupinou (OR = 1,3) v skupine pacientov liečených kombináciou rádioterapie a chemoterapie sa však riziko hypertenzie signifikantne nelíšilo v porovnaní s pacien-

tami liečenými iba chemoterapiou [18]. V inej štúdií sa zistil najvyšší vzostup prevalence hypertenzie počas dispenzarizácie v skupine pacientov liečených rádioterapiou (z 25,0 % na 41,7 % počas priemernej doby sledovania 7 rokov) [20], autori však pri interpretácii výsledkov nezohľadnili vek pacientov, pričom treba uvážiť, že pacienti liečení rádioterapiou bývajú v priemere starší než pacienti liečení chemoterapiou.

Rádioterapia môže viesť k zvyšovaniu krvného tlaku ovplyvnením renálnych funkcií. Vplyv infradiafragmatickej rádioterapie používanej v liečbe pacientov s nádormi testis na funkciu obličiek nebol doposiaľ preskúmaný vo väčšej prospektívnej štúdií. Autori Fossa et al vyšetřovali renálne funkcie u 18 pacientov liečených rádioterapiou počas 13 rokov po stanovení diagnózy a dospeli k záveru, že už dávky žiarenia < 20 Gy spôsobujú subklinické poškodenie obličiek [31]. Na rozdiel od poklesu renálnych funkcií po podaní cisplatiny, ktorý vzniká bezprostredne, poškodenie renálnych funkcií po ožiarení sa vyvíja postupne a manifestuje sa s odstupom 3–5 rokov po liečbe [31,53].

Pri kombinovaní chemoterapie s rádioterapiou je výsledná nefrotoxicita závažnejšia než po použití samotnej chemoterapie [31,45]. Histologicky je u pacientov so zníženou renálnou funkciou po infradiafragmatickej rádioterapii dokázateľná postupne progredujúca skleróza malých ciev [31].

### Súhrn a perspektívy

Špecifické epidemiologické charakteristiky nádorov testis – nárast incidencie, pomerne mladý vek pacientov v čase diagnózy a pokles mortality – nastolujú nové výzvy pre klinickú prax a výskum, ktorých cieľom je zlepšenie kvality a dĺžky života vyliečených a dlhodobo prežívajúcich pacientov minimalizáciou neskorých následkov liečby. Základným predpokladom kontroly neskorých následkov je poznanie ich rizika na strane pacientov, ale aj lekárov, v ktorých starostlivosti sú pacienti po ukončení liečby. Výsledky štúdií dokazujú zvýšený výskyt hypertenzie u pacientov po liečbe nádorov testis v porovnaní s bežnou populáciou rovnakého veku, predovšetkým po

podaní vysokej kumulatívnej dávky cisplatiny a kombinácii chemoterapie s rádioterapiou [16,18]. Hypertenzia môže sekundárne viesť k závažnej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite pozorovanej u týchto pacientov [13–15].

Patomechanizmus vysvetľujúci zvyšovanie krvného tlaku nebol doposiaľ jednoznačne objasnený. Kľúčová by podľa výsledkov preklinických a klinických štúdií mohla byť úloha endotelu, ktorý reaguje na poškodenie cisplatinou tvorbou metabolitov oxidačného stresu a prozápalových cytokínov [46–48]. Vzhľadom na dlhodobé pretrvávanie cisplatiny v tkanivách, plazme a moči pacientov [39–42] môže byť chronická stimulácia endotelu touto látkou príčinou zvyšovania periférnej cievnej rezistencie.

Domnievame sa, že jednoduché meranie tlaku krvi, ktoré by bolo pravidelne vykonávané spolu so zisťovaním čo najširšieho spektra ďalších kardiovaskulárnych rizikových faktorov, by mohlo výraznou mierou prispieť k včasnej diagnostike a liečbe kardiovaskulárnych ochorení. Vzhľadom na to, že neskoré kardiovaskulárne následky sa manifestujú často až s odstupom  $\geq 10$  rokov po diagnóze základného ochorenia [14], sú pacienti v ambulanciách onkológov sledovaní pomerne krátko (5–10 rokov). Z týchto dôvodov by bolo potrebné rozšíriť povedomie a zodpovednosť za screening kardiovaskulárnych ochorení u všeobecných lekárov, ktorí pacientov zo starostlivosti onkológov preberajú, resp. predĺžiť onkologickú dispenzárnú starostlivosť. Optimalizáciu dispenzárne starostlivosti by mohli priniesť modely stratifikácie kardiovaskulárneho rizika pacientov [11]. Pri určovaní rizika by bolo vhodné zohľadniť okrem kardiovaskulárnych rizikových faktorov bežnej populácie aj aplikovanú liečebnú modalitu a dávku. Do budúcnosti sa pre presný odhad rizika neskorých kardiovaskulárnych následkov javí perspektívne využitie metód molekulárnej genetiky. Popri určovaní genetických markerov predikujúcich kardiovaskulárne riziko, ktoré boli identifikované pre bežnú populáciu [54–57], napreduje aj výskum genetických determinantov toxicity liečby. Toxicita podanej dávky liečiva vykazuje inte-

individúalnu variabilitu determinovanú polymorfizmami génov kódujúcich bioformačné enzýmy a enzýmy potrebné pre metabolizmus chemoterapeutík [58]. U pacientov s nádormi testis boli genetické prediktory rizika neskorých následkov liečby (predovšetkým ototoxicity) už čiastočne preskúmané [59–62]. Genetické markery kardiotoxicity cisplatiny a rádioterapie v tejto skupine pacientov vyžadujú ďalší výskum.

Navrhnuté riešenia by mohli dopomôcť optimalizovať a individualizovať prevenciu neskorých kardiovaskulárnych následkov liečby nádorov testis, a mohli by tak zlepšiť dlhodobú efektívnosť protinádorovej liečby.

### Podakovanie

Za odborné usmernenia vyjadrujeme poďakovanie MUDr. Michalovi Megovi, PhD., z Národného onkologického ústavu v Bratislave.

### Literatúra

1. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/), based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 784–796.
3. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003; 170(1): 5–11.
4. Moger TA, Aalen OO, Heimdal K et al. Analysis of testicular cancer data using a frailty model with familial dependence. *Stat Med* 2004; 23(4): 617–632.
5. Safaei Diba Ch, Pleško I. Cancer incidence in the Slovak Republic 2004. National Cancer Registry of the Slovak Republic. Bratislava: National Health Information Center 2008: 168.
6. Ondrusova M, Ondrus D. Epidemiological features of testicular cancer in the Slovak Republic – retrospective study. *Klin Onkol* 2009; 22(2): 52–57.
7. Ondrusová M, Ondruš D. Nádory testis: Epidemiológia, etiológia, patológia a diagnostika. *Urol List* 2006; 4(3): 17–21.
8. Ondrusova M, Ondrus D, Dusek L et al. Damage of hormonal function and bone metabolism in long-term survivors of testicular cancer. *Neoplasma* 2009; 56(6): 473–479.
9. Strumberg D, Brugge S, Korn MW et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 229–236.
10. Kollmannsberger C, Kuzczyk M, Mayer F et al. Late toxicity following curative treatment of testicular cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17(4): 275–281.
11. Travis LB, Beard C, Allan J M et al. Testicular Cancer Survivorship: Research Strategies and Recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(15): 1–17.
12. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4370–4378.

13. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1725–1732.
14. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 467–475.
15. Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1513–1523.
16. Haugnes HS, Wethal T, Aass N et al. Cardiovascular risk in long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl): abstr. 4533.
17. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53(3): 497–513.
18. Sagstuen H, Aass N, Fosså SD et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 4980–4990.
19. Boyer M, Raghavan D, Harris PJ et al. Lack of late toxicity in patients treated with cisplatin-containing combination chemotherapy for metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8(1): 21–26.
20. Oh JH, Baum DD, Pham S et al. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. *Med Oncol* 2007; 24(2): 175–181.
21. Haugnes HS, Aass N, Fosså SD et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(2): 241–248.
22. Nord C, Fosså SD, Egeland T. Excessive annual BMI increase after chemotherapy among young survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2003; 88(1): 36–41.
23. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18): 1837–1847.
24. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective Studies Collaboration. Lancet* 2002; 360(9349): 1903–1913.
25. Gietema JA, Sleijfer DT, Willemse PH et al. Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Ann Intern Med* 1992; 16(9): 709–715.
26. Hansen SW, Groth S, Daugaard G et al. Long-term effects on renal function and blood pressure of treatment with cisplatin, vinblastine, and bleomycin in patients with germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6(11): 1728–1731.
27. Bissett D, Kunkeler L, Zwanenburg L et al. Long-term sequelae of treatment for testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 1990; 62(4): 655–659.
28. Stoter G, Koopman A, Vendrik CP et al. Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *J Clin Oncol* 1989; 7(8): 1099–1104.
29. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA et al. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14(11): 2923–2932.
30. Petersen PM, Hansen SW. The course of long-term toxicity in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous germ-cell cancer. *Ann Oncol* 1999; 10(12): 1475–1483.
31. Fosså SD, Aass N, Winderen M et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 222–228.
32. Daugaard G, Rossing N, Rørth M. Effects of cisplatin on different measures of glomerular function in the human kidney with special emphasis on high-dose. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21(2): 163–167.
33. Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M et al. Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic and toxicologic studies. *Cancer* 1984; 54(7): 1269–1275.
34. Hansen SW, Helweg-Larsen S, Trojaborg W. Long-term neurotoxicity in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7(10): 1457–1461.
35. Higa GM, Wise TC, Crowell EB. Severe, disabling neurologic toxicity following cisplatin retreatment. *Ann Pharmacother* 1995; 29(2): 134–137.
36. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer* 1998; 77(8): 1355–1362.
37. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(18): 1354–1365.
38. Poirier MC, Reed E, Litterst CL et al. Persistence of platinum-amine-DNA adducts in gonads and kidneys of rats and multiple tissues from cancer patients. *Cancer Res* 1992; 52(1): 149–153.
39. Tothill P, Klys HS, Matheson LM et al. The long-term retention of platinum in human tissues following the administration of cisplatin or carboplatin for cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1992; 28A(8–9): 1358–1361.
40. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000; 355(9209): 1075–1076.
41. Gerl A, Schierl R. Urinary excretion of platinum in chemotherapy-treated long-term survivors of testicular cancer. *Acta Oncol* 2000; 39(4): 519–522.
42. Brouwers EE, Huitema AD, Beijnen JH et al. Long-term platinum retention after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *BMC Clin Pharmacol* 2008; 8: 7.
43. Turlapaty PD, Altura BM. Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science* 1980; 208(4440): 198–200.
44. Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* 1985; 56(12): 2765–2770.
45. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardiometabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003; 24(1–3): 39–52.
46. Shi Y, Inoue S, Shinozaki R et al. Release of cytokines from human umbilical vein endothelial cells treated with platinum compounds in vitro. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89(7): 757–767.
47. Ramesh G, Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 2002; 110(6): 835–842.
48. Davis CA, Nick HS, Agarwal A. Manganese superoxide dismutase attenuates cisplatin-induced renal injury: importance of superoxide. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(12): 2683–2690.
49. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40(5): 701–706.
50. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9130–9137.
51. Wethal T, Kjekshus J, Røislien J et al. Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *J Cancer Surviv* 2007; 1(1): 8–16.
52. Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR et al. Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer* 2008; 112(9): 1949–1953.
53. Dewit L, Anninga JK, Hoefnagel CA et al. Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(4): 977–983.
54. Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet* 2008; 40(2): 217–224.
55. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007; 316(5830): 1488–1491.
56. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447(7145): 661–678.
57. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS et al. WTCCC and the Cardiogenetics Consortium. Genome-wide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007; 357(5): 443–453.
58. Mladosičevićová B, Foltinová A. Genetické polymorfizmy – perspektivy predikcie toxicity cytostatík. In: Mladosičevićová B, Kaiserová E, Foltinová A (eds). *Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve*. 1. vyd. Bratislava: SAP 2007: 157–158.
59. Oldenburg J, Kraggerud SM, Brydøy M et al. Association between long-term neuro-toxicities in testicular cancer survivors and polymorphisms in glutathione-S-transferase-P1 and -M1, a retrospective cross sectional study. *J Transl Med* 2007; 5(70): 70.
60. Oldenburg J, Kraggerud SM, Cvancarova M et al. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione S-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25(6): 708–714.
61. Nuver J, Lutke Holzik MF, van Zweeden M et al. Genetic variation in the bleomycin hydrolase gene and bleomycin-induced pulmonary toxicity in germ cell cancer patients. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15(6): 399–405.
62. Riedemann L, Lanvers C, Deuster D et al. Megalin genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Pharmacogenomics J* 2008; 8(1): 23–28.

# Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů

## The Use of PET/CT Fusion in Radiotherapy Treatment Planning of Non-Small-Cell Lung Cancers

Vojtíšek R., Havránek K., Fínek J.

Radioterapeutické a onkologické oddělení, FN Plzeň

### Souhrn

**Východiska:** Karcinom plic je v současné době celosvětově nejčastěji diagnostikovaným nádorovým onemocněním, v jehož léčebném algoritmu hraje zásadní a nezastupitelné místo radioterapie. Konvenčně je radioterapie plánována pomocí samotného CT vyšetření, což však může být zdrojem mnoha nepřesností a chyb při konturaci cílových objemů. Snížit pravděpodobnost jejich vzniku by mohlo použití dat z vyšetření PET, optimálně z fúze PET a CT vyšetření, jak bylo již dokázáno v diagnostice plicních karcinomů. **Cíl:** Tento přehledový článek se podrobně věnuje všem důležitým aspektům týkajícím se využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů a výhodám z toho plynoucích. **Závěr:** PET/CT vyšetření je užitečným nástrojem vedoucím ke zvýšení přesnosti konturace cílových objemů. Integrace obou těchto diagnostických metod výrazným způsobem snižuje limity, které tato vyšetření mají, jsou-li použita samostatně. Použití kombinovaného PET/CT vyšetření často vede ke zjištění změny rozsahu nádorového postižení (nezřídka objeví ložiska vzdálené diseminace), důsledkem čehož je i změna léčebného záměru. Změna velikosti cílového objemu a tím i změna ozářeného objemu kritických struktur může vést ke zvýšení aplikované dávky do tumoru v těch situacích, kdy došlo ke zmenšení těchto objemů. Rovněž má PET/CT vyšetření pozitivní vliv na subjektivní pojetí konturace jednotlivými radiačními onkology.

### Klíčová slova

karcinom plic – radioterapie – plánování radioterapie – cílové objemy – PET/CT vyšetření

### Summary

**Backgrounds:** Lung cancer is currently the most frequently diagnosed malignant disease worldwide and radiotherapy has a fundamental and irreplaceable role in the therapeutic algorithm of this disease. Conventionally, radiotherapy is planned using CT alone. However, this could be a source of many inaccuracies and errors in the process of contouring the target volumes, the likelihood of which could be decreased by using the data from PET imaging and, ideally, from a fusion of PET and CT (as has already been proven in the diagnosis of lung cancer). **Case:** This review is devoted to all important aspects related to the use of PET/CT imaging in radiotherapy treatment planning of non-small-cell lung cancer and to the advantages resulting from its use. **Conclusion:** Investigation of PET/CT imaging is a useful tool leading to increased accuracy of contouring of the target volumes. The integration of both diagnostic modalities reduces the limitations of these modalities if used separately. The use of combined PET/CT imaging often leads to an identification of a change in tumor size (it also often uncovers distant metastases) resulting in a change of treatment intention. The change of the target volume size and thus the change of irradiated volume of critical structures could lead to an increase of the dose delivered to the tumor in situations when a reduction of these volumes was reached. Investigation of PET/CT imaging also has a positive impact on subjective approach to contouring by different radiation oncologists.

### Key words

lung cancer – radiotherapy – radiotherapy planning – target volumes – investigation of PET/CT imaging

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

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

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

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



MUDr. Radovan Vojtíšek

Radioterapeutické a onkologické oddělení

Fakultní nemocnice Plzeň

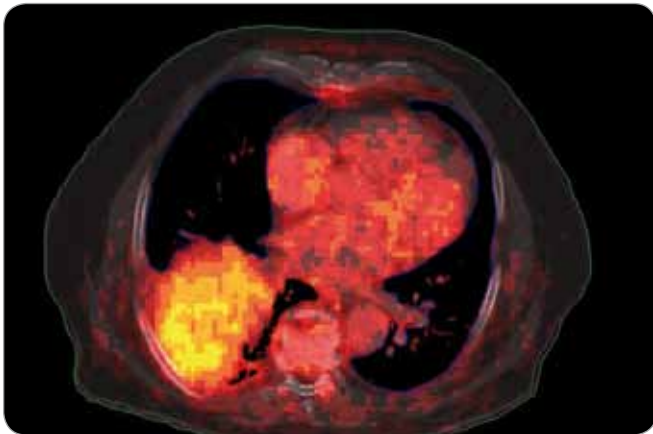
Doudlevecká 69

301 00 Plzeň

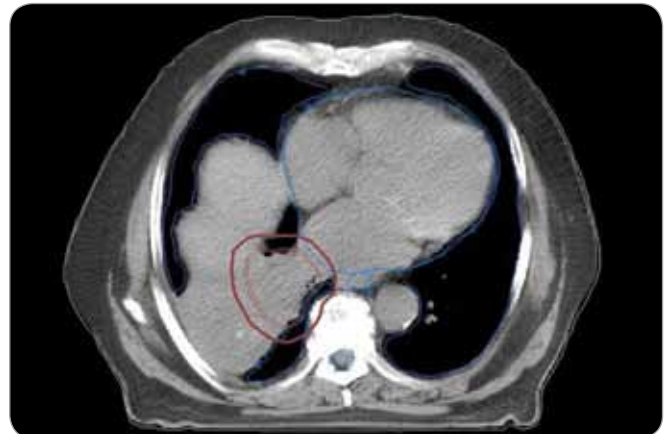
e-mail: vojtisekr@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 8. 2010

Přijato/Accepted: 3. 9. 2010



Obr. 1. Infiltrovaná oblast kolabované plicé – PET vyšetření.



Obr. 2. Stejný pacient jako na obr. 1. Konturace cílového objemu bez znalosti nálezu na PET.

## Úvod

Karcinom plic je celosvětově nejčastěji diagnostikovaným nádorovým onemocněním. V roce 2002 bylo na celém světě toto onemocnění diagnostikováno u 1,35 mil. lidí. Druhým a třetím nejčastěji diagnostikovaným nádorovým onemocněním je karcinom prsu (1,15 mil.), resp. kolorektální karcinom (1 mil.). Karcinom plic je také nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění, v roce 2002 vedl k úmrtí u 1,18 mil. lidí. Na druhém a třetím místě je karcinom žaludku (700 000), resp. karcinom jater (598 000) [1].

V rozvinutých zemích incidence a mortalita karcinomu plic u mužů klesá a u žen se pomalu začíná stabilizovat, což je pravděpodobně způsobeno změnami v kuřáckých návycích u obou pohlaví. Naopak v některých méně rozvinutých zemích pokračuje vzestupná tendence způsobená zejména endemickým nadužíváním tabákových výrobků [2].

Ve Spojených státech amerických jsou nádory plic také nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u mužů i u žen. Incidence a mortalita u mužů mezi roky 1990 a 2005 poklesla [3].

Česká republika není v této oblasti žádnou výjimkou, karcinom plic u nás zaujímá čelní postavení v incidenci a mortalitě, u mužů se jedná o nejčastější nádorové onemocnění vůbec (nepočítáme-li nádory kůže), u žen pak zaujímá třetí místo za nádory prsu a tlustého střeva. V roce 2006 bylo hlášeno 4 529 nových případů u mužů, tj. 90,3 případu/100 000 (v roce 2002 byla incidence 91,4/100 000) a 1 659 nových

případů u žen, tj. 31,6 případu /100 000 (v roce 2002 to bylo 26,8/100 000). Agresivní chování nádoru se odráží i v jeho vysoké mortalitě, která činila v roce 2006 u mužů 81,1/100 000 (v roce 2002 86/100 000), u žen byla mortalita 27,6/100 000 (v roce 2002 24,3/100 000), tedy 4 065, resp. 1 451 úmrtí v důsledku onemocnění plicním karcinomem. Je zřejmé, že v České republice dochází k pomalému poklesu incidence a mortality u mužů, naopak u žen přetrvává pozvolný nárůst těchto ukazatelů [4]. V kontextu tvrzení o pokračující vzestupné tendenci incidence plicního karcinomu u ženské populace se řadíme na úroveň méně rozvinutých zemí.

Plicní (bronchogenní) karcinomy se obecně dělí na dva základní typy – skupinu nemalobuněčných plicních karcinomů (non-small-cell lung cancer – NSCLC), která se podílí na celkovém zastoupení plicních karcinomů 75–80 %, a malobuněčný plicní karcinom (small-cell lung cancer – SCLC), zaujímající zbývajících 20–25 %. Oba typy se od sebe liší jak biologickým chováním a prognózou, tak i léčebnou strategií.

## Plánování radioterapie nemalobuněčných plicních karcinomů

Cílové objemy jsou v radioterapii obecně definovány podle doporučení ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) Report 50 a 62 [5,6]. GTV (GTV-T, GTV-N) se konturuje jak v plicním (GTV-T), tak i mediastinálním okně (GTV-N) CT řezů. Lym-

fatické uzliny, které jsou větší než 1 cm, jsou obecně považovány za pozitivní a měly by být tedy zahrnuty do GTV-N. Nespornou výhodou v hodnocení jejich postižení se zdá být využití PET/CT, jak bude níže ještě podrobněji rozebráno. V roce 2000 publikovali Giraud et al [7] radiologicko-histopatologickou studii, která ve svém závěru navrhla a doporučila následující velikosti lemů CTV kolem GTV k tomu, aby bylo dosaženo 95% pokrytí mikroskopické choroby v plicním parenchymu. Je to 6 mm pro dlaždicobuněčné karcinomy a 8 mm pro adenokarcinomy a ostatní histologické typy. Lemy je však nutno definovat přísně individuálně a vždy přizpůsobovat konkrétnímu nálezu, nelze je používat nekriticky. Konturovat bezpečnostní lemy, tedy PTV (internal margin IM + set up margin SM), je nutné opět přísně individuálně v závislosti na pohybu tumoru a podle vyhodnocení systematických a náhodných chyb na každém jednotlivém pracovišti [8].

Existuje několik situací, které způsobují radiačnímu onkologovi problémy při konturaci cílových objemů. V první řadě jsou to tumory způsobující atelektázu, kdy je velmi obtížné až nemožné odlišit vlastní tumor od kolabované plicé (obr. 1 a 2). Rovněž přesné ohraničení spikulárních lézí a lézí v přítomnosti dystelektatických změn je velmi obtížné. Protože i nezvětšené lymfatické uzliny mohou být infiltrované nádorovými buňkami a protože zvětšené uzliny nemusí být nutně postižené nádorem, nelze brát konvenční (na velikosti založená) kritéria



**Tab.1. Senzitivita a specifická CT a PET/CT v diagnostice plicních karcinomů.**

	Senzitivita	Specifická
CT	57%	82%
PET/CT	89%	94%

pro posouzení stavu lymfatických uzlin za přesná. Kromě zobrazovacích metod detekujících změny anatomických poměrů (RTG, CT, MR atd.) jsou dnes k dispozici také zobrazovací metody funkční, jako je například pozitronová emisní tomografie (PET), jejímž principem je detekce metabolických změn uvnitř buněk za použití radiofarmak příbuzných endogenním molekulám [9].

Nejčastěji užívaným radiofarmakem je 18F-fluorodeoxyglukóza (FDG), která dovoluje zobrazit nádorové buňky na základě zvýšeného metabolismu glukózy v nádorových buňkách ve srovnání s normálními buňkami. Tento mechanismus byl poprvé popsán Warburgem [10] ve 30. letech 20. století. 18F-fluorodeoxyglukóza je fosforylována uvnitř buňky na FDG-6-fosfát a ten je zde akumulován z důvodu nedostatečné aktivity fosfatázy v nádorových buňkách. Glukózové transportní proteiny se také spolupodílejí na zvýšeném transportu FDG do nádorových buněk [11]. Právě vyšší množství glukózových transporterů a hexokinázy a nižší množství glukóza-6-fosfatázy odlišuje nádorové buňky od buněk normálních [12]. Zobrazení pomocí PET je tedy založeno na metabolických neboli funkčních změnách buněk, což může pomoci detekovat subklinický tumor, neboť ke změnám na molekulární úrovni dochází dříve než k anatomickým změnám. Stejně je tomu i u normálně vyhlížejících lymfatických uzlin [9].

Limitací PET vyšetření je nedostatečná informace o přesné anatomické lokalizaci léze, špatná prostorová rozlišovací schopnost [13] a také ta skutečnost, že FDG není specifická pro nádorovou tkáň. Ke zvýšení diagnostické jistoty, k přesnější definici cílových objemů a tak i ke zmenšení rozpaků radiačního onkologa při konturaci přispívá hybridní vyšetření PET a CT, čili fúze PET/CT, která v sobě

kombinuje jak detekci změn anatomických poměrů, tak i funkčních změn. V dnešní době lze tato dvě vyšetření provést na jednom vyšetřovacím stole, ve stejné vyšetřovací poloze nemocného. První prototyp kombinovaného integrovaného PET/CT skeneru byl vyvinut v Pittsburgu roku 1998 [14] a komerčně dostupným se stal na jaře 2001 [15].

Kombinované vyšetření má prokázanou vyšší diagnostickou přesnost než samotné CT či PET. V diagnostice nemalobuněčných plicních karcinomů je senzitivita tohoto vyšetření 89%, specifická 94% a celková diagnostická přesnost 93% [16]. Senzitivita samotného CT vyšetření je 57% a specifická 82% (tab. 1) [17]. Je zřejmé, že použití integrovaného PET/CT je mnohem přesnější než vizuální korelace PET a CT vyšetření provedených samostatně [16,18].

### Plánování radioterapie s pomocí PET/CT vyšetření

#### Definice GTV

Nejdůležitějším momentem při plánování radioterapie je přesná definice a konturace cílového objemu a to zejména vlastního nádorového ložiska – GTV. Limity, s kterými se musíme při konturaci vypořádat, byly již uvedeny výše. Fúzí CT s PET se předpokládá zvýšení přesnosti konturace a omezení geometrické nepřesnosti. V první řadě je potřeba přiblížit způsoby definice GTV na obrázcích z PET. Jelikož se jedná o funkční zobrazovací metodu, GTV je definován podle poněkud odlišných principů než podle zobrazovacích metod detekujících anatomické změny.

#### SUV

SUV (standardized uptake value) je semi-quantitativní bezrozměrná hodnota, která by měla odlišit normální a abnormální akumulaci použitého radiofarmaka. Definována je jako poměr aktivity na jednotku objemu zájmové oblasti a aktivity na jednotku objemu celého těla [22]. Všeobecně byly a stále ještě jsou hodnoty SUV nad 2,5 považované za ukazatele přítomnosti maligní tkáně, ale také se ví, že hodnoty kolem 2,5 mohou vykazovat také nemaligní tkáň. A naopak, malé nádory mohou vykazovat SUV menší než 2,5 [23]. Použití této

hodnoty může zákonitě vést k falešně negativnímu hodnocení malých pozitivních uzlin z důvodu nízkého SUV způsobeného parciálním objemovým efektem. Navíc některé dobře diferencované plicní karcinomy mají nízký SUV, zatímco některé zánětlivé procesy mají hodnoty SUV vyšší než 2,5 [24]. K určení okrajů GTV se tedy příliš nehodí, jedná se o nepřesnou metodu, jak bude ještě níže rozebráno. Existuje množství faktorů, které ovlivňují akumulaci radiofarmaka ve tkáni. Jedná se zejména o množství podané dávky/aktivity, krevní perfuzi danou tkání, inzulínovou rezistenci organismu, čas snímání aktivity po aplikaci a dýchací pohyby [25].

#### Hranice GTV

Rozlišovací schopnost PET je poměrně malá, průměrně asi 4,5 mm, a proto bývají okraje zobrazeného tumoru poněkud rozmazané. Tato situace je také ovlivněna používaným softwarem, kontrastem mezi tumorem a pozadím a jinými artefakty [26].

Literárně je popsáno několik možností a způsobů, jak definovat hranice GTV na PET skenech. Historicky první a v současnosti asi nejpoužívanější metoda je využití všech dostupných klinických nálezů, zkušeností a znalostí plánujícího radiačního onkologa, neboli metoda vizuálního hodnocení.

Druhým způsobem, který byl v několika studiích zkoumán, je použití matematických automatických či semi-automatických modelů k určování hranic. K hodnocení se používají určité prahové cut-off hodnoty, a to buď procento maximální hodnoty SUV (nejčastěji 40% [27–29], 42% [30,31] a 50% [20,26,32]), anebo absolutní hodnota SUV (zpravidla SUV 2,5 [33]) – do cílového objemu jsou zahrnuty oblasti s hodnotou vyšší, než je hodnota uvedená jako prahová. V nukleární medicíně je dobře známo, že výběr prahové hodnoty závisí na velikosti, tvaru léze a kontrastu, a je jasně prokázáno, že znalost velikosti, tvaru a kontrastu před vyšetřením může pomoci lépe specifikovat prahové hodnoty k přesnému hodnocení objemu tumoru [34].

Použití hodnoty SUV 2,5 doporučili Hong et al [35], kteří porovnávali veli-

kosti GTV u 19 pacientů s NSCLC. GTV byl definován vždy na podkladě CT ( $GTV_{CT}$ ), PET při použití prahové hodnoty SUV 2,5 ( $GTV_{SUV\ 2,5}$ ) a SUV 40 % ( $GTV_{SUV\ 40\%}$ ). Signifikantní rozdíl (rozdíl větší než 25 %) byl pozorován u 58 % pacientů (11 z 19) pro  $GTV_{SUV\ 2,5}$  a u 95 % (18 z 19) pro  $GTV_{SUV\ 40\%}$  oproti původnímu  $GTV_{CT}$ . Dva největší rozdíly byly způsobené atelektázou. Procentuální rozdíl mezi  $GTV_{SUV\ 2,5}$  a  $GTV_{SUV\ 40\%}$  byl konstantní u tumorů s maximálním SUV větším než 7, dále byly popisovány pouze minimální rozdíly mezi těmito objemy při velmi vysokých hodnotách maximálního SUV. Opačně je tomu u hodnot SUV maximálně kolem 4–6. Zde byly poměrně velké rozdíly v objemech. Nejlepší korelace byla zaznamenána pro prahové metody v tomto rozmezí u nádorů kolem 90 cm<sup>3</sup>, tzn. pro poměrně malé nádory.

Pro danou problematiku je zásadní práce Nestleho et al [36] z roku 2005. Na souboru 25 pacientů s NSCLC porovnávali 4 metody navzájem (1. GTV hodnocené vizuálně – GTVviz, 2.  $GTV_{SUV\ 40\%}$ , 3.  $GTV_{SUV\ 2,5}$ , 4. GTV podle algoritmu porovnávacího intenzity aktivity nádoru a pozadí – GTVbg) navzájem a korelovali je s definicí GTV podle CT –  $GTV_{CT}$ . Konturované objemy se zvětšovaly od  $GTV_{SUV\ 40\%}$  (střední objem 53,6 cm<sup>3</sup>), GTVbg (94,7 cm<sup>3</sup>), GTVviz (157,7 cm<sup>3</sup>) až k  $GTV_{SUV\ 2,5}$  (164,6 cm<sup>3</sup>). Zjištěné rozdíly dobře korelovaly s maximálním SUV, nádorovou homogenitou a velikostí léze. U nehomogenních lézí vedl  $GTV_{SUV\ 40\%}$  k vizuálně neadekvátnímu pokrytí nádoru u 3 z 8 pacientů. Ve srovnání s ostatními objemy nekoreloval také tento jediný objem ( $GTV_{SUV\ 40\%}$ ) s  $GTV_{CT}$ . Autoři nepovažují hodnotu SUV 2,5 za příliš vhodnou pro určení prahu při hodnocení mediastinálních uzlin vzhledem k přítomnosti struktur v pozadí s relativně vysokou aktivitou.

Biehl et al [37] se pokusili zjistit, která z prahových hodnot SUV generuje nejlepší volumetrickou shodu s objemem GTV podle CT vyšetření. Zjistili, že pro různé velké objemy jsou vhodné různé prahové hodnoty. Na souboru 20 pacientů s periferně uloženými NSCLC, které byly dobře ohraničeny, popisují nejlepší volumetrickou shodu pro tumor větší než 5 cm v průměru v ob-

lasti SUV  $15 \pm 6\%$ , pro tumor o velikosti 3–5 cm v oblasti SUV  $24 \pm 9\%$  a pro tumor menší než 3 cm v oblasti SUV  $42 \pm 2\%$ , pro všechny tumor pak v oblasti SUV  $24 + 13\%$ . Objemy s prahem SUV 20 % nadhodnotily objem GTV dle CT u všech 4 tumorů menších než 3 cm a podhodnotily u všech 6 tumorů větších než 5 cm. Objemy s prahem SUV 40 % minimálně nadhodnotily objem GTV dle CT u všech 4 tumorů menších než 3 cm a podhodnotily u všech 16 tumorů větších než 3 cm. Autoři proto považují jednoprahový model za neadekvátní, minimálně z výše uvedené objemové závislosti a také vzhledem k nehomogenní akumulaci radiofarmaka v tumoru.

Nahradit stávající koncept GTV (gross tumor volume) přiléhavějším termínem pro konturaci dle PET/CT navrhli Ashamalla et al [38]. Kombinaci anatomické, tedy strukturální, a funkční informace nazývají ABC (Anatomic Biologic Contour). Stejní autoři se rovněž nespokojí s koncepcí prahových hodnot, neboť popisují na svém souboru PET nálezů u pacientů s NSCLC oblast „halo“ kolem oblasti maximálního SUV. Tato „halo“ oblast je široká  $2 \pm 0,5$  mm a má hodnotu SUV  $2 \pm 0,4$ . Doporučují ji vždy zabírat do GTV bez ohledu na absolutní či relativní hodnotu SUV.

Je pochopitelné, že se objevují další a další metody a pokusy, jak nejlépe definovat GTV na základě PET vyšetření, většinou vycházející z modelových studií. Jednou takovou je snaha určit relativní prahovou hodnotu (relative threshold level) na základě subtrakce aktivity pozadí, která nepatrně ovlivňuje výsledný tvar signálu a vede k poklesu celkové aktivity obrazu. Davis et al [39] použili subtrakci pozadí k vytvoření fixní prahové hodnoty k určení rozměru PET signálu. Toto by mohlo sloužit jako první krok před vlastní konturací radiačním onkologem, většinou je tato velikost v porovnání s CT mírně podhodnocena.

Některá pracoviště si vytvářejí vlastní modely a formule pro definování prahové hodnoty. Například Black et al [40] navrhli a používají hodnotu SUV podle regresní funkce založené na fantomové studii a využívající hodnotu SUVmean:  $(0,3069 \times SUVmean) + 0,5853$ .

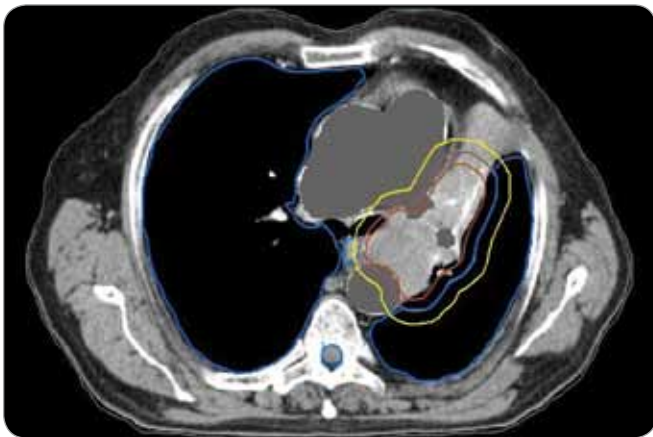
V současné době neexistuje žádný zlatý standard pro určení prahové hodnoty. Prahy vytvářejí pouze zdání objektivitu, jsou příliš zjednodušující a nepřesné. Jejich význam se nesmí přecenit, neboť mohou vést k významným chybám v odhadu objemu tumoru [41]. Je nutné uvažovat i o dalších faktorech kromě samotné přítomnosti tumoru, které mohou ovlivnit akumulaci radiofarmaka. Například nekrotické nebo hypoxické tumor mohou mít nízký nebo žádný metabolismus FDG, přesto by tyto oblasti měly být zahrnuty do GTV. Toto je také jeden z důvodů, proč není vhodné používat zmíněné matematické algoritmy [19]. Dalším momentem omezujícím použití prahových metod je pohyb tumoru při vyšetření. PET vyšetření poskytuje obrázek nádoru ve všech krajních polohách při dýchání, tzn. že velikost zobrazené léze je větší než skutečnost a její okraje jsou méně intenzivní a rozmazané [42]. Na druhou stranu toto však pomáhá lépe definovat „internal margin“ (IM) [21], což je bezpečnostní lem kolem CTV, který kompenzuje nepřesnosti způsobené pohybem a změnou velikosti jednotlivých orgánů a který je součástí PTV. Tyto limity pravděpodobně odstraní použití dýcháním řízené 4D-PET/CT, ostatní limity výše uvedené metod to přesto neodstraní.

Získat onu magickou linii mezi maligní a normální tkání je prozatím nemožné. K tomu, aby se podařilo určit kritéria pro stanovení vhodných prahových hodnot, by byla zapotřebí korelace s patologickým nálezem excidovaného tumoru, což je však u pacientů s NSCLC více než obtížné [24].

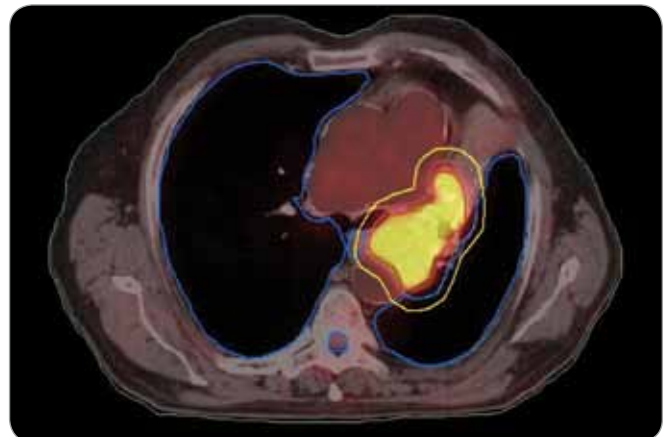
Tuto subkapitolu lze uzavřít tak, že jako nejlepší přístup k definici GTV se jeví konturace okrajů tumoru na CT komponentě fúze. Ten nejzásadnější přínos PET/CT u nemalobuněčných plicních karcinomů spočívá spíše v přesnějším hodnocení rozsahu nádorové choroby ve smyslu kategorií N a M než ve smyslu kategorie T [19].

#### Rozdíly v konturaci cílových objemů a léčebné strategii při použití PET/CT vs CT

Z uvedených informací o výhodách a významu zobrazení pomocí funkční zobra-



Obr. 3. Dlaždicobuněčný karcinom způsobující atelektázu. Kontrastace na základě CT dat.



Obr. 4. Dlaždicobuněčný karcinom způsobující atelektázu, stejný pacient jako na obr. 3. Kontrastace na základě PET/CT dat. Zde je patrné zmenšení velikosti PTV vynecháním části kolabované plicce.

zovací metody vyvstává logicky otázka, zda-li může použití této nové metody ovlivnit velikost cílových objemů, změnit známý rozsah nádorového onemocnění a z toho vyplývající léčebnou strategii. V současné době, kdy je většina velkých pracovišť vybavena integrovaným PET/CT, narůstá vhodnost začlenit toto vyšetření do plánovacího procesu radioterapie nejen plicních karcinomů, ale i jiných maligních onemocnění. Nejprve je nutné odpovědět si na otázku, je-li toto vyšetření skutečně tak přínosné, jak se na první pohled zdá, a pro jaké situace se ve skutečnosti hodí nejvíce.

Na začátku zkoumání stály studie, které se snažily retrospektivně zjistit přínos PET vyšetření pro plánování radioterapie plicních karcinomů. Kiffer et al [43] porovnávali koronární řezy ze stážovacího PET vyšetření s AP snímky vzniklými na klasickém RTG simulátoru, na kterých byl vyznačen ozařovaný objem. Z 15 pacientů by 4 (26,7%) pacienti měli tento objem ovlivněn nálezem z PET.

Nálezy ze stážovacího PET vyšetření byly také použity v podobné studii Nestleho et al [26]. Autoři retrospektivně porovnávali AP portálové snímky vzniklé na základě CT vyšetření s AP portálovými snímky, do kterých byl zakomponován nález z PET. U 12 z 34 (35%) pacientů došlo ke změně tvaru a velikosti portálového pole, v 10 případech došlo ke zmenšení velikosti, a to zejména u pacientů s dystelektatickými a atelektatickými změnami způsobenými primárním tumorem.

Jedna z prvních publikovaných studií hodnotících přínos integrovaného PET/CT pro plánování radioterapie obecně byla práce švýcarského kolektivu (Ciernik et al [44]) z roku 2003, který hodnotil celkem 39 pacientů s různými typy nádorů (nádory hlavy a krku, rekta, anu, gynekologické malignity), mezi nimiž bylo také 6 plicních karcinomů (4krát NSCLC). Porovnávali velikost cílového objemu na základě konturace podle CT a PET/CT, jako cut-off hodnotu významnosti změny si zvolili 25% pro GTV a 20% pro PTV. Tyto hodnoty by měly eliminovat metodologické nejistoty [45]. V 56% všech případů došlo ke změně GTV o více než 25% a k modifikaci PTV ve 46%, léčebná strategie byla změněna u 16% pacientů. PET/CT vyšetření změnilo léčebnou strategii, dávku či velikost cílových objemů u 63% případů. Co se týká plicních tumorů, GTV se zmenšilo u 4 pacientů a zvětšilo u 1 pacienta. Mimochoodem, největší změny velikosti GTV byly zaznamenány u nádorů rekta.

Ještě o rok dříve publikovali Erdi et al [30] práci s velmi skromným počtem 11 pacientů s NSCLC a hodnotili vliv následně provedeného PET vyšetření po klasickém CT vyšetření (pouze softwarová fúze, nikoliv integrované vyšetření) na konturaci cílových objemů. U 7 pacientů došlo ke zvětšení cílových objemů (v průměru o 19%) zejména vlivem nově zjištěných pozitivních uzlinových oblastí a u 4 pacientů došlo ke zmenšení (průměrně o 18%), to bylo způsobeno především vyne-

cháním atelektatických oblastí z cílového objemu.

Italové Brianzoni et al [29] přispěli do diskuze prací hodnotících 28 pacientů (24× plicní karcinom a 4× NHL v krční oblasti) vyšetřených na integrovaném PET/CT přístroji. Prahou hodnotu akumulace (hranice GTV) si určili SUV 40%. Celkem bylo v této práci hodnoceno pouze 25 případů, neboť ve zbývajících 3 případech došlo k modifikaci stadia, která vedla ke změně léčebného záměru. U 14 (56%) pacientů nevedla informace z PET k signifikantní změně GTV nebo CTV, zatímco u 11 (44%) pacientů tato informace vedla ke změně cílových objemů – u 5/11 došlo ke zmenšení (2× vlivem přítomné atelektázy, 3× falešně pozitivní uzliny na CT) a u 6/11 došlo ke zvětšení (3× falešně negativní uzliny na CT, 3× lepší konturace GTV v terénu atelektázy).

Ashamalla et al [38] porovnávali konturaci GTV a PTV podle CT a PET/CT snímků vytvořených na integrovaném přístroji u 19 pacientů s NSCLC ve stadiu II–IIIB, přičemž zvolili stejnou cut-off hodnotu významnosti rozdílu jako Ciernik et al, tj. 25% pro GTV a 20% pro PTV. K významné změně velikosti GTV došlo u 10 (52%) pacientů – u 5/10 bylo zaznamenáno zvětšení, u stejného množství pacientů zmenšení velikosti. Změny velikosti PTV bylo dosaženo u 8 (42%) pacientů.

Jinou možností porovnání velikostí cílového objemu tvořeného pomocí CT a pomocí PET/CT kromě srovnávání na

**Tab. 2. Rozdíly ve velikosti konturovaných cílových objemů při použití PET/CT u NSCLC.**

	Počet pacientů	Fúze PET a CT	Práh pro definiční GTV na PET skenech	Srovnání rozdílu, cut-off hodnota významnosti změny	Výsledek
Erdi et al [44]	11	softwarová	NS	NS	7× zvětšení cílových objemů (průměrně o 19%), 4× zmenšení (průměrně o 18%)
Brianzoni et al [43]	24	integrováný přístroj	SUV 40%	NS	5× zmenšení GTV nebo CTV, 6× zvětšení, 13× žádná změna
Ashamalla et al [52]	19	integrováný přístroj	„halo“ fenomén	25 % pro GTV, 20 % pro PTV	GTV: 5× zvětšení, 5× zmenšení, PTV: změna u 8 pac.
Gondi et al [56]	14	softwarová	NS	conformality index	12× (85,7%) zmenšení GTV
Grills et al [60]	20	softwarová, vizuální	regresivní funkce dle Blacka et al [54]*	matching index	fúzovaný objem byl větší než samotný CT a PET objem u 12 pac. (60%), menší u u (25%) a stejný u 3 (15%)
Bradley et al [41]	24	softwarová	SUV 2,5	30 % pro GTV	14× (58%) změna velikosti cíl. objemu (3× zmenšení, 11× zvětšení)
Faria et al [24]	32	integrováný přístroj	žádný algoritmus	30 % pro GTV	změna u 18 pac. (56%) – 12× zmenšení, 6× zvětšení GTV
Deniaud-Alexandre et al [28]	92	softwarová	SUV 50%	25 % pro GTV	GTV: 7× zmenšení, 14× zvětšení, PTV: 20× zmenšení, 23× zvětšení
Ceresoli et al [59]	18	softwarová	SUV 40%	25 % pro GTV	u 7 (39%) pac. změna velikosti GTV – 5× zvětšení, 2× zmenšení
MacManus et al [65]	10	vizuální	žádný algoritmus	10 % pro PTV	3× zvětšení, 6× zmenšení
De Ruyscher et al [70]	21	integrováný přístroj	NS	NS	PTV: 2× zvětšení, 12× zmenšení, 7× stejný kj

NS – nespecifikováno, SUV – standardized uptake value, \* [(0,3069 × mean SUV) + 0,5853]

základě absolutních či relativních rozdílů je použití tzv. indexu konformity (conformality index), což je poměr průsečíků dvou GTV a jejich sjednocení (0–1, čím blíže k hodnotě 1, tím lepší konformita). Hodnocení tohoto indexu využili Gondi et al [42] při porovnávání velikostí cílových objemů konturovaných na základě samotných CT dat a na základě softwarové fúze PET/CT. Jejich soubor čítal 14 pacientů s NSCLC a výsledkem byl střední index konformity 0,44 (0,00–0,87), tzn. že 44 % sjednocení se překrývá. U 12 (85,7%) pacientů vedlo přidání PET dat ke zmenšení GTV – u 11 (78,6%) pacientů došlo k redukci velikosti o více než 5%.

Grills et al [46] zase k hodnocení shody/neshody vytvořili vzoreček pro získání tzv. matching indexu (rovněž rozměr 0–1), který také kvantifikoval stupeň shody. Porovnávány byly plány 21 pacientů s NSCLC ve stadiích I–IIIB. Autoři práce vytvořili 3 sady konturací: 1) podle CT (s pomocí stagingového PET, tzn.

vizuální fúze obou modalit), 2) podle samotného PET, 3) podle fúze PET a CT, tedy softwarová fúze. Z 20 hodnotitelných konturací primárního tumoru (GTV-T) bylo 10 (50%) konturovaných podle CT větších než těch konturovaných podle PET, 7 (33%) jich bylo menších a 3 (14%) zůstaly stejné. Co se týká konturace primárního tumoru a postižených uzlin, tj. GTV-T a GTV-N, 11/21 (52%) pacientů mělo CT objem větší než PET objem, 6/21 (29%) menší a 4/21 (19%) mělo oba objemy stejné. Ačkoliv někdy došlo ke kvantitativní shodě, kvalitativně byly objemy odlišné – střední matching index pro objemy GTV-T a GTV-T a N byl 0,65, tj. byla pozorována pouze 65% shoda. Fúzovaný objem byl větší než samotné CT a PET objemy v 60% (12/20), menší v 25% (5/20) a stejný u 15% (3/20). Při porovnání plánů CT a PET/CT autoři zjistili, že by došlo k významnému poddávkování u 40% pacientů v případě, že by byl použit plán vytvořený pouze podle CT.

Bradley et al [27] porovnávali vytvořené plány u 26 pacientů s NSCLC stadia I–III. Každý plán byl však vytvořen jiným lékařem, jeden konturoval cílové objemy podle CT a druhý podle PET/CT (pro ohraničení GTV použili prahovou hodnotu SUV 2,5). Změna TNM klasifikace byla pozorována u 8/26 (31%) pacientů, u 2 bylo zjištěno metastatické onemocnění a tito pacienti nebyli dále hodnoceni. U 14/24 (58%) pacientů PET zřejmě změnil velikost cílových objemů. Jako změny byly hodnoceny nádorové nebo uzlinové oblasti zahrnuté do GTV v jedné sadě, ale nezahrnuté ve druhé. U 3 pacientů pomohlo PET vyšetření odlišit tumor od kolabované atelektické plíce (došlo ke zmenšení objemu), neočekávané uzlinové postižení bylo detekováno na PET u 10 pacientů a 1 pacient měl další nádorové ložisko ve stejném laloku (objem se zvětšil).

Samozřejmě ani PET/CT není nejpřesnější metodou v predikci nádorového uzlinového postižení, jak již bylo opa-

**Tab. 3. Rozdíly mezi jednotlivými plánujícími radiačními onkology při použití PET/CT ke konturaci cílových objemů u plicních karcinomů.**

	Počet hodnocených pacientů	Fúze PET a CT	Výsledek
Ciernik et al [58]	39 (6× plicní karcinom)	integrováný přístroj	zmenšení rozdílů ve velikosti GTV – střední rozdíl 26,6 cm <sup>3</sup> vs 9,1 cm <sup>3</sup>
Ashamalla et al [52]	19	integrováný přístroj	zmenšení středního rozdílu velikosti GTV – 28,3 cm <sup>3</sup> vs 9,12 cm <sup>3</sup> , PTV – 69,8 cm <sup>3</sup> vs 23,9 cm <sup>3</sup>
Fox et al [45]	19	softwarová, vizuální	medián indexu konkordance: 61 % u vizuální fúze, 70 % u softwarové fúze

index konkordance – poměr průniku obou objemů/jejich spojení

kovaně uvedeno v předchozím textu. O tom, že nejpřesnější metodou je bi-optické vyšetření uzlin, není pochyb. Vanuytsel et al [47] porovnávali teoretické předléčebné objemy GTV vytvořené na základě CT a na základě kombinace PET/CT proti histologickým nálezům. Ze 73 hodnotitelných pacientů s CT či PET pozitivními lymfatickými uzlinami by objem GTV dle CT zahrnoval všechny skutečně postižené mediastinální uzliny v 75 % a GTV dle PET/CT v 89 %.

K podobným závěrům došli o 7 let později kanadští autoři Faria et al [19]. Ti retrospektivně hodnotili přínos fúze PET/CT u 32 pacientů na základě porovnání velikosti cílových objemů podle CT a podle PET/CT, stejně tak zkoumali i vliv kombinovaného vyšetření na TNM klasifikaci. Nálezy poté ještě srovnávali s patologickým vyšetřením vzorků z mediastina a z primárního tumoru. Patologické nálezy měnily stadium vytvořené podle CT u 22 (69%) pacientů

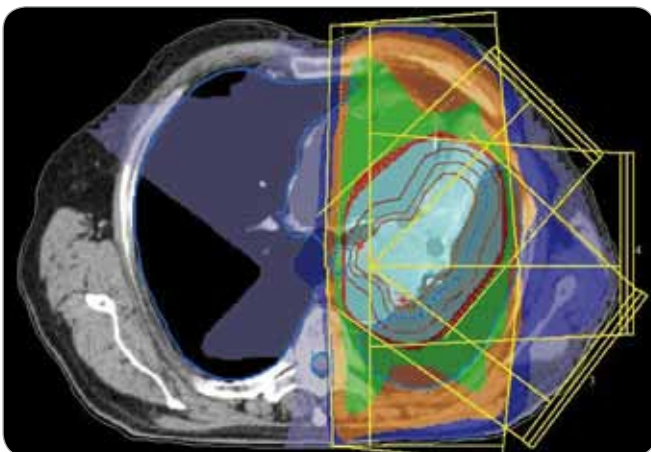
a podle PET/CT u 16 (50%) pacientů, nejčastěji se měnilo N stadium. Nálezy z PET/CT měnily TNM klasifikaci u 15 (44%) pacientů ve srovnání se samostatným CT, nicméně pouze 7 z oněch 15 změn bylo potvrzeno patologickým vyšetřením. PET/CT změnilo konturaci GTV u 18 (56%) pacientů, u 16 z nich byl rozdíl v GTV větší než 30% a u 2 byl změněn stav lymfatických uzlin. U 12/18 pacientů bylo pozorováno zmenšení a u 6/18 pacientů zvětšení velikosti původního GTV.

Opakovaně již bylo naznačeno, že PET/CT vyšetření může vést ke změně stagingu onemocnění a tím i ke změně strategie léčby. Němečtí autoři Paulsen et al [48] publikovali své zkušenosti s prováděním PET/CT na integrovaném přístroji u pacientů s nádory různých lokalit. V souboru bylo celkem 21 pacientů s NSCLC, u kterých bylo PET/CT provedeno pro účely radioterapie (7×), v rámci diagnos-

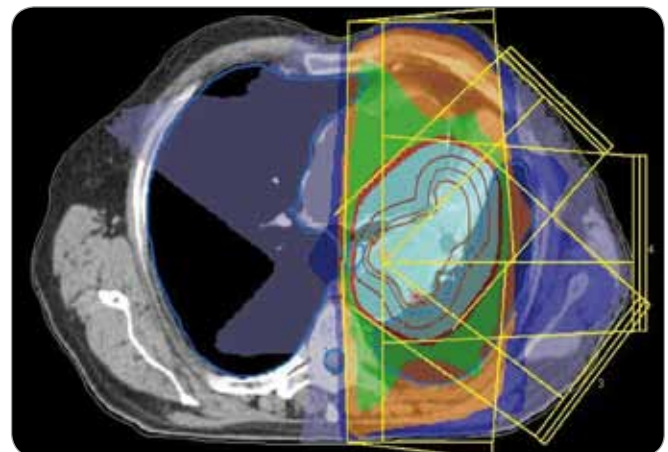
tiky (11×) a během radioterapie (4×). V 17 (81%) případech byly získány nové nálezy, které vedly ke změně léčebného přístupu u 10 (48%) pacientů. Tab. 2 sumarizuje výsledky výše uvedených studií.

#### Vliv změny velikosti cílového objemu na ozáření kritických struktur

Změna velikosti cílových objemů ve svém důsledku vede také ke změně ozářeného objemu kritických struktur, ať už ke zmenšení, nebo ke zvětšení. Velikost ozáření kritické struktury se zpravidla vyjadřuje prostřednictvím dávkově-objemových charakteristik, které v mnoha případech také slouží jako významné prediktory pozdní toxicity. K nejvýznamnějším prediktorům toxicity normálních tkání při radioterapii plicních karcinomů patří MLD (mean lung dose – střední dávka v plicích), V20 (objem plicce, který obdrží dávku vyšší než 20 Gy) a MED (mean esophageal dose – střední dávka v jícnu) [49,50]. Dojde-li



Obr. 5. Dávkové rozložení pro konturaci z obr. 3. Světle modře je vyznačena 95% izodóza.



Obr. 6. Dávkové rozložení pro konturaci z obr. 4. Světle modře je vyznačena 95% izodóza. Diskrétní zmenšení léčeného objemu.

**Tab. 4. Vliv změny velikosti cílového objemu na ozáření kritických struktur.**

	Počet pacientů s plicním karcinomem	Způsob fúze PET a CT	Výsledky
Deniaud-Alexandre et al [28]	92	softwarová	plíce V20: u 22 pac. (z 81, kteří obdrželi dávku > 60 Gy) pokles, u 15 pac. vzestup
Ceresoli et al [59]	18	softwarová	žádné signifikantní rozdíly, kromě Dmax. míchy (nižší na plánech podle PET)
MacManus et al [65]	10	vizuální	žádný signifikantní rozdíl mezi hodnotami MLD a V20 u plic
De Ruysscher et al [70]	21	integrovaný přístroj	signifikantní pokles dozimetrických parametrů u jícnu a plic – MED a V55, resp. MLD a V20

MED – mean esophageal dose, MLD – mean lung dose

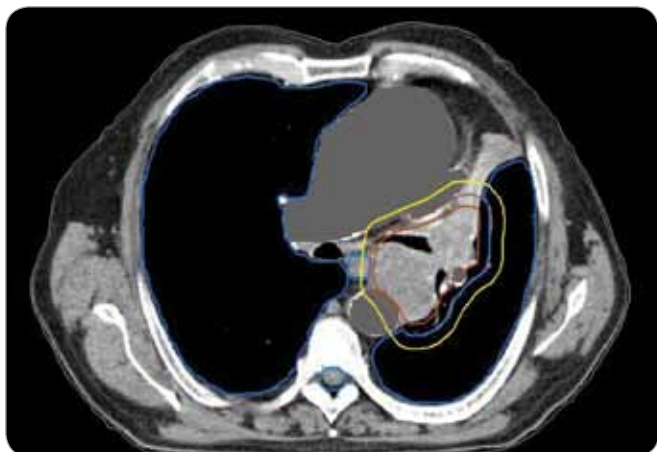
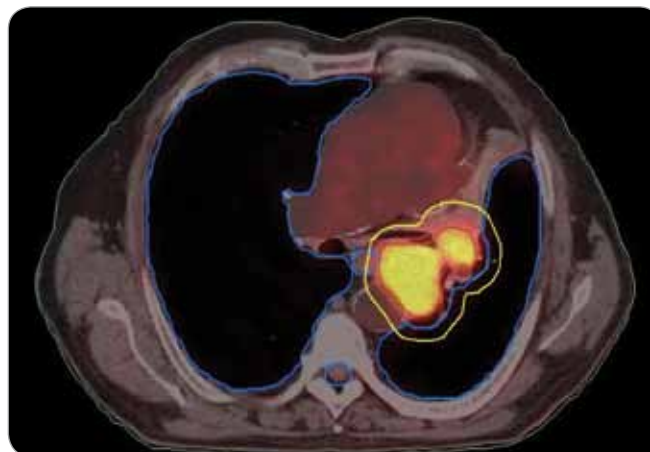
kupříkladu ke zmenšení GTV u pacientů s atelektázou, dávky na kritické struktury se také zmenší a tím se sníží i pravděpodobnost pneumonitidy a esofagitidy a naopak [27,50].

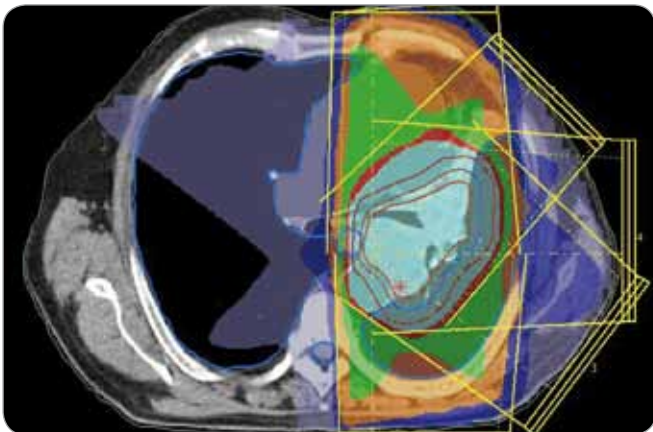
V roce 2005 referovali Deniaud-Alexandre et al [20] v poměrně rozsáhlé studii srovnávající konturace cílových objemů prostřednictvím CT a PET/CT (koregistrace zvláště, softwarová fúze) o vlivu změny těchto objemů na ozáření kritických struktur. Hodnotili však pouze stupeň ozáření plic (V20) a srdce (V36). Z původních 101 pacientů bylo do hodnocení zařazeno 92 pacientů (8× PET objevil ložisko vzdálené metastázy a 1× se jednalo o extenzivní hrudní postižení, rovněž znemožňující léčbu s kurativním záměrem). Velikost GTV se zmenšila u 21 (23%) pacientů, medián změny byl 32,7% (2,5–143%) a u 24 (26%) pacientů se velikost GTV zvětšila, medián změny

18,5% (1,5–77,5%). Redukce velikosti GTV byla větší než 25% u 7 pacientů (6× se to týkalo GTV-T, 1× GTV-N, ve 3 případech byla přítomná atelektáza), naopak ke zvětšení velikosti GTV o více než 25% došlo u 14 pacientů (11× GTV-T, 3× GTV-N, 4× byla přítomná atelektáza). Modifikace GTV vedla ke změně PTV u 43 pacientů, u 20 z nich došlo ke zmenšení velikosti (medián 25,5%) a u 23 ke zvětšení (medián 30,5%). Z celkového počtu 81 pacientů, kteří obdrželi dávku vyšší nebo rovnu 60 Gy, byl pozorován pokles hodnoty V20 u 22 pacientů (medián změny 12,5%) a u 15 pacientů byl pozorován její vzestup (medián 154%). Hodnota V36 pro predikci kardiální toxicity stoupla u 8 pacientů (medián 53,5%) a klesla u 14 pacientů (medián 65,5%). Multivariantní analýza prokázala, že pouze tumor způsobující atelektázu je jediným nezávis-

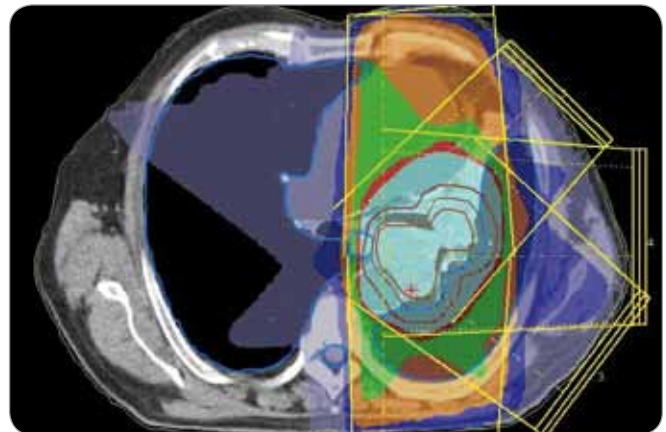
lým faktorem, který vede k signifikantní modifikaci velikosti GTV použitím PET/CT vyšetření.

Ceresoli et al [45] ve své studii nepopisují signifikantní rozdíly týkající se ozářených objemů normálních tkání v těch případech, kde bylo použito PET/CT ke konturaci. K mírnému poklesu došlo pouze u hodnoty Dmax. na oblast míchy. V jejich skromné práci na souboru 21 pacientů srovnávali opět podobné parametry jako mnohé již uvedené práce. Ve 48% (10/21 pacientů) byla změněna TNM klasifikace přidáním informace z PET (4× upstaging, 6× downstaging), u 3 pacientů tato změna vedla ke změně léčebné strategie na paliativní. U oněch hodnotitelných (tedy radikálně léčených) byla pozorována změna ve velikosti objemu GTV (o více než 25%) u 7/18 (39%) pacientů – 5 jich mělo větší GTV<sub>PET/CT</sub> zejména zahrnutím pozitivních uzlinových oblastí,


**Obr. 7. Konturace podle CT dat u stejného pacienta jako na obr. 3–6, jiná úroveň.**

**Obr. 8. Konturace podle PET/CT ve stejném řezu jako na obr. 7. Evidentní zmenšení velikosti cílového objemu.**



Obr. 9. Dávkové rozložení pro konturaci z obr. 7. Světle modře je vyznačena 95% izodóza.



Obr. 10. Dávkové rozložení pro konturaci z obr. 8. Světle modře je vyznačena 95% izodóza. Evidentní zmenšení léčeného objemu.

2 pacienti měli tento objem menší vlivem vynechání zvětšených negativních uzlin a atelektatické oblasti).

Australský kolektiv autorů (MacManus et al [51]) nezjistil signifikantní rozdíl mezi hodnotami MLD a V20 ( $p = 0,801$ , resp.  $0,816$ ) u plánů vzniklých na základě CT a PET/CT (vizuální fúzi) u 10 pacientů s NSCLC, ačkoliv ve všech případech byla část PTV<sub>PET/CT</sub> (10–40%) mimo PTV<sub>CT</sub>, ve 3 případech byl dokonce celý objem uložen mimo PTV<sub>CT</sub> (lokalizační chyba). U 5 pacientů byla přítomna atelektáza, kterou jasně odlišilo PET. Ve 3 případech byl objem PTV<sub>PET/CT</sub> větší o více než 10% než PTV<sub>CT</sub>, v 6 případech byl menší o více než 10% a v 1 případě byl téměř identický, ačkoliv se oba objemy téměř minuly. Přehled viz tab. 3.

#### Možnosti eskalace dávky, vliv změny velikosti cílového objemu na TCP

Logicky se nabízí úvaha nad možností eskalace dávky při lepší a přesnější lokalizaci cílového objemu a v situacích, kdy jsou normální tkáně poněkud více šetřeny. Je jednoznačně popsán vztah mezi celkovou dávkou, lokální kontrolou a přežitím nemocných léčených pro nemalobuněčný plicní karcinom [52,53]. Dávky mezi 60–70 Gy v léčbě lokoregionálně pokročilého nádoru jsou spojeny s častými lokálními relapsy a velice chmurným pětiletým přežitím [54].

Van Der Wel et al [55] vytvořili modelovou studii, ve které se snažili zjistit, jaké dávkové eskalace by mohli být schopni dosáhnout při dodržování tolerančních limitů v situaci, kdy zjistili sníženou ra-

diační expozici jícnu a plic použitím informace z PET (jednalo se o vizuální fúzi CT a PET). Hodnotili 21 pacientů s NSCLC s uzlinovým stavem N2–N3 dle CT. U 7 (33%) pacientů došlo k downstagingu, u 5 zůstalo stadium stejné a u 9 pacientů zjistili mediastinální postižení v jiné uzlinové oblasti, než bylo původně uvažováno. Radiační pole se zmenšila u 11 pacientů, u 3 se zvětšila a u 7 zůstala beze změny. Aplikovaná dávka by mohla být zvýšena z  $56 \pm 5,4$  Gy na  $71 \pm 13,7$  Gy ( $p = 0,038$ ), TCP (tumor control probability) by se tím zvýšilo z  $14,2 \pm 5,6\%$  na  $22,8 \pm 7,1\%$  ( $p = 0,026$ ).

Velmi podobným způsobem k problematice přistoupili holandská autoři (De Ruyscher et al [56]), kteří také hodnotili změnu výše dávek aplikovaných do kritických struktur a vliv na možnou eskalaci dávky a tím i zvýšení hodnoty TCP. Do studie bylo zařazeno 21 pacientů s lokálně nebo lokoregionálně pokročilým NSCLC, jejichž plán byl vytvořen jak podle CT, tak i podle PET/CT a jednalo se o involved field radioterapii. K posouzení expozice jícnu a plic použili hodnoty MED a V55, resp. MLD (mean lung dose) a V20. Informace z PET/CT vedly k signifikantnímu poklesu dozimetrických parametrů u jícnu i u plic. Celkem 2/3 plánů bylo změněno na základě informace z PET, u 2 pacientů se cílový objem zvětšil, u 12 se zmenšil a u 7 zůstal stejný. Výše uvedené nálezy byly podkladem pro modelování dávkové eskalace. Dávka by se mohla zvýšit z  $55,2 \pm 2,0$  Gy na  $68,9 \pm 3,3$  Gy ( $p = 0,002$ ) a TCP by se tak zvýšilo z  $6,3 \pm 1,5\%$  na  $24,0 \pm 5,6\%$  ( $p = 0,01$ ).

Využití PET/CT vyšetření k dávkové eskalaci se pokusili také Gillham et al [57] tím způsobem, že během radikální radioterapie (involved field) u 10 pacientů s NSCLC provedli PET/CT po 50 Gy nebo 60 Gy. Jejich cílem bylo zvýšení původně ordinované dávky 66 Gy na 78 Gy za předpokladu redukce velikosti cílového objemu a dodržení tolerančních limitů kritických struktur. U všech pacientů došlo k redukcí velikosti cílového objemu (medián 22%), ale pouze u 4/10 (40%) byla možná eskalace dávky do 78 Gy. Hodnota TCP byla zvýšena o pouhých 8% i přes uvedenou dávkovou eskalaci.

#### Pozitivní vliv PET/CT vyšetření na subjektivní pojetí konturace jednotlivými radiačními onkology

Je poměrně dobře známým faktem, že se liší tvar i velikost cílových objemů konturovaných jednotlivými radiačními onkology na základě samotného CT vyšetření, a to nejen u plicních karcinomů [58], ale i u jiných nádorových lokalit. Každá konturace je zatížená určitou mírou nepřesnosti, ať už vlivem nezkušenosti radiačního onkologa, nebo limitací zobrazovací metody pro ten či onen cílový objem. Několik faktorů již dříve uvedených se podílí na tom, že stejně definovaný cílový objem může být různými radiačními onkology zakreslen odlišně. Začlenění metabolických zobrazení do procesu plánování (tzv. multidimenzionální conformal radiotherapy) [59] by mohlo tyto rozdíly zmenšovat.

Ciernik et al [44] v již zmíněné práci popisují na souboru 39 pacientů s různými

nádorovými onemocněními (6 případů bronchogenního karcinomu) zmenšení rozdílů při konturaci GTV dvěma nezávislými radioterapeuty (**inter-observer variability**) podle PET/CT (integrované) ve srovnání s použitím samostatného CT vždy u stejného pacienta. Střední rozdíl objemů signifikantně poklesl z původních 26,6 cm<sup>3</sup> na 9,1 cm<sup>3</sup>. Toto zmenšení bylo rovněž spojeno se zmenšením standardní odchylky z 38,3 cm<sup>3</sup> na 13,3 cm<sup>3</sup> ( $p = 0,02$ ).

Ke stejnému závěru došli i Ashamalla et al [38] kteří porovnávali konturace u 19 pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic ve stadiích II–IIIB mezi 2 radiačními onkology na podkladě CT vs PET/CT. Variabilita mezi radioterapeuty poklesla u GTV ze středního rozdílu objemů 28,3 cm<sup>3</sup> na 9,12 cm<sup>3</sup>. U PTV došlo ke změně z 69,8 cm<sup>3</sup> na 23,9 cm<sup>3</sup>. U 16 pacientů (84 %) byl zjištěn rozdíl menší než 10 % ve velikosti GTV při plánování dle PET/CT, u samostatného CT byl tento rozdíl zjištěn pouze u 7 pacientů (37 %).

Víme už, že nemáme-li k dispozici integrované PET/CT, je lepší použít softwarovou fúzi samostatně po sobě provedených vyšetření PET a CT než se spoléhat na vizuální fúzi [16], protože tato zásadním způsobem snižuje variabilitu (**inter- i intra-observer variability**) konturovaných objemů, což může přispět k přesnosti plánování a ve svém důsledku také ke zvýšení pravděpodobnosti lokální kontroly, jak popisují ve své práci Fox et al [31]. Autoři do své retrospektivní studie zkoumající **inter-observer a intra-observer variability** zahrnuli 19 pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem. Devět nádorových objemů bylo konturováno dvěma radiačními onkology na podkladě softwarové fúze PET/CT, 10 objemů pak na podkladě vizuální fúze PET a CT rovněž dvěma radiačními onkology (**inter-observer variability**). Další radiační onkolog poté provedl nové konturace u všech pacientů (všechny již byly tímto radiačním onkologem konturovány při původním plánování před mediánem doby 40 měsíců). Vzniklo tak 10 nových konturací podle softwarové fúze a 9 podle vizuální fúze (**intra-observer variability**). Autoři hodnotili tzv. index konkordance (poměr

průniku obou objemů/jejich spojení). Při hodnocení **inter-observer variability** na základě vizuální fúze byl zjištěn medián indexu konkordance 61 % (44–78 %) a na základě softwarové fúze 70 % (56–89 %). Hodnocením **intra-observer variability** byl zjištěn medián indexu konkordance u páru softwarová fúze/vizuální fúze 58 % (42–84 %) a u páru softwarová fúze/softwarová fúze 71 % (52–83 %). Lze tedy přepokládat, že použitím integrovaného PET/CT je možné dosáhnout ještě lepší konkordance. Přehled studií nabízí tab. 4.

### Budoucnost, perspektivy

Co lze očekávat v blízké budoucnosti stran použití PET/CT vyšetření u plicních karcinomů nejen v plánování radioterapie?

S vysokou pravděpodobností se do klinické praxe začlení použití nových radiofarmak, nebo chcete-li tracerů. Víme, že rezistenci nádorů k radioterapii způsobují mimo jiné hypoxické suboblasti nádorového ložiska. V těchto místech také často vzniká lokální rekurence [60] a právě tyto oblasti by mohly být ozářeny vyšší dávkou, například v rámci tzv. dose sculpting (painting) při použití techniky IMRT. Tímto tracerem pro hypoxické buňky je 18F-FMISO (18F-fluoromisonidazol). Také se zkoušejí různé markery buněčné proliferace inkorporující se do DNA jako thymidinový analog 3'-deoxy-3'-(18F) fluorothymidin (FLT) [61] a tracery k zobrazení angiogeneze nebo apoptózy [34].

Velkým problémem pro přesnou definici a určení hranic cílových objemů je ten fakt, že se nádorové ložisko během pomalého snímání PET pohybuje a tím vznikají rozmazané okraje, které způsobují zdání většího objemu než na CT vyšetření. I při použití samostatného CT vyšetření existuje určitá nepřesnost způsobená dýchacími pohyby. Nejlepší metodou, jak zachytit pohyb tumoru, je použití 4D-CT (respiratory gating system), při kterém se dechové exkurze snímají např. infračervenou kamerou a CT je snímáno jen v určitých fázích respiračního cyklu. Tím je dosaženo větší přesnosti při konturaci, a tak se mohou dále zmenšit nežádoucí účinky na okolní tkáň redukcí jejich expozice [15]. Podobným

způsobem se pravděpodobně do praxe uvede také 4D-PET/CT [42]. Moderní radioterapeutické přístroje jsou již také vybaveny různými dechově řízenými systémy, které spouštějí paprsek ve zvolené fázi dechového cyklu.

Rovněž dochází a bude nadále docházet k vývoji moderních radioterapeutických technik, například již zmíněné IMRT techniky, použití protonové terapie a stereotaktické extrakraniální radioterapie (stereotactic body radiation therapy – SBRT), jejichž použití je závislé na přesné lokalizaci cílového objemu. SBRT jistě najde své uplatnění v léčbě nižších stadií plicních karcinomů, neboť v sobě kombinuje 3D konformní radioterapii a systémy kontrolující přesnou polohu tumoru. V současné době probíhá RTOG studie fáze II (RTOG 0618 [62]) zkoumající aplikaci dávky 60 Gy ve 3 frakcích (BED 180 Gy) u nemocných s operabilními tumory I. stadia a periferně uloženými tumory II. stadia nemalobuněčného plicního karcinomu. Jiná RTOG studie fáze II (RTOG 0915 [63]) porovnává 2 režimy stereotaktické radioterapie u pacientů s inoperabilními nemalobuněčnými plicními karcinomy periferně uloženými – 1 × 34 Gy (BED 78 Gy) vs 4 × 12 Gy (BED 125 Gy).

PET/CT může vést k vytvoření individuální shrinking field techniky, jinými slovy k redukcí velikosti cílového objemu během radioterapeutického kurzu, což může usnadnit dávkovou eskalaci [57]. To je principem tzv. adaptivní radioterapie.

### Závěr

Plánování radioterapie plicních karcinomů využívající data z PET/CT vyšetření je užitečným nástrojem vedoucím ke zvýšení přesnosti konturace cílových objemů. Má také pozitivní vliv na subjektivní pojetí konturace jednotlivými radiačními onkology. Integrace obou diagnostických metod výrazným způsobem snižuje limity těchto vyšetření, které mají, jsou-li použity samostatně. PET/CT umožňuje snadno klasifikovat strukturu neznámého významu, jako například malé uzliny nebo měkké tkáně přiléhající k tumoru a mající podobnou denzitu na CT [44]. Pro plánování 3D konformní radioterapie je nezbytné



použití kontrastního PET/CT protokolu, který zaručuje přesnější definici nádorového rozsahu [64]. Použití kombinovaného PET/CT vyšetření vede často ke zjištění změny v rozsahu nádorového postižení (nezřídka objeví ložiska vzdálené diseminace), tím i ke změně léčebného záměru. Změna ve velikosti cílového objemu a tím i změna ozářeného objemu kritické struktury může vést ke zvýšení aplikované dávky do tumoru tam, kde došlo ke zmenšení těchto objemů. Nejčastější klinickou situací vedoucí ke zmenšení cílového objemu je přítomnost atelektázy (obr. 3–10). K ověření toho, zda-li použití PET/CT fúze při plánování radioterapie skutečně zlepší léčebné výsledky nebo kvalitu života, je třeba dalších klinických studií.

## Literatura

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74–108.
- Youlten DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol* 2008; 3(8): 819–831.
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225–249.
- ÚZIS ČR, NOR ČR. Novotvary 2006. Cancer Incidence 2006 in the Czech Republic. <http://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2006>.
- ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50). Bethesda: International Commission for Radiation Units and Measurements 1993: 71.
- ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Suppl. to ICRU Report 50). Bethesda: International Commission for Radiation Units and Measurements 1999.
- Giraud P, Antoine M, Larrouy A et al. Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(4): 1015–1024.
- van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14(1): 52–64.
- Macapinlac HA, Apisarnthanarax S, Thorstad WL et al. Positron emission tomography imaging for target determination and delineation. In: Chao KSC et al. *Practical essentials of intensity modulated radiation therapy*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 62–81.
- Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol* 1927; 8(6): 519–530.
- Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH et al. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol* 1998; 25(4): 317–322.
- Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun* 1998; 19(2): 97–105.
- Macapinlac HA. Clinical applications of positron emission tomography/computed tomography treatment planning. *Semin Nucl Med* 2008; 38(2): 137–140.
- Beyer T, Townsend DW, Brun T et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000; 41(8): 1369–1379.
- Gámez C, Rosell R, Fernández A et al. PET/CT fusion scan in lung cancer: current recommendations and innovations. *J Thorac Oncol* 2006; 1(1): 74–77.
- Lardinois D, Weder W, Hany TF et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2500–2507.
- Tolozza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123 (1 Suppl): 137S–146S.
- Antoch G, Stattaus J, Nemat AT et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003; 229(2): 526–533. Epub 2003 Sep 25.
- Faria SL, Menard S, Devic S et al. Impact of FDG-PET/CT on radiotherapy volume delineation in non-small-cell lung cancer and correlation of imaging stage with pathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 1035–1038.
- Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Lerouge D et al. Impact of computed tomography and 18F-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5): 1432–1441.
- MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP et al. Metabolic (FDG-PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. *Lung Cancer* 2005; 49(1): 95–108.
- Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004; 45(9): 1431–1434.
- Mah K, Caldwell CB. Biological target volume. In: Paulino A, Teh BS. *PET/CT in radiotherapy treatment planning*. Elsevier Press 2008: 52–89.
- Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1): 4–5.
- Huang SC. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nucl Med Biol* 2000; 27(7): 643–646.
- Nestle U, Walter K, Schmidt S et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(3): 593–597.
- Bradley J, Thorstad WL, Mucic S et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1): 78–86.
- Giraud P, Grahek D, Montravers F et al. CT and (18)F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(5): 1249–1257.
- Brianzoni E, Rossi G, Ancidei S et al. Radiotherapy planning: PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(12): 1392–1399.
- Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol* 2002; 62(1): 51–60.
- Fox JL, Rengan R, O'Meara W et al. Does registration of PET and planning CT images decrease interobserver and intraobserver variation in delineating tumor volumes for non-small-cell lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(1): 70–75.
- Mah K, Caldwell CB, Ung YC et al. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(2): 339–350.
- Videtic GM, Rice TW, Murthy S et al. Utility of positron emission tomography compared with mediastinoscopy for delineating involved lymph nodes in stage III lung cancer: insights for radiotherapy planning from a surgical cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3): 702–706.
- Jarritt PH, Carson KJ, Hounsell AR et al. The role of PET/CT scanning in radiotherapy planning. *Br J Radiol* 2006; 79 (Spec No 1): S27–S35.
- Hong R, Halama J, Bova D et al. Correlation of PET standard uptake value and CT window-level thresholds for target delineation in CT-based radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3): 720–726.
- Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005; 46(8): 1342–1348.
- Biehler KJ, Kong FM, Dehdashti F et al. 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *J Nucl Med* 2006; 47(11): 1808–1812.
- Ashamalla H, Rafla S, Parikh K et al. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(4): 1016–1023.
- Davis JB, Reiner B, Huser M et al. Assessment of 18F PET signals for automatic target volume definition in radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 2006; 80(1): 43–50.
- Black QC, Grills IS, Kestin L et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(4): 1272–1282.
- Yaremko B, Riauka T, Robinson D et al. Threshold modification for tumour imaging in non-small-cell lung cancer using positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2005; 26(5): 433–440.
- Gondi V, Bradley K, Mehta M et al. Impact of hybrid fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography on radiotherapy planning in esophageal and non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(1): 187–195.
- Kiffer JD, Berlangieri SU, Scott AM et al. The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 19(3): 167–177.
- Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(3): 853–863.
- Ceresoli GL, Cattaneo GM, Castellone P et al. Role of computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography image fusion in conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer: a comparison with standard techniques with and without elective nodal irradiation. *Tumori* 2007; 93(1): 88–96.
- Grills IS, Yan D, Black QC et al. Clinical implications of defining the gross tumor volume with combination of CT and 18FDG-positron emission tomography in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3): 709–719.
- Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG et al. The impact of (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000; 55(3): 317–324.
- Paulsen F, Scheiderbauer J, Eschmann SM et al. First experiences of radiation treatment planning with PET/CT. *Strahlenther Onkol* 2006; 182(7): 369–375.
- Kwa SL, Lebesque JV, Theuvs JC et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(1): 1–9.
- Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(2): 337–341.
- MacManus M, D'Costa I, Everitt S et al. Comparison of CT and positron emission tomography/CT coregistered images in planning radical radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Australas Radiol* 2007; 51(4): 386–393.

52. Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E et al. Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(3): 741–747.
53. Willner J, Baier K, Caragiani E et al. Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(2): 382–389.
54. Saunders M, Dische S, Barrett A et al. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol* 1999; 52(2): 137–148.
55. van Der Wel A, Nijsten S, Hochstenbag M et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(3): 649–655.
56. De Ruysscher D, Wanders S, Minken A et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: a planning study. *Radiother Oncol* 2005; 77(1): 5–10. Epub 2005 Jul 12.
57. Gillham C, Zips D, Pönisch F et al. Additional PET/CT in week 5-6 of radiotherapy for patients with stage III non-small cell lung cancer as a means of dose escalation planning? *Radiother Oncol* 2008; 88(3): 335–341.
58. Giraud P, Elles S, Helfre S et al. Conformal radiotherapy for lung cancer: Different delineation of the gross tumour volume (GTV) by radiologists and radiation oncologists. *Radiother Oncol* 2002; 62(1): 27–36.
59. Ling CC, Humm J, Larson S et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): Biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(3): 551–560.
60. Gagel B, Reinartz P, Demirel C et al. [18F] fluoromisonidazole and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response evaluation after chemo-/radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *BMC Cancer* 2006; 6: 51.
61. Kenny LM, Aboagye EO, Price PM. Positron emission tomography imaging of cell proliferation in oncology. *R Coll Radiol* 2004; 16(3): 176–185.
62. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 0618. A Phase II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the Treatment of Patients with Operable Stage I/II Non-Small Cell Lung Cancer. <http://www.rtog.org/members/protocols/0618/0618.pdf>.
63. Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 0915. A Randomized Phase II Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy (Sbrt) Schedules For Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. <http://www.rtog.org/members/protocols/0915/0915.pdf>.
64. Pfannenberger AC, Aschoff P, Brechtel K et al. Low dose non-enhanced CT versus standard dose contrast-enhanced CT in combined PET/CT protocols for staging and therapy planning in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(1): 36–44.

Redakce časopisu *Klinická onkologie*  
vypisuje soutěž

## Finanční podpora publikační aktivity autorů

Do soutěže se mohou přihlásit autoři, kteří doloží, že od 1. 12. 2010 do 1. 12. 2011 publikovali v zahraničním časopise s IF (Impact Factor) práci, ve které citovali článek z časopisu *Klinická onkologie*.

Za publikované práce se považují i práce přijaté do tisku. Přihlášky se přijímají na adrese redakce časopisu do 2. 12. 2011. Redakce ocení tři vybrané práce částkou 10 000 Kč.

Redakce chce tímto způsobem podpořit autory, kteří citují ve svých publikacích články z časopisu *Klinická onkologie*, a částečně jim kompenzovat náklady, které jim mohou při publikování v zahraničních časopisech vznikat.

# Algoritmus separace plazmatických buněk ze vzorků kostní dřeně

## Plasma Cell Separation Algorithm from Bone Marrow Samples

Burešová I.<sup>1</sup>, Kyjovská D.<sup>1,2</sup>, Kovářová L.<sup>2</sup>, Moravcová J.<sup>1</sup>, Suská R.<sup>2</sup>, Perutka T.<sup>1</sup>, Čumová J.<sup>1</sup>, Hájek R.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Babákův výzkumný institut, LF MU Brno

<sup>2</sup>Oddělení klinické hematologie, Laboratoř experimentální hematologie a buněčné imunoterapie, FN Brno

<sup>3</sup>Interní hematologická klinika FN Brno

### Souhrn

**Východiska:** Cílem této práce je představit algoritmus separace plazmatických buněk ze vzorků kostní dřeně pacientů s mnohočetným myelomem. Získání vysoce čistých buněčných populací je základní podmínkou aplikace moderních výzkumných postupů u tohoto onemocnění. **Materiál a metody:** Vzorky kostní dřeně byly získány od pacientů z Interní hematologické kliniky FN Brno. Kostní dřeň byla nejprve zbavena červené složky (metodou hustotní gradientové centrifugace nebo lyzace), plazmatické buňky byly označeny monoklonální protilátkou proti syndecanu-1 (CD138) a separovány magneticky nebo na buněčném sorteru. Čistota separované populace byla vyhodnocena na průtokovém cytometru, případně morfologicky. **Výsledky:** Paralelně, magnetickou a fluorescenční separací, bylo zpracováno 28 vzorků kostní dřeně a byla vyhodnocena čistota separovaných frakcí. Na základě statistického hodnocení výsledných čistot jak v celém souboru vzorků, tak ve skupinách podle vstupního zastoupení plazmatických buněk byl navržen algoritmus separace s cut-off hodnotou 5 % plazmatických buněk v mononukleární frakci KD: vzorky s < 5 % plazmatických buněk jsou nadále tříděny na buněčném sorteru, vzorky s ≥ 5 % plazmatických buněk jsou separovány na magnetickém separátoru. Po ročním vyhodnocení uplatnění tohoto algoritmu na souboru 210 vzorků kostní dřeně se medián čistoty separovaných plazmatických buněk zvedl z 62,4 % (0,4–99,6 %) na 94,0 % (23,9–100 %). **Závěr:** Zavedení metodiky fluorescenčního třídění výrazně přispělo k celkovému zvýšení úspěšnosti separace plazmatických buněk ze vzorků kostní dřeně, a to především u vzorků s jejich nízkým vstupním zastoupením, kde dosud využívaná metodika magnetické separace není dostatečně účinná. Otevřela se tím také cesta k separaci plazmatických buněk ze vzorků kostní dřeně od jedinců s monoklonální gamapatií nejasného významu, kde je zastoupení plazmatických buněk typicky velmi nízké (desetiny, max. jednotky procent).

### Klíčová slova

mnohočetný myelom – plazmatická buňka – monoklonální gamapatie nejasného významu – magnetická separace – buněčný sorter

Práce byla podpořena granty MŠMT LC06027, MSM0021622434, IGA NS10406, IGA NS10408, GAČR P304/10/1395.

This work was supported by grants MŠMT LC06027, MSM0021622434, IGA NS10406, IGA NS10408, GAČR P304/10/1395.

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

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

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

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



prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.  
Babákův výzkumný institut  
Lékařská fakulta MU  
Kamenice 5/pavilon A3  
625 00 Brno  
e-mail: r.hajek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 4. 2010  
Přijato/Accepted: 24. 6. 2010

## Summary

**Backgrounds:** The aim of this paper is to present an algorithm for plasma cell separation from bone marrow samples of multiple myeloma patients. The main prerequisite for applying modern research methods in this disease is gaining pure cell populations. **Material and Methods:** Bone marrow samples were collected from outpatients or inpatients of the Internal Haematology and Oncology Clinic of the Faculty Hospital Brno, after they had signed an Informed Consent Form. The bone marrow was first depleted of red cells (by density gradient centrifugation or erythrolysis), plasma cells were labelled by monoclonal antibody against syndecan-1 (CD138) and separated either magnetically or by cell sorter. The purity of separated population was evaluated by flow cytometry or, alternatively, morphologically. **Results:** We processed 28 bone marrow samples, in parallel, by magnetic or fluorescence-based separation, and we evaluated the purity of the separated fractions. Based on a statistical evaluation of resulting purities in the entire sample set as well as the individual groups divided according to the initial plasma cell content, a separation algorithm was proposed with a cut-off value of 5% of plasma cells in mononuclear fraction of bone marrow: samples with less than 5% of plasma cells are henceforth separated on cell sorter, samples with more than 5% are separated magnetically. The effectiveness of this algorithm was evaluated after the first year of its application on a dataset of 210 bone marrow samples: median purity of the separated plasma cells increased from 62.4% (0.4–99.6%) to 94.0% (23.9–100%). **Conclusion:** The introduction of a fluorescence-based separation markedly increased the effectiveness of plasma cell separation from bone marrow samples, mainly in samples with low plasma cell content where magnetic separation used thus far is not sufficient. This finding also opened a door for plasma cell separation of bone marrow samples from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, where plasma cell count is typically below or just over one percent.

## Key words

multiple myeloma – plasma cell separation – monoclonal gammopathy of undetermined significance – magnetic separation – cell sorter

## Východiska

Základní podmínkou aplikace moderních výzkumných postupů – cytogenetiky, genomiky, proteomiky nebo různých čipových technologií – ve výzkumu monoklonálních gamapatií (MG) je vysoká čistota zkoumané buněčné populace. V podmínkách našeho pracoviště jde především o plazmatické buňky (PB) z kostní dřeně. Typicky se jejich procentuální zastoupení v kostní dřeni pohybuje od velmi nízkých hodnot, pod 0,5% PB u jedinců s monoklonální gamapatií nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) nebo v remisi mnohočetného myelomu (MM), po velmi vysoké, 50% a více u pacientů s agresivním onemocněním, což znesnadňuje výběr separační strategie.

Obecně se k separaci buněk využívá fenotypu cílových buněk a značení monoklonálními protilátkami konjugovanými

s detekčním prvkem – nejčastěji magnetickou partikulí nebo fluorochromem. Vlastní separace pak probíhá v příslušném detekčním systému (magnet nebo průtokový cytometr se sorterem) postupem pozitivní (detekční systém vybírá cílové buňky) nebo negativní selekce (systém zachycuje nežádoucí buňky).

K izolaci PB je již dlouhodobě a ve velkém rozsahu využívána imunomagnetická separace, a to jak ve formě negativní selekce, spočívající v odstranění jiných buněčných populací než PB [1–2], tak pozitivní, využívající především univerzálního znaku PB, syndecanu-1/CD138 [3–5]. Později, s dostupností nových vysokorychlostních sorterů, se začala využívat i technika fluorescenčního třídění [6]. Ze srovnání těchto postupů (tab. 1) je zřejmé, že každý z nich má své přednosti i nevýhody uplatnění v konkrétních podmínkách.

V naší laboratoři byla technika magnetické separace zavedena již před několika lety [7] a dále optimalizována v podmínkách automatizovaného provozu [8]. Koncem roku 2006 jsme získali vysokorychlostní buněčný sorter a začali testovat metodu fluorescenčního třídění PB. Tato práce představuje výsledky dosažené při srovnání obou separačních postupů, algoritmus separace PB vytvořený na jeho základě a jeho úspěšné ověření během ročního rutinního provozu.

## Materiál a metody

Vzorky kostní dřeně (KD) byly odebrány pacientům z ambulance či oddělení Interní hematologické kliniky FN Brno s jejich informovaným souhlasem. Odebraná kostní dřeň (objem 20–40 ml) byla smíchána se stejným objemem IMDM (Iscove's Modified Dulbecco's Medium, Sigma) s přidaným heparinem a DNázou

Tab. 1. Základní parametry magnetické a fluorescenční separace.

Magnetická separace	Fluorescenční separace
časově nenáročná	časově náročná
nižší vstupní náklady	vyšší vstupní náklady
separace dvou subpopulací (neg., poz.)	separace více různých subpopulací
separace podle jednoho znaku nebo více jednotně detekovaných znaků (pro neg. selekci)	separace podle více různě detekovaných znaků
závislá na síle exprese znaku	nezávislá na síle exprese znaku
optimální pro užší rozmezí infiltrace vstupního materiálu	nezávislá na infiltraci vstupního materiálu

Tab. 2. Čistota pozitivních frakcí – medián (min–max).

	Morfologické hodnocení (% plazmatických buněk)		
	Magn. sep. MNC	Tříděné lyzované buňky	Tříděné MNC
všechny vzorky (n = 28)	<b>80,4</b> (8,6–99,6)	<b>97,4</b> (50,0–100,0)	<b>98,2</b> (50,0–100,0)
skupina s infiltrací < 5 % (n = 10)	<b>64,8</b> (8,6–89,3)	<b>96,4</b> (50,0–100,0)	<b>99,5</b> (83,3–100,0)
skupina s infiltrací 5–10 % (n = 6)	<b>95,3</b> (61,6–98,0)	<b>84,9</b> (69,2–97,4)	<b>94,9</b> (92,0–100,0)
skupina s infiltrací > 10 % (n = 12)	<b>96,0</b> (52,0–99,6)	<b>99,4</b> (66,7–100,0)	<b>98,5</b> (50–100,0)
	Cytometrické hodnocení (% CD138+ buněk)		
	Magn. sep. MNC	Tříděné lyzované buňky	Tříděné MNC
všechny vzorky (n = 28)	<b>74,0</b> (8,1–97,1)	<b>95,4</b> (24,3–99,3)	<b>96,9</b> (55,4–99,3)
skupina s infiltrací < 5 % (n = 10)	<b>54,0</b> (8,1–73,9)	<b>75,2</b> (24,3–96,3)	<b>88,0</b> (71,2–98,0)
skupina s infiltrací 5–10 % (n = 6)	<b>65,0</b> (38,7–93,5)	<b>93,0</b> (50,0–96,3)	<b>95,6</b> (87,7–97,9)
skupina s infiltrací > 10 % (n = 12)	<b>83,6</b> (47,4–97,1)	<b>98,2</b> (91,9–99,3)	<b>98,6</b> (55,4–99,3)

(Roche Diagnostics) a tentýž den zpracována za účelem separace. Vzorek byl rozdělen na dva díly, které byly zpracovány paralelně jak metodou magnetické separace, tak na buněčném sorteru.

Červená složka KD byla odstraněna lyzací roztokem chloridu amonného (0,83% NH<sub>4</sub>Cl) nebo denzitní gradientovou centrifugací na Histopaque 1077 [7]. Zastoupení CD138+ buněk v mononukleární frakci (dále vstupní infiltrace) bylo stanoveno průtokovou cytometrií.

Magnetická separace mononukleární frakce (mononuclear cells – MNC) byla prováděna patentovanou technologií MACS (Miltenyi Biotec) na separátoru AutoMACS dle doporučení výrobce. Separace byla prováděna postupem pozitivní selekce pomocí protilátky namířené proti syndecanu-1 a konjugované s magnetickou kuličkou (CD138 Microbeads; Miltenyi Biotec). Pro separaci jsme používali program possels s pomalejším průchodem jednou kolonou.

Separace na buněčném sorteru byla provedena jednak po lyzaci, jednak po izolaci MNC (viz výše). MNC nebo lyzovaná

KD byly inkubovány (30 min, 4 °C) s fluorescenčně značenou protilátkou proti syndecanu-1 (CD138-PE, Beckman-Coulter nebo Exbio). Po promytí byly buňky resuspendovány studeným PBS a tříděny na vysokorychlostním buněčném sorteru FACSAria (BD Biosciences). Sorter pracoval s intermediárním nastavením čistoty proti výtěžku, ke třídění byly vybírány buňky se silnou expresí znaku CD138 a z třídění byly vyloučeny dublety negativních a pozitivních buněk. PB byly tříděny do zkumavek se 2 ml sběrného média (10% telecí fetální sérum v RPMI médiu).

Čistota pozitivní a negativní frakce byla hodnocena pomocí průtokové cytometrie jako % CD38+ CD138+ nebo CD138+ buněk a podle možností i morfologicky (cyto-spin a prohlédnutí po panoptickém obarvení) jako % PB. Aby mohly být separované buňky využity pro další analýzy, bylo potřeba dosáhnout alespoň 70% zastoupení PB/CD138+ buněk v pozitivní frakci.

Vyhodnocení srovnání magnetické a fluorescenční separace bylo provedeno v souboru všech 28 vzorků, ale také

po rozdělení vzorků do třech skupin – podle vstupní infiltrace. V první skupině byly vzorky s infiltrací < 5 %, ve druhé s infiltrací 5–10 % a ve třetí s infiltrací > 10 %. Výsledky byly hodnoceny neparametrickým Kruskal-Wallis ANOVA testem a Mann-Whitney testem (na hladině významnosti 5 %).

### Výsledky

Bylo zpracováno 28 vzorků kostní dřevě s mediánem vstupní infiltrace 9,3 % (0,8–67,2 %). Pozitivní frakce po magnetickém zpracování měla medián čistoty 80,4 % (8,6–99,6 %) při morfologickém a 74,0 % (8,1–97,1 %) při cytometrickém hodnocení. U tříděných lyzovaných buněk byla čistota pozitivní frakce 97,4 % (50,0–100,0 %) při morfologickém a 95,4 % (24,3–99,3 %) při cytometrickém hodnocení a u tříděné mononukleární frakce byly získány hodnoty 98,2 % (50,0–100,0 %) a 96,9 % (55,4–99,3 %). Čistoty pozitivních frakcí při rozdělení vzorků do skupin podle vstupní infiltrace jsou uvedeny v tab. 2. Rozdíly mezi čistotami pozi-

Tab. 3. Výsledky Kruskal-Wallis ANOVA testu (na hranici významnosti 5 %) při hodnocení rozdílů mezi jednotlivými metodami separace.

	Pozitivní frakce		Negativní frakce	
	Morfol.	Cyt.	Morfol.	Cyt.
všechny vzorky (n = 28)	<b>0,003</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
skupina s infiltrací < 5 % (n = 10)	<b>0,013</b>	<b>0,001</b>	<b>0,007</b>	<b>&lt; 0,001</b>
skupina s infiltrací 5–10 % (n = 6)	0,567	<b>0,042</b>	<b>0,019</b>	<b>0,009</b>
skupina s infiltrací > 10 % (n = 12)	0,104	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,010</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Tab. 4. Úspěšnost (v %) dosažení alespoň 70% čistoty pozitivní frakce.

	Morfologicky hodnocené vzorky			Cytometricky hodnocené vzorky		
	Magn. separov. MNC	Tříděné lyzované buňky	Tříděné MNC	Magn. separov. MNC	Tříděné lyzované buňky	Tříděné MNC
všechny vzorky	65,0	82,4	94,7	53,8	76,9	96,2
skupina s infiltrací < 5 %	28,6	80,0	100,0	11,1	50,0	100,0
skupina s infiltrací 5–10 %	66,7	75,0	100,0	40,0	66,7	100,0
skupina s infiltrací > 10 %	81,8	87,5	90,0	91,7	100,0	91,7

tivních frakcí při různých způsobech zpracování byly statisticky významné ( $p = 0,003$  při morfologickém a  $p < 0,001$  při cytometrickém hodnocení). Po rozdělení vzorků do skupin podle vstupní infiltrace byl při morfologickém hodnocení statisticky významný rozdíl potvrzen jen ve skupině vzorků s infiltrací < 5 % ( $p = 0,013$ ), při cytometrickém hodnocení se tento rozdíl projevil ve všech třech skupinách (tab. 3). Další statistická analýza prokázala statisticky významný rozdíl mezi čistotami pozitivních frakcí magneticky separovaných buněk a tříděných buněk, bez ohledu na způsob jejich přípravy před tříděním (nedokumentováno).

Analyzovali jsme závislost získané čistoty pozitivní frakce na vstupní infiltraci a zjistili jsme, že nemá charakter pozitivní korelace: hodnoty korelačních koeficientů mezi vstupní infiltrací a čistotou pozitivní frakce magneticky separovaných, tříděných lyzovaných a tříděných mononukleárních buněk byly 0,524, 0,170 a -0,399 při morfologickém a 0,524,

0,367 a -0,371 při cytometrickém hodnocení. Nicméně se stoupající vstupní infiltrací rostla úspěšnost dosažení požadované minimální 70% čistoty (tab. 4).

Negativní frakce po magnetickém zpracování měla medián zastoupení reziduálních PB/CD138+ buněk 2,4 % (0,2–38,0%) při morfologickém a 1,3 % (0,2–25,7%) při cytometrickém hodnocení. U tříděných lyzovaných buněk bylo nalezeno 0,4 % (0,0–3,2%) reziduálních PB/CD138+ buněk při morfologickém a 0,1 % (0,0–1,0%) při cytometrickém hodnocení. U tříděné mononukleární frakce byly získány hodnoty 1,6 % (0,0–4,0%) a 0,1 % (0,0–0,1%) reziduálních PB/CD138+ buněk. Výsledky čistoty negativních frakcí při rozdělení vzorků do skupin podle vstupní infiltrace jsou uvedeny v tab. 5. Rozdíly mezi čistotami negativních frakcí byly statisticky významné ( $p < 0,001$  při morfologickém i cytometrickém hodnocení), a to jak v celém souboru vzorků, tak při jeho rozdělení do skupin (tab. 3). Další statistická analýza prokázala statisticky vý-

znamné rozdíly mezi všemi typy separace (nedokumentováno).

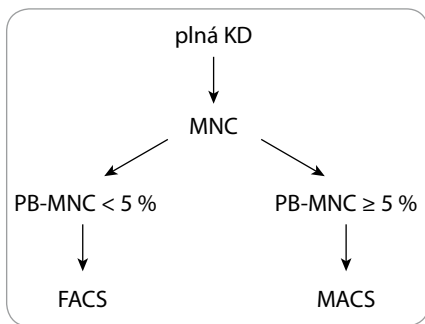
Na základě výše uvedených statistických analýz byl vytvořen algoritmus separace PB z KD, který jako rozhodovací parametr využívá 5% zastoupení PB v MNC (obr. 1). Podle uvedeného algoritmu separace bylo v období 12 měsíců (září 2008–září 2009) zpracováno celkem 210 odběrů KD s mediánem vstupní infiltrace 3,1 % (0,05–85,2%). Medián čistoty pozitivní frakce byl 94,0% (23,9–100%) oproti 62,4% (0,4–99,6%) z doby před zavedením algoritmu. Zlepšila se úspěšnost v dosažení vysoké čistoty vzorků: pro skupiny vzorků s infiltrací < 5 %, 5–10 % a > 10 % byla úspěšnost dosažení alespoň 70% čistoty před zavedením algoritmu 28,6 %, 66,7 % a 81,8 %, kdežto po zavedení algoritmu 95,5 %, 85,3 % a 84,7 %.

## Diskuze

Naším cílem je využívat co nejefektivněji dostupnou přístrojovou techniku (magnetický separátor AutoMACS a vysokorychlostní sorter FACSria) pro separaci

Tab. 5. Čistota negativních frakcí – medián (min – max).

	Morfologické hodnocení (% plazmatických buněk)		
	Magn. sep. MNC	Tříděné lyzované buňky	Tříděné MNC
všechny vzorky (n = 28)	2,4 (0,2–38,0)	0,4 (0,0–3,2)	1,6 (0,0–4,0)
skupina s infiltrací < 5 % (n = 10)	1,2 (0,0–2,7)	0,4 (0,0–0,8)	1,2 (0,0–2,0)
skupina s infiltrací 5–10 % (n = 6)	3,2 (0,4–13,0)	0,4 (0,0–1,2)	1,1 (0,0–4,0)
skupina s infiltrací > 10 % (n = 12)	4,7 (0,8–38,0)	0,4 (0,0–3,2)	2,8 (0,0–4,0)
	Cytometrické hodnocení (% CD138+ buněk)		
	Magn. sep. MNC	Tříděné lyzované buňky	Tříděné MNC
všechny vzorky (n = 28)	1,3 (0,2–25,7)	0,1 (0,0–1,0)	0,1 (0,0–1,0)
skupina s infiltrací < 5 % (n = 10)	0,4 (0,2–2,2)	0,1 (0,0–0,1)	0,0 (0,0–0,3)
skupina s infiltrací 5–10 % (n = 6)	1,8 (0,2–2,8)	0,1 (0,0–0,3)	0,2 (0,1–0,5)
skupina s infiltrací > 10 % (n = 12)	7,6 (0,2–25,7)	0,2 (0,0–1,0)	0,2 (0,0–1,0)



Obr. 1. Algoritmus separace PB z KD (PB-MNC = zastoupení CD38+CD138+ buněk v KD).

PB z KD. Proto jsme provedli paralelní srovnání obou typů separace a analýzu výsledků separací s cílem vytvořit algoritmus poskytující optimální výsledky čistoty v optimálním čase a za rozumnou cenu.

Pro značení buněk před separací používáme protilátku proti znaku CD138 (syndecan-1; pro magnetické značení klon B-B4, pro fluorescenční klon B-A38 – oba odvozeny od buněčné linie U266). Oběma typy separace tak získáváme obdobné buňky. Znak CD138 nesou patologické i normální PB [9] a byl již dříve akceptován jako vhodný a vysoce reprezentativní marker pro selekci PB a pro většinu následných genetických studií [10]. Jak magneticky, tak fluorescenčně značené protilátky proti tomuto znaku jsou běžně komerčně dostupné. Použití pozitivní selekce na základě jednoho znaku s sebou nese výhodu nižší ceny, i když historicky byla preferována negativní selekce [1–2].

Zatímco magnetickou separaci máme optimalizovanou pro mononukleární buňky [7–8], před tříděním jsme vyzkoušeli dvě metody přípravy – přípravu mononukleárních buněk odstředěním na hustotním gradientu a lyzaci červené složky kostní dřeně. Obě metody jsou různými pracovišti používány a i my jsme si ověřili, že z hlediska čistoty získaných frakcí jsou obě použitelné. Separace mononukleárních buněk s sebou nese výhodu redukce celkového počtu buněk, což znamená jednak úsporu protilátek nutných pro označení cílové populace, jednak u fluorescenčního třídění také významné snížení doby nutné pro separaci.

Pro vyhodnocení čistoty získaných populací jsme používali dva různé přístupy –

morfologické hodnocení po cytopsinu a hodnocení průtokovou cytometrií. Hodnoty čistoty, stanovené uvedenými postupy, se u jednotlivých vzorků v různé míře lišily a projevilo se to i v rozdílech ve statistické významnosti. Každá z těchto metod pracuje s jinou chybou stanovení – zatímco průtoková cytometrie analyzuje v jednom testu tisíce buněk, morfologické vyhodnocení se provádí v souboru 250 buněk. Průtoková cytometrie podhodnocuje vysoké hodnoty, protože z analýzy nelze nikdy zcela vyloučit ne-buněčné příměsi. Každá z těchto metod také pracuje s trochu jiným parametrem. Ne každá CD138+ buňka musí být buňka plazmatická [11] a ne každá plazmatická buňka musí být nutně CD138+/++ [12]. Nicméně přes některé rozdíly ve statistické významnosti nebyly výsledky z těchto dvou pohledů principiálně odlišné nebo rozporné, a nebyly tedy překážkou při vyvození praktických závěrů z této studie.

Hodnotili jsme pouze čistotu separovaných buněk a nezapomínali jsme se jejich výtěžkem. Bylo to dáno omezeným množstvím plné KD, které jsme mohli použít. Pokud se u jednoho vzorku sešla nízká infiltrace s nízkým celkovým množstvím buněk, získali jsme v pozitivní frakci třeba jen několik tisíc buněk. Tento počet stačil k ověření čistoty pomocí průtokové cytometrie, ale neumožňoval věrohodné vyhodnocení získaného počtu buněk.

Někteří autoři popsali pozitivní korelaci mezi procentem cílových buněk ve vstupním a separovaném materiálu. Např. pro magnetickou separaci CD34+ buněk z periferní krve pomocí přístroje VarioMACS [13], ale také pro negativní imunomagnetickou selekci plazmatických buněk z kostní dřeně [1–2]. V naší studii jsme takovouto jednoznačnou závislost nepotvrdili. Určitou souvislost se vstupní infiltrací jsme ale pozorovali u všech metod – projevila se zužováním intervalu dosažených čistot ve skupinách podle stoupající vstupní infiltrace, a to jak u pozitivní, tak negativní frakce a při obou způsobech vyhodnocení (tab. 2, 5). Výraznější byl tento trend u magneticky separovaných buněk. Úspěšnost třídění buněk je na samotné vstupní infiltraci méně závislá a je zřejmě

více ovlivněna dalšími faktory (nastavení sorteru, definice separované populace apod).

Jako rozhodovací kritérium pro různé typy separace bylo zvoleno zastoupení PB v MNC stanovené průtokovou cytometrií – toto stanovení je u nás rutinně prováděno a v postupu separace představuje prodlevu max. 60 min. Jako cut-off hodnotu pro volbu typu separace jsme stanovili vstupní infiltraci 5%. Magnetickou separaci využíváme u vzorků s infiltrací > 5%, kdy upřednostňujeme jednoduchost a rychlost provedení při přijatelné úspěšnosti dosažení vysoké čistoty vzorku. Fluorescenční třídění se ukázalo jako nenahraditelné u vzorků s infiltrací < 5%, kde je časová náročnost vyvážená vysokou dosaženou čistotou.

Zvládnutí techniky separace PB umožňuje na jedné straně využití moderních výzkumných molekulárně biologických postupů, podmíněných vysokou čistotou studované populace (RT-PCR, aCGH), na druhé straně rozšíření možností již zavedených metodik, jako je např. FISH, na vzorky s velmi nízkou infiltrací. Metodika clg-FISH, kdy příslušné chromozomální aberace odečítáme pouze na PB, odlišných od ostatních buněk KD simultánním obarvením lehkých řetězců cytoplazmatických imunoglobulinů, je sice v našich laboratořích standardně využívána [14], u vzorků s infiltrací pod 5% ale neumožňuje vyšetření 100 PB (dle doporučení workshopu EMN [15]), neboť při menším množství buněk není počet buněk s aberací dostatečně průkazný. Použití separovaných buněk s deklarovanou čistotou je tak přínosem z hlediska vyhodnocení preparátu, navíc představuje i rychlejší a jednodušší proces přípravy a hodnocení z hlediska personálu laboratoře.

V podmínkách naší laboratoře používáme separované buňky jednak ke klinickým (analýza chromozomálních aberací), jednak k výzkumným účelům (RT-PCR, aCGH, proteomická analýza pomocí 2D-elektroforézy a následné hmotnostní spektrometrie). Vyšetřování již zavedených chromozomálních aberací del(13)(q14), del(17)(p13), gain 1q21, t(4;14)(p16;q32), t(11;14)(q13;q32), t(14;16)(q32;q23) a hyperdiploidie je stále aktuální, protože léčba MM prochází v po-

sledních letech překotným vývojem a vztah těchto aberací k „novým lékům“ je ještě stále nejasný. Vedle klasických prognostických modelů, pracujících s biochemickými či cytogenetickými parametry, jsou publikovány i nové, založené např. na genové expresi [16-18], kterou má smysl provádět právě jen na buněčných populacích s čistotou minimálně 90 %, tedy takovou, která je v neseparované KD nemyšlitelná.

Zvládnutí techniky separace plazmatických buněk u vzorků s nízkou infiltrací nám otevírá také cestu k výzkumu indolentních MG – především MGUS. Zde ovšem nebude možné spoléhat jen na separaci, protože množství získaných plazmatických buněk bude i při optimálním nastavení separace omezené a bude předpokládat optimalizaci technik izolace DNA či RNA směrem k minimalizaci nároků na množství vstupního materiálu. Bez separace je nemyšlitelný i výzkum tzv. nádorových kmenových buněk, které jsou považovány za příčinu relapsů nádorových onemocnění a původce lékové rezistence. Tyto buňky jsou v posledních letech středem zájmu nejen hematologů, ale i onkologů [19] – u myelomu je situace o to komplikovanější, že jejich povaha zatím zůstává nejasná [20].

## Závěr

Separace plazmatických buněk z kostní dřeně pacientů s MM je metodicky složitý problém vzhledem k velmi variabilnímu zastoupení plazmatických buněk v kostní dřeni, od velmi nízkých po velmi vysoké hodnoty. Magnetická separace je jednoduchá objemová metoda, která nevyžaduje velké vstupní investice a je

časově nenáročná, neposkytuje ale optimální výsledky čistoty při nízkém vstupním zastoupení PB. Čistota separovaných buněk při fluorescenční separaci je na vstupní infiltraci méně závislá, tento způsob separace je ale časově náročný a vyžaduje vysokou vstupní investici. V podmínkách naší laboratoře se jako optimální ukázalo využití obou metodik. Rozhodovací algoritmus vytvořený na základě srovnání magnetické a fluorescenční separace byl ověřen během prvního roku svého používání. Díky dosaženým výsledkům lze tento algoritmus považovat za validovaný. Optimalizace fluorescenčního třídění nám také otevřela cestu k výzkumu PB u pacientů s MGUS, u kterých jsme nyní schopni získat vysoce čisté populace PB pro náročné výzkumné aplikace.

## Poděkování

Děkuji Mgr. Daně Králové za statistické zhodnocení výsledků různých typů separace.

## Literatura

1. Fillola G, Müller C, Bousquet R et al. Isolation of bone marrow plasma cells by negative selection with immunomagnetic beads. *J Immunol Methods* 1996; 190(1): 127–131.
2. Tai YT, Teoh G, Shima Y et al. Isolation and characterization of human multiple myeloma cell enriched populations. *J Immunol Methods* 2000; 235(1–2): 11–19.
3. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Intergroupe Francophone du Myélome. Cancer Res* 1999; 59(18): 4546–4550.
4. Draube A, Pfister R, Vockerodt M et al. Immunomagnetic enrichment of CD138 positive cells from weakly infiltrated myeloma patients samples enables the determination of the tumor clone specific IgH rearrangement. *Ann Hematol* 2001; 80(2): 83–89.
5. Davies FE, Dring AM, Li C et al. Insights into the multistep transformation of MGUS to myeloma using microarray expression analysis. *Blood* 2003; 102(13): 4504–4511.

6. Rasillo A, Taberero MD, Sánchez ML et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of aneuploidization patterns in monoclonal gammopathy of undetermined significance versus multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Cancer* 2003; 97(3): 601–609.
7. Fišerová S, Hájek R, Doubek M et al. Imunomagnetická separace myelomových buněk. *Klin Onkol* 2001; 14(2): 46–50.
8. Cumova J, Kovarova L, Potacova A et al. Optimization of myeloma cell selection from bone marrow purified by magnetic-activated cell sorting. *V přípravě.*
9. Wijdenes J, Vooijs WC, Clément C et al. A plasmocyte selective monoclonal antibody (B-B4) recognizes syndecan-1. *Br J Haematol* 1996; 94(2): 318–323.
10. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: A workshop report. *Cancer Res* 2004; 64(4): 1546–1558.
11. Witzig T, Kimlinger T, Stenson M et al. Syndecan-1 expression on malignant cells from the blood and marrow of patients with plasma cell proliferative disorders and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998; 31(1–2): 167–175.
12. Jourdan M, Ferlin M, Legouffe E et al. The myeloma cell antigen syndecan-1 is lost by apoptotic myeloma cells. *Br J Haematol* 1998; 100(4): 637–646.
13. Paulus U, Dreger P, Viehmann K et al. Purging Peripheral Blood Progenitor Cell Grafts from lymphoma cells: quantitative comparison of immunomagnetic CD34+ selection systems. *Stem Cells* 1997; 15(4): 297–304.
14. Kuglík P, Filková H, Vranová V et al. Detection of chromosome 13 abnormalities and 14q32 translocations in multiple myeloma using simultaneous immunofluorescent labelling of malignant plasma cells and FISH. *Europ J Hum Genet* 2004; 12 (Suppl): 170.
15. Ross FM, Avet-Loiseau H, Drach J et al. European myeloma network recommendations for FISH in myeloma (Abstract). *Haematologica* 2007; 92 (Suppl 2): 100-101.
16. Zhan F, Huang Y, Colla S et al. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(6): 2020–2028.
17. Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007; 109(6): 2276–2284.
18. Decaux O, Lodé L, Magrangeas F et al. Intergroupe Francophone du Myélome. Prediction of survival in multiple myeloma based on gene expression profiles reveals cell cycle and chromosomal instability signatures in high-risk patients and hyperdiploid signatures in low-risk patients: a study of the Intergroupe Francophone du Myélome. *J Clin Oncol* 2008; 26(29): 4798–4805.
19. Ansorgová V, Mačingová Z, Priester P et al. Nádorové kmenové buňky a „niche“ – jako limitující faktor karcinogeneze. *Klin Onkol* 2009; 22(1): 11–16.
20. Huff CA, Matsui W. Multiple myeloma cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008; 26(17): 2895–2900.



# Antineoplastic Effects of Simvastatin in Experimental Breast Cancer

## Antineoplastické účinky simvastatínu u experimentálnej rakoviny prsníka

Kubatka P.<sup>1,2</sup>, Žihlavniková K.<sup>1</sup>, Kajo K.<sup>3</sup>, Pěč M.<sup>1,2</sup>, Stollárová N.<sup>2</sup>, Bojková B.<sup>4</sup>, Kassayová M.<sup>4</sup>, Orendáš P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Biology, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martin, Slovak Republic

<sup>2</sup> Department of Biology and Ecology, Faculty of Education, Catholic University in Ružomberok, Slovak Republic

<sup>3</sup> Department of Pathological Anatomy, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martin, and BB Biocyt, Diagnostic Centre, Ltd., Banská Bystrica, Slovak Republic

<sup>4</sup> Department of Animal Physiology, Institute of Biological and Ecological Sciences, Science Faculty, P. J. Šafárik University, Košice, Slovak Republic

### Summary

**Backgrounds:** Statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors) have proven therapeutic and preventive effects on cardiovascular diseases. Preclinical evidence demonstrates tumor-suppressive effects of statins in several human neoplasias, including breast cancer. **Materials and Methods:** In this study, antineoplastic effects of simvastatin in chemoprevention of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in female rats were evaluated. The drug was dietary administered at two concentrations – 18 mg/kg (SIMVA 18) and 180 mg/kg (SIMVA 180). **Results:** Basic parameters of experimental carcinogenesis after long-term simvastatin treatment in animals were assessed. In the SIMVA 180 group, simvastatin significantly suppressed tumour frequency by 80.5% and tumour incidence by 58.5% in comparison to the controls. Higher dose simvastatin non-significantly decreased the mean tumor volume by 23.5%, as well as non-significantly lengthened the latency period by 14.5 days compared to the control animals. Simvastatin, administered at a lower dose did not change parameters of mammary carcinogenesis in comparison to the control group. Simvastatin in both treated groups significantly decreased serum levels of triacylglycerols and VLDL-cholesterol in comparison to the control animals. Compared to the controls, a significant increase in food intake by the animals was recorded in the SIMVA 18 and SIMVA 180 groups. No significant differences in the final body weight gain between the simvastatin-administered and the control group were found. **Conclusion:** This study represents the first report of simvastatin use in experimental mammary carcinogenesis *in vivo*.

### Key words

mammary carcinogenesis – rat – chemoprevention – simvastatin

This work was supported by the Scientific Grant Agency of the Ministry of Education of the Slovak Republic under contract no. VEGA 1/0029/08.

Táto práca bola podporená Vedeckou grantovou agentúrou Ministerstva školstva Slovenskej republiky pod č. VEGA 1/0029/08.

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

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

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

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



Assoc. Prof. RNDr. Peter Kubatka, PhD.  
Department of Medical Biology  
Jessenius Faculty of Medicine  
Comenius University  
Malá Hora 4  
036 01 Martin  
Slovak Republic  
e-mail: kubatka@jfm.uniba.sk

Obdrženo/Submitted: 8. 4. 2010

Přijato/Accepted: 16. 8. 2010

## Súhrn

**Východiská:** Statíny (inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A reductázy) predstavujú látky s dobre dokumentovanými terapeutickými a preventívnymi účinkami u kardiovaskulárnych ochorení. V predklinických štúdiách statíny preukázali tumor-supresívne účinky u viacerých typov neoplázií vrátane rakoviny prsníka. **Materiál a metódy:** V tejto štúdii sme hodnotili antineoplastický účinok simvastatínu v chemopreprevencii N-metyl-N-nitrosourea – indukovanej mamárnej karcinogenézy u samíc potkanov. Farmakum bolo aplikované v potrave vo dvoch koncentráciách – 18 mg/kg (SIMVA 18) a 180 mg/kg (SIMVA 180). **Výsledky:** Po dlhodobej aplikácii simvastatínu sme na konci pokusu vyhodnotili základné parametre experimentálnej karcinogenézy. Simvastatín v skupine SIMVA 180 signifikantne znížil frekvenciu nádorov o 80,5 % a incidenciu nádorov o 58,5 % v porovnaní s kontrolou. Simvastatín v tej istej skupine zvierat nesignifikantne znížil priemerný objem nádorov o 23,5 % a nesignifikantne predĺžil latenciu o 14,5 dňa v porovnaní s kontrolnými zvieratami. U simvastatínu podávaného v nižšej dávke sme nepozorovali antineoplastické účinky. Simvastatín v oboch liečených skupinách signifikantne znížil sérové hladiny triacylglycerolov a VLDL-cholesterolu v porovnaní s kontrolnými zvieratami. V porovnaní s kontrolami sme v skupinách SIMVA 18 a SIMVA 180 pozorovali signifikantný nárast príjmu potravy u zvierat. Signifikantné zmeny prírastku telesnej hmotnosti medzi skupinami so simvastatínom a kontrolnou skupinou neboli zistené. **Záver:** Táto štúdia je prvou zmienkou o simvastatíne použitom v experimentálnej mamárnej karcinogenéze *in vivo*.

## Kľúčové slová

mamárna karcinogenéza – potkan – chemopreprevencia – simvastatín

## Introduction

Except for non-melanoma skin cancers, breast cancer is the neoplasia with highest incidence in females all over the world. Chemoprevention is assumed to become an effective way to combat the above neoplasia. The aim of the chemopreventive trials is to find an efficient substance that can be administered for a long period with minimum adverse effects. The statins are highly effective drugs in lowering cholesterol by inhibiting 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. The statins have been shown to decrease the incidence of adverse cardiovascular events, including death, myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation and renal dysfunction. However, increasing evidence suggests that statins exert pleiotropic effects in organism, independent of cholesterol reduction.

Recent pre-clinical *in vitro* studies have proven direct or indirect effects of statins on regulation mechanisms of the cell e.g. proliferation, differentiation and apoptosis. These physiological processes play a key role in neoplastic transformation; therefore statins is being seriously discussed in oncology. Statins, through mevalonate, inhibit dolichol-, farnesyl- and geranylgeranyl pyrophosphate production and block tumor cell proliferation [1,2]. Lovastatin has been demonstrated to stabilize the cell cycle kinase inhibitors p21 and p27 and to arrest breast cancer cell lines in G1 phase of the cell cycle [1]. Cerivastatin has been

shown to inhibit Ras- and Rho-mediated cell growth [2]. Proposed mechanisms for statin-mediated apoptosis include an upregulation of proapoptotic protein expression (e.g., Bax, Bim), combined with decreased antiapoptotic protein expression (e.g., Bcl-2) [3], or activation of caspase-3, caspase-8, and caspase-9 [4]. Angiogenesis play an important role in the growth of primary tumors and metastasis. High-dose of cerivastatin decreased tumor vascularisation by 51% in a murine Lewis lung cancer model [5]. Statins have been shown to decrease vascular endothelial growth factor production and to inhibit capillary tube formation [6]. Several lines of evidence suggest that statins impair the metastatic potential of tumor cells. Statins have been demonstrated to reduce endothelial leukocyte adhesion molecule E-selectin [7] and matrix metalloproteinase-9 expression [8]. Fluvastatin and lovastatin reduced liver tumorigenesis and liver metastases in pancreatic cancer cells [9]; atorvastatin decreased melanoma cell metastases [10].

Also data from experimental studies *in vivo* indicated antineoplastic effects of statins in rodent colon [11] and hepatal [12] carcinogenesis. Actual results of our group demonstrated an apparent antineoplastic effect of dietary administered atorvastatin in the chemoprevention of rat mammary carcinogenesis [Kubatka et al., unpublished results]. Epidemiologic studies [13–17] and several human clinical trials have reported be-

neficial effects of statins in certain neoplasias [18–20].

Antitumor properties of statins in human breast cancer have not been tested so far. Original experimental studies are necessary, which should answer the question about expected tumor suppressive effects of statins in mammary carcinogenesis. The aim of this study is to evaluate the chemopreventive potential of simvastatin in rat mammary carcinogenesis. The adverse effects of the drug after long-term treatment will be assessed.

## Materials and Methods

Female rats of Sprague-Dawley strain obtained from AnLab (Prague, Czech Republic) aged 31–35 days were used in the experiment. The animals were adapted to standard vivarium conditions with temperature  $23 \pm 2$  °C, relative humidity 60–70%, artificial regimen light : dark (12 h : 12 h) (lights on from 6 a.m., light intensity 150 lux per cage). During the experiment animals drank tap water *ad libitum*. The chow containing simvastatin synthesized by Zentiva (Prague, Czech Republic) was prepared at SNIFF Spezialdiäten GmbH (Soest, Germany). Simvastatin was administered in the chow at two concentrations – 18 mg/kg (0.0018%) and 180 mg/kg (0.018%). Mammary carcinogenesis was induced by N-methyl-N-nitrosourea (Sigma, Deisenhofen, Germany) administered intraperitoneally in one dose of 50 mg/kg body weight on average the 41<sup>th</sup> post-

**Tab. 1. Effects of simvastatin in NMU-induced mammary carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats at the end of experiment.**

Group	CONT	SIMVA 18	SIMVA 180
tumor incidence (%)	63.16	78.95 (+ 25%)	26.32a,b (-58.5%)
tumor frequency*	1.89 ± 0.57	1.84 ± 0.30 (-2.5%)	0.37 ± 0.16a,b (-80.5%)
tumor latency* (days)	97.42 ± 5.94	95.20 ± 3.73 (-2 days)	112.00 ± 5.42c (+14.5 days)
tumor volume* (cm <sup>3</sup> )	0.93 ± 0.28	0.74 ± 0.29 (-20.5%)	0.71 ± 0.43 (-23.5%)

CONT – control group, SIMVA 18 – group with administered simvastatin at a concentration of 18 mg/kg in food, SIMVA 180 – group with administered simvastatin at a concentration of 180 mg/kg in food. \*Data are expressed as means ±SEM. Values in brackets are calculated as percentual deviation from the 100% of non-influenced control group (with exception of latency). Significantly different, <sup>a</sup> P < 0.05 vs CONT, <sup>b</sup> P < 0.01 vs SIMVA 18, <sup>c</sup> P < 0.05 vs SIMVA 18

natal day. Carcinogen was freshly prepared and dissolved in isotonic saline solution.

Chemoprevention with simvastatin began 8 days before carcinogen administration and lasted until the end of the experiment – 17 weeks after N-methyl-N-nitrosourea (NMU) application. Animals were randomly assigned to one of three experimental groups: 1. control group without chemoprevention; 2. chemoprevention with simvastatin at a concentration of 18 mg/kg in the chow (SIMVA 18); 3. chemoprevention with simvastatin at a concentration of 180 mg/kg in the chow (SIMVA 180). Each group consisted of 20 animals. The animals were weekly weighted and since 6<sup>th</sup> week post NMU palpated in order to register the presence, number, location and size of each palpable tumor.

In the last – 17<sup>th</sup> week of the experiment, the animals were quickly decapitated, mammary tumors were excised and tumor size was recorded. Macroscopic changes in selected organs (liver, kidney, stomach, intestine and lung) were evaluated at autopsy. Tissue samples of each mammary tumor were fixed in 10% formol and prepared for histological analysis. The tumors were classified according to the criteria for the classification of rat mammary tumors [21]. At sacrifice, the blood was collected from each animal. The selected parameters of serum lipid metabolism were assessed. The following basic parameters of mammary carcinogenesis were evaluated in each group: tumor incidence as the percentage representation of tumor-bearing animals, tumor frequency as the number of tumors per group, la-

tency period determined by the period from carcinogen administration to the appearance of first tumor in an animal and average tumor volume. The effect of simvastatin on food, water intake and final body weight gain was observed. Food and water intake of animals during 24 hours in 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> week after carcinogen administration were found out, overall in 4 measurements (twice in a mentioned week). The simvastatin doses were calculated in accordance with the amount of chow consumed.

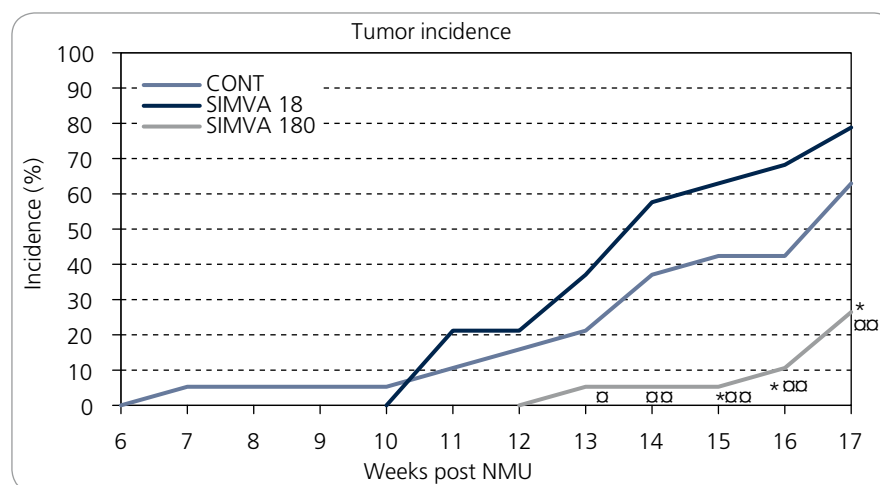
Tumor incidence was evaluated by Mann-Whitney test, other parameters by one-way analysis of variance or Kruskal-Wallis test. Tumor volume was calculated according to:  $V = \pi \cdot (S_1)^2 \cdot S_2 / 12$ ;  $S_1$  and  $S_2$  are tumor diameters ( $S_1 < S_2$ ).

The experiment was approved by Ethical Commission of Jessenius Faculty of Medicine of Comenius University (Pro-

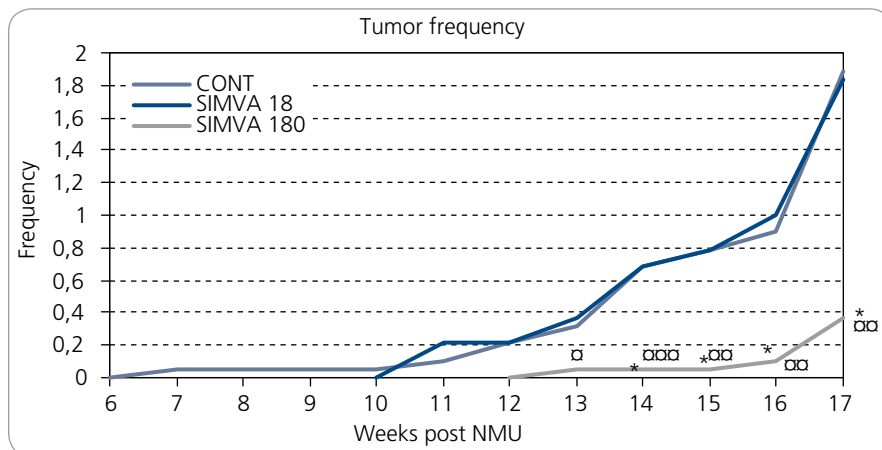
tolcol No. EK 320/2007) and by State Veterinary and Food Administration of the Slovak Republic (accreditation No. Ro-2061/08–221). This work was supported by the Scientific Grant Agency of the Ministry of Education of the Slovak Republic under contract no. VEGA 1/0029/08.

**Results**

Apparent tumor-suppressive effects of simvastatin in the chemoprevention of rat mammary carcinogenesis are summarized in Tab. 1. The continuous development of tumor incidence and frequency is presented in Graph 1 and Graph 2, respectively. In experimental group SIMVA 180, simvastatin decreased the incidence by 58.5% (P = 0.023), frequency by 80.5% (P = 0.013) and average tumor volume by 23.5% (P = 0.738), and lengthened the latency by 14.5 days (P = 0.163) in



**Graph 1. Percentage of animals with mammary tumors in NMU-induced tumorigenesis during simvastatin treatment. Values are expressed as means. Significant difference: \* P < 0.05 vs CONT, \*\* P < 0.05 vs SIMVA 18, \*\*\* P < 0.01 vs SIMVA 18.**



**Graph 2. Frequency of mammary tumors per group in NMU-induced tumorigenesis during simvastatin treatment. Values are expressed as means. Significant difference: \*  $P < 0.05$  vs CONT,  $\alpha$   $P < 0.05$  vs SIMVA 18,  $\alpha\alpha$   $P < 0.01$  vs SIMVA 18,  $\alpha\alpha\alpha$   $P < 0.001$  vs SIMVA 18.**

comparison with the control animals. Chemoprevention with simvastatin beneficially shifted the rate of malignant to benign lesions in the group SIMVA 180 (43% : 57%) in comparison with untreated control group (92% : 8%). In comparison with the control group, simvastatin administered at a lower dose in experimental group SIMVA 18 did not significantly change the monitored parameters of experimental rat mammary carcinogenesis.

No macroscopic changes due to simvastatin administration in the selected organs – liver, kidney, stomach, intestine and lung were observed. With regard to plasma lipid metabolism, simvastatin in both treated groups significantly decreased the levels of triacylglycerols ( $P = 0.041$ , resp.  $P < 0.0001$  in SIMVA 18, resp. SIMVA 180) and VLDL-cholesterol ( $P = 0.035$ , resp.  $P < 0.0001$  in SIMVA 18, resp. SIMVA 180) in comparison with the controls. The total cholesterol, HDL- and LDL-cholesterol serum levels were not changed in animals. The evaluation of final body weight gain did not reveal significant changes in animals with administered simvastatin compared to control animals. Average daily food intake per rat in all experimental groups was between 17.7–19.0g of the chow. Compared to controls, a significant increase in food intake of animals in the group SIMVA 18 ( $P = 0.025$ ) and SIMVA 180 ( $P = 0.013$ ) were found. Daily average

dose of simvastatin per rat was 0.34 mg in the group SIMVA 18, and 3.42 mg in group SIMVA 180.

### Discussion

This study is the first report about simvastatin – a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, used in experimental rat mammary carcinogenesis. A substantial chemopreventive effect of simvastatin administered in the concentration of 180 mg/kg of the diet was recorded in all evaluated parameters in rat mammary carcinogenesis. In order to choose the optimal simvastatin doses in this experiment we took into consideration daily doses of the drug in clinical practice. The lower concentration of simvastatin – 18 mg/mg in our experiment was equivalent to daily dose of the drug (40 mg/day) administered to patients with hypercholesterolemia. On our previous experience with atorvastatin [Kubatka et al., unpublished results] we have used also the 10 times higher concentration of simvastatin in the diet (180 mg/kg) and this dose has been shown to be very effective in this experiment.

Similarly, significant antitumor effects of atorvastatin administered in the chemoprevention of NMU-induced rat mammary carcinogenesis in our previous study were observed [Kubatka et al., unpublished results]. Dietary administered atorvastatin in the dose of 100 mg/kg (concentration of 0.01%) sig-

nificantly decreased tumor frequency by 80.5% and tumor incidence by 49.5%, and lengthened latency by 14 days in comparison with control animals. Our study pointed to fact that antineoplastic effect of atorvastatin in rat mammary carcinogenesis is independent from its effects on plasma lipid metabolism: atorvastatin in both concentrations in the diet did not change the serum levels of triacylglycerols, total cholesterol, and LDL-cholesterol. Narisawa et al [11] in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in ICR mice, used as a chemopreventive agent dietary administered simvastatin at concentrations of 0.01% (100 mg/kg) and 0.002% (20 mg/kg) and pravastatin administered in drinking water at concentrations of 0.01%, 0.001% and 0.005%. Simvastatin and pravastatin (with exception of pravastatin concentration of 0.001%) significantly reduced tumor frequency; the tumor incidence was reduced non-significantly by both agents. Anticarcinogenic effects of statins were proved also in other *in vivo* experiments. Pravastatin administered in drinking water has been shown to reduce the incidence and volume of N-nitrosomorpholine-induced hepatic neoplastic nodules in Sprague-Dawley rats [12] and to reduce N-methyl-N-nitrosourea induced F344 rat colon carcinogenesis [22]. On the other hand, an actual paper of Lubet et al [23] reported about dietary administered atorvastatin and lovastatin either as single agents or in combination with suboptimal doses of tamoxifen or rexinoid bexarotene in the prevention of NMU – induced rat mammary carcinogenesis. Atorvastatin alone in this experiment in high doses of 125 and 500 mg/kg of chow did not significantly alter incidence and frequency of mammary tumors. Combining atorvastatin (500 mg/kg diet) with either of tamoxifen and bexarotene minimally altered their efficacy. Lovastatin in the doses of 100 and 400 mg/kg diet yielded similar results as atorvastatin with limited oncostatic effects administered alone, without obvious synergy with tamoxifen or bexarotene [23]. The results of both above mentioned experiments with atorvastatin and lovastatin of Lu-

bet's group are in strong contrary with the apparent antineoplastic effects of atorvastatin or simvastatin observed in our experiments.

In this experiment, a significant antineoplastic effect of simvastatin in rat mammary carcinogenesis could be explained by several mechanisms. Above cited results from preclinical research suggested that statins have antiproliferative, antiangiogenic and antimetastatic properties. In addition, data from experimental studies *in vitro* demonstrated the link between statin application and apoptosis induction in various human cells [3,4,24]. In order to prove proapoptotic effects of atorvastatin in our previous study with atorvastatin [Kubatka et al., unpublished results], the specimens of each mammary tumor from all experimental groups were evaluated for the mRNA expression of anti-apoptotic Bcl-2 and pro-apoptotic Bax genes. In this regard, a significant pro-apoptotic shift of ratio in Bax/Bcl-2 mRNA expression in mammary tumors after atorvastatin treatment (concentration of 0.01% in the diet) in our experiment was confirmed.

Although the favourable effects of statins in the prevention of cardiovascular diseases resulting from hypercholesterolemia are well established, the increasing evidence suggests, that these drugs exert pleiotropic effect independent of cholesterol reduction. Based on favourable results from oncological research, statins may thus represent a novel clinical approach for cancer risk reduction or maybe treatment. Several questions are unanswered about the role of statins in cancer patients. It is unknown, which types of tumors are responsive to statin therapy. Actual experimental data suggested that statins may be potentially effective in the treatment of melanoma, leukaemia, brain cancer, hepatocellular cancer and squamous cell cancer of the head and neck [25]. Further, it is not known, which statins are most effective in carcinogenesis – hydrophilic

statins (pravastatin, rosuvastatin) or lipophilic statins (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, lovastatin). Finally, the optimal statin regimens were not defined yet. Statins administered in combination with other oncostatic substances may enhance tumor suppressive effects. In order to reduce statin adverse effects (myopathy, hepatotoxicity, rhabdomyolysis), it is favoured continuous low-dose drug clinical regimens.

## Conclusion

Pleiotropic properties of statins with proven anticarcinogenic effects in human cells can open a new era in clinical medicine. The results of this study clearly pointed to simvastatin favourable effects in experimental rat mammary carcinogenesis and gave the drug a chance to become a substance with chemopreventive efficacy in various neoplasias including breast cancer. Our experiment provided a rationale for the use of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin in women who require the treatment of hypercholesterolemia and moreover are high-risk for breast cancer.

## References

- Rao S, Lowe M, Herliczek TW et al. Lovastatin mediated G1 arrest in normal and tumor breast cells is through inhibition of CDK2 activity and redistribution of p21 and p27, independent of p53. *Oncogene* 1998; 17(18): 2393–2402.
- Denoyelle C, Vasse M, Komer M et al. Cerivastatin, an inhibitor of HMGCoA reductase, inhibits the signaling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines: an *in vitro* study. *Carcinogenesis* 2001; 22(8): 1139–1148.
- Jiang Z, Zheng X, Lytle RA et al. Lovastatin-induced up-regulation of the BH3-only protein, Bim, and cell death in glioblastoma cells. *J Neurochem* 2004; 89(1): 168–178.
- Cafforio P, Dammacco F, Gernone A et al. Statins activate the mitochondrial pathway of apoptosis in human lymphoblasts and myeloma cells. *Carcinogenesis* 2005; 26(25): 883–891.
- Weis M, Heesch C, Glassford AJ et al. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* 2002; 105(6): 739–745.
- Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res* 2002; 91(2): 143–150.
- Nübel T, Dippold W, Kleinert H et al. Lovastatin inhibits Rho-regulated expression of E-selectin by TNF $\alpha$  and attenuates tumor cell adhesion. *FASEB J* 2004; 18(1): 140–142.

- Wang IK, Lin-Shiau SY, Lin JK. Induction of apoptosis by lovastatin through activation of caspase-3 and DNase II in leukaemia HL-60 cells. *Pharmacol Toxicol* 2000; 86(2): 83–91.
- Kusama T, Mukai M, Iwasaki T et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors reduce human pancreatic cancer cell invasion and metastasis. *Gastroenterology* 2002; 122(2): 308–317.
- Collisson EA, Kleer C, Wu M et al. Atorvastatin prevents RhoC isoprenylation, invasion, and metastasis in human melanoma cells. *Mol Cancer Ther* 2003; 2(10): 941–948.
- Narisawa T, Fukaura Y, Terada K et al. Prevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis by HMG-CoA reductase inhibitors, pravastatin and simvastatin, in ICR mice. *Carcinogenesis* 1994; 15(9): 2045–2048.
- Tatsuta M, Iishi H, Baba M et al. Suppression by pravastatin, an inhibitor of p21ras isoprenylation, of hepatocarcinogenesis induced by N-nitrosomorpholine in Sprague-Dawley rats. *Br J Cancer* 1998; 77(4): 581–587.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279(20): 1615–1622.
- Cauley JA, Zmuda JM, Lui LY et al. Lipid-lowering drug use and breast cancer in older women: a prospective study. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12(8): 749–756.
- Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(21): 2184–2192.
- Blais L, Desgagné A, LeLorier J. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160(15): 2363–2368.
- Shannon J, Tewoderos S, Garzotto M et al. Statins and prostate cancer risk: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2005; 162(4): 318–325.
- Katz MS, Minsky BD, Saltz LB et al. Association of statin use with a pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5): 1363–1370.
- Kawata S, Yamasaki E, Nagase T et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2001; 84(7): 886–891.
- Minden MD, Dimitroulakos J, Nohynek D et al. Lovastatin induced control of blast cell growth in an elderly patient with acute myeloblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001; 40(5–6): 659–662.
- Russo J, Russo IH. Atlas and histologic classification of tumors of the rat mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5(2): 187–200.
- Narisawa T, Morotomi M, Fukaura Y et al. Chemoprevention by pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, of N-methyl-N-nitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87(8): 798–804.
- Lubet RA, Boring D, Steele VE et al. Lack of efficacy of the statins atorvastatin and lovastatin in rodent mammary carcinogenesis. *Cancer Prev Res* 2009; 2(2): 161–167.
- Blanco-Colio LM, Villa A, Ortego M et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation. *Atherosclerosis* 2002; 161(1): 17–26.
- Hindler K, Cleeland CS, Rivera E et al. The role of statins in cancer therapy. *Oncologist* 2006; 11(3): 306–315.

# Oportunní infekce mozku u pacientů po komplexní terapii nádorového onemocnění

## Opportunistic Infections in Patients after Complex Therapy of Cancer

Jančálek R.<sup>1</sup>, Novák Z.<sup>1</sup>, Chrastina J.<sup>1</sup>, Burkoň P.<sup>2</sup>, Slaná B.<sup>3</sup>, Feitová V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> I. patologicko-anatomický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup> Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

### Souhrn

**Východiska:** Oportunní infekce jsou infekce patogeny, které obvykle nezpůsobují onemocnění u zdravých jedinců, ale mohou vést k závažným infekcím u pacientů imunokompromitovaných. Jedním z těchto patogenů je *Toxoplasma gondii*. Nejčastější příčinou oportunních infekcí bývá imunodeficit způsobený HIV infekcí, nicméně nelze opomenout ani poruchu imunity indukovanou protinádorovou terapií. **Případ:** 56letá žena po komplexní onkologické léčbě karcinomu prsu podstoupila stereotaktickou biopsii MR verifikovaných vícečetných mozkových ložisek podezřelých z metastatické etiologie. Překvapivý závěr histologického vyšetření odpovídající mozkové toxoplazmózy byl následně potvrzen zjištěním IgM specifických protilátek v mozkomíšním moku. Imunologické vyšetření prokázalo deficit celulární složky imunity. Klinické obtíže (bolesti hlavy, mozečková symptomatologie s vertigem) a nález na MR odezněly po půlroční terapii kombinací pyrimethaminu (Daraprim) a sulfadiazinu (Dalacin C) s leukovorinem. **Závěr:** Jelikož lze nádorové duplicitu a nenádorovou etiologii mozkových lézí zjistit až u 11 % onkologických pacientů, zůstává základem cílené léčby těchto pacientů histologická verifikace. Náš případ mozkové toxoplazmózy dokumentuje roli oportunních infekcí v rámci diferenciální diagnostiky onkologicky léčených pacientů.

### Klíčová slova

oportunní infekce – toxoplazmóza mozková – nádorové procesy – terapie

### Summary

**Backgrounds:** An opportunistic infection is an infection caused by pathogens, such as *Toxoplasma gondii*, that usually are not pathogenic in a healthy host but may cause an infection in immunocompromised patients. Although the most frequent cause of an opportunistic infection is immunodeficiency due to HIV infection, the immunodeficiency induced by anti-cancer treatment cannot be ignored. **Design:** A 56-year old female patient after a comprehensive treatment of breast cancer underwent a stereotactic biopsy of MR-verified multiple brain lesions suspected to be of metastatic aetiology. The histology report unexpectedly concluded that the lesion was brain toxoplasmosis confirmed by detection of IgM specific antibody in cerebrospinal fluid. Immunology examination has proven a deficit of cell-mediated immunity. The symptoms (cephalea, cerebellar symptomatology with vertigo) and MR findings disappeared following 6-month treatment with a combination of pyrimethamin, sulfadiazin and leucovorin. **Conclusion:** Since neoplastic duplicities and brain lesions of non-neoplastic aetiology are found in about 11% of oncology patients, histological verification of aetiology of intracranial lesions is essential for targeted therapy of these patients. Our case of brain toxoplasmosis documents the role of opportunistic infections in differential diagnosis of brain lesions in patients who underwent anticancer treatment.

### Key words

opportunistic infections – cerebral toxoplasmosis – neoplasms – therapeutics

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

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

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

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



MUDr. Radim Jančálek, Ph.D.

Neurochirurgická klinika

FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: radim.jancalek@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 9. 2010

Přijato/Accepted: 20. 11. 2010

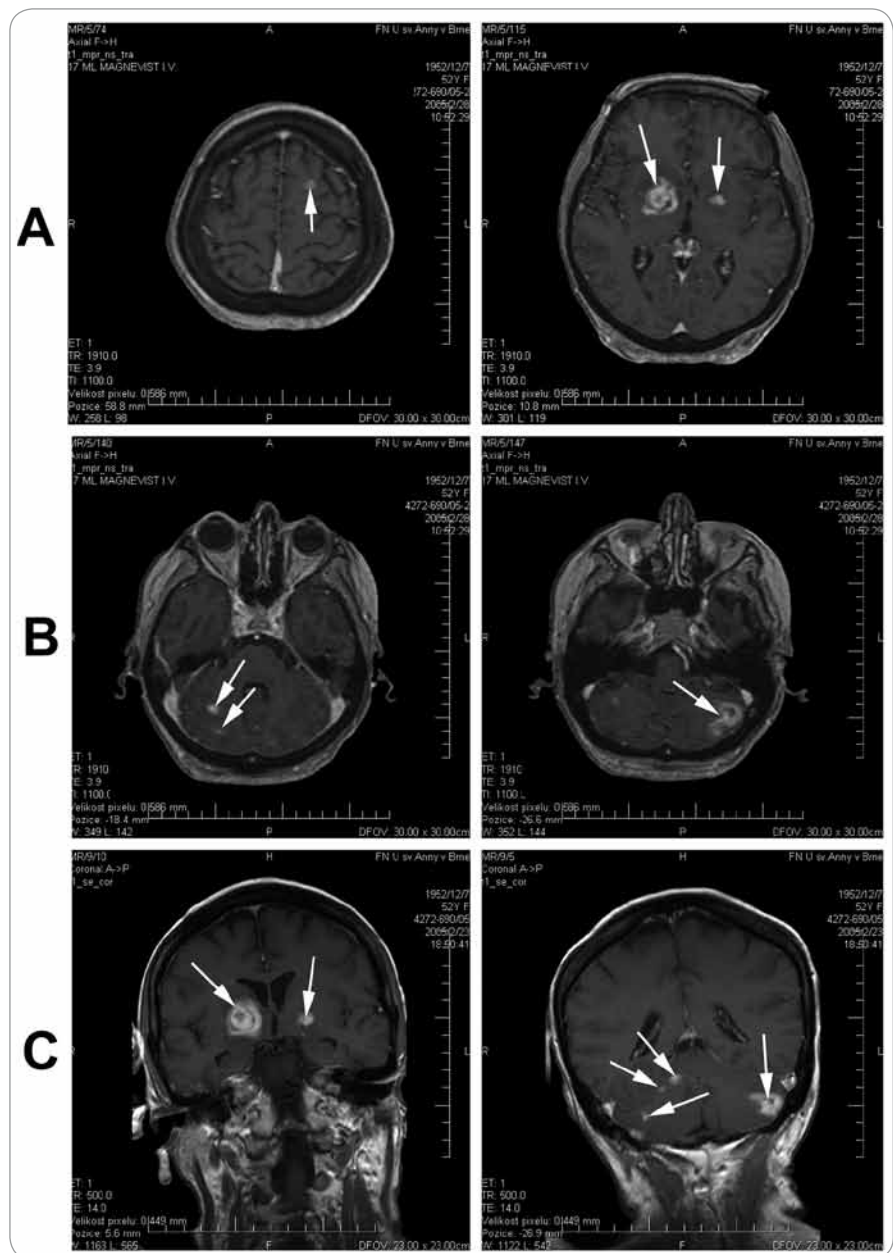
### Východiska

Oportunní infekce jsou závažnou komplikací imunodeficientních stavů. Klinické projevy se liší v závislosti na mikroorganizmu a postižených orgánech, přičemž nejčastěji bývají zasaženy plicce, trávicí soustava, kůže a mozek. Výskyt oportunních infekcí je v literatuře uváděn nejčastěji v souvislosti s HIV infekcí nebo léčbou hematologických onemocnění. Na možnost infekce oportunními patogeny je však nutné myslet při celé škále onemocnění, která jsou provázána snížením funkce imunitního systému.

Protinádorová léčba je často spojena se vznikem různých vedlejších účinků, mezi něž patří také porucha imunity [1]. Imunologický efekt onkologické léčby byl popsán v řadě prací. Radioterapie různých oblastí, zahrnující mediastinum, pánev, krk, hlavu, lymfatický systém a hrudník [2–4], vede k totožným akutním i chronickým změnám charakterizovaným generalizovanou lymfocytopenií s deplecí cirkulujících T lymfocytů a depresí jejich funkcí [5]. Tato T lymfocytopenie/patie je progresivně závislá na dávce ozáření, objemu a typu ozáření tkáně [6]. Některé práce prokázaly také snížení počtu a depresi funkce B lymfocytů a NK buněk po zevní radioterapii [7–9].

Na rozdíl od relativně uniformní reakce imunitního systému na radioterapii je situace u chemoterapie složitější. Tento fakt je způsoben rozmanitostí chemoterapeutik užívaných v klinické praxi, vliv mohou mít i různé cesty podání a kombinace jednotlivých chemoterapeutik. Většina protinádorových léčiv vede k dávkově závislé generalizované pancytopenii, která vytváří imunosupresivní stav vzhledem k současné neutropenii. Postižena je nejen imunita buněčná, ale i humorální [10]. Také *in vitro* studie prokázaly imunosupresivní účinek protinádorových chemoterapeutik, především ze skupiny alkylačních cytostatik, antimetabolitů a protinádorových antibiotik [11].

V diferenciálně diagnostické rozvaze ložiskových mozkových procesů u pacientů po komplexní onkologické terapii je nutno pamatovat i na možnost oportunních infekcí, jako je například toxoplazmóza. Ta ve své latentní formě po-

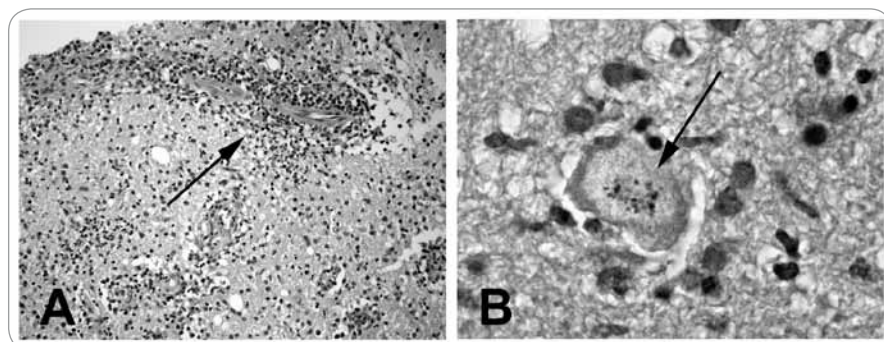


**Obr. 1.** MR nález vícečetných supratentoriálních (A) a infratentoriálních (B) ložiskových změn (šipky) na T1WI v rovině transverzální (A, B) a koronární (C) po podání kontrastní látky. Stav před stereotaktickou biopsií a následnou léčbou mozkové toxoplazmózy.

stihuje přibližně jednu třetinu světové populace, a patří tak k nejčastějším infekcím vůbec. V České republice je toxoplazmóza velmi častá; ve věku 20 let má protilátky 1/4–1/3 populace a s vyšším věkem séroprevalence dále stoupá [12]. Původcem tohoto onemocnění je celosvětově rozšířený prvok *Toxoplasma gondii*, schopný nakazit různé druhy savců, v jejichž tkáních (svalovina, mozková tkáň) tvoří mikroskopická ložiska (tkáňové cysty). K infekci člověka tak

může dojít buď přímo vysporulovanými oocystami (vývojové stadium prvoka vylučované stolicí) od nemocných koček nebo prostřednictvím tkáňových cyst obsažených v nedostatečně tepelně upravených potravinách živočišného původu.

Toxoplazmová infekce může postihnout kterýkoliv orgán. Pro vlastní průběh infekce má rozhodující význam především imunitní stav organismu. U imunokompetentních osob je průběh



**Obr. 2. Histologický nálezu u mozkové toxoplazmózy (biopsie): A – perivaskulární infiltráty (označeno šipkou); B – toxoplazmová pseudocysta s intracelulárními koloniemi trofozoitů (označeno šipkou).**

při postnatální infekci většinou zcela inaparentní. Vážné následky může mít až reaktivace latentní infekce při imunodeficitních stavech.

Mozková toxoplazmóza (toxoplazmová encefalitida) je nejčastější formou reaktivace latentní infekce, kdy obvykle dochází k multifokálnímu nekrotizujícímu procesu v CNS. Nejčastěji se s tímto postižením CNS setkáváme u pacientů s pokročilou HIV infekcí; onemocnění se vyskytuje přibližně u 10–20% všech pacientů s AIDS. Hlavními projevy jsou bolest hlavy a fokální neurologické příznaky (parézy končetin, křeče), poruchy vědomí či organický psychosyndrom. Může být přítomna horečka, meningeální příznaky bývají pozitivní jen vzácně. Infekce se v naprosté většině případů diagnostikuje průkazem specifických protilátek v krevním séru, případně mozkomíšním moku. Pro akutní infekci svědčí vysoké titry IgM a IgA. Možný je také kultivační průkaz toxoplazmózy z mozkomíšního moku. Lékem volby je kombinace pyrimethaminu (Daraprim) a sulfadiazinu (Dalacin C) s leukovorinem.

### Případ

V následující kazuistice bude prezentován neobvyklý případ mozkové toxoplazmózy léčený na Neurochirurgické klinice FN u sv. Anny v Brně. Neurochirurgická konzultace byla vyžádána u pacientky (56 let) po komplexní terapii karcinomu prsu, u které se objevily bolesti hlavy a vertigo. Tato pacientka byla od roku 1997 (7 let před diagnózou nádorového onemocnění) sledována na mamnologii pro cystickou mastopatii. Na zá-

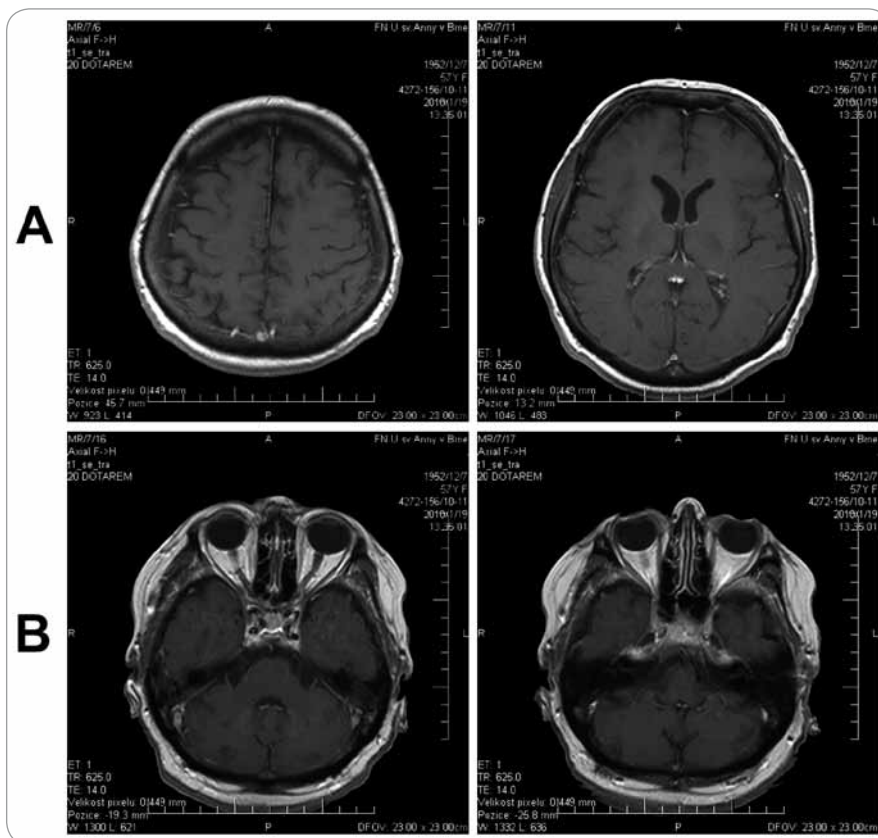
kladě podezřelého nálezu na pravém prsu při kontrolním vyšetření byla provedena punkční biopsie se závěrem invazivní adenokarcinom (v.s. duktální) a pacientka následně odeslána k onkologovi. Na onkologii tak přichází pacientka poprvé v květnu 2004 s následujícími klinickými nálezy: vpravo na rozhraní horních kvadrantů rezistence vel. 3,5 × 3,5 cm, axily i nadklíčkové oblasti volné. Následně stanovení stadiu vyloučilo vzdálenou diseminaci. Byla zahájena neoadjuvantní chemoterapie režimem AC (Doxorubicin, Cyclofosamid, interval 21 dní). Podány byly 2 série, které pacientka tolerovala dobře, bez komplikací. Následně v červenci 2004 podstoupila radikální mastektomii (mastectomia radicalis modif. sec. Picren I. dx.) s histologickým nálezem: invazivní duktální karcinom G III s metastázami do 3 axilárních uzlin (celkem vyšetřeno 17 uzlin), bez výraznějších změn nádorové populace po chemoterapii, receptory ER a PR negativní, proliferace Ki67 25%, zvýšená exprese HER-2 imunohistochemicky (exprese 3+, tj. alespoň 30% buněk má kompletní membránovou pozitivitu), s negativním nálezem při metodě FISH (poměr počtu signálů z genu HER-2 k signálům z kontrolní sekvenční na chromozomu 17), M 8500/33, C 50.9, klasifikace ypT2 ypN1b4 M0. Pooperační průběh bez komplikací, rána zhojena *per primam*.

Následně byla podána adjuvantní chemoterapie režim AC-Taxol. Vzhledem k histologickému nálezu byl zvolen režim ve dvoutýdenních intervalech. Podány 4 série AC (Epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v., Cyclofosamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v.) a poté

4 série Taxol (Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v.). I když tento terapeuticky výhodný koncept dávkově intenzivní (dose-dense) léčby s sebou přináší možnost vedlejších účinků, riziko neurotoxicity je udáváno jako nižší při srovnání s konvenčním dávkováním [13]. Po ukončení chemoterapie byla pacientka onkologicky sledována, adjuvantní radioterapie již nebyla indikována.

V únoru 2005 byla pacientka odeslána k neurologickému vyšetření pro rozvoj bolestí hlavy a vertiga. Vzhledem k nálezu mozečkové symptomatologie bylo doplněno CT a následně i MR vyšetření s nálezem vícečetného ložiskového procesu mozku supra/infratentoriálně (obr. 1). Pro pravděpodobnou metastatickou etiologii byla zvažována protinádorová terapie. Vzhledem k ne zcela typickému MR obrazu, který by svědčil pro metastatické postižení CNS, bylo neurochirurgem indikováno provedení stereotaktické biopsie, jejíž výsledek vyloučil nádorovou etiologii. Histologický obraz ovšem naznačil možnost toxoplazmové infekce: byla zjištěna multifokální ložiskově až nekrotizující encefalitida s lymfoplazmocelulární infiltrací perivaskulárních prostor a několika suspektními toxoplazmovými pseudocystami (obr. 2). Přítomnost trofozoitů (vegetativní forma parazita) a pseudocyst (hostitelské buňky s intracelulárními koloniemi trofozoitů) je charakteristická pro akutní stadium infekce. Podezření na akutní toxoplazmózu bylo následně potvrzeno stanovením specifických protilátek proti *Toxoplasma gondii* v krevním séru i mozkomíšním moku: pozitivita IgM, IgA, IgE metodou ELISA (Národní referenční laboratoř pro toxoplazmózu, Praha). Dále bylo doplněno imunologické došetření, které prokázalo deficit celulózy imunity ve smyslu deprese relativního zastoupení a absolutního počtu CD4+ lymfocytů a mírné deprese CD14+DR+ monocytů. Po zavedení půlroční farmakoterapie kombinací Daraprim 75 mg denně + Dalacin C 4 × 600 mg denně + Leucovorin 2 × 1 tableta denně a přechodně i imunomodulační terapie Immodinem došlo jak k regresi nálezu na MR (obr. 3), tak i k úpravě předchozí klinické symptomatologie.





**Obr. 3. MR dokumentovaný stav po farmakologické léčbě mozkové toxoplazmózy s vymizením hypersignálních ložisek supratentoriálně (A) i infratentoriálně (B) na T1WI po podání kontrastní látky.**

Vzhledem k podezřelému nálezu na levém prsu byla v listopadu 2006 provedena chirurgická exstirpace ložiska s histologickou verifikací duktálního karcinomu in situ, 4 mm v největším rozměru, receptory ER 90%, PR 40%, proliferace Ki67 do 5%, M 8500/21, D 05.1, klasifikace pTis pNx M0. V lednu 2007 byla provedena adjuvantní radioterapie na oblast levého prsu a boost ozáření intersticiální brachyradioterapií. V prosinci 2006 byla pacientce nasazena adjuvantní hormonální terapie tamoxifenem 20 mg/den, která byla v lednu 2010 vyměněna za anastrozol 1 mg/den.

Celou dobu byla pacientka v pravidelných intervalech vyšetřována klinicky i laboratorními a zobrazovacími metodami, prozatím bez známek recidivy onkologického onemocnění či mozkové toxoplazmózy.

### Závěr

Závěrem lze zdůraznit nezastupitelnou roli neurochirurga v diferenciální diagnostice ložiskových procesů CNS u pacientů s prokázaným primárním nádorovým onemocněním. Podle některých literárních údajů je až 11% ložiskových mozkových procesů sytících se po po-

dání kontrastní látky nemetastatického původu [14]. Dnešní možnosti minimálně invazivní stereotaktické neurochirurgie umožňují šetrnou histologickou diagnostiku obzvláště při použití MR navigace. Výhodou je možnost použití tohoto přístupu u intrakraniálních expanzí uložených nedostupně pro otevřený resekční výkon nebo u rizikových pacientů.

### Literatura

1. Mechl Z, Brančíková Z. Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba. *Med Pro Praxi* 2009; 6(6): 325–329.
2. Nordman E, Toivanen A. Effects of irradiation on the immune function in patients with mammary, pulmonary or head and neck carcinoma. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1978; 17(1): 3–9.
3. Stratton JA, Byfield PE, Byfield JE et al. A comparison of the acute effects of radiation therapy, including or excluding the thymus, on the lymphocyte subpopulations of cancer patients. *J Clin Invest* 1975; 56(1): 88–97.
4. Raben M, Walach N, Galili U et al. The effect of radiation therapy on lymphocyte subpopulations in cancer patients. *Cancer* 1976; 37(3): 1417–1421.
5. Slater JM, Ngo E, Lau BH. Effect of therapeutic irradiation on the immune responses. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 126(2): 313–320.
6. Job G, Pfreundschuh M, Bauer M et al. The influence of radiation therapy on T-lymphocyte subpopulations defined by monoclonal antibodies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10(11): 2077–2081.
7. Blomgren H, Baral E, Edsmyr F et al. Natural killer activity in peripheral lymphocyte population following local radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1980; 19(2): 139–143.
8. Toivanen A, Granberg I, Nordman E. Lymphocyte subpopulations in patients with breast cancer after postoperative radiotherapy. *Cancer* 1984; 54(12): 2919–2923.
9. Wasserman J, Blomgren H, Petrini B et al. Effect of radiation therapy and in vitro x-ray exposure on lymphocyte subpopulations and their functions. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(2): 195–208.
10. Haskell CM. Immunologic aspects of cancer chemotherapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 179–195.
11. Oldham RK. Therapeutic approaches to cancer-associated immune suppression. In: Oldham RK et al. *Principles of Cancer Biotherapy*. New York: Springer 2009: 101–147.
12. Machala L, Kodym P, Černý R. Toxoplazmóza. *Int Med pro Prax* 2005; 3: 120–122.
13. Schwartz J, Domchek SM, Hwang WT et al. Evaluation of anemia, neutropenia and skin toxicities in standard or dose-dense doxorubicin/cyclophosphamide (AC)-paclitaxel or docetaxel adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(2): 247–252.
14. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322(8): 494–500.

# Vulvárna intraepiteliální neoplázie

## Vulvar Intraepithelial Neoplasia

Mikloš P.<sup>1</sup>, Babala P.<sup>1</sup>, Klačko M.<sup>1</sup>, Masák L.<sup>1</sup>, Ondruš D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika gynekologickej onkológie OÚSA a SZU Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup> I. onkologická klinika LF UK a OÚSA Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

Incidenca vulvárnej epiteliálnej neoplázie má v súčasnosti vzostupnú tendenciu v dôsledku HPV infekcie genitálneho traktu. Nová klasifikácia rozdeľuje incidenciu vulvárnej epiteliálnej neoplázie na dve skupiny: klasický typ a diferencovaný typ. Klasický typ sa vyskytuje hlavne u mladých žien a súvisí s HPV infekciou, diferencovaný typ je HPV negatívny s výskytom u starších žien. Základom diagnostiky je bioptické vyšetrenie suspektnej lézie. Štandardnou liečbou je chirurgická liečba, pozostávajúca z exstirpácie postihnutého miesta. U mladých žien sa do popredia dostáva lokálna medikamentózna liečba s cieľom zachovania vzhľadu genitálu a sexuálnych funkcií. Vysoké riziko rekurencie je dôvodom na prísne sledovanie pacientky po liečbe.

### Kľúčové slová

vulva – vulvárna intraepiteliální neoplázie – karcinóm – klasifikácia – liečba

### Summary

HPV infections of the lower genital tract are associated with the increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia. The new classification divides vulvar intraepithelial neoplasia according to its incidence into two groups: usual and differentiated type. The usual type occurs mainly in young women and is associated with HPV infection, the differentiated type is HPV-negative and occurs in older women. The diagnosis is based on biopsy from a suspicious lesion. The standard treatment involves surgical excision. Topical treatment is now being preferred in young women in order to preserve appearance of the genitalia and sexual function. The high risk of recurrence is the reason for strict monitoring of patients after treatment completion.

### Key words

vulva – vulvar intraepithelial neoplasia – cancer – classification – treatment

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

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

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

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



**MUDr. Peter Mikloš**

Klinika gynekologickej onkológie  
OÚSA a SZU  
Heydukova 10  
812 50 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: pmiklos@ousa.sk

Obdrženo/Submitted: 6. 7. 2010

Přijato/Accepted: 12. 10. 2010

## Úvod

V posledných desaťročiach sme svedkami nárastu ochorení ženského genitálu spôsobených zvýšenou premorenosťou vírusmi HPV (ľudský papiloma vírus), medzi ktoré patrí aj vulvárna intraepiteliálna neoplázia (VIN). VIN patrí medzi prekuzory karcinómu vulvy, ktorý je zriedkavým malígnym ochorením ženského genitálu. Vyskytuje sa hlavne u starších žien, často v pokročilých štádiách. Z tohto dôvodu je veľmi dôležitý záchyt prekanceróz a prekuzorov karcinómu vulvy a ich následná liečba. Vzhľadom na fakt, že VIN býva často diagnostikovaný inými odborníkmi než gynekológmi (dermatológ, praktický lekár a iní), je potrebný multidisciplinárny prístup v diagnostike a liečbe tohto ochorenia.

## Epidemiológia

Na Slovensku sa ročne diagnostikuje okolo 50–60 prípadov karcinómu vulvy. Incidencia karcinómu vulvy (štandardizovaná priamou metódou na svetovú populáciu – world standardized rates – WSR) bola v roku 2005 na Slovensku 1,0/100 000 žien [1]. V posledných rokoch dochádza k nárastu incidence VIN a posunu jej výskytu do mladších vekových skupín [2], kedy je snaha o nechirurgickú liečbu, prípadne kozmeticky akceptovateľnú chirurgickú liečbu. V Nórsku zaznamenali vzostup incidence z 0,5/100 000 na 1,4/100 000 žien v priebehu 15 rokov [3]. Obdobné výsledky zaznamenali viacerí autori [4–6]. Je to spôsobené jednak lepším záchyтом a diagnostikou tohto ochorenia a jednak celosvetovo zvýšenou incidenciou HPV infekcie. Špecifické typy HPV vírusu, najmä 16, majú silnú príčinnú súvislosť so vznikom high grade VIN. Sexuálna promiskuita, anamnéza genitálnych bradavíc, preinvazívna forma rakoviny krčka maternice, fajčenie cigariet a imunodeficiencia sú rizikové faktory vzniku VIN. Pacientky infikované vírusom HIV sú štyrikrát častejšie infikované vírusom HPV. Prevalencia VIN u HIV infikovaných žien sa udáva v intervale 0,5–37% [7]. Z tohto dôvodu sa odporúča vyšetrenie HIV infekcie u mladších žien s VIN. Riziko vzniku invazívneho karcinómu vulvy u pacientok liečených na VIN III je 2,5–7% a u neliečených VIN III oveľa vyššie [3,4].

## Klasifikácia

Prekancerózne lézie na vulve sa historicky označovali rôznymi názvami. Prvýkrát popísal skvamóznu intraepiteliálnu neopláziu v roku 1912 Bowen [8]. Následne sa pre VIN používali viaceré klinické a histopatologické názvy. Dôležitý krok k rozdeleniu neoplastických a benigných lézií vulvy urobili Kaufman et al v roku 1965 [9], ktorý rozdelil prekancerózy vulvy do troch skupín: Queyrtova erytroplázia, bowenoidný karcinóm in situ a simplexný karcinóm. Medzinárodná spoločnosť pre štúdium vulvovaginálnych chorôb (International Society for the Study of Vulvar Disease – ISSVD) v roku 1986 zaviedla termín VIN a rozdelila do troch stupňov – VIN I, II, III [10]. Táto koncepcia vychádzala z klasifikácie prekanceróz na krčku maternice (cervikálna intraepiteliálna neoplázia – CIN) a WHO v roku 2003 odporučila grading VIN lézií rovnako ako pri CIN léziách [11]. Klinická diagnóza VIN zahŕňa pomerne širokú a rôznorodú skupinu prekanceróz, ktoré majú odlišné biologické, epidemiologické a patologické charakteristiky, onkologický potenciál a taktiež odlišný klinický manažment. Ukázalo sa, že VIN lézie možno rozdeliť na dva typy: prvý typ spojený s HPV infekciou a druhý typ bez súvislosti s HPV infekciou. Prvý typ sa vyskytuje u mladých žien, fajčiarok, je často spojený s inými HPV léziami genitálu. Druhý typ nemá súvislosť s HPV infekciou, fajčením cigariet, vyskytuje sa u starších žien. Často sa vyskytuje súčasne s inými dermatologickými ochoreniami. Z tohto dôvodu ISSVD v roku 2004 [12] rozdelila VIN lézie (VIN II a VIN III) na dve skupiny: VIN klasický typ (zvyčajný, bowenoidný) a VIN diferencovaný (simplexný) typ (tab. 1). Klasický typ VIN zahŕňa predchádzajúcu VIN II a VIN III (staršie termíny: morbus Bowen, bowenoidná papulóza, dysplázia, ca in situ). Tieto lézie sú spojené s vysokou rizikovými typmi HPV infekcie a vyskytujú sa u mladších žien. Podkategórie sú verukózne, bazaloidné a zmiešaný typ. Klinicky majú tieto lézie unifokálny alebo multifokálny charakter s rozličným klinickým vzhľadom od erózií, makúl, papúl až po hyperkeratotické, bradavičnaté lézie s pigmentáciou alebo bez pigmentácie, s červenými alebo bielymi

Tab. 1. Klinické rozdelenie VIN podľa klasifikácie ISSVD 2004.

VIN klasický typ
VIN verukózne typ
VIN bazaloidný /nediferencovaný/ typ
VIN zmiešaný /verukózne/ bazaloidný/ typ
VIN diferencovaný /simplexný/ typ
VIN – vulvárna intraepiteliálna neoplázia

zmenami. Diferencovaný typ VIN sa vyskytuje zriedkavo, väčšinou na podklade lichen sclerosus, lézie sú ulcerózneho, bradavičnatého alebo hyperkeratotického charakteru. Tieto lézie nie sú zvyčajne spojené s HPV infekciou a vyskytujú sa u starších žien. Onkologický potenciál je najvyšší u diferencovaných VIN lézií.

## Klinický obraz a diagnostika

VIN predstavuje široké spektrum rozličných lézií a nemá jednotný klinický obraz. Často predstavuje náhodný nález počas gynekologického vyšetrenia alebo počas samovyšetrenia pacientkou. **VIN klasický typ** sa vyskytuje u mladších žien, lézia je väčšinou spojená s HPV infekciou a často sa diagnostikuje počas gynekologického vyšetrenia pre nález CIN alebo pre genitálne bradavice. Môže sa vyskytovať u asymptomatických pacientok alebo sa môže manifestovať svrbením. Dôležitým diagnostickým prvkom je anamnéza, ktorou sa zisťuje vek, socioekonomický status, fajčenie, predchádzajúci výskyt kondylómov, genitálneho herpesu, CIN alebo VaIN lézie. Nakoľko lézie môžu byť multifokálne, je nevyhnutné precízne fyzikálne vyšetrenie nielen samotnej vulvy, ale aj perinea, perianálnej, periuretrálnej oblasti, vagíny a krčka maternice. Pri inšpekcii sa hodnotí farba, hrúbka, povrch lézie. Farba môže byť biela, červená, šedá s hnedými alebo fialovými pigmentáciami. Tvar je väčšinou verukózne, polypózne alebo papulózne, s ostrými okrajmi a rozbrázdneným povrchom, zriedkavo je tvar plochý. Podobne ako kolposkopia pri CIN léziách je dôležitá aj vulvoskopia pri VIN léziách s použitím 5% kyseliny octovej,

Tab. 2. Charakteristiky VIN.

Charakteristika	VIN klasický typ	VIN diferencovaný typ
	mladšie pacientky	staršie pacientky
HR HPV	častá	zriedkavá
prítomnosť CIN	častá	zriedkavá
anamnéza kondylómov	častá	zriedkavá
anamnéza STD	častá	zriedkavá
fajčenie cigariet	časté	zriedkavá

HR HPV (high-risk HPV) – HPV s vysokým rizikom; CIN – cervikálna intraepiteliálna neoplázia; STD (sexual transmitted diseases) – pohlavne prenosné choroby

pomocou ktorej dochádza k zbeleniu najmä HPV lézií [13]. Atypické usporiadanie ciev, bodkovanie, mozaika nie sú pri vulvoskopii bežne viditeľné. Rozhodujúcou metódou je biopsia suspektnéj lézie, ktorá je zlatým štandardom v diagnostike. **VIN diferencovaný typ** je druhý najčastejší typ, vyskytuje sa väčšinou u starších žien, nefajčiarek v okrskoch lichen sclerosus alebo lichen planus. Pacientky majú často dlhodobú anamnézu pálenia a svrbenia vulvy, podobne ako pri mnohých benígnych kožných léziách, čo môže viesť k stanoveniu nesprávnej diagnózy a dlhodobej neúspešnej liečbe. Z tohto dôvodu je potrebné každú léziu, ktorá nereaguje na konzervatívnu liečbu, overiť biopsiou. Na rozdiel od klasickej VIN diferencovaná VIN častejšie prechádza do invazívneho dlaždícobunkového karcinómu. Makroskopicky sa diferencovaná VIN prejavuje ako belavošedé ložisko, ostro ohraničené, môže pripomínať vitiligo, povrch je zhrubnutý, drsný. Charakteristiku a rozdiely jednotlivých typov VIN uvádza tab. 2.

### Histopatologický obraz

**Klasický verukózný typ** je charakterizovaný kondylomatóznym vzhľadom, akantózou, hyperkeratózou, parakeratózou, výrazným celulárnym pleomorfizmom. Prítomné sú známky abnormálnej maturácie. Typická je prítomnosť koilocytov [14].

**Klasický bazaloidný typ** je charakterizovaný relatívne plochým epitelom s menšími uniformnými bunkami s hyperchromatickým jadrom, bez rohovania. Koilocyty sa môžu vyskytovať, sú však zriedkavejšie ako pri verukóznom type [14].

**Diferencovaný typ** má cytologické zmeny menej výrazné. Prítomné sú hlavne štrukturálne zmeny, predĺžené čapy dlaždícového epitelu, keratínové a parakeratínové perly [15]. Nezrelé keratinocyty majú veľké jadro a prominujúce jadierko. Histopatologické zmeny sú často nepatrné, preto sa diferencovaná VIN ľahko môže zameniť za benígnu léziu [16].

### Liečba

Pri plánovaní liečby je potrebné brať do úvahy viaceré aspekty: riziko prechodu VIN do invazívneho karcinómu vulvy a zvýšený výskyt VIN u mladých žien, u ktorých je požiadavka zachovania estetickej a sexuálnej funkcie. V terapeutickom prístupe je treba zohľadniť viaceré faktory: vek pacientky, príznaky ochorenia, celkový stav a pridružené ochorenia, typ VIN, veľkosť lézie, lokalizáciu, početnosť prípadných viacerých lézií. Rozhodnutie o liečebnej modalite by malo byť prísne individuálne.

**Chirurgická liečba** je hlavnou liečebnou modalitou VIN. Jej výhodou okrem kompletného odstránenia lézie je možnosť dôkladného histopatologického vyšetrenia. Na druhej strane nevýhodou najmä u multifokálneho postihnutia alebo v nepriaznivej anatomickej lokalizácii je alterácia vzhľadu alebo funkcie vonkajšieho genitálu. Chirurgická liečba VIN pozostáva zo širokej excízie s lemom zdravého tkaniva 5 mm. Pri multifokálnom mnohopočetnom postihnutí prichádza do úvahy simplexná vulvektómia, čo môže byť problémom najmä u mladých žien. Výkon možno vykonať buď skalpelom, elektrochirurgicky, prípadne laserom. Väčšinou je možné zárok vykonať v lokálnej anestézii a am-

bulantne. Dôležitú pozornosť okrem voľných okrajov excízie je potrebné venovať aj hĺbke excízie. Hrúbka postihnutej tkaniva v neochlpenej časti nie je zvyčajne väčšia ako 2 mm, v ochlpenej časti sa VIN šíri vo vlasových folikuloch hlbšie, avšak väčšinou nie viac ako 4 mm [17]. Tejto skutočnosti je potrebné prispôbiť hĺbku excízie. Terapeutický problém predstavuje nepriaznivá lokalizácia lézie u mladých žien v oblasti labia minora, clitorisu, vestibula, kde po chirurgickej liečbe dochádza k čiastočnej mutilácii a následne k poruchám sexuálnych funkcií. V týchto prípadoch prichádza do úvahy niektorá z metód lokálnej medikamentózneho liečby. Laserová excízia a laser vaporizácia napriek dobrým kozmetickým výsledkom nenašla širšie uplatnenie v klinickej praxi.

Cieľom lokálnej **nechirurgickej liečby** je zachovanie anatomickej integrity a sexuálnych funkcií pacientky. Tento typ liečby sa v súčasnosti dostáva čoraz viac do popredia, nakoľko sa VIN vyskytuje u stále mladších žien. Lokálna nechirurgická liečba zahŕňa aplikáciu lokálnych chemoterapeutík a imunomodulancií. Medzi najčastejšie používané preparáty patria 5-fluorouracilová (5-FU) masť, Imiquimod krém a fotodynamická terapia. Výhodou lokálnej liečby je možnosť aplikácie samotnou pacientkou a pomerne ľahké sledovanie efektu na postihnutom mieste. 5-FU je chemoterapeutikum, ktoré inhibuje DNA syntézu v S fáze bunkového cyklu. Aplikácia 5-FU na lokálnu liečbu VIN vo forme masti je známa od roku 1967 [1]. Sillman et al [19] v prehľadovej štúdii s 68 pacientkami liečenými lokálnou aplikáciou 5-FU referujú o zlepšení u 7% pacientok, u 34% pacientok bola dosiahnutá remisia ochorenia, zatiaľ čo u 59% pacientok bola lokálna liečba neúspešná. Medzi možné nežiaduce účinky lokálneho použitia 5-FU patria bolestivosť v mieste aplikácie, ulcerácie a zjazvovenie. Imiquimod je modifikátor imunitnej odpovede s antivírusovými a antitumoróznymi vlastnosťami, ktorý sa používa vo forme 5% krému v liečbe genitálnych bradavíc a kondylómov. Prvé sľubné výsledky boli publikované v roku 2000 Davisom et al [20], kde u štyroch pacientok po lokálnej liečbe biopsia nedokázala VIN. Iná štúdia [21] ukázala u 15 pacientok kli-

**Tab. 3. Počet recidív VIN v závislosti od použitej liečebnej metódy.**

Metóda	Počet pacientok	Percento recidív
laser vaporizácia	47	40,4 %
PDT	27	48,1 %
excízia	12	41,7 %
vulvektómia	7	0 %
celkom	93	39,8 %

PDT (photodynamic therapy) – fotodynamická liečba

**Tab. 4. Nežiadúce účinky po liečbe VIN.**

Metóda	Počet pacientok	Zjazvenie/zmena anatómie
laser vaporizácia	47	12,8 %
PDT	27	0 %
excízia	12	41,6 %
vulvektómia	7	100 %

PDT (photodynamic therapy) – fotodynamická liečba

nické zlepšenie iba u 27 % prípadov. Definitívne zhodnotenie výsledkov a efektu liečby prinesú pravdepodobne až ďalšie štúdie. Fotodynamická liečba (photodynamic therapy – PDT) predstavuje relatívne novú liečebnú metódu. Jej princíp je založený na aplikácii fotosenzibilizačnej látky (20% 5-aminolevulinová kyselina) a následnom ožiarení svetlom presne určenej vlnovej dĺžky (635 nm), čo spôsobí bunkovú smrť. Vymiznutie lézií VIN sa udáva u 31–46 % pacientok [22,23]. Hillemanns et al [24] v štúdiu z roku 2006 zistili rekurenciu u 48 % pacientok s použitím PDT a žiadne nežiadúce účinky. V spomínanej štúdiu [24] autori porovnávali efekt viacerých terapeutických modalít v liečbe VIN u 93 pacientok (tab. 3, 4).

Voľba liečebnej modality by mala byť prísne individuálna a závislá od veku, lokalizácie, charakteru lézie, jej histologického typu. Napriek pomerne dobrým výsledkom liečby VIN je riziko rekurencie pomerne veľké. Van Seters et al [25] udávajú riziko rekurencie VIN po vulvektómii 19 %, parciálnej vulvektómii 18 %, lokálnej excízií 22 % a laser vaporizácii 23 %. Preto je nevyhnutnou súčasťou liečby VIN následná dlhotrvajúca dispenzarizácia pacientok s cieľom včasného záchytu recidív, prípadne následného prechodu VIN do invazívneho karcinómu.

## Záver

Celosvetový vzostup HPV infekcie spôsobuje okrem iného aj zvýšený výskyt VIN a karcinómu vulvy u mladých žien. Tento fakt vyžaduje zvýšenú pozornosť pri každom gynekologickom vyšetrení. Základom diagnostiky VIN je biopsia z postihnutého miesta. Štandardnou liečbou je chirurgická liečba. Lokálna medikamentózna liečba je vhodná najmä u mladých pacientok s cieľom zachovania sexuálnych funkcií. Rozhodnutie o liečebnej modalite závisí od typu VIN, lokalizácie a veľkosti lézie, symptómov, pridružených ochorení, veku pacientky a psychologických faktorov. Dlhodobá dispenzarizácia je dôležitou podmienkou, nakoľko odstránenie lézie negarantuje trvalé vyliečenie pacientky.

## Literatúra

1. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Obšitníková A et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2005. Národný onkologický register SR. NCZI 2009.
2. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch et al. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike [online]. Bratislava, Národný onkologický register SR, NCZI, 2007. <http://www.nor-sk.org/>.
3. Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol* 1998; 91(6): 969–972.
4. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of outcome in 113 cases with relation to

the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994; 84(5): 741–745.

5. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler MG et al. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000; 45(8): 613–615.
6. Anastasidis P, Skaphida P, Koutlaki N et al. Trends in epidemiology of preinvasive and invasive vulvar neoplasias. 13 year retrospective analysis in Thrace, Greece. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264(2): 74–79.
7. Kuhn L, Sun XW, Wright Jr TC. Human immunodeficiency virus infection and female low genital tract malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 35–39.
8. Bowen JT. Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *J Cutan Dis Syph* 1912; 30: 241–255.
9. Kaufman RH, Gardner HL. Intraepithelial carcinoma of the vulva. *Clin Obstet Gynecol* 1965; 8(4): 1035–1050.
10. Wilkinson EJ, Kneale BL, Lynch FW. Report of the ISSVD terminology committee: VIN. *J Reprod Med* 1986; 31: 973–974.
11. Wilkinson EJ, Teixeira MR. Epithelial tumours, squamous tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press 2003; 230: 316–320.
12. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005; 50(11): 807–809.
13. van Beurden M, van der Vange N, de Craen AJ et al. Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(3): 320–324.
14. Rychterová R. Morfológické aspekty vulvárnych lézií. *Prakt gynekol* 2004; 6: 31–33.
15. Preti M, Van Seters M, Sideri M et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(4): 845–861.
16. Hart W. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gyn Pathol* 2001; 20(1): 16–30.
17. Benedet JL, Wilson PS, Matisic J. Epidermal thickness and skin appendage involvement in vulvar intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 1991; 36(8): 608–612.
18. Jansen GT, Dillaha CJ, Honeycutt WM. Bowenoid conditions of the skin: treatment with topical 5-fluorouracil. *South Med J* 1967; 60(2): 185–188.
19. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JG. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40(4): 190–220.
20. Davis G, Wentworth J, Richard J. Self-administered topical 5% imiquimod treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. A report of fourth cases. *J Reprod Med* 2000; 45(8): 619–623.
21. Todd RW, Etherington IJ, Lusley DM. The effect of 5% imiquimod cream on high-grade vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2002; 85(1): 701–705.
22. Martin-Hirsch PL, Whitehurst C, Buckley CH et al. Photodynamic treatment for lower genital tract intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1998; 351(9113): 1403.
23. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 2000; 85(5): 649–653.
24. Hillemanns P, Wang X, Staehle S et al. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporisation, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 271–275.
25. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on evidence? A systematic review of 3 322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 645–651.

# Vývoj nových léčiv u solidních nádorů – změna pohledu na optimální design klinických studií

## The Current Development of New Drugs for Solid Tumors – Change of View on the Optimal Design of Clinical Trials

Demlová R.

Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

Pokroky a nové poznatky v molekulární biologii, dostupnost a využitelnost nových preklinických i klinických technologií typu microarrays, proteomik nebo nových zobrazovacích metod a intenzivní výzkum v oblasti cílených léčiv s sebou přinášejí rovněž nutnost posunu úvah v rámci stávající metodologie plánování a uspořádání klinických studií. Je již zcela jasné, že posun od konvenční chemoterapie směrem k nové generaci tzv. molekulárně cílené protinádorové léčby nutně vyžaduje změnu konceptu „klasického pojetí“ uspořádání klinických studií. Toto platí zejména pro počáteční fáze klinických hodnocení, tzv. fáze I a II, kdy je potřeba najít optimální biologickou dávku hodnoceného léčiva, definovat skupinu pacientů, kteří mohou z případné léčby profitovat, a to ideálně včetně prediktivních markerů, a rozhodnout, zda je hodnocené léčivo vhodné k monoterapii nebo zda existuje přidaná hodnota v rámci synergického efektu s některým z klasických chemoterapeutik.

Fáze I klinických studií tradičních cytotoxicky působících látek je založena na tzv. „dose-finding“ strategii, tedy nalezení maximálně tolerované dávky. Koncept se odvíjí od hodnocení bezpečnostních dat, tedy sledování nežádoucích účinků a jejich korelaci s farmakokinetickými parametry u subjektů hodnocení, jejichž počet bývá relativně malý (20–60 pacientů). V tomto případě musí platit koncept, že terapeutický efekt lé-

čiva a jeho toxicita jsou založeny na stejném mechanismu účinku. Tento předpoklad nemusí platit pro molekulárně cílená léčiva. Tato léčiva mají obecně mnohem širší terapeutický index, předpokládaný terapeutický mechanismus účinku se může lišit od mechanismu vzniku nežádoucích účinků léčiva (tzv. off-target effects), ke svému účinku mohou vyžadovat např. prodloužené podávání relativně nižších dávek, a zejména působí spíše cytostaticky než významně cytotoxicky; nemusí tedy nutně působit časné zmenšení nádoru, což může činit problém při volbě klasických parametrů jako response rate (RR) nebo progression-free survival (PFS) v následných fázích II.

V rámci časné fáze klinického hodnocení cílené léčby se jako mnohem smysluplnější jeví nalezení tzv. „optimální biologické dávky“ vztahující se k dané signální dráze, receptoru nebo obecně k danému „drug target“. Toto však vyžaduje mnohem extenzivnější propojení preklinické a následně časné fáze klinického hodnocení ve smyslu validace preklinického modelu, nalezení optimální inhibiční koncentrace a s tím související začlenění analyticky validované metody pro vyhodnocení stupně modulace cílené dráhy.

V rámci fáze II hodnocení klasických chemoterapeutik je často primárním cílem studie prvotní hodnocení účinnosti ve vztahu k danému histologickému typu nádoru. Antitumorózní efekt je stan-



MUDr. Regina Demlová, Ph.D.  
Oddělení klinických hodnocení  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: demlova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 1. 2011

dardně hodnocen dle objektivních kritérií typu RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) [1] při použití konvenčních zobrazovacích metod, nejčastěji CT. Objektivní odpověď nádoru na léčbu (objective response rate – ORR) však nemusí být ideální pro hodnocení nových cílených molekul. Cílená léčba může v zásadě vést k několika variantám efektu léčiva. V případě efektivní léčby může: a) vést ke zmenšení masy nádoru u většiny léčených pacientů, tak jako např. imatinib u gastrointestinálních stromálních nádorů [2], b) působit zmenšení tumoru pouze u určité subpopulace léčených pacientů, např. EGFR TKI a někteří pacienti s NSCLC [3], nebo c) působit ve smyslu stabilizace tumoru a zabránění jeho další progresi, jako např. podání bevacizumabu v monoterapii u nádorů prsu, ledvin nebo ovaria [4,5]. V tomto případě se jako vhodnější parametr jeví doba do progresse onemocnění nebo přežití bez zaznamenané progresse (time to progression – TTP, progression free survival – PFS).

„Randomised discontinuation design“ – U léčiv způsobujících přednostně stabilizaci nádoru a zabraňujících jeho další progresi je někdy využit koncept tzv. RDT (randomised discontinuation trial) [6]. Pacienti jsou v úvodní fázi studie léčeni hodnoceným léčivem, a to ve stejné dávce a stejném dávkovém intervalu. V rámci re-stagingu po iniciální fázi dochází k následné randomizaci do několika skupin, a to dle výsledku srovnání s měřením ložisek před zahájením terapie. Vhodným příkladem takto uspořádané studie je hodnocení sorafenibu u pacientů s metastatickým renálním karcinomem. V této RDT open-label studii byl sorafenib podáván všem zařazeným pacientům, a to v úvodní fázi po dobu 12 týdnů v dávce 400 mg dvakrát denně. Po 12 týdnech došlo k hodnocení odpovědi na léčbu a pacienti byli následně zařazeni do jedné ze tří skupin: a) pacienti se zmenšením nádoru o více než 25 % (36 % pacientů), b) pacienti se změnou v rozsahu  $\pm$ 25 % ve srovnání s baseline (34 % pacientů) a c) pacienti s progresí o více než 25 % (25 % pacientů). Pacienti ve skupině b), tedy ti se stabilizovaným onemocněním, byli následně randomizováni do dvou větví – sorafenib, nebo placebo. V této skupině pak bylo po dalších 12 týdnech a novém hodnocení odpovědi na léčbu celkově bez progresse onemocnění 50 % pacientů léčených sorafenibem a pouze 18 % pacientů, kteří dostávali placebo [7]. Tato studie pak vedla k následně prováděné konfirmační studii fáze III, hodnotící efekt sorafenibu ve druhé linii léčby metastatického renálního karcinomu, s následným FDA (Food and Drug Administration) schválením sorafenibu u této diagnózy.

Další z oblastí, která vyžaduje změnu konceptu a tradičního pohledu na hodnocení léčebné odpovědi molekulárně cílené léčby, jsou zobrazovací metody. Pokroky ve funkčním zobrazování nádorů již dnes předčí standardně používaná kritéria, a to nejen v klinických studiích, ale i ve standardní onkologické praxi. V současnosti stále nejpoužívanější

tradiční RECIST kritéria hodnocení odpovědi solidních nádorů, využívající konvenční zobrazovací techniky, jsou zřejmě již nedostačující, nicméně kombinovaná PET/CT kritéria nejsou stále k dispozici. Současně je nutno zmínit, že mimo fludeoxyglukózu (FDG) jsou vyvíjena i nová PET radiofarmaka, která mohou napomoci vizualizaci specifických buněčných nebo molekulárních drah, jejich role v hodnocení účinnosti a predikce odpovědi na léčbu však není podrobně vyhodnocena ani standardizována. V nové éře molekulární terapie se jeví jako velmi nálevavá nutnost vypracování nových kritérií pro hodnocení účinnosti této léčby, a to pomocí novějších a modernějších zobrazovacích technologií [8]. I jejich použití však vyžaduje ověření konceptu v správně uspořádaných klinických studiích hodnotících nové metodiky.

Kromě cílené molekulární protinádorové léčby je v klinickém výzkumu stále více prostoru věnováno také protinádorové imunoterapii a vývoji nové generace „protinádorových vakcín“. Na rozdíl od klasické chemoterapie, která působí přímo na nádorovou masu, je efekt imunoterapie zprostředkovan působením na vlastní imunitní systém pacienta. Změnou kinetiky a stimulací buněčné imunitní odpovědi může dojít k následnému promítnutí těchto procesů do postupných změn velikosti nádoru nebo k ovlivnění celkového přežití pacientů. Ve srovnání s hodnocením efektu chemoterapie je hodnocení efektu imunoterapie principiálně odlišné a vyžaduje svůj specifický přístup. V období mezi lety 2004–2009 byla z iniciativy konzorcia nádorové imunoterapie při Cancer Research Institute ve spolupráci s řadou partnerských výzkumných organizací zahájena tvorba nových postupů a redefinice principů a primárních cílů při plánování imunoterapeutických klinických studií [9]. Nově vzniklé doporučení je kombinací klinických a současně laboratorních parametrů, které je nutno zvažovat při vyhodnocení efektu léčby, a lze ho velmi zjednodušeně formulovat ve třech základních bodech: a) vy-

hodnocení buněčné imunitní odpovědi na základě laboratorních výsledků, které ovšem mohou podléhat významné variabilitě, je tedy nutná harmonizace interpretace výsledků zejména s ohledem na velké multicentrické studie, b) upravení RECIST kritérií při hodnocení velikosti nádorů, a to specificky pro imunoterapii tzv. immune-related response criteria – irRECIST, která již byla publikována, c) úprava statistické interpretace výsledků, zejména opoždění v úvodním rozevření Kaplan-Meier křivek při hodnocení přežití v randomizovaných studiích, vyžadující alternativní statistické modely hodnotící hazard ratio (HR) jako funkci času a umožňující popsat rozdíly v obou ramenech před a po oddělení jednotlivých křivek. Tato doporučení mohou napomoci zlepšení nástrojů pro hodnocení efektu nádorové imunoterapie, a poskytnout tak základ pro správně uspořádané a hodnocené komparativní studie III. fáze.

## Literatura

1. Therasse P, Arbuick SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3): 205–216.
2. Sharma SV, Gajowniczek P, Way IP et al. A common signaling cascade may underline “addiction” to the Src, BCR-ABL and EGF receptor oncogenes. *Cancer Cell* 2006; 10(5): 425–435.
3. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomised trial. *JAMA* 2003; 290(16): 2149–2158.
4. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomised trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody for metastatic renal carcinoma. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–434.
5. Rugo HS. Bevacizumab in the treatment of breast cancer: rationale and current data. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 1): 43–49.
6. Kopec JA, Abrahamowicz M, and Esdaile JM. Randomised discontinuation trials: utility and efficiency. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 959–971.
7. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM et al. Phase II placebo-controlled randomised discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505–2513.
8. Gutierrez ME, Kummur S, Giaccone G. Next generation oncology drug development: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(5): 259–265.
9. Hoos A, Eggermont MA, Janetzki S et al. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(18): 1388–1397.

# Postavení Avastinu v léčbě karcinomu prsu v Evropě a v USA

Rajnohová H., Nový F.

Roche, s.r.o., Praha

Koncem roku 2010 proběhla v Evropě i USA jednání o další registraci Avastinu pro léčbu pokročilého karcinomu prsu. V této souvislosti se šíří řada nepřesných či zavádějících informací. Považujeme proto za nutné uvést tyto informace na pravou míru.

## Stav v Evropské unii

V EU byla na základě výsledků studie E2100 registrována kombinace paklitaxel + bevacizumab v první linii léčby metastazujícího karcinomu prsu a následně na základě výsledků studie AVADO též kombinace docetaxel + bevacizumab.

Komise pro humánní medicínské produkty (Committee for Human Medicinal Products – CHMP) Evropské medicínské agentury (The European Medicines Agency – EMA) nyní znovu zhodnotila uvedené registrace s přihlédnutím k výsledkům studie RIBBON I a doporučila zrušit registraci kombinace docetaxel + bevacizumab, protože tato kombinace vede jen k malému prodloužení doby přežití bez progresu a benefity jasně nepřevažují nad riziky.

**Komise současně doporučila, aby byla nadále registrována kombinace paklitaxel + bevacizumab, protože data přesvědčivě dokumentují přínos Avastinu na prodloužení doby přežití bez progresu bez negativního vlivu na celkové přežití. Přínos z této léčby jasně převažuje nad riziky.**

EMA nepochybně vzala při svém rozhodování v úvahu skutečnost, že metastazující karcinom prsu je chronické onemocnění s relativně dlouhou dobou celkového přežití, ve studiích hodnocících léčbu první linie bylo proto jen

výjimečně dosahováno statisticky významného prodloužení přežití. Ve studii E2100 dosáhlo přežití bez progresu v rameni s paklitaxelem 5,8 měsíce a v rameni s kombinací paklitaxel + bevacizumab 11,3 měsíce. Celkové přežití pak 24,8 vs 26,5 měsíce. Doba přežití po progresi proto tvoří výrazně delší část celkového přežití než doba přežití bez progresu. V kontrolním rameni studie E2100 tedy tvořilo přežití po progresi více než 3/4 doby celkového přežití, léčba v dalších liniích mohla celkové přežití ovlivnit více než vlastní léčba ve studii. Autoři studie E2100 léčbu v dalších liniích nesledovali, uvádějí však, že vzhledem ke komerční dostupnosti Avastinu by mohla být řada nemocných tímto lékem dále léčena.

## Stav v USA

V USA byla k léčbě metastazujícího karcinomu prsu registrována kombinace paklitaxel + bevacizumab s tím, že definitivně bude o registraci rozhodnuto v kontextu s výsledky dalších studií. Ačkoli byla dosud řada léků registrována na základě prodloužení přežití bez progresu, FDA nyní vyžaduje prodloužení celkového přežití. Primárním cílem studií s Avastinem však bylo vyhodnocení přežití bez progresu, tomu odpovídala i velikost populace v jednotlivých studiích. Hodnocení celkového přežití bylo pouze sekundárním cílem, a i proto byla jak ve studii AVADO, tak ve studii RIBBON-1 nabídnuta nemocným v následné linii léčba Avastinem.

Poradní komise pro onkologická léčiva (Oncologic Drugs Advisory Committee – ODAC) Úřadu pro potraviny a léky (Food



**Mgr. Hana Rajnohová**  
Roche, s.r.o.  
Dukelských hrdinů 52  
170 00 Praha 7  
e-mail: hana.rajnohova@roche.com

Obdrženo/Submitted: 14. 1. 2011

and Drug Administration – FDA) dne 20. 7. 2010 doporučila, aby registrace nebyla prodloužena. FDA již dvakrát (v září a v prosinci) odložil definitivní rozhodnutí a umožnil společnosti Genentech dodat další data, která by zachování registrace podporovala.

**V současné době je tedy i v USA platná registrace pro kombinaci paklitaxel + bevacizumab.**

V ODAC jsou zastoupeni kliničtí onkologové jen minimálně. V nejnovější verzi doporučení NCCN z října 2010, které tvoří právě kliničtí onkologové, je i nadále kombinace paklitaxelu s bevacizumabem.

**V České republice** rozhodl Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) k 1. 3. 2010 o úhradě bevacizumabu v kombinaci s paklitaxelem pro první linii léčby nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Kombinace bevacizumabu s docetaxelem hrazena nebyla. Doporučením CHMP (a tím méně stavem v USA) tedy **není nijak dotčena úhrada kombinace bevacizumab + paklitaxel.**

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



# V Brně vzniká špičkové centrum pro výzkum nádorových onemocnění díky podpoře z evropských fondů

Ministr školství Josef Dobeš v závěru roku 2010 podepsal dotaci téměř 300 milionů korun pro projekt vybudování Regionálního centra aplikované molekulární onkologie (RECAMO), jehož realizátorem je brněnský Masarykův onkologický ústav.

Masarykův onkologický ústav v Brně získal dotaci z Operačního programu Výzkum a vývoj pro inovace (OP VaVpl) na realizaci regionálního výzkumného centra pro onkologický výzkum. Samotný projekt centra vznikl v průběhu let 2009–2010 a je reakcí na rostoucí poptávku po prohloubení studia poznatků v oblasti výzkumu nádorových onemocnění a jejich přenos do aplikační, potažmo komerční sféry.

Jako hlavní cíle si projekt RECAMO vytkl vybudování moderního výzkumného centra, vybaveného nejmodernějšími technologiemi a spolu s tím také vytvoření týmu světově uznávaných odborníků a lékařských specialistů v oblasti onkologického výzkumu. Aktivity tohoto týmu expertů různých specializací budou směřované především k nalezení nových biomarkerů (indikátorů biologického stavu) pro metastázování lidských nádorů a jejich rezistenci k léčbě při využití experimentálních modelů. Hlavním přínosem projektu RECAMO bude propojení vědců zabývajících se základním výzkumem v oblasti nádorové biologie a lékařů, což umožní přímou a především rychlou aplikaci nových poznatků do klinické praxe.

**„Jsme přesvědčeni, že nové centrum by mělo zásadním způsobem napomoci zpřístupnit výsledky výzkumu v oblasti nádorových onemoc-**

**nění pacientům i prostřednictvím komerčních aplikací, a ve svém důsledku tak zefektivnit přenos poznatků do komerční sféry. V tomto světle je interdisciplinární spolupráce a současné zapojení vědeckých i klinických pracovníků nezbytným předpokladem pro dosažení pokroku v oblasti onkologického výzkumu a zavádění nových terapeutických přístupů,“ shrnuje doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., výkonný ředitel RECAMO.**

Nové výzkumné centrum v Brně přispěje i ke zkvalitnění vzdělávání a možnostem odborného růstu pregraduálních a postgraduálních studentů, přičemž jim zároveň nabídne příležitosti pro jejich následný kariérní růst. Logicky tak přispěje i k výchově odborníků nejen pro akademický, ale i komerční sektor v regionu. **Ministr školství Josef Dobeš v této souvislosti k projektu výzkumného centra řekl, že „dlouhodobým problémem české vědy je zapojení a uplatnění mladých vědeckých pracovníků v praxi, s čímž souvisí nejen problematika konkurenceschopnosti těchto odborníků na pracovním trhu, ale následně i tlak na konkurenceschopnost celé České republiky v evropském a světovém měřítku.“**

## Propojení se světem i s českými univerzitami

Projekt RECAMO se jako první projekt zařadil do sítě evropských vědeckých infrastruktur ESFRI v biomedicíně a to konkrétně v konsorciu BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure), které se zabývá dlouhodo-

bým uchováváním biologického materiálu, jako např. tkání a sér pacientů pro účely budoucího výzkumu. V této oblasti bude RECAMO spolupracovat zejména s 1. lékařskou fakultou Univerzity Karlovy a dalšími pracovišti v České republice.

**„Projekt RECAMO spojuje základní medicínský výzkum s výzkumem aplikovaným, a má tedy zcela přímé a jasné důsledky na léčbu konkrétních pacientů. Rozvoj českých inovací s využitelnými praktickými aplikacemi je oblastí, kterou chce program Výzkum a vývoj pro inovace podporovat nejvíce“, říká vrchní ředitel Sekce řízení operačních programů EU Jaroslav Kuba.**

Webové stránky projektu jsou na adrese [www.recamo.cz](http://www.recamo.cz)

**O Operačním programu VaVpl:** Operační program Výzkum a vývoj pro inovace (OP VaVpl) je čtvrtým největším operačním programem, které se realizují na území ČR v období 2007–2013. Z Evropského fondu pro regionální rozvoj je pro tento operační program vyčleněno 2,436 miliardy EUR. OP VaVpl je určen zejména pro vysoké školy, veřejné výzkumné instituce a další organizace zabývající se výzkumem a vývojem. Cílem OP VaVpl je zvýšit a zlepšit zaměření investic do výzkumu a technologického rozvoje, usnadnit inovace a podporovat podnikání. Společně s Operačním programem Podnikání a Inovace (OP PI) a Operačním programem Vzdělávání pro konkurenceschopnost (OP VK) představuje OP VaVpl vzájemně propojený systém intervencí, který má za cíl zajistit dlouhodobě udržitelnou konkurenceschopnost české ekonomiky.



## XVIII. fórum onkologů – zpráva z jednání v Brně dne 5. 11. 2010

Vyzula R., Dušek L., Prausová J., Abrahámová J., Vorlíček J. jménem Rady registrů ČOS ČLS JEP a jménem sítě Komplexních onkologických center ČR

Cílem této zprávy je podat stručnou informaci o jednání 18. fóra onkologů a přiblížit čtenářům stav klinických registrů ČOS ČLS JEP, které byly na zmíněném jednání hlavním diskutovaným zdrojem informací. Stručná anotace hlavních příspěvků, které na Fóru onkologů zazněly, je uvedena ve zkráceném zápisu z jednání jako příloha 1.

V pořadí již 18. fórum onkologů proběhlo v Brně v listopadu 2010 dle zavedeného scénáře. Na setkáních se již tradičně potkávají zástupci vedení České onkologické společnosti ČLS JEP, představitelé onkologických center, zástupci plátců zdravotní péče, MZ ČR i vedení nemocnic. Hlavním tématem prezentací a diskuze bývá organizace onkologické péče, její dostupnost a v poslední době stále častěji zmiňované náklady na péči onkologických pacientů.

Dlouhá řada těchto jednání jistě přispěla k racionálnímu dialogu mezi všemi zmíněnými subjekty, jejichž povinností je, byť z různého hlediska, zajistit péči o onkologické pacienty. Pravidelná prezentace epidemiologických dat z Národního onkologického registru ČR přesvědčuje všechny účastníky, že onkologických pacientů v ČR přibývá a bohužel stále přibývat bude, mimo jiné v důsledku demografického stárnutí populace. Léčebná zátěž a s ní související náklady v tomto segmentu péče tedy v následujících 10 letech jistě porostou, i kdyby na trh nepřicházely nové technologie.

Nové technologie, a zejména cílená léčba zhoubných nádorů monoklonálními protilátkami a inhibitory tyrozinkináz, jsou druhým nejčastěji diskutovaným tématem každého Fóra onkologů. I zde pozorujeme objektivně doložitelný nárůst počtu pacientů, kteří by měli být pro tuto léčbu indikováni. V tomto případě ale nejen v důsledku stárnutí populace jde především o důsledek velkého podílu nádorových onemocnění zachytávaných v pozdním klinickém stadiu. Vzhledem k ekonomické náročnosti této léčby řeší fórum onkologů každoročně i legitimní otázku, jaké jsou její výsledky a jaká je její bezpečnost.

K výše uvedeným problémům a otázkám se ovšem nelze relevantně vyjadřovat bez dat. Naštěstí – a díky velkému úsilí desítek lékařů a zdravotnických pracovníků klinických center – disponuje Česká onkologická společnost ČLS JEP reprezentativní sadou klinických registrů, které objektivně informují o všech aspektech nutných pro monitoring protinádorové terapie. Zejména jde o data dokládající správnost indikace dané terapie, typologii léčených pacientů, bezpečnost léčby a její výsledky, zejména dosahované přežití.

ČOS ČLS JEP ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi realizuje při sledování léčebné péče dva základní přístupy:

- 1) **Predikce počtu léčených pacientů** vycházející z kritické analýzy dostupných populačních dat. Takto je umožněno prospektivní plánování finančních nákladů a dalších potřebných zdrojů. Rovněž je tak nastavována referenční hodnota pro sledování dostupnosti péče a správného vynakládání prostředků v jednotlivých regionech ČR.
- 2) **Retrospektivní monitoring průběhu a výsledků péče** u již léčených pacientů, zajišťovaný sadou klinických registrů. Tyto databáze umožňují typologii léčených pacientů, hodnocení výsledků a bezpečnosti péče.

### Klinické registry ČOS ČLS JEP – přehled stavu

K datu jednání 18. fóra onkologů byla k dispozici data z 12 lékových registrů, jejichž databáze nesly více než 9 300 záznamů o cílené terapii zhoubných nádorů. Z toho více než 9 050 záznamů již bylo uzavřeno jako úplné a kvalitní. Registry tak společně tvoří reprezentativní informační systém, který mohou všechny subjekty angažované v zajišťování této péče využívat pro své potřeby. Seznam onkologických center, která dlouhodobě participují na vedení těchto databází, je uveden v příloze této zprávy.

Stav registrů, které jsou vedeny delší dobu a nabízejí dostatečný počet záznamů, shrnují stručně obr. 1–9. Registry nabízí reprezentativní analýzu přežití léčených onkologických pacientů, základní ukazatele průběhu a bezpečnosti léčby a také komplexní typologii léčených pacientů. Dosavadní výsledky lze velmi stručně shrnout takto:

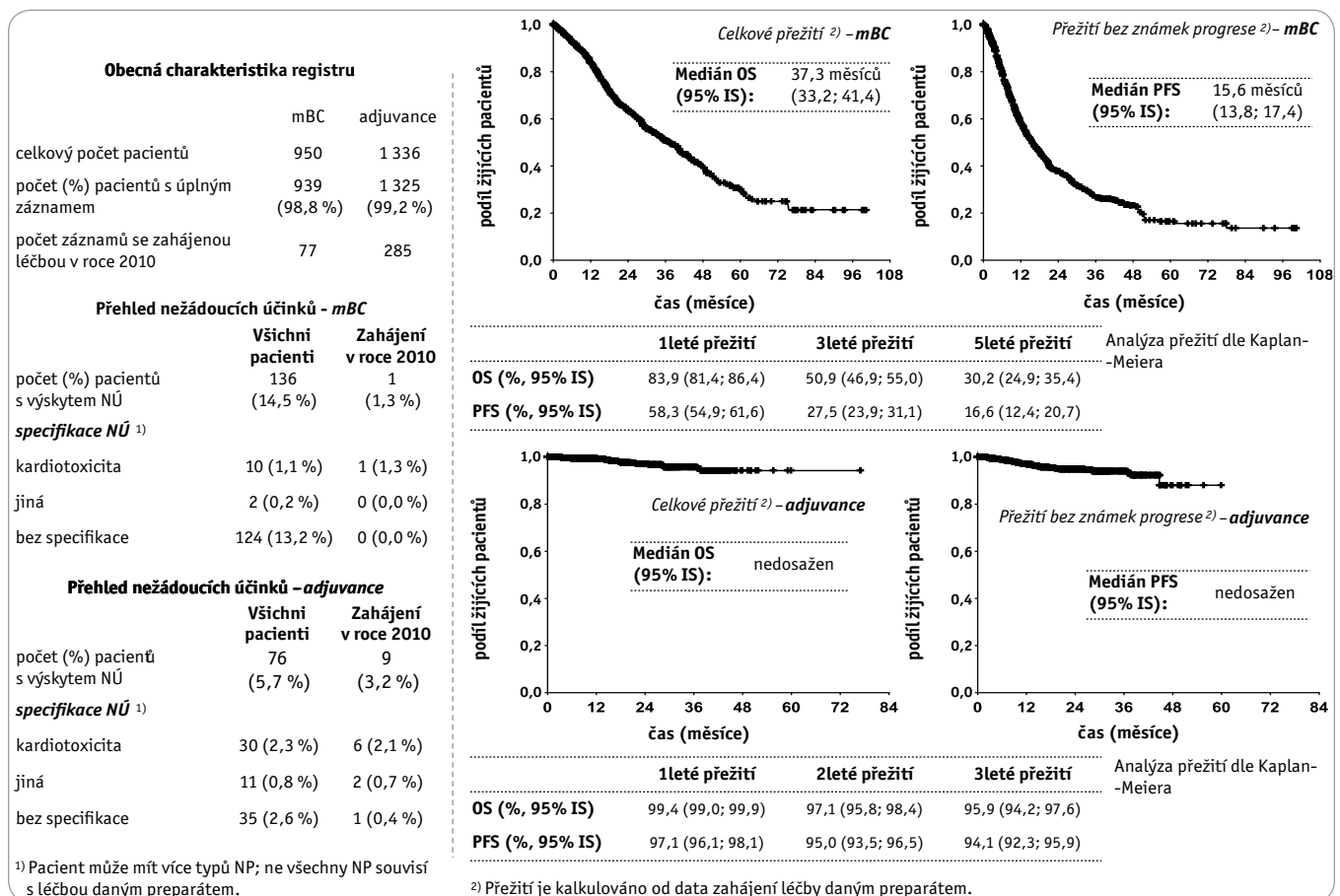
- Komplexní onkologická centra přistupují k této nákladné léčbě svědomitě a aplikují ji správně indikovaným pacientům, kteří z ní vzhledem k celkovému zdravotnímu stavu a ke stavu onkologického onemocnění mohou profitovat.
- Léčení pacienti v drtivé většině absolvují celou předepsanou léčebnou fázi a dosahují měřitelné léčebné odpovědi. Nedochozí k významnému množství progresí onemocnění již během léčby a léčba také není ukončována v důsledku nežádoucích účinků.

- Verifikované výsledky analýzy přežití indikují, že u většiny sledovaných preparátů jsou celkové výsledky lepší než přežití popisované v odpovídajících registračních klinických studiích.

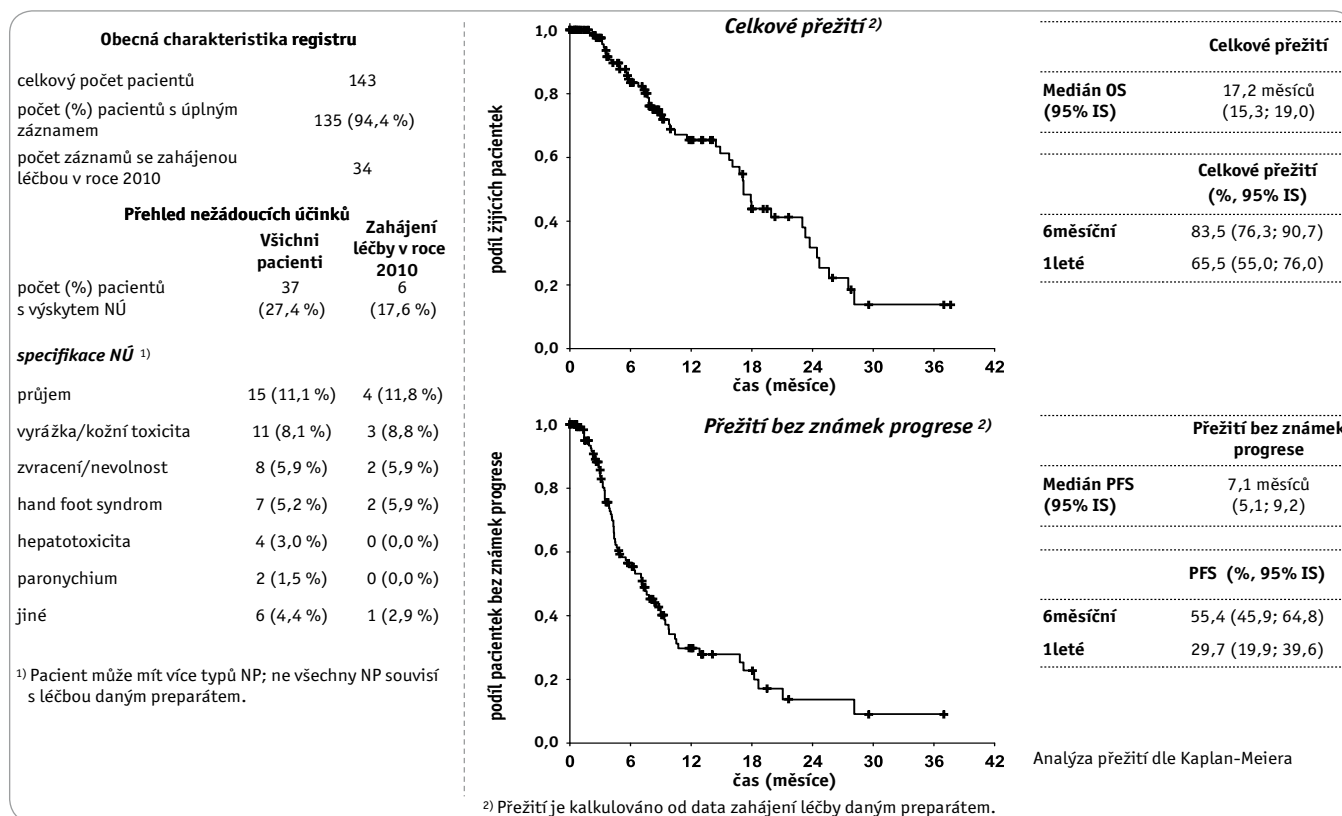
### Jednání 18. Fóra onkologů – shrnutí

Jednání fóra onkologů nemají za cíl dospět z závazným závěrům, jde o otevřenou diskusi zúčastněných, která spíše otevírá problematické body a naznačuje jejich další řešení. Takto lze také shrnout výstupy z jednání v listopadu 2010:

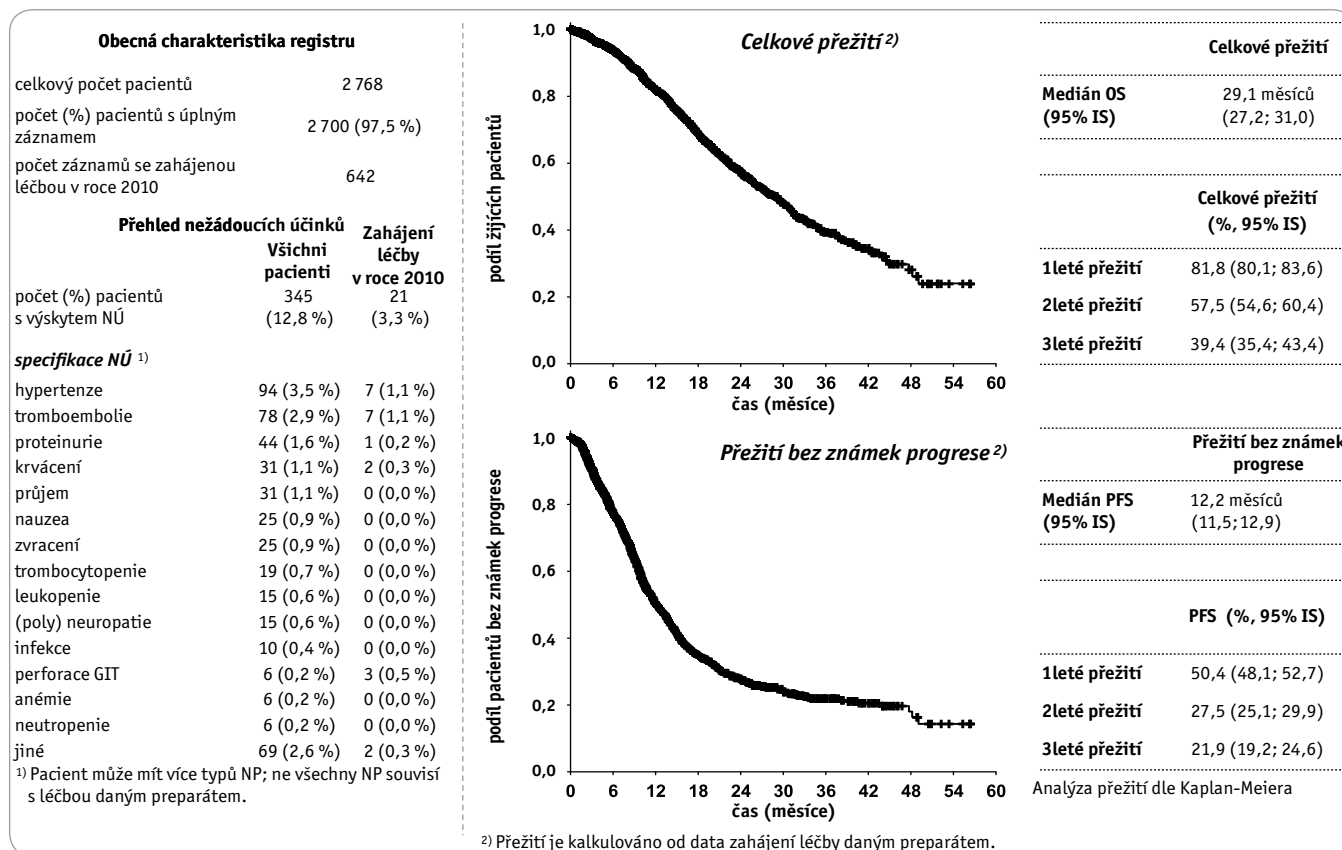
1. Dle všech dostupných dat dojde v roce 2011 k opětovnému nárůstu počtu protinádorově léčených pacientů cca o 5 % proti referenčnímu období předchozích let. Nárůst se týká i pokročilých onemocnění, a zasahuje tak i segment cílené léčby.
2. Dostupná data z klinických registrů ČOS a z databází plátců zdravotní péče (Národní referenční centrum) dokládají
  - kontrolovaný a promyšlený přístup všech klinických center k indikaci biologické léčby; dle většiny registrů jsou léčeni pacienti významně mladší, než odpovídá demografické skladbě celkové epidemiologické zátěže,
  - měřitelné výsledky sledované péče, zejména viditelný posun v parametrech přežití – a to i ve srovnání s výsledky v registračních klinických studiích,
  - významné rozdíly v dostupnosti cílené léčby mezi regiony ČR, což indikuje narušení principů ekvity; diskutovaných důvodů tohoto stavu je více – od uzavírání smluvních vztahů mezi plátcí a nemocnicemi až po logistiku a organizaci péče v jednotlivých regionech.
3. Klinické registry ČOS ČLS JEP jsou jediným zdrojem dostupných dat, který umožňuje analýzu výsledků a bezpečnosti cílené léčby s ohledem na relevantní diagnostické parametry, zejména klinické stadium léčených nádorových onemocnění.
4. Problémy s dostupností a organizací onkologické péče v regionech ČR se netýkají pouze cílené a nákladné léčby, jde o problém, který musí být v následujícím období pojmenován a řešen.



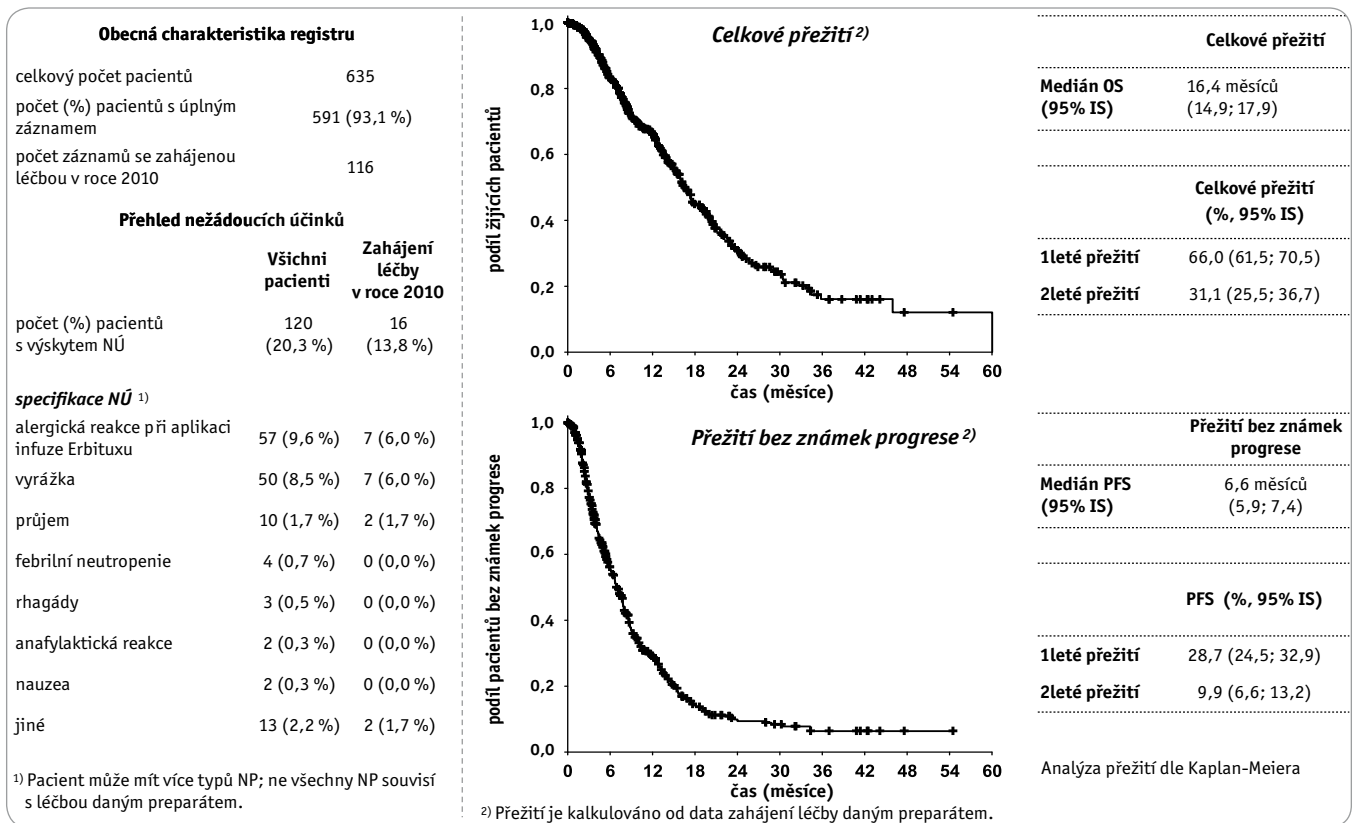
Obr. 1. Klinický registr „Herceptin“ – metastatické onemocnění a adjuvance, stav k datu 30. 10. 2010.



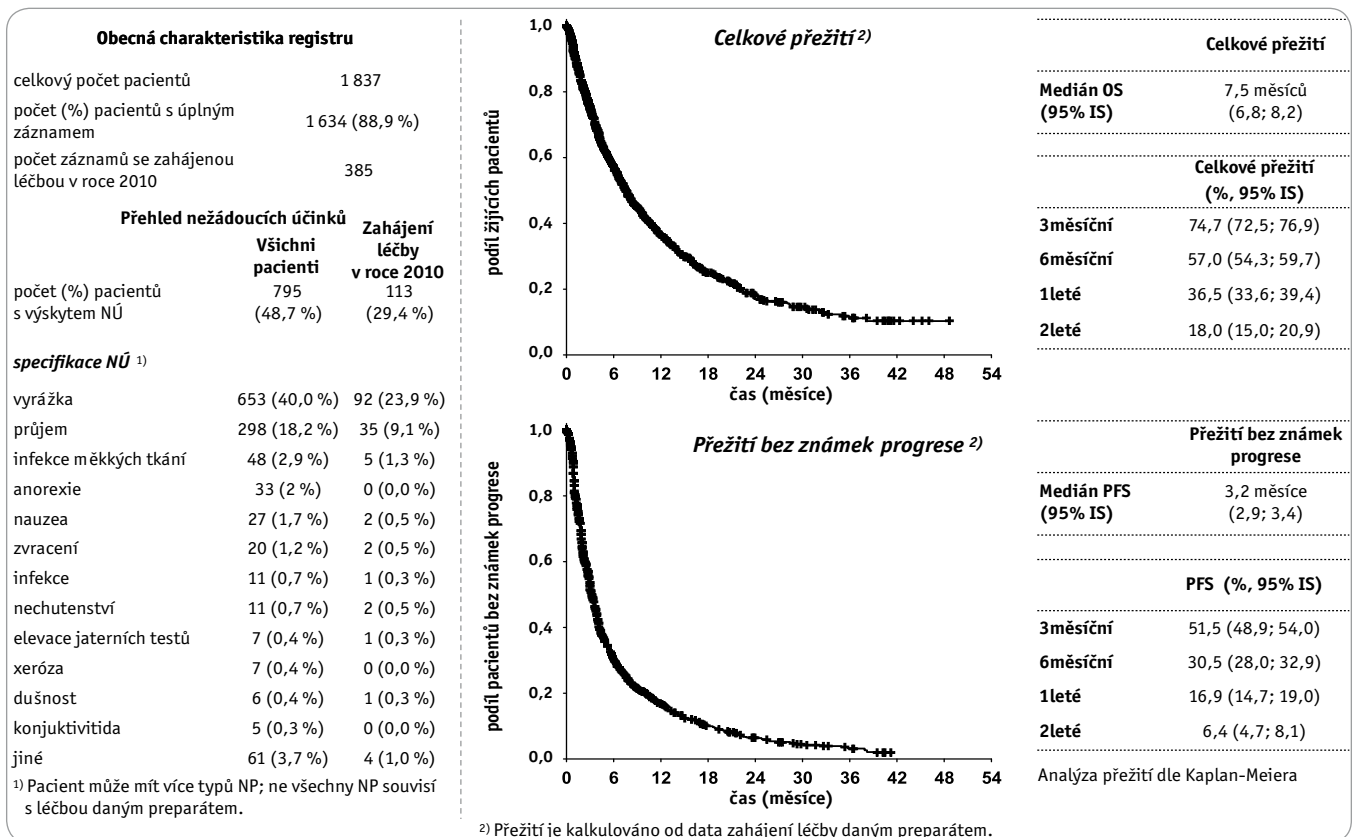
Obr. 2. Klinický registr „Lapatinib – karcinom prsu“, stav k datu 30. 10. 2010.



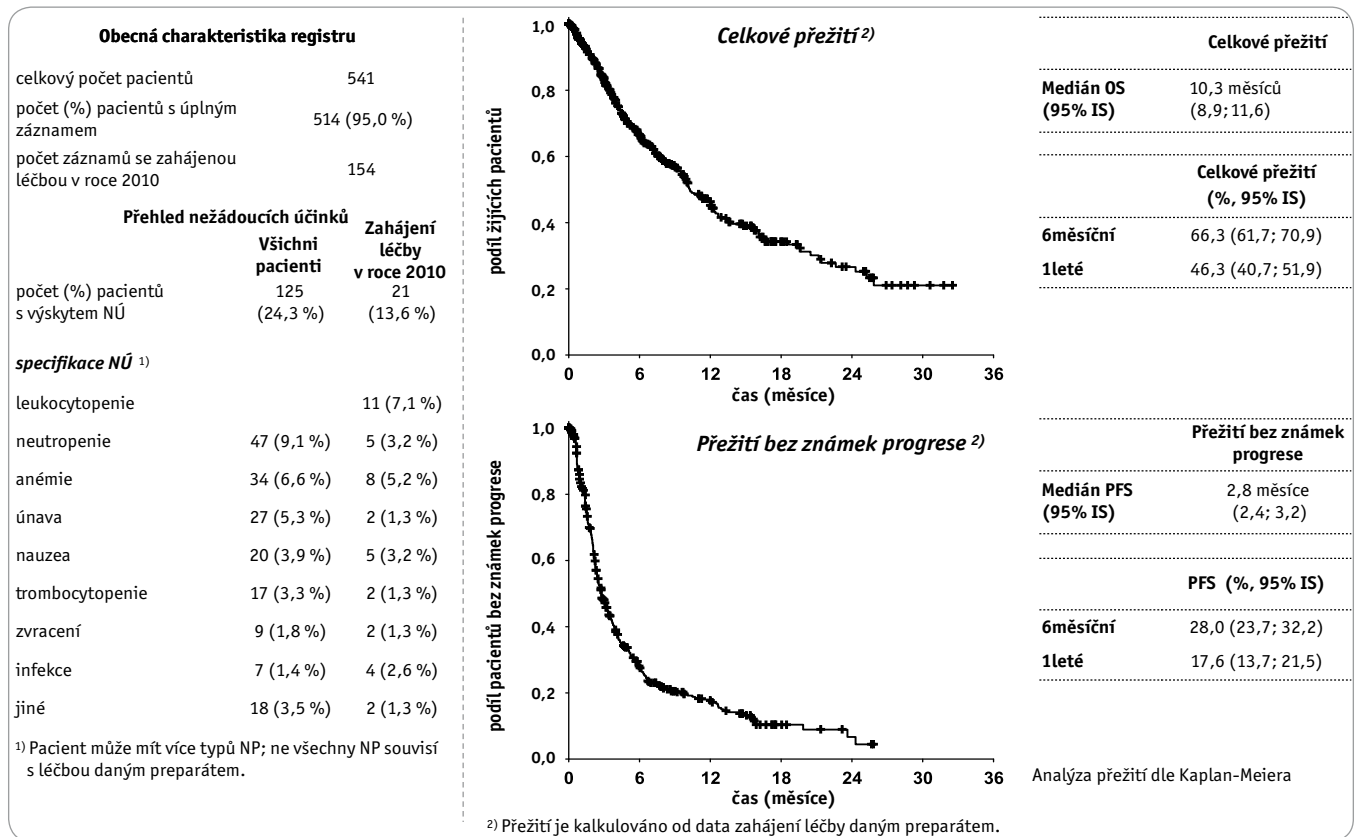
Obr. 3. Klinický registr „Avastin – kolorektální karcinom“, stav k datu 30. 10. 2010.



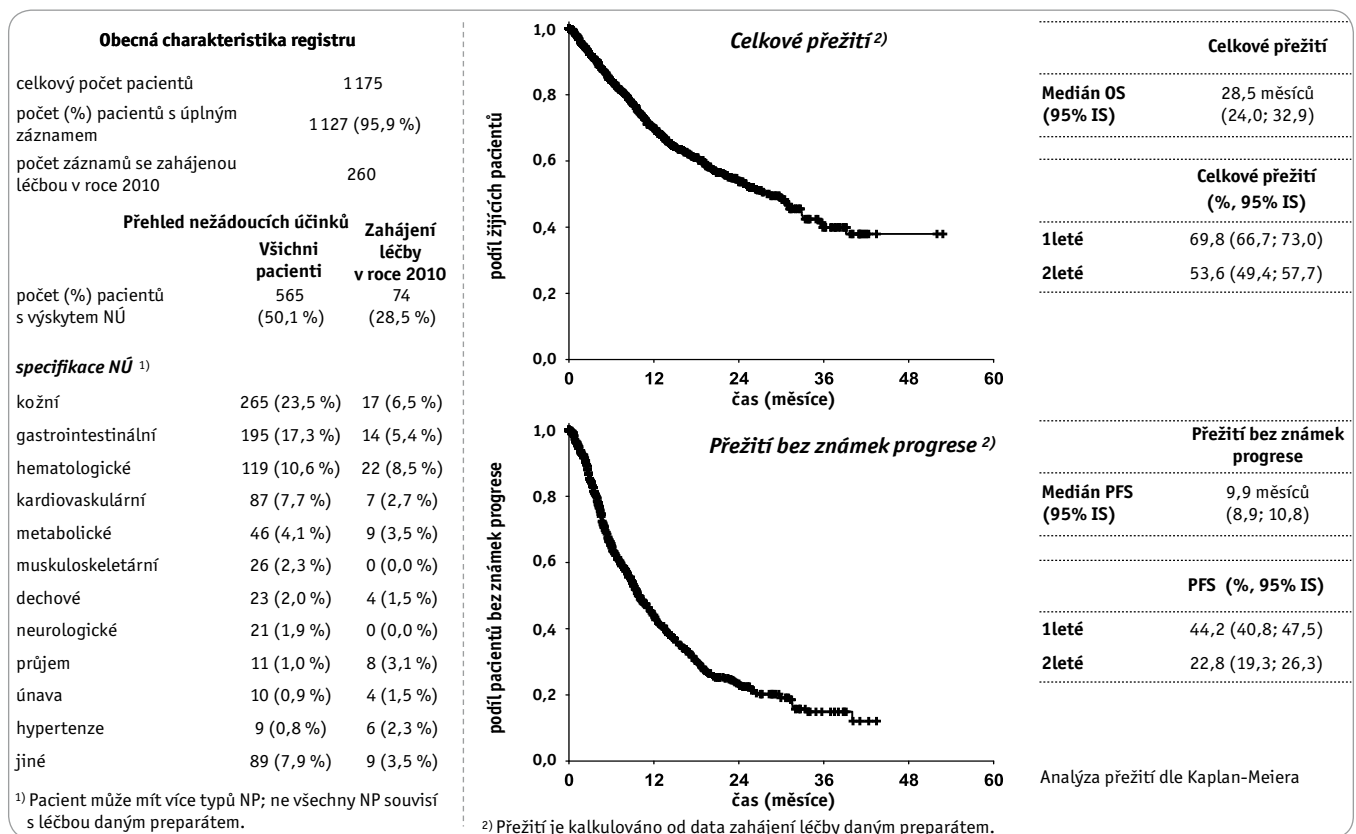
Obr. 4. Klinický registr „Erbitux – kolorektální karcinom“, stav k datu 30. 10. 2010 – registr hodnotí pouze vyšší linie léčby.



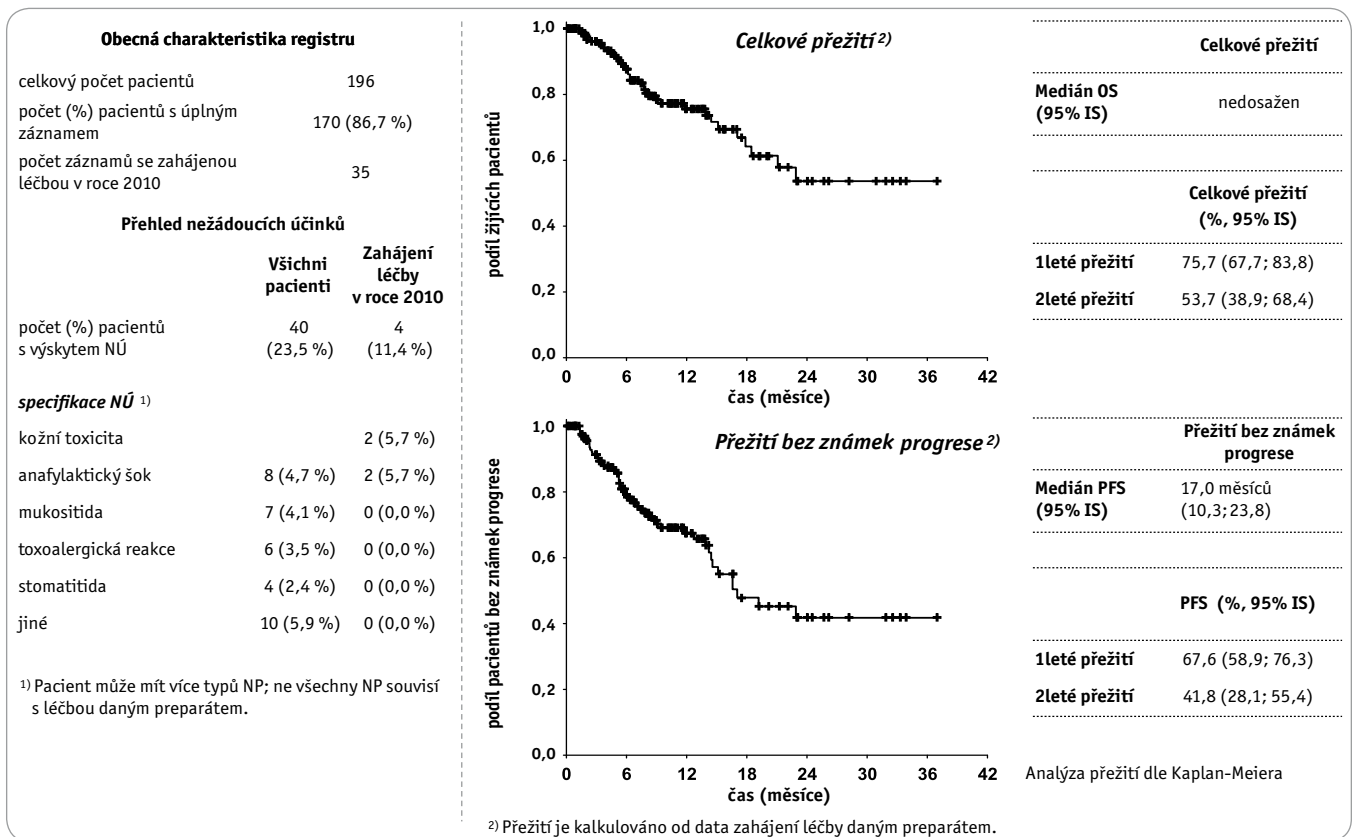
Obr. 5. Klinický registr „Tarceva-NSCLC“, stav k datu 30. 10. 2010.



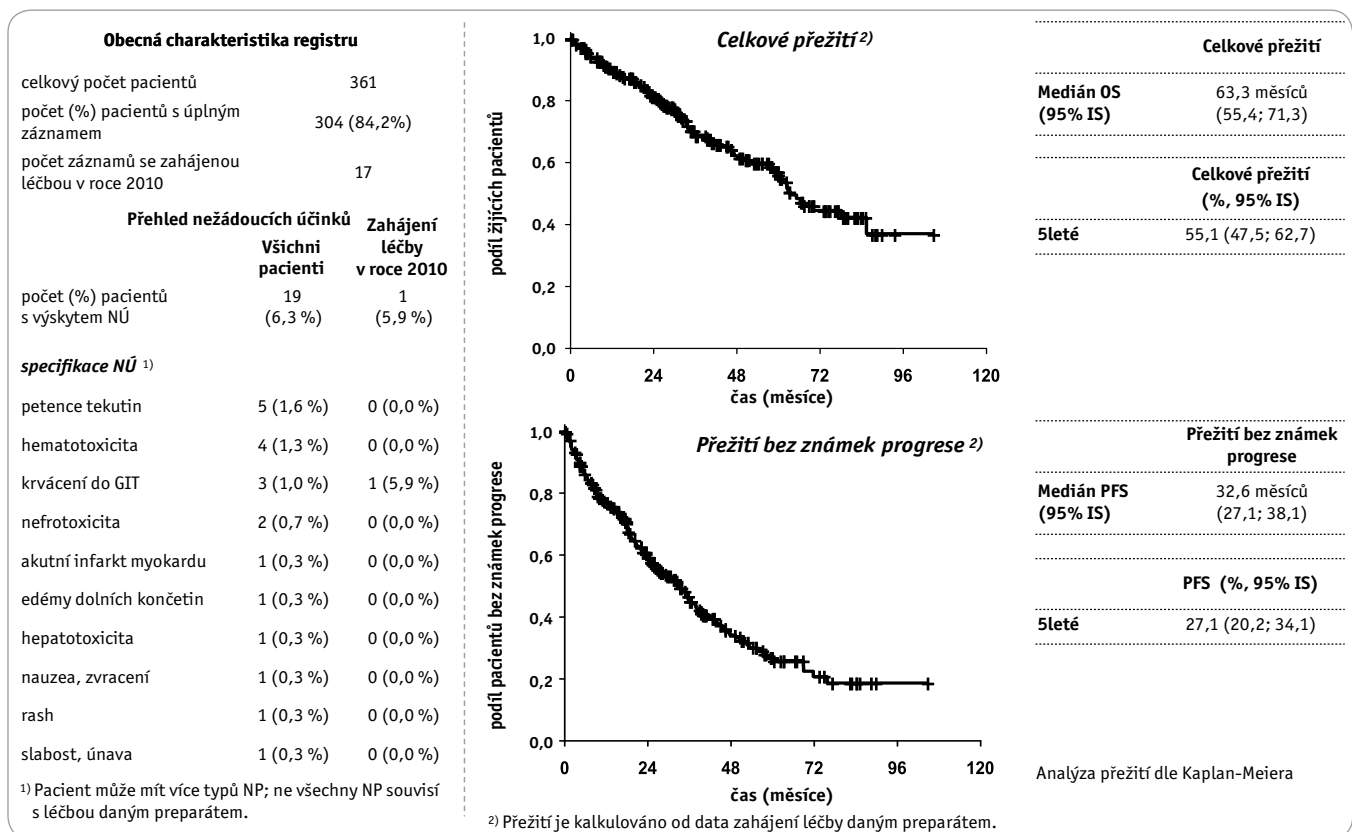
Obr. 6. Klinický registr „Alimta – NSCLC“, stav k datu 30. 10. 2010 – registr hodnotí pouze vyšší linie léčby.



Obr. 7. Klinický registr „Renis – renální karcinom (Afinitor, Avastin, Nexavar, Sutent, Torisel“, stav k datu 30. 10. 2010.



Obr. 8. Klinický registr „Erbitux – karcinom hlavy a krku“, stav k datu 30. 10. 2010.



Obr. 9. Klinický registr „GIST-GLIVEC“, stav k datu 31. 12. 2010.

**Příloha 1.****Zkrácený zápis z XVIII. pracovního setkání Fóra onkologů a zástupců zdravotních pojišťoven**

- anotace hlavních příspěvků (Brno 5. 11. 2010)

Přednesené příspěvky a zápis v elektronické podobě najdete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

**Téma**

Cílená léčba v ČR – počty pacientů vyžadující tuto léčbu a reálná dostupnost léčby

**Účastníci**

přednostové onkologických klinik ČR nebo jejich zástupci, zástupci KOC, České onkologické společnosti ČLS JEP, VZP, Svazu zdravotních pojišťoven a zástupci SÚKL.

**Referující**

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., ředitel MOÚ v Brně, předseda ČOS ČLS JEP

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., přednosta KKOP, MOÚ Brno

doc. RNDr. Ladislav Dušek, CSc., ředitel Institutu biostatistiky a analýz, MU v Brně

Ing. Petr Nosek, náměstek ministra zdravotnictví ČR pro zdravotní pojištění

MUDr. Jiří Bek, náměstek ředitele VZP ČR pro zdravotní péči

Ing. Jaromír Gajdáček, Ph.D., viceprezident Svazu zdravotních pojišťoven ČR, generální ředitel ZP MV ČR

PharmDr. Martin Beneš, ředitel SÚKL v Praze

**Vorlíček J.: Úvod**

- Scházíme se zde dnes ze stejného důvodu, s jakým jsme fórum onkologů a plátců péče před lety zakládali – abychom se domluvili na systému, který zajistí, že specializovaná a nákladná péče bude poskytnuta všem, pro které je potřebná, a který bude svými potřebami pro všechny předvídatelný. Takový systém fungoval od roku 2007 do konce roku 2009 – byl to systém, ve kterém plátcí péče hradili léčbu lege artis u každého vykázaného pacienta, takže platba byla hrazena pacientem a přitom počet pacientů vycházel z demografických dat.
- V roce 2010 – plátcí péče, a to především VZP, v rozporu s předchozími dohodami, změnili svůj přístup k financování péče a přestali hradit léčbu poskytnutou konkrétnímu pacientovi. Zrušili tedy systém, kdy náklady za léčbu hradil pacient. Na místo dosavadního, dohodnutého a funkčního systému navrhli omezit počet pacientů, kterým by bylo možno poskytnout nárokovatelnou péči. Ono omezení, vlastně zastropování počtu pacientů podle takzvaných léčebných míst, bylo většinou zdravotnických zařízení odmítnuto a pracoviště letos léčily a léčí pacienty bez jistoty, jak bude léčba uhrazena.
- Ačkoli ředitel VZP dr. Horák v květnu na tomto shromáždění ústně a paní ředitelka dr. Ambrožová v srpnu písemně formou zápisu z jednání přislíbili, že náklady za léčbu budou opět hradit pacienti a léčit máme všechny pacienty, pobočky pojišťoven trvaly na zastropování nákladů.
- Řada managementů nemocnic kvůli tomu dala pokyn onkologům omezit cílenou léčbu tak, jak to navrhovali plátcí – tedy poskytnout ji pacientovi, až ji jiný ukončí, což neumožňuje léčit všechny potřebné pacienty.
- Takový postup je v rozporu se zákonným nárokem pacientů, neboť pro všechna léčiva kterých se to týká, platí, že v rámci indikačních a preskripčních omezení je léčba pacientem nárokovatelná.
- Onkologové odmítají nést za tuto situaci společenskou zodpovědnost, i když ji bohužel vůči pacientovi právně nesou.
- Správným řešením je návrat k hrazení biologické léčby, jako tomu bylo do roku 2009, kdy byla péče lege artis hrazena konkrétním pacientem. Druhá možnost je, aby plátcí péče jasně a veřejně deklarovali, jakou léčbu svým klientům hradit nebudou a také proč. Konceptním řešením by pak byla změna plátců péče na zdravotní pojišťovny a to tak, aby každý jejich klient věděl smluvně, na co má nárok za své peníze. Tedy aby existovalo standardní solidární pojištění, komerční připojištění, spoluúčast a případně motivační funkce, jako je malus a bonus. Všichni máme pojištěné domácnosti, nemovitosti, auta nebo máme životní pojištění, víme tedy, že to jde.

**Vyzula R.: Stav klinických registrů ČOS**

Uveden přehled současného stavu klinických registrů ČOS, které zahrnují více než 9 300 validovaných záznamů.

Poukázáno na efektivitu registrů, jejichž analýza byla provedena k datu 31. 10. 2010! Podrobná data jsou v příloze zápisu.

Nově byly vypočítány náklady na cílenou léčbu. Reálně (podle klinických registrů) se jedná o částku 2,2 miliard Kč v roce 2010; podle predikce potenciálních pacientů by tato částka mohla dosáhnout hodnoty až 6 miliard Kč. V diskuzi byly řešeny možné příčiny této skutečnosti:

- ne všichni nemocní jsou odesíláni do KOC,
- ne všichni nemocní po sdělení, že mohou tuto léčbu dostat, s ní souhlasí,
- někdy i vedení nemocnic redukuje preskripci těchto léků,
- dosud nepodepsané některé úhradové dodatky centrové léčby.



**Nosek P.:** MZ ČR vnímá onkologii též jako mediální téma. Snaží se otevřít možnost pro vstup soukromých finančních prostředků do zdravotního pojištění. Snaha o úpravu – rychlé řešení, narazila na nepochopení u části poslanců. Probíhala diskuze o položkách, které by bylo možno vyjmout z úhrady, a také o výši nákladů a jejich efektivity v terminální fázi života nemocných.

**Dušek L.:** Predikce epidemiologické zátěže a počtu pacientů na rok 2011, srovnání se skutečným počtem léčených. Dostupná data ukazují na další nárůst počtu onkologicky nemocných v ČR, a to i v pokročilém stadiu IV. Predikce na rok 2011 ukazují, že především u kolorektálního karcinomu se situace nijak nelepší a až 54 % nově diagnostikovaných nemocných je ve stadiu III+. Predikce budou do konce roku 2010 volně zveřejněny a předány všem subjektům zapojeným do péče o onkologické pacienty. Srovnání populačních a klinicky korigovaných predikcí s reálnými počty léčených v registrech ČOS ukazuje na jistou podléčenost české populace v tomto segmentu léčebné péče. U metastatického kolorektálního karcinomu je na cílenou terapii indikováno 50 % z predikcí pacientů, u metastatického karcinomu prsu i významně méně než 50 %. Podléčenost je pozorována i u adjuvantní cílené léčby karcinomu prsu, kde jsou nadto velmi významné rozdíly mezi regiony ČR. Tento fakt nelze zdůvodnit nadhodnocováním predikcí, neboť tyto jsou snižovány (korigovány) panelem expertů-kliniků, a nejde tedy o pouhé populační odhady. Nižší počty léčených nadto pozorujeme i v případě, kdy z predikcí vezmeme zcela minimální hodnoty – na spodní hraně intervalů spolehlivosti. Příčin tohoto stavu bude jistě více, včetně managementu péče o onkologické pacienty v jednotlivých regionech.

**Bek J.:** Problematika onkologie v centrech se zvláštní smlouvou.

Zmíněny základní milníky nákladné péče – poukaz na vznik center se zvláštní smlouvou od 1. 8. 2006 a jejich úlohu v péči o nemocné. Odhad příjmů pro finanční rok a parametry pro sestavení zdravotně pojistného plánu. Faktory, které ovlivňují růst nákladů na zdravotní péči. V závěru položena otázka dalšího vývoje.

**Gajdáček J.:** Poukaz na zvyšující se náklady na léčiva (doloženo grafy z podkladů SZP). Potřeba hledat cestu ke vzájemné spolupráci, pro následující obtížné období definovat kritéria, která by zajistila rovnováhu mezi náklady na léčivé přípravky a efektivitou léčby. Je na legislativě, aby dala pravidla.

**Beneš M.:** SÚKL řeší podněty týkající se lékové politiky. Výrazně rostou náklady na zdravotní péči v jiných oblastech, než jsou úhrady za léčivé přípravky. Léčiva nejsou kritickou položkou těchto nákladů. Revize úhrad přinesla úspory veřejnému zdravotnímu pojištění, avšak ještě vyšších úspor by mohlo být dosaženo urychlením správních řízení, jejichž průběh protahují hlavně účastníci sami především odvoláním se proti rozhodnutí Ústavu. Jako příklad byla uvedena správní řízení na nákladné onkologické přípravky (Avastin, Herceptin, Mabthera, inhibitory aromatáz) – díky odvolání účastníků a s tím související prodloužení správního řízení byly ztraceny úspory ve výši 717 mil. Kč.

SÚKL také apeluje na spolupráci s odbornými společnostmi – do správních řízení často přicházejí podněty a návrhy, které však nejsou podloženy relevantními důkazy, a SÚKL k nim tedy nemůže přihlídnout. S léky se zachází neohospodárně – až 45 % léčiv není využito.

## Závěr

1. Náklady na cílenou léčbu v roce 2010 činily na základě propočtů ČOS 2,2 miliardy Kč, ale predikce počítala s 6,6 miliardami Kč.
2. Celoročně probíhají jednání ČOS s VZP o úhradových dodatcích. Řada zdravotnických zařízení je dosud nepodepsala. Systém je nepružný.
3. Při vyjednávání s vedením nemocnic existují regionální rozdíly, a to jak v jednání s nemocnicemi, tak i v regionálních pracovních pojištoven. Bylo by vhodné sjednotit tato jednání ve spolupráci s asociací nemocnic.
4. Diskuze o „waiting listech“ pro cílenou léčbu byla uzavřena s tím, že ji onkologové nedoporučují.
5. Potřebná jsou další jednání, prezentace, diskuze s politickými představiteli ČR pro zlepšení informovanosti o situaci v onkologické zdravotní péči, jako základu pro řešení vznikajících problémů.

## Zapsali:

**RNDr. Jiří Netočný**  
za Koordinační radu Fóra onkologů a zástupců ZP

**prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.**  
za Klinikou komplexní onkologické péče MOÚ Brno

**Příloha 2.****Klinická pracoviště podílející se na monitoringu nákladné terapie a jejich vedoucí.**

<b>Centrum</b>	<b>Vedoucí centra</b>
MOÚ Brno – Klinika komplexní onkologické péče	prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
VFN Praha – Onkologická klinika	prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
FNKV Praha – Radioterapeutická a onkologická klinika	MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.
FN Motol Praha – Radioterapeuticko-onkologické oddělení	MUDr. Jana Prausová, Ph.D.
FN Motol Praha – Pneumologická klinika	prof. MUDr. Miloslav Marel, CSc.
FN Bulovka Praha – Ústav radiační onkologie	prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
FN Bulovka Praha – Klinika pneumologie a hrudní chirurgie	prof. MUDr. Petr Zatloukal, CSc.
FTN Praha – Onkologické oddělení	prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
FTN Praha – Pneumologická klinika	prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.
FN Olomouc – Klinika plicních nemocí a tuberkulózy	prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
FN Olomouc – Onkologická klinika	prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
FN Hradec Králové – Klinika onkologie a radioterapie	prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.
FN Hradec Králové – Plicní klinika	doc. MUDr. František Salajka, CSc.
FN Plzeň – Onkologické a radioterapeutické oddělení	doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
FN Plzeň – Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí	prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
FN Ostrava – Onkologická klinika	MUDr. David Feltl, Ph.D., MBA
FN Ostrava – Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí	MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.
Nemocnice České Budějovice – Onkologické oddělení	MUDr. Václav Janovský
Krajská nemocnice T. Bati Zlín – Onkologické centrum	MUDr. Milan Kohoutek
Nemocnice Jihlava – Onkologické oddělení	MUDr. Lubomír Slavíček
Onkologické Centrum J. G. Mendela v Novém Jičíně	doc. MUDr. Renata Soumarová, CSc.
FN Brno, IHOK – Onkologická ambulance pro solidní tumory	MUDr. Otakar Bednařík
FN Brno – Klinika nemocí plicních a TBC	prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.
FN u sv. Anny v Brně – Onkologicko-chirurgické oddělení	MUDr. Jana Katolická, Ph.D.
Nemocnice Chomutov – Onkologické oddělení	MUDr. Martina Chodacká
Nemocnice Pardubice – Odd. klinické a radiační onkologie	doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.
Krajská nemocnice Liberec – Oddělení klinické onkologie	MUDr. Jiří Bartoš
Masarykova nem. Ústí nad Labem – Radioterapeutické oddělení	MUDr. Milan Lysý
Nemocnice Na Homolce – Oddělení klinické onkologie	MUDr. Martin Šafanda
Ústřední vojenská nemocnice Praha – Oddělení klin. onkologie	pplk. MUDr. Petr Cínek, Ph.D.
<b>Informatické centrum a analýza dat:</b>	
<b>Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita</b>	
RNDr. T. Pavlík, Ph.D.; RNDr. J. Mužík; RNDr. O. Májek; RNDr. D. Klimeš; Mgr. M. Štícha; Mgr. Karel Hejduk; Mgr. Zbyněk Bortlíček; RNDr. Jiří Jarkovský, Ph.D.; Mgr. Jana Koptíková, Ph.D.; Ing. P. Brabec; doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.	

# Best of ASCO® Czech Republic 2011

Česká onkologická společnost ČLS JEP oznamuje konání první oficiální konference Best of ASCO® v České republice. Konference se uskuteční v Praze dne 10. září 2011 v Top Hotelu Praha.

Brno, Česká republika – Česká onkologická společnost ČLS JEP oznámila dne 31. 1. 2011, že bude organizovat první oficiální Best of ASCO® konferenci v České republice (Best of ASCO® Czech Republic 2011), která se uskuteční v Praze dne 10. září 2011. Na uvedené konferenci zazní nejvýznamnější přednášky původně prezentované na výročním setkání členů Americké společnosti pro klinickou onkologii (2011 ASCO Annual Meeting®). Americká společnost pro klinickou onkologii (ASCO) je ve světě nejvýznamnější profesní společností odborníků podílejících se na péči o onkologické pacienty, která si klade za cíl tuto péči poskytovat v co nejvyšší možné kvalitě.

Přestože více než polovina účastníků výročního setkání ASCO každoročně přijíždí ze zahraničí, ne všichni, kteří by se kongresu ASCO chtěli zúčastnit, tak mohou učinit. Jak sdělil prezident ASCO dr. George W. Sledge, Jr., je právě výše uvedená skutečnost hlavním důvodem, proč ASCO spolupracuje se zahraničními partnerskými profesními organizacemi na programu "Best of ASCO® International".

V letošním roce se tedy uskuteční první oficiální Best of ASCO® Czech Republic, na kterém budou prezentovány nejvýznamnější práce z oblasti diagnostiky a léčby nádorových onemocnění a podpůrné péče, které doporučí skupina předních odborníků ASCO z přednášek z 2011 ASCO Annual Meeting®. Organizační výbor Best of ASCO International® Czech Republic následně z vybraných příspěvků sestaví finální program konference tak, aby zároveň reflektoval potřeby členů České onkologické společnosti ČLS JEP. Konference v Praze se zúčastní i členové ASCO, kteří budou mezi předsedajícími jednotlivých sekcí a společně s českými odborníky poskytnou k prezentovaným příspěvkům potřebné klinické souvislosti.

"Máme velkou radost z toho, že budeme mít v letošním roce možnost zorganizovat ve spolupráci s ASCO oficiální konferenci Best of ASCO® Czech Republic 2011," řekl profesor Jiří Vorlíček, předseda České onkologické společnosti. "Tato konference umožní všem našim členům získat přístup k nejdůležitějším informacím z letošní výroční konference ASCO, která je považována za největší světové setkání odborníků z oblasti onkologie. Navíc možnost uspořádat tuto konferenci v České republice, za účasti našich odborníků v předsednických panelech, umožní k prezentovaným příspěvkům rozvést odbornou diskuzi zohledňující naše podmínky." Více informací o Best of ASCO® získáte na internetových stránkách <http://boa2011.asco.org>.

## **Základní informace o Americké společnosti pro klinickou onkologii (American Society of Clinical Oncology – ASCO)**

Americká společnost pro klinickou onkologii (ASCO) je ve světě nejvýznamnější profesní společností odborníků podílejících se na péči o onkologické pacienty. Členská základna o téměř 30 000 členech zavazuje ASCO ve vytváření aktivit vedoucích ke zlepšení onkologické péče, mezi které patří zejména pořádání vědeckých konferencí, vzdělávacích programů a vydávání recenzovaných odborných časopisů. O všech těchto aktivitách je možné se více dozvědět na internetových stránkách ASCO: [www.asco.org](http://www.asco.org). ASCO má rovněž své stránky zaměřené na pacienty, které jsou dostupné na adrese: [www.cancer.net](http://www.cancer.net).

Základní informace o České onkologické společnosti ČLS JEP získáte na internetových stránkách: [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz).

# Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 21. 12. 2010 ve VFN Praha

**Přítomni:** Vorlíček, Vyzula, Aschermannová, Fínek, Jelínková, Feltl, Bartoš, Petera, Abrahámová, Stáhalová, Petruželka, Příbylová

**Omluveni:** Žaloudík, Cwiertka

**Hosté:** MUDr. M. Matějů, 1. LF UK; MUDr. P. Beneš, pracovní skupina Nutriční péče v onkologii

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a zahájil schůzi výboru ČOS.
2. Dr. Jurásková, ředitelka VFN, a prof. Hanuš, proděkan 1. LF UK Praha, přivítali účastníky výboru ČOS.
3. Prof. Vorlíček – provedl kontrolu zápisu.
4. Dr. Matějů – navržené standardy pregraduálního vzdělávání – vzdělávací a kvalifikační standard – vzato výborem ČOS na vědomí.
5. Výbor ČOS pověřuje Fínka, Feltla a Bartoše o provedení výběru vítězné žádosti o grant z prostředků Běhu naděje.
6. Prof. Vorlíček – výbor ČOS nedostal ke schválení navržená pravidla ČOS pro reakreditaci KOC, do příštího výboru zajistí prof. Vyzula.
7. Prim. Aschermannová – zpráva o jednání s výborem internistické společnosti – prof. Češkou o formě postgraduálního vzdělávání onkologů v interním kmeni – navrženo další jednání po lednovém výboru ČOS v Praze. Výbor schvaluje zástupce ČOS: Vorlíček, Fínek, Aschermannová.
8. Vznikla Asociace výrobců klinické výživy – výbor ČOS bere na vědomí.
9. Edukační grant firmy Nutricia – grant pro onkology podporující jednoho lékaře s atestací z každého KOC do pracovní skupiny Nutriční péče v onkologii. Výbor ČOS souhlasí.
10. Společnost Nutricia prezentuje návrh systematického nutričního screeningu. Výbor ČOS podporuje tuto aktivitu.
11. Společný kongres o CRC v prosinci 2011 v Praze ve spolupráci gastroenterologické společnosti, chirurgické společnosti. Výbor ČOS navrhuje zástupce onkologické společnosti do přípravného výboru za ČOS: prof. Abrahámová, prim. Prausová.
12. Portál [www.mojemedicina.cz](http://www.mojemedicina.cz) – výbor ČOS bere existenci na vědomí.
13. Prof. Petruželka – kurzy IPVZ – předatestační první pomoci, léčba závislostí, základy lékařské etiky a radiační ochrany budou převedeny do e-learningové formy.
14. Standardy onkologické péče – stanovisko výboru ČOS: standardy onkologické péče jsou uvedeny komplexně v Modré knize (Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění), která je 2x ročně aktualizována. Výbor ČOS s tímto stanoviskem jednohlasně souhlasí.
15. Dr. Pánová MZ ČR – žádá o názor na využití konopí v onkologii – konopí slouží k léčbě symptomů, nikoliv léčbě nádorů – odpoví prof. Vorlíček.
16. 10. 9. 2011 proběhne BEST OF ASCO konference v gesci ČOS, konání definitivně potvrzeno americkou stranou.
17. Komise navrhla za vítěze výběrového řízení grantu z výtěžku Běhu naděje projekt semiautomatického izolátoru nukleových kyselin a proteinů se spektrofotometrem Masarykova onkologického ústavu. Výbor ČOS schvaluje.
18. Časopis Týden připravuje přílohu Onkologie. Výbor ČOS bere na vědomí.
19. Časopis o bolesti bude distribuován bezplatně členům ČOS – výbor ČOS souhlasí.
20. Noví členové:
  - Hana Študentová, Olomouc
  - Petr Urie, Praha
21. Výbor ČOS uděluje záštitu konferenci Staškovy dny 8.–9. 4. 2011.
22. Různé: prof. Abrahámová se účastnila jednání organizátorů Běhu naděje, poděkovala za výbor ČOS. Pracovníci NOR obdrží z MZ ČR 5,0 mil. Kč, peníze jsou již distribuovány přes přímo řízené organizace, prostředky jsou rozděleny podle dokončených hlášení za rok 2007.
23. Založena společnost klinické farmacie – výbor ČOS bere na vědomí.
24. V roce 2011 proběhnou nové volby do výboru ČOS. Hlasovací lístky budou rozeslány a sebrány korespondenční cestou. Na lednové schůzi ČOS bude ustanovena volební komise. Kandidáty do volební komise mohou do té doby doporučit onkologická pracoviště. Počítá se s 10 členy.
25. Výbor ČOS – návrh 15 kandidátů, revizní komise 5 kandidátů. Finální počet členů bude nezměněn, tj. 11 členů výboru a 3 členové revizní komise.
26. Prof. Vyzula – na linkosu navrhuje osobní prezentaci kandidátů do výboru ČOS, kdo chce kandidovat do výboru ČOS, měl by zde zveřejnit svůj zájem, názory, program. Byla by umožněna diskuze s kandidáty. Výbor ČOS souhlasí.
27. Klinické registry léků nákladné péče – prof. Vyzula navrhuje registry léků převést na registry na diagnózu. Výbor ČOS souhlasí.

28. Výbor ČOS souhlasí s provedením analýzy registrů pro jednotlivé preparáty po konzultaci s právníkem a na základě úhrady nákladů žádající firmou.
29. Dr. Beneš – databáze nutričních ambulancí, vytvořen screeningový dotazník pro analýzu podvýživy, 15–20% onkologicky nemocných je výrazně podvyživeno. Aktivity jsou výborem ČOS vítány. Prof. Vyzula žádá o zavedení jasného standardu výživy do Modré knihy.
30. Schůze výboru ČOS v prvním pololetí 2011. Schůze začínají v 10.00.
- 18. 1. 2011 FN Bulovka
  - 22. 2. 2011 MOÚ Brno
  - 5. 4. 2011 FN Plzeň
  - 27. 5. 2011 MOÚ Brno v 9.00
  - 21. 6. 2011 FN Hradec Králové

**Výbor ČOS přeje všem členům ČOS ČLS JEP pevné zdraví a mnoho úspěchů v roce 2011.**

**Redakce časopisu Klinická onkologie  
vypisuje soutěž**

**Cena za nejlepší původní práci  
publikovanou v roce 2011 v Klinické onkologii.**

**Do soutěže budou automaticky zařazeny  
všechny původní (originální) práce, které redakce  
obdržela od 1. 11. 2010 do 30. 10. 2011, a budou tak mít  
reálnou možnost být publikované v roce 2011.**

**Nejlepší práce bude oceněna částkou 20 000 Kč.**

# Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 18. 1. 2011 ve FNB Praha

**Přítomni:** Vorlíček, Stáhalová, Petruželka, Vyzula, Aschermannová, Fínek, Bartoš, Petera, Abrahámová, Cwiertka, Feltl, Jelínková

**Omluveni:** Žaloudík, Příbylová

**Hosté:** MUDr. Kubáčková (Komise pro orphan drugs), PhDr. Nováková (správce [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)), prof. Ryska – Česká chirurgická společnost

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a zahájil schůzi výboru ČOS.
2. Za FNB přivítala účastníky výboru ČOS prof. Abrahámová.
3. Prof. Vorlíček provedl kontrolu zápisu z minulé schůze výboru ČOS.
4. Dr. Nováková – informace [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz), zvyšování přístupů, rozšiřování množství informací. Výbor ČOS si vysoce cení činnosti dr. Novákové.
5. Dr. Nováková informuje o možnosti předvolební kampaně do výboru ČOS na internetu.
6. Dr. Nováková referuje Portál Moje medicína – multimediální, mezioborová spolupráce, připravuje se živé přenášení přednášek, nyní je na webu uloženo 100 přednášek a 1 000 statí. Od března bude vyvěšen na [www.mojemedicina.cz](http://www.mojemedicina.cz) projekt na téma vyšetřovací metody pro pacienty a laiky.
7. Prim. Aschermannová – volby do ČOS budou korespondenční a dvoukolové. Volební kampaň musí být ukončena měsíc před zahájením volebního aktu.
8. Dr. Kubáčková: informace o vzácných onemocněních a orphan drugs. Vzácné onemocnění má prevalenci méně než 5/10 000 obyvatel. Orphan drugs musí prokázat benefit buď v účinnosti či kvalitě života. Je stanovena Národní strategie pro vzácná onemocnění. Návrh přes hraniční spolupráce v léčbě vzácných onemocnění – musí být přednostně získán souhlas plátce – zatím připomínkové řízení na úrovni Evropského parlamentu.
9. Prof. Ryska – předvádí standard léčby karcinomu pankreatu České chirurgické společnosti, přijatelná perioperační mortalita je 5%. Za high volume institution je považováno splnění alespoň 10 radikálních resekcí za rok na tomto pracovišti. Dokument bude zaslán členům výboru ČOS.
10. Nemocnice na Homolce společně s Nemocnicí FN Motol se dohodly na spolupráci v rámci jednoho KOC, bude diskutováno po změně Věstníku MZ.
11. Doporučený postup pro léčbu průlomové bolesti v onkologii – výbor ČOS schvaluje.
12. Poskytování lázeňské péče onkologicky nemocným – výbor ČOS nenavrhuje žádné změny.
13. Dopis doc. Urbana, předsedy České hepatologické společnosti, žádost o podporu léčby hepatocelulárního karcinomu. Výbor ČOS aktivity podporuje.
14. Kritéria KOC návrh – diskutována kritéria, kritéria připravovaná do nové vyhlášky. Diskuze bude pokračovat, znovu bude na programu příští schůze.
15. Prim. Aschermannová – návrh členů do volební komise: Petráková, Büchler, Cwiertka, Holíková, Konopásek, Hesová, Svoboda (Plzeň), Prausová, Šafanda, Aschermannová, Příbylová.
16. Prof. Abrahámová – Národní kongres o kolorektálním karcinomu. Další jednání je 24. 1. 2011.
17. Technické a věcné vybavení zdravotnických zařízení – výbor ČOS souhlasí.
18. Založení Společnosti pro digestivní onkologii JEP – výbor ČOS bere na vědomí.
19. Noví členové: PharmDr. Šárka Kozáková, MBA, MOÚ Brno.
20. Různé: prof. Vyzula referuje – k 1. 2. 2011 bude nové vydání Modré knihy v listinné podobě.

# Tematický seznam publikací vydaných v Klinické onkologii v roce 2009 a 2010

Připomínáme, že na internetových stránkách časopisu *Klinická onkologie* ([www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)) je dostupný speciální vyhledávač („Hledání článků“), kterým jednoduše naleznete článek na požadované téma nebo od příslušného autora a který Vámi vyhledané publikace převede přímo do formátu citace (stisknutím příkazu „Vygenerovat seznam literatury“). V databázi jsou všechny publikace vydané v *Klinické onkologii* od roku 1988. Řada článků přitom obsahuje velmi cenné historické údaje z prostředí české a slovenské onkologie.

## Epidemiologie, screening

Vyzula R. Klinické databáze – rozmar, nebo nutnost. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 298–299.

Dušek L, Mužík J, Gelnarová E et al. Incidence a mortalita nádorových onemocnění v České republice. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.

Májek O, Daneš J, Zavoral M et al. České programy screeningu zhoubných nádorů v roce 2010. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 343–353.

Foretová L, Petránková K, Palácova M et al. Genetické testování a prevence hereditárních nádorů v MOÚ – více než desetiletá zkušenost. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 388–400.

Pleško I. Aktuálne problémy štruktúry a orientácie komplexných národných programov boja proti zhubným nádorom. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 408–415.

Ondrušová M, Ondruš D. Epidemiologické charakteristiky nádorov testis v Slovenskej republike – retrospektívna štúdia. *Klin Onkol* 2009; 22(2): 52–57.

Trněný M, Vášová I, Pytlík R et al. Distribuce podtypů non-hodgkinovského lymfomu v České republice a jejich přežití. *Klin Onkol* 2007; 20(5): 341–348. (pozn. redakce: práce vyšla v roce 2007, nicméně se jedná o unikátní práci na poli epidemiologie NHL)

## Farmakoekonomika

Svoboda T. Problematika originálních léčiv, generických přípravků a biosimilars – záměny léků dnes a zítra s hlavním zacílením na rizika spojená s biotechnologiemi. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 416–420.

Ondráčková B, Demlová R, Komínek J. Analýza nákladů na cílenou biologickou léčbu pacientů s metastatickým karcinomem ledviny. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 439–445.

## Gynekologické malignity

Chovanec J, Bienertová-Vašků JA, Dostálová Z. Polymorfismus –2548 G/A v genu pro leptin u pacientek s endometriálním karcinomem. *Klin Onkol* 2009; 22(5): 223–227.

Tkáčová M, Vertaková Krakovská B, Belohorská B et al. Neo-adjuvantná chemoterapia s následnou IDS (interval debulking surgery) v liečbe pokročilého karcinómu ovária – retrospektívna analýza. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 273–277.

Reckova M, Mego M, Rejlekova K et al. Malobunkový karcinóm vaječníkov s metastázami do prsníku: kazuistika. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 43–45.

Feranec R, Mouková L, Staniček J et al. Detekce sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria s využitím hysteroskopie. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 92–98.

Tkáčová M, Belohorská B, Ševčíková K et al. Liečba rekurentného karcinómu ovária – retrospektívna analýza. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 115–123.

Mouková L, Feranec R, Chovanec J. Vakcinace proti lidskému papillomaviru v ČR. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 125–126.

## Hematoonkologie

Očadlíková D, Zahradová L, Kovářová L et al. Příprava protinádorové vakcíny pro pacienty s mnohočetným myelomem na bázi dendritických buněk naložených monoklonálním imunoglobulinem. *Klin Onkol* 2009; 22(2): 67–72.

Machálková K, Maisnar V. Lenalidomid v léčbě mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2009; 22(3): 117–120.

Fabian P, Boudová L. Poznámky ke 4. vydání klasifikace lymfomů WHO. *Klin Onkol* 2009; 22(3): 121–122.

Balhárek T, Barthová M, Szépe P et al. Komentár k vývoju konceptu prognostických faktorov chronickej lymfocytovej leukémie: Cesta od prognostických faktorov k prediktorom liečebnej odpovede. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 254–263.

Gocheva L, Koleva I. Dlouhodobé výsledky léčby Hodgkinovy choroby: zkušenosti z univerzitní nemocnice v Sofii. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 34–42.

Holánek M, Hájek R. Použití lenalidomidu v léčbě mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 67–72.

Sýkorová A, Belada D, Smolej L et al. Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 146–154.

Válková V, Trněný M. Současné postavení transplantace krvetvorných buněk v léčbě lymfomů – přehled. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 155–164.

Ščudla V, Budíková M, Petrová P et al. Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 171–181.

Vokurka S. Bortezomib v léčbě mnohočetného myelomu u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 242–244.

Mysliveček M, Bačovský J, Ščudla V et al. 18F-FDG PET/CT v diagnostice mnohočetného myelomu a monoklonální gamapatie nejistého významu: srovnání s <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigrafií. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 325–331.

Mikulášová Z, Ilenčíková D, Slamka T et al. Akútna myeloblastová leukémia s alteráciami *MLL* protoonkogénu (11q23/MLL + AML). *Klin Onkol* 2010; 23(6): 401–407.

Vokurka S. Variabilita dávek melfalanu vztažených na kilogram tělesné hmotnosti a následky. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 452–453.

### Nádory CNS

Lakomý R, Burkoň P, Burkoňová D et al. Nové možnosti léčby glioblastoma multiforme. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 381–387.

### Nádory u dětí a adolescentů

Stejskalová E, Jarošová M, Mališ J et al. Klinický význam chromozomálních změn u nádorů kostí a měkkých tkání dětí a mladistvých. *Klin Onkol* 2009; 22(2): 58–66.

Radvanský J, Slabý K, Radvanská J et al. Pozdní následky Wilmsova tumoru a jeho léčby u pacientů léčených v letech 1980–2001 na jediném pracovišti. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 245–255.

Mališ J, Radvanská J, Slabý K et al. Léčebné výsledky pacientů léčených v letech 1980–2004 na jediném pracovišti pro nefroblastom. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 332–342.

### Nádory jater, žlučových cest a pankreatu

Varga M, Oliverius M, Valsamis A et al. Resekce pankreatu pro metastázy karcinomu ledviny. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 288–290.

Novotný J. Klinický registr pro hepatocelulární karcinom. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 185–186.

Tuček Š, Tomášek J, Halámková J et al. Malignity žlučových cest. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 231–241.

Mohelníková-Duchoňová B, Souček P. Role membránových transportérů v chemorezistenci karcinomu pankreatu při terapii gemcitabinem. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 306–310.

### Nádory kůže

Lakomý R, Greplová K, Pilný R et al. Profily nízkomolekulárního proteomového spektra získané pomocí hmotnostní spektrometrie SELDI-TOF v sérech pacientů s diseminovaným maligním melanomem: pilotní studie. *Klin Onkol* 2009; 22(5): 228–232.

Krejčí K, Zadražil J, Tichý T et al. Kožní karcinom z Merkelových buněk. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 210–217.

### Nádory ledvin

Slabý O, Svoboda M, Michálek J et al. DNA a mikroRNA čipové technologie v diagnostice a predikci u pacientů s renálním karcinomem. *Klin Onkol* 2009; 22(5): 202–209.

Büchler T. Klinický registr NEXAVAR®. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 269–270.

### Nádory ORL

Kolářová I, Vaňásek J, Odrážka K et al. Využití PET/ CT vyšetření při plánování radioterapie nádorů ORL oblasti. *Klin Onkol* 2009; 22(3): 98–103.

Smilek P. Molekulární prediktory u nádorů hlavy a krku. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 218–223.

Subramaniam V, Kumar P, Thahir M. Mukoepidermoidní karcinom dutiny nosní – vzácný nádor. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 354–357.

### Nádory plic a pleury

Mendoza L. Cílené terapie při léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic: nové poznatky. *Klin Onkol* 2009; 22(4): 131–138.

Jurečka T, Skorkovská Š, Čoupková H et al. Duhovková metastáza jako iniciální manifestace bronhogenního malobuněčného kar-

cinomu diseminovaného do mediastina. *Klin Onkol* 2009; 22(4): 179–182.

Svoboda M, Fabian P, Slabý O et al. Cílená léčba bronchioloalveolárního plicního adenokarcinomu inhibitory tyrozinkinázové aktivity EGFR: kazuistika klinicky promptní a výrazné odpovědi a přehled literatury. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 224–230.

Skříčková J, Pešek M, Zatloukal P et al. Klinický registr TARCEVA. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 361–363.

Zemanová M. Gefitinib v monoterapii u nemocných s pokročilým NSCLC nesoucím aktivující mutaci EGFR zlepšuje významně léčebné výsledky oproti standardní chemoterapii – aktualita z klinické praxe. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 365–366.

Mego M, Syčová-Milá Z, Martanovič P et al. Inflamatorne kožné metastázy ako prvý prejav progresie karcinómu pľúc – kazuistika. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 449–451.

### Nádory prsu

Grell P, Svoboda M, Fabián P et al. Klinické aspekty liečby karcinómu prsníka trastuzumabom. *Klin Onkol* 2009; 22(1): 3–10.

Kubatka P, Pěč M. Inhibitory aromatázy v prevencii rakoviny prsníka: možnosti aplikácie u premenopauzálnych žien. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 268–272.

Grell P, Svoboda M, Šimíčková M et al. Trastuzumab v liečbe karcinómu prsníka: mechanizmy účinku a rezistencie. *Klin Onkol* 2009; 22(2): 45–51.

Kubatka P, Pěč M. Hodnotenie vedľajších účinkov inhibitorov aromatázy v klinických a experimentálnych štúdiách. *Klin Onkol* 2009; 22(3): 89–93.

Vrtělová P, Coufal O, Pavlík T et al. Viditeľnosť na ultrasonografii jako nejsilnější prediktor invazivity u duktálních karcinómů in situ v retrospektivní studii. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 278–283.

Fait V, Coufal O, Gatěk J. Chirurgie karcinomu prsu v České republice. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 294–295.

Vyzula R. Velmi malé karcinomy prsu, HER2-pozitivní a léčba trastuzumabem v adjuvanci. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 21–24.

Hochmann J. Průkaz vlivu estrogenových a progesteronových receptorů na přežití u karcinomu prsu bez cytostatické a hormonální léčby v malém souboru pacientek. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 25–33.

Macková D. Dlouhodobá odpověď jaterních metastáz karcinomu prsu na léčbu kapecitabinem – kazuistické sdělení. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 46–48.

Svoboda M. Přidání bevacizumabu k chemoterapii vede ke zlepšení celkového přežití žen s pokročilým karcinomem prsu. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 49–49.

Vertakova Krakovska B, Sanislo L, Spanik S et al. Cirkulující nádorové bunky u rakoviny prsníka – přehled. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 86–91.

Drahokoupilová M. Diseminovaný karcinóm prsníka u 28-ročného muža. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 264–268.

Bravencová Z. Kazuistika pacientky s triple negativním karcinomem prsu, která při léčbě paklitaxelem a bevacizumabem dosáhla kompletní remise plicního, uzlinového a kostního metastatického postižení. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 358–360.

Habánová M, Švikruhá J, Sláviková E. Hormonální antikoncepcie a jej vztah k rakovine prsníka. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 428–432.



Molnářová A, Bezák L. Pooperační akcelerovaná parciální radio-  
terapie karcinomu prsníka. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 433–438.

Büchler T, Voršílková E, Koukolík F et al. Maligní forma cystosar-  
coma phyllodes s metastázami do mozku. *Klin Onkol* 2010; 23(6):  
446–448.

### Nádory prostaty

Šefrová J, Odrážka K, Paluska P et al. Radioterapie lůžka prostaty –  
kdy a co léčit? *Klin Onkol* 2010; 23(2): 78–85.

Soumarová R, Homola L, Perková H et al. Místo permanentní bra-  
chyterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. *Klin Onkol*  
2010; 23(3): 141–145.

Šefrová J, Paluska, Odrážka K et al. Změny cílových objemů při pou-  
žití magnetické rezonance pro plánování radioterapie lůžka prostaty –  
předběžné výsledky. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 256–263.

Tilandyová P, Kajo K, Kliment J et al. Detekcia hypermetylácie DNA  
ako potenciálny biomarker pre karcinóm prostaty. *Klin Onkol*  
2010; 23(5): 293–299.

### Nádory tlustého střeva a konečníku

Němeček R, Kocáková I, Kocák I et al. Cetuximab a irinotekan  
v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu – pilotní vý-  
sledky z Masarykova onkologického ústavu. *Klin Onkol* 2009;  
22(1): 27–33.

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

Louthan O. Neuroendokrinní nádory rekta. *Klin Onkol* 2009; 22(5):  
195–201.

Šachlová M, Novák J. Úvaha nad vývojem screeningu kolorektál-  
ního karcinomu. *Klin Onkol* 2009; 22(5): 242–242.

Hlavatá Z, Pazderová N, Povinec P et al. Hodnota zobrazení 18-  
FDG PET/CT u pacientov s atypickým metastatickým karcinó-  
mom – kazuistika: 18-FDG PET/CT pri kolorektálnych karci-  
nómoch. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 284–287.

Šachlová M, Foretová L. Dispenzarizace osob s familiárním výsky-  
tem kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 296–297.

Němeček R. Klinický registr AVASTIN. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 50–51.

Oliverius M, Šafanda M, Petruželka L. Soudobý pohled na léčbu  
jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. *Klin Onkol* 2010;  
23(2): 73–77.

### Nádory varlat

Lakomý R, Poprach A, Němeček R et al. Adjuvantní léčba u I.  
stadia germinálních nádorů varlat. *Klin Onkol* 2009; 22(1): 22–26.

Ondrušová M, Ondruš D. Epidemiologické charakteristiky  
nádorov testis v Slovenskej republike – retrospektívna štúdia.  
*Klin Onkol* 2009; 22(2): 52–57.

Schnorrer M, Ondruš D, Vichova B et al. Dlhodobé výsledky  
chirurgickej liečby pľúcnych metastáz u pacientov  
s germinatívnymi nádormi testis. *Klin Onkol* 2009; 22(3): 104–107

### Ostatní

Vasovčák P, Foretová L, Puchmajerová A et al. Naše zkušenosti  
s analýzou genu *P TEN* u pacientov s podozrením na Cowdenovej  
syndróm. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 111–114.

### Podpůrná a paliativní léčba

Bustová I. Riziko kardiotoxicity při kombinované léčbě záření  
a chemoterapií u pokročilého karcinomu prsu III klinického stá-  
dia. *Klin Onkol* 2009; 22(1): 17–21.

Urbanová D, Bubanská E, Hřebík M et al. Ťažké srdcové zlyháva-  
nie ako prejav neskorej antracyklínovej kardiotoxicity – kazuistika.  
*Klin Onkol* 2009; 22(1): 34–37.

Ligová A, Matuška M, Mrázková P et al. Clostridium difficile Asso-  
ciated Diarrhoea – problém onkologického pacienta. *Klin Onkol*  
2009; 22(3): 108–116.

Fínek J, Prausová J, Čmejlová V et al. Projekt IKARUS – zjiš-  
tění incidence kostních příhod u karcinomu prsu: retrospek-  
tivní analýza nemocných dispenzarizovaných v onkologických  
centrech České a Slovenské republiky. *Klin Onkol* 2009; 22(4):  
154–162.

Chroust K, Fínek J, Zemánek P et al. Zkušenosti s managementem  
dat retrospektivního klinického projektu v podmínkách české a slo-  
venské onkologie (projekt IKARUS). *Klin Onkol* 2009; 22(4): 163–167.

Kreze A jr, Stáhalová V, Zadražilová A et al. Liečba sunitinibom  
a hypotyreóza – kazuistika a prehľad literatúry. *Klin Onkol* 2009;  
22(4): 176–178.

Doležalová L, Odrážka P, Gorná L et al. Studie evaporace vybraných  
cytostatika propustnosti ochranných rukavic v rámci výzkumu pro-  
fesní zátěže zdravotnických pracovníků exponovaných cytotoxic-  
kým protinádorovým léčivům (projekt CYTO). *Klin Onkol* 2009; 22(5):  
218–222.

Kepák T, Radvanská J, Bajčiová V et al. Jedinci v dlouhodobé remisi po  
ukončení léčby pro nádorové onemocnění dětského věku: vyléčení  
a následná péče. Prohlášení z ERICE. *Klin Onkol* 2009; 22(2): 77–79.

Šefrová J, Paluska P, Odrážka K et al. Chronická gastrointestinální  
toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2009;  
22(5): 233–241.

Büchler T, Abrahámová J. Vakcinace proti chřipce u dospělých pa-  
cientů se solidními nádory. *Klin Onkol* 2009; 22(6): 264–267.

Hrubá D, Matějová H. Způsob života u onkologických pacientů –  
jak a kdy ho měnit? *Klin Onkol* 2009; 22(6): 291–293.

Bednaříková D, Kocák I. Hand-foot syndrom po podání inhibitorů  
tyrozinkinázové aktivity. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 300–305.

Sláma O. Paliativní a hospicová péče v České republice a v Evropě.  
*Klin Onkol* 2009; 22(4): 183–185.

Habal P, Mandák J, Šimek J et al. Monitorace efektivity chirur-  
gické léčby maligních pleurálních výpotků. *Klin Onkol* 2010; 23(2):  
99–103.

Hajtmanová E, Kinclová I, Kostková L et al. Nízkodávková rádiote-  
rapia v liečbe plantárnej fasciitídy. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 104–110.

Huser M, Šmardová L, Ventruba P et al. Vliv onkologické léčby na  
lidskou reprodukci. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 165–170.

Sláma O. Co je postup „lege artis“ u onkologického pacienta v ter-  
minálním stavu? *Klin Onkol* 2010; 23(3): 182–183.

### Sarkomy

Jakubcová T, Jakubec P. Primární plicní sarkomy. *Klin Onkol* 2009;  
22(4): 139–153.

Kruseová J, Mottl H, Kodet R et al. Radikální operační výkon a in-  
tenzivní chemoterapie jsou podmínkou úspěšné léčby osteosar-  
komu. *Klin Onkol* 2009; 22(4): 168–175.

Vaňousová D, Jilich D, Machala L et al. Úskalí diagnostiky Kaposiho sarkomu sdruženého s HIV infekcí. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 285–292.

**Výzkum a nové možnosti v protinádorové léčbě**

Ansorgová V, Mačingová Z, Priester P et al. Nádorové kmenové buňky a ´niche´ – jako limitující faktor karcinogeneze. *Klin Onkol* 2009; 22(1): 11–16.

Adam J, Andres P, Bolčák K et al. Nová radiofarmaka a aplikace pozitronové emisní tomografie na Masarykově onkologickém ústavu v Brně. *Klin Onkol* 2009; 22(3): 94–97.

Tomancová A, Šedo O, Zdráhal Z et al. Proteomická analýza nádorových buněk. *Klin Onkol* 2009; 22(5): 210–217.

Kopecký J, Kopecký O. NK buňky, chemokiny a chemokinové receptory. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 1–9.

Abramson S. Nové pohledy moderní medicíny na léčbu pomocí kmenových buněk, její praktické a etické důsledky. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 10–13.

Klener P. Angiogeneze jako součást nádorového „ekosystému“ a možnosti jejího ovlivnění. *Klin Onkol* 2010; 23(1): 14–20.

Klener P, Klener P jr. ABL1, SRC a další nереceptorové tyrozinkinázy jako nové cíle specifické protinádorové léčby. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 203–209.

## HERCEPTIN® 150 mg

### Základní informace o přípravku

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



# Herceptin®

trastuzumab

Precision • Power • Promise



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

# HER2 testing

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



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

# KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

## REDAKČNÍ RADA

### Výkonná redakční rada (Brno)

#### vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

#### Širší redakční rada

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

#### Čestní členové redakční rady

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

#### výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha  
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno  
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava  
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava  
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno  
MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava  
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc  
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava  
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno  
MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Nová Ves pod Pleší  
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava  
doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., Brno  
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha

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

doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.  
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.  
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

doc. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha  
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha  
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové  
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno  
RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D., Brno  
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno  
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň  
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava  
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno  
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno  
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2011

## KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

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

On-line verze je přístupná na adrese [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) nebo [www.klinickaonkologie.cz](http://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: +420 222 352 574/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Jana Lounová, e-mail: [jana.lounova@ambitmedia.cz](mailto:jana.lounova@ambitmedia.cz).

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

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

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

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: Pavla Hrouzková, e-mail: [pavla.hrouzkova@ambitmedia.cz](mailto:pavla.hrouzkova@ambitmedia.cz).

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Mgr. Dana Stripaiová, e-mail: [dana.stripaiova@ambitmedia.cz](mailto:dana.stripaiova@ambitmedia.cz), tel.: 725 778 001.

Rukopisy zasílejte na adresu:

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

Pokyny pro autory naleznete na [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz) v sekci časopisu nebo na [www.klinickaonkologie.cz](http://www.klinickaonkologie.cz).



# Ve světě pacientů vytváříme dějiny

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



### Zkrácený souhrn údajů o přípravku

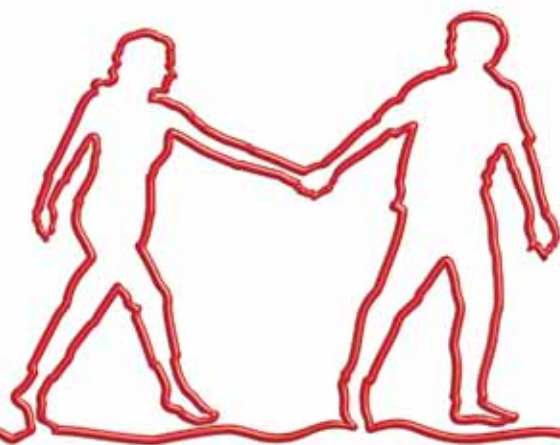
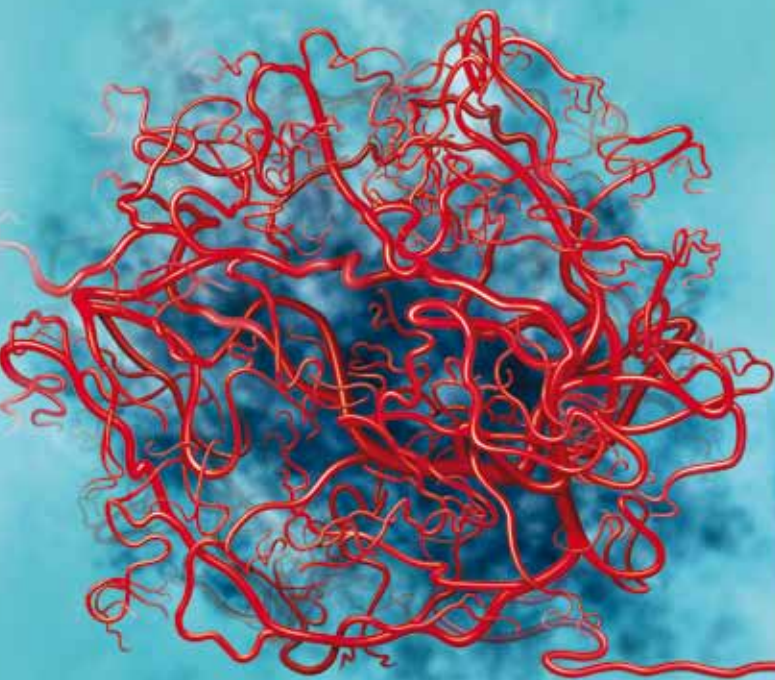
**Obchodní název léčivého přípravku:** Nexavar 200 mg potahované tablety.

**Mezinárodní nechráněný název účinné látky:** Sorafenibum (ve formě tosylátu).

**Schválené indikace pro použití:** Hepatocelulární karcinom. Pokročilý zhoubný nádor ledvin, u kterého léčba založená na interferonu- $\alpha$  nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro něj nevhodná. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **Klinicky významná varování:** V současné době nejsou známa žádná klinicky významná varování. **Klinicky významná upozornění pro použití:** Po zahájení léčby sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence kožních reakcí na dlaních a chodidlech a kožní vyrážka, arteriální hypertenze mírného až středně závažného charakteru, ischemie/infarkt myokardu, prodloužení QT intervalu a krvácivé příhody. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současné léčbě warfarinem. Přerušeni léčby se doporučuje u pacientů, kteří podstupují závažný chirurgický zákrok a nebo pokud by došlo k výskytu gastrointestinální perforace, která byla hlášena u < 1% pacientů užívajících sorafenib. **Klinicky významné nežádoucí příhody a interakce:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem, nauzea, zvracení, hemoragie, vyrážka, alopecie, palmoplantární syndrom, erytém, svědění, únava, bolest, hypofosfátémie, zvýšené hladiny lipáz a amyláz, lymfopenie. **Lékové interakce:** Přípravky snižující aciditu, neomycin, antimikrobiální látky používané k eradikaci gastrointestinální flory, induktory CYP3A4 a/nebo glukuronizace, inhibitory CYP3A4, substráty CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1, UGT1A9, P-gp, paklitaxel, doxorubicin, irinotekan, docetaxel, kapecitabin, 5-FU. **Dostupné lékové formy:** Tablety, každá obsahuje 200 mg sorafenibu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je 800 mg (dvě tablety po 200 mg 2x denně p.o.). **Klinicky významná možnost vzniku závislosti na léku:** Není známo, že by sorafenib vyvolával závislost na léku. **Odkaz na speciální skupiny pacientů:** Přípravek by neměl být během těhotenství a kojení podáván. Zkušenost s používáním přípravku Nexavar u starších pacientů je omezená. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku u pacientů s těžkým (Child Pugh C) poškozením funkce jater. Není znám poměr benefit-riziko u pacientů s renálním karcinomem s vysokým rizikem podle MSKCC. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Německo. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Registrační číslo:** EU/1/06/342/001. **Podmínky uchování:** Skladujte při teplotě do 25 °C. **Poslední revize SPC:** listopad 2010. **Další informace získáte na adrese:** Bayer HealthCare, Bayer s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 80 Praha 5, tel.: 266 101 111, fax: 266 101 957, www.bayerscheringpharma.cz.

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

# Kontrolou angiogeneze...



## ...k prodloužení přežití

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

**AVASTIN JE OD 1. 3. 2010 HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ PRO INDIKACE KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM, KARCINOM PRSU, NSCLC A KARCINOM LEDVINY.**

**ZE SEZNAMU KONTRAINDIKACÍ PODÁNÍ AVASTINU BYLY VYŇATY NELÉČENÉ CNS METASTÁZY.**

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

**AVASTIN<sup>®</sup>**  
bevacizumab  
Leading angiogenesis  
inhibition

AVASTIN<sup>®</sup> 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku  
- Základní informace o přípravku

**Účinná látka:** bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Schválené indikace pro použití:** Terapie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo rektu v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Avastin v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem je indikován jako léčba první linie u nemocných s metastazujícím karcinomem prsu. Avastin přidáný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k léčbě první linie nemocných s neresekabilním pokročilým, metastatickým nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Avastin v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován jako léčba první linie u nemocných s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. **Těhotenství.** **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (možné komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku

nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčebných plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheosofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infúzi/hypersenzitivní reakce. **Nežádoucí účinky** (některé z nich se jeví jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky - gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekroza čelistí. Nejčastější nežádoucí účinky - astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jinak nespecifikované bolesti. **Dávkování a způsob podání** - Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infúze. Jestliže je první infúze dobře snášena, druhá

infúze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infúze podávaná během 60 minut, všechny následující infúze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infúze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1x 100mg bevacizumabu ve 4ml; 1x 400mg bevacizumabu v 16ml koncentrátu pro přípravu infúze. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 20. 12. 2010. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** **Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic a karcinom ledviny - přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). **Další informace** o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.