

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## VEDOUČÍ REDAKTOR

**Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.**  
I. interní klinika 3. LF UK a FNKV  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

## REDAKČNÍ RADA

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.  
Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.  
Pšeničková 16,  
142 00 Praha 12

Doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.  
Centrum alergologie a klinické imunologie  
Nemocnice Na Homolce  
Rentgenova 2, 150 30 Praha 5

Prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.  
Urologická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 6, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miloš Hájek, DrSc.  
Chirurgická klinika ÚVN  
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

Pavel Hamet, M.D., Ph.D.  
Centre hospitalier de l'université de Montreal  
Hotel Dieu 3840, rue Saint-Urbain  
Montreal (Québec) H2W 1T8, Canada

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.  
II. interní klinika LF UK a FN  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prof. MUDr. Ivan Hulín, DrSc.  
Ústav patologické fyziologie LF UKa  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava  
Slovenská republika

Prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.  
I. interní klinika FN  
tr. SNP 83/11, 040 11 Košice  
Slovenská republika

Doc. MUDr. Lubomír Kukla, CSc.  
RECETOX, Přírodovědecká fakulta MU  
Kamenice 126/3, 625 00 Brno

Prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.  
II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie  
1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Doc. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.  
Psychiatrické centrum Praha  
Ústavní 91/7, 181 02 Praha 8

Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc.  
*čestný člen redakční rady*  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.  
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. PhDr. Milada Řihová, CSc.  
Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK  
Karlovo náměstí 40, 120 00 Praha 2

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.  
Interní klinika 1. LF UK s ÚVN  
U Vojenské nemocnice 1/1200, 169 02 Praha 6

Prof. MUDr. Eduard Zvěřina, DrSc.  
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku 1. LF UK a FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol

Prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc.  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## KONZULTANTI

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.  
I. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.  
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN  
Kateřinská 30, 120 21 Praha 2

Prof. MUDr. Pavel Martásek, DrSc.  
Ústav molekulární genetiky AV ČR v.v.i.  
Útvar BIOCEV, City Point  
Hvězdova 1689/2a, 140 62 Praha 4

## OBSAH

### Přehledové články

Farghali H, Kameníková L, Hodis J, Kutinová Canová N. Potenciální interakce mezi léčivými a doplňky stravy rostlinného původu.....	67
Čapoun O, Soukup V, Mikulová V, Jančíková M, Honová H, Kološtová K, Zima T, Hanuš T. Cirkulující nádorové buňky a prognóza karcinomu prostaty .....	72
Bencsiková B, Greplová K, Pilátová K, Volejníková Z, Valík D, Klement GL, Zdražilová Dubská L. Krevní destičky v patogenezi a léčbě solidních nádorů.....	78

### Původní práce

Ferreira GN, Černá L, Čedíková M, Bibková K, Mičanová Z, Ulčová-Gallová Z. Some immunological properties of female saliva and its effect on sperm motility .....	86
Smolka V, Ehrmann J, Tkachyk O, Zápalka M. Vztah rizikových faktorů mezi metabolickým syndromem a nealkoholickým ztučněním jater u dětí a dospívajících.....	91

### Dějiny lékařství

Surá A. Porodnicko-gynekologicky orientované texty v díle Jana Černého .....	98
--	----

### Abstrakta

Zavoral M. Kolorektální karcinom (část 1).....	100
--	-----

### Sjezdy

Kinkorová J. EPMA summit (Brusel, 19. září 2013) .....	112
Mlčák P. Diabetes mellitus – oční komplikace (Olomouc, 12. října 2013).....	114
Králíková E. Tabák a zdraví (Praha, 15. prosince 2013).....	116

Zprávy .....	71, 85
--------------	--------

Osobní zprávy .....	117
---------------------	-----

Knihy .....	90
-------------	----

### Laureáti Nobelovy ceny

Čech P. Rosalyn Sussman Yalowová.....	119
---------------------------------------	-----

## CONTENTS

(No. 2, 14<sup>th</sup> April 2014) Journal of Czech Physicians

### Review Articles

Farghali H, Kameníková L, Hodis J, Kutinová Canová N. Potential interactions between drugs and dietary supplements.....	67
Čapoun O, Soukup V, Mikulová V, Jančíková M, Honová H, Kološtová K, Zima T, Hanuš T. Circulating tumor cells and prostate cancer prognosis .....	72
Bencsiková B, Greplová K, Pilátová K, Volejníková Z, Valík D, Klement GL, Zdražilová Dubská L. Platelets in the pathogenesis of solid tumors .....	78

### Original Article

Ferreira GN, Černá L, Čedíková M, Bibková K, Mičanová Z, Ulčová-Gallová Z. Some immunological properties of female saliva and its effect on sperm motility .....	86
Smolka V, Ehrmann J, Tkachyk O, Zápalka M. Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents.....	91

### History of Medicine

Surá A. Obstetrics and Gynaecology oriented texts in writings of Jan Černý .....	98
--	----

### Abstracts

Zavoral M. Colorectal carcinoma (Part 1).....	100
---	-----

### Congresses

Kinkorová J. EPMA summit (Bruxelles, September 19, 2013) .....	112
Mlčák P. Diabetes mellitus – eye complications (Olomouc, October 12, 2013).....	114
Králíková E. Tobacco and health (Prague, December 15, 2013) .....	116

News .....	71, 85
------------	--------

Personal News .....	117
---------------------	-----

Books .....	90
-------------	----

### Nobel Prize Laureates

Čech P. Rosalyn Sussman Yalowová.....	119
---------------------------------------	-----

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2014

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: [www.prolekare.cz/cls](http://www.prolekare.cz/cls)

Registrací a zadáním svého předplatitelského kódu, který najdete na přebalu časopisu, získáte přístup do online verze časopisu a jeho archivu.  
Kontakt pro dotazy: [info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz) nebo +420 602 244 819



**Vedoucí redaktor:**  
prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

**Odpovědná redaktorka:**  
Mgr. Helena Glezgová,  
e-mail: [helena.glezgova@seznam.cz](mailto:helena.glezgova@seznam.cz)

**Vydává: Česká lékařská společnost  
Jana Evangelisty Purkyně,**  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje Mladá fronta a. s.



**Generální ředitel:** Ing. David Hurta

**Ředitel divize Medical Services:**  
Karel Novotný, BA (Hons)

**Koordinátor odborných časopisů ČLS JEP:**  
MUDr. Michaela Lizlerová

**Produkční:** Bc. Michaela Hrdinová

**Grafická úprava, sazba:** Petra Tejnická

**Kreativní ředitel:** René Decastelo

**Art director:** Petr Honzátko

### Marketing:

ředitelka marketingu: Hana Holková  
brand manager: Alena Kohoutová

### Distribuce a výroba:

ředitelka distribuce a výroby: Soňa Štarhová  
manažerka předplatného: Jana Horáková  
výroba: Monika Šnaidrová

**Tisk: EUROPRINT a. s.**

**V ČR rozšiřuje:** A.L.L. production s.r.o.,  
P.O. BOX 732, 111 21, Praha 1

**V SR:** Mediaprint Kapa – Pressegresso, a. s.,  
Vajnorská 137, P.O. BOX 183  
831 04 Bratislava

**Vychází:** 6krát ročně

**Předplatné:** na rok pro ČR je 636,00 Kč,  
SR 29,70 €, jednotlivé číslo 106 Kč,  
SR 4,95 €.

**Informace o předplatném podává  
a objednávky předplatitelů přijímá:**  
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,  
tel.: 296 181 805 – J. Spalová,  
e-mail: [spalova@cls.cz](mailto:spalova@cls.cz)

**Inzerce:** Dana Vavřínková, [vavrinkova@mf.cz](mailto:vavrinkova@mf.cz)  
tel.: +420 225 276 299

### Rukopisy zasílejte na adresu:

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.  
I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10  
e-mail: [jfhorak@gmail.com](mailto:jfhorak@gmail.com)

Rukopis byl předán do výroby 30. 1. 2014.  
Zaslané příspěvky se nevracejí.  
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,  
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých  
procházejí zdvojeným recenzním řízením.  
Articles publisher in the Journal of Czech  
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku  
výlučně nakladatelské právo k jeho užití.  
Vydavatel a redakční rada upozorňují,  
že za obsah a jazykové zpracování inzerátů  
a reklam odpovídá výhradně inzerent.  
Žádná část tohoto časopisu nesmí být  
kopírována za účelem dalšího rozšiřování  
v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem,  
ať již mechanickým nebo elektronickým,  
včetně pořizování fotokopii, nahrávek,  
informačních databází na mechanických  
nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka  
autorských práv a vydavatelského oprávnění.

# Potenciální interakce mezi léčivými a doplňky stravy rostlinného původu\*

<sup>1</sup>Hassan Farghali, <sup>1</sup>Ludmila Kameníková, <sup>1,2</sup>Jiří Hodis, <sup>1</sup>Nikolina Kutinová Canová

<sup>1</sup>Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Hodis s. r. o., Společnost praktických lékařů pro dospělé, Praha

Čas. Léč. čes. 2014; 153: 67–71

## SOUHRN

Základem vývoje moderních léčiv se staly čisté aktivní složky izolované z rostlin, u kterých byla prokázána farmakologická aktivita. Situace s rostlinnými doplňky je odlišná, neboť extrakt nebo sušená nať obsahuje kromě jedné aktivní látky celou směs účinných látek, jež mohou vyvolávat lékové interakce v klasické medicíně. Tento článek se soustředí na některé často užívané byliny, které jsou součástí tzv. doplňků stravy. Jako příklady lékových interakcí a kontraindikací spojených s doplňky stravy budou v článku uvedeny dvě kauzistiky. Vzhledem k tomu, že doplňky stravy nejsou předepisovány na recept, mnoho lékařů se o interakce léčivo-doplňků stravy nezajímá, a tak je pro současnou praxi typické, že se pacientům nekladou žádné otázky spojené s jejich

samoléčbou, a ani pacienti se pro nezáměr lékařů neptají na možné interakce s léčivem. Pacienti, kteří se chtějí zbavit nějakého svého zdravotního problému, se často snaží sami vyhledávat pomoc, spoléhají na rady svých přátel nebo využívají rady zjištěné na internetu. A právě na tomto úseku bude zapotřebí vyvinout lepší kontrolu kvality, compliance jak zdravotníků, tak pacientů, zvýšit veřejné povědomí a také bdělost zdravotnických pracovníků směrem k potenciálním interakcím. Prioritní je uvědomit si možnost zásahu těchto doplňků na různých stupních farmakokinetiky, zvláště v oblasti absorpce léčiva a jeho metabolismu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

doplňky stravy – lékové interakce – imatinib – ženšen – česnek

## SUMMARY

**Farghali H, Kameníková L, Hodis J, Kutinová Canová N. Potential interactions between drugs and dietary supplements**

Purified active plant constituents were isolated and assessed for their pharmacological activities that constitute a basis of modern drug development. The situation with herbal supplements is different because the extract or dried herb or mixture of herbs contains several substances beside the beneficial one(s) that might produce drug interaction with the conventional medicine(s). Most patients are misinformed and believe that anything "natural" must be safe. This article is focusing on plant-based substances referred as dietary supplements (DS). Examples of reported drug interactions and contraindications associated with DS with two case studies are presented. As supplements

are typically not prescribed, many doctors seem to have no interest in drug-DS interactions since a typical medical history of the patients does not include any questions about self-prescribed remedies of this nature. Rather, patients are left alone when they are tempted to try this or that DS and tend to rely on advice from friends, or on material they read on internet. A better quality control, compliance, public awareness and healthcare professional's vigilance for potential interactions are needed. It is of utmost importance to appreciate the impact of supplements on different stages of pharmacokinetics, especially on drug absorption and metabolism.

## KEYWORDS

dietary supplements – drug interactions – imatinib – garlic – ginseng

## ÚVOD

Z historického pohledu byly rostliny vždy hlavním zdrojem léčivých přípravků. Základem vývoje moderních léčiv se tak staly pro svou farmakologickou aktivitu čisté aktivní složky izolované z rostlin, jako jsou alkaloidy, glykosidy, flavonoidy atd. Indové, Egypťané, Číňané a Sumeřané,

jakož i několik dalších civilizací, nám poskytly důkazy, z nichž se dá vytušit, že potravu lze účinně využít nejen jako lék k léčení, ale i k prevenci nemocí. Ajurvěda, 5000 let starobylá indická zdravotní věda, se podrobně zmiňuje o užitečnosti potravy k terapeutickým účelům. Obecně lze říci, že k lékařskému využití rostlin v jejich původní přírodní a nezpracované formě došlo po prvním empirickém

\*Autoři věnují tento článek památce zesnulého MUDr. Norberta Gaiera, CSc., dlouholetého pracovníka Farmakologického ústavu 1. LF UK a člena redakční rady Časopisu lékařů českých.

poznání, kdy se zpozorovalo, že určitá rostlinná potrava vyvolala změnu některé tělesné funkce. V současné době většina pacientů není dobře informována o rizicích užívání rostlinných přípravků a věří, že všechno, co je „přírodní“, musí být bezpečné. Proto je zapotřebí stále lépe shromažďovat a zpracovávat informace o účincích přírodních látek, k nimž můžeme dospět jen na základě precizního výzkumu. Kromě toho by odborní zdravotničtí pracovníci měli změnit své dosavadní převládající postoje a názory, domnívají-li se, že alternativní medicína je směšnou záležitostí, které nemusí věnovat pozornost. Jelikož každý pacient si zaslouhuje získat spolehlivé informace, mělo by být povinností každého odborníka poskytnout mu je (1, 2).

V současné době se stávají interakce mezi rostlinnými doplňky a konvenčními léčivy důležitým tématem jak na experimentální, tak na klinické úrovni. Počet těchto interakcí narůstá a nutnost jejich poznání a vysvětlení je zdůrazňována mnoha autory (3-6). Kromě toho byla odhalena různorodá kvalita komerčně dostupných tzv. potravních doplňků neboli doplňků stravy (DS). Ukázalo se totiž, že při hodnocení kvality nebyla zjištěna žádná konzistentně vysoká kvalita DS, ale naopak řada DS vykazovala kvalitu nízkou. Toto zjištění je důležité k vytvoření jednotné regulace pro všechny výrobce DS (7). Zatímco na jedné straně máme velký podíl historických informací o užití DS převážně rostlinného původu, na druhé straně je zde také mnoho informací nespolehlivých – špatně projektované klinické studie nepočítající s randomizovanými chybami zkreslujícími jevy (skryté proměnné ve statistikách), a co je nejdůležitější, s placebo efektem (8). Vzhledem k tomu, že literatury týkající se DS stále přibývá a že řada z těchto prací není recenzována, bylo doporučeno, aby jako nápomocné vodítko pro léčebná rozhodnutí byly použity pouze odborné literární zdroje založené na důkazech (9). Bohužel důkazy splňující tato kritéria nacházíme jen vzácně, abychom si mohli dovolit učinit jasné závěry v dostatečné míře. Proto by všechna tvrzení vztahující se k pozitivním účinkům DS měla být považována pouze za předběžná a dokonce i závěrečná rozhodnutí týkající se bezpečnosti by měla být považována v současné době za orientační. Z těchto důvodů je nutné do budoucna vyžadovat bezpečnost DS za zcela prokázanou.

Průmyslový marketing nahrazuje pojmy „bylinná léčba“ a „alternativní léčivé“ látky výrazem „doplňky stravy“ (DS), aby se vyhnul legální odpovědnosti a zvýšené kontrole státní regulace (10). Tzv. nutraceutika jsou v některých zemích definována jako produkty odvozené od zdrojů potravy, které kromě základní nutriční hodnoty naměřené v těchto potravinách poskytují další zdravotní výhody. U těchto produktů je vyžadována pouze minimální regulace, co se týče označení výživových hodnot uvedených na etiketě zboží. Kromě toho se pojmu „nutraceutika“ užívá často k označení produktů s rozmanitým užitím i různou účinností. Definice nutraceutik a jim příbuzných produktů často závisí na zdroji. Patří sem DS, funkční výživa – *functional foods* (potraviny obsahující kvantitativně více některých přirozeně se vyskytujících látek, např. fytoosteroly, důležitých pro lidské zdraví, jejichž konzumace má větší vliv na snížení rizika některých chronických onemocnění), léčebná výživa – *medical food* (speciálně formulována dietními odborníky pro danou nemoc), zdravá výživa – *pharmaceuticals* (mysleno užívání farmaceutických produktů pěstovaných v biokvalitě) atd. Členové lékařské komunity si samozřejmě přejí mnohem jasněji stanovit pojem nutraceutika, aby bylo možno snadněji určit rozdíly ve velmi široké rozmanitosti jednotlivých produktů. Jak bylo zmíněno výše,

existuje totiž několik různých typů výrobků, které mohou spadat do kategorie nutraceutik.

Cílem tohoto článku je soustředit se především na rostlinné složky a některé purifikované syntetické látky, které jsou označovány termínem DS. Podobně jako u léčivých přípravků část účinnosti DS lze přičíst placebo efektu, který může přispět k pozorované odpovědi. Uživatelé DS, kteří jsou sami pevně přesvědčeni o správném použití DS k léčbě konkrétní nemoci, často nesprávně hodnotí účinnost daného přípravku i v případě, dojde-li k samovolnému obnovení tělesné funkce.

### ASPEKTY REGULAČNÍCH FAKTORŮ V EVROPSKÉ UNII A SPOJENÝCH STÁTECH AMERICKÝCH

Dle zákona jsou doplňky stravy v České republice definovány jako potraviny, jejichž účelem je doplňovat běžnou stravu a které jsou koncentrovaným zdrojem vitamínů a minerálních látek nebo dalších látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, obsažených v potravině samostatně nebo v kombinaci, určené k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích, a které byly vyrobeny za účelem doplnění běžné stravy spotřebitelem na úroveň příznivě ovlivňující jeho zdravotní stav. Výše uvedené rostlinné látky (někdy označované jako alternativní léčivé látky) je však nutné odlišit od podobných botanických látek užívaných v tradiční medicíně (např. morfin, digoxin, atropin atd.), neboť patří do zcela jiné kategorie a nejedná se o léčiva. Obdobně jako OTC (*over-the-counter*) léčivé přípravky si je pacienti mohou opatřit v lékárnách jako volně prodejné přípravky, avšak patří do skupiny DS. Vzhledem k tomu, že kvalita informací bývá velmi rozdílná, jsou často tyto DS aplikovány zbytečně nebo nesprávným způsobem. Objektivním a pravidelně aktualizovaným přehledem základních a klinických zpráv o léčivých rostlinách („bylinách“) je Pharmacists Letter/Prescribers Letter Natural Medicines Comprehensive Database. Na tomto místě je třeba poznamenat, že určité chemicky čisté látky zařazené do kategorie DS se těší významnému farmakologickému zájmu (např. glukosamin, melatonin, koenzym Q<sub>10</sub>).

1. Základní regulační a výkonné prvky pro zajištění bezpečnosti doplňků stravy v Evropské unii (EU) zmiňuje ve svém článku Petroczi et al. (11). Autoři přezkoumali literaturu týkající se hlášení přítomnosti kontaminantů v DS a doplnili tyto poznatky o oznámení nahlášená v EU prostřednictvím dozoru nad dovozem a trhem DS do Systému rychlé výměny informací pro potraviny a krmiva (Rapid Alert System for Food and Feed, RASFF). Většina hlášení do tohoto systému se týkala problému nedostatečné kontroly kvality. Hlášení do RASFF má stále vzrůstající tendenci. Finsko a Itálie vedou v detekci kvality DS, a to především při hlášení nedovolených látek a nečistot v DS užívaných ke snížení tělesné hmotnosti a ke zvýšení sexuální potence. U doplňků, které jsou regulovány jako potravina a nikoliv jako léčivý přípravek, vyvstává velký problém, neboť na jejich trhu a distribuci se významnou částí podílí internet (chybí zde tudíž rutinní celní kontrola a dozor). Proto zajišťování a zákonné prosazování bezpečnosti těchto DS je velmi náročným úkolem.

2. Dietní doplňky – vitaminy, minerály, kofaktory, bylinné doplňky, aminokyseliny – nejsou v USA považovány za volně prodejné (tj. OTC) léčiva, ale spíše za doplňky stravy. V roce 1994 kongres Spojených států ovlivněný vzrůstajícím konzumním způsobem života rovněž jakož i úsilím silné

manufakturní lobby zajistil zákonem výuku a zdravotní výchovu v oblasti dietních doplňků (Dietary Supplement and Health Education Act, DSHEA). Později bylo uvedeno, že se jedná o zavádějící zákon, který brání dostatečnému dohledu Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) nad těmito látkami (10). Kromě toho se DS řídí předpisy Aktuálně platné správné výrobní praxe (Current Good Manufacturing Practice, CGMP) při výrobě a balení tzv. Holding Human Food. Ačkoliv tato nařízení spravuje FDA, dle údajů Denney a Tsourounis (10) jsou předpisy CGMP často nedostačující pro zajištění odpovídající čistoty a síly produktu jakož i dalších proměnných DS, jakými jsou např. přesná identifikace výrobku i vhodnost botanické sklizně.

### PŘÍKLADY HLÁŠENÝCH INTERAKCÍ A KONTRAINDIKACÍ MEZI ROSTLINNÝMI DOPLŇKY STRAVY A KONVENČNÍMI LÉČIVYMI PŘÍPRAVKY DOPLNĚNÉ O DVĚ KAZUISTIKY

V mnoha vědeckých článcích (2–6) byla v posledních letech věnována pozornost problematice interakcí mezi běžnými, tedy konvenčními, léčivy a rostlinnými či jinými „přírodními“ doplňky. Díky řadě průzkumů se ukazuje, že se velká část populace snaží využívat „přírodní“ léčby nejen k prevenci nejruznějších nemocí a zdravotních obtíží, ale také u stavů snižujících celkovou pohodu („well-being“). Přehled možných mechanismů interakcí mezi léčivy a rostlinnými DS popisuje přehledný článek z roku 2012 (12). Většina expertů souhlasí s tím, že význam takových interakcí je značný. Přes tuto shodu i přes značné množství doložených poškození zdraví způsobených takovými interakcemi jsou naše současné znalosti stále ještě nedostatečné, a to ze dvou hlavních důvodů: sektor produkuje DS tvrdí, že má příliš málo financí na sponzorování drahého výzkumu, a pro změnu farmaceutický průmysl toto téma úplně ignoruje.

Vzhledem k tomu, že ve většině zemí je spotřeba DS málo regulována, můžeme v současné době očekávat velký nárůst nenahlášených nežádoucích účinků vzniklých v důsledku interakcí. Tato situace se jeví mnohem komplexněji, vezme-li v potaz postoje často méně než dobře informovaného zdravotnického personálu. Jelikož DS nejsou předepisovány na recept, zdá se, že mnoho lékařů nemá ani zájem o problematiku interakcí léčivo-DS. Ve většině případů typická anamnéza pacientů neobsahuje žádné otázky týkající se samoléčby pomocí přípravků tohoto typu. Proto pacienti zůstávají příliš často bez rady lékaře, když jsou v pokušení zkusit ten či onen „lék“. Realita je taková, že se pacienti spíše spoléhají na radu přátel či si najdou vhodný materiál na internetu. Právě takto získané, zejména propagační, informace jsou obvykle nespolehlivé. Přesto mnozí spotřebitelé přijali pozitivně za své využití rostlinných a další doplňků jako „přírodního/přirozeného“ přístupu v péči o jejich zdraví. Opravdu politováníhodná nedorozumění týkající se bezpečnosti a účinnosti látek jsou běžná – látky označované jako „přírodní“ nemusí vždy zaručovat bezpečnost přípravku. Tyto přípravky mohou být znehodnoceny, falešně označeny nebo dokonce kontaminovány, a to buď úmyslně, nebo neúmyslně různými způsoby. Zřídka kdy jsou prováděny chemické analýzy na složky tvořící součást produktu, což vede k nejistotě o tom, zda zjevný nežádoucí efekt způsobila primárně celá rostlina nebo kontaminující příměs.

#### KAZUISTIKA 1

Cílem této kazuistiky je uvést případ hepatotoxicity vyvolané imatinibem po současném požití ženšenu u pacienta s chronickou myeloidní leukémií (CML) (13).

Muž ve věku 26 let s CML, užívající imatinib 400 mg denně po dobu 7 let neměl žádné komplikace léčby, ale stěžoval si na bolest v pravém epigastriu. Výsledky laboratorních testů: alaninaminotransferáza (ALT) 17,8  $\mu\text{mol/l}$ , aspartátaminotransferáza (AST) 8,02  $\mu\text{mol/l}$ , alkalická fosfatáza (ALP) 2,1  $\mu\text{mol/l}$ , celkový bilirubin 24  $\mu\text{mol/l}$ , albumin 40 g/l a Quickův čas – mezinárodně normalizovaný poměr (INR) 1,08. Byla provedena jaterní biopsie, pomocí níž byla prokázána akutní lobulární hepatitida naznačující lékovou etiologii, a stanovena diagnóza hepatotoxicity indukované imatinibem. Jediná úprava životního stylu pacienta před stanovením diagnózy hepatotoxicity spočívala v denním užívání energetické nápoje s obsahem ženšenu pravého (*Panax ginseng*) poslední 3 měsíce. V další terapii byla aplikace jak imatinibu, tak i ženšenu přerušena a pacient byl po krátkou dobu léčen jen kortikosteroidy. Terapie imatinibem byla později opět obnovena v téže dávce a nedošlo již k žádnému zvýšení hladin jaterních enzymů.

**Komentář:** Hepatotoxicita spojená s imatinibem se obvykle vyskytuje v průběhu prvních 1–2 let od začátku terapie, s mediánem výskytu jaterního poškození 100 dní. O ženšenu jako rostlině není známo, že by byla hepatotoxická. Je však prokázáno, že ženšen inhibuje CYP3A4, hlavní enzym podílející se na biotransformaci imatinibu. Pozdní hepatotoxicita objevená u tohoto pacienta byla výsledkem interakce mezi ženšenem a imatinibem přes izoformu cytochromu P450 – CYP3A4. Tato kazuistika tak upozorňuje na důležitost nepřetržitého monitorování jaterních funkcí, a to dokonce i po 7 letech terapie imatinibem. Navíc z výše uvedeného vyplývá, že včasná konzultace pacienta s lékařem či lékárníkem o užívání rostlinných nebo dalších DS by byla vhodnou prevencí před touto interakcí (13).

#### KAZUISTIKA 2

Muž, 65 let, s anamnézou ischemické choroby srdeční (ICHS), vysokou hladinou cholesterolu, diabetem 2. typu a hypertenzí se obrátil na lékaře s otázkou týkající se používání DS. Pacient byl v dobrém klinickém stavu, pravidelně cvičil, dodržoval nízkotučnou dietu s nízkým obsahem soli. Většina nedávných laboratorních hodnot ukázala, že jeho cholesterol ve frakci lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) je stále mírně zvýšený nad normu, a to v hodnotách 3,5 mmol/l (hranice 2,9 mmol/l) a jeho glykovaný hemoglobin HbA<sub>1c</sub> byl 6%, což značí dobrou kompenzaci diabetu. Jeho krevní tlak byl také v normě. Užíval následující léky: simvastatin, metformin, benazepril a kyselina acetylsalicylovou. Kromě toho pravidelně užíval DS – komplex vitamínu B a koenzym Q<sub>10</sub>. Dotázal se svého lékaře, může-li si také vzít DS s obsahem česneku, jež by mu měl pomoci snížit jeho LDL cholesterol pod hranici 2,9 mmol/l. Jaké jsou dva důvody, proč by mohl užívat DS obsahující koenzym Q<sub>10</sub>? Existují nějaké DS, které by mohly zvýšit riziko krvácení, pokud jsou přijímány společně s kyselinou acetylsalicylovou? (10).

**Komentář:** Ve skutečnosti se neprokázalo, že by česnek (*Allium sativum*) významně snižoval LDL cholesterol. Naopak bylo prokázáno, že česnek sice mírně zato významně snižuje celkový cholesterol, ale pouze v případě, kdy nebyla kontrolována strava, tedy pacient mohl sníst vše dle své chuti a nedržel nízkocholesterolovou dietu. Existují

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

poze omezené důkazy, které naznačují, že česnek může snížit velikost aterosklerotických plátů u pacientů s ICHS. Pro mírný antihypertenzivní efekt je vhodné zároveň monitorovat krevní tlak po dobu 2 týdnů od začátku užívání DS s česnekem, má-li pacient současně předepsané léky na hypertenzi. Navíc allylsulfid obsažený v česneku inhibuje jaterní cytochrom CYP2E1, což může být zdrojem dalších potencionálních lékových interakcí. Tento pacient pravděpodobně užívá koenzym  $Q_{10}$  kvůli ICHS nebo hypertenzi nebo proto, že bere simvastatin. Současná literatura však nepodporuje fakt, že by koenzym  $Q_{10}$  snižoval riziko rozvoje myopatie v důsledku terapie statiny. Údaje podporující výhody užívání koenzymu  $Q_{10}$  u pacientů s ICHS jsou předběžné a limitované jen na studie, jež byly provedeny na lidech, kteří již srdeční infarkt prodělali (v sekundární prevenci). Některé rostlinné DS (např. česnek, *Ginkgo biloba* a ženšen) mají antiagregační účinky, které by mohly být zesíleny současným podáním kyseliny acetylsalicylové. Užívá-li pacient také warfarin, pak by se mohly objevit dodatečné interakce jednak s koenzymem  $Q_{10}$  (podobná struktura s vitamínem K) a melatoninem (*in vitro* snížený protrombinový čas) vedoucí ke snížení účinku warfarinu, nebo s glukosaminem (zvýšený INR) vedoucí naopak ke zvýšení účinku warfarinu.

### NĚKTERÉ MECHANISMY INTERAKCÍ MEZI DOPLŇKY STRAVY A KONVENČNÍMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY

Mechanismů vzniku interakcí mezi rostlinnými DS a protinádorovými léčivými je mnoho a byly přehledně zpracovány ve zprávě autorů Yang et al. (14). Svědčí o tom velké množství rostlinných produktů (např. česnek, jmelí, houba lingzhi, kozinec neboli rod rostlin z čeledi *Fabaceae*, bylinný čaj Essiac obsahující list štovíku menšího, kůru jilmu červeného, kořen lopuchu většího a reвенě lékařské), které jsou užívány pacienty s rakovinou. I když u některých rostlinných preparátů byly prokázány potenciálně příznivé účinky na vývoj rakoviny i zmírnění toxicity vyvolané chemoterapií, neexistuje žádný nebo jen slabý vědecký základ pro klinické použití těchto přípravků v onkologické léčbě, jelikož téměř žádný z těchto rostlinných přípravků nebyl testován v rozsáhlých klinických studiích. Na druhé straně se však zvyšuje počet zpráv o interakcích mezi rostlinnými preparáty a protinádorovými léčivými přípravky, které se tak stávají bezpečnostním problémem. Například v klinické studii s onkologickými pacienty bylo potvrzeno, že při podávání třezalky po dobu 18 dnů v dávce 900 mg/den perorálně se snížila plazmatická hladina aktivního metabolitu irinotekanu, SN-38, o 42 %. U zdravých jedinců dvoutýdenní podávání třezalky tečkované v dávce 900 mg/den statisticky významně snížilo biologickou dostupnost imatinibu o 32 %. U žen ve stadiu pokročilé rakoviny prsu společná aplikace DS s obsahem česneku snížila celkovou clearance docetaxolu o 23,1–35,1 % (14).

V případech systémově užívaných léků (většina protinádorových léčiv se biotransformuje ve fázi I nebo II buněčného metabolismu) jsou substráty P-glykoproteinu, proteinu dávaného do souvislosti s rezistencí nádoru prsu, proteinů zodpovědných za mnohočetnou rezistenci (multidrug resistance proteins) a/nebo jinými transportéry. Indukce a inhibice těchto enzymů a transportérů jsou považovány za velmi důležité mechanismy vzniku lékových interakcí mezi rostlinnými DS a protinádorovými léčivými. Tyto mechanismy vyžadují další pečlivé studium s cílem odhalit potencionálně

nebezpečné interakce u pacientů užívajících současně DS a cytostatika. Například vysoká incidence hepatotoxicity zjištěná při velmi důležitém pozorování zaměřeném na užívání rostlinných produktů může být vysoce variabilní v širokém spektru interakcí, což se projevuje od mírné hepatitidy až k akutnímu jaternímu selhání, jak bylo nedávno publikováno Bunchorntavakulem et al. (1).

Jako DS s mnoha pozitivními účinky na zdraví se často užívá přírodní polyfenol resveratrol. Jeho blahodárná účinnost byla rozsáhle literárně zdokumentována (15) a potvrzena v několika tisících zprávách (přes databázi Web of Science), a to jak v experimentech *in vitro*, tak *in vivo*. Nedávné *in vivo* studie i klinická hodnocení však poukázaly na možné interakce mezi resveratrolem a konvenčními léčivými přípravky, zesílené především u lékových forem obsahující vysoké dávky resveratrolu. Přibývá zpráv o známých *in vitro* a *in vivo* účincích resveratrolu na různé izoformy cytochromu P-450 (CYP). Resveratrol může vyvolat interakce s různými CYP zvláště tehdy, je-li podáván ve vysokých dávkách. Kromě systémové inhibice CYP je nutné vzít v úvahu také interakce vznikající ve střevech. Mnoho DS může potenciálně způsobovat snížení metabolismu prvního průchodu (tzv. „first-pass effect“), jehož výsledkem je pak zvýšená systémová expozice vůči určitým společně aplikovaným substrátům CYP. Proto se pacienti konzumující vysoké dávky těchto DS společně s běžně užívanými konvenčními léčivými přípravky nacházejí v riziku výskytu klinicky relevantních lékových interakcí (5, 16–19).

### ZÁVĚR

Po staletí byly rostliny zdroji léčivých látek. Čisté aktivní složky izolované z rostlin, u kterých byla zjištěna farmakologická aktivita, se staly základem pro vývoj moderních léčiv. Situace s rostlinnými DS je odlišná v případech, kdy sušená bylina nebo směs rostlin obsahuje kromě jedné či více zdravě prospěšných aktivních látek ještě další substance, které mohou vyvolávat interakce s konvenčními léčivými přípravky v medicíně nebo per se toxické účinky. Mezi několik základních požadavků pro bezpečné použití DS patří: lepší kontrola kvality, compliance pacienta a veřejné povědomí. Ještě důležitější je, aby profesionální zdravotníci pracovníci vždy uvažovali o možných interakcích mezi rostlinnými preparáty, které si pacient kupuje sám, a předepisovanými léčivými. Neméně důležité je uvědomit si skutečnost, že DS působí na různých stupních farmakokinetiky, především na úrovni absorpce a metabolismu léčiv. Samozřejmě, že každá interakce je látkově specifická, tj. závislá na typu a množství použitého rostlinného DS a interagujícího léčiva stejně jako i na délce jejich užívání.

### Zkratky

CGMP	Aktuálně platná správná výrobní praxe (Current Good Manufacturing Practice)
CML	chronická myeloidní leukémie
CYP	cytochrom P-450
DS	doplňěk/doplňky stravy
EU	Evropská unie
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
ICH5	ischemická choroba srdeční
INR	mezinárodně normalizovaný poměr (international normalized ratio)
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoproteins)

OTC volně prodejné léčivé přípravky (over-the-counter)  
RASFF Systém rychlé výměny informací pro potraviny  
a krmiva (Rapid Alert System for Food and Feed)

Tato práce vznikla za podpory institucionálního programu PRVOUK P-25/LF1/2.

## Literatura

- Bunchorntavakul C, Reddy KR.** Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 3–17.
- Tsai H-H, Lin H-W, Pickard AS, Mahady GB.** Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1056–1078.
- Mohamed MEF, Fry RF.** Inhibitory effects of commonly used herbal extracts on UDP-glucuronosyltransferase 1A4, 1A6, and 1A9 enzyme activities. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 1522–1528.
- Izzo AA.** Interactions between herbs and conventional drugs: Overview of the clinical data. *Med Princ Pract* 2012; 21: 404–428.
- Berginc K, Kristl A.** The effect of garlic supplements and phytochemicals on the ADMET properties of drugs. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol* 2012; 8: 295–310.
- Mclay JS, Stewart D, George J, et al.** Complementary and alternative medicines use by Scottish women with breast cancer. What, why and the potential for drug interactions? *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 811–819.
- Lockwood GB.** The quality of commercially available nutraceutical supplements and food sources. *J Pharm Pharmacol* 2011; 63: 3–10.
- Manheimer E, Wieland S, Kimbrough E, et al.** Evidence from the Cochrane collaboration for traditional chinese medicine therapies. *J Altern Complem Med* 2009; 15: 1001–1014.
- Flower A, Wittb C, Liuc JP, et al.** Guidelines for randomised controlled trials investigating Chinese herbal medicine. *J Ethnopharmacol* 2012; 140: 550–554.

- Dennehy CE, Tsourounis C.** Dietary supplements and herbal medication. In: Katzung BG (ed.). *Basic and clinical pharmacology*, 12<sup>th</sup> edition, a LANGE medical book. USA: The McGraw-Hill Companies 2012; 1125–1137.
- Petroczi A, Taylor G, Naughton DP.** Mission impossible? Regulatory and enforcement issues to ensure safety of dietary supplements. *Food Chem Toxicol* 2011; 49: 393–402.
- Fasinu PS, Bouic PJ, Rosenkranz B.** An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions. *Front Pharmacol* 2012; 69: 1–19.
- Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E.** Imatinib and Panax ginseng: A potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 926–928.
- Yang AK, He SM, Liu L, et al.** Herbal Interactions with Anticancer Drugs: Mechanistic and Clinical Considerations. *Curr Med Chem* 2010; 17: 1635–1678.
- Farghali H, Kutinová Canová N, Lekić N.** Resveratrol and related compounds as antioxidants with an allosteric mechanism of action in epigenetic drug targets. *Physiol Res* 2013; 62: 1–13.
- Detampel P, Beck M, Krahenbuhl S, Huwyler J.** Drug interaction potential of resveratrol. *Drug Metabol Rev* 2012; 44: 253–265.
- Yang CS, Pan E.** The effects of green tea polyphenols on drug metabolism. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol* 2012; 8: 677–689.
- Gurley BJ.** Pharmacokinetic herb-drug interactions (Part 1): Origins, mechanisms, and the impact of botanical dietary supplements. *Planta Med* 2012; 78: 1478–1489.
- Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z.** Pharmacokinetic herb-drug interactions (Part 2): Drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med* 2012; 78: 1490–1514.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Hassan Farghali, DrSc.**  
Farmakologický ústav 1. LF UK  
Albertov 4, 128 00 Praha 2  
e-mail: hfarg@lf1.cuni.cz

## PLÁNOVANÉ AKCE SLOŽEK ČLS JEP

### DUBEN 2014

23. dubna – Praha

**Strategie ke zlepšení využití mateřského mléka a podpora kojení u nedonošených novorozenců**

Pořadatel: Česká neonatologická společnost ČLS JEP

23. dubna – Praha

**KOST – přínosy, rizika a specifika léčby osteoporózy**

Pořadatel: Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

24. dubna – Praha

**12. Jandův myoskeletální den**

Pořadatel: Společnost pro myoskeletální medicínu ČLS JEP

30. dubna – Praha

**Novinky v geriatrii**

Pořadatel: Česká gerontologická a geriatrická společnost ČLS JEP

### KVĚTEN 2014

5. až 16. května – Nové Město na Moravě

**XVI. setkání českých a slovenských chirurgů na Moravě**

16. a 17. května – Litomyšl

**13. setkání lékařů ČR a SR – Alergeny a alergie**

Pořadatel: ÚKIA FN HK, Alergologie FN Brno, Česká pneumologická a ftizeologická společnost, Česká pediatriká společnost, Slovenská společnost alergologie a klinické imunologie,

Slovenská pneumologická a ftizeologická společnost, Spolek lékařů ČLS JEP Litomyšl

16. až 17. května – Lázně Bělohrad

**Futurum Ophthalmologicum 2014**

Pořadatel: Česká oftalmologická společnost a Oční klinika FN HK

19. až 20. května – Praha

**XXI. pražské chirurgické dny 2014 (Jiráskovy dny)**

Pozvánky, programy apod. na: [http://www.cls.cz/kongresy-mimo-lekarsky-dum?from=3&fr\\_place=2&search=ewhere=](http://www.cls.cz/kongresy-mimo-lekarsky-dum?from=3&fr_place=2&search=ewhere=)

# Cirkulující nádorové buňky a prognóza karcinomu prostaty

<sup>1</sup>Otakar Čapoun, <sup>1</sup>Viktor Soukup, <sup>2</sup>Veronika Mikulová, <sup>2</sup>Markéta Jančíková, <sup>3</sup>Hana Honová, <sup>4</sup>Katarína Kološtová, <sup>2</sup>Tomáš Zima, <sup>1</sup>Tomáš Hanuš

<sup>1</sup>Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a VFN, Urologická klinika

<sup>2</sup>Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a VFN, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, Laboratoř klinické imunologie a alergologie,

<sup>3</sup>Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a VFN, Onkologická klinika

<sup>4</sup>Univerzita Karlova v Praze 3. lékařská fakulta, Oddělení nádorové biologie

Čas. Lék. čes. 2014; 153: 72–77

## SOUHRN

Karcinom prostaty (KP) je nejčastější nádorové onemocnění u mužů. Prognóza pacientů s metastatickým onemocněním je nepříznivá, ačkoliv v tomto stadiu existují velké rozdíly v kvalitě života a době přežívání. Definice prognózy je nezbytná pro volbu léčebného postupu, který respektuje individuální riziko progresu onemocnění. Mezi základní prognostické parametry u metastatického onemocnění patří Gleasonovo skóre nádoru, hladina prostatického specifického antigenu (PSA), výkonostní stav a další laboratorní markery. V posledních letech se v predikci odpovědi na protinádorovou léčbu uplatňuje detekce cirkulujících nádorových buněk (CTC), které jsou nezbytnou součástí metastatického procesu. Stanovení CTC využívá znalostí nádorové specifických antigenů na povrchu buněk. Jednotlivé metody stanovují CTC s různou citlivostí a zatím nejsou využitel-

né u lokalizovaného stadia KP. Pouze metoda imunomagnetické separace a semiautomatické vizualizace (CellSearch™) byla validována a schválena FDA pro použití v diagnostice a léčbě metastatického KP. Stanovení počtu CTC přímo koreluje s prognózou pacientů s kastrací rezistentním KP a je dynamičtějším markerem celkového přežití než hladina PSA. Změna v hodnotách CTC v průběhu léčby také výrazně zpřesňuje odhad rizika úmrtí. Nové postupy kultivace a genového profilování CTC mohou přispět k individualizaci léčby podobně jako u karcinomu prsu. Autoři předkládají přehledné informace o teorii, metodách detekce a klinickém využití CTC u kastrací rezistentního KP.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**karcinom prostaty – cirkulující nádorové buňky – prognostické parametry – biomarker**

## SUMMARY

**Čapoun O, Soukup V, Mikulová V, Jančíková M, Honová H, Kološtová K, Zima T, Hanuš T. Circulating tumor cells and prostate cancer prognosis**

Prostate cancer (PC) is the most common malignant disease in men. Prognosis of patients with metastatic PC is generally unfavourable; however there are significant differences in survival at this stage of the disease. The definition of prognosis is essential for the selection of therapy, respecting an individual risk. In recent years, the association between circulating tumor cells (CTC) detection and response to PC treatment has been widely investigated. Detection of CTC is based on a metastatic process theory and uses well-known tumor-specific antigens on the cell surface. Individual methods assess CTC with different sensitivity and are not yet efficient at the localised PC stage. Only the

method of immunomagnetic separation and semi-automatic visualisation (CellSearch™) has been validated and approved for the use in the PC management. Assessment of the CTC count directly correlates with the prognosis of patients with castration-resistant PC. Change in the CTC count during the therapy also considerably improves risk estimation and represents a marker of overall survival. New methods of CTC cultivation and gene profiling may contribute to individualisation of the treatment similarly to breast cancer. The authors present a review article about theory, methods of detection and clinical use of CTC in castration-resistant PC.

## KEYWORDS

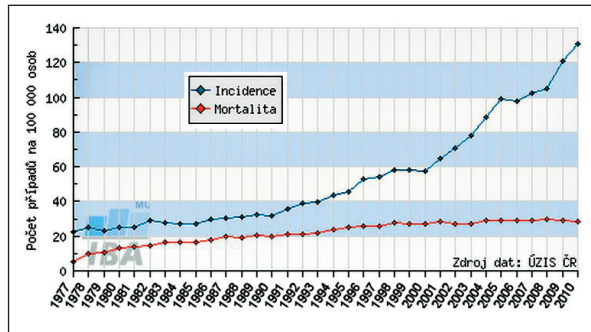
**prostate cancer – circulating tumor cells – prognostic parameters – biomarker**

## ÚVOD

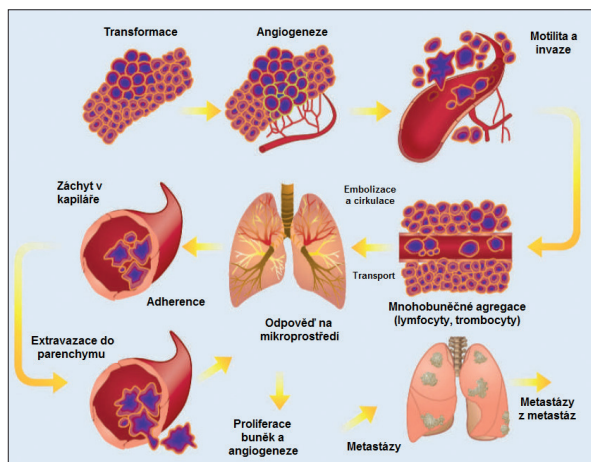
Karcinom prostaty (KP) je nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů a po karcinomu plic druhou nejčastější příčinou úmrtí z onkologických diagnóz (1). V rámci diagnostiky a sledování onemocnění se nejčastěji využívá stanovení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA), vyšetření per rektum a v indikovaných případech také zobrazovací metody (počítačová tomografie, magnetická rezonance a scintigrafie).

Podle dat z Národního onkologického registru dosáhla standardizovaná incidence KP v roce 2010 hodnoty 131/100 000 mužů, což představuje více než dvojnásobný nárůst za posledních 10 let. Zajímavý je fakt, že od počátku nového tisíciletí došlo k zastavení nárůstu mortality, která se nyní pohybuje kolem 28/100 000 mužů (obr. 1). Podle odhadů Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně bude v roce 2013 nově diagnostikováno s KP přibližně 8340 mužů, z toho více než 1000 (12,2 %) s primárně metastatickým postižením (2).





**Obr. 1** Vývoj incidence a mortality karcinomu prostaty v České republice (2)



**Obr. 2** Sekvenční proces vzniku nádorových metastáz. Metastatický proces probíhá v sekvenčních, propojených a selektivních úrovních s určitými stochastickými rysy. Výsledek každého kroku je ovlivněn interakcí buněčných populací a homeostatických faktorů. Každá úroveň procesu je potenciálně limitující pro rozvoj metastáz, protože nádorová buňka může nedokončením jednoho kroku zablokovat celý proces vzniku nového ložiska. Proto je vznik klinicky relevantních metastáz podmíněn přežitím a růstem vybraných subpopulací buněk v primárním tumoru (převzato se svolením z Talmadge et al. (7))

K posunu klinických stadií v posledních desetiletích došlo především na základě rozšíření PSA testování. Navzdory screeningu, rozvoji operačních metod a radioterapeutických protokolů dochází po radikální léčbě k relapsu onemocnění až u poloviny pacientů (3). Využití nových vyšetřovacích metod u KP sleduje několik cílů. V první řadě se jedná o zvýšení přesnosti PSA v předpovědi pozitivní biopsie prostaty. Další úroveň zahrnuje odhad patologické klasifikace po radikální prostatektomii (RP) a biochemického relapsu po radikální léčbě. Konečně nejvyšší zájem je věnován odhadu prognózy pacientů s primárně metastatickým KP nebo kastrací rezistentním KP (castration-resistant prostate cancer, CRPC). Jedním z nových biomarkerů, který je testován v řadě klinických studií, jsou cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells, CTC) v periferní krvi pacientů. Tento přehledový článek se věnuje teorii vzniku CTC, různým metodám detekce CTC a jejich klinickému využití.

## TEORIE CÍRKULUJÍCÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK

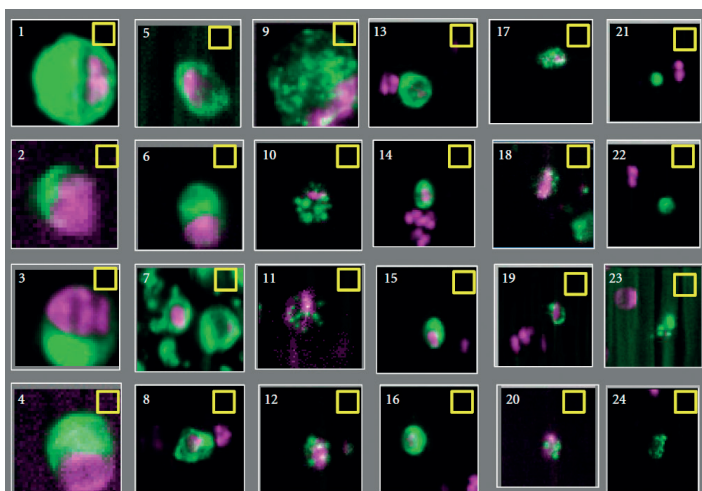
První dokumentovaná zmínka o nádorových buňkách v periferní krvi pochází z roku 1869, kdy australský lékař Thomas Ashworth vyslovil hypotézu, že buňky v krvi identické s buňkami primárního tumoru mohou souviset s metastatickým rozsevem u pacientů. Porovnal morfologii CTC u různých nádorů a uzavřel, že „pokud (CTC) pochází z existující nádorové masy, musely projít velkou částí oběhového systému, než dorazily do v. saphena zdravé končetiny“ (4). Patogeneze metastatického procesu zahrnuje několik kroků, které jsou ovlivněny jednak vlastnostmi nádorových buněk a jednak imunitní odpovědí organismu. V roce 1889 definoval anglický chirurg Stephen Paget interakci hostitel vs. nádorové buňky. Na základě pitevnických výsledků více než 700 žen s metastatickým karcinomem prsu zpochybnul původní Virchowovu teorii embolizace částí nádorů, která měla být odpovědná za vznik metastáz. U pacientek totiž byly ve vyšší míře infiltrovány orgány, které mají relativně slabší krevní zásobení (skelet, vaječníky), zatímco například postižení sleziny bylo velmi vzácné. Paget tak přichází s teorií „seed and soil“ a přirovnal proces metastazování k rozsevu semen rostlin, který také probíhá všemi směry, ale nová rostlina vyrostne pouze na příhodné půdě (5). V novém tisíciletí je tato teorie stále široce přijímána, ačkoliv termín „seed“ byl nahrazen progenitorovou nebo kmenovou buňkou a „soil“ je definováno jako stroma nebo orgánové mikroprostředí. V současnosti se uvažuje také o expresi tzv. „homing factors“ u CTC a v místě vzniku metastáz, které mohou předurčovat směrování CTC do jednotlivých metastatických lokací (6).

Po mnoha letech výzkumu je tak jisté, že proces metastazování je zahájen uvolněním subpopulace buněk primárního tumoru do krevního nebo lymfatického řečiště a migrací těchto buněk do tkání (obr. 2). Nádorové buňky podstupují změny známé jako epiteliálně mesenchymální transformace (EMT), umožňující přežití buněk blokováním apoptotického procesu a odpovědí na reakci imunitního systému (7). Koncept EMT vychází z *in vitro* studií, které zkoumaly embryonální vývoj, včetně změn fenotypu a chování buněk při invaginaci dovnitř embrya a tvorbě mesodermu. Pod vlivem různých růstových faktorů, cytokinů, proangiogenních a transkripčních látek dochází ke ztrátě vlastností epiteliálních buněk, tj. adhezivity a bazo-apikální polarizace. Na molekulární úrovni je nejdůležitějším krokem ztráta transmembránového glykoproteinu E-cadherinu. Současně buňka získává schopnost migrace přes bazální membránu a vstupu do krevního řečiště (8).

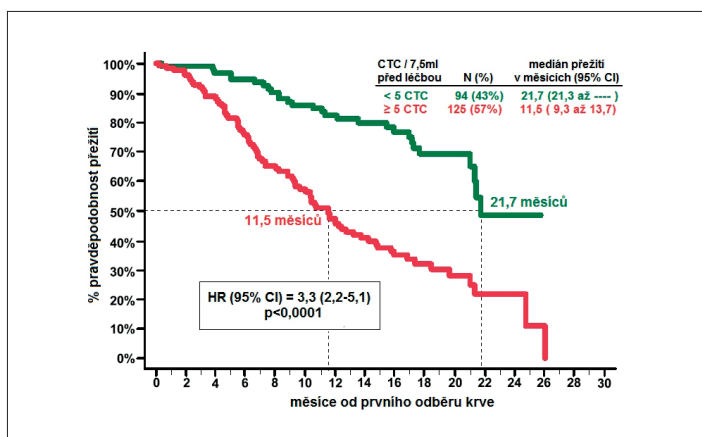
## METODY DETEKCE CÍRKULUJÍCÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK

Přítomnost CTC v periferní krvi je velmi vzácná, v současnosti se odhaduje v poměru jedna nádorová buňka na jednu miliardu dalších buněk s jádrem. Detekce CTC může být provedena několika různými metodami, které vždy začínají odběrem a zpracováním nesrážlivé periferní krve. Izolace CTC probíhá většinou pomocí imunomagnetické separace, která využívá vazby monoklonálních protilátek konjugovaných s ferromagnetickými částicemi na specifické antigeny na povrchu nádorových buněk. V magnetickém poli jsou tyto buňky poté odděleny od ostatních krevních elementů. Po této fázi se jednotlivé metody rozcházejí. Existuje velké množství různých postupů, které jsou shrnuty v tabulce 1. Největšího

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK



**Obr. 3** Zobrazení možných cirkulujících nádorových buněk pomocí semiautomatického systému CellTracks Analyzer II. Jasně pozitivní jsou č. 1–10 a 13–17, jasně negativní č. 20–24. U zbylých objektů nebyla při hodnocení šesti operátory absolutní shoda (převzato se svolením z Miller et al. (11))



**Obr. 4** Celkové přežití pacientů s CRPC příznivým/nepříznivým počtem CTC před zahájením léčby (převzato se svolením z deBono et al. (12))

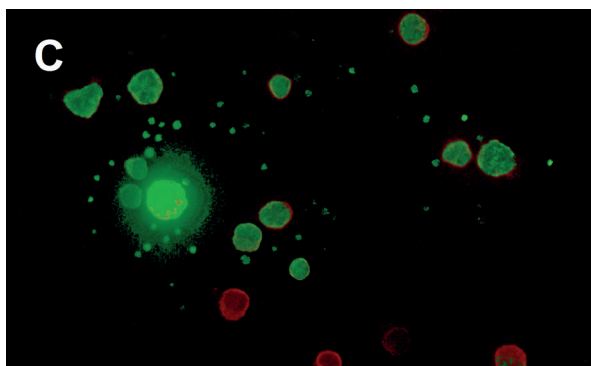
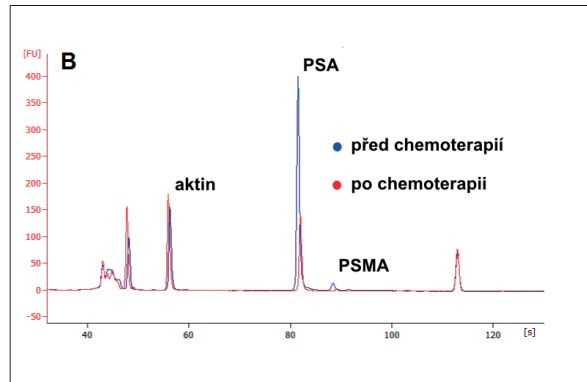
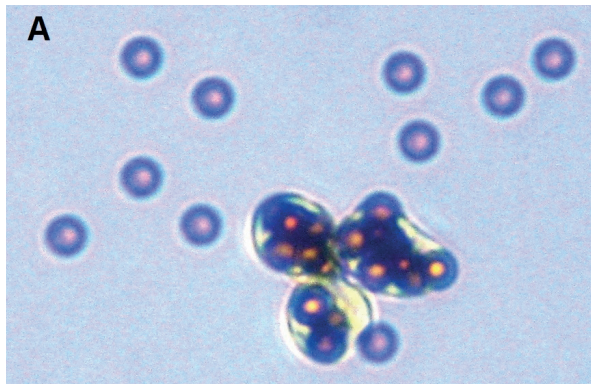
rozšíření doznala a povolení amerického úřadu Food and Drug Administration (FDA) získala metoda CellSearch™ společnosti Veridex LLC. Esej obohacuje CTC na základě vazby protilátky proti EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) konjugované k magnetické kuličce. Buňky jsou dále klasifikovány jako CTC pomocí barvení cytokeratinu (CK-6, 8 a 18), zobrazení jádra diamidinofenylindolem (DAPI) a vyloučení leukocytů (barvení CD45). Buňky jsou v magnetické kazetě rozvrstveny, aby nedocházelo k jejich překrývání. Automatický systém CellTracks Analyzer® poté provede sken kazety, identifikuje možné nádorové buňky a obrázky nabídnou laboratornímu technikovi (event. patologovi) ke konečné revizi na základě přísných morfologických kritérií. Výsledek je poskytnut jako počet CTC v 7,5 ml plné krve. Buňky u pacientů s CRPC detekované touto metodou mají řadu charakteristických znaků,

jedná se hlavně o expresi PSA, alfa-metylacyl-CoA racemázy (AMACR) a další specifické genomické abnormality, především nárůst kopií genů pro androgenní receptor, delecí PTEN a fúzi TMPRSS2. Úskalím metody je fakt, že buňky zobrazené v kazetě představují pouze asi 1–10 % všech CTC (9). CellSearch™ totiž nedokáže identifikovat buněčné fragmenty ani bezjaderné nebo nekrotické buňky. Některé CTC navíc neexprimují EpCAM molekulu, a nejsou tak vychytávány. Významným problémem může být chyba v hodnocení, neboť ve sporných případech je označení CTC závislé na úsudku operátora (obr. 3). V současnosti se nicméně jedná o nejčastěji používanou metodu, která se díky své relativní jednoduchosti a semiautomatickému postupu stala rutinní součástí řady klinických studií u pacientů s CRPC.

### KLINICKÉ VYUŽITÍ CÍRKULUJÍCÍCH NÁDOROVÝCH BUNĚK

Prognostické parametry pozitivní biopsie prostaty nebo výsledků radikální léčby byly v minulosti velmi dobře popsány a matematické modely jsou neustále zpřesňovány novými biomarkery nebo využitím zobrazovacích metod. V současnosti ale existuje velmi málo dat o prognóze pacientů s metastatickým nebo kastročně rezistentním KP. Mezi klasické parametry patří nepříznivé Gleasonovo skóre, vysoké hladiny PSA před zahájením léčby nebo rychlý čas zdvojení PSA (PSA doubling time). Patrně nejznámější nomogram připojuje ještě hladinu LDH, ALP a hemoglobinu, přítomnost viscerálních metastáz a špatný klinický stav pacientů. Na základě těchto dat je možné pacienty s CRPC rozdělit do několika rizikových skupin s velmi rozdílnou dobou celkového přežití (medián 8,8–22,8 měsíců) (10). Detekce CTC u pacientů s metastatickým nádorovým onemocněním může přispět ke zpřesnění jejich prognózy, nicméně klinické využití CTC je zatím pouze na teoretické úrovni.

Metoda CellSearch™ byla testována u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, karcinomem prostaty a u pacientek s karcinomem prsu ve třech multicentrických studiích, které byly publikovány souhrnně v roce 2010 (11). Na základě absolutního počtu CTC v 7,5 ml periferní krve jsou stanoveny dvě skupiny s rozdílnou prognózou (nepříznivá vs. příznivá). V případě CRPC a karcinomu prsu se za nepříznivý počet považuje pět a více CTC, u kolorektálního karcinomu se jedná o tři a více CTC. Vyšší počet CTC byl prokázán u pacientů s kostními a viscerálními metastázami proti samotnému uzlinovému postižení. Počet CTC před zahájením chemoterapie také jasně koreluje s prognózou pacientů (obr. 4). Celkem 231 pacientů s CRPC bylo hodnoceno před podáním chemoterapie a každý měsíc v průběhu léčby (12). U pacientů s pěti a více CTC byla střední doba přežití kratší než u pacientů s nižším počtem (11,5 vs. 21,7 měsíců). Počet CTC také dobře koreloval s prognózou ve všech následujících odběrech. Nejlepší prognózu pak měli pacienti s příznivou hodnotou CTC ve všech odběrech (přežití > 26 měsíců). Zajímavý je fakt, že změna z původně nepříznivého na příznivý počet CTC znamená prognózu prakticky srovnatelnou s předchozí skupinou (přežití



### Obr. 5 Detekce a kultivace cirkulujících nádorových buněk (16)

A – imuno-magnetická separace (AdnaTest Prostate Cancer Select), B – kvantifikace exprese tumor-asociovaných genů PSA, PSMA a EGFR kapilární elektroforézou (Adnatest Prostate Cancer Detect), C – imunofluorescenční barvení pancytokeratinem (zeleně) a anti-CD45 (červeně)  
 PSA – prostatický specifický antigen, PSMA – prostatický specifický membránový antigen, EGFR – epidermal growth factor receptor

21,3 měsíců). Předpokládá se, že monitorování CTC v průběhu nákladné a rizikové chemoterapie pomůže identifikovat ty pacienty, pro které nemá tato léčba žádný přínos. V současnosti se k monitoraci pacientů s CRPC využívá hlavně změna hladiny PSA, biochemická odpověď je definována jako pokles PSA nejméně o 30 % původní hodnoty (3). Autoři předchozí studie zhodnotili nejen prediktivní význam poklesu CTC, ale porovnali jej i s poklesem PSA. Výhodou CTC je schopnost jasně definovat prognózu již po prvním měsíci léčby, zatímco PSA je informativní až po 3 měsících. Praktické využití těchto výsledků je ale stále nejasné.

Hodnocení CTC bylo také využito v odhadu prognózy po radikální prostatektomii. V této oblasti bylo ale zatím provedeno velmi málo studií s nedostatečným počtem pacientů. Problém je také v detekci CTC metodou CellSearch™, protože pozitivní nález je zjištěn u relativně malého procenta pacientů (cca 20 % případů). V jedné studii navíc nebyl rozdíl v detekci CTC mezi skupinou s KP a kontrolní skupinou s negativní biopsií prostaty ( $p = 0,946$ ) a navíc nebyla prokázána korelace CTC s žádným klasickým prediktivním parametrem (13). Jako slibnější se jeví metoda RT-PCR, která dokáže detekovat transkripční produkty specifických genů v periferní krvi již od velmi malého množství. Touto metodou byla také prokázána korelace nálezů s patologickou klasifikací, Gleasonovým skóre, postižením lymfatických uzlin a pravděpodobně i s prognózou pacientů s biochemickým relapsem po radikálním výkonu (14, 15).

### VLASTNÍ KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

V roce 2011 jsme zahájili grantový projekt se zaměřením na detekci CTC a sledování exprese genů u CRPC jako součást individualizace systémové léčby. V rámci projektu testujeme

novou metodu detekce CTC Adnatest Prostate Cancer Select/Detect (Adnagen, Německo). Pro potřeby analýzy odebíráme 5 ml periferní krve, ze které jsou nádorové buňky izolovány pomocí imunomagnetické separace obdobně jako u metody CellSearch™ (obr. 5A). Výsledná frakce je poté lyzována a pomocí magnetických oligo(dT)25-partikulí je izolována mRNA nádorových buněk. Následně je syntetizována cDNA, která je použita jako matrice pro detekci CTC pomocí multiplex-PCR. Je hodnocena amplifikace tumor asociovaných genů (PSMA, PSA, EGFR) a kontrolního genu aktinu. Test na přítomnost CTC je pozitivní, je-li jasně detekován PCR fragment alespoň jednoho tumor asociovaného transkriptu v koncentraci vyšší než 0,30 ng/μl (obr. 5B). Část obohacené leukocytární a CTC frakce získaná gradientovou centrifugací je použita pro výzkum metody kultivace CTC v prostředí různých růstových faktorů (obr. 5C) (16). V rámci projektu probíhá také profilování genové exprese buněk primárního nádoru (z histologických preparátů) a detekovaných CTC. Kritéria pro zařazení do protokolu jsou kastační hladina testosteronu ( $< 1,75$  nmol/l), vzestup PSA třikrát za sebou s konečnou hladinou PSA  $> 2$  ng/ml, progresse PSA při vysazení antiandrogenů nebo při sekundární hormonální manipulaci a generalizace. U pacientů s CRPC před zahájením chemoterapie odebíráme žilní krev a stanovujeme hladinu transkriptů tumor specifických markerů CTC. Kontrolní odběr probíhá po 3.-4. cyklu chemoterapie.

Metoda Adnatest byla zatím ověřena v souborech pacientek s metastatickým karcinomem prsu, v současnosti se také testuje detekce CTC u pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem. U tohoto onemocnění je hodnocena amplifikace tumor asociovaných genů GA733-2 (EpCAM), karcinembryonálního antigenu (CEA) a EGFR. V jedné prospektivní studii českých autorů bylo zařazeno celkem 14 pacientů

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Tab. 1** Metody detekce cirkulujících nádorových buněk (upraveno podle Danila et al. (9) a Mikulová et al. (19))

Metoda	Technologie	Komentář
separace na základě konjugace protilátky s magnetickými kuličkami	CellSearch™	Buňky jsou definovány pomocí přísných morfologických kritérií na základě barvení cytokeratinu, jádra a vyloučení leukocytů. Jediná metoda s povolením FDA pro sledování pacientů s karcinomem prostaty, prsu a tlustého střeva.
	MagSweeper	výzkumná metoda vysoce účinné IMS
	Adnatest®	detekce CTC u karcinomu prsu, tlustého střeva a prostaty pomocí různých tumor asociovaných markerů
	Magnetic cell sorting	konjugace tumor specifických a krysích IgG protilátek s antigeny na povrchu CTC vazba superparamagnetických kuliček (anti-rat IgG) na imunokomplexy a promytí suspenze v magnetickém poli
mikropozice s konjugovanými protilátkami	separace pomocí EpCAM	Čipy s desítkami tisíc pozic pro vazbu protilátek a CTC využívají laminárního průtoku krve. „Herring-bone“ čipy narušují průtok pomocí zářezů na povrchu destičky a zvyšují počet zjištěných CTC.
	separace pomocí PSMA	izolace a obohacení EpCAM-negativních CTC
negativní selekce	RARE	Vyloučením erytrocytů a leukocytů jsou detekovány CTC, pokud jsou přítomny.
reverzní transkripce-PCR	profilování exprese specifických genů	detekce PSA mRNA v periferní krvi pacientů s karcinomem prostaty
izolace na základě velikosti buněk	filtrace pomocí membrány s mikropóry	izolace pomocí mikrofiltrace a hodnocení cytomorfológických známek nádorových buněk
metody zobrazení CTC	EPISPOT esej	detekce CTC na základě imunitní reakce s PSA secernujícími nádorovými buňkami
	FACS	multimarkerová buněčná analýza a izolace, následuje další molekulární profilování
	Mikroscanning	vysokorychlostní skenování detekující CTC pomocí fluorescenční mikroskopie
	Maintrac®	kvantitativní detekce CTC pomocí laserové skenovací cytometrie a obrazová analýza pomocí protilátky konjugované s fluorochromem.

EpCAM – epithelial cell adhesion molecule, FDA – Food and Drug Administration, PSA – prostatický specifický antigen, PSMA – prostatický specifický membránový antigen, CTC – cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells), RARE – RosetteSep-Applied Imaging Rare Event, mRNA – messenger ribonukleová kyselina, FACS – fluorescence-activated cell sorting, IMS – imunomagnetická separace

s jaterními metastázami indikovaných k chirurgickému řešení. Deset pacientů podstoupilo před výkonem chemoterapii. Odběr krve na CTC byl prováděn předoperačně, ve chvíli mobilizace jater během výkonu, těsně po výkonu a 2. a 7. pooperační den. Pouze u třech pacientů byly detekovány CTC, z toho u jednoho ve všech odběrech, u jednoho pouze v průběhu výkonu a u jednoho pouze předoperačně. Na tomto malém souboru autoři ukázali pouze ojedinělý záchyt CTC u pacientů s kolorektálním karcinomem, příčinou mohlo být podání chemoterapie před prvním odběrem u většiny případů nebo relativně malý rozsah onemocnění (17).

Zatím největší prospektivní multicentrická studie zaměřená na detekci CTC metodou AdnaTest u metastatického karcinomu prsu proběhla v Německu. Celkem 254 pacientek bylo zařazeno do protokolu DETECT, odběr periferní krve proběhl před zahájením jakékoliv léčby. V rámci této studie byl porovnán prognostický význam metod CellSearch™ a AdnaTest Breast Cancer Select/Detect. Tato metoda vyu-

žívá amplifikace genů HER2, MUC1 a GA733-2. Celkem 116, resp. 88 z 221 (50 %, resp. 40 %) vzorků bylo hodnoceno jako CTC pozitivní při stanovení metodou CellSearch™, resp. AdnaTest Breast Cancer. Pozitivita CTC při hodnocení metodou CellSearch™ byla nepříznivým nezávislým prediktorem celkového přežití (18,1 vs. 22,7;  $p < 0,001$ ). Metoda AdnaTest Breast Cancer neprokázala statisticky významnou prediktivní schopnost ve vztahu k celkovému přežití ( $p = 0,278$ ) (18).

Výhody této metody spočívají v rozpoznání jednotlivých tumor asociovaných markerů, a tím umožňují větší flexibilitu v konstrukci dalších testů pro detekci jiných nádorových buněk. Pomocí této metody je také možné detekovat kmenové buňky a markery EMT. Izolovaná mRNA může být dále použita pro stanovení profilu genové exprese CTC. Proces výběru CTC a následného stanovení tumor asociovaných genů může být prováděn odděleně. Metoda je relativně levná a není zatížena chybou v hodnocení, neboť výsledek je stanoven plně automatizovaným procesem. Mezi

nevýhody patří nemožnost určit absolutní počet nádorových buněk a problém eventuální falešné positivity při expresi markerů nenádorovými buňkami. Hodnocení koncentrace fragmentů genů přináší možná méně informací než zjištění absolutního počtu CTC. Bohužel nevíme, zda získaný signál pochází z několika málo buněk, které ale silně transkribují dané geny, či z mnoha buněk, které je transkribují slabě, nebo z kombinace obou možností (19).

## ZÁVĚR

Hodnocení prognózy u pacientů s KP je zcela zásadní pro správnou volbu diagnostických a léčebných postupů. Prognostické parametry lokalizovaného nádoru, pro který je první volbou radikální léčba, jsou dobře definovány, zatímco u pacientů s metastatickým onemocněním relevantní data chybí. Většina prognostických modelů u CRPC byla vytvořena na základě retrospektivních studií, které nereflektují rychlé změny ve výzkumu systémové léčby. Hodnocení CTC může pomoci určit prognózu pacientů s metastatickým KP během léčby rychleji než změny hladiny PSA nebo dalších biomarkerů. Předpokládá se, že CTC doplní PSA jako tzv. zástupný marker celkového nebo nádorově specifického přežití. Určení genového profilu CTC by mohlo přispět k další individualizaci léčby, včetně volby méně agresivních režimů u pacientů s nepříznivou prognózou.

## Zkratky

ALP	alkalická fosfatáza
AMACR	alfa-metylacyl-CoA racemáza
cDNA	komplementární deoxyribonukleová kyselina
CRPC	kastračně rezistentní karcinom prostaty (castration-resistant prostate cancer)
CTC	cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells)
DAPI	4',6-diamidino-2-fenylindol
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMT	epiteliálně mezenchymální transformace
EpCAM	epithelial cell adhesion molecule
FACS	fluorescence-activated cell sorting
FDA	Food and Drug Administration
IMS	imunomagnetická separace
KP	karcinom prostaty
LDH	laktátdehydrogenáza
mRNA	messenger ribonukleová kyselina
PSA	prostatický specifický antigen
PSMA	prostatický specifický membránový antigen
PTEN	phosphatase and tensin homolog
RARE	RosetteSep-Applied Imaging Rare Event
RP	radikální prostatektomie
RT-PCR	reverse transcription-polymerase chain reaction
TMPRSS2	transmembrane protease, serine 2

## Literatura

1. **Jemal A, Siegel R, Ward E, et al.** Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71–96.
2. **Mužik J, Dušek L, Babjuk M, Kubásek M, Fínek J, Petruželka L.** Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2013 [cit. 2013-05-11]. Dostupný z: <http://www.uroweb.cz>. ISSN 1804-6371. Verze 1.6d.

3. **Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al.** EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59(4): 572–583.

4. **Ashworth TR.** A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death, *The Medical Journal of Australia* 1869; 14: 146–147.

5. **Paget S.** The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 133: 571–573.

6. **Patel LR, Camacho DF, Shiozawa Y, et al.** Mechanisms of cancer cell metastasis to the bone: a multistep process. *Future Oncol* 2011; 7(11): 1285–1297.

7. **Talmadge JE, Fidler IJ.** AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res* 2010; 70(14): 5649–5669.

8. **Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA.** Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139(5): 871–890.

9. **Danila DC, Fleisher M, Scher HI.** Circulating tumor cells as biomarkers in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(12): 3903–3912.

10. **Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al.** Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1232–1237.

11. **Miller MC, Doyle GV, Terstappen LW.** Significance of Circulating Tumor Cells Detected by the CellSearch System in Patients with Metastatic Breast Colorectal and Prostate Cancer. *J Oncol* 2010; Article ID 617421.

12. **de Bono JS, Scher HI, Montgomery BR, et al.** Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(19): 6302–6309.

13. **Davis JW, Nakanishi H, Kumar VS, et al.** Circulating tumor cells in peripheral blood samples from patients with increased serum prostate specific antigen: initial results in early prostate cancer. *J Urol* 2008; 179(6): 2187–2191.

14. **Murray NP, Reyes E, Orellana N, et al.** Secondary Circulating Prostate Cells Predict Biochemical Failure in Prostate Cancer Patients after Radical Prostatectomy and without Evidence of Disease. *Scientific World Journal* 2013; 762064.

15. **Tombal B, Van Cangh PJ, Loric S, Gala JL.** Prognostic value of circulating prostate cells in patients with a rising PSA after radical prostatectomy. *Prostate* 2003; 56(3): 163–170.

16. **Mikulová V, Jančíková M, Čapoun O, et al.** Cirkulující nádorové buňky u pacientů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty jako součást individualizace systémové léčby. *Onkologie B* (2012): B34 (ročník 6.), 29. až 30. listopadu 2012.

17. **Pesta M, Fichtl J, Kulda V, et al.** Monitoring of circulating tumor cells in patients undergoing surgery for hepatic metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013; 33(5): 2239–2243.

18. **Müller V, Riethdorf S, Rack B, et al.** Prognostic impact of circulating tumor cells assessed with the CellSearch System™ and AdnaTest Breast™ in metastatic breast cancer patients: the DETECT study. *Breast Cancer Res* 2012; 14(4): R118.

19. **Mikulová V, Kološťová K, Zima T.** Methods for detection of circulating tumour cells and their clinical value in cancer patients. *Folia Biol (Praha)* 2011; 57(4): 151–161.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT/12205-5.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Otakar Čapoun, FEBU**  
Urologická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 8, 128 08 Praha 2  
e-mail: [otakar.capoun@seznam.cz](mailto:otakar.capoun@seznam.cz)

# Krevní destičky v patogenezi a léčbě solidních nádorů

Beatrix Bencsiková<sup>1,2</sup>, Kristína Greplová<sup>2\*</sup>, Kateřina Pilátová<sup>2,3</sup>, Zuzana Volejníková<sup>2</sup>, Dalibor Valík<sup>2,3</sup>, Giannoula Lakka Klement<sup>3,4</sup>, Lenka Zdražilová-Dubská<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup>Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup>Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>4</sup>Center of Cancer Systems Biology, Steward St. Elizabeth's Medical Center Pediatric Hematology Oncology, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

\* přispěly stejně

Čas. Léč. čes. 2014; 153: 78–85

## SOUHRN

**Bencsiková B, Greplová K, Pilátová K, Volejníková Z, Valík D, Klement GL, Zdražilová-Dubská L. Krevní destičky v patogenezi a léčbě solidních nádorů.** Nádorové buňky spouštějí agregaci krevních destiček. Agregace trombocytů zase přispívá k růstu nádoru a tvorbě metastáz. Na úrovni mikroprostředí tumoru regulují krevní destičky nádorový růst prostřednictvím různých mechanismů, jež souvisejí se stimulací angiogeneze, zánětu, koagulace a stabilizace cévní stěny. V krevním řečišti jsou nádorové buňky obalené trombocytami chráněny před mechanickými třecími silami a před imunitní obranou, což umožňuje tvorbu vzdálených metastáz. Krevní destičky také

napomáhají adhezi nádorových buněk a založení metastatického niche. Destičkové mikropartikelule obsahují růstové faktory přispívající k nádorové angiogenezi. Trombocyty však mohou selektivně uvolňovat také anti-angiogenní faktory a tento jev se uplatňuje například u maligních nádorů ve stadiu dormance. Terapeutická inhibice agregace krevních destiček přispívá k částečné prevenci vzniku určitých typů nádorů a může vést také k příznivějšímu průběhu onemocnění.

## KLÍČOVÁ SLOVA

**krevní destičky – nádory – angiogeneze – agregace destiček – inhibitory agregace destiček – nádorové mikroprostředí – aspirin – koagulace**

## SUMMARY

**Bencsiková B, Greplová K, Pilátová K, Volejníková Z, Valík D, Klement GL, Zdražilová-Dubská L. Platelets in the pathogenesis of solid tumors** Cancer cells trigger platelet aggregation. Reciprocally, platelet aggregation promotes tumor growth and metastasis. Within the tumor microenvironment, platelet regulates tumor growth via several mechanisms involving stimulation of angiogenesis, inflammation, coagulation, and stabilizing of vessel wall. In circulation, cancer cells coated by platelets can travel to metastatic site protected from intravascular shear forces and from immune surveillance. Finally, platelets facilitate adhesion of tumor cells and formation of the me-

tastatic niche. Platelet-derived microparticles contain growth factors contributing to tumor angiogenesis. On the other hand, platelets can selectively release anti-angiogenic factors in a process connected to tumor dormancy. Therapeutical inhibition of platelet aggregation prevents tumor development in certain tumor types and may contribute to better cancer outcome.

## KEYWORDS

**blood platelets – neoplasms – angiogenesis – platelet aggregation – platelet aggregation inhibitors – tumor microenvironment – aspirin – coagulation**

## ÚVOD

V posledních letech se potvrzuje úloha krevních destiček při progresi nádorových onemocnění (1). Již v šedesátých letech 19. století byla popsána agregace trombocytů navozená nádorovými buňkami, která je částečně odpovědná za protrombotické působení nádoru (2). Později bylo demonstrováno, že blokací tvorby agregátů destiček s nádorovými buňkami dojde k inhibici tvorby metastáz (3, 4) a že schopnost nádorových buněk aktivovat krevní destičky koreluje s metastatickým potenciálem nádorových buněk (5, 6).

Rozvoj poznatků o vztahu trombocytů a malignit je v posledních letech dán především faktem, že anti-angiogenní protinádorová terapie je často založená na inhibici VEGF a že destičky jsou hlavními transportéry VEGF; více než 80 % sérového VEGF se nachází v krevních destičkách (7, 8). Obecně se působení trombocytů považuje za pro-angiogenní a podporující růst a šíření nádoru. Nicméně destičky obsahují také anti-angiogenní faktory (9) a jejich funkční efekt na inhibici nádorové neovaskularizace byl popsán na myším modelu (10). Cílem této práce je podat přehled

o vztahu nádorových onemocnění a hyperkoagulace, mechanismech agregace trombocytů indukované nádorovými buňkami a úloze destiček v mikroprostředí nádoru s důrazem na nádorovou angiogenezi.

## NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ, TROMBOCYTY A HYPERKOAGULACE: KLINICKÁ POZOROVÁNÍ

Zvýšený výskyt tromboembolických příhod u pacientů s maligním onemocněním je v dnešní době všeobecně známý (11, 12). Protromboticky působí nejen protinádorová terapie, ale i nádor samotný a za jednu z příčin tromboembolie u onkologických pacientů je považována trombocytóza. Zvýšený počet krevních destiček u pacientů s malignitou byl popsán již v roce 1872 (13). Později byla trombocytóza popsána u karcinomu kolorekta, plic, prsu, žaludku, ledvin a u gynekologických malignit (ovarium, endometrium, cervix) jako negativní prognostický faktor (1, 14–20). Nádorové buňky a nádorové stroma (včetně krevních destiček) uvolňují řadu prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6) a růstových faktorů (GM-CSF, G-CSF, VEGF), které stimulují proliferaci a zrání megakaryocytů, a tím přispívají ke zvýšenému počtu trombocytů v cirkulaci (21–26). Po odstranění nádoru klesá hladina krevních destiček, což potvrzuje, že nádor sám produkuje látky stimuluji produkci destiček (1, 27). Prozánětlivé působení nádorového mikroprostředí vede ke zvýšení hladin reaktantů akutní fáze např. fibrinogenu (28), což dále usnadňuje vznik trombů. Na lokální úrovni nádoru přispívá zásadně k tromboembolii tzv. nádorem indukovaná agregace destiček (TCIPA, tumor cell-induced platelet aggregation) (3), které bude věnována následující kapitola. Protrombotické působení nádoru pak vede ke zvýšeným hladinám fibrin-degradačních produktů; např. u metastatického karcinomu prsu byla popsána asociace mezi zvýšenou hladinou D-dimerů, objemem nádoru a horší prognózou onemocnění (29) a byl popsán případ, kdy došetřování příčiny zvýšené hladiny D-dimerů u asymptomatické pacientky vedlo po vyloučení trombózy, zánětu, traumatu k detekci okultního kolorektálního karcinomu (30).

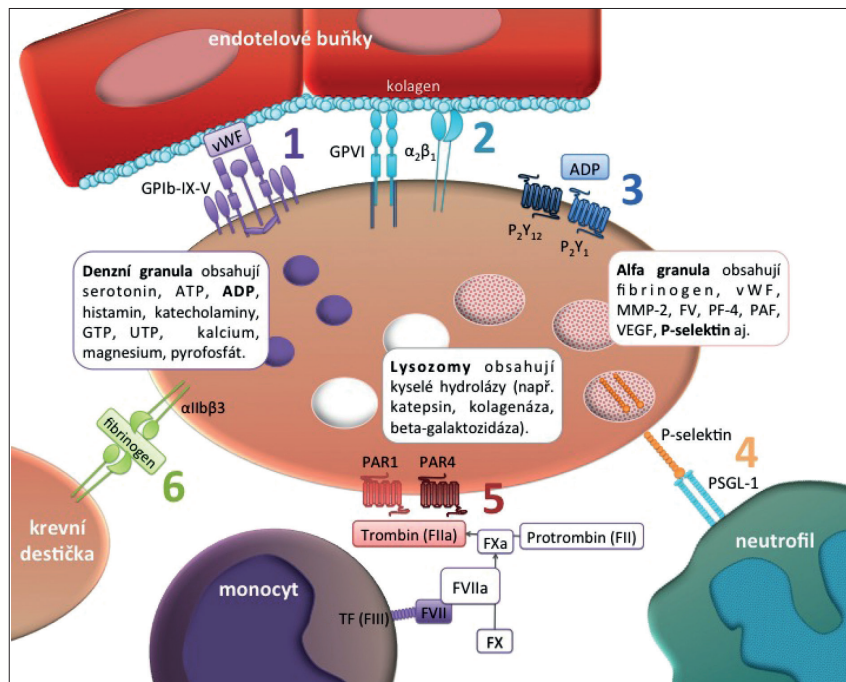
Pokusem na trombocytopenických myších s nádorem bylo odhaleno, že vlivem nedostatečného počtu krevních destiček dochází k poklesu proliferační aktivity nádorových buněk. Na tomto myším modelu byl také pozorován větší rozsah nekrózy nádoru v bezpro-

střední blízkosti místa krvácení v nádoru. Z toho vyplývá, že intratumorální krvácení je pro nádorové buňky nepříznivé a je potlačeno lokální degranulací destiček (31). Pozitivní vliv trombocytů na progresi nádoru byl prokázán působením acelulární frakce trombocytů na nádorové buněčné linie a na růst nádorů *in vivo*, kdy bylo potvrzeno, že růstové faktory uvolňované z krevních destiček podporují nádorovou angiogenezi, invazi nádoru a zhoršují prognózu. Bylo prokázáno, že VEGF je pro migraci buněk pankreatické nádorové buněčné linie důležitým, ale nikoliv jediným, faktorem (32).

## MECHANISMY NÁDREM INDUKOVANÉ AGREGACE TROMBOCYTŮ

Agregace trombocytů může být navozena řadou způsobů (obr. 1), z nichž se většina uplatňuje také v aktivaci krevních destiček navozené nádorovými buňkami:

**ADP** – adenosindifosfát. *In vitro* byla schopnost produkovat ADP vedoucí ke vzniku trombocytárních agregátů



**Obr. 1** Základní fyziologické funkce krevních destiček (33–35). 1. Vazba receptoru GPIIb-IX-V na von Willebrandův faktor (vWF) umožňuje adhezi krevních destiček na subendoteliální kolagenní fibrily a jejich rolování po endotelu. 2. Vazba receptorů GPIIb a  $\alpha_2\beta_1$  (GPIIb/IIIa) na kolagen vede k pevné adhezi, zastavení destičky na povrchu kolagenu a následné aktivaci trombocytů. Interakce se subendoteliem, tj. aktivace receptorů GPIIb-IX-V a GPIIb/IIIa způsobuje aktivaci trombocytů: vyhlíčí obsah denzích a  $\alpha$ -granul, aktivaci integrinů, zejména receptoru  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (GPIIb/IIIa). 3. Po vazbě ADP na receptory  $P_2Y_1$  nebo  $P_2Y_{12}$ , dochází k primární stimulaci agregace destiček a k aktivaci receptoru  $\alpha_{IIb}\beta_3$ . 4. P-selektin je skladován v  $\alpha$ -granulích krevních destiček. Po jejich aktivaci destičkovými agonisty (tj. trombin, ADP, kolagen) je vystaven na povrch destičky (membrane flipping), kde zprostředkovává adhezi leukocytů na krevní destičky a vazbu krevních destiček navzájem. Interakce P-selektinu s povrchovými molekulami nádorových buněk se uplatňuje v procesu metastazování. 5. Krevní destičky jsou aktivovány také prostřednictvím receptorů PAR-1 a PAR-4, jejichž ligandem je trombin. K přeměně protrombinu na trombin je nezbytný tkáňový faktor (TF, FIII). TF je glykoprotein přítomný na subendoteliálních buňkách, monocytu a makrofágu tkáňový faktor produkuje po jejich aktivaci. TF zahajuje koagulační kaskádu vazbou FVII, aktivovaný FVIIa katalyzuje aktivaci FX na FXa, který dále katalyzuje přeměnu protrombinu (FII) na trombin (FIIa). 6.  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (GPIIb/IIIa) receptor zprostředkovává agregaci krevních destiček vazbou fibrinogenu a vWF. Vazba jiných ligandů, jako je vitronectin a fibrinogen, agregaci moduluje.

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

popsána u buněčné linie MCF-7 (karcinom prsu) (36, 37), Caco-2 (kolorektální adenokarcinom) (38) a dalších (39).

**Trombin** - hraje v procesu hemostázy dvě zásadní role: 1. vede k přeměně solubilního fibrinogenu na vláknitý fibrin a 2. vazbou na receptory PAR-1 a PAR-4 na povrchu destiček stimuluje jejich aktivaci. Schopnost produkovat trombin a aktivovat agregaci trombocytů byla popsána u různých typů nádorových buněk *in vitro* (39, 40). Nádorové buňky dále přispívají ke vzniku trombinu produkcí proteinázy EC 3.4.22.26 (41, 42) zvané „cancer procoagulant“ - nádorový prokoagulant, která vede k přeměně faktoru X na FXa štěpící protrombin na trombin.

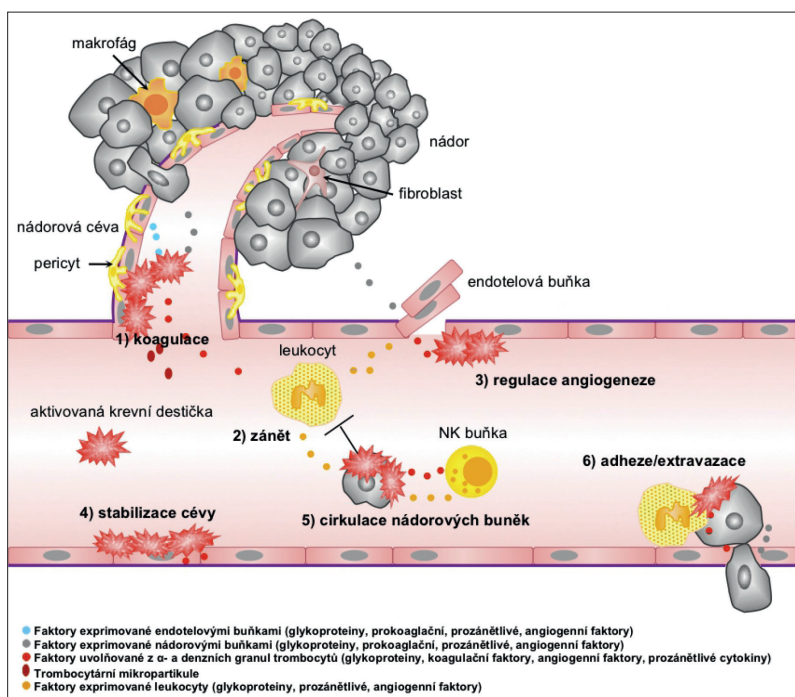
**Matrixové metaloproteinázy (MMPs)** - jsou proteolytické enzymy, jejichž hlavním cílem jsou složky extracelulární matrix (43). MMP-2 má schopnost stimulovat agregaci krevních destiček (44). Aktivace MMP-2 nádorovými buňkami vedoucí k TCIPA byla popsána *in vitro* u několika buněčných modelů (36, 45) a tento poznatek byl podpořen pozorováním zvýšené aktivity trombocytů závislé na MMP 2 u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty (46).

**Katepsin B.** Schopnost agregovat destičky prostřednictvím produkce proteináz katepsinu B a katepsinu B podobné (cathepsin B-like) byla popsána *in vitro* (47, 48).

**GPIIb/IIIa** (tj.  $\alpha$ Ib $\beta$ 3). Existuje interakce mezi nádorovými buňkami a trombocyty zprostředkovaná receptorem GPIIb/IIIa, jež vede k TCIPA (49) a přispívá k nádorové angiogenezi (50, 51).

**Tkáňový faktor (TF).** Zdrojem TF v nádorovém mikroprostředí jsou buňky stromatu, tj. fibroblasty, monocyt/makrofágy, buňky endotelu, ale také nádorové buňky (52-54). Velmi vysoká exprese TF u metastatických buněk v porovnání s primárním ložiskem u melanomu je pravděpodobně spojena s metastatickým potenciálem těchto buněk (55). Hladina TF u nádorových buněk negativně koreluje s prognózou onemocnění a pozitivně s hyperkoagulací (56-58). V experimentech vedla inhibice nebo snížená exprese tkáňového faktoru u nádorových buněk k redukci metastazování (55, 56, 59-61).

**P-selektin** je adhezní molekula, která má význam v angiogenezi založené na krevních destičkách. Je syntetizován a skladován v endotelových buňkách a  $\alpha$ -granulích destiček. Po vyloučení z aktivovaných endotelových buněk a destiček interaguje se svými ligandy, které jsou exprimovány nejen na bílých krvinkách, ale také na nádorových buňkách (62). Tato interakce umožňuje obalení nádorových buněk krevními destičkami, což usnadňuje jednak metastazování a také iniciuje koagulaci (63).



**Obr. 2** Jak krevní destičky přispívají k nádorovému růstu a angiogenezi. 1. Koagulace: stimul k aktivaci trombocytů přichází z endotelových buněk, ale i ze samotného nádoru nebo z buněk nádorového stromatu (exprese tkáňového faktoru, trombinu, ADP atd.). Po aktivaci trombocytů dochází ke změně jejich tvaru a k uvolnění mikroparticulí, obsahu  $\alpha$ - a denzních granúl a ke spuštění koagulační kaskády (35). 2. Zánět: chemokiny (IL-8, histamin atd.) uvolňované z trombocytů způsobují chemotaxi leukocytů a prekursorových buněk z kostní dřeně. Tyto buňky mohou také přispívat k progresi nádoru uvolňováním různých růstových a angiogenních faktorů (64, 65). 3. Angiogeneze: trombocyty se uplatňují také při regulaci angiogeneze uvolňováním pro- a anti-angiogenních faktorů (VEGF, bFGF, PF-4 atd.), ale také jejich aktivním „sbíráním“ z cirkulace (66, 110). 4. Stabilizace cévy: trombocyty stabilizují cévu a udržují mezibuněčné spoje uvolňováním faktorů, jako je EGF, SIP, ang-1 atd., aby zabránily krvácení v místě angiogeneze a zánětu (31). 5. Cirkulace nádorových buněk: naadherované trombocyty chrání nádorové buňky před rozpoznáním imunitním systémem a před cytotoxickým působením TNF- $\alpha$ , což umožňuje jejich migraci do vzdálenějších míst (122-124). 6. Adheze/extravazace: tvorba agregátů nádorových buněk s leukocyty a trombocyty usnadňuje jejich adhezi na endotelium a následnou extravazaci na nové místo. Trombocyty dále uvolňují faktory podporující proliferaci nádorových buněk a zvyšující permeabilitu cévy (např. VEGF) (106, 120).

### KREVNÍ DESTIČKY V NÁDOROVÉM MIKROPROSTŘEDÍ: ZÁNĚT, AKTIVACE ENDOTELU, NÁDOROVÁ ANGIOGENEZE

Agregace a aktivace trombocytů je navozena nejen nádorovými buňkami, ale i dalšími komponentami mikroprostředí nádoru. Do nádoru jsou atrahovány leukocyty s prozánětlivým efektem, které paradoxně některými svými vlastnostmi podporují růst nádoru. Z toho pohledu jsou významné především TAM (tumor-associated macrophages M2), které mohou tvořit podstatnou část nádorové masy a jejichž přítomnost v nádoru je spojena s progresí onemocnění (64, 65). Ve vztahu ke krevním destičkám a jejich aktivaci je podstatné značné množství tkáňového faktoru obsaženého v makrofázích. Dalším významným stimulatorem destiček v nádorovém mikroprostředí je povrch endotelových buněk nedokonalé nezralé nádorové vaskulatury, kde dochází k expozici makromolekul subendotelové extracelulární matrix, jako je kolagen a von Willebrandův faktor (vWF), jež jsou významným aktivátorem krevních destiček (66). Popsaná



Tab. 1 Obsah krevních destiček a vztah k nádorové angiogenezi a progresi

Název	Lokalizace	Funkce ke vztahu k nádorové angiogenezi	Reference
<b>Aktivace angiogeneze</b>			
VEGF	$\alpha$ -granula	zvýšení permeability cév stimulace migrace a proliferace endotelových buněk a inhibice jejich apoptózy stimulace exprese UPA/PAI-1 endotelovými buňkami	(9, 68, 74–78)
PDGF	$\alpha$ -granula	stimulace proliferace a migrace endotelových buněk tvorba lumina cévy a její stabilizace	(79–81)
bFGF	$\alpha$ -granula	stimulace proliferace a migrace endotelových buněk	(9, 77, 82)
EGF	$\alpha$ -granula	stimulace růstu, proliferace, diferenciací buněk a migrace	(83, 84)
HGF	$\alpha$ -granula	stimulace migrace a proliferace endotelových buněk	(85–88)
IGF-1 a 2	$\alpha$ -granula	mitogenní faktory: stimulace angiogeneze	(89, 90)
Angiopietin-1	$\alpha$ -granula	přežívání endotelových buněk, větvení cév, stabilizace cév	(88, 91, 92)
TGF- $\beta$	$\alpha$ -granula	stimulace angiogeneze <i>in vivo</i> chemotaxe hematopoetických buněk	93–95)
PAI-1	$\alpha$ -granula	regulace nádorové angiogeneze (stimulační i inhibiční efekt)	(88, 96, 97)
CC chemokiny: CCL2, CCL3, CCL5 aj.	$\alpha$ -granula	prozánětlivé cytokiny: chemotaxe endotelových buněk, stimulace angiogeneze	(98)
CXC chemokiny: CXCL5, CXCL8/IL-8, CXCL12 (SDF-1) aj.	$\alpha$ -granula	prozánětlivé cytokiny: chemotaxe endotelových buněk, stimulace angiogeneze	(70, 98)
Matrixmetaloproteázy	$\alpha$ -granula cytosol membrána	adheze a šíření nádorových buněk na extracelulární matrix, zprostředkování růstu nádoru a neovaskularizace, dizoluce bazální membrány	(43, 44, 99)
SIP	cytosol membrána	migrace a proliferace endotelových buněk, inhibice apoptózy snížení permeability cév, stabilizace cévy	(100, 101)
IL-1 $\beta$	denzní granula	prozánětlivý cytokin stimulující angiogenezi	(102)
Histamin	denzní granula	prozánětlivý, zvýšení permeability cév	(103)
Serotonin	denzní granula	mitogenní faktor nádorových buněk a endotelových buněk vliv na sníženou expresi MMP-12 a hladiny angiotatínu agregace krevních destiček, regulace cévního tonu, snížení permeability cév, stabilizace cév	(104, 105)
P-selektin	membrána $\alpha$ -granula	adhezní, prozánětlivá molekula: podpora angiogeneze, metastazování	(106)
Integriny: $\alpha$ 2 $\beta$ 1, $\alpha$ 5 $\beta$ 1, $\alpha$ 6 $\beta$ 1, $\alpha$ v $\beta$ 3, $\alpha$ IIb $\beta$ 3	membrána	adhezní molekula: podpora angiogeneze, metastazování	(107, 108)
GPVI, GPIIb $\alpha$	membrána	adhezní molekula: podpora angiogeneze, metastazování	(108)
PAR 1	membrána	thrombinový receptor: aktivace trombocytů k uvolňování pro-angiogenních faktorů	(9)

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

**Tab. 1** Obsah krevních destiček a vztah k nádorové angiogenezi a progresi – pokračování

Název	Lokalizace	Funkce ke vztahu k nádorové angiogenezi	Reference
<b>Inhibice angiogeneze</b>			
PF-4	$\alpha$ -granula	podpora koagulace inhibice angiogeneze kompeticí s angiogenními faktory o vazbu na glykosaminoglykany	(69, 109–113)
Trombospondin-1	$\alpha$ -granula	inhibice migrace a proliferace endotelových buněk, stimulace apoptózy	(9, 114)
TIMP	$\alpha$ -granula cytosol	inhibice MMP	(115, 116)
PAI-1 (SERPINE1)	$\alpha$ -granula	regulace nádorové angiogeneze (stimulační i inhibiční efekt), inhibice tPA, uPA	(96, 97)
Angiostatin	$\alpha$ -granula	inhibice angiogeneze	(117)
Endostatin	$\alpha$ -granula	inhibice proliferace, migrace endotelových buněk stabilizace novotvořené cévy	(9, 118)
TGF- $\beta$	$\alpha$ -granula	inhibice proliferace a migrace endotelových buněk <i>in vitro</i> tvorba lumina cévy a její stabilizace	(93, 94, 1119)
PAR-4	membrána	trombinový receptor: aktivace trombocytů k uvolňování anti-angiogenních faktorů	(9)

**bFGF** – basic fibroblast growth factor, **EGF** – epidermal growth factor, **GPIIb/IIIa** – glycoprotein IIb/IIIa, **GPVI** – glycoprotein VI, **HGF** – hepatocyte growth factor, **IGF-1, -2** – insulin-like growth factor 1, 2, **IL** – interleukin, **MMP** – matrix metalloproteinase, **PAI-1** – plasminogen activator inhibitor 1, **PDGF** – platelet-derived growth factor, **PF4** – platelet factor 4, **SIP** – sphingosine 1-phosphate, **TGF- $\beta$**  – transforming growth factor- $\beta$ , **TIMP** – tissue inhibitor of metalloproteinases, **tPA** – tissue plasminogen activator, **uPA** – urokinase plasminogen activator, **VEGF** – vascular endothelial growth factor

aktivace destiček v nádorovém mikroprostředí je autokrinně potencována působením trombocytárních proaktivačních a proagregačních faktorů.

Během růstu primárního nádoru a metastáz dochází ke vzniku hypoxie v jeho vnitřních částech, kam se nedostává kyslík difúzí. Tato hypoxie stimuluje vznik vaskulatury v nádorové lézi. Zásadní úlohu v neovaskularizaci nádoru hraje VEGF, který je ve vysokých koncentracích obsažen v krevních destičkách, a jeho uvolnění z trombocytů po aktivaci podporuje angiogenezi (67, 68). Krevní destičky obsahují ale také další faktory ovlivňující fyziologickou a nádorovou angiogenezi (tab. 1). Obecně lze říci, že při hojení rány jsou v první fázi z trombocytů uvolněny pro-angiogenní faktory a ve druhé fázi je proces neovaskularizace potlačen anti-angiogenními působky krevních destiček a stromálních buněk. S tímto jevem souvisí kupříkladu různá odpověď na selektivní stimulaci trombinových receptorů. Po stimulaci PAR-1 dochází k uvolnění VEGF za současné inhibice sekrece endostatatinu. Aktivací PAR-4 dochází k sekreci endostatatinu s potlačením sekrece VEGF, a tím k inhibici nádorové angiogeneze (9, 66). Z trombocytů aktivovaných trombinem byl dále izolován destičkový faktor-4 (PF-4) neboli CXCL4, chemokin inhibující angiogenezi. Angiostatický účinek je zprostředkován například vazbou PF-4 na VEGF a bFGF a kompeticí s těmito růstovými faktory o vazbu na heparan sulfát, čímž inhibuje jejich vazbu na receptory, a brání tak angiogenezi (69–71). Odlišný efekt trombinu na uvolnění destičkových faktorů a fakt, že angiogenní a angiostatické proteiny jsou umístěny odděleně v různých subpopulacích  $\alpha$ -granulí, poukazuje na selektivní regulaci angiogeneze prostřednictvím krevních destiček. V souvislosti s vysokým obsahem regulátorů angiogeneze v trombocytech a jejich

v řadě případů anti-angiogenní úlohou se uvažuje také o potenciálu destiček zadržovat tyto látky a blokovat tak jejich dostupnost v místě procesu neovaskularizace. Trombocyty pacientů s kolorektálním karcinomem obsahují vyšší hladiny pro-angiogenního VEGF i anti-angiogenního endostatatinu a trombospondinu-1 (72) a bylo pozorováno, že trombocyty preferenčně vychytávají faktory (GM-CSF, TPO, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  a MCP-1) produkované nádorem oproti faktorům produkovaným zdravou tkání (73).

### KREVNÍ DESTIČKY A METASTAZOVÁNÍ

Vznik trombocytárních agregátů a uvolňování destičkových faktorů – např. matrixových metaloproteináz v místě primárního nádoru přispívá k porušení vrstvy endotelových buněk nebo degradaci subendoteliální matrix. To podporuje extravazaci nádorových buněk, a tím jejich šíření do sekundárních míst a vznik metastáz (120).

TCIPA vede nejen k tvorbě trombocytárních agregátů, ale také ke vzniku agregátů trombocytů a nádorových buněk. Destičky tak přispívají k metastazování nádorových buněk jejich ochranou před fyzikálními stresory v krevním řečišti (121). Agregáty mají také vyšší přilnavost k endotelovým buňkám a aktivované destičky uvolňují mediátory, které způsobují rozrušení extracelulární matrix a vazokonstrikci (serotonin) v místě vzniku nové metastázy. Nádorové buňky obalené trombocyty jsou také do určité míry chráněny před buňkami imunitního systému. Byl popsán protektivní účinek destiček před cytotoxickým působením TNF- $\alpha$  (122). Zásadní význam má ale pravděpodobně ochrana nádorových buněk krevními destičkami před cytolyzou navozenou NK-buňkami (123–125).

## TROMBOCYTÁRNÍ MIKROPARTIKULE V PROGRESI SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Z aktivovaných destiček se uvolňují destičkové mikropartikule (PMP), malé vezikuly, obsahující různé cytokiny a růstové faktory, např. VEGF a bFGF (126). Destičkové mikropartikule tvoří největší podíl cirkulujících mikropartikulí v krvi, představují 70–90 % (127, 128). Zvýšené hladiny destičkových mikropartikulí doprovází řadu onemocnění včetně karcinomu, aterosklerózy, sepse a diabetu (129). Role PMP ve vývoji nádoru není zcela známá, nicméně vysoké hladiny PMP korelují s agresivními nádory a špatným klinickým stavem (127). PMP mohou exprimovat a nést funkční receptory destičkových membrán, stimulovat expresi adhezních molekul na buňkách a uvolňování cytokinů, aktivovat nitrobuňčné signální dráhy, podporovat angiogenezi *in vitro* a podílet se na regeneraci tkáně a metastazování nádorů. PMP stimulují proliferaci a adhezi nádorových buněk (129). U karcinomu žaludku bylo prokázáno, že hladina PMP je lepším ukazatelem metastazování než VEGF, IL-6 nebo RANTES (130). U buněk nádorů prostaty indukují PMP sekreci MMP-2 usnadňující průchod kolagenem, který je hlavní složkou extracelulární matrix (131). PMP slouží jako chemoatraktans pro některé buňčné linie nádoru plic, aktivují fosforylaci signálních molekul a expresi membránové matrix metaloproteinázy typu 1 (127, 132). PMP regulují proliferaci a adhezi nádorových buněk k fibrinogenu a endoteliálním buňkám (132). Na buněčných liniích nádorů prsu bylo prokázáno, že PMP ovlivňují chemoinvazi bazální membránou (133).

## ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA A TERAPEUTICKÁ INHIBICE AGREGACE KREVNÍCH DESTIČEK VE VZTAHU K PREVENCI A LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Je otázkou, zda má antikoagulační léčba heparinem a nízkomolekulárními hepariny LMWH léčebný účinek u ná-

dorů. Předpokládá se inhibiční efekt nízkomolekulárních heparinů na proces angiogeneze, zánětu a vliv na regulaci buněčné adheze, proliferace, mobility, růstových a koagulačních faktorů (134). Byl popsán pozitivní efekt heparinu na diferenciaci a apoptózu (135). LMWH může prodloužit přežívání pacientů s pokročilým maligním onemocněním (136). Využití protinádorového potenciálu heparinu/LMWH v praxi bude možné až po ověření v klinických studiích. Profylaktické nebo léčebné podání při venózní trombembolii u pacientů s nádorem vyžaduje pečlivou monitoraci nežádoucích účinků, vzniku heparinem indukované trombocytopenie (HIT), krvácivých komplikací nebo lékových interakcí.

Antitrombotická léčba ve smyslu antitrombocytárních přípravků zahrnuje inhibiči cyklooxygenázy-2 (kyselina acetylsalicylová/aspirin), inhibiči fosfodiesteráz (dipyridamol; mopidamol/RA-233), protilátky proti glykoproteinu IIb-IIIa (intravenózní Abciximab, perorální XV459), inhibiči PAR-1 (vorapaxar, atopaxar), inhibiči P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptoru (klopidogrel, prasugrel, tiklopidin, elinogrel a další).

Nejběžnějším inhibičním agregace krevních destiček je kyselina acetylsalicylová (aspirin). Metaanalýza čtyř randomizovaných studií zhodnotila efekt aspirinu versus placebo v primární a sekundární prevenci cévních příhod a rizika kolorektálního karcinomu v průběhu 20letého sledování 14 033 subjektů. Pětiletá léčba aspirinem snižuje riziko karcinomu proximální části tlustého střeva o 70 % a také snižuje riziko rektálního karcinomu. Vyšší dávky než 75 mg nepřinášejí větší benefit a velmi nízké dávky aspirinu (30 mg denně) neměly význam v prevenci kolorektálního karcinomu. Při pravidelném užívání 75 mg aspirinu/den došlo k téměř 20% snížení mortality na kolorektální karcinom, tento přínos se začal projevovat již po 5. roce užívání aspirinu (137). Snížení incidence i šíření adenokarcinomů v gastrointestinální oblasti je třeba ozřejmit v prospektivních studiích u onkologických onemocnění, také s ohledem na rizika dlouhodobého užívání aspirinu, zejména krvácení.

**Tab. 2** Klinické výsledky léčby inhibitory krevních destiček u pacientů s nádory

Inhibitor nebo modulátor trombocytů	Typ nádoru	Závěry klinické studie	Reference
Aspirin	karcinom tlustého střeva, SCLC, ledviny	bez vlivu na celkové přežívání	(140–142)
	karcinom prsu	snížení recidivy a mortality	(143)
	NSCLC	delší přežívání po resekci	(144)
	karcinom prostaty	přínos v kontrole PSA u pacientů léčených radioterapií a snížení mortality po prostatektomii nebo radioterapii	(145, 146)
Klopidogrel	karcinom prostaty	přínos v kontrole PSA u pacientů léčených radioterapií	(145)
Mopidamol (RA-233)	karcinom tlustého střeva, ovariální karcinom	bez vlivu na přežívání	(147)
	NSCLC	prodloužení přežívání po resekci, nikoliv u metastatického onemocnění	(148, 149)
Dipyridamol	pokročilý karcinom tlustého střeva a NSCLC	bez vlivu na přežívání	(150, 151)

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, SCLC – malobuněčný karcinom plic, PSA – prostatický specifický antigen

Výsledky klinických hodnocení vztahu anti-trombocytárních přípravků ve vztahu k prognóze onkologických onemocnění jsou shrnuty v tabulce 2.

Experiment na myším modelu ukázal, že inhibice agregace krevních destiček aspirinem a/nebo klopidogrelem potlačuje hepatokarcinogenezi po chronické infekci virem hepatitidy B (138). Abciximab inhibuje agregaci destiček a je indikován k prevenci kardiálních ischemických komplikací zejména po perkutánních intervencích (angioplastikách), u akutních koronárních syndromů. Předpokládá se anti-angiogenní a také protinádorový účinek abciximabu. Blokáda GPIIb/IIIa vede k ovlivnění adheze nádorových buněk, jejich metastazování a invazi (51, 139).

### ANTI-ANGIOGENNÍ LÉČBA A TROMBOTICKÉ KOMPLIKACE

Zajímavá je otázka vlivu monoklonální protilátky bevacizumabu na funkci krevních destiček. Systémová léčba bevacizumabem je spojena s vyšším výskytem arteriální a venózní trombembolie a hemoragií (152). Přesná příčina vzniku cévních příhod při léčbě bevacizumabem není známa. Teoreticky lze předpokládat změny endotelálních buněk, jejich nefyziologickou apoptózu jako důsledek inhibice VEGF. Tato hypotéza je založena na vlivu VEGF v udržování fyziologických funkcí endotelu (153). Abnormální apoptóza endotelálních buněk umožní expozici vysoce protrombotických fosfolipidů bazální membrány a současně vede ke ztrátě integrity endotelální výstelky s následným krvácením (154). Protrombotický efekt anti-VEGF agens může souviset také s potlačením destičkových inhibitorů prostaglandinu I-2 a NO, jejichž nižší hladiny působí zvýšenou aktivací destiček a zvýšenou incidencí trombembolie (155). U myšího modelu byl prokázán vznik imunokomplexů s bevacizumabem, jež aktivovaly krevní destičky a vedly k trombóze (156).

Analýza dat 1745 pacientů z pěti randomizovaných studií léčených bevacizumabem v kombinaci s chemoterapií prokázala zvýšené riziko vzniku arteriální, ale nikoliv venózní trombembolie u 3,8 % pacientů oproti 1,7 % v kontrolní skupině. Nejčastěji popsanou událostí byl infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody. Vznik arteriální trombembolie (ATE) souvisel s již předcházejícím výskytem ATE nebo s věkem nad 65 let včetně (157).

Metaanalýza 7956 pacientů z 15 klinických studií (léčených standardní chemoterapií s nebo bez bevacizumabu) prokázala výskyt všech stupňů závažnosti venózní trombembolie u 11,9 % a vysokého stupně závažnosti u 6,3 % případů (158).

Další metaanalýza 7441 pacientů ze 17 klinických studií byla provedena s cílem stanovení relativního rizika venózní trombembolické příhody u pacientů léčených VEGFR tyrozinkinázovými inhibitory (TKIs): sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib a axitinib. Relativní riziko všech stupňů a vysokého stupně venózní trombembolie v ramenech s TKI a bez TKI bylo 1,10 a 0,85 bez prokázané statistické významnosti. Metaanalýza nepotvrdila souvislost mezi léčbou VEGFR TKIs a rizikem vzniku venózní trombembolie (159).

### ZÁVĚR

Krevní destičky přispívají k růstu nádoru a k jeho šíření na několika úrovních, jak je schematicky uvedeno na obrázku 2. Z pohledu neovaskularizace/angiogeneze i úlohy imunitního systému je možné progredující nádor považovat za nehojící se

ránu (160). V prvních fázích hojení rány, podobně jako při progresi tumoru, dochází k aktivaci koagulace; trombocyty a leukocyty uvolňují cytokiny podporující prokrvení a začínají se tvořit nové cévy. Ve finální fázi hojení krevní destičky zajišťují potlačení angiogeneze, k čemuž při progresi nádoru zpravidla nedochází. Nádor se naopak chová spíše jako zanícená rána, ve které jsou cévní stěny propustné a leukocyty (neutrofilové a monocytové) přispívají k angiogenezi a růstu nádorových buněk. Krevní destičky a destičkové mikropartukule přispívají ke vzniku hematogenních metastáz a konzistentně s tímto faktem vede protideštičková léčba v řadě případů k lepšímu průběhu či prevenci onkologických onemocnění.

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky projektem OPVaVpl (reg. č. CZ.1.05/2.1.00/03.010) pro Regionální centrum aplikované molekulární onkologie RECAMO.

### Literatura

1. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *The Lancet Oncology* 2002; 3(7): 425–430.
2. Trousseau A. Phlegmatia alba dolens. *Clinique Medicale De L'Hotel-Dieu de Paris*. 1865; 3: 654–712.
3. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Nat Acad Sci USA* 1968; 61: 46–52.
4. Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski MW. Platelet-cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *Br J Pharmacol* 2004; 143(7): 819–826.
5. Karpatkin S, Pearlstein E, Ambrogio C, Collier BS. Role of adhesive proteins in platelet tumor interaction in vitro and metastasis formation in vivo. *J Clin Invest* 1988; 81(4): 1012–1019.
6. Karpatkin S, Ambrogio C, Pearlstein E. The role of tumor-induced platelet aggregation, platelet adhesion and adhesive proteins in tumor metastasis. *Prog Clin Biol Res* 1988; 283: 585–606.
7. Holmes CE, Huang JC, Pace TR, Howard AB, Muss HB. Tamoxifen and aromatase inhibitors differentially affect vascular endothelial growth factor and endostatin levels in women with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(10): 3070–3076.
8. Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE Jr, Michel LV, Fox L, Klement GL, Folkman J. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am J Hematol* 2010; 85(7): 487–493.
9. Italiano JE Jr, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, Ryeom S, Folkman J, Klement GL. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet  $\alpha$ -granules and differentially released. *Blood* 2008; 111(3): 1227–1233.
10. Manegold PC, Hutter J, Pahernik SA, Messmer K, Dellian M. Platelet-endothelial interaction in tumor angiogenesis and microcirculation. *Blood* 2003; 101(5): 1970–1976.
11. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(29): 4839–4847.
12. Lyman GH, Khorana AA. Cancer, clots and consensus: new understanding of an old problem. *J Clin Oncol* 2009; 27(29): 4821–4826.
13. Tranum BL, Haut A. Thrombocytosis: platelet kinetics in neoplasia. *J Lab Clin Med* 1974; 84(5): 615–619.
14. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, Tatsuta M, Satomi T. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3): 287–291.
15. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Piñol M, Julian JF, Broggi M, Escola D, Abad A. Platelet count and survival in patients with colorectal cancer – a preliminary study. *Thromb Haemost* 1998; 79(5): 916–918.

16. **Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA.** Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 86(3): 203–207.
17. **Gücer F, Moser F, Tamussino K, Reich O, Haas J, Arikan G, Petru E, Winter R.** Thrombocytosis as a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70(2): 210–214.
18. **Menczer J, Schejter E, Geva D, Ginath S, Zakut H.** Ovarian carcinoma associated thrombocytosis. Correlation with prognostic factors and with survival. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19(1): 82–84.
19. **Lopes A, Daras V, Cross PA, Robertson G, Beynon G, Monaghan JM.** Thrombocytosis as a prognostic factor in women with cervical cancer. *Cancer* 1994; 74(1): 90–92.
20. **Zeimet AG, Marth C, Müller-Holzner E, Daxenbichler G, Dapunt O.** Significance of thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(2): 549–554.
21. **Estrov Z, Talpaz M, Mavligit G, Pazdur R, Harris D, Greenberg SM, Kurzrock R.** Elevated plasma thrombopoietic activity in patients with metastatic cancer-related thrombocytosis. *Am J Med* 1995; 98(6): 551–558.
22. **Salgado R, Vermeulen PB, Benoy I, Weytjens R, Huget P, Van Marck E, Dirix LY.** Platelet number and interleukin-6 correlate with VEGF but not with bFGF serum levels of advanced cancer patients. *Br J Cancer* 1999; 80(5–6): 892–897.
23. **Gastl G, Plante M, Finstad CL, Wong GY, Federici MG, Bander NH, Rubin SC.** High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Br J Haematol* 1993; 83(3): 433–441.
24. **Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O, Atkins MB, Mier JW, Tilg H.** Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001; 98(9): 2720–2725.
25. **Suzuki A, Takahashi T, Nakamura K, Tsuyuoka R, Okuno Y, Enomoto T, Fukumoto M, Imura H.** Thrombocytosis in patients with tumors producing colony-stimulating factor. *Blood* 1992; 80(8): 2052–2059.
26. **Suzuki A, Takahashi T, Okuno Y, Tsuyuoka R, Fukumoto M, Nakamura K, Imura H.** IL-1 production as a regulator of G-CSF and IL-6 production in CSF-producing cell lines. *Br J Cancer* 1992; 65(4): 515–518.
27. **Dymicka-Piekarska V, Kemoni H, Guzinska-Ustymowicz K.** Does surgery affect certain mediators of thrombocytopoiesis in patients with colorectal cancer? *Hepatogastroenterology* 2007; 54(77): 1407–1411.
28. **dos Santos Silva I, De Stavola BL, Pizzi C, Meade TW.** Circulating levels of coagulation and inflammation markers and cancer risks: individual participant analysis of data from three long-term cohorts. *Int J Epidemiol* 2010; 39(3): 699–709.
29. **Dirix LY, Salgado R, Weytjens R, Colpaert C, Benoy I, Huget P, van Dam P, Prové A, Lemmens J, Vermeulen P.** Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86(3): 389–395.
30. **Lippi G, Franchini M, Biasiutti C, Dellagiocoma G, Salvagno GL, Guidi GC.** Increased D-dimer value and occult cancer in the absence of detectable thrombosis. *Haematologica* 2007; 92(4): 53–55.

Další citace u autorů.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**RNDr. Lenka Zdražilová-Dubská, Ph.D.**

Oddělení laboratorní medicíny  
Mašarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno  
e-mail: dubska@mou.cz

## PLÁNOVANÉ AKCE SLOŽEK ČLS JEP

### KVĚTEN 2014

23. května – Máchovo jezero

#### **XIX. českolipský den astmatu a alergií**

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie

23. až 24. května – Rožnov

pod Radhoštěm

#### **XIX. Rožnovské alergologicko-imunologické dny**

Pořadatel: Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

24. května – Praha

#### **Onemocnění dýchacího systému a možnosti akupunktury a přidružených technik v jejich diagnostice a léčbě**

Pořadatel: Česká akupunkturistická společnost ČLS JEP

#### **29. až 30. května – Martin, SR XXXIII. Dny mladých internistů**

Pořadatel: Česká internistická společnost ČLS JEP a Slovenská internistická spoločnosť

30. až 31. května – Praha

#### **Ultrazvuková 2D/3D/4D diagnostika v gynekologické ambulanci – praktický kurz**

Pořadatel: Česká společnost pro ultrazvuk v gynekologii a porodnictví, ČLS JEP

### ČERVEN 2014

5. a 6. června – Seč u Chrudimi

#### **XIV. dny mladých chirurgů prof. Čárského**

Onkochirurgie, traumatologie, cévní chirurgie, varia, sekundární hojení ran

Pozvánky, programy apod. na: [http://www.cls.cz/kongresy-mimo-lekarsky-dum?from=3&fr\\_place=2&search=ewhere=](http://www.cls.cz/kongresy-mimo-lekarsky-dum?from=3&fr_place=2&search=ewhere=)

# Some immunological properties of female saliva and its effect on sperm motility

<sup>1</sup>Nadia Gonçalves Ferreira, <sup>1</sup>Lenka Černá, <sup>2</sup>Miroslava Čedíková, <sup>4</sup>Katarina Bibková, <sup>4</sup>Zdenka Mičanová, <sup>1,4</sup>Zdenka Ulčová-Gallová

<sup>1</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Charles University, Pilsen, Czech Republic

<sup>2</sup>Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine Charles University, Pilsen, Czech Republic

<sup>3</sup>Biomedical Centre, Faculty of Medicine, Pilsen, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>4</sup>Genetics, Pilsen, Czech Republic

Čas. Léč. čes. 2014; 153: 86–90

## SUMMARY

**Background.** In this study, we investigated pH, levels of IgA, IgG, IgM, lysozyme and spermagglutinating antibodies in human saliva of healthy women, with or without hormonal contraception (HC) and their effect on sperm motility.

**Methods and results.** Saliva was collected immediately after waking up from 59 healthy randomly selected women. We measured pH in sera and in saliva as well as immunoglobulin G, A and M levels in saliva by radial immunodiffusion. Sperm - saliva capillary penetration test in native saliva served for examination of sperm motility, indirect-MAR test for detection of sperm antibodies in sera, and in saliva, both observed by inverted microscope. The average pH values in native saliva according to the menstrual cycles were: from 2–5 days 6.896, from 6–17 days 7.027, and from 18 and more days 7.17. Rapid decrease of sperm motility was registered in acidic saliva in comparison with alkaline.

The average concentration of IgA, IgG, IgM and lysozyme slightly differed in women with or without hormonal contraception. Moderate decreasing of sperm motility was found in saliva with higher levels of IgA. No sperm agglutinating antibodies in saliva and in serum were detected in all subjects.

**Conclusions.** The pH of saliva is influenced by several causes (hormonal, immunological, microbiological factors, by meal and drinks, smoking, etc.). We demonstrated that sperm motility is lower in acidic saliva. pH is markedly changed during various days of menstrual cycles. We proved individual high levels of saliva IgA. Human saliva used as coital lubricant decreases sperm motility, but does not replace a local form of contraception.

## KEYWORDS

human saliva – immunoglobulins – lysozyme – pH – sperm motility – sperm antibodies

## SOUHRN

**Ferreira GN, Černá L, Čedíková M, Bibková K, Mičanová Z, Ulčová-Gallová Z. Imunologické vlastnosti ženských slin a jejich vliv na pohyblivost spermií**

**Východisko.** Cílem studie bylo sledovat pH, hladiny IgA, IgG, IgM, lysozymu a spermaglutinační protilátky ve slině zdravých dívek s nebo bez hormonální antikoncepce, a účinek slin na motilitu spermií.

**Metody a výsledky.** Sliny 59 dívek byly odebrány ihned po probuzení. Změřili jsme pH v jejich sérech a slinách, IgG, M a A radiální imunodifuzí jen ve slinách. Spermie – slina kapilární penetrační test sloužil k vyšetření pohyblivosti spermií, nepřímý MAR-test k určení protilátek proti spermiím v sérech a ve slinách sledovaných pod inverzním mikroskopem. Průměrné pH nativní sliny rozdělené podle dnů menstruačního cyklu byly: mezi 2–5 dnem 6,896, mezi 6–17 dnem 7,027, od 18. dne a výše pak 7,17. Rychlý pokles pohyblivosti spermií jsme zjistili

v kyselější slině ve srovnání se zásaditější. Průměrná koncentrace IgA, IgG, IgM a lysozymu se u dívek s hormonální nebo bez hormonální antikoncepce velmi málo liší. Mírné snížení motility spermií jsme zaznamenali ve slinách s vyššími hladinami IgA. Nejistili jsme žádné spermaglutinační protilátky ve slinách ani v sérech u sledovaných dívek. **Závěry.** pH ve slinách je ovlivňováno různými faktory (hormonální, imunologické, mikrobiální, ale i jídlem, pitím, kouřením apod.). Poukázali jsme na to, že motilita spermií je nižší v kyselější slině. pH slin se výrazně mění během menstruačního cyklu. Prokázali jsme individuálně vysoké hladiny IgA ve slinách. Přírodní lidské sliny používané jako koitální lubrikans snižují pohyblivost spermií, ale nenahrazují lokální přípravky kontracepce.

## KLÍČOVÁ SLOVA

lidská slina – imunoglobuliny – lysozym – pH – pohyblivost spermií – protilátky proti spermiím

## INTRODUCTION

Saliva is a complex aqueous fluid composed of electrolytes (bicarbonate, potassium, sodium chloride), mucopolysaccharides and glycoproteins, some antibacterial components such as hydrogen peroxide, thiocyanate or secretory immunoglobulin A and several enzymes like alpha-amylase, lingual lipase, lysozyme, salivary lactoperoxidase, lactoferrin, beta-glucuronidase, esterases, phosphatases, kallikrein, ribonucleases (1). Immunoglobulins of all isotypes are also detected in human saliva (2, 3). Saliva is easily available through non-invasive methods and as a body fluid is constantly exposed to external factors such as smoking, food intake and internal aggressors such as microbes in dental caries that easily disturb salivary biochemical composition (3-5). Due to its properties, saliva can be involved in several important physiological mechanisms such as digestion. Properties of saliva are also influenced by disinfection and hormones (6). Currently, 15% of the couples of reproductive age suffer from infertility. Some of them use saliva as "natural lubricant", often recommended during the initial phase of sexual intercourse. However, saliva has a negative effect on sperm motility (7, 8).

Our experimental study assesses selected immunological properties of human saliva on sperm motility in young women with and without hormonal contraception.

## STUDY AND METHODS

In this study we included blood and saliva samples from 59 randomly selected healthy female students aged 14-30 years (average age 22 years); 13 of them were on HC, 46 without hormonal contraception; 50 girls were sexually active and 9 still virgin. The questionnaire given to any girl informed about basic gynaecological information. This study was approved by the Czech Institutional Ethics Committee. A written informed consent and a questionnaire were obtained from each subject participating in the study. Table 1 and 2 provide additional anamnestic data. All samples of sera and saliva were collected under fasting conditions and under abstinence of alcohol and cigarette smoking for at least 9 hours before collection. Saliva samples were collected in sterile containers and immediately after the student woke

up. The saliva was then transported within half hour into laboratory.

Each sample was centrifuged (5000 rpm for 10 minutes), to remove mucin. Supernatants were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for later immunological examination. We took also 5 ml of blood and serum was obtained and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Fresh semen samples without spermagglutinating antibodies were collected from two healthy fertile men by masturbation for next study.

Our following experiments were performed at room temperature.

### pH measurement

pH meter (Hannah Instruments, Hamilton-electrodes) was used for determination of the pH of native and supernatant of saliva, and blood serum in each sample. The pH values were distributed according to the day of the menstrual cycle, and hormonal contraception. All measurements were repeated twice and the mean value was plotted on a graph for further analysis.

### Radial immunodiffusion technique

BIND A RID (The Binding Site, UK) was used for detection of IgA, IgG, IgM isotypes, and lysozyme levels in the 59 supernatants of saliva only.

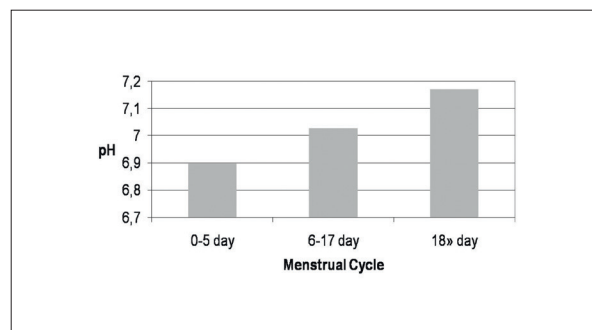
### Sperm motility in saliva

We used a simple sperm-saliva capillary penetration test, modification of the Kremer test for ovulatory cervical mucus (9). For our experiments, we have chosen 2 saliva samples with different pH (acidic and alkaline), and another 2 samples with different values of IgA.

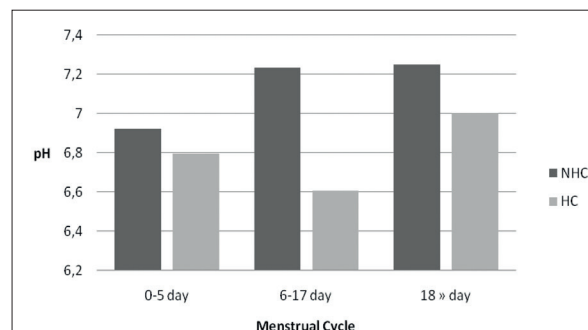
A vertical tube was filled with saliva supernatants and put to a reservoir filled with 200  $\mu\text{l}$  of fresh semen with a cell concentration of 60.000.000/ml from a healthy donor. Under inverted Microscope (Olympus, Japan), sperm progressive motility and vitality was measured at the intervals of start 0, 2, 5, 10 and 15-20 minutes.

### Indirect mixed antiglobulin reaction test (i-MAR)

We examined sperm agglutinating antibodies in donors semen by direct MAR and in all supernatants of saliva samples by i-MAR-test).

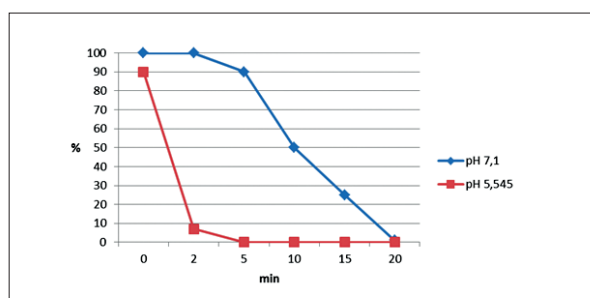


**Obř. 1** pH values of native saliva according to the menstrual cycle in all studied samples



**Obř. 2** pH values of native saliva from patients using HC and without HC according to the menstrual cycle  
NHC – not used HC, HC – hormonal control

## ORIGINAL ARTICLE



**Obr. 3** Sperm motility according to various pH. Two saliva samples were chosen according to various pH (alkaline and acidic) for the experiment. Results are expressed in percentage of decreased viability and progressive movement of sperm (used concentration of 60 millions per ml).

**Tab. 1** Basic gynaecological data from 59 questionnaires of female students

Patients data	Number of patients
hormonal contraception	13/59
no hormonal contraception	46/59
irregular menstrual cycle	6/59
virgins	9/59
sexually active	50/59

**Tab. 2** Social history and up to date information from student questionnaire

	Patients data	Number of patients
<b>social history</b>	smokers	11/59
	occasional drinker	53/59
<b>medical condition</b>	immunological diseases	0/59
	cancer	0/59
	present infection	0/59
	dental carrie(s)	0/59

**Tab. 3** Average pH of saliva and blood serum in all examined samples

	pH	s	σ
native saliva	7.1 (6.7–7.7)	0.297	0.294
supernatant of saliva	7.4 (7.0–7.6)	0.204	0.202
serum	7.35 (7.3–7.45)	0.131	0.129

σ - standard deviation of the population of data

The i-MAR test was performed to analyze the anti-sperm response in IgG and IgA class. One microliter of native sperm suspension, 1 μl of inactivated saliva, 1 μl of glutaraldehyde-fixed sheep erythrocytes pre-coated with human IgG, and IgA, were mixed together. Then, 1 μl of the corresponding antiserum anti-IgG, anti-IgA (Behringer, Hannover, Germany) was added. Finally, the mixture was covered with coverslip and incubated in humid Petri chamber for 5–10 min. The result of the sperm agglutination reaction was observed under the inverted microscope at 200× magnification. The i-MAR test was considered as positive, if more than 49% of motile spermatozoa were involved in mixed agglutinates (spermatozoa and sheep erythrocytes coated by the corresponding immunoglobulin).

## RESULTS

Native saliva sample had a lower pH (average 7.10) value compared with supernatant saliva (7.4). Average pH of sera was 7.35 (Table 3).

The average pH values during menstrual cycle from 0–5 days 6.896, from 6–17 days 7.027, and in secretory phase, from 18 and more days 7.17 in all girls are shown in Figure 1.

Women using hormonal contraception have a lower (more acidic) pH value compared with no hormonal contraception Figure 2.

Two saliva samples chosen for experiment show decreased sperm motility and viability in acidic saliva (pH 5.545) compared with alkaline saliva (pH 7.1) in sperm – saliva capillary penetration test (Figure 3). The sperm motility was reduced by 50% in one minute with the more acidic saliva and after 5 min no sperm motility was observed.

The average levels of IgA, IgG, IgM isotypes and lysozyme were almost the same in women with or without HC (Fig. 4, Table 4).

In all semen samples, saliva reduced sperm progression and motility. For example Figure 5 shows the result of reduced sperm motility in a saliva sample with higher and lower IgA levels (very similar results also for IgG, IgM isotypes and lysozyme).

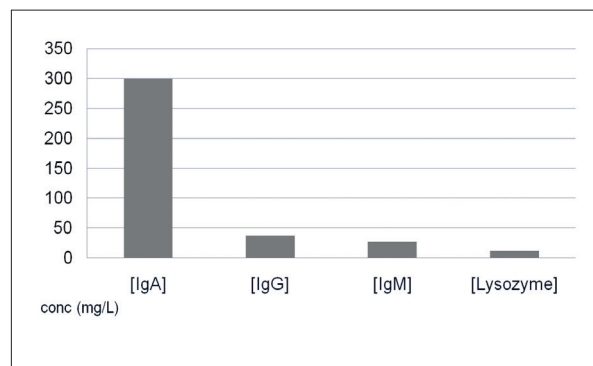
## DISCUSSION

Previous studies (e.g. 2, 5, 10) highlight the fact that human saliva contains direct antibacterial components such as various antimicrobial peptides as thiocyanate ions, even increased amylase levels, lactoperoxidase, and lysozyme, immune cells as well as secretory IgA and other immunoglobulin isotypes, which participate in the mechanism decreasing sperm motility. Whole saliva is composed of the secretions of the parotid glands, the submandibular, the sublingual, and the minor salivary glands.

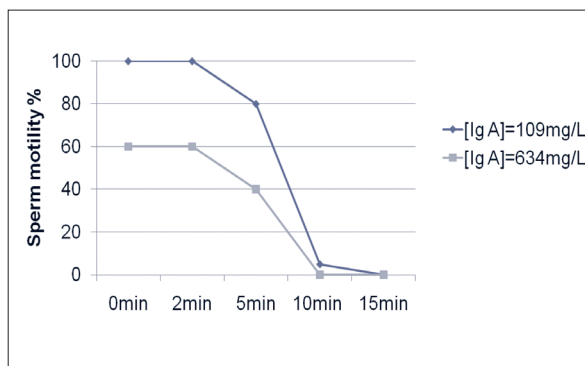
We found that the pH of saliva increases during the menstrual cycle. The fact can be explained by hormonal changes not only in physiological cycle but also by hormonal contraception. We noted a small difference in pH in supernatant and native saliva. Slightly acidic native saliva is affected by mucin (e.g. 3).

Our study demonstrates that young women with hormonal contraception have nearly the same levels of IgG, IgA, IgM isotypes and lysozyme in saliva compared with those without artificial cycles. Identification of basic immunoglo-





**Obr. 4** Average levels of IgA, IgG, IgM and lysozyme in all supernatants of saliva samples



**Obr. 5** Sperm motility according to IgA levels into two individual samples chosen according to the higher and lower levels of IgA in saliva supernatant. Decreased sperm progressive motility is expressed as a percentage of the sperm and in time.

**Tab. 4** Concentration of IgA (78–983 mg/l), IgG (15–176 mg/l), IgM (18.7–27.4 mg/l) and lysozyme (2.6–15.2 mg/l) with standard deviation in native saliva samples

	mg/l			
	IgA	IgG	IgM	Lysozyme
HC	252,8 (s 141 ð 133)	24,45 (s 13.99 ð 12.77)	28,8 (s 2.64 ð 2,47)	12,1 (s 5.5 ð 3.9)
NHC	249,5 (s 178 ð 172)	39,2 (s 39.9 ð 38.8)	28,1 (s 1,8 ð 1,76)	10,7 (s 5.9 ð 6.03)

HC – hormonal contraception (13 girls), NHC – non hormonal contraception (46 young women)  
s – standard deviation of the sample of data, ð – standard deviation of the population of data

bulins suggests an IgA predominance, which is powerfully secreted directly by salivary glands.

Saliva is a mirror of our body (4, 11–17) allowing detection of many hormonal and metabolic disease as diabetes, thyroid disorder, adrenal disease, cancer, viral infections etc. Our group of young women were healthy, without oral acute or chronic periodontal pathologies such as gingivitis and /or other autoimmune disease as e.g. Sjögren's syndrome.

We have shown in this work some properties of human saliva and their differences in women with and without hormonal contraception. We modeled the situation of unprotected intercourse (using human saliva as lubricant) as simple sperm - saliva capillary penetration test. We proved that human saliva impairs motility and progressive movement of sperm. Our data highlights to two facts:

1. The effect of saliva as lubricant for couples trying to be pregnant is not suitable because the movement of sperm into vagina and uterine cervix will be slower as we have shown in our experiments.

2. Saliva cannot be used as a local contraceptive "treatment" for fertile couples even though some spermicidal properties on the sperm are proven.

## CONCLUSION

Saliva with its chemical and immunological properties used as a coital lubricant could not use as a nature form of contraception even if sperm progressive motility is impaired.

This work was supported by the project ED2.1.00/03.0076 from European Regional Development Fund and by the grant from Charles University Grant Agency no. 969212.

## References

1. Beeley JS. Clinical applications of electrophoresis of human salivary proteins. *Chromatography* 1991; 569: 261–280.
2. Brandtzaeg P. Salivary immunoglobulins. In Tenovuo JO (ed.) *Human Saliva: Clinical Chemistry nad Microbiology*, Vol II. Boca Raton, Florida: CRC Press 1989; 1– 55.
3. Fos P. Saliva composition and its importance in dental health. *Compend Contin Educ Dent* 1989; 13: 457–460.
4. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, de Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta* 2007; 383: 30–40.

5. **Dougherty KA, Cockett ATK, Urry RL.** Effect on amylases on sperm motility and viability. *J Urol* 1978; 120: 426–430.
6. **Shpitzer T, Hamzany Y, Bahar, G et al.** Salivary analysis of oral cancer biomarkers. *Br J Cancer* 2009; 101: 1194–1198.
7. **Anderson L, Lewis SEM, McClure N.** The effect of coital lubricants on sperm motility in vitro. *Human Reproduction* 1998; 13: 3351–3356.
8. **Tulandi T, Plouffe L, McInnes RA.** Effect of saliva on sperm motility and activity. *Fertility and Sterility* 1982; 38: 721–723.
9. **Kremer J, Jager S.** The significance of antisperm antibodies for sperm-cervical mucus interaction. *Human Reprod* 1992; 6: 781–784.
10. **Farnaud SJ, Kostí O, Getting SJ, Renshaw D.** Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *Scientific World Journal* 2010; 16: 434–456.
11. **Bosker WM, Huestis MA.** Oral fluid testing for drugs of abuse. *ČASOPIS??NÁZEV??* 2009; 55: 1910–1913.
12. **Greabu M, Battino M, Mohora M, et al.** Saliva – a diagnostic window to the body, both in health and in disease. *J Med Life* 2009; 32: 124–132.
13. **Pesce MA, Spitalnik SL.** Saliva and the clinical pathology laboratory. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1098: 192–199.
14. **Pink R, Simek J, Vondrakova J, et al.** Saliva as a diagnostic medium. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Republic* 2009; 153: 103–110.
15. **Gröschl M.** Current status of salivary hormone analysis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009; 67: 493–504.
16. **Gursoy UK, Kónönen E, Uitto VJ, et al.** Salivary: Interleukin-1beta concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 922–927.
17. **Vining RF, McGinley RA.** The measurement of hormones in saliva: possibilities and pitfalls. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 81–94.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Zdenka Ulčová-Gallová, DrSc.**

Genetika Plzeň

Parková 11A, 326 00 Plzeň

e-mail: ulcova-gallova@email.cz

Erik Topol

**CREATIVE DESTRUCTION OF MEDICINE**

(How the Digital Revolution will Create Better Healthcare)

*Basic Books (2012) ISBN 978-0-465-02550-3; (2013) ISBN 978-0-465-06183-9.*

Skoro se bojím některé názory doktora Topola vyjádřené v „tvořivé destrukci medicíny“ v této „recenzi“ zmiňovat, neboť by se daly snadno zneužít a mohly by povzbudit některé kolegy zabývající se zdravotní politikou, hlavně její ekonomickou stránkou, v jimi navrhovaných způsobech řešení neutěšené situace zdravotní péče u nás. Také by mohly vyvolat pohoršení a odpor, který by mohl zbrzdit i u nás nezadržitelný, byť zatím nedostatečně podporovaný vývoj medicíny. Z tohoto hlediska k těm rizikovým názorům patří např. přesvědčení, že v budoucnosti dojde ke značnému snížení potřeby nemocniční péče, která se ve svých zbytcích bude věnovat téměř výhradně akutní (neodkladné) péči. K tomu je ovšem třeba připomenout, že se tak stane jen za určitých předpokladů, ke kterým máme zatím poměrně daleko, i když o některých dobře víme (prevence), o jiných tušíme, nebo si je zatím nechceme přiznat.

Mezi takové patří i částečně nemedicínské otázky – filozofické (etické), které jsou spojeny s obavou o tzv. dehumanizaci a deprofesionalizaci lékařské péče, která vyplyne ze vzrůstající závislosti na nejrůznějších přístrojích a poklesu potřeby přímého kontaktu pacienta s jeho ošetřujícím lékařem. Již dnes jsme svědky zásadních změn v komunikaci, která zatím medicínu jako takovou příliš nezasáhla, ačkoliv již do ní leckde začíná pronikat – některé mobilní telefony mohou být vybaveny snímači a nanosenzory, které by mohly předávat informace o srdečním rytmu, elektrických projevech činnosti srdce a dalších hodnotách pacienta, byly vyvinuty čipy s podobným cílem, které lze umístit na kůži jako tetování. Jsou zaměřené na jiné informace, tentokrát spíše chemického rázu. Podobně i analýza vydechaného vzduchu by mohla poskytnout důležité údaje např. z hle-

diska diagnostiky nádorů. Dokonce jsou již konstruovány přístroje v podobě mobilního telefonu, které dokážou sekvenovat např. bakteriální genomy, kdy vzorkem může být výtěr z dutiny ústní, a výsledek odeslat na vybranou adresu.

Nesouhlas jistě vyvolají zmínky o nezbytnosti zásadních změn v medicínské výuce, která neprodukuje (alespoň podle údajů z USA) dostatečně vzdělané a pro lékařskou praxi dobře připravené absolventy. Výjimku tvoří jen některé univerzity – např. Stanford, která v roce 2010 zavedla kurz genomiky a personalizované medicíny. Jestliže lékařské školy nepodávají nejmodernější informace, je situace u lékařů, kteří absolvovali již před delší dobou o to problematictější. Bohužel u nás je zakořeněným zlovykem ukazovat se v co nejlepším světle, aniž by to muselo být vždy v souladu s realitou. A tak jistě současné nedostatky nikdo nepřizná, zvláště jsou-li chronické. Na druhé straně nepředložené a spíše formální změny mohou přinést horší výsledky než setrvání na tradičním pojetí. Také proto, že dokážeme i dobré nápady, mezi které jistě patří v medicíně pokus o zavedení zdravotních knížek, natolik zdiskreditovat, že je nakonec odmítneme – především pro všeobecnou nedůvěru. Bývá to tím, že za nimi tušíme, často asi oprávněně, spíše dobře promyšlený „kšeft“.

Erik Topol ve svém výhledu vychází z pozorování současných dějů, ohromnému a prudkému rozvoji technologií a produkci informací, které již, bez právě k tomu vyvinutých technických prostředků, obtížně zvládáme. Sem patří nejrůznější databáze, jichž součástí se nevyhnutelně stane každý z nás. Staneme se současně na nich závislými, neboť jejich pomocí např. tzv. expertních systémů budeme řešit naše osobní situace.

**prof. MUDr. Radim Brdička, DrSc.**

# Vztah rizikových faktorů mezi metabolickým syndromem a nealkoholickým ztučněním jater u dětí a dospívajících

<sup>1</sup>Vratislav Smolka, <sup>2</sup>Jiří Ehrmann jr., <sup>1</sup>Oksana Tkachyk, <sup>1</sup>Martin Zápalka

<sup>1</sup>Dětská klinika, Lékařská fakulta UP a FN, Olomouc

<sup>2</sup>Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta UP a FN, Olomouc

Čas. Lék. čes. 2014; 153: 91–97

## SOUHRN

**Úvod.** S nárůstem obezích dětí a adolescentů přibývá pacientů s nealkoholickým ztučněním jater (NAFLD) a pacientů s prokázaným metabolickým syndromem (MS). U dětských pacientů s NAFLD jsme v retrospektivní studii sledovali jejich vztah k MS.

**Metody.** Diagnóza NAFLD byla stanovena na základě zvýšených hladin transamináz a sonografického obrazu. MS byl definován podle kritérií Mezinárodní diabetologické federace. Jaterní biopsie byla provedena u pacientů se zvýšením transamináz déle než 1 rok. Histologická aktivita vzorků byla hodnocena podle skóre aktivity NAFLD (NAS) a podle pediatrického histologického skóre NAFLD (PNHS).

**Výsledky.** NAFLD bylo diagnostikováno u 39 dětí a 20 dětí splnilo kritéria pro MS. Mezi pacienty s MS a bez MS byl signifikantní rozdíl ze sledovaných parametrů v inzulinové rezistenci (IR) ( $< 0,001$ ), hladině cholesterolu ( $< 0,04$ ) a GMT ( $< 0,05$ ). Jaterní biopsie byla provedena u 20 dětí, z toho u 10 dětí s MS. U těchto

souborů nebyl rozdíl v rozsahu steatózy a NAS. Nebyl nalezen rozdíl v kritériích pro MS včetně sledovaných parametrů u dětí s nealkoholickou steatohepatidou (NASH) a bez NASH hodnocených podle PNHS.

**Závěr.** Rizikovými faktory pro vznik NAFLD jsou obezita, přítomnost inzulinové rezistence a dyslipidémie, které se úzce váží k MS. K určení histologické aktivity NAFLD je nutná biopsie, protože žádné neinvazivní vyšetření neurčí jednoznačný rozsah jaterního postižení.

## KLÍČOVÁ SLOVA

nealkoholické ztučnění jater – nealkoholická steatohepatitida – metabolický syndrom – inzulinová rezistence – portální zánět

## SUMMARY

**Smolka V, Ehrmann J, Tkachyk O, Zápalka M. Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents**

**Aim.** In recent years, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic syndrome (MS) in children have increased in line with the increased prevalence of obesity. The aim of this retrospective study was to evaluate a relation between NAFLD and MS in children.

**Methods.** NAFLD was defined as an elevation of serum transaminase level and hypercholesterolemia of liver on ultrasonography. MS definition was based on the diagnostic criteria of the International Diabetes Federation. The biopsies were done in patients with elevated transaminase levels lasting more than one year. Liver biopsy features were graded according to the NAFLD activity scoring (NAS) and Paediatric NAFLD Histological Score (PNHS).

**Results.** NAFLD was diagnosed in 39 patients and MS was

confirmed in 20 patients. The significant differences between patients with MS and without MS were found in the insulin resistance (IR) ( $P < 0,001$ ), cholesterol levels ( $P < 0,04$ ) and GGT levels ( $P < 0,05$ ). Biopsies were done in 20 patients. MS was present in 10 children. No difference was found in the degree of steatosis and NAS in groups with and without MS. No differences were observed in the occurrence of MS diagnostic criteria between patients with and without nonalcoholic steatohepatitis which were evaluated by PNHS.

**Conclusion.** Prediction factors for NAFLD are obesity, IR, dyslipidemia. NAFLD is frequently associated with MS. Liver biopsy is necessary for determination of NAFLD histological activity because non-invasive examination defines the degree of liver pathology.

## KEYWORDS

nonalcoholic fatty liver disease – nonalcoholic steatohepatitis – metabolic syndrome – insulin resistance – portal inflammation

### ÚVOD

S růstem výskytu obezity u dětí a adolescentů se zvyšuje prevalence nealkoholického ztučnění jater (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD). Prevalence NAFLD v populaci je 2,6 %, ale u obézních dětí se zvyšuje až k 53 %, proto není překvapením, že NAFLD se stává nejčastějším onemocněním jater v dětském věku. Histopatologicky je NAFLD charakterizováno jednoduchou steatózou, nealkoholickou steatohepatitidou (NASH) bez fibrózy nebo s přítomnou fibrózou. Prostá steatóza je považována převážně za neprogresivní jaterní onemocnění na rozdíl od NASH, která může vést k prohloubení jaterního postižení až k rozvoji cirhózy. U dětí s potvrzenou NAFLD byly popsány tři histologické obrazy jaterního postižení: 1. obraz odpovídající NASH u dospělých pacientů (NAFLD typ 1), 2. steatóza lokalizovaná především do zóny 1 (periportální) nebo panacinarně, žádná nebo malá balónová degenerace hepatocytů a přítomnost portální zánětu a fibrózy (NAFLD typ 2), 3. obraz překryvného syndromu mezi typem 1 a 2 (1,2). U dospělých pacientů se NAFLD považuje za jaterní projev metabolického syndromu (MS). Také v dětském věku jsou u pacientů s NAFLD často přítomny rizikové faktory MS a někteří pacienti splňují diagnostická kritéria pro MS. Četnost výskytu MS u dětí je 3–4% a kolísá v závislosti na použitých kritériích. Předcházející studie ukázaly, že děti s potvrzeným MS měly častěji zvýšené hladiny ALT (3). Také u dětí s nadváhou a bioticky prokázaným NAFLD byl signifikantně vyšší výskyt MS než u obézních pacientů bez známek NAFLD (4). Avšak neexistují ani klinické obrazy, biochemické parametry nebo zobrazovací metody, které by dokázaly rozlišit jednotlivé formy NAFLD. V této retrospektivní studii jsou prezentovány klinické, biochemické a histologické výsledky dětí a adolescentů s NAFLD ve vztahu k MS.

### SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

Do retrospektivní studie byly zařazeny děti a adolescenti ve věku od 10 do 18 let, u kterých bylo NAFLD potvrzeno v období od ledna roku 2003 do prosince roku 2012 při sledování v hepatologické ambulanci Dětské kliniky Fakultní nemocnice v Olomouci. Pacienti byli odesláni k vyšetření do poradny praktickými lékaři pro děti a dorost nebo lékaři ze spádových nemocnic pro náhodně zjištěné zvýšené hladiny transamináz především alaninaminotransferázy (ALT).

NAFLD bylo definováno na základě zvýšené hladiny transamináz nad horní hranici normy určené biochemickou laboratoří s ohledem na použitou laboratorní metodu a na základě sonografického obrazu s hyperechogenitou jaterního parenchymu v porovnání s echogenitou ledviny, který odpovídal tukové infiltraci jater. U všech zařazených pacientů byla vyloučena jiná etiologie chronického jaterního onemocnění spojeného se steatózou hepatocytů. Byly vyloučeny infekce hepatotropními viry, Wilsonova choroba, deficit alfa-1-antitrypsinu, cystická fibróza, autoimunitní onemocnění jater, toxické postižení včetně dlouhodobé parenterální výživy. Anamnesticky nebyla u adolescentních pacientů zjištěna zvýšená konzumace alkoholu. Sonografické vyšetření břicha na lačno bylo realizováno u všech dětí. Velikost jater nebyla měřena, pokud dolní okraj nepřesahoval spodní žeberní oblouk. Slepá perkutánní biopsie jater byla indikována u pacientů s hladinami transamináz více než dvojnásobek horní hranice normy, které přetrvávaly déle než 12 měsíců, nebo bylo podezření na jinou etiologii hepatopatie. K biopsii byla použita Menghiniho jehla a výkon byl

proveden ve spolupráci s anesteziologem v celkové anestezii. K výkonu bylo přistoupeno s informovaným souhlasem obou rodičů i pacienta.

U každého pacienta byl vypočten body mass index (BMI) na základě tělesné váhy (kg) dělené povrchem těla (m<sup>2</sup>). Výsledek byl zhodnocen podle percentilového grafu pro BMI pro věk a pohlaví české dětské populace (5). Obezita byla definována jako BMI nad 97. percentilem a nadváha jako BMI v rozmezí 92. až 97. percentilu. Ke srovnání pacientů bylo použito BMI z-skóre. Kromě výšky a váhy byl u všech pacientů změřen opakovaně krevní tlak (TK), byly stanoveny sérové hladiny transamináz (ALT, AST), gama-glutamyltransferázy (GGT), kyseliny močové (KM), cholesterolu, triacylglycerolu (Tg), HDL cholesterolu (HDLch), glukózy a inzulínu na lačno minimálně po 8 hodinách lačnění. Vyšetření byla provedena v termínu biopsie nebo 6 až 12 měsíců od určení diagnózy u dětí, u kterých biopsie jater nebyla indikována. Inzulinová rezistence (IR) byla stanovena výpočtem homeostatického modelu inzulinové rezistence (HOMA-IR): inzulín na lačno (U/ml) x glykémie na lačno (mmol/l)/22,5. IR je definována jako HOMA-IR > 2. MS byl definován podle modifikovaných kritérií Mezinárodní diabetologické federace (IDF) pro pacienty ve věku 10–16 let (6) a byl určen přítomností tří z pěti sledovaných rizikových faktorů:

1. hladina glukózy na lačno  $\geq 5,6$  mmol/l,
2. BMI  $\geq 97.$  percentil (z-skóre > 2),
3. systolický nebo diastolický krevní tlak > 130/85 mm Hg,
4. triglyceridy  $\geq 1,7$  mmol/l,
5. HDL cholesterol  $\leq 1,03$  mmol/l.

Změna souvisela s použitím BMI jako kritéria pro MS (7), jelikož v české populaci nejsou stanoveny referenční hodnoty pro obvod pasu v dětském věku. Byly porovnány hladiny transamináz, KM a rizikových faktorů u souborů pacientů s MS a bez MS.

Při histologickém vyšetření bylo NAFLD definováno jako > 5 % tukové změněných hepatocytů. Při kvantitativním hodnocení byla jako lehká hodnocena steatóza v rozsahu 5–33 %, jako střední v 34–66 % a v rozsahu 67–100 % jako těžká. Lokalizace steatózy byla určena podle převažujícího zastoupení jako panacinarní, resp. jako steatóza v zóně 3 (perivenulárně/centrálně) nebo v zóně 1 (periportálně). Perisinusoidální fibróza byla hodnocena jako 0 (žádná), 1 (mírná), 2 (střední). Podle Brunta et al. (8) byla zhodnocena fibróza portálních polí jako 0 (žádná), 1 (rozšíření portálních polí), 2 (rozšíření portálních polí se septy), 3 (septa porto-portální, septa porto-centrální) a 4 (cirhóza). Na základě hodnocení fibrózy (portální i perisinusoidální) byl stanoven staging od 0 do 4: 0 (žádná fibróza), 1A (mírná perisinusoidální fibróza v zóně 3), 1B (střední perisinusoidální fibróza v zóně 3), 1C (portální fibróza - rozšíření portálních polí), 2 (periportální fibróza - rozšíření se septy), 3 (septa porto-portální, septa porto-centrální), 4 (cirhóza). Lobulární zánět byl hodnocen jako 0 (bez zánětlivých hnízd), 1 (méně než 2 hnízda při zvětšení 200krát), 2 (2–4 hnízda při zvětšení 200krát) a 3 (více jako 4 hnízda při zvětšení 200krát). Rozsah portálního zánětu byl určen dle Schwimmera et al. (1) od 0 do 3: 0 (bez přítomného zánětu), 1 (mírný), 2 (střední), 3 (těžký lymfoplasmocytární infiltrát v portálních polích). Balónová degenerace hepatocytů byla přítomna od 0 do 2: 0 (nepřítomny), 1 (několik změněných buněk), 2 (velké množství balónově změněných buněk). U všech vzorků bylo stanoveno skóre aktivity NAFLD (NAS) také podle skórovacího

systemu dle Kleiner (9). NAS bylo stanoveno podle hodnocení steatózy od 0 do 3 bodů: 0 ≤ 5 %, 1 = 5–33 %, 2 ≥ 33–66 %, 3 ≥ 66 %. Zánět byl hodnocen od 0 do 3 bodů: 0 (bez přítomného zánětu), 1 (mírný), 2 (střední), 3 (těžký). Balónová degenerace hepatocytů byla zhodnocena od 0 do 2 bodů: 0 (nepřítomný), 1 (několik změněných buněk), 2 (velké množství balónově změněných buněk). Po součtu bodů byla na základě výsledku stanovena diagnóza NASH jako jistá ≥ 5, hraniční 3–4 a nepřítomná ≤ 2. Protože NAS nezhodnocuje často přítomný portální zánět v dětském věku, použili jsme ještě pediatrické histologické skóre NAFLD (PNHS). PNHS je dáno následným výpočtem: PNHS = 100krát Zpnhs/1 + Zpnhs. Zpnhs = 8,4 + 2,5krát steatóza + 3,5krát balónová degenerace + 3,4krát lobulární zánět + 0,87krát portální zánět. Portální zánět je zjednodušeně hodnocen jako 0 (žádný), 1 (mírný), 2 (větší než mírný). Výsledek PNHS ≥ 85 odpovídá diagnóze NASH se senzitivitou 76 % a specifitou 91 % (10).

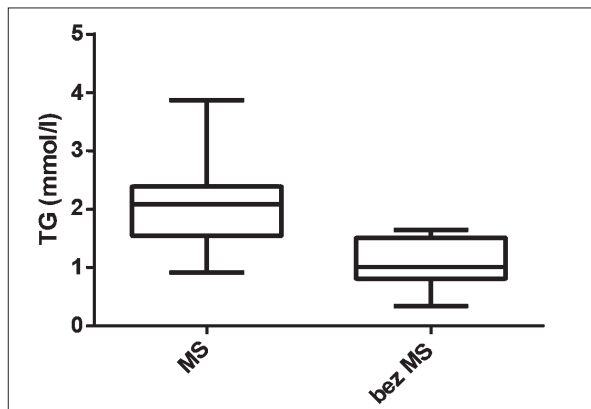
#### Statistické hodnocení

K porovnání získaných dat bylo použito popisné statistiky a nepárového t-testu. Hodnoty nižší než  $p < 0,05$  byly

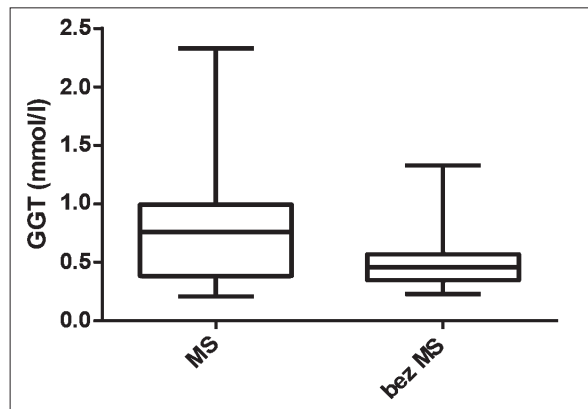
hodnoceny jako statisticky významné. Vlastní výpočty byly provedeny v programu GraphPadPrism, firmy GraphPad Software, USA, evaluation version.

#### VÝSLEDKY

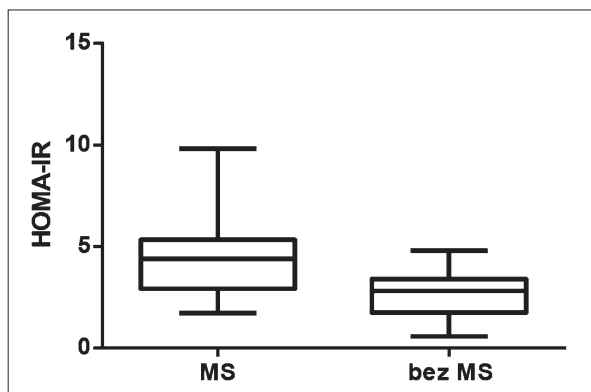
Ve sledovaném období jsme na základě definovaných kritérií diagnostikovali NAFLD u 39 pacientů, z toho bylo 35 chlapců v průměrném věku 14,6 roku (10–18,7) a čtyři dívky ve věku 13,5 roku (10,7–16,1). V celém souboru bylo 34 obézních dětí (BMI > 97. percentil) a mezi nimi byla pouze jedna dívka. Zbýlých pět pacientů mělo nadváhu (BMI 92.–97. percentil). MS byl podle kritérií potvrzen u 20 dětí (51 %) a z toho bylo 18 chlapců a pouze dvě dívky. Devatenáct dětí nespĺnilo kritéria MS. Medián věku dětí ve skupině s MS byl 14,46 ± 0,6 a bez MS 13,56 ± 0,51. Mezi oběma skupinami byl signifikantní rozdíl ve sledovaných rizikových faktorech MS a dále v HOMA-IR, v hladině cholesterolu a GGT (graf 1, 2, 3 a 4). Ale nebyl rozdíl v hladinách ALT, AST, KM, věku a BMI z-skóre (tab. 1). Rozložení a frekvence výskytu diagnostických kritérií pro MS je v tabulce 2. Nejčastějším



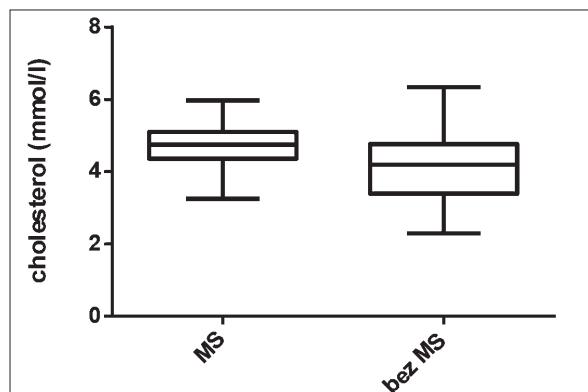
**Graf 1** Porovnání hodnot sérových TG u dětí s MS a bez MS ( $p < 0,001$ )



**Graf 3** Hodnoty sérového GGT u dětí s MS a bez MS ( $p < 0,048$ )



**Graf 2** Porovnání HOMA-IR u dětí s MS a bez MS ( $p < 0,001$ )



**Graf 4** Porovnání hodnot sérového cholesterolu u dětí s MS a bez MS ( $p < 0,039$ )

## PŮVODNÍ PRÁCE

**Tab. 1** Klinická a laboratorní charakteristika souboru pacientů (uvedeny průměrné hodnoty ± SD, hodnoty p)

	MS	Bez MS	p
věk (roky)	14,46 ± 0,60	13,56 ± 0,51	0,27
systolický TK (mm Hg)	130 ± 2,65	117 ± 1,78	0,0004*
diastolický TK (mm Hg)	86,1 ± 2,09	77,1 ± 1,41	0,0011*
Tg (mmol/l)	2,06 ± 0,16	1,06 ± 0,09	< 0,0001*
HDLch (mmol/l)	0,99 ± 0,04	1,21 ± 0,05	0,002*
KM (mmol/l)	423 ± 23,80	365 ± 18,36	0,06
ALT (μkat/l)	1,93 ± 0,23	1,7 ± 0,16	0,41
AST (μkat/l)	1,08 ± 0,11	0,98 ± 0,09	0,49
GGT (μkat/l)	0,82 ± 0,11	0,54 ± 0,07	< 0,05*
HOMA-IR	4,53 ± 0,45	2,73 ± 0,24	0,0011*
glykémie (mmol/l)	4,85 ± 0,11	4,72 ± 0,09	0,37
cholesterol (mmol/l)	4,69 ± 0,15	4,11 ± 0,23	< 0,04*
BMI z-skóre	2,25 ± 0,10	2,22 ± 0,09	0,08

\* statisticky významné

**Tab. 2** Rozložení a frekvence výskytu diagnostických kritérií pro MS

Kritéria MS	Pacienti s MS (n = 20)	Pacienti bez MS (n = 19)
hladina glukózy na lačno ≥ 5,6 mmol/l	4 (20 %)	0
BMI ≥ 92. percentil	20 (100 %)	19 (100 %)
systolický nebo diastolický krevní tlak > 130/85 mm Hg	13 (65 %)	3 (16 %)
triglyceridy ≥ 1,7 mmol/l	15 (75 %)	0
HDL cholesterol ≤ 1,03 mmol/l	15 (75 %)	1 (5 %)

přítomným rizikovým faktorem MS vyjma BMI (100 %) byla vysoká hladina Tg (75 %) a HDLch (75 %). HOMA-IR vyšší než 2 byl u 33 (85 %) dětí.

Biopsie jater byla provedena u deseti pacientů s MS a u deseti dětí bez přítomných tří kritérií pro MS. Srovnání věku a rizikových faktorů dětí, u kterých byla provedena biopsie a bez indikované biopsie, neukázalo žádný signifikantní rozdíl ve sledovaných parametrech kromě HOMA-IR, které bylo signifikantně vyšší u dětí s provedenou biopsií ( $p < 0,02$ ). Histologické vyšetření obou skupin pacientů, ve kterém byla sledována steatóza, lobulární a portální zánět, perisinusoidální a portální fibróza, nebylo rozdílné mezi pacienty s MS nebo bez MS. Jednotlivé nálezy histologického vyšetření jsou uvedeny v tabulce 3. Rozsah steatózy nebyl signifikantně rozdílný u obou souborů. Lokalizace steatózy byla především panacinarně (45 %). V zóně 3 to bylo u 35 % dětí a v zóně 1 20 %. Nebyl taky rozdíl mezi oběma soubory v NAS. Výsledek, který by odpovídal podle tohoto hodnocení definitivní NASH, byl pouze u tří dětí (15 %) a hraniční nález byl u deseti pacientů (50 %). NASH byla potvrzena u dvou dětí bez MS a u jednoho s MS. Hraniční hodnoty NAS byly u pěti pacientů s MS i bez potvrzeného MS. Podle hodnocení PNHS byla NASH přítomna u 11 dětí (55 %). Podle PNHS byla NASH zjištěna u šesti dětí s MS a u čtyř dětí bez MS. Portální

zánět byl přítomen až v 80 % na rozdíl od lobulárního zánětu, který byl pouze popsán u 30 % pacientů. Balónová degenerace hepatocytů byla zjištěna u deseti dětí (50 %). Fibróza byla přítomna u 15 biopsovaných pacientů (75 %), z toho u tří byla fibróza portální i perisinusoidální a jen u jednoho pacienta byla izolovaná perisinusoidální. Při hodnocení skupin pacientů s PNHS > 85 a s PNHS ≤ 85 nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v kritériích pro MS včetně HOMA-IR, věku, hladinách ALT, AST, GGT a KM.

### DISKUZE

Přesná prevalence výskytu NAFLD v dětském věku zůstává nejasná. Tato situace je ovlivněna kromě určité pasivity při vyhledávání pacientů s možným NAFLD také způsobem, jakým je NAFLD diagnostikováno. I v současné době zůstává zlatým standardem histologické vyšetření jaterní tkáně, ale k získání vzorku tkáně je potřebný invazivní výkon. Proto většina studií využívá k diagnóze NAFLD neinvazivní metody. Jako diagnostická kritéria jsou používány zvýšené hladiny transamináz nebo změněná echogenita jater při sonografickém vyšetření. I když sonografické vyšetření břicha v dětském věku je velmi přehledné, zůstává problémem, že pro dětský věk nebyla stanovena senzitivita

a specifická tohoto vyšetření. Senzitivita sonografického vyšetření u dospělých je od 60 % do 94 % a specifická od 73 % do 93 % (11). Také byl zjištěn rozdíl mezi výsledky sonografického vyšetření a stanovením hladin transamináz u dětí s NAFLD (12). Z výsledků velkých studií se dá předpokládat, že prevalence NAFLD u adolescentů je přinejmenším 2,6–3,2%. Při vyšetření pitevních nálezů byla steatóza jater zjištěna u 9,6 % dětí ve věku od 2 do 19 let, které zemřely nepřírozenou smrtí (13). Avšak žádná neinvazivní metoda neodliší prostou steatózu od NASH, i když by byla postižena velká většina hepatocytů. Diagnostická kritéria pro NAFLD použitá v této studii byla mnohem přísnější, protože se jednalo o selektivní skupinu pacientů, která byla odeslána k vyšetření pro zvýšené hladiny transamináz. Z tohoto důvodu nebyli diagnostikováni pacienti s NAFLD s normálními hladinami transamináz nebo jen s jejich přechodným zvýšením. Ke stanovení diagnózy NAFLD byla nutná přítomnost obou kritérií, což snížilo počet pacientů s možnou NAFLD zahrnutých ve studii.

V souboru bylo jednoznačně více chlapců (90 %) a jejich převaha byla opakovaně potvrzena ve studiích s dětskými pacienty s NAFLD (1, 14). NAFLD se vyskytuje více u dospívajících než u dětí mladšího věku. Tento výskyt je velmi pravděpodobně spojen s hormonálními změnami v období puberty nebo snížením fyzické aktivity a negativními změnami v jídelníčku dozrávajících mladíků. Rozdíl mezi pohlavími je způsoben buď potenciálně protektivním vlivem estrogenů, nebo nepříznivým vlivem androgenů, jež zhoršují progresi NASH. Bylo ukázáno, že estrogeny mají antiapoptotické a antifibrinogenní vlastnosti a snižují peroxidaci lipidů, která zvyšuje nebezpečí progresu steatózy do NASH (15).

Diagnostika MS v dětském věku má určitá specifika, které vyplývají z růstu a z období puberty. Výskyt MS je jednoznačně ovlivněn výběrem použitých kritérií. Protože však ještě neexistují jednotná kritéria pro MS v dětském věku, jeho udávaná frekvence kolísá od 9 % do 50 % mezi dětmi s nadváhou a obezitou (16). V České republice má 50 % dospělé populace potíže s nadváhou a 20 % je obézních. U dětí ve věkové skupině od 6 do 12 let má 10 % nadváhu a 10 % je obézních. U starších ve věku od 13 do 17 let je situace mírně příznivější. S nadváhou má problémy 6 % adolescentů a 5 % je obézních (17). Ve skupině obézních dětí v České republice byl MS, definovaný podle IDF, přítomen u 37 % dětí a dospívajících. MS, byl v italské studii přítomen u 65,8 % dětí s prokázanou NAFLD (18). V souboru našich pacientů s NAFLD, kde dominovaly děti s BMI nad 97. percentilem, byl MS potvrzen u 51 % sledovaných. Není překvapením, že jsou signifikantní rozdíly mezi diagnostickými faktory MS ve skupinách s MS a bez MS. IR je velmi častým nálezem u obézních pacientů s potvrzeným MS. Zvýšený HOMA-IR byl opakovaně diagnostikován i u pacientů, kteří ještě nenaplnili kritéria pro MS. Proto je také zvažováno, že hodnoty HOMA-IR by měly být součástí diagnostických kritérií pro MS (19). I v této studii byl právě HOMA-IR jediným parametrem, který byl signifikantně rozdílný mezi pacienty s MS a bez MS.

IR je považována za kritický faktor v patogenezi steatózy a NASH u dětí. Mezi další rizikové faktory, které mohou vést ke vzniku NAFLD, patří obezita a další kritéria MS. Závažnost IR se ukázala jako nejdůležitější faktor ve spojení s histologickým obrazem NAFLD v souvislosti se závažností steatózy, fibrózy, zánětu, rozsahu balónové degenerace a NAS. Spojení IR s pubertálním zráním u obézních pacien-

Tab. 3 Histologické nálezy u dětí s NAFLD

	MS	Bez MS	p-hodnoty
<b>Steatóza</b>			0,6
5–33 %	3	0	
34–65 %	2	6	
> 65 %	5	4	
<b>Lobární zánět</b>			
žádný	6	8	
< 2	4	2	
2–4 hnízda	0	0	
> 4	0	0	
<b>Portální zánět</b>			
žádný	2	2	
lehký	8	5	
střední	0	3	
těžký	0	0	
<b>Balónová degenerace</b>			
žádná	5	5	
několik buněk	5	4	
velké množství	0	1	
<b>Fibróza perisinusoidální</b>			
žádná	8	9	
lehká	2	1	
střední	0	0	
<b>Fibróza portální</b>			
0	2	3	
1	8	5	
2	0	0	
3	0	2	
4	0	0	
<b>Staging</b>			
1a	1	1	
1b	0	0	
1c	6	5	
2	1	0	
3	0	2	
4	0	0	
<b>NAS</b>			0,3
≤ 2	4	3	
3 a 4	5	5	
≥ 5	1	2	
<b>PNHS</b>			
≤ 85	4	5	
> 85	6	5	

tů může být klíčovým faktorem projevu NAFLD u dětí (20). Široce přijímaná hypotéza patogeneze NASH je 2-hit teorie (21), při které dochází nejprve k akumulaci tuků v hepatocytech vlivem obezity a IR. Právě akumulace triglyceridů zvyšuje zranitelnost hepatocytů k dalším inzultům (second hit), což vede k poškození jaterní buňky, zánětu a vzniku fibrózy. Na patogenézi zánětu se velmi pravděpodobně podílí oxidační stres navozený peroxidací lipidů a uvolněním a působením cytokinů. Některé teorie kladou větší důraz na potenciační roli volných mastných kyselin. Etiopatogeneze NAFLD je však multifaktoriální a jeho rozvoj je ovlivňován genetickými, endokrinními a metabolickými vlivy včetně působení vnějšího prostředí.

Studie s dospělými pacienty s NAFLD ukázaly, že MS je nezávislý ukazatel steatózy, fibrózy a NASH při histologickém vyšetření jater (22, 23). Ve studii s dětskými a adolescentními pacienty Patton et al. popisuje, že přítomnost MS je předpovědním faktorem závažnosti steatózy, rozsahu balónové degenerace, NAS a histologického obrazu NAFLD. U našich pacientů jsme nezjistili, že by u dětí s MS byl závažnější histologický obraz jaterního postižení. Patton et al. také neprokázal, že by stupeň fibrózy souvisel s MS (24), na rozdíl od studie Manco et al., kde právě fibróza byla jediným histologickým nálezem NAFLD spojeným s MS (18). Ani přítomnost a rozsah fibrózy nebyly rozdílné mezi našimi pacienty s MS a bez MS. BMI a faktory MS u dětí nekorelují s přítomností chronického portálního zánětu, jehož přítomnost je u dětí častější než u dospělých a může být obrazem pokročilého jaterního postižení (25). V této studii nebyl také zjištěn signifikantní vztah mezi portálním zánětem a hladinami ALT. Avšak v další studii pro přítomnost portálního zánětu měla silnou předpovědní hodnotu kombinace sérové hodnoty ALT a hladiny inzulínu po lačnění (13). Mezi pacienty ve studii jednoznačně dominoval portální zánět i portální fibróza. Ve většině případů se jednalo o lehkou formu fibrózy, která ale může progredovat až do cirhózy (26). Některá z rutinních laboratorních vyšetření jsou schopna předvídat obraz NAFLD a rozsah jaterní fibrózy (27), ale nemohou nahradit jaterní biopsii při vyšetření NAFLD v dětském věku (19). Protože se jedná o invazivní vyšetření, indikací k provedení biopsie by měla být dynamika laboratorních parametrů v delším časovém období. Podle naší studie pouze biopsie určí rozsah jaterního postižení.

Byl potvrzen očekávaný rozdíl v použitých parametrech mezi histologickou aktivitou NAFLD při hodnocení NAS a PNHS s ohledem na přítomnost portálního zánětu. S ohledem na hodnocení přítomnosti portálního zánětu je hodnocení PNHS pro dětský věk přesnější a může lépe definovat NASH. Při srovnání pacientů s NASH diagnostikovaných podle PNHS a bez NASH nebyl zjištěn žádný rozdíl ve sledovaných klinických a biochemických parametrech. Predikce NASH na základě biochemických nebo klinických nálezů, a tím určení rozsahu jaterního postižení s aktivitou NAFLD se jeví jako nemožná. Ve studii nebyla zjištěna žádná korelace mezi biochemickými a klinickými nálezy a histologickým obrazem NAFLD na rozdíl od jiných studií s pediatrickými pacienty s NAFLD (13).

Studie má spoustu omezení. Jedná se o retrospektivní studii provedenou v jednom centru trvající poměrně dlouhou dobu a s úzce vybranými pacienty při přísných kritériích pro diagnózu NAFLD. Výběrová kritéria ovlivnila i počet pacientů ve studii, a tím i lepší statistické hodnocení souboru. V budoucnosti budou vhodné multicentrické prospektivní studie se zaměřením na diagnózu, histologické obrazy a léčbu dětských pacientů s NAFLD.

## ZÁVĚR

S narůstajícím výskytem NAFLD mezi nemocemi jater u dětí a dospívajících je nutná jejich správná diagnóza a léčba. Předpovědními faktory pro NAFLD je především přítomnost rizikových faktorů pro MS. K určení histologické aktivity NAFLD je nutná biopsie, protože žádné neinvazivní vyšetření neurčí jednoznačný rozsah jaterního postižení. Přítomnost NASH může vést k závažné progresi histologického obrazu, a tím nepříznivě ovlivní prognózu pacienta. Feldstein et al. ve své studii ukázal, že děti s NAFLD mají signifikantně kratší dlouhodobé přežívání ve srovnání s očekávanou dobou přežití dětí stejného věku a pohlaví (28).

## Zkratky

ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
BMI	body mass index
GGT	gama-glutamyltransferáza
HOMA-IR	homeostatický model inzulínové rezistence
IDF	Mezinárodní diabetologická federace
IR	inzulínová rezistence
KM	kyselina močová
MS	metabolický syndrom
NAFLD	nealkoholické ztučnění jater
NAS, NAFLD	skóre aktivity
NASH	nealkoholická steatohepatitida
PNHS	pediatrické histologické skóre NAFLD
Tg	triacylglyceroly
TK	krvní tlak

## Literatura

1. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-649.
2. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: A prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006; 44: 458-465.
3. Park HS, Han JH, Choi KM, et al. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1046-1051.
4. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, et al. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008; 118: 277-283.
5. Bláha P, Vígnerová J, Riedlová J, Kobzová J, Krejčovský L. VI. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. *Čes.-slov. Pediat.* 2003; 58 (12): 766-770.
6. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. Metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.
7. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Zeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Kortison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *NEJM* 2004; 350: 2362-2374.
8. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-2474.
9. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research



Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–1321.

10. **Alkhoury N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein AE, Nobili V.** Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 1312–1318.

11. **Siegelman ES, Rosen MA.** Imaging of hepatic steatosis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 71–80.

12. **Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, Brunetti F, Rubino A.** Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428–1432.

13. **Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE.** Obesity, insulin resistance and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143: 500–505.

14. **Mager DR, Roberts EA.** Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 109–131.

15. **Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P.** „Endocrine NAFLD“ a homocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol* 2006; 44: 1196–1207.

16. **Ford ES, Li C.** Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008; 152: 160–164.

17. **Marinov Z, Pastucha D. a kol.** Praktická dětská obezitologie. Praha: Grada Publishing 2012.

18. **Manco M, Marcellini M, Devito R, et al.** Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 381–387.

19. **Pastucha D, Filipčíková R, Horáková D, Radová L, Marinov Z, Malinčíková J, Kocvrlich M, Horák S, Bezdičková M, Dobiáš M.** The incidence of metabolic syndrome in obese Czech children: the importance of early detection of insulin resistance using homeostatic indexes HOMA-IR and QUICKI. *Physiol Res* 2013; 62: 277–283.

20. **Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J** and the **Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network.** Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1961–1971.

21. **Day CP, James OF.** Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: 842–845.

22. **Kang H, Greenon JK, Omo JT, et al.** Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2247–2253.

23. **Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, et al.** Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2005; 28: 1222–1224.

24. **Patton MH, Yates K, Unalp-Arida A, Behling CA, Huang TT, Rosenthal P, Sanyal AJ, Schwimmer JB, Lavine JE and the NASH CRN.** Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2093–2102.

25. **Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, Neuschwander-Tetri BA and the NASH Clinical Research Network.** Portal chronic inflammation in Nonalcoholic Fatty liver disease (NAFLD): A histological Marker of Advanced NAFLD – clinicopathological correlations from the Nonalcoholic steatohepatitis Clinical Research Network. *Hepatology* 2009; 49: 809–920.

26. **Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF.** Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2460–2462.

27. **Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC, Xanthakos SA, Whittington PF, Charatcharoenwitthaya P, Yap J, Lopez R, McCullough AJ, Feldstein AE.** Nonalcoholic steatohepatitis in children: A multicenter clinicopathological study. *Hepatology* 2009; 50: 1113–1120.

28. **Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P.** The natural history of non-alcoholic liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538–1544.

29. **Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Kortison J, Sherwin RS, Caprio S.** Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *NEJM* 2004; 350: 2362–2374.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Vratislav Smolka**

Dětská klinika LF UP a FN  
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc  
e-mail: vratislav.smolka@fnol.cz

## OMLUVA

V monografii *Vnitřní lékařství autorů Dítě P. a kol.* (Praha: Galén 2005, 2007) došlo neúmyslně k záměně autorství kapitoly o chorobách žaludku. Správně mělo být uvedeno, že autorem kapitoly je pan doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc. Tato chyba se bohužel opakovala i v monografii *Interna autorů Česka R. a kol.* (Praha: Triton 2010) a v monografii *Souček M. a kol. Vnitřní lékařství* (Praha: Grada Publishing 2011).

Za toto závažné pochybení se panu docentovi omlouvám.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

# Porodnicko-gynekologicky orientované texty v díle Jana Černého

Alexandra Surá

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK, Praha

Čas. Léč. Čes. 2014; 153: 98–99

Patnácté a 16. století je často nazýváno stoletím herbářů, které vedle popisů rostlin přinášely i návody na jejich léčebné využití (1, 2). *Knieha lékarská, kteráž slove herbář aneb zelinář* lékaře a kněze Jednoty bratrské Jana Černého není výjimkou (obr. 1). Kromě různých receptů na řadu zdravotních potíží zde najdeme texty mající vztah k ženskému lékařství, zejména v podobě různých rad či předpisů na zhotovení léků. Význam této knihy spočíval především v jejím rozšíření mezi laickou veřejností, oproti knihám určených zejména osobám „odborným“ (3).

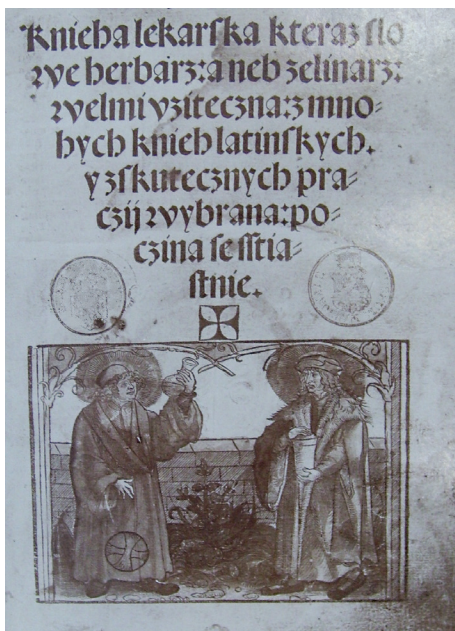
Jan Černý se narodil v pražské kališnické rodině kolem roku 1456. Studoval na pražské univerzitě, kde dosáhl bakalářského gradu. Lékařství studoval pravděpodobně soukromě. Praktické zkušenosti získal u Mistra Václava (nám blíže neznámého lékaře), o kterém se zmiňuje. Lékařskou praxi začal provozovat v Litomyšli. Díky své lékařské proslulosti si získal širokou klientelu za hranicí Litomyšle. Stal se také osobním lékařem Viléma z Pernštejna a jeho manželky Johanky z Liblic. V Litomyšli zažil roku 1495 morovou epidemii. Snaha pomoci lidem jej vedla k sepsání jeho proslulé knihy *Spis o nemocech morních*, která vyšla roku 1506. Druhým místem jeho působení byl Prostějov, kde řídil léčebný dům bratrského sboru. Jan Černý zemřel v Prostějově, přesný rok jeho úmrtí není znám, ale je známo, že nežil již v září roku 1530.

*Knieha lékarská, kteráž slove herbář aneb zelinář* vyšla v Norimberku roku 1517 redakcí a nákladem Mikuláše Klaudyána, lékaře v Mladé Boleslavi. Mikuláš Klaudyán učinil některé úpravy, které si mohli nakladatelé v té době dovolit, úpravy se týkaly hesel a ilustrací (obr. 2). Herbář vytiskl významný norimberský knihtiskař Hieronymus Hölzel (1, 3–5, 7). Knihu lze pokládat za publikaci zastupující domácího lékaře. Kniha je psaná česky, srozumitelným jazykem, což umožnilo její rozšíření mezi širšími vrstvami obyvatelstva.

Léčebné prostředky jsou v herbáři řazeny podle abecedního pořádku. Vedle českého názvu je u většiny bylin uveden i název latinský a německý. V uvedených receptech autor uvádí látky rostlinného, živočišného a nerostného původu. U rostliny je uveden její popis, místo výskytu a informace, kterou část rostliny lze využít k přípravě medikamentu.

Autor radí jakým způsobem zhotovit bylinný odvar, *pilule*, mast, *čipek*, *flastr*, obklad, bylinný olej, *zásyp* či tzv. *vodu*. Odvary se připravovaly vařením jedné nebo více bylin ve vodě. Velmi často se setkáváme s vyvařením různých bylinných směsí ve víně či pivě. Odvary se aplikovaly perorálně či ve formě obkladů, výplachů, napařování nebo jako přísady do koupelové lázně. K vnitřnímu užívání (k polykání) byly určeny *pilule*, k jejichž přípravě jsou vedle kvalitativních údajů uvedeny také údaje kvantitativní. *Trociška* (Trochisci), předchůdce pastilek, byla určena k rozpuštění v ústech. Ke zhotovení léčebného tamponu, jenž se měl zavést zřejmě do pochvy (v knize je uveden pojem „luono“ a „matka“, což bylo označení pro dělohu, je však velmi nepravděpodobné, aby si žena zavedla tampon až do dělohy), Černý doporučoval použít bavlnu, která se měla smočit v odvaru či oleji obsahující bylinný extrakt (3, 8). Zvláštní druh tamponu představoval kořen (např. divizny, pivoňky), omotaný bavlnou a smočený v roztoku obsahující různé bylinné výtažky. Jeden z návodů na přípravu léčebných tamponů: „Vezmi kus bavlny, omoč ji v uoleji bobkovém aneb liliovém, posyp ambrú a trochu muškum, vstrčíž do luona“ (3). Léčebný čípek doporučoval připravovat z vosku. K přípravě masti autor doporučuje použít jako základ olej, vosk či vepřové sádlo. Nacházejí se zde recepty na přípravu mastí na *osutie franske* (vyrážka při syfilidě) nebo na *franske vředy*, ve kterých je jako hlavní složka uvedena v té době hojně používaná rtuť (3, 6). Z receptů na olej stojí za zmínku růžový olej, který byl doporučován těhotným ženám k potírání břicha. Některé rozdrčené usušené byliny se aplikovaly na břicho, nebo se v nich obalovaly tampony, které byly určeny k zavádění do pochvy. Zajímavou formou aplikace byl zahřátý, zvlhčený pytlík, naplněný směsí bylin, na němž Černý (při některých gynekologických potížích) doporučoval sedět či držet ho mezi nohama. Setkáme se zde s použitím horkého kamene, na kterém po nanesení účinných látek bylo doporučeno ženě sedět. Velmi často Černý doporučuje podkuřovat ženu předepsanou směsí bylin.

U některých receptů jsou vedle kvalitativních hodnot, uvedeny hodnoty kvantitativní. Z hmotnostních jednotek autor uvádí čtvrtec (cca 7 dkg), lot (cca 16 g), kventík (cca 4 g), žejtlík (0, 48 l).



**Obr. 1** Titulní list – Knieha lékařská, kteráž slove herbarz aneb zelinář



**Obr. 2** Rytina z herbáře Jana Černého

V knize se setkáváme s termíny, kterými autor označuje symptomy, které mohly mít různou příčinu. Vyskytují se zde výrazy – *matku čistí ode všech nečistot, ženské nečistoty z matky vypuzuje, matku od (bílých) nečistot vyprazdňuje, tok bílý ženský, tok matky*. „Tok krve z matky“ mohl označovat krvácení různého původu. Určitou pozornost věnuje autor častým potížím provázejícím graviditu, jako jsou zvláštní chutě v těhotenství nebo bolest žaludku. Ke snadnému porodu doporučuje vnitřně užívat víno, obsahující různé bylinné výtažky (např. hruškové jmelí, liliové semeno, skořici). Trocišky zhotovené ze skořice měly zmírnit porodní bolesti. V herbáři se nachází velké množství receptů na přípravu bylinných odvarů k *vyhnání mrtvého plodu*. Najdeme zde také návody na přípravky, které jsou doporučovány na vypuzení lůžka. Nechybí recepty na různé poporodní komplikace, z nichž jedna je popsána jako stav, kdy *po porodu, ženám matka zhuoru k srdci se zdvíhne a těžkost, bolest i dušnotu činí, i zástavu*. Kojícím ženám doporučuje, aby se vyvarovaly požívání konopí. Na podporu tvorby mléka radí vlašský kopr nebo lociku. V knize najdeme doporučované byliny na podporu plodnosti. Na podporu plodnosti byla doporučována např. komonice, máčka (*Eryngium*), petržel, rojovník a vratič. Najdeme zde také byliny, kterým byly přisuzovány antikoncepční účinky. Plodnosti měly zabránit např. kapradí, pepř nebo vrba. Nejsou opomenuty recepty na opožděnou menstruaci, kterou autor nazývá *zástava ženská*. Doporučovány jsou přípravky obsahující např. hořec, skořici, kokořík nebo pivoňku. V herbáři jsou uvedeny některé byliny, které autor označil jako abortiva např. *paštrnák* (pastinák), u kterého je připojeno „dávati ženám omylně těhotným“ (3). Nelze přehlédnout autorovo velmi přímé vyjádření, že se jedná o prostředek, kterému byly přisuzovány abortivní účinky.

Díky knize Jana Černého jsme obeznámeni s různými léčebnými metodami, dobovým označením některých chorob či jejich symptomů a v neposlední řadě s tehdejšími znalostmi bylin a jejich využití.

## Literatura

- Hlaváčková L, Svobodný P.** Dějiny lékařství v českých zemích. Praha: Triton 2004; 40, 56.
- Riddle JM.** Eve's Herbs. A History of Contraception and Abortion in the West. London: Harvard University Press 1998; 143.
- Černý J.** Knieha lékařská, kteráž slove herbarz aneb zelinář. Praha: Avicenum 1981; 11–15, 37–38, 40, 42–43, 49, 50, 52–54, 64, 68, 70, 75, 77–78, 81, 93, 105, 111, 124–125, 148, 150, 163–166, 170, 177, 179, 186, 194, 197, 207, 216–217, 223–224, 230, 234–235, 245–246, 259, 269, 278, 280, 295–297, 306, 311, 313, 322, 324, 353, 355, 362, 368, 372, 382, 395, 402, 403, 430, 434, 435, 449, 453.
- Navrátil M.** Almanach českých lékařů s podobiznami a 1000 životopisy: na paměť 50letého jubilea spolku a Časopisu lékařů českých. Praha: Dr. Michal Navrátil 1913; 36–37.
- Gellner G.** Jan Černý a jiní lékaři čeští do konce doby jagellonské. Praha: Královská česká společnost nauk 1935; 55–61, 88–113.
- Porter R.** Největší dobrodíní lidstva. Historie medicíny od starověku po současnost. Praha: Prostor 2001; 27, 202.
- Bohatcová M.** České tištěné herbáře 16. století. Praha: Národní knihovna v Praze 1991; 6, 10, 13.
- Černá A.** Staročeské knihy lékařské. Brno: Host 2006; 419.
- Černý J.** Knieha lekarska kteraz slove herbarz, aneb zelinarz. Nürnberg: Klaudivan, Mikuláš 1517; 63.

ADRESA PRO KORESPONDENCI

**Mgr. Alexandra Surá**

Ústav dějin lékařství a cizích jazyků 1. LF UK  
Karlovo náměstí 40, 128 00 Praha 2  
e-mail: alexandrafi@seznam.cz

# Kolorektální karcinom (část 1)

6.–7. prosince 2013, Praha

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

koncem minulého roku (6.–7. prosince 2013) se v Praze konal druhý ročník Národního kongresu o kolorektálním karcinomu, jehož součástí byl i 4. postgraduální kurz Společnosti pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP. Tato odborná akce vznikla jako společná iniciativa pěti odborných společností České lékařské společnosti JEP (Společnost pro gastrointestinální onkologii, Česká gastroenterologická společnost, Česká chirurgická společnost, Česká onkologická společnost a Česká radiologická společnost), ale přesahuje i do dalších specializací (praktické lékařství, molekulární genetika, klinická biochemie a další). Kongres byl koncipován do 14 sekcí rozdělených do dvou paralelních programů (postgraduální kurz a symposia).

Texty k přednáškám, doporučené literatura a powerpointové prezentace byly shrnuty v syllabu kongresu. S cílem poskytnout tyto informace širší odborné veřejnosti budou v letošním roce v Časopisu lékařů českých publikována abstrakta jednotlivých přednášek. Vzhledem k jejich vysokému počtu budou rozdělena do několika částí dle podobné tematiky. První část je zaměřena na epidemiologii, rizikové faktory a screening.

Texty doc. L. Duška a dr. O. Májka potvrzují nepříliš příznivá epidemiologická data. V České republice je ročně diagnostikováno 7800–8200 pacientů s KRK, z toho více jak 50 % v pokročilém stadiu. Dle modelu predikce bude prevalence KRK narůstat o 13–30 % (srovnání let 2008–2015). Dr. Š. Suchánek a doc. L. Dušek shrnují základní informace o Národním programu screeningu KRK v ČR, včetně pokrytí cílové populace, které v roce 2011 činilo 25 %. Pro zvýšení efektivity programu

bylo počátkem letošního roku zahájeno cílené adresné zvaní organizované Ministerstvem zdravotnictví ČR a realizované zdravotními pojišťovnami. Screeningu byla dále věnována jedna sekce. Příspěvek doc. B. Seiferta potvrzuje ústup od guajakových testů na okultní krvácení (TOKS) ve prospěch imunochemických TOKS a zároveň stoupající míru pozitivitu TOKS, která dosáhla 6,7 %. Dr. P. Kocna prezentuje přehled evropských programů či studií s využitím FIT, včetně české studie s cut-off hladinou 75 ng/ml. Prim. P. Vítek a dr. O. Májek ve svém sdělení uvádějí souhrnný přehled doporučených indikátorů kvality z pohledu endoskopisty a biostatistika. Dr. M. Minárik předkládá základní informace o molekulární onkologii KRK, zejména využití molekulární markerů. Prim. M. Šachlová se zaměřuje na metabolické rizikové faktory KRK s konstatováním, že diabetici 2. typu a osoby s metabolickým syndromem a obezitou pravděpodobně představují rizikovou skupinu pro vznik KRK. Samostatná sekce byla vyhrazena vztahu nespecifických střevních zánětů a KRK. Dr. T. Douđa uvádí správné indikace kolonoskopického vyšetřování a dispenzarizace, prof. P. Frič roli gastrointestinálního ekosystému a terapii probiotiky a prof. J. Bureš objasňuje problematiku butyrátového paradoxon. Toto téma shrnuje prof. Frič ve state of the art přednášce.

**prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.**  
předseda organizačního výboru kongresu  
předseda Společnosti pro gastrointestinální  
onkologii ČLS JEP

## EPIDEMIOLOGIE A RIZIKOVÉ FAKTORY, SCREENING

### Nové trendy v epidemiologii kolorektálního karcinomu v ČR

Dušek L., Mužfk J., Májek O.

Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

V ČR je ročně nově diagnostikováno 7800–8200 pacientů se zhoubným novotvarem tlustého střeva nebo konečníku. Ve stejné době na tento nádor 3800–4200 pacientů zemře. Prevalence, tedy počet žijících osob, které mají nebo měly diagnostikovaný tento typ nádoru, dosáhla v roce 2010 hodnoty 49 470 osob a ve srovnání s rokem 2000 tak vzrostla o 64,1 %. V ČR je nadto více než 50 % nových pacientů s kolorektálním karcinodem diagnostikováno v pokročilém stadiu onemocnění (stadium 3. nebo vyšší), což významně zhoršuje prognózu pacientů a dosažitelné výsledky léčby.

**Dostupnost a kvalita populačních dat o kolorektálním karcinomu:** Základním zdrojem údajů pro populační hodnocení epidemiologie kolorektálního karcinomu je Národní onkologický registr České republiky

(NOR). Jde o unikátní databázi v evropském i celosvětovém měřítku, ve které jsou od roku 1977 zaznamenávány všechny novotvary zjištěné v české populaci. Za období 1977–2010 je v databázi více než 1,8 mil. záznamů všech novotvarů, z nichž téměř 12 % představují hlášení o kolorektálním karcinomu. V tabulce 1 je popsána struktura záznamů NOR s ohledem na jejich úplnost a využitelnost pro další hodnocení.

**Epidemiologie kolorektálního karcinomu v ČR:** Česká republika obsazuje přední místa v mezinárodních statistikách incidence kolorektálního karcinomu. Dle studie Globocan 2008 je ČR v incidenci C18–C21 na 3. místě v Evropě u mužů, na 9. místě u žen, celkově na 3. místě. Populační zátěž je skutečně vysoká, ročně je v ČR nově diagnostikováno 7800–8200 pacientů s tímto karcinodem a 3800–4200 pacientů na něj zemře. Rovněž mortalita je na předních světových pozicích, dle studie Globocan 2008 je ČR v mortalitě C18–C21 na 3. místě u mužů, na 9. místě u žen a celkově na 3. místě v Evropě. Incidence přitom stále roste, v roce 2010 byla o 8 % vyšší než v roce 2000. I při rostoucí incidenci se v ČR podařilo stabilizovat mortalitu na toto onemocnění, což ovšem vede k nárůstu prevalence, tedy počtu žijících osob, které mají nebo měly diagnostikovaný kolorektální karcinom. Prevalence dosáhla v roce 2010 hodnoty 49 470 osob a ve srovnání s rokem 2000 tak vzrostla o 64,1 %. Souhrnný přehled českých epidemiologických dat je uveden v tabulce 2.

**Tab. 1** Struktura a kvalita záznamů NOR o kolorektálním karcinomu (C18–C20; období 2006–2010; 40 030 záznamů)

Typ záznamu dle uvedení klinického stadia a léčby v datech NOR	Podíl jednotlivých typů záznamů %	Věk pacientů	
		průměr (roky)	podíl osob ve věku 75 a více let
nádory zachycené pouze na základě údajů o příčině úmrtí nebo nádory zjištěné při pitvě	3,0 %	76 let	59,8 %
záznamy s nevyplněným klinickým stadiem z objektivních důvodů *	4,8 %	75 let	58,4 %
záznamy s nevyplněným klinickým stadiem bez udání důvodu – neúplné záznamy	1,8 %	63 let	24,5 %
pacienti s uvedeným klinickým stadiem	90,4 %	68 let	32,4 %
protinádorově léčeni	78,6 %	68 let	29,2 %
bez protinádorové léčby	11,9 %	74 let	53,9 %

\* Časná úmrtí, pacienti bez dokončené diagnostiky a určení klinického stadia, pacienti bez zahájení terapie z důvodu kontraindikace léčby, pacienti odmítající léčbu.

**Tab. 2** Základní epidemiologické charakteristiky nádorů kolorekta v ČR

Parametr	Pohlaví	Diagnóza			
		C18 ZN tlustého střeva	C19 ZN rekto-sigmoideálního spojení	C20 ZN konečníku	C18–C20 ZN tlustého střeva a konečníku celkem
<b>Incidence</b>					
počet/100 tis. obyvatel	muži	55,4	11,1	28,5	94,9
(rok 2010)	ženy	38,1	7,6	14,5	60,2
absolutní počet nových	muži	2864	572	1471	4907
onemocnění (rok 2010)	ženy	2044	409	776	3229
podíl ze všech malignit	muži	6,9 %	1,4 %	3,6 %	11,9 %
(rok 2010)	ženy	5,7 %	1,1 %	2,2 %	9,1 %
trend za období	muži	+17,1 %	+0,2 %	+6,2 %	+11,2 %
2000–2010	ženy	+4,8 %	-5,3 %	+1,8 %	+2,6 %
typický věk nemocných	muži	62–77 let	60–76 let	59–74 let	61–76 let
(25–75% percentil)	ženy	63–80 let	61–79 let	61–78 let	62–79 let
výskyt muži : ženy (období 2006–2010)		1,4 : 1	1,5 : 1	1,9 : 1	1,5 : 1
<b>Mortalita</b>					
úmrtí/100 tis. obyvatel	muži	24,6	6,0	12,6	43,2
(rok 2010)	ženy	18,4	4,0	7,0	29,4
počet úmrtí	muži	1271	312	652	2 235
(rok 2010)	ženy	987	215	373	1575
podíl na celkové mortalitě	muži	2,3 %	0,6 %	1,2 %	4,1 %
(rok 2010)	ženy	1,9 %	0,4 %	0,7 %	3,0 %
trend za období 2000–2010		-6,4 %	-14,1 %	-12,4 %	-9,4 %
<b>Prevalence</b>					
žijící/100 tis. obyvatel	muži	295,0	73,3	166,8	535,1
(rok 2010)	ženy	249,2	59,0	98,5	406,6
počet žijících	muži	15 250	3 791	8 619	27 660
(rok 2010)	ženy	13 366	3 163	5 281	21 810

Společenské důsledky tohoto stavu jsou zřejmé. Jsou o to závažnější, že nemoc v podstatné míře postihuje pacienty v produktivním věku. Typický věk českého pacienta s kolorektálním karcinomem sice leží v intervalu 61–77 let, ale 20,5 % všech nemocných je mladších

60 let. Prudký nárůst incidence tohoto onemocnění pak začíná již po 45. roku života.

Tabulka 3 dokumentuje, že kolorektální karcinom se v ČR velmi významně podílí i na celkovém sumárním riziku onemocnění zhoubnými

## ABSTRAKTA

**Tab. 3** Kumulativní riziko vzniku nádorového onemocnění v české populaci v období 2006–2010

Skupina zhoubných nádorů	Kumulativní riziko vzniku nádoru s ohledem na střední délku života v české populaci	
	muži 0–74 let	ženy 0–79 let
zhoubné novotvary tlustého střeva a konečníku (C18–C20)	6,5 %	4,5 %
zhoubné novotvary kromě kožního (C00–C97 bez C44)	34,3 %	30,9 %
jákykoli zhoubný novotvar (C00–C97)	41,7 %	38,9 %

**Tab. 4** Kolorektální karcinom jako další primární nádor u téhož pacienta dle dat NOR

Hodnocená kategorie	Období 1981–1990	Období 1991–2000	Období 2001–2010
	N ročně (% nově diagnostikovaných)	N ročně (% nově diagnostikovaných)	N ročně (% nově diagnostikovaných)
C18–C20 je prvním novotvarem u pacienta	4628 (94,0 %)	6130 (90,2 %)	6757 (84,7 %)
C18–C20 je dalším primárním novotvarem u pacienta	297 (6,0 %)	664 (9,8 %)	1 222 (15,3 %)

nádory. Hodnoty v tabulce jsou uvedeny s ohledem na tzv. naději dožití (střední délka života) v české populaci, která je 74,4 let u mužů a 80,6 let u žen (Veřejná databáze ČSÚ).

Důležitým zjištěním také je, že nádory kolorekta jsou stále častěji zjišťovány jako další primární novotvar u pacientů, kteří již dříve měli diagnostikováno jiné nádorové onemocnění (tab. 4). Zatímco v období do roku 1990 šlo o cca 6 % z celkového počtu diagnostikovaných nádorů kolorekta, v období po roce 2001 již tento podíl překročil 12–13 % a dostupná data z roku 2010 odhalují 18 % těchto onemocnění.

**Včasná diagnostika kolorektálního karcinomu v ČR:** Velmi závažnou skutečností v epidemiologii nádorů kolorekta v České republice je dlouhodobě nepříznivý poměr stadií onemocnění u nově diagnostikovaných pacientů. V ČR je téměř 50 % pacientů s kolorektálním karcinomem diagnostikováno v klinickém stadiu 3 nebo vyšším. Rovněž u nádorů kolorekta, které jsou dalším nádorem u již léčeného onkologického pacienta, pozorujeme v ČR vysoký podíl pozdě zachycených onemocnění v klinickém stadiu III nebo IV. Tento fakt významně zhoršuje celkovou prognózu pacientů a dosažitelné výsledky léčby. Nepříznivá situace se navíc v čase nijak nelepší a ani poslední dostupná data z roku 2010 nenaznačují pozitivní trend.

### Český program screeningu KRK a jeho možné populační dopady

Suchánek Š.<sup>1</sup>, Májek O.<sup>2</sup>, Seifert B.<sup>3</sup>, Dušek L.<sup>2</sup>, Frič P.<sup>1</sup>, Zavoral M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

<sup>2</sup>Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

<sup>3</sup>Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha

Kolorektální karcinom je druhým nejčastějším maligním onemocněním ve vyspělých zemích. Vzhledem k tomu, že proces kancerogeneze sporadického karcinomu probíhá relativně pomalu, je možné tomuto

onemocnění úspěšně předcházet. Národní screening kolorektálního karcinomu byl v České republice zahájen v roce 2000 a od této doby prochází kontinuálním vývojem s cílem zvýšení efektivního pokrytí cílové populace.

V současné době je asymptomatickým klientům od 50 do 54 let nabízen imunochemický test (FIT) na okultní krvácení ve stolici v jednorázovém intervalu a při pozitivním výsledku je nabídnuta screeningová kolonoskopie. Od 55 let se nabízí výběr mezi pokračováním v pravidelném provádění testu na okultní krvácení, ale již ve dvouletých intervalech, nebo provedení tzv. primární screeningové kolonoskopie, která se v případě negativního nálezu opakuje za 10 let.

Z dosavadních výsledků lze konstatovat, že screeningový program kolorektálního karcinomu v ČR je plně funkční. Z posledních epidemiologických údajů je patrné, že dochází k mírnému poklesu mortality na toto onemocnění a jsou stále častěji diagnostikovány časnější formy kolorektálního karcinomu. Celkové pokrytí cílové populace screeningovými metodami (FIT, kolonoskopie) postupně narůstá, v roce 2011 činilo celkové pokrytí cílové populace 25,0 %, což je nárůst oproti roku 2010 o 2,3 %. Počet kolonoskopických vyšetření se každoročně zvyšuje. Od roku 2006 bylo provedeno celkem 108 706 screeningových kolonoskopií, adenomy byly endoskopicky odstraněny u 34 453 jedinců (32,6 %) a karcinom byl diagnostikován u 4304 pacientů (4,0 %). Na tomto trendu má zásadní podíl národní screeningový program a jeho postupné zdokonalování.

I přes velký pokrok ve vývoji screeningového programu je zde stále velký prostor ke zdokonalování, neboť programu se účastní pouze čtvrtina osob z cílové populace. Dle evropských doporučení by mělo celkové pokrytí cílové populace činit minimálně 45%. Dle posledních analýz je patrné, že počet provedených TOKS intenzivně narůstal od roku 2009, kdy došlo k zapojení gynekologů do screeningového programu a zahájení imunochemických testů na okultní krvácení. V roce 2010 došlo ke stagnaci počtu TOKS a kolonoskopií včetně diagnostikovaných karcinomů. Určitou možností zvýšení efektivity screeningového programu se zdá populační program založený na adresném zvaní cílové populace a zvyšování informovanosti a motivace jak laické, tak odborné veřejnosti.

V ČR je vybudována celostátní síť endoskopických pracovišť (Centra pro screeningové kolonoskopie), která splňují přísná pravidla kvality pro provádění preventivních kolonoskopií tak, jak je uvedeno ve Věstníku MZ ČR 01/2009. Mezi hlavní kritéria kvality patří adekvátní personální i materiální vybavení, dostatečný počet prováděných diagnostických a terapeutických kolonoskopií (minimálně 50 za rok), zkušenosti se screeningovým programem kolorektálního karcinomu. V současnosti center je v současné době 160 a jejich geografická distribuce pokrývá všechny kraje ČR. Akreditace center je průběžně hodnocena na základě auditů prováděných MZ ČR. Kolonoskopie patří mezi základní metody využívané ve screeningu kolorektálního karcinomu. V současnosti se dají využívat i jiné alternativní vyšetření (CT kolonografie a kapslová kolonoskopie), nicméně optická kolonoskopie zůstává zlatým standardem. Dle recentně publikovaných dat (guidelines ASGE 2012, ESGE 2012 a European Guidelines 2010) je zcela zásadní kontrola kvality kolonoskopického vyšetření na základě jasně definovaných indikátorů kvality. V současné době jsou využívány tři základní indikátory kvality: počet provedených preventivní kolonoskopií (minimálně 50 za rok), procento zachycených adenomů (adenoma detection rate, ADR, 34,9 % v roce 2012) a podíl totálních kolonoskopií (cecal intubation rate, CIR, 96,2 % v roce 2012). Většina měřitelných indikátorů kvality je v ČR monitorována a plněna.

Efektivita Českého screeningového programu je určována pomocí dlouhodobých a krátkodobých ukazatelů kvality. Zatímco krátkodobé ukazatele kvality (počet provedených TOKS a screeningových kolonoskopií, ADR a CIR) se daří dobře plnit, v dlouhodobých ukazatelích je Český program podle evropských doporučení jen částečně úspěšný. Mezi dlouhodobé ukazatele kvality, které se daří plnit, patří snížení mortality kolorektálního karcinomu a zvýšení zachytu karcinomů v časném stadiu. Mezi nedostatečně sledované parametry kvality patří sledování výskytu tzv. intervalových karcinomů (karcinom vzniklý v průběhu screeningového intervalu po screeningovém vyšetření s negativním výsledkem), problémem je dále nedostatečné celkové pokrytí cílové populace, která není ke screeningovému vyšetření adresně zvána. Z toho důvodu nelze současný program hodnotit jako populační. V ČR

není možné vzhledem k legislativním podmínkám získávat individuální data (vázaná na rodné číslo jedince), a tak nelze propojit jednotlivé informační databáze (screeningová databáze, Národní onkologický registr a Národní referenční centrum). Možností jak docílit doporučovaných hodnot celkového pokrytí populace je identifikace a adresné zvaní cílové populace. Takto organizovaný program lze podle mezinárodních doporučení nazývat populační.

Velkým očekáváním je v současnosti zavedení centrálně organizovaného adresného zvaní cílové populace. Jedná se o celostátní projekt MZ ČR podporovaný z finančních zdrojů Evropské unie (EU), který bude podpořen masivní mediální kampaní. Jeho realizace je plánována na druhou polovinu roku 2013. Dalším krokem je snaha o zavedení screeningové odbornosti pro výkony v rámci screeningu kolorektálního karcinomu, jak je tomu v případě screeningů mamárního a cervikálního. Zavedení této odbornosti by zcela jistě zpřehlednilo stávající situaci v platbě za screeningové výkony a zároveň ještě zvýšilo motivaci odborné veřejnosti. Budoucnost také ukáže, jak ideálně nastavit prahovou pozitivní hodnotu (tzv. „cut off“) imunochemických testů na okultní krvácení.

### Predikce budoucího vývoje počtu pacientů s kolorektálním karcinomem v ČR

Májek O., Pavlík T., Mužík J., Dušek L.  
Masarykova univerzita, Brno

Navržený model využívá výhradně údajů populačního Národního onkologického registru ČR (NOR ČR). Vedle odhadu počtu nově diagnostikovaných pacientů s KRK model rovněž zahrnuje pacienty diagnostikované v minulosti, kteří nicméně ve sledovaném období prodělají terminální nebo neterminální návrat onemocnění. Navržená metoda poskytuje odhady s ohledem na rozsah onemocnění, protože právě stadium představuje klíčový stratifikační faktor s ohledem na prognózu pacienta, ale i předpokládané náklady spojené s protinádorovou léčbou.

Vzhledem k tomu, že změny v incidenci onkologických onemocnění velmi často odrážejí změny v zastoupení věkových kategorií ve sledované populaci, je v odhadu incidence zohledněna informace o vývoji věkové struktury české populace. Pro předpověď incidence je používán Poissonův regresní model ze třídy zobecněných lineárních modelů. Neméně důležitou skupinu potenciálně léčených pacientů v daném kalendářním roce tvoří pacienti diagnostikovaní v minulosti (počet těchto pacientů představuje prevalenci onemocnění), kteří budou v daném roce léčeni s relapsem nebo progresí onemocnění. Pro výpočet prevalence pacientů je používán odhad prostřednictvím analýzy přežití onkologických pacientů. Pro výpočet rizika neterminálního a terminálního návratu onemocnění byly analyzovány záznamy kontrolních hlášení NOR ČR a informace o úmrtích z příčiny KRK. Modelována byla rovněž pravděpodobnost, že pacient v určitém stadiu onemocnění podstoupí protinádorovou léčbu.

Aby byla znázorněna nejistota v budoucím vývoji sledovaných veličin, bylo zpracováno několik scénářů vývoje incidence, přežití a pravděpodobnosti protinádorové léčby. Ve srovnání s rokem 2008 model predikuje nárůst prevalence pacientů s KRK o 13–30 %. Model předpovídá, že v roce 2015 bude pro protinádorovou terapii indikováno 10 074–11 440 pacientů. Při zahrnutí všech pacientů s terminálním návratem onemocnění a všech pacientů primárně diagnostikovaných ve stadiu IV model předpovídá léčbu 3485–4469 pacientů s diseminovaným onemocněním, což představuje více než třetinu všech pacientů léčených v tomto roce s KRK.

Nabízí se otázka, jak může incidenci KRK v české populaci ovlivnit probíhající program screeningů KRK. Pro tento účel byl navržen model předpovídající přirozený vývoj onemocnění u pacientů, kterým byl v rámci organizovaného programu odstraněn při endoskopické polypektomii pokročilý adenomový polyp. Tento model předpověděl, že samotný screening může předejít v české populaci v roce 2015 přibližně 4–5 % onemocnění KRK. Důvodem spíše nižšího dopadu na populační incidenci je nízká účast a dlouhý přirozený vývoj KRK z adenomu, který způsobuje pomalejší nástup efektu organizovaného screeningu.

### Metabolické rizikové faktory kolorektálního karcinomu

Šachlová M.

Gastroenterologické odd. MOÚ, Brno

Kolorektální karcinom představuje jeden z největších problémů současného zdravotnictví všech vyspělých zemí. Existují literární podklady pro tvrzení, že pacienti s DM 2. typu představují populaci se zvýšeným rizikem kolorektálního karcinomu (KRCA). Na vzniku se zřejmě podílí inzulinová rezistence. Inzulin mimo jiné stimuluje proliferaci, redukuje apoptózu buněčných linií karcinomu a podporuje růst kolorektálního karcinomu ve zvířecích modelech. Některé práce se zaměřují na hodnotu C-peptidu, kdy hladina koreluje s rizikem KRCA (Ma 2004), jiná práce korelaci s KRCA neprokázala (Wei 2005). Zdá se, že ještě důležitější roli v kancerogenezi má růstový faktor insulin-like growth factor protein IGFB-1 než hladina inzulinu (Renehan 2004). Jsou práce, které se zaměřují na hodnotu glykosylovaného hemoglobinu, další studii hladiny leptinu. Riziko narůstá i v rámci metabolického syndromu. Významný je zvláště abdominální typ obezity. Je nezbytné podporovat nejen screening kolorektálního karcinomu, ale je potřeba se zaměřit i na primární prevenci. Je potřeba vést pacienty ke změně životního stylu. Je vhodné spolupracovat s poradnami výživy a odvykání kouření, motivovat pacienty k pohybu.

### Molekulární onkologie kolorektálních nádorů: Od screeningu po individualizovanou léčbu

Minářík M.

CEGES; Laboratoř molekulární genetiky a onkologie, Genomac výzkumný ústav, Praha

V posledních 10 letech došlo k významnému pokroku v oblasti poznání základních mechanismů vzniku a progresu u celé řady solidních nádorů. Současně byla identifikována řada nových molekulárních markerů a představeno jejich použití v klinické praxi. Vzhledem k vysoké incidenci bývají kolorektální karcinomy (CRC) v centru pozornosti těchto výzkumů.

Molekulární markery můžeme definovat jako alterace v genové sekvenci, změny hladin exprese nebo struktury proteinů vedoucí k nekontrolovatelnému buněčnému dělení a růstu. Zcela zásadní je, že tyto mohou být buď zárodečné (často se používá i ne zcela přesný termín vrozené), nebo somatické (též označovány jako získané). Zárodečné markery jsou v naprosté většině genové mutace, které se u vyšetřovaného pacienta nacházejí v každé buňce, tedy, pro jejich odhalení postačí libovolný vzorek z pacientova těla – většinou nesrážlivá krev. Hlavní význam zárodečných mutací je především v diagnostice hereditárních nádorových syndromů (FAP, HNPCC). Na rozdíl od zárodečných markerů jsou somatické markery vždy přítomny pouze v postižené tkáni. Pro jejich vyšetření je tedy třeba získání vzorku nádoru formou biopsie či resekátu. Na vyšetřování somatických molekulárních markerů je založena většina postupů v klinickém managementu CRC zahrnujícího screening a diagnostiku, sledování průběhu onemocnění, volbu terapie a odhad prognózy. Z hlediska využití tak můžeme markery rozdělit na 1. diagnostické, 2. identifikační, 3. prediktivní a 4. prognostické.

**Diagnostické molekulární markery CRC:** Význam screeningových programů pro časnou diagnostiku léčitelných stadií CRC není třeba zdůrazňovat. V posledních několika letech přibyla do spektra využitelných postupů možnost minimálně-invazivního vyšetřování molekulárního markeru SEPTIN9. Jedná se o zjištění přítomnosti metylace určitých míst v tomto genu. Kromě tohoto markeru se stále častěji hovoří i o nových generacích testů zaměřených na přítomnost molekulárních markerů ve stolici.

**Identifikační molekulární markery CRC:** Molekulární identifikace podtypů CRC je především založena na určení základních podtypů definujících jednak pravděpodobný mechanismus vzniku a dále i další chování. Nejčastější je tzv. mutátorový subtyp typický se vyznačující jevem označovaným jako mikrosatelitová nestabilita (microsatellite instability, MSI), ke kterému dochází na základě poruch systému DNA oprav. V důsledku neschopnosti buňky zajistit opravu chyb při DNA tran-

## ABSTRAKTA

skripci dochází k celkové genetické nestabilitě, a proto se pro tento typ vžíla také zkratka CIN (chromosomal instability). Většina sporadických kolorektálních tumorů vznikajících na podkladu adenomových polypů vykazuje CIN fenotyp.

Druhým molekulárním podtypem je tzv. metylátorový typ, který je charakterizován přítomností metylací specifických míst v DNA (tzv. CpG ostrůvků). Tento typ též často vykazuje přítomnost bodové mutace genu BRAF. Tento typ je označován jako CIMP (CpG island methylator phenotype) a je typický pro hyperplastické a pilovité tumory.

**Prediktivní molekulární markery CRC:** V roce 2008 byla odhalena zcela zásadní role aktivačních mutací genu KRAS pro účinnost (resp. neúčinnost) biologické terapie cílené na signální dráhu receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Bylo ukázáno, že nádory nesoucí některou z těchto mutací neodpovídají na terapii založenou na inhibiči EGFR pomocí monoklonálních protilátek. Vyšetřování mutačního statusu genu KRAS se tak stalo prvním prediktivním testem u CRC. Nedávno byla indikační kritéria pacientů pro nasazení anti-EGFR terapie rozšířena o další dva obdobné prediktory – mutace v genech BRAF a NRAS.

**Prognostické molekulární markery CRC:** Mezi nejvýznamnější molekulární markery s prognostickým potenciálem (tzn. význam pro odhad přežívání pacientů, riziko relapsu či progresu onemocnění) se v současné době nejčastěji řadí cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells, CTC) a cirkulující volná nádorová DNA (cell-free tumor DNA, cftDNA). V obou případech se zdůrazňuje jedinečná možnost jejich vyšetřování s minimální invazivitou, neboť CTC i cftDNA se vyšetřují z periferní krve pacienta (CTC), respektive z plazmy (cftDNA). Často se v této souvislosti hovoří o tzv. tekuté biopsii (liquid biopsy), neboť získaná informace věrně odráží vlastní nádorovou tkáň.

Lze očekávat, že s pokračujícím rozvojem nových technologií pro genetickou analýzu zahrnující především další generace DNA sekvenátorů se bude okruh molekulárních nádorových markerů nadále rozšiřovat. Je však zřejmé, že pro jejich zavádění do klinické praxe a s tím související faktory (guidelines, logistika, kontrola kvality apod.) bude i nadále zcela zásadní interdisciplinární spolupráce (praktický lékař, gastroenterolog, patolog, onkolog).

## SCREENING KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

**Metodika adresného zvaní občanů do českého programu screeningu nádorů tlustého střeva a konečníku**  
Dušek L.<sup>1</sup>, Májek O.<sup>1</sup>, Ing. Blaha M.<sup>1</sup>, Suchánek Š.<sup>2</sup>, Seifert B.<sup>3</sup>, Zavoral M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

<sup>2</sup>Ústřední vojenská nemocnice, Praha

<sup>3</sup>1. lékařská fakulta, Karlova univerzita, Praha

**Význam populačního screeningu karcinomu tlustého střeva a konečníku:** Karcinom tlustého střeva a konečníku (KRK) je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění vyspělých zemí a jednou z hlavních příčin úmrtí na zhoubné nádory vůbec. Každoročně v Evropě umírá na toto onemocnění více než 200 000 osob. ČR vede společně se Slovenskem a Maďarskem evropské statistiky v incidenci i mortalitě KRK. Epidemiologickou situaci nadto podstatně zhoršuje fakt, že více než 50 % nově diagnostikovaných onemocnění je zachyceno v pokročilém klinickém stadiu III nebo IV, kdy je šance na vyléčení pacienta značně snížena. Společenské a ekonomické důsledky tohoto stavu jsou více než zřejmé a výše uvedené čísla jsou tak sama o sobě obhajobou preventivních programů zaměřených na KRK.

Nicméně zkušenosti z řady vyspělých států dokládají, že samotná existence screeningu této choroby nestačí. Ani sebelepší preventivní program nebude funkční, pokud se do něj nezapojí cílová skupina občanů. Tento problém pozorujeme i u české populace, kde sice pokrytí dosahované screeninem KRK postupně narůstá, nicméně aktuálně dosahuje pouze 25 %. To je poměrně nízká hodnota, která nemůže vést k významnému populačnímu poklesu mortality či incidence.

KRK našťáště patří mezi preventabilní zhoubné nádory a dobře organizovaný screeningový program má velký potenciál snížit mortalitu

a dokonce i incidenci tohoto onemocnění. Český program screeningu je postaven ve shodě s mezinárodními doporučeními a nabízí občanům buď dvouetapové vyšetření (od 50 let věku test na okultní krvácení do stolice a při pozitivním výsledku screeningovou kolonoskopií) anebo jednoetapové vyšetření tzv. primární screeningovou kolonoskopií (od 55 let věku). Český program je kapacitně dobře zajištěn a je garantován širokým spektrem lékařských odborností. Program má mezinárodně kompatibilní informační zázemí a veškeré informace, kontakty a výsledky jsou plně dostupné na portálu [www.kolorektum.cz](http://www.kolorektum.cz)

Je zřejmé, že screening KRK vyžaduje zvláštní pozornost a společenskou podporu v podobě účinné propagace, zapojení společenských elit a politické reprezentace. To je ostatně v souladu se strategickými metodickými materiály a deklaracemi orgánů Evropské unie, která řadí boj s KRK mezi nejvíce prioritní oblasti zdravotnické politiky.

Screening je tedy nutné podporovat edukační a motivující kampaní tak, aby o něm cílová skupina osob věděla, rozuměla mu a neměla z něj nepodložené obavy. Jedním z klíčových opatření v této oblasti je institut státem organizovaného adresného zvaní, kdy jsou občané pravidelně zvaní k účasti na screeningu a jejich odezva (participation rate) je vyhodnocována a využívána pro optimalizaci programu. Preventivní programy, které takto organizované zasahují celou cílovou populaci, nazýváme populační. Zavedení populačního screeningu KRK je v souladu s metodickým doporučením Rady EU i metodickými normami pro vysoce kvalitní a funkční preventivní program. Adresné zvaní je také jednoznačným vyjádřením zájmu státu a jeho politické reprezentace na daném preventivním programu.

**Metodika adresného zvaní navržená pro český program screeningu**

**KRK:** V ČR neexistuje státní instituce, která shromažďuje osobní data všech účastníků zdravotního pojištění a která by tudíž mohla zajistit adresné zvaní do programu z jednoho místa. Z tohoto důvodu bylo schváleno, že adresné zvaní zajistí jednotlivé zdravotní pojišťovny, což je řešení, která má řadu výhod:

- Pojišťovny mohou přímo kontaktovat své pojištěnce, není tedy nutný žádný zdoluhavý legislativní proces při zajištění zvaní.
- Pojišťovny pracují se zdravotnickou dokumentací a jsou schopné odborně identifikovat pojištěnce, kteří mají být do programu screeningu pozváni, a vyloučit pacienty, pro které screening určen není (např. těžce nemocné osoby, jejichž účast ve screeningu není možná apod.).
- Pojišťovny mají organizační i odborné zkušenosti s realizací různých informačních kampaní a s jejich udržitelností.

Pojišťovny jsou schopny přímo zjistit výsledný efekt zvaní, opět analýzou svých databází.

Adresné zvaní bude tedy realizováno na straně zdravotních pojišťoven, a to s využitím jejich stávajících databází a informačních systémů, u kterých se předpokládá dílčí rozšíření za účelem realizace agendy zvaní pojištěnců do screeningových programů. Nicméně většina potřebných údajů je již v databázích plátců běžně přítomna a bude možné je využít. Výběr zvaných pojištěnců a systém jejich zvaní bude řízen jednotnou metodikou, která definuje závazná minimální společná pravidla a zajistí stejnou dostupnost screeningových programů pro všechny občany ČR. Zejména jde o tato pravidla:

- Kdo má být pojišťovnami pozván do screeningového programu a kdo může být vyloučen ze zvaní.
- Systém vyhodnocení a kritéria pro vyhodnocení účinnosti zvaní.
- Časový rámec zvaní a opakovaného zvaní.
- Formát dat předávaných za účelem vyhodnocení úspěšnosti screeningu a pravidla pro jejich předání.

Přijátá metodika definuje především následující fáze procesu adresného zvaní:

- výběr pojištěnců vhodných pro zvaní do screeningu
- obsah zvacího dopisu
- zpětnou kontrolu účinku zvaní (zapojení pozvaného pojištěnce do screeningu, absolvovaná vyšetření, výsledek vyšetření – pozitivita TOKS, diagnostické nálezy),
- podmínky pro opakované zvaní klienta screeningu,
- hodnocení výsledků adresného zvaní na populační úrovni.

Základním předpokladem úspěchu zvaní je precizní specifikace způsobilosti pojištěnců k pozvání do screeningového programu



a specifikace kritérií pro vyřazení pojištěnce z tohoto procesu. Souhrn těchto kritérií, který vychází z konsenzu expertního týmu připravujícího realizaci adresného zvaní, byl jasně specifikován a promítnut do algoritmů využívaných při prohledávání datových skladů jednotlivých pojišťoven. Všichni pojištěnci, kteří splní zařazovací kritéria daného screeningového programu a současně nebudou z procesu vyřazení na základě dalších níže definovaných podmínek, budou obesláni konkrétní variantou zvacího dopisu.

**Pojištěnec bude zařazen** do procesu adresného zvaní do screeningu KRK, pokud:

- Je pojištěncem dané ZP alespoň 4 roky.
- Je ve věku od 50 let včetně do 70 let včetně.

**Pojištěnec bude vyřazen** z procesu adresného zvaní do screeningu KRK, pokud:

- Je cizinec.
- Je občan ČR dlouhodobě pobývají v cizině.
- Nemá úplnou adresu v databázi pojišťovny, např. PSČ 000 00, nebo má adresu na P.O. Box, případně je u něj evidována nedoručitelnost zásilek.
- Byl již pozván na konkrétní screeningový program před 11 a méně měsíci (zvažovat kalendářní měsíce, ne skutečný odstup).
- Má vykázané výkony/diagnózy dle klíče uvedeného v tab. 3.
- Má vykázané náklady na léčbu během posledních 365 dní nad 1 mil. Kč (náklady se rozumí suma všech vykázaných nákladů na ambulantních, hospitalizačních dokladech, na žádankách a receptech; 1 bod je jedna koruna).

Z výše uvedených kritérií je zřejmé, že adresné zvaní organizované zdravotními pojišťovnami se bude týkat občanů, kteří se screeningu KRK dosud neúčastnili nebo svou účast přerušili v posledních 3–5 letech. Vzhledem ke zpoždění, se kterým plátcí zdravotní péče obvykle obdrží k-dávky od zdravotnických zařízení (až tři měsíce), není možné zejména kritéria pro vyřazení nikdy určit zcela přesně v souladu s realitou. Kritéria tedy budou v daném časovém okamžiku vyhodnocována ve vztahu k aktuálně dostupným datům. Určité chybovosti ve vyhodnocování kritérií se tedy nelze vyhnout a je očekávanou součástí procesu adresného zvaní. Případné rozpory budou ošetřeny v textu zvacích dopisů.

Aby byly kohorty pozvaných občanů nově vstupujících do programu kapacitně zvládnutelné, byl nastaven následující systém a časový rámec zvaní:

- Průběžně budou zvaní občané dle měsíce jejich narození; tím dojde k rovnoměrnému rozložení zátěže v průběhu roku.
- Ověření, zda se pozvaný pojištěnec dostavil do screeningu, či nikoliv, provede pojišťovna dle svých záznamů vždy po roce od odeslání dopisu.
- Pokud se zvaný pojištěnec nedostavil do screeningu (tzn. nebyl u něj vykázan žádný z kódů označujících screeningové testy), bude pozván opakovaně.

Proces adresného zvaní, bude-li mít v populaci pozitivní odezvu, značně navýší zátěž zapojených klinických odborností, především specialistů v první linii poskytování péče, tedy praktických lékařů a gynekologů. Zvýšená kapacita musí být k dispozici také v akreditovaných kolonoskopických centrech ([www.kolorektum.cz](http://www.kolorektum.cz)). Odezva populace, narůstající počty vyšetření a jejich výsledky budou průběžně hodnoceny pomocí již vybudovaného a implementovaného informačního zázemí pro screening KRK. Na hodnocení se budou podílet všechny subjekty zapojené do procesu zvaní a do realizace screeningu, včetně plátců péče prostřednictvím Národního referenčního centra ([www.nrc.cz](http://www.nrc.cz)).

Závěrem je nutné zdůraznit, že sama administrace adresného zvaní je sice náročná, ale představuje jen malou část nákladů, které bude nutné při navýšení účasti občanů ve screeningu investovat. Zvána bude část populace, která se preventivních vyšetření dlouhodobě neúčastní, a tudíž lze očekávat zvýšený podíl pozitivních nálezů jak při vyšetření pomocí TOKS, tak u kolonoskopii. Po určité přechodnou dobu může dokonce dojít k nárůstu incidence vlivem zvýšeného zachytu kolorektálních karcinomů (harvesting effect). Tyto investice jsou však nezbytným vkladem, který se dlouhodobě vrátí v podobě klesající incidence a mortality na kolorektální karcinom a v podobě rostoucího podílu včasné zachyce-

ných onemocnění, jejichž léčba je řádově méně finančně náročná než u pokročilých klinických stadií.

Vývoj a implementace metodiky adresného zvaní do screeningových programů ČR jsou podpořeny projektem „Zajištění informační podpory a hodnocení kvality programů screeningu zhoubných nádorů v České republice“ v rámci programu Národní akční plány a koncepce Ministerstva zdravotnictví, 2013.

## Praktičtí lékaři a gynekologové v českém screeningu KRK – zamyšlení nad daty

Seifert B.<sup>1</sup>, Dušek L.<sup>2</sup>, Májek O.<sup>2</sup>, Král N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1. lékařská fakulta UK, Praha

<sup>2</sup>Institut biostatistiky a analýz, Brno

**Východisko:** Změna ve screeningu kolorektálního karcinomu (KRK) byla zavedena Věstníkem MZ ČR č. 01/2009 (s. 20–23): Standard při poskytování a vykazování výkonů screeningu nádorů kolorekta v ČR s cílem oživit stagnující program, ve kterém účast nepřesáhla 20 % a jehož efektivita nebyla uspokojivá. Nová metodika, kromě každoročního testování ve věkovém intervalu 50–55 let, uvedení imunochemických testů a screeningové kolonoskopie jako volby v 55 letech, zapojila do screeningu testem na okultní krvácení ve stolici (TOKS) vedle všeobecných praktických lékařů (VPL) také ambulantní gynekology (AG). Předmětem sdělení je analýza aktivit VPL a AG ve screeningu KRK.

**Metodika:** Aktivity VPL a AG ve screeningu lze sledovat a hodnotit na základě dat, poskytovaných pojišťovnam formou kódů výkonů „I5120 – Stanovení okultního krvácení ve stolici speciálním testem v rámci screeningu KRK – nález negativní“ a „I5121 – Stanovení okultního krvácení ve stolici speciálním testem v rámci screeningu KRK – nález pozitivní“. Pojišťovny předávají kódy Národnímu referenčnímu centru, které je agreguje a k centrálnímu vyhodnocení poskytuje Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity (IBA MU). Analýzy umožňují sledovat následující indikátory:

- celkový počet provedených TOKS v ordinacích VPL a AG,
- počet provedených TOKS v ordinacích PL a AG podle věku a pohlaví,
- pokrytí cílové populace TOKS; celkové, podle věku a pohlaví,
- regionální odlišnosti v pokrytí TOKS; celkové, podle věku a pohlaví,
- pozitivita testu na okultní krvácení; celková, podle věku, pohlaví a region,
- výše uvedené indikátory v historických trendech.

**Výsledky screeningu v letech 2010–2011:** Počet vydaných a vyhodnocených TOKS narůstá, s akcelerací po zavedení nového standardu v roce 2009. V roce 2011 proplatily pojišťovny 527 470 TOKS. Nárůst lze zdůvodnit zvýšením frekvence TOKS mezi 50. a 55. rokem, používáním přijatelnějších imunochemických testů a zapojením gynekologů. Od roku 2010 je patrná stagnace, která naznačuje, že oportunní program 2,3 narazil na hranice svých možností, které nebudou překročeny bez zavedení adresného zvaní. Současné pokrytí je 25 % cílové populace nad 50 let, resp. 30 % v mezinárodně srovnatelné skupině 60–69 let. Ke zvýšení pokrytí došlo ve všech okresech ČR, nicméně variabilita přetrvává.

Celkový podíl gynekologů na provedených TOKS činil v roce 2009 3,6 %, v roce 2010 8,3 % a v roce 2011 7,9 %. Zatímco v roce 2009 dosáhl 6,2 %, v roce 2010 to bylo 14,1 %. Podíl se dále nezvyšuje, v roce 2011 klesl na 13,3%. Ve věkové skupině 50–54 let provedou gynekologové 23 % všech TOKS u žen, zatímco s přibývajícím věkem podíl rovnoměrně klesá. Variabilita v krajích je výraznější v celkovém pokrytí, než v podílu gynekologů. Z podrobnější analýzy dat ale vyplývá, že zhruba ve 25 % okresů se gynekologové do screeningu téměř vůbec nezapojili. Celkově zaznamenáváme vzestup pozitivit TOKS až k hodnotě 6,7 % v roce 2011. Míra pozitivit TOKS u gynekologů z původních téměř 10 % spíše klesá, nicméně zůstává vyšší o zhruba 2 % než u VPL.

**Diskuze:** Všeobecní praktičtí lékaři hrají ve screeningu KRK v ČR klíčovou roli. Ambulantní gynekologie má z hlediska screeningových programů v ČR unikátní postavení, protože je přímo nebo nepřímo zapojena do všech tří aktuálně probíhajících. Zapojení gynekologů do screeningu KRK není výsadou ČR; v USA je součástí doporučení gynekologické společnosti. Někteří gynekologové v USA provádějí i sigmoidoskopii. Podobně je zapojení gynekologů (a urologů) zvažováno i v Německu.

## ABSTRAKTA

Zapojení gynekologů přispělo k oživení screeningu a ke zvýšení účasti žen, zejména ve věkové skupině 50–54 let. Teoreticky mohou být prostřednictvím žen motivovány k vyšetření jejich manželé.

Vyšší míra pozitivitu TOKS je dána přechodem na imunochemické testy, což od počátku charakterizuje testování u gynekologů. Do určité míry může hrát roli také menší zkušenost gynekologů s TOKS, případně zařazování symptomatických pacientek.

Zapojení gynekologů lze doporučit i mezinárodně v zemích s podobnou strukturou zdravotní péče. Podle mezinárodních zkušeností lze předpokládat, že po zavedení adresného zvaní agenda TOKS v ordinacích VPL a gynekologů poroste o 10–30%.

### Evropské zkušenosti s FIT testy

Kocna P.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrnné review je zaměřeno na screening CRC metodou FIT – imunochemické detekce okultního krvácení ve stolici. Analyzováno bylo 152 odborných publikací zveřejněných během posledních 5 let (2008–2013) a tato prezentace sumarizuje zkušenosti evropských zemí.

Španělská multicentrická, prospektivní studie na souboru 5595 osob (Int J Cancer. 2013) prokázala, že provedení dvou testů nezvyšuje diagnostickou přesnost, ale zvyšuje cenu, počet nutných koloskopii a také počet nalezených lézí. Optimální nalezená cut-off je 115 ng/ml.

Skotská studie s rozesláním 1 kazety OC-Sensor 66 225 osobám ve věku 50–74 (J Clin Pathol. 2013) prokázala vysokou návratnost testu – 60,6% a skutečnost, že koncentrace f-Hb je ve vztahu k závažnosti a stádiu CRC a současně je ve vztahu k velikosti lézí.

Irská studie s poštovním rozesláním 2 testů OC-Sensor 9704 osobám ve věku 50–74 let (Colorectal Dis. 2013) měla návratnost 52 % a prokázala, že při provedení jen jednoho testu je procento nezachycených karcinomů 17,6 % a neoplazií včetně pokročilých adenomů 30 %.

Německá studie (Eur J Cancer. 2013) porovnávala spolehlivost ELISA FIT testů s detekcí Hb nebo Hb/Hpt a automatizované analýzy s OC-Sensorem, u které prokázali nejvyšší záchyt neoplazií, 73,3 % pro CRC a 25,7 % pro pokročilé adenomy.

Slovenská studie (Eur J Cancer Prev. 2013) na souboru 9189 osob ve věku 65–69 let, kterým byly poštou zaslány dvě odběrové kazety pro MagStream HT, měla návratnost kitů 90,8 %, pozitivitu 7,4 %, adenoma detection rate 53,8 % a 73,3 % nalezených CRC bylo ve stadiu Dukes I or II.

Francouzská studie (Gastroenterology 2013) analyzovala soubor 19 797 osob ve věku 50–74 let, které provedly tři testy, ve třech stolicích – guajakový test, MagStream a OC Sensor, který prokázal nejvyšší spolehlivost a nejvyšší záchyt osob s CRC.

Holandská studie (Int J Cancer 2013) podrobně analyzuje vyšetřeny soubor osob z hlediska rizikových faktorů pro falešnou negativitu FIT testu – 5,8 % nebo falešnou pozitivitu FIT testu – 5,9 %, je-li screening proveden jedním FIT testem OC-Sensor s cut-off hodnotou 50 ng/ml.

Belgická studie (Cancer Epidemiol 2012) porovnávala na souboru 19 542 rezidentů Flanders, ve věku 50–74 let, dvě strategie screeningu. Prokázala, že zaslání kazety OC-Sensor poštou má signifikantně vyšší návratnost 52,3 % s detekcí neoplazií a CRC 2,86 % než strategie zvaní osob k praktickým lékařům.

Italská studie (Clin Gastroenterol Hepatol 2012) analyzovala význam opakovaného FIT testu na souboru 9800 obyvatel, kterým byl FIT test nabízen ve čtyřech cyklech, v letech 2001, 2003, 2006 a 2008.

Česká pilotní studie byla provedena ve VFN a FTN na souboru 815 nemocných indikovaných ke kolonoskopii (Biomed Pap 2012) a doporučuje pro screening v ČR provedení jednoho FIT testu při cut-off hodnotě 75 ng/ml.

Kvantitativní imunochemická detekce okultního krvácení ve stolici se stává primárním screeningovým testem pro kolorektální karcinom. Kvantitativní analýza vyžaduje zajištění přesného a správného měření koncentrace hemoglobinu ve stolici. Systém externí kontroly kvality tuto spolehlivost ověřuje a v ČR je nabízen od ledna 2012.

### Centrum pro screeningovou kolonoskopii – výhody a nevýhody

Vítek P., Mikoviny Kajzrlíková I., Chalupa J., Kuchař J.

Beskydské gastrocentrum, Interní oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku

LF, Ostravská Univerzita v Ostravě

Od počátku 2009 došlo k úpravám parametrů screeningu kolorektálního karcinomu (KRK) v ČR, které zahrnovaly kromě screeningové kolonoskopie, prováděné při pozitivě na okultní krvácení u asymptomatických jedinců ve věku 50–54 let, také primární screeningovou kolonoskopii od 55 let bez nutnosti předchozího vyšetření testu okultního krvácení. Uvedená změna vedla k významnému zvýšení počtu prováděných kolonoskopií. K realizaci praktického provádění endoskopického screeningu nyní slouží síť endoskopických pracovišť (Centra pro screeningovou kolonoskopii). Aktuální seznam center je možno nalézt na webu [www.kolorektum.cz](http://www.kolorektum.cz)

Tab. 1 Kvalita ve screeningové kolonoskopii – přehled doporučených indikátorů ESGE (2012)

Indikátor kvality	Navrhovaný standard
informovaný souhlas a nesouhlas s vyšetřením	Je nutné sledovat počet pacientů, kteří odmítnou kolonoskopické vyšetření v den výkonu a během výkonu. Navrhovaný standard: Méně než 5 % pacientů odmítne kolonoskopii v den výkonu a méně než 1 % odmítne pokračování výkonu během vyšetření.
zkušenosti endoskopisty, provádějícího screening	Doporučujeme hodnotit absolutní počet všech provedených kolonoskopií a počet každoročně provedených screeningových kolposkopií. Navrhovaný standard: bude určen Radou pro screening.
očista střeva	Očista střeva musí být sledována. Navrhovaný standard: Nejméně 90 % screeningových vyšetření by mělo mít „adekvátní“ nebo lepší přípravu.
sedace, analgezie a komfort pacienta	Způsob a kvalita sedace musí být sledovány. Navrhovaný standard: méně než 1 % pacientů prodělá během kolonoskopie hypoxii (saturace pod 85 % po dobu 30 sekund a déle), případně bude vyžadovat podání antidota.
četnost intubace céka	Je nutné sledovat pro všechny kolonoskopie. Navrhovaný standard: četnost intubace céka nejméně 90 %.
procento detekce adenomů a karcinomů	Je nutné sledovat detekci adenomů a karcinomů. Navrhovaný standard: Bude určen Radou pro screening (25 % pro muže, 15 % pro ženy).
prohlížeč čas	Průměrný prohlížeč čas musí být sledován. Navrhovaný standard: prohlížeč čas minimálně 6 minut u více než 90 % čistě diagnostických vyšetření.

procento vybavených polypů	Vybavené polypy musí být evidovány. Navrhovaný standard: Více než 90 % resekovaných polypů by mělo být vybaveno k histologickému vyšetření.
významné intervalové léze	Navrhujeme, aby screeningový program sledoval velikost, vzhled, lokalizaci a histologii všech polypů větších než 10 mm a karcinomů, které byly nalezeny v intervalu mezi screeningovými a dispenzárními vyšetřeními a u nemocných vyřazených ze screeningového programu. Navrhovaný standard: Bude určen Radou pro screening.
postup u pacientů s velkými polypy	Předpokládáme, že pacienti s velkými polypy budou řešeni odloženě, často v terciálním centru. Screeningový program by měl sledovat postup a výsledky u těchto lézí. Navrhovaný standard: bude určen Radou pro screening.
čištění a desinfekce endoskopů	Přijetí evropských standardů a doporučení výrobce. Navrhovaný standard: rutinní stěry v intervalech kratších než 3 měsíce.
tetováz lokalizací větších polypů a karcinomů	Navrhujeme, aby screeningový program přijal doporučení stran tetováže. Navrhovaný standard: Tetováž by měla být proveden u resekce polypů větších než 2cm s výjimkou lokalizace v céku a rektu.
neplánované přijetí	Navrhujeme, aby v rámci screeningového programu byla sledována všechna neplánovaná přijetí nemocných v intervalu do 30 dnů od screeningové kolonoskopie. Navrhovaný standard: Bude určen Radou pro screening.
výskyt perforací	Doporučujeme zaznamenání všech perforací po diagnostické či terapeutické kolonoskopii, které se vyskytnou do 2 týdnů po výkonu a vyžadují chirurgickou revizi. Navrhovaný standard: Méně než 1 : 1000 diagnostických či terapeutických kolonskopií by mělo být komplikováno perforací s nutností chirurgického zákroku.
výskyt krvácení	Všechny případy časného i pozdního krvácení po polypektomii by měly být zaznamenány. Navrhovaný standard: méně než 1 : 20 krvácivých příhod, vyžadujících chirurgický zákrok.

**Tab. 2** Výhody a nevýhody statutu Centra pro screeningovou kolonoskopii

Výhody	Nevýhody
pozitivní obraz pracoviště	obtížná evidence pozdních komplikací
zavedení systému kontroly kvality na endoskopickém pracovišti	pokračující sledování TOKS i po negativní screeningové kolonoskopii
standardizované podklady pro jednání s managementem zdravotnického zařízení i pojišťovnamí	chybějící vyčlenění skupin s vyšším rizikem (příbuzní nemocných s KRK)
možnost indikace primární screeningové kolonoskopie	
platby za screening nadále začleňovány do paušálu úhrad od zdravotních pojišťoven	

Hlavním motivem pro vznik těchto center bylo zajištění standardní kvality screeningového kolonoskopického vyšetření pro vyšetřované pacienty. V roce 2010 byla publikována Evropská doporučení pro screening KRK, v roce 2012 pak podrobné stanovisko Evropské společnosti gastrointestinální endoskopie (ESGE) pro kvalitu screeningové kolonoskopie. Přehled parametrů těchto doporučení je možno nalézt v tabulce 1, český překlad kompletního doporučení je pak k dispozici na stránkách Endoskopické sekce České gastroenterologické společnosti [www.endoskopiste.cz](http://www.endoskopiste.cz)

Na základě praktických zkušeností můžeme hovořit o řadě výhod, které ustanovení Center pro screeningovou kolonoskopii endoskopickým pracovištím přineslo. Došlo k pozitivní propagaci endoskopických pracovišť v rámci jejich regionů, kvalitní technické i personální vybavení jednotlivých jednotek se stalo významným tématem pro managementy nemocnic i ambulantních zařízení. Pro vedoucí endoskopických pracovišť byla existence centra podnětem pro zavádění standardizovaných systémů sledování kvality, které lze využít i pro ostatní kolonoskopie a další endoskopické metody. Cílem těchto systémů kontroly kvality endoskopických vyšetření je dosažení standardního výstupu z kolonoskopického vyšetření pro pacienta. Hovoříme o systémech srovnávání (benchmarking) jednotlivých endoskopistů se snahou o minimalizaci interindividuální variability kvality screeningové kolonoskopie v rámci pracoviště. Realizace kontroly kvality kolonoskopie zahrnuje především sledování a dokumentaci ADR (adenoma detection rate), prohlížecího času, procenta dosažení céka a evidenci komplikací výkonu.

Kód primární screeningové kolonoskopie 15105 pak pro gastroenterology a ostatní lékaře přinesl možnost přímé indikace endoskopického vyšetření u asymptomatického pacienta ve věku nad 55 let bez nutnosti vymýšlení „symptomů“. Dostupnost kolonoskopie v centrech je v současnosti dobrá, na pracovišti autora tvoří screeningové výkony 18 % všech prováděných kolonoskopií.

Zajištění vysoké kvality endoskopického vyšetření v centru s sebou logicky přináší i nemalé finanční náklady. Financování endoskopické části screeningu ze strany zdravotních pojišťoven však za pokroky v endoskopické části screeningu KRK pokulhává. V současném systému úhrad jsou sice kódy screeningové kolonoskopie 15101 a 15105 vyjmuty z regulace objemu a degresivní hodnoty bodu, toto ovšem neplatí pro asociované výkony (biopsie, polypektomie, endoskopická mukózní resekce). Pro zdravotnická zařízení navíc spadají i tyto screeningové kolonoskopie do hodnoty celkového ambulantního paušálu. Část nalezených neoplastických lézí si také vyžaduje terapeutické řešení ve druhé době, které je ovšem vykazováno jako běžná kolonoskopie se všemi regulacemi, z toho vyplývajícími. Je tedy zřejmé, že tento způsob financování endoskopického screeningu KRK není dlouhodobě udržitelný. Významné zlepšení současné situace by mělo přinést přijetí nového

## ABSTRAKTA

Seznamu výkonů, který již obsahuje biopsii a polypektomii, asociované se screeningovou kolonoskopií.

V odborné části je organizačně velmi obtížná praktická realizace ESGE doporučené evidence pozdních komplikací, která by vyžadovala přímý kontakt s každým pacientem 30 dnů od výkonu. Běžné jsou také případy pacientů, u kterých jsou přes negativní výsledek primární screeningové kolonoskopie nadále prováděny testy na okultní krvácení do stolice a v případě positivity jsou pacienti opět odesíláni ke kolonoskopii. V těchto případech je zbytečně zatěžován zdravotní systém i pacient případnou komplikací výkonu. Není také zcela jasné, jaký je v současném screeningovém podílu pacientů s vyšším rizikem (například příbuzní I. stupně nemocných s KRK), u kterých je indikace ke kolonoskopii časnější než v 55 letech. Přehled výhod a nevýhod současné praxe je uveden v tabulce 2.

### Klíčové indikátory kvality v programu screeningu kolorektálního karcinomu

Májek O., Dušek L.

Masarykova univerzita, Brno

V ČR je v souladu s doporučením Rady EU nabízen program screeningu kolorektálního karcinomu (KRK). Tento program je dle výsledků zahraničních klinických studií účinný při snižování mortality i incidence tohoto závažného nádorového onemocnění v cílové populaci. Příznivá bilance mezi přínosy a riziky doložená v rámci pečlivě organizované klinické studie ovšem sama o sobě nezaručuje obdobnou prospěšnost v cílové populaci v rámci screeningového programu určeného pro širokou veřejnost.

Pro zajištění vysoké kvality organizovaného screeningového programu sestavila v roce 2010 Evropská komise ve spolupráci s Mezinárodní agenturou pro výzkum rakoviny dokument European Guidelines, který se vedle doporučeného poskytování screeningového procesu zabývá i jeho monitoringem a vyhodnocením. Cílem tohoto sdělení je diskutovat proveditelnost hodnocení českého programu prostřednictvím indikátorů kvality definovaných ve zmíněném dokumentu.

Pro monitoring programu je k dispozici několik nezávislých datových zdrojů. Předpokladem hodnocení zátěže populace zhoubnými nádory je kvalitní onkologický registr. Národní onkologický registr ČR sbírá podrobné údaje o diagnostikovaných onemocněních již od roku 1977. Protože výkony související se screeningem KRK jsou v ČR hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, jsou údaje vhodné k hodnocení screeningových testů dostupné v datových skladech plátců zdravotní péče, pro analýzu jsou pak agregována data poskytována Národním referenčním centrem. V neposlední řadě je pro monitoring programu k dispozici Registr screeningu KRK (vedený Institutem biostatistiky a analýz MU), do kterého podrobné údaje o provedených vyšetřeních vkládají všechna endoskopická pracoviště doporučená ke screeningu KRK.

Dokument European Guidelines rozeznává časně indikátory kvality a dlouhodobé indikátory dopadu programu. Časně indikátory jsou pak rozděleny do skupin týkajících se pokrytí cílové populace programem, výsledků screeningu prostřednictvím testu na okultní krvácení do stolice (TOKS) a prostřednictvím primární screeningové kolonoskopie. Pokrytí cílové populace a pozitivitu TOKS lze monitorovat prostřednictvím dat PZP o provedených screeningových testech. Vysocí kvalitní databáze preventivních kolonoskopií umožňuje monitorovat záchyt nádorů a prekanceróz (pozitivní prediktivní hodnota TOKS, detekční míra primární screeningové kolonoskopie), zastoupení totálních kolonoskopií, rozdělení klinických stadií diagnostikovaných nádorů a míru závažných komplikací při endoskopickém vyšetření. Tento systém navržený pro monitoring programu v ČR byl již publikován i v mezinárodním periodiku, tato publikace rovněž zahrnovala výsledky programu z let 2006–2011.

Vzhledem k tomu, že program v ČR prozatím není populační, osoby z cílové populace nejsou adresně zvané a chybí legislativní rámec pro evaluaci screeningového procesu prostřednictvím individuálního propojení různých datových zdrojů (populační, onkologický a screeningový registr). Z tohoto důvodu nelze prozatím hodnotit indikátory týkající se adresného zvaní, detekční míru screeningu TOKS, hodnocení

intervalových karcinomů a provádět univerzální epidemiologické studie dlouhodobého dopadu programu na cílovou populaci.

Zavedení populačního screeningového programu zahrnujícího adresné zvaní je plánováno na závěr roku 2013. Nedílnou součástí zvačného procesu bude i monitoring míry účasti pozvaných osob. V souvislosti s rozšířením datových zdrojů pro monitoring je plánován i export plátců zdravotní péče, který by umožnil monitoring anonymizovaných individuálních dat a umožnil tak rozšířit aktuální možnosti systému informační podpory programu screeningu KRK.

## KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM A IBD

### Rizika, prevence a screening kolorektálního karcinomu u idiopatických střevních zánětů

Douđa T.

II. interní gastroenterologická klinika, FN Hradec Králové

Idiopatické střevní záněty – ulcerózní kolitida a Crohnova choroba patří do skupiny onemocnění spojené s vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu. Tato skutečnost je dlouhodobě známa již z poloviny 20. století. Časné studie z terciálních center udávaly vysoké riziko, recentní studie ukazují riziko nižší. V současné době je považováno relativní riziko vzniku kolorektálního karcinomu asociovaného s kolitidou za 2–3krát vyšší než u všeobecné populace. Proti sporadickému kolorektálnímu karcinomu vzniká o 10–20 let dříve (průměrný věk v době diagnózy 43 let). Mortalita na kolorektální karcinom u IBD pacientů se ale v posledním desetiletí se snížila a neliší se od všeobecné populace. V patogenezi vzniku karcinomu asociovaného s kolitidou se podílí velké množství pozitivních i negativních regulátorů odlišných od regulátorů při vzniku sporadického kolorektálního karcinomu, stejně tak projevují jiné molekulární cesty vedoucí k maligní transformaci tkáně epiteliálních buněk. Riziko vzniku karcinomu závisí nejen na době trvání onemocnění, ale zvyšuje ho také extenzivní postižení tračníku, mladý věk v době diagnózy, pozitivní rodinná anamnéza kolorektálního karcinomu, přítomnost aktivního zánětu a zánětlivých pseudopolypů. Riziko vzniku kolorektálního karcinomu můžeme snížit třemi možnostmi. Definitivním řešením je kolektomie (s ileostomií, ileorektoanastomózou nebo ileo-pouch-anální anastomózou). Chirurgický výkon má svá rizika a je pro pacienta částečně mutilující. Další možností je dlouhodobá aplikace chemopreventivně působících látek. Vlastní nádorová transformace probíhá pomalu a odhaduje se na 7–10 let. Nicméně výsledky chemoprevence kolorektálního karcinomu u idiopatických střevních zánětů jsou kontroverzní. Existují dostatečné důkazy pro doporučení medikace 5-aminosalicylátů v rámci chemoprevence v dávce větší než 1,2 g/denně. Efekt mesalazinu je nejen protizánětlivý, ale interferuje s mnoha molekulárními cestami vzniku nádoru. Histologická intenzita zánětu je dalším nezávislým rizikovým faktorem vzniku karcinomu, a proto slizniční zhojení při medikaci imunomodulátory a biologií může bránit vzniku karcinomu asociovaného s kolitidou. Nicméně pro použití thiopurinů v chemoprevenci nejsou dostatečné údaje. Poslední dvě studie z roku 2010 a 2011 ukazují na snížení incidence neoplazie. Kyselina ursodeoxycholová pravděpodobně u pacientů s asociovanou primární sklerózující cholangitidou snižuje riziko vzniku karcinomu ve standardním dávkování, zejména ve vysokých dávkách je ale její podávání kontroverzní. Podávání kyseliny listové je ponecháno na uvážení lékaře. Třetím možným řešením je provádění dispenzarizace programu, jehož základem jsou pravidelné koloskopické kontroly se snahou časně detekce dysplazie. Optimální strategie endoskopického sledování se různě liší dle doporučení jednotlivých gastroenterologických a endoskopických společností. V Evropě se většinou respektuje doporučení Britské gastroenterologické společnosti nebo doporučení ECCO (Evropské společnosti pro Crohna a kolitidu). V doporučeních jsou nemocní stratifikováni dle individuální míry rizika a částečně reflektují změny praktického provádění dispenzarizace a strategie endoskopické léčby. Původní a stále uznávaná strategie necílených biopsií vznikla v období vláknové endoskopie, kdy se považovala plošná dysplazie za

nedetekovatelnou. V současné době při užití vysokorozlišovacích videoendoskopů a při použití chromoendoskopie a zvětšovacích technik (zoom) je možné tyto dysplazie detekovat. Při použití těchto technik se umožní výrazně snížit počet biopsií a vhodné léze endoskopicky odstranit bez nutnosti indikace kolektomie. Endoskopické sledování má výrazný efekt v časně diagnostice kolorektálního karcinomu, zlepšení výsledků léčby a lepších výsledků přežívání pacientů.

**Gastrointestinální ekosystém, zánět, kolorektální karcinom a probiotika**

Frič P.

Interní klinika ÚVN – Vojenské fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

**Gastrointestinální ekosystém:** Tento název označuje vysoce integrovaný komplex, který zahrnuje střevní mikrobiota (SM), slizniční imunitní systém (SIS) a střevní slizniční bariéru (SSB). GIE zajišťuje nositeli výživu, látkovou přeměnu a regulaci slizniční a systémové imunity. Jednotlivé složky se mohou vyvíjet samostatně jen zčásti. Jejich úplná morfoloická a funkční vyzrállost vyžaduje četné interakce, mezi nimiž je křehká rovnováha. Systém SM je postnatálně získaný orgán, který využívá velký povrch střeva s množstvím nutričních substrátů. Metabolická aktivita SM je srovnatelná s metabolismem jater. Jeho vývoj v časném dětství je rozhodující pro vývoj a vyzrávání SIS. SM a SIS společně mají kritický význam pro vývoj SSB tvořené střevními epitelii a tzv. těsnými spojeními mezi nimi.

SM vykazují gradient kvantitativní a kvalitativní, jakož i proximodistální a radiální (lumen – střevo). V jejunu je 10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup> mikrobů/g střevního obsahu a koncentrace vyšší než 10<sup>5</sup> je označována jako **dysbióza**, tj. kvantitativní i kvalitativní odchylka. V ileu je však považována za fyziologickou hodnota 10<sup>7</sup> a v Bauhinské chlopi a těsně nad ní 10<sup>9</sup>. Současně přibývá aborálně anerobních mikrobiotů, které převažují v tračniku a v rektu dosahují mikrobiota koncentrace 10<sup>12</sup>. SM výrazně ovlivňují prostřednictvím svých metabolitů funkce a vývoj střeva. Epitel je denně exponován komenzálním mikrobiotům, jejichž antigeny vyvolávají fyziologickou zánětlivou odpověď střevní sliznice. Tato odpověď není škodlivá. Indukuje sekreci imunoglobulinu A (IgA) a tzv. orální toleranci, tj. potlačení humorální odpovědi na určitý antigen po předchozím podání téhož antigenu. Tolerance je zprostředkována antigen-prezentujícími buňkami a T-lymfocyty. Mezi buněčnou signalizací je kritická pro zachování morfologie a funkcí SSB. Poruchy těchto mechanismů vedou k prozánětlivé odpovědi, která je součástí patogeneze chorob zánětlivých, autoimunitních i karcinomu.

**Zánět a karcinom:** Chronický zánět je rizikový faktor karcinomu zejména ve tkáních, které trvale hostí mikroorganismy. Zánětlivá složka je však často přítomna i v nádorech, které nejsou v příčinném vztahu k zánětu. Zánětlivé mikroprostředí lze považovat za charakteristický znak karcinogeneze.

Vyvolávající příčiny zánětu jsou infekce, autoimunitní choroby, poškození tkáně, tkáňový stres a porucha funkce. Změny komplexního prostředí hostitele mohou vést k poruchám signalizace nespecifické imunity a vytvoření prozánětlivého prostředí. Podobně může působit geneticky determinovaná porucha funkce vrozené imunity.

Zánětlivý proces je charakterizován přítomností makrofágů, transkripčních faktorů, prozánětlivých cytokinů a chemokinů, kyslíkových a dusíkových radikálů, cyklooxygenázy (COX2) a NO-syntázy (NOS). Klíčové postavení v regulaci nespecifické imunity má nukleární faktor kappaB (NF-κB), který indukuje expresi zánětlivých cytokinů, adhezních molekul, enzymů (COX2, NOS), angiogenních faktorů a antiapoptotických genů. Hlavní efektorovou molekulou aktivační NF-κB jsou multifunkční, pronádorové cytokiny IL-6, TNF-α, IL-1β.

Významné prozánětlivé působení v nádorovém vazivu vykazují makrofágy, které spolu s myeloidními supresorovými buňkami působí významně imunosupresivně a způsobují neschopnost hostitele reagovat přiměřenou protinádorovou imunitní odpovědí. Na metabolických změnách nádoru se podílí také extracelulární matrix, které působí jako spojovací článek mezi nádorovými buňkami a makrofágy.

Kyslíkové a dusíkové radikály zprostředkují poškození nádorové DNA nebo jejich opravných mechanismů a změn fází buněčného cyklu.

**Tab. 1** Změny střevních mikrobiotů při KRK v jednotlivých strukturách kolorekta

Lumen	↓ <i>Bacteroides</i> , ↓ <i>Proteobacteria</i> , ↑ <i>Firmicutes</i> *	
Nádor	užší spektrum mikrobiotů vs. nenádorová tkáň	
		↑laktobacily, ↓ <i>Fecalibacterium</i>
Přilehlá sliznice	↓ <i>Bifidobacteria</i> , ↓ <i>Fecalibacterium</i> , ↓ <i>Blautia</i>	

**Vysvětlivky:** ↓snížení, ↑zvýšení  
\***Firmicutes poskytují hostiteli další energetické substráty a účastní se metabolické výměny s hostitelem.**

**Tab. 2** Účinky probiotik

• inaktivace karcinogenů
• kompetice s patogeny a škodlivými mikroby
• posílení imunitní odpovědi hostitele
• antiproliferativní účinky: regulace apoptózy a buněčné diference
• nutriční podpora enzymovou hydrolýzou neštěpitelných potravinových substrátů
• inhibice signálních drah mitogen-aktivované proteinkinázy (MAPK)

Nestabilní genom je základním projevem solidních nádorů. Projevem genetické nestability je mikrosatelitní a chromozomální instabilita.

**Střevní mikrobiota a kolorektální karcinom:** Střevní mikrobiota a chronický zánět ovlivňují celý průběh kolorektální karcinogeneze. Modelové studie prokázaly, že 1. manipulace mikrobioty mění vývoj KRK, 2. signální dráha MyD88 je nezbytná pro vývoj KRK indukovaného mikroby, 3. tíže střevního zánětu koreluje s vývojem KRK a 4. mikroby indukovaný zánět podporuje vývoj adenomu do invazivního KRK.

Tyto nálezy potvrzují studie u nemocných KRK a jejich srovnání s kontrolami. Vývoj KRK je spojen s dynamickými změnami střevních mikrobiotů v nádoru, nepostížené sliznici i lumen (tab. 1). Chronické zánětlivé mikroprostředí nádoru moduluje složení mikrobiotů a vývoj KRK. Slizniční mikroby ovlivňují riziko KRK přímou interakcí s hostitelem. Tyto poznatky vytvářejí prostor pro primární prevenci KRK ovlivněním střevních mikrobiotů prostřednictvím nutriční intervence.

**Probiotika a kolorektální karcinom:** Probiotika jsou živé mikroorganismy, které aplikovány v přiměřeném množství ovlivňují příznivě zdravotní stav příjemce. Hlavní představitelé probiotik jsou species rodu *Bifidobacteria* a *Lactobacilli*. Probiotika je možno kombinovat s prebiotiky, tj. specifickými substráty probiotik, neštěpitelné enzymy trávicí trubice, ale štěpitelné mikrobiálními enzymy. Jde zejména o některé oligo- a polysacharidy (např. oligofruktoza, rezistentní škrob, inulin) a polypeptidy. Preparáty obsahující probiotikum i prebiotikum se nazývají synbiotika a některá z nich poskytují nejen aditivní, ale i synergní účinek. Probiotika poskytují hostiteli významné metabolické substance (viz dále).

Probiotika jsou schopna dočasně upravit dysbiózu, tj. změny distribuce mikrobiálních komunit, jejich metabolických aktivit a udržet homeostázu střevního prostředí na úrovni fyziologického zánětu. Dysbióza se vyskytuje u řady chorob (choroby autoimunitní, alergické, metabolické, bakteriální) a také u KRK. V celé řadě modelových situací

## ABSTRAKTA

bylo prokázáno, že bezmikrobní zvířata mají méně výraznou neoplazii nebo kolitidu než zvířata monoasociovaná nebo konvenční. Probiotika ovlivňují střevní mikrobiota různými mechanismy (tab. 2).

**Závěr:** SM jsou složkou GIE a dysbióza je úvodním patogenetickým procesem, který pokračuje postižením zbývajících složek (SIS a SSB) u řady chorob. Patří k nim: choroby autoimunitní, alergické, metabolické (obezita, diabetes 2. typu, inzulinová rezistence), syndrom dráždivého střeva, idiopatické střevní záněty, alkoholická choroba jater, karcinom kolorekta a pravděpodobně i jiných lokalizací. Úprava dysbiózy a udržení nízkooaktivního zánětlivého prostředí (fyziologického zánětu) ve střevě prostřednictvím probiotik (vedle jiných protizánětlivých prostředků) se jeví přirozeným opatřením.

Skutečnost je však zcela odlišná. Experimentální práce prokazující možnosti probiotik velmi předčily počet a úroveň kontrolovaných, randomizovaných a dvojitě slepých klinických studií.

Vysvětlení je prosté. Probiotika jsou považována za součást zdravotního životního stylu. Trh je přeplněn probiotickými přípravky ve formě potravinových doplňků, z nichž jen nepatrná část splňuje požadavky na dosažení fyziologického či terapeutického účinku. Finanční efekt tohoto přístupu je však tak velký, že nenuť výrobce kvalitních probiotik, aby podporovali klinické studie odpovídajících parametrů a požadovali registraci svých výrobků jako léčiv. Průlomovou pro terapeutické použití probiotik mohou být publikace o významném snížení zonulínu při aplikaci probiotik nemocným operovaným pro KRK. Zonulín má klíčový význam v regulaci propustnosti střevní slizniční bariéry. Potvrzení tohoto nálezu by znamenalo vedle úpravy dysbiózy další terapeutický účinek probiotika v reverzibilní fázi selhání GIE před vznikem systémového onemocnění.

### Butyrátové paradoxon

Bureš J.

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Řada laboratorních, klinických, nutričních a epidemiologických studií prokázala příznivý protektivní účinek potravinové vlákniny proti kolorektálnímu karcinomu. Nejméně dvě rozsáhlé studie však tento příznivý účinek nezjistily (Nurses' Health Study, Women's Health Initiative Trial). Možné protektivní mechanismy vlákniny proti kolorektálnímu karcinomu nejsou beze zbytku objasněny. Vedle fermentovatelné dietní vlákniny (trávené v tenkém střevě) zřejmě důležitou roli hrají také polysacharidy, které jsou metabolizovány až v tlustém střevě (tzv. resistant starch). Jsou fermentovány na mastné kyseliny s krátkým řetězcem. Nejdůležitější z nich je butyrát. Studie zkoumající roli butyrátu proti/při vzniku kolorektálního karcinomu však přinesly rozporuplné výsledky, proto se v této souvislosti používá termínu „butyrátové paradoxon“.

Pro diskrepantní výsledky je možné najít několik možných vysvětlení. Jsou to rozdílné účinky butyrátu *in vitro* a *in vivo* (stabilní pufrované pH, abnormální krypty kolonické sliznice) nebo načasování podání butyrátu (inhibitor histon deacetylázy). Roli pravděpodobně sehrávají také rozdílné zdroje butyrátu (fermentovatelná vláknina fytoesteroly), množství podaného butyrátu (nízké dávky stimulují, vysoké dávky tlumí proliferaci) a interakce s potravinovými tuky (omega-3 mastné kyseliny).

U idiopatických střevních zánětů, především u ulcerózní kolitidy, argumenty pro příznivý chemopreventivní účinek butyrátu převažují. Butyrát je základní energetický substrát pro kolonocyt (u aktivního zánětu je oxidace butyrátu narušena), snižuje intraluminální pH, suprimuje některé bakteriální enzymatické systémy (beta-glukuronidáza, 7-alfa-dehydroxyláza), tlumí slizniční zánětlivou reakci a stimuluje apoptózu (závislou na p53).

## STATE OF THE ART LECTURE

### Idiopatické střevní záněty a kolorektální karcinom

Frič P., Zavoral M.

Interní klinika ÚVN – Vojenské fakultní nemocnice  
a 1. LF UK, Praha

Zvýšené riziko kolorektálního karcinomu (KR-CA) u idiopatické proktokolitidy (IPK) je známo od poloviny 20. století, kdežto u Crohnovy nemoci (CN) bylo popsáno až o 40 let později. KR-CA při idiopatických střevních zánětech (ISZ) se manifestuje dříve než sporadický KR-CA (průměrný věk 50 vs. 62 roků). Při IPK je kumulativní riziko za 20 let trvání choroby 8,3 % a za 30 let 18,4 %. Celkové riziko KR-CA u CN je 2,5%, ale liší se výrazně podle lokalizace (terminální ileum 1,0, ileocékum 3,2, tračník 5,6 %). Při vzniku Crohnovy kolitidy do 30 let je riziko KR-CA mnohem vyšší než při pozdějším onemocnění (20,9 vs. 2,2). Vysoké riziko vzniku karcinomu provází Crohnovu enteritidu (ve třech populacích 66,7, 27,1 a 40,6 %). Třebaže KR-CA se vyskytuje jen asi u 1 % celkového počtu nemocných ISZ, odhaduje se jeho podíl na celkové mortalitě ISZ na 10–20 %.

Identifikace rizikových nemocných ISZ vyžaduje přiměřený dispenzární program k časně diagnostice nádorového procesu. Hlavní příčinou maligní transformace střevní sliznice je chronické prozánětlivé prostředí, které přetrvává i v klinické remisi ISZ. Jeho projevy jsou oxidační stres, zvýšená proliferace a nedokonalá diferenciací střevního epitelu, zvýšená propustnost slizniční střevní bariéry a zánětlivá odpověď imunitního systému. Genetické mutace při ISZ-asociovaném s KR-CA jsou podobné jako při sporadickém KR-CA, ale mají jiný časový sled a frekvenci. Nejvýznamnější marker souběžného nebo pozdějšího KR-CA při ISZ je dysplazie, tj. nádorová přeměna epitelu bez postižení slizniční proprie. Dysplazie je plochá (flat) nebo vyvýšená (raised). Plochá dysplazie je pouhým okem v běžném světle nerozeznatelná. Vyvýšená dysplazie (dysplasia associated lesion or mass, DALM) je unifokální nebo multifokální a má podobu povlaku, polypoidní léze (adenoma-like mass, ALM), novotvaru nebo striktury. Dysplazie se klasifikuje jako negativní, neurčitá (indefinite) a pozitivní: nízkého (low-grade, LGD) nebo vysokého (high-grade, HGD) stupně. Dysplazie předchází vznik KR-CA, ale tento může vzniknout také bez předchozí dysplazie (*de novo*). KR-CA při ISZ je často multifokální a více agresivní než sporadický KR-CA.

Dispenzarizace se doporučuje při IPK s postižením levé poloviny kolon nebo s pankolitidou a při CN s postižením alespoň jedné třetiny tračníku. U proktosigmoiditidy s postižením méně než 35 cm tračníku se považuje za dostatečné opatření aplikace stejného programu jako při populačním screeningu sporadického KR-CA. Zahájení dispenzarizace bylo dosud vázáno na dobu od stanovení diagnózy: 8–10 let u nemocných s postižením více než poloviny tračníku, 15 let u ostatních. U 22–35 % nemocných s IPK byl však nalezen KR-CA před zahájením dispenzarizace podle tohoto pravidla. Proto se doporučuje stanovit dobu zahájení dispenzarizace tímto počtem roků od objevení příznaků ISZ. Tento postup je také podporován nálezem 15 % KR-CA zjištěných u nemocných s ISZ po kolonoskopii provedené před 6–36 měsíci ve srovnání s nemocnými bez ISZ (5 %).

Základní metodou dispenzární kolonoskopie jsou etažové biopsie ze všech čtyř kvadrantů střevní sliznice celého tračníku v intervalu 10 cm. Doplnkové endoskopické zobrazovací metody, zejména chromoendoskopie (metylénová modř, indigokarmín), zobrazení úzkým svazkem, ale i další (zvětšovací endoskopie, konfokální endomikroskopie a autofluorescence) umožňují cílené odběry ze změněných míst sliznice a častější nálezy dysplazie při nižším počtu biopsií. Při první negativní kolonoskopii se vyšetření opakuje v intervalu 1–2 let. Jestliže tato druhá kolonoskopie je rovněž negativní, je možno interval rozšířit až na 3 roky. Po 20 letech trvání choroby se interval opět zkracuje na 1–2 roky. Kolonoskopie se provádějí v klidové fázi bez aktivního zánětu a reaktivních změn, které mohou interferovat s histologickým hodnocením dysplazie.

**Hodnocení dysplazie:** Nález HGD nebo multifokální LGD se považuje za indikaci k profylaktické proktokolektomii. Při neurčité dysplazii se doporučuje druhé čtení nebo opakování kolonoskopie za 3–6 měsíců. Při nálezů jednoho plochého ložiska LGD je třeba pacientovi vysvětlit, že v těchto případech dochází k vývoji do HGD v širokém rozmezí

2–50 % a ponechat mu volbu: kolonoskopie v intervalu 3–6 měsíců nebo chirurgické řešení. Pokud pacient zvolí první alternativu, je třeba jej informovat, že při nálezů multifokální LGD, opakované LGD nebo HGD, bude doporučena proktokolektomie. Při nálezů ploché nebo vyvýšené léze bez ohraničení k okolí (DALM) se doporučuje proktokolektomie, neboť karcinom je přítomen až u poloviny nemocných s tímto nálezem. Při lézi podobné adenomu (ALM) se doporučuje kompletní resekce včetně báze a vícečetné biopsie okolní sliznice. Při negativní dysplazii, následující další kolonoskopie v intervalu 6 měsíců, při pozitivní dysplazii chirurgická terapie. Stenózy tračnicku při IPK jsou indikovány k chirurgickému řešení pro častou malignitu. Při CN je významný endoskopický nález nad stenózou. Po 20 letech trvání choroby je malignita přítomná v 7 %. Pokud není možno zobrazit střevo nad stenózou, doporučuje se chirurgická terapie.

Histologické hodnocení nálezů dysplazie vykazuje individuální rozdíly zejména v termínech neurčitá dysplazie, LGD a unifokální LGD. Dispenzarizace nemocných ISZ dovoluje časnější diagnózu a lepší prognózu asociovaného KR-CA, snižuje jeho riziko a je přijatelná v poměrech náklady – účinek. Dispenzární program je časově náročný. I při zachování doporučeného postupu představují odebrané biopsie méně než 1% slizničního povrchu tračnicku.

Cílem prevence dysplazie je udržení nízkého prozánětlivého prostředí v ileu a tračnicku v remisi ISZ. Předpokladem je omezení přerůstání kmenů Gram-negativních mikrobiotů v prostředí oxidačního stresu. Prostředky k dosažení tohoto cíle jsou: zdravý životní styl, dostatek vlákniny v potravě, farmakoterapie, probiotika a preference terapeutické strategie top-down před step-up. Aminosalicyláty snižují aktivitu transkripčního faktoru c-myc, který ovlivňuje expresi asi 15 % všech genů. Kromě toho regulují aktivitu NF- $\kappa$ B, který moduluje interakce mezi střevním epitelem a slizničním imunitním systémem. Probiotika (bifidobakterie, laktobacily, *E. coli* Nissele) ovlivňují funkci NF- $\kappa$ B podobně jako aminosalicyláty a snižují aktivitu zonulinu, který řídí propustnost střevní slizniční bariéry. Kyselina ursodeoxycholová je pravidelnou součástí farmakoterapie při kombinaci IPK a sklerozující cholangitidy. Nejbližšími praktickými úkoly v prevenci dysplazie a KR-CA při ISZ je zavedení cílených biopsií při dispenzárních kolonoskopických aplikacích chromodiagnostických metod (metylénová modř, indigokarmín) nebo vyšetření použitím NBI a zavedení stanovení imunopozitivity p53 jako časného markeru malignizace. Základní cíl zůstává: snížení morbidity, mortality a lepší kvalita života.

pokračování v dalším čísle

Inzerce A141002149

## Budoucnost péče o adiktologické pacienty v ČR

**Dlouholeté diskuse a někdy též spory o to, jak má být zajištěna péče o závislé v České republice, vyústily v rozsáhlou práci na jejím koncepčním nastavení. Samozřejmě, že klíčovým tématem se stala koncepce péče v oboru adiktologie.** Adiktologové si nejdříve museli ujasnit hranice svého oboru a to, čemu říkají tzv. specializovaná péče. **Specializovanou péčí v oboru adiktologie** chápeme takové typy provozů, které odpovídají pojetí **Certifikačních standardů** (tj. standardů kvality, které si obor adiktologie vytvořil a dle kterých posuzuje jednotlivé poskytovatele a jejich provozy). Tyto standardy určují základní charakter péče (tj. její provozní parametry) a strukturují/diferencují základní typy provozů a definují jejich návaznosti a propojenost do celistvého a homogenního rámce/systému. Tím je dána i základní logika formálního oddělení tzv. **specializovaných adiktologických provozů** (tj. typových provozů definovaných certifikačními standardy) od provozů nesespecializovaných (tj. provozů, které primárně nejsou určeny pro prevenci a léčbu závislosti a jejichž hlavní cílovou skupinou nejsou uživatelé návykových látek).

V současné době je výborem Společnosti pro návykové nemoci (SNN ČLS JEP, viz také [www.snn.cls.cz](http://www.snn.cls.cz)) a výborem České asociace adiktologů (ČAA, viz také [www.asociace-adiktologu.cz/](http://www.asociace-adiktologu.cz/)) definitivně schválena verze č. 4.7 a je to poprvé od roku 1989, kdy adiktologové vytvořili a svými odbornými společnostmi schválili koncepční dokument v oblasti poskytování a dostupnosti adiktologické péče. Dokument je k dispozici na internetových stránkách SNN ([www.snn.cls.cz](http://www.snn.cls.cz)) a Kliniky adiktologie

([www.adiktologie.cz](http://www.adiktologie.cz)). Prostřednictvím projektu NETAD byly zpracovány různé koncepční dokumenty oboru adiktologie, aby bylo zřejmé, jak tento obor je dnes koncipován a jakým směrem se má dále vyvíjet. Celkové pojetí oboru a jeho základní rámec je představen na internetových stránkách Kliniky adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze:

**<http://www.adiktologie.cz/cz/articles/detail/632/4369/Adiktologie-jako-obor>**

Součástí běžících aktivit je vznik tzv. Národního informačního systému v adiktologii (NISA), který nabízí přehled poskytovatelů péče, přehled možností praxí a stáží. Tento portál je dostupný jak studentům, tak pedagogům různých oborů, tak také profesionálům v praxi:

**<http://grantystaze.adiktologie.cz>**

Uvedené aktivity byly finančně podpořeny a realizovány prostřednictvím projektu „Sítování vědecko-výzkumných kapacit a cílený rozvoj spolupráce mezi vysokými školami, veřejnou správou, soukromým a neziskovým sektorem v adiktologii (NETAD)“, registrační číslo projektu CZ.1.07/2.4.00/17.0111.



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

## EPMA summit

Brusel, EU Parlament 19. září 2013

### MOTTO SUMMITU: LEPŠÍ PÉČE O PACIENTA

Dne 19. září 2013 se v budově Evropského Parlamentu v Bruselu konal 1. summit EPMA – Evropské společnosti pro prediktivní, preventivní a personalizovanou medicínu ([www.epmanet.cz](http://www.epmanet.cz)), kde se sešli zástupci z více než 40 států světa za účelem výměny stávajících znalostí v oblasti prediktivní, preventivní a personalizované medicíny (PPPM), zhodnocení existujících a budoucích problémů, které je a bude nutné v rámci PPPM řešit v kontextu celosvětových socioekonomických trendů, zejména s ohledem na vzrůstající podíl stárnoucí populace. Spektrum účastníků summitu zahrnovalo nejrozličnější organizace, akademická pracoviště, mezinárodní vědecké asociace, patientské organizace, zástupce průmyslu, poskytovatele zdravotní péče, ministerstva, nadace, vydavatele a nakladatele odborných publikací, politiky, vzdělávací instituce, investory.

Širokému spektru účastníků EPMA summitu byl představen multidisciplinární program EPMA a otevřel možnost názorové konfrontace a budoucí široké mezinárodní spolupráce, zejména v rámci programu Horizont 2020.

Zasedání otevřel V. Costigliola, prezident EPMA, a O. Golubitschaja, generální sekretářka, která zevrubně představila připravovaný rámcový program EU pro podporu výzkumu a inovací Horizont 2020 (H2020) jako program s velkým prostorem pro výzkum a širokou mezinárodní spolupráci ve prospěch pacienta. PPPM je ideální platformou pro takový způsob spolupráce. Zdůraznila, že je třeba vytvořit společnou strategii, nabídnout ji jednotlivým členským státům s cílem optimalizace zdravotní péče. EPMA je v kontaktu se čtyřmi parlamentními sekcemi evropského parlamentu: pro zdraví, ekonomiku, inovace a zahraniční záležitosti. Vysvětlila politiku EPMA, jejímiž hlavními aktivitami jsou: prediktivní diagnostika, preventivní a personalizovaná péče, výchova a vzdělávání.

P. Reilly z kabinetu M. G. Quinn sdělila poselství euro-komisařky o stavu a výhledu demografického vývoje v Evropě. Ve výzkumu jsou v souvislosti s demografickým vývojem nové problémy vyžadující nové formy spolupráce, techniky a technologie, -omics metody, biomarkery, klinické testy, nové diagnostiky, významnější zapojení do výzkumu a vývoje farmaceutického průmyslu. Dále zdůraznila, že je třeba užší spolupráce se společnostmi a asociacemi působícími v oblasti péče o pacienta jako např. EFPIA (Evropská federace farmaceutického průmyslu a asociací), IMI (Iniciativa pro inovativní léčiva) a zapojení do evropských programů H2020 (Horizont 2020), kombinace finančních nástrojů i hraničního výzkumu, spolupráce s EIT (Evropský technologický institut pro inovace a technologie) a v neposlední řadě bude třeba významněji podpořit multidisciplinární výzkum. Představila část programu H2020, konkrétně sociální výzvu (societal challenge) věnovanou biomedicínskému výzkumu a péči o pacienta – Health, demographic change and wellbeing. Ve srovnání s předchá-

zejícím rámcovým programem dochází v H2020 k úzkému spojení s ICT (informační a komunikační technologie), pozornost bude věnována manipulacím s velkými daty, biobankám, asistivním technologiím apod.

H. Laverty, vědecký sekretář IMI představil IMI-PPP (PPP, public private partnership) společenství soukromého a veřejného sektoru jako novou efektivní formu podpory biomedicínského výzkumu v Evropě. Konstatoval, že současná populace čelí složitějším kombinacím různých nemocí, a to vyžaduje mnohostranný a multidisciplinární výzkum. Ani jedinec ani jedna farmaceutická firma tuto situaci nejsou schopni samostatně úspěšně řešit. V projektech IMI se spojují různí partneři, kteří, pokud předloží úspěšný návrh projektu, se spojí s konsorciem farmaceutických firem k řešení projektu, a to je placeno jak z rámcového programu, tak farmaceutickým průmyslem. IMI dosud finančně podpořila 42 projektů, ve dvou se účastní čeští partneři a do konce roku 2013 podpoří IMI ještě dalších 8 projektů. Závěrem dr. Laverty představil několik nejúspěšnějších projektů, mezi nimi BTCure, s českou účastí, a další zaměřené na kardiovaskulární a neurodegenerativní choroby.

M. Paltsev, představitel ruské Akademie věd připomenul, že EPMA slaví 5 let, proto je čas na hodnocení dosavadních výsledků a představení vize s výhledem do roku 2020. Zhodnotil úspěšné fungování EPMA a širokou podporu jejích aktivit nejen ruskou AV, ale i zástupců průmyslu a všech složek společnosti, které přispívají k péči o pacienta. V Rusku je podpora vzdělávání v oblasti personalizované medicíny zejména na úrovni vysokého školství se zaměřením na: -omics, translační výzkum, klinické testy apod. Vyjádřil zájem o větší zapojení ruských partnerů do evropského výzkumného prostoru.

H. Iso, zástupce WHO z Japonska, uvedl několik alarmujících informací týkajících se neinfekčních chorob v perspektivě PPPM a globální strategie. Každoročně na tato onemocnění umírá 36 milionů lidí, a to je 36 % všech úmrtí všech hlavních onemocnění: CVD-kardiovaskulární choroby, rakovina, diabetes a chronické respirační choroby. WHO má vypracován Akční plán na roky 2015-2025, který obsahuje devět hlavních cílů vedoucích ke snížení úmrtnosti a zlepšení péče u vybraných onemocnění. Popsal hlavní zdravotní problémy japonské populace: vysoký příjem soli, kouření a obezitu. Závěrem představil některé inovativní aspekty zdravotního systému a zdravotní péče s významnějším zapojením pacienta.

A. Benini (OSN) se zaměřila na zlepšení zdravotní péče v rozvojových zemích. Identifikovala hlavní problémy a představila návrh jak urychlit proces zlepšení péče. Nejdříve bude třeba vybudovat infrastrukturu a začít u prediktivní a preventivní péče. Prediktivní péče je náročnější na uvedení do života, ale je levnější než preventivní péče, nelze totiž jednoduše přenést zkušenosti z vyspělých zemí do zemí rozvojových. Prezentovala některé screeningové programy v Latinské Americe v oblasti péče o pacienty s rakovinou a kardiovaskulárními chorobami a zároveň představila



vzdělávací programy, které jsou koncipovány na více úrovních od rodiny až po zdravotnické profesionály. Perspektivu spolupráce s EPMA vidí ve využití guidelines pro predikci a prevenci a vzdělávací materiály.

M. Debald, z Univerzity v Bonnu přednesl aktuální příspěvek „Angelina Jolie“ fenomén rakoviny prsu. Přestože již máme funkční biomarkery, je stále 70 % případů s nevyjasněnou příčinou vzniku nemoci, kromě toho významně rostou náklady na léčbu. Identifikoval rizikové faktory, jimiž jsou věk, genetické dispozice, váha, raný začátek menstruačního cyklu, pozdní nástup menopauzy, a další. Mastektomie snižuje riziko vzniku rakoviny u BRCA1/2 o 90 %. V současné době je léčba třístupňová: sebevšetření, radiologie, histologie. Představil současné způsoby léčby s využitím biomarkerů a zdůraznil, že potřebujeme zejména screeningové biomarkery a biomarkery pro volbu optimální léčby, léčba musí být personalizovaná. Závěrem navrhl změnu paradigmatu od „detekuj a znič“ k „včas diagnostikuj a predikuj“.

Odpolední blok přednášek sestával z několika sekcí. V sekci „**Pacient ve středu zájmu, zdravotní péče, budoucí perspektivy PPPM**“ vystoupili řečníci se sděleními o různých přístupech k personalizované medicíně v různých státech. M. Hadder a U. Breitbart (Německo) představili německou diabetickou federaci a nově založenou společnost zaměřenou na prevenci, ekonomické a sociální aspekty spojené s diabetem.

R. Andrews zástupce NASA (USA) představil analýzu zdravotních nákladů USA a EU na příkladech kloubních náhrad, nákladů na pobyt v nemocnicích, nákladů na pracovní místa apod. V USA jsou všechny vyjmenované náklady významně vyšší než v EU. Varoval před nadměrným vlivem farmaceutického průmyslu na lékaře, péči a lékovou politiku. Na závěr představil Obamacare – nový termín pro zdravotní reformy v USA.

O. Wolfe z FDA (USA) představila Food and Drug Administration jako instituci, která mimo jiné vytváří guidelines, politiky a pojmenování vědeckých možností, které nabízí PM v USA.

M. S. Al-Ahwal (Saudská Arábie) prezentoval King Abdulah Univerzity, inovační centrum pro PM se třemi centry excelence a připravované projekty: diabetes, rakovina, k níž již existuje národní registr, osteoporóza a vizi 2020: kompletní elektronizovaný záznam genomu pacienta s možností přístupu k individualizované, personalizované léčbě.

Sekci „**Integrace v PPPM, profesionální partnerství, networking, clustering**“ otevřel R. Ortseifer z Ministerstva, ekonomie, klimatu (Německo). Společně s německým MZ založili iniciativu pro PPPM s mnohými projekty PM, s cílem zlepšení péče, prodloužení délky života, zlepšení kvality života, cestou spojení různých partnerů, z různých finančních zdrojů.

T. Marshall z Oddělení věd o zdraví (Austrálie/USA) připomněl, že v USA trpí 49 % dospělých chronickým onemocněním, tj. 123 mil. obyvatel, a další mnoha komorbidity. Dnes existují spolehlivé testy, biomarkery pro jedno onemocnění, potřeba je vyvíjet biomarkery pro kombinace nemocí u jednoho pacienta. V USA trvá 17 let, než se dobrá praxe dostane do opravdové praxe.

W. Spek, EuroBioForum jako zástupce významného fóra působícího v EU v oblasti PM vyjádřil potřebu společného přístupu a spolupráce v personalizované medicíně. Uvedl, že 4 % zdravotních nákladů směřuje na diagnostiku nemocí. Zrekapituloval projekty, počty, náklady a výsledky biomar-

kerových projektů v 7. RP (7. rámcový program) a navrhl schéma efektivního medicínského výzkumu v programu Horizont 2020: jako při konstrukci letounu Dreamliner, každá součástka pochází z jiné země EU.

C. Cafiero EPMA (Itálie) poprvé představil PM v zubním lékařství, jako nový obor PPPM. Zdůraznil, že za posledních 20 let nastal velký pokrok v technologiích, materiálech, léčbě a je nyní třeba významně posílit výchovu a výuku, publikovat o PPPD a v neposlední řadě práci s médii.

M. Legg z EPMA (Austrálie a Nový Zéland) konstatoval, že je mnoho biomedicínských dat, je třeba s nimi pracovat, využívat všemi možnými způsoby ve prospěch zdraví. Je třeba spojit genom-fenotypová data, znovu využít data z klinických testů apod. Zatím k tomu nemáme infrastruktury, standardy ani adekvátně vzdělané lidi.

P. H. Andersen z EFPIA (Evropská federace pro farmaceutické firmy a asociace) představil IMI2 jako navazující projekt na IMI, plánovaný na roky 2014–2020, iniciativu zaměřenou na léčbu stratifikovaných skupin pacientů, podporu výzkumu, podporu nových terapií s lepším využitím dat, terapie pro menší skupiny pacientů. Víze IMI2: správná prevence, případně léčba pro správného pacienta ve správný čas.

V sekce „**PPPM, vzdělávání, časopis EPMA Journal, knižní publikace**“ M. Roelandse z nakladatelství Springer stručně shrnul přehled publikačních aktivit s EPMA, v režimu „open access“, pravidla pro open access v H2020 a výhledový redakční plán časopisu EPMA a nových publikací a nové internetové aplikace Google + hangout on air. Následovala série prezentací knižních publikací jejich editory.

Poslední sekce „**Mladá generace EPMA**“ – S. Mehlich, představil Alexander von Humboldt Foundation v Německu, možnosti a úspěchy.

Program summitu uzavřely krátké prezentace několika národních zástupců – mezi nimi i zástupce ČR dr. J. Polívky z Fakultní nemocnice v Plzni.

Přínosem summitu EPMA bylo spojení významných odborníků v oblasti personalizované medicíny se zástupci společností a asociací v oblasti personalizované medicíny a politické reprezentace EU. Výsledkem široké výměny názorů pak identifikace hlavních výzev a úkolů do roku 2020 a možnost efektivní koordinace výzkumných aspektů i finančních zdrojů jak národních, tak evropských.

Česká republika byla na summitu zastoupena 20člennou delegací tvořenou akademickými pracovníky i PGS studenty z LF a FN v Plzni, zástupcem Technologického centra AV ČR a zástupci několika firem. Jaké je postavení ČR v oblasti personalizované medicíny z pohledu summitu? Problematika patřící pod společného jmenovatele personalizované medicíny je v ČR řešena v rámci vzdělávacích programů i informovanosti laické i odborné veřejnosti na vysoké úrovni, v kontextu Evropy, ale vzhledem k nízkému zájmu máme stále hodně co dohánět.

**doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.**  
Technologické centrum AV ČR  
e-mail: kinkorova.tc.cz

**prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.**  
Fakultní nemocnice Plzeň

## Diabetes mellitus – oční komplikace

Olomouc, 12. října 2013

V sobotu 12. října 2013 se ve velké posluchárně Právnické fakulty Univerzity Palackého v Olomouci uskutečnilo 14. sympozium Diabetes mellitus – oční komplikace. V pořádku tohoto tradičního setkání oftalmologů a diabetologů na společném odborném diskuzním fóru po roce alternuje Oční klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého (LF a UP) a Fakultní nemocnice Olomouc s Centrem diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze (CD IKEM). Sympozium se koná pod záštitou České diabetologické společnosti, České oftalmologické společnosti a České vitreoretinální společnosti. Koordinátoři letošního ročníku prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO (přednosta Oční kliniky LF UP a FN Olomouc) a MUDr. Jarmila Raidová (Diabetologická ambulance, Poliklinika Olomouc) rozdělili odborný program do čtyř bloků.

První blok patřil diabetologům. Prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc. (přednostka CD IKEM a předsedkyně České diabetologické společnosti) nás informovala o Národním diabetologickém programu 2012–2022 a nových doporučených postupech schválených Českou diabetologickou společností:

### 1. Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem 2012

Nově doporučené složení stravy diabetiků obsahuje zejména snížení množství sacharidů o 25 g denně. K úpravě složení stravy došlo na základě spolupráce s nutričními terapeuty a zohlednění životního stylu a stravovacích návyků v naší zemi. Dalším důležitým faktorem byl rozbor příčin epidemie obezity a diabetu 2. typu v USA v posledních desetiletích. Tato epidemie je způsobena stoupajícím příjmem sacharidů ve sladkých nápojích. Osoby s nejvyšší spotřebou sladkých nápojů mají 26krát vyšší riziko vzniku diabetu než osoby s nejnižší spotřebou. Novinkou je také připuštění vegetariánské stravy jako alternativní dietní léčby diabetiků. V tomto případě je však vždy nutná konzultace s lékařem a nutričním terapeutem.

### 2. Doporučený postup léčby inzulinovou pumpou 2012

Tento doporučený postup paní profesorka jen zmínila, protože se mu blíže věnoval doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc. v jedné z následujících přednášek.

### 3. Doporučený postup pro léčbu diabetu v těhotenství 2013

U všech těhotných žen by měla být na začátku těhotenství co nejdříve stanovena glykémie v žilní plazmě. Pro zjevný diabetes mellitus svědčí glykémie nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l nebo  $HbA_{1c} \geq 48$  mmol/mol. Při opakované glykémii nalačno 5,1–6,9 mmol/l mluvíme o gestačním diabetu (GDM). Diagnózu GDM lze stanovit na základě vyšetření pouze lačné glykémie v případě dvou pozitivních nálezů získaných v různých dnech. V případě jednoho pozitivního a jednoho negativního nálezu je indikován 3-bodový orální glukózový toleranční test (oGTT) po zátěži 75g glukózy. Tříbodový oGTT se vyznačuje novými diagnostickými kritérii pro GDM. Normální hodnoty oGTT jsou následující: nalačno  $< 5,1$  mmol/l, za 1 hodinu po zátěži  $< 10,0$  mmol/l a za 2 hodiny po zátěži  $< 8,5$  mmol/l. Diagnóza GDM je stanovena, je-li alespoň jedna hodnota v testu patologická.

### 4. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetes mellitus v ČR

Screening by měl být prováděn 1krát ročně. Navíc je glykémie stanovována při každém nově vzniklém onemocnění. Při nálezů klinických symptomů svědčících pro diabetes mellitus je u seniorů pro diagnózu dostatečné zjištění náhodné glykémie z kapilární krve  $\geq 11,1$  mmol/l. Terapeutické postupy u zdravotně seniorů s výbornou výkonností (soběstační, bez komorbidit, s dobrou životní prognózou) se nemusí lišit od postupů pro mladší jedince. Volnější kompenzaci diabetu volíme u křehkých seniorů (s omezenou soběstačností, komorbiditami a horší životní prognózou).

Ve druhé přednášce prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA (přednosta Interní kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha) navrhl léčbu „neléčitelného“ diabetika s progredující diabetickou retinopatií. Rozebral příčiny non-compliance a vliv interkurentních onemocnění, nevhodné terapie, nežádoucích účinků terapie, chyby laboratoře i neschopnost lékaře. Zdůraznil také známý fakt, že rychlé snížení glykémie může zhoršit stávající diabetickou retinopatii.

Doc. MUDr. Rudolf Chlup, CSc. (Ústav fyziologie LF UP, II. interní klinika LF UP a FN, Olomouc; Odborný léčebný ústav neurologicko-geriatrický, Moravský Beroun) nás seznámil s využíváním nových technologií při léčbě diabetu v praxi. Věnoval se konvenčnímu selfmonitoringu, intenzivní terapii inzulinem, kontinuální subkutánní infuzi inzulinu inzulinovou pumpou a systémům pro kontinuální monitorování koncentrace glukózy v plazmě.

V dalších třech blocích vitreoretinální specialisté podrobně rozebrali problematiku diabetické retinopatie a makulopatie.

Druhý blok zahájil souborným referátem MUDr. Pavel Němec (Oční klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice, Praha), který poutavým způsobem přiblížil patologie vitreoretinálního rozhraní ve vztahu k diabetickému makulárnímu edému (DME). Základním předpokladem vzniku DME je porucha vnitřní i vnější hemoretinální bariéry. Věkové změny sklivce, vitreoretinální trakci a povrchové změny sítnice můžeme považovat za jeden z důležitých faktorů rozvoje, ale hlavně refrakternosti difúzního DME. Pars plana vitrektomie je pro tyto změny zpravidla jedinou možností terapie.

Doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc. (Oční ambulance IKEM, Oční oddělení Thomayerovy nemocnice s poliklinikou, Praha) se zaměřil na epidemiologii diabetické makulopatie a retinopatie. Od roku 1985 se počet diabetiků v České republice zdvojnásobil, přičemž v roce 2012 bylo evidováno 841 227 pacientů. Většinu (91,8 %) tvořili pacienti s diabetes mellitus (DM) 2. typu. DM 1. typu byl zastoupen v 6,7 %. Zbytek patřil ostatním formám diabetu. Jen v roce 2012 bylo nově diagnostikováno 72 063 diabetiků. Do roku 2020 bude každý devátý občan České republiky diabetikem. V roce 2012 bylo postiženo 100 662 diabetiků diabetickou retinopatií (DR), 25 533 proliferativní diabetickou retinopatií a 2230 bylo již slepých. DME je přítomen u 30–40 % diabetiků 1. typu mezi



Atmosféra v kuloárech před zahájením sympozia (zleva): prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA (přednosta Interní kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha), prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO (přednosta Oční kliniky LF UP a FN, Olomouc) a doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc. (Oční ambulance CD IKEM, Praha)

15. a 25. rokem trvání diabetu a u 20–40 % diabetiků 2. typu mezi 7. a 20. rokem trvání diabetu. U počínající neproliferativní DR vidíme DME u 2–6 % pacientů. Při pokročilé neproliferativní DR narůstá výskyt DME na 20–63 %. Pacienti s proliferativní DR jsou DME postiženi v 70–74 %.

MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D. (vedoucí lékař vitreo-retinálního centra, Oční klinika LF UP a FN, Olomouc) prezentoval výsledky řešení komplikací proliferativní DR cestou pars plana vitrektomie. Po 3 měsících od operace se u 62 % pacientů zraková ostrost zlepšila, u 35 % zůstala nezměněna a pouze u 3 % pacientů došlo k jejímu zhoršení. Po roce od operace zůstává téměř stejné procento pacientů se zlepšenou zrakovou ostroostí (63 %), ale ubývá pacientů s její stabilizací (24 %) ve prospěch pacientů, u nichž se zraková ostrost zhoršila (13 %).

Na závěr druhého bloku nás doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc. vyčerpávajícím způsobem seznámil s novinkami z kongresu EASDec 2013 (The European Association for the Study of Diabetes, Eye Complication Study Group).

Ve třetím bloku se MUDr. Eva Rencová (Oční klinika LF UK a FN, Hradec Králové) zabývala úlohou laserové koagulace v současné léčbě diabetické retinopatie a makulopatie. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) jasně prokázala, že včasná léčba fotokoagulací významně (o 50 %) snižuje riziko ztráty zraku spojené s DME a diabetickou retinopatií. Laserová léčba DME zabraňuje dalšímu zhoršování zraku za předpokladu, že byla zahájena včas. Jen v malém procentu případů sníženou zrakovou ostroost laserová léčba zlepšila.

MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D. přednesl indikační omezení léčby diabetického makulárního edému ranibizumabem. Ranibizumab (Lucentis) je fragment protilátky proti

vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) typu A, který byl poměrně nedávno v České republice schválen pro léčbu DME. Aplikuje se intravitreálně v měsíčních intervalech do dosažení maximální zrakové ostroosti nebo do prokázané neúčinnosti této léčby. V České republice má četná velmi přísná indikační kritéria stanovena SÚKLEM, která neodpovídají evidence-based medicíně. Důsledkem toho bude tato moderní léčba dostupná jen pro velmi malý počet diabetiků.

Ve čtvrtém bloku bylo několik přednášek věnováno léčbě DME intravitreálně aplikovanými léčivými. S výsledky klinických studií a doporučeními pro praxi nás seznámil MUDr. Jan Studnička (Oční klinika LF UK a FN, Hradec Králové). Vlastní zkušenosti prezentovali MUDr. Juraj Šimičák (Oční klinika LF UP a FN, Olomouc) a MUDr. Jan Němčanský (Oční klinika FN, Ostrava).

MUDr. Marta Ondřejková, Ph.D. (přednosta II. Očné kliniky FN s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica) představila první reading centrum diabetické retinopatie na Slovensku. Jedná se o unikátní projekt Národního endokrinologického ústavu v Ľubochni (Diabetologické screeningové centrum) a očních reading center v Banské Bystrici a Zvoleně, který byl spuštěn v prosinci 2012. V screeningovém centru se provede vyšetření zrakové ostroosti pacienta, Amslerova mřížka (vyšetření deformace obrazu (na mřížce skládající se z kolmých čar), která je typická pro makulární edém) a fotografie očního pozadí. Získané informace jsou elektronicky odeslány do některého z reading center, kde jsou vyhodnoceny, a do screeningového centra je odesláno doporučení, jak u daného pacienta dále postupovat. Za 8 měsíců existence projektu se skríningu podrobilo 521 diabetiků, u 87 z nich byla nově diagnostikována diabetická retinopatie (57krát neproliferativní, 30krát proliferativní). Třicet devět pacientů bylo okamžitě odesláno do spádových retina center (očních pracovišť zabývajících se léčbou onemocnění sítnice) k další diagnostice a léčbě.

Symposium uzavřel hlavní koordinátor prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO. Poděkoval přítomným, že si v současné hektické době a množství odborných akcí našli čas a přijeli do Olomouce. Vždyť bylo přítomno 166 lékařů, z toho 22 ze Slovenska. Příští rok se 15. symposium Diabetus mellitus – oční komplikace bude konat opět v Praze.

**MUDr. Petr Mičák**

Oční klinika LF UP a FN  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
e-mail: mlcakpetr@seznam.cz

## Již počtrnácté plný Lékařský dům na konferenci Tabák a zdraví

Praha, 15. listopadu 2013

Účinná prevence závislosti na tabáku – to je dobrá legislativa. Rámcová úmluva o kontrole tabáku, Framework Convention on Tobacco Control (FCTC), je dosud jedinou právně závaznou úmluvou WHO. Obsahuje základní minimální body kontroly tabáku v 36 člancích, k nimž jsou přijímány prováděcí protokoly – zatím byly přijaty k sedmi článkům. Právě tyto protokoly a všechny další odborné podklady připravuje Framework Convention Alliance (FCA), kterou představila Yvona Tous, která pro ni pracuje. Podrobně vysvětlila klíčové body kontroly tabáku včetně faktu, že jasný vliv na zdraví byl prokázán již v roce 1964 zprávou hlavního lékaře USA. Je tedy absurdní, že z ČR jsou slyšet pochybnosti.

FCTC má 5letý limit přijetí jednotlivých opatření po ratifikaci – tímto datem je pro ČR 30. srpna 2017 – tedy například pro zavedení nekuřáckých veřejných prostor, stejně tak pro zákaz veškeré reklamy a propagace včetně místa prodeje. Podstatná je cenová politika, ČR je stále na minimu možného. Například Marlboro v Kanadě: 12,79 CAD (× 20 – tedy asi 240 Kč), u nás 89 Kč.

V ČR je kouření zmíněno v několika desítkách zákonů – to je jednak nepřehledné, jednak neúčinné. Příčina každého 6. úmrtí v zemi by si zasloužila jeden samostatný zákon. Vzorem by mohla být právě Rámcová úmluva o kontrole tabáku, jako je tomu již v řadě zemí.

MUDr. Mgr. Jitka Petanová, CSc. se vztahům kouření a imunity věnuje již řadu let. To bylo znát na její brilantní přednášce o mnohočetných souvislostech včetně autoimunitních onemocnění.

Lékárníci jsou jednou ze čtyř základních zdravotnických profesí, které by se léčbě závislosti podle doporučení WHO měly věnovat. Zdá se, že naši farmaceuti se probouzejí. PharmDr. Vilma Vranová vytvořila, prosadila a uvedla v život program lékáren v odvykání kouření. Spolupracuje na něm ČLnK, SLZT (Společnost pro léčbu závislosti na tabáku) a sdružení PACE.

Často se setkáváme s tím, že onkologický pacient, s nímž v rámci jeho diagnózy komunikují průměrně tři lékaři (praktický, pneumolog či jiný příslušně odborný lékař, onkolog), od nikoho z nich nedostal doporučení přestat kouřit, natož aby mu byla nabídnuta pomoc s odvykáním. Navíc si naši onkologové často myslí, že na odložení cigaret je v takové chvíli již pozdě. Překvapivě také sami ve vysokém procentu kouří. To vše je omyl. Když se neangažují onkologové, tedy se angažují zatím alespoň onkologické sestry: sesterská sekce Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku spolupracuje s Mezinárodní společností sester v onkologické péči (International Society for Nurses in Cancer Care). Prezentovala ji Vladislava Felbrová.

Byly také zmíněny aktuality v léčbě závislosti na tabáku – současná doporučení i průzkum situace v 37 Centrech pro závislé na tabáku. Závěrem je to, že tato extrémně ekonomicky výhodná lékařská intervence nemá na většině pracovišť adekvátní finanční, personální ani časovou

podporu a funguje většinou jen díky nadšení zúčastněných lékařů a sester.

Neúčinnějším a také nepoužívanějším lékem závislosti na tabáku je dnes jistě vareniklin (Champix). Přesto panují obavy z jeho vedlejších účinků a byly i publikovány. Proto jsme se podrobněji věnovali vyvrácení jeho neuropsychologických (MUDr. Lenka Štěpánková, Ph.D.) i kardiovaskulárních nežádoucích účinků (MUDr. Alexandra Kmeťová). Obě kolegyně prezentovaly detailní analýzy publikovaných prací i metaanalýz.

Další vzácní hosté byli z American Cancer Society (ACS): Hana Ross, ředitelka výzkumného programu ekonomiky tabáku a Otis Brawley, ředitel lékařského výzkumu ACS. Hana Ross jasně ukázala, že reálná cena cigaret, zejména Marlboro, dnes nedosahuje hodnoty z roku 1992. Pokud by měla být stejná, musela by krabička stát přes 150 Kč. Doporučená cena přes 200 Kč za krabičku tedy vůbec není nadhodnocená. Když nemáme peníze na kontrolu tabáku, proč je nezískat z tabákových daní, když jsou navíc naše cigarety tak levné? Ukázala také, že za méně prodaných cigaret s vyšší daní, tedy i cenou, se vybere do státního rozpočtu více peněz. Je opravdu málo pochopitelné, proč to naši zákonodárci nechťejí. Dr. Brawley ukázal historii kontroly tabáku v USA i to, že účinnými opatřeními jsou vysoké daně, nekuřácké veřejné prostory, naprostý zákaz jakékoli reklamy a marketingu a velká obrázková varování na krabičkách, ideálně jednotné balení bez možnosti prezentace loga značky.

MUDr. Ivan Vrba, Ph.D., anesteziolog z Nemocnice Na Homolce, rozebral souvislosti kouření a bolesti: i když nikotin může zvyšovat práh bolesti, celkově mají kuřáci častější a silnější bolesti, například zad a kloubů.

Lékařky Centra pro závislé na tabáku III. interní kliniky 1. LF UK (MUDr. Kamila Zvolská, Ph.D., MUDr. Lenka Štěpánková, Ph.D. a MUDr. Alexandra Kmeťová) na závěr uvedly šest kazuistik pacientů svého pracoviště, na nichž si posluchači mohli konkretizovat řešení různých situací.

Konference se zúčastnili lékaři, sestry i lékárníci a byla hodnocena kredity jak České lékařské komory, tak České asociace sester i České lékárnické komory. Dík patří i medičkám-dobrovolnicím, které snad v budoucnu tento svůj zážitek zohlední ve prospěch svých pacientů.

V roce 2014 se sejdeme k již 15. konferenci Tabák a zdraví tentokrát ve středu 5. listopadu. Těšíme se na Vás!

**doc. MUDr. Eva Králíková, CSc.**

Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK  
a VFN

Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky  
1. LF UK a VFN

Studničkova 7, 128 00 Praha 2  
e-mail: eva.kralikova@lf1.cuni.cz

## Doc. MUDr. Ivo Přerovský, DrSc. 1924–2014

V lednu zemřel ve věku nedožitých 90 let doc. MUDr. Ivo Přerovský, DrSc. Těžištěm jeho zájmu byla patofyziologie periferní cirkulace a flebologie. Významnou měrou se podílel na výchově českých a slovenských angiologů a flebologů. Při četných přednáškách i studijních pobytech na jeho pracovišti se s radostí děлил s kolegy o svoje velké znalosti a zkušenosti. Napsal řadu vynikajících postgraduálních článků a monografií. V Hurychových a Pišových Kardiologických aktualitách pro praxi (197) napsal flebologickou kapitolu. Spolu s J. Widimským vydali moderní monografii Žilní trombóza a embolie plicní (1977). S Z. Fejfarem a spolupracovníky publikovali Patofysiologii krevního oběhu (1980), která ve 3. přepracovaném vydání vyšla v roce 2002 pod názvem Klinická fyziologie krevního oběhu. Vypracoval za Českou angiologickou společnost některé doporučené postupy.

Dr. I. Přerovský krátce po promoci byl přijat jako aspirant dr. Z. Fejfara, současně s dr. J. Linhartem a J. Widimským do Ústavu pro choroby oběhu krve v Praze Krči. Na počátku „normalizace“ byl ústav začleněn do IKEM. Těžiště výzkumné práce ústavu bylo ve fyziologii a dr. Přerovský a dr. Linhart studovali periferní cirkulaci. Výsledky publikovali v nejlepších světových časopisech své výsledky. Upřesnili kritéria diagnostiky Büergerovy choroby a ukázali, že tepenné obliterující onemocnění u mužů středního věku je častěji způsobeno aterosklerózou. Spolu s W. Ganzem, A. Froňkem a O. Hlavovou jako první na světě vypracovali měření průtoku ve stehenní tepně termodiluční technikou. V dalších letech se dr. J. Linhart věnoval tepenným chorobám a i nadále publikovali spolu řadu prací. Dr. I. Přerovský se však věnoval převážně žilní problematice. Zavedl přímé měření žilního tlaku při studiu žilní insuficience. Spolu s dr. J. Švejcarem a později s ing. O. Mrhovou prokázali odlišné složení žilní stěny pacientů s varixy žil na dolních končetinách a to i v úsecích jakoby zdravých. S dr. P. Niederlem se zabýval neinvazivní diagnostikou žilní trombózy. S dr. J. Hladovcem vyvinuli nové experimentální modely žilní trombózy a studovali trombofilní stavy. S dr. M. Riedlem sledovali dlouho-



dobou prognózu nemocných po opakovaných plicních embolizacích. S J. Šimonovou ze III. interní kliniky ukázal, že u nemocných s infarktem myokardu pouhé pravidelné cvičení snižuje výskyt trombózy žil, detekované radioaktivním fibrinogenem, více než podávání miniheparinu. S dr. J. Fabiánem studoval hemodynamiku u pacientů s infarktem myokardu a po transplantaci srdce. Dr. Přerovský zaváděl u nás izotopové metody k vyšetřování svalové i kožní cirkulace. Spolu s dr. K. Roztočilem studovali intenzivně mikrocirkulaci (kapilární filtraci, difuzi, průtok) za fyziologických i patofyziologických situací a její ovlivnění léky. Oblast zájmů i spolupracovníků dr. Přerovského byla však mnohem širší, než je zde uvedeno. Seznam

140 hlavních publikací uvádí např. database PubMed (USA). Dr. Přerovský své velké znalosti v oblasti kardiiovaskulárních chorob uplatnil i jako dlouholetý redaktor Cor et Vasa.

Ivan nebo Ivánek, jak jsme mu říkali, byl drobné postavy. Byl velmi oblíbený, protože byl skromný, ochotný a vždy mírně optimistický. Vycházel dobře se všemi spolupracovníky. Pečlivě se staral o tisíce pacientů. Nežadal si nikdy s minulým režimem. Docentura mu byla udělena až v roce 1990 na 3. lékařské fakultě UK v Praze.

Doc. Přerovský byl čestným členem řady odborných společností. Česká angiologická společnost ho jmenovala čestným předsedou, čestným členem a vyznamenala ho medailí společnosti. Autor nejlepší publikované práce s flebologickou tematikou v předchozím roce je na tradičních angiologických dnech oceněn Přerovského cenou. K 80. narozeninám obdržel v Libochovicích jedno z nejvyšších lékařských ocenění, cenu České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

Na doc. MUDr. I. Přerovského, DrSc., budeme vždy vzpomínat s vděčností a úctou.

**MUDr. Jiří Spáčil, CSc.**

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

## Vzpomínka na prof. MUDr. Zdeňka Reiniše, DrSc.

Dne 20. ledna t.r. vzpomněli pracovníci IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN 100. výročí narození významného angiologa a epidemiologa prof. MUDr. Zdeňka Reiniše, DrSc., nejbližšího spolupracovníka prof. MUDr. Bohumila Prusíka, zakladatele čs. angiologie a dlouholetého přednostu této kliniky. Od prvních let svého působení na klinice se prof. Reiniš zabýval diagnostikou a léčbou tepenných chorob, především Buergerovou chorobou a účinky kyseliny nikotinové; spolu s rentgenologem doc. V. Skopem prováděl arteriografická vyšetření. Postupně se soustředil na dva základní směry výzkumu – experimentální studium aterosklerózy a epidemiologii kardiovaskulárních onemocnění. U různých druhů zvířat, především u kuřat, prokázal vliv ekologických faktorů na průběh cholesterolového žíru. Výsledky této originální studie publikoval se spolupracovníky už v roce 1961. Koncem padesátých let 20. století zahájil s profesorem Prusíkem epidemiologický výzkum rizikových faktorů ischemické choroby srdeční a ischemické choroby dolních končetin u venkovského obyvatelstva v horské, podhorské a nížinné oblasti severních Čech, s použitím kritérií zavedených v USA Ancelem Keysem. Po 10 letech uskutečnil profesor Reiniš prospektivní epidemiologickou studii u zaměstnanců automobilového průmyslu, pro něž připravil primárně preventivní akci „Chraň své srdce“. Jeho zásluhou byl již v roce 1972 zaveden registr srdečních infarktů v okrese Mladá Boleslav. Profesor Reiniš byl předsedou Čs. kardiologické společnosti a její Angiologické sekce, na fakultě založil Poradní sbor pro angiokirurgii. Zasloužil se o organizaci IV. a XI. mezinárodního angiologického kongresu (1961, 1978) v Praze. Jako prezident XI. kongresu převzal funkci prezidenta Mezinárodní angiologické unie po profesoru Prusíkovi. Mezi jeho četné odborné funkce patřilo i vedení Angiologické laboratoře. Tato laboratoř zaměřená na výzkum aterosklerózy vznikla z původní Kardiovaskulární laboratoře, kterou v letech 1957–1963 vedl profesor Prusík. V Angiologické laboratoři pracovali doc. MUDr. Václav Bazika, CSc., MUDr. Jan Měšťan, MUDr. Eva Stuchlíková, CSc., MUDr. Jana Tišerová, Ing. Karel Marčan a biochemici RNDr. Antonín Heyrovský, RNDr. Dana Horáková, RNDr. Alena Klimešová a RNDr. Miroslav Šulc. V letech 1961–1979 byl členem Angiologické laboratoře světově proslulý histochemik prof. MUDr. Zdeněk Lojda, DrSc. Pod vedením prof. Prusíka a prof. Reiniše vznikla na IV. interní klinice angiologická škola, která se zasloužila o ustanovení angiologických pracovišť po celé republice. Z nejvýznamnějších členů angiologické skupiny je nezbytné jmenovat doc. MUDr. Josefa Pokorného, CSc. (1915–2003), který se zabýval diagnostikou a léčbou tepenných onemocnění. Výzkumně sledoval vůbec největší sestavu pacientů

s Buergerovou chorobou a spolu s profesorem Vaněčkem objasnil histologickou skladbu migrujících flebitid. Zajímal se též o imunologické aspekty aterosklerózy. Jako jeden z prvních ve světě prováděl ve spolupráci s profesorem Bartošem z I. chirurgické kliniky podvazy koronárních tepen u psů a připravil předpoklady pro léčbu aortokoronárními by-pasy, jejíž zavedení do praxe mu však bohužel nebylo umožněno. Vynikajícím angiologem byl též doc. MUDr. Antonín Krčálek, CSc. (1916–1994), zakladatel československé flebologie, čestný člen mnoha zahraničních společností. As. MUDr. Dimitrij Zoulek se zabýval problematikou hyperabdukčního a Raynaudova syndromu, doc. MUDr. Václav Skop, CSc. (1916–1967), rentgenolog kliniky, prováděl první angiokardiografie v republice, MUDr. Oldřich Červený zavedl na klinice metodu lymfografie. V angiologické skupině pracoval též MUDr. Matěj Ondřejčák, který se později stal zakladatelem slovenské angiologie v Bratislavě. V angiologické tradici kliniky pokračoval od roku 1958 doc. MUDr. Vladimír Puchmayer, CSc. (1929–2008). Vypracoval metodiku rehabilitace pacientů s tepennými a žilními chorobami, která byla postupně zavedena po celé republice. Jako první u nás měřil dopplerovské indexy a zavedl systémovou trombolýzu chronického aortoilického uzávěru, podílel se na zavedení metody dilatace sklerotických tepen podle Dottera.

Mezi četné zásluhy prof. Reiniše patří i skutečnost, že ze svého studijního pobytu v USA v roce 1964 přivezl unikátní a u nás bezpochyby první zařízení k dlouhodobému monitorování arytmií, které bylo po svém autorovi nazváno jako systém Holter. Přístroj, který ve své době znamenal zásadní obrat jak v diagnostice, tak svým způsobem i v léčbě poruch srdečního rytmu.

Vedle již uvedených zásluh, ocenění a čestných funkcí byl prof. Reiniš dlouholetým členem redakční rady časopisu *Cor et Vasa* (1959–1984), předsedou (1971–1981) a čestným členem České kardiologické společnosti.

Vzhledem, chováním a celým vystupováním dokonale naplňoval představu skutečného gentlemana. Nesmírně pracovitý a pilný vědec a klinik trávil vzácné volné chvílky tento rodák z Poniklé dlouhými vycházkami v milovaném Podkrkonoší.

V historii české medicíny zanechal výraznou stopu především svými pracemi o epidemiologii aterosklerózy a v lékařské veřejnosti spoluvytvářel povědomí o potřebě preventivního lékařství.

**doc. MUDr. Petr Bartůněk, CSc.**  
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

### ERRATUM

V úvodu smuteční řeči k úmrtí **MUDr. Svatoslava Vinogradova** (Čas. Lék. čes. 2014; 153: 55) bylo chybně uvedeno datum jeho úmrtí. Dlouholetý pracovník IV. interní kliniky 1. LF UK a VFN odb. as. MUDr. Svatoslav Vinogradov podlehl zákeřné nemoci 15. listopadu 2013.

Za chybné uvedení data se redakce čtenářům omlouvá.

# ROSALYN SUSSMAN YALOWOVÁ

(1921–2011)

**V roce 1977 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu tři Američané zkoumající peptidové hormony – lékař Roger Charles Louis Guillemin, chemik Andrew Victor Schally a fyzička Rosalyn Sussman Yalowová.**

Když byla v roce 1947 poctěna Nobelovou cenou za fyziologii nebo lékařství pražská rodačka Gerty Theresa Radnitzová-Coriová, stala se první narušitelkou padesátičlenného pánšského klubu laureátů. Trvalo pak 30 dalších let, než do společnosti tehdy už 119 mužů přibyla druhá žena, tentokrát rodilá občanka Spojených států.

Rosalyn Sussmanová se narodila 19. července 1921 v dělnické čtvrti newyorského jižního Bronxu židovským rodičům. Otec Simon Sussman, drobný obchodník s kartonovým zbožím a rodák z newyorské přistěhovalecké čtvrti Lower East Side, měl východoevropské kořeny a matka Clara, rozená Zipperová, přišla do Ameriky ve věku 4 let z Německa. Oba dosáhli pouze základního vzdělání, svým dětem však chtěli dopřát více. Vlastní knihy doma neměli, a tak Rosalyn, která se naučila číst dávno před školou, týden co týden se starším bratrem Alexandrem navštěvovala veřejnou knihovnu.

Vynikala v matematice, učitel Morris Mondzak ji uhranul chemií. Na tu se také zapsala, když byla z Waltonovy dívčí střední školy hned v roce 1937 přijata na newyorskou Hunterovu dívčí kolej. V tom roce vyšla kniha „Madame Curie“ z pera mladší badatelčiny dcery Evy a brzy padla i do rukou čtenářky Sussmanové. V lednu 1939 pak na Kolumbijské univerzitě vyslechla Rosalyn přednášku Enrica Fermiho o nedávném objevu jaderného štěpení a viděla svou budoucnost jasně, zvláště když ji profesori fyziky Herbert Otis a Duane Roller na Hunterově koleji povzbudili, aby si v září 1940 tento předmět přibrala.

Další profesor fyziky Jerrold Zacharias zabezpečil nezáměrně dívce obživu při studiu tím, že jí na Kolumbijské univerzitě opatřil místo sekretářky na částečný úvazek. Požadovaný těsnopis Rosalyn neovládala, a tak když v lednu 1941 dosáhla bakalářského stupně v chemii a fyzice s vyznamenáním, ale její žádost o stipendium univerzity vesměs zamítaly (jedna z nich s vysvětlením, že žena a k tomu Židovka práci v oboru nesežene), začala chodit do kurzu těsnopisu. V polovině února však náhle dostala z Illinoiské univerzity v Urbaně, nejprestižnější ze všech, na něž se hlásila, zprávu o přijetí ke studiu fyziky s nabídkou učitelské asistentky (bylo to v době odvodů mužů z univerzit do armády na prahu II. světové války). Rosalyn zahodila stenografické sešity, v létě prošla dvěma kurzy fyziky a v září 1941 se absolventka dívčích škol ocitla na Fakultě strojírenství v Urbaně jako jediná žena mezi čtyřmi stovkami mužů.

Nastoupila jako studentka a na půl úvazku vyučující asistentka. Po japonském útoku na Pearl Harbor 7. prosince 1941 decimovaly urbanský ústav hromadné odchody mužů k tajné výzkumné práci a Rosalyn Sussmanová, už s magisterským titulem (1942) provdaná 5. června 1943 za spolužáka z ročníku Aarona Yalowa, strávila válečná léta zavalena učitelskými povinnostmi a přípravou doktorské práce pod vedením ja-

derného fyzika Maurice Goldhabera, který ji zasvěcoval do měření radioaktivních látek a konstrukce měřicích přístrojů.

Po dosažení doktorátu v lednu 1945 se vrátila do New Yorku, aby jako jediná žena-inženýrka pracovala v laboratoři Federálních telekomunikací. Po jejím zavření od roku 1946 vyučovala v Hunterově dívčí koleji fyziku pro válečné veterány. Manželé Yalowovi obývali zpočátku apartmá na Manhattanu, později domek v Bronxu, kde se Aaron v nemocnici Montefiore věnoval lékařské fyzice. Jeho prostřednictvím byla Rosalyn toužící po výzkumu doporučena šéfovi oblastního střediska radioterapeutické služby ve veteránské nemocnici v Bronxu Bernardu Roswitovi, zřizujícímu tam právě radioizotopové oddělení.

Roswit ji v prosinci 1947 přijal jako konzultantku na částečný úvazek (při plném úvazku v Hunterově koleji do letního semestru 1950), potom už na plný úvazek jako fyzičku-výzkumnici a zástupkyni přednosta radioizotopového oddělení. Rosalyn začala studovat bezpečnost užití radioizotopů u člověka jako poměrně levné náhrady za radium při léčbě nádorů. Když v červenci 1950 po stáží na tamní interně nastoupil u Roswita o 3 roky starší lékař Solomon Aaron Berson (řečený „Sol“), našla v něm Yalowová ideálního spolupracovníka.

S užitím dostupných radioizotopů ( $\text{Na}^{24}$ ,  $\text{P}^{32}$ ,  $\text{K}^{42}$ ,  $\text{Br}^{82}$ ,  $\text{I}^{131}$ ) studovali Rosalyn a Sol zpočátku kinetiku metabolismu jódu a poruchy funkce štítné žlázy (Determination of Thyroidal Plasma Iodide Clearance as a Routine Diagnostic Test of Thyroid Function. *Bull N Y Acad Med* 1951; 27: 395; s Bersonem, Sorrentinem a Roswitem), měřili objem krve (The Use of  $\text{K}^{42}$  Tagged Erythrocytes in Blood Volume Determinations. *Science* 1951; 114: 14–15; s Bersonem), zkoumali distribuci globinu (Distribution and Fate of Intravenously Administered Modified Human Globin and its Effect on Blood Volume. *J Clin Invest* 1953; 32: 22–32; s Bersonem, Postem et al.), metabolický obrat sérového albuminu (Tracer Experiments with  $\text{I}^{131}$  Labeled Human Serum Albumin. *J Clin Invest* 1953; 32: 746–768; s Bersonem, Schreiberem a Postem) a distribuci iontů v mimobuněčném prostoru (Critique of Extracellular Space Measurements with Small Ions. *Science* 1955; 121: 34–36; s Bersonem). Mezitím Rosalyn porodila syna Benjaminu (1952) a dceru Elannu (1954) a pořídila dům v Riverdale, zhruba míli od svého pracoviště.

Se Solem pak studovali hormony, především inzulin. Ze zpomaleného mizení inzulinu z oběhu lidí inzulinem léčených (Insulin- $\text{I}^{131}$  Metabolism in Human Subjects. *J Clin Invest* 1956; 35: 170–190; s Bersonem, Baumanem et al.) usoudili, že všichni tito lidé tvoří vůči živočišným inzulinům protilátky. Při studiu reakce inzulinu s protilátkami (Ethanol Fractionation of Plasma and Electrophoretic Identification of Insulin-Binding Antibody. *J Clin Invest* 1957; 36: 642–647; s Bersonem) pochopili, že získali nástroj k měření obíhajícího inzulinu. Během následujících 2 let svou domněnku ověřovali (Quantitative Aspects of the Reaction between Insulin and Insulin-Binding Antibody. *J Clin Invest* 1959; 38: 1996–2016; s Bersonem). Při srovnávání vazebních vlastností sér pacientů i morčat imunizovaných podkožním

## LAUREÁTI NOBELOVY CENY

podáním hovězího inzulínu neplánovaně vyvinuli systém měření nepatrných množství hormonu. Rosalyn Yalowová tak s Bersonem **vynalezla radioimunoanalýzu (RIA)**.

Dne 21. listopadu 1959 zveřejnili princip metody určování bílkovinných hormonů v krvi, založené na jejich schopnosti vyvolávat tvorbu protilátek, a první výsledky měření hladiny inzulínu v krvi dvou zdravých osob nalačeno a po stimulaci podáním 100 g glukózy (Assay of Plasma Insulin in Human Subjects by Immunological Methods. *Nature* 1959; 184 Suppl 21: 1648–1649; s Bersonem). Podrobný popis metody a výsledků vyšetření 66 pacientů a 30 kontrol, tehdy ještě protahovaného čtyřdenní inkubací protilátky se směsí vzorku s radioligandem a několikahodinovou papírovou elektroforézou k oddělení volné a vázané frakce, avšak jednoduchého, reprodukovatelného a proti jiným metodám o několik řádů citlivějšího, publikovali v červenci 1960 (Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man. *J Clin Invest* 1960; 39: 1157–1175; s Bersonem). Na vynálezu, který měl sloužit všem lidem, nechtěli zbohatnout, proto si jej nedali patentovat.

Po inzulínu podrobili v následujících letech radioimunoanalýze další peptidové hormony: somatotropin (Hypoglycemia: a Potent Stimulus to Secretion of Growth Hormone. *Science* 1963; 140: 987–988; s Rothem, Glickem a Bersonem), parathormon (Immunoassay of Bovine and Human Parathyroid Hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 1963; 49: 613–617; s Bersonem, Aurbachem a Pottsem) a adrenortikotropin (Radioimmunoassay of Human Plasma ACTH. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 1219–1225; s Glickem, Rothem a Bersonem). Společným článkem o principech radioimunoanalýzy (General Principles of Radioimmunoassay. 1968. *Clin Chim Acta* 1968; 22: 51–69; s Bersonem) se Berson, povoláný roku 1968 na Mount Sinai, s Bronxem rozloučil.

S Rosalyn Yalowovou, která se tehdy stala přednostkou radioizotopového oddělení veteránské nemocnice, však Sol nadále radioimunoanalyticky zkoumal peptidové hormony, tentokrát gastrin (Radioimmunoassay of Gastrin. *Gastroenterology* 1970; 58: 1–14; s Bersonem), a touž metodou i detekci viru hepatitidy B (Radioimmunoassay of Australia Antigen. *Vox Sang* 1970; 19: 217–224; s Walshem a Bersonem). V roce 1972 dostal spolu s Yalowovou Dicksonovu lékařskou cenu a byl také zvolen do Národní akademie věd několik dní předtím, než ho 11. dubna 1972 ve věku 54 let skolil infarkt myokardu. Další společnou cenu s Rosalyn (Cenu Americké lékařské asociace) dostal v roce 1975 posmrtně.

Bez nerozlučného spoluautora pokračovala Yalowová ve výzkumu na poli radioimunoanalýzy. Probádala další peptidový hormon – somatomedin (Radioimmunoassay of Somatomedin B. *J Clin Invest* 1975; 55: 127–137; s Hallem a Luftem). Rok nato jako první žena obdržela Cenu Alberta Laskera za základní lékařský výzkum. Její a Bersonova radioimunoanalýza se v rukou následovníků rozšířila do celého světa a už celé půlstoletí znamenitě slouží k přesnému měření přítomnosti i nepatrných množství spousty látek v tělních i mimotělních tekutinách, zdokonaluje diagnostiku mnoha chorob (odhaluje například u dárců krve různé typy hepatitidy), umožňuje přesné stanovení hladin účinnosti léků. Autorce vynálezu

byla dopřána dlouhá léta radosti z plodů jejího díla. Nikdy nezalitovala, že na tomto dobrodíní pro lidstvo nezbohatla.

Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu dostali v roce 1977 „za své **objevy týkající se tvorby peptidových hormonů v mozku**“ Roger Guillemin, Andrew Schally a Rosalyn Yalowová. Za vynález radioimunologické analýzy, bez nějž by Guillemin a Schally své objevy stěžejí uskutečnili, připadla Rosalyn polovina ceny. Dne 8. prosince 1977 měla nobelovskou přednášku (Radioimmunoassay: a Probe for the Fine Structure of Biologic Systems. *Med Phys* 1978; 5: 247–257, *Science* 1978; 200: 1236–1245). Na slavnosti 10. prosince 1977 uvedl laureáty profesor Rolf Luft, přední světový diabetolog, přednosta první stolice endokrinologie v Evropě a předseda Nobelova výboru pro fyziologii nebo medicínu.

Do roku 1986 byla Rosalyn Yalowová přednostkou radioizotopového oddělení veteránské nemocnice v Bronxu, navíc také profesorkou Mountsinajské lékařské fakulty i Einsteiny lékařské koleje Ješivské univerzity v New Yorku. V roce 1988 obdržela Národní medaili za vědu. V roce 1992, kdy ovdověla, byla ve veteránské nemocnici jmenována emeritní senioršéfkou výzkumu. Rok nato byla uvedena do Národní ženské síně slávy. Léta odpočinku, po mozkové příhodě na kolečkovém křesle, trávila v riverdaleckém domě až do 30. května 2011, kdy tam nedlouho před svými devadesátinami zemřela.

## LITERATURA

1. **Carey CW, Jr.** American Scientists. New York: Facts on File Library 2006; 406–407.
2. **Glick S.** Rosalyn Sussman Yalow (1921–2011): The Second Woman to Win the Nobel Prize in Medicine. *Nature* 2011; 474(7353): 580.
3. **Kahn CR, Roth J.** Rosalyn Sussman Yalow (1921–2011). *Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)* 2012; 109(3): 669–670.
4. **McGrayne SB.** Rosalyn Sussman Yalow. In: Nobel Prize Women in Science: Their Lives, Struggles, and Momentous Discoveries. 2nd Edition. Joseph Henry Press 2001; 332–354.
5. **Opfell OS.** The Lady Laureates: Women Who Have Won the Nobel Prize. Metuchen, NJ & London: Scarecrow Press, Inc. 1978; 224–233.
6. **Roth J.** A Tribute to Rosalyn S. Yalow. *J Clin Invest* 2011; 121(8): 2949–2951.
7. **Schwartz IL.** Solomon A. Berson and Rosalyn S. Yalow: a Scientific Appreciation. *Mt Sinai J Med* 1973; 40(3): 284–294.
8. **Sodomka L, Sodomková Magd., Sodomková Mark.** Kronika Nobelových cen. Praha: Euromedia Group k. s. – Knižní klub 2004; 355–356.
9. **Straus E.** Rosalyn Yalow, Nobel Laureate: Her Life and Work in Medicine; a Biographical Memoir. New York: Plenum Trade 1998; Cambridge, MA: Perseus Books Group 1999.
10. **Yalow RS.** Biographical. In: Lindsten J. (ed.) Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1971–1980. Singapore: World Scientific 1992; 441–445.

**MUDr. Pavel Čech**

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
e-mail: pavel.cech@lf3.cuni.cz