

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Primární plicní sarkomy

Radikální operační výkon a intenzivní chemoterapie jsou podmínkou úspěšné léčby osteosarkomu

Projekt IKARUS – zjištění incidence kostních příhod u karcinomu prsu: retrospektivní analýza nemocných dispenzarizovaných v onkologických centrech České a Slovenské republiky



Kontrola onemocnění – otevření nových možností



**SUTENT® v 1. a 2. linii
metastatického renálního
karcinomu (mRCC)^{2,3,4}**

STANDARD v 1. linii^{1,5}



Zkrácená informace o přípravku

SUTENT 12,5 mg, 25 mg, 50 mg tvrdé tobolky

Léčivá látka: Sunitinibi malas odpovídající 12,5 mg, 25 mg nebo 50 mg sunitinibum v jedné tobolce. **Indikace:**

Neresekovatelný a/nebo metastatický maligní gastrointestinální stromální tumor po selhání léčby imatinib-mesylátem

v důsledku rezistence nebo intolerance, pokročilý a/nebo

metastatický adenokarcinom ledviny. **Dávkování a způsob podávání:**

Doporučená dávka je 50 mg denně perorálně po dobu 4 po sobě

následujících týdnů, následuje 2týdenní pauza (režim 4/2). Na základě

individuální bezpečnosti a snášenlivosti možnost úpravy dávky v příštích po

12,5 mg. Denní dávka by neměla překročit 75 mg ani by neměla klesnout pod 25 mg.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na sunitinib-malát nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Zvláštní upozornění: Současné podávání se silnými induktory CYP3A4 může snížit

koncentrace sunitinibu v plazmě, současné podávání se silným inhibitorem CYP3A4 může zvýšit

koncentrace sunitinibu v plazmě a kombinaci s nimi je třeba se vyhnout. Změna barvy kůže je častým

nežádoucím účinkem přibližně u 30 % pacientů. Pacienti by měli být upozorněni na to, že během léčby

přípravkem SUTENT může dojít k reverzibilní depigmentaci kůže/vlasů. Hypertenze byla zaznamenána cca u 16 %

pacientů se solidními tumory. U pacientů by měl být prováděn screening hypertenze a v případě potřeby její léčba. Dále

by se mělo provádět vyšetření úplného krevního obrazu na začátku každého léčebného cyklu. Snížení ejekční frakce levé

komory o 20 % a pod dolní hranici normálních hodnot se objevilo cca u 2 % pacientů s GIST a u 4 % pacientů s mRCC. Tyto

poklesy LVEF se ukázaly jako neprogresivní a často se při pokračující léčbě zlepšily. Pečlivě sledování klinických známek

a příznaků městnavého srdečního selhání (CHF) je nutné provádět zejména u pacientů s kardiálními rizikovými faktory a/nebo

s onemocněním koronárních arterií v anamnéze. Pokud jsou přítomny příznaky pankreatitidy nebo jaterního selhání, pacient

musí užívat přípravku SUTENT přerušit a musí mu být poskytnuta náležitá podpora léčba. **Interakce:** S látkami ze skupiny

silných inhibitorů CYP3A4 a ze skupiny silných induktorů CYP3A4 – viz Zvláštní upozornění. U pacientů užívajících současně

antikoagulační by se měl pravidelně sledovat celkový krevní obraz, koagulační faktory a tělesný stav. **Těhotenství a kojení:**

U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie. Není známo, zda je sunitinib nebo jeho primární aktivní metabolit vylučován do

lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti by měli být upozorněni, že během léčby se

mohou vyskytnout závratě. **Nežádoucí účinky:** Případy krvácení, některé s fatálním průběhem, zahrnovaly gastrointestinální,

dýchací a močový trakt, krvácení do tumoru a mozkové krvácení. Případy kardiovaskulárních účinků, některé s fatálním

průběhem, zahrnovaly snížení ejekční frakce levé komory a srdeční selhání. Jiné fatální účinky zahrnovaly multisystémové

organové selhání, diseminovanou intravaskulární koagulaci, peritoneální krvácení, rhabdomyolýzu, cerebrovaskulární příhody,

dehydrataci, adrenální insuficienci, renální selhání, respirační selhání, pleurální efuze, pneumotorax, šok a náhlé úmrtí.

Nejdůležitější závažnými nežádoucími účinky vztahujícími se k léčbě pacientů se solidními nádory byly plicní embolie,

trombocytopenie, krvácení do tumoru, febrilní neutropenie a hypertenze. Mezi nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů

závažnosti související s léčbou patří únava; gastrointestinální poruchy, jako jsou průjem, nauzea, stomatitida, dyspepsie, abt.

bolest, flatulence, zvracení, zácpa, glosodynie, sucho v ústech, bolest v ústech; změna barvy kůže; anémie, neutropenie,

hypotyreóza, bolest hlavy, dysgezie a anorexie; zedloutnutí kůže, palmo-plantární erytrodysestézie; změny barvy vlasů, vyrážka;

bolest končetin; pokles hmotnosti; zánět sliznice; otok; suchá pokožka, alopecie; epistaxe. **Předávkování:** Nebyl hlášen žádný

případ akutního předávkování. **Uchovávání:** Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30 tobolek

v HDPE lahvičce. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velká

Británie. **Registrační číslo:** EMEA/1/06/347/001-006. **Datum poslední revize textu:** 22.8.2008. Výdej léčivého přípravku je

vázán na lékařský předpis. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku. Přípravek je hrazen

z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

LITERATURA: 1) Ljungberg B et al. European Association of Urology Guidelines, 2007 edition. 2) Motzer RJ, Rini BI, Bukowski

RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7; 295(21): 2516-24. 3) Motzer RJ,

Michaelson MD, Redman BG et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor

and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1; 24(1):

16-24. 4) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J

Med. 2007 Jan 11; 356(2): 115-24. 5) Figlin RA, Hutson TE et al. Overall survival with sunitinib versus interferon-alfa as first-

line treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). ASCO 2008, Oral 5024.

Souhrnné údaje o přípravku jsou k dispozici na adrese:

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5

tel.: 283 004 111; fax: 251 610 270, www.pfizer.cz

SUT-2009.01.05



Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

Targeted Therapies in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Update	131
Cílené terapie při léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic: nové poznatky Mendoza L.	

Primární plicní sarkomy	139
Primary Pulmonary Sarcomas Jakubcová T., Jakubec P.	

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Projekt IKARUS – zjištění incidence kostních příhod u karcinomu prsu: retrospektivní analýza nemocných dispenzarizovaných v onkologických centrech České a Slovenské republiky	154
---	------------

IKARUS Project – Incidence of Bone Events in Breast Cancer: Retrospective Analysis of Patients in Oncological Centres in the Czech Republic and Slovakia

Fínek J., Prausová J., Čmejlová V., Cwiertka K., Švébišová H., Vyzula R., Holánek M., Bodorová M., Slaviček L., Kubecová M., Loukotková L., Neumanová R., Lepeyová K., Lysý M., Šmejkal J., Soumarová R., Ryšková J., Kališová K., Machanová J., Bohušová M., Alakša V., Streško M., Šamanová T., Kůta M., Vaňásek J., Vondráčková K., Vargovčíková M., Petera J., Pritzová E., Bednařík O., Hlaváčová A., Jančoková I., Szeghőová O., Dammak A., Lešková J., Chroust K., Dušek L.

Zkušenosti s managementem dat retrospektivního klinického projektu v podmínkách české a slovenské onkologie (projekt IKARUS)	163
---	------------

Experience in Data Management of the Clinical Retrospective Project in Czech and Slovak Oncology Centres (IKARUS Project)
Chroust K., Fínek J., Zemánek P., Brabec P., Dušek L.

Radikální operační výkon a intenzivní chemoterapie jsou podmínkou úspěšné léčby osteosarkomu	168
---	------------

Radical Surgery and Intensive Chemotherapy Are Necessary for Successful Treatment of Osteosarcoma

Kruseová J., Mottl H., Kodet R., Mráček J., Matějovský Z. ml., Schovanec J., Šnajdauf J., Rygl M., Lišková I., Kabíčková E., Mališ J., Sumerauer D., Drahokoupilová E., Ganevová M., Šmelhaus V., Starý J.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Liečba sunitinibom a hypotyreóza – kazuistika a prehľad literatúry	176
---	------------

Treatment with Sunitinib and Hypothyroidism – a Case Report and Overview of Literature
Kreze A. jr., Stáhalová V., Zadražilová A., Koskuba J., Kosák M.

Duhovková metastáza jako iniciální manifestace bronchogenního malobuněčného karcinomu diseminovaného do mediastina	179
---	------------

Iris Metastasis as the First Sign of Small-Cell Lung Carcinoma with Metastatic Involvement of the Mediastinum
Jurečka T., Skorkovská Š., Čoupková H., Postránecká V.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Paliativní a hospicová péče v České republice a v Evropě	183
---	------------

Palliative and Hospic Care in the Czech Republic and in Europe
Sláma O.

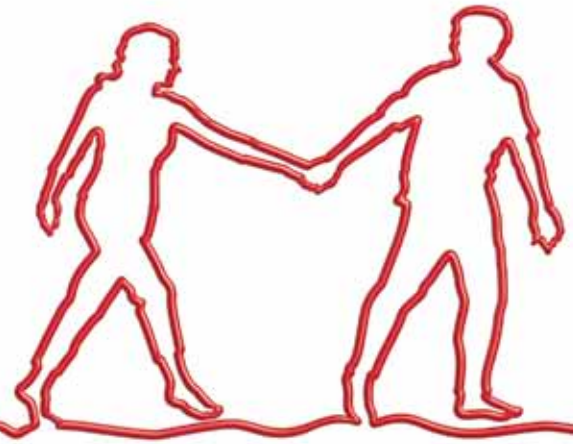
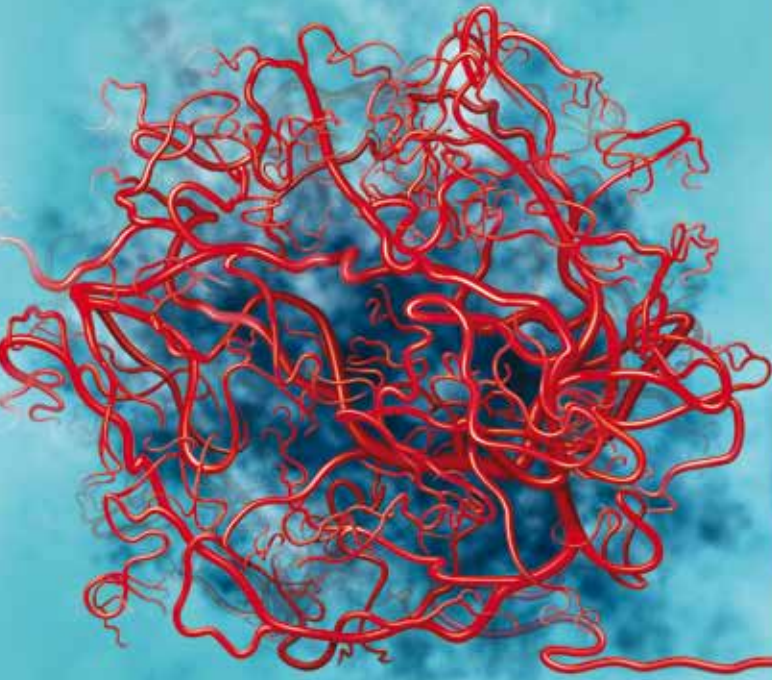
INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

Modernizace a obnova přístrojového vybavení Centra komplexní onkologické péče Nemocnice České Budějovice	186
---	------------

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 16. 6. 2009 v Hradci Králové	188
--	------------

RECENZE KNIHY BOOK REVIEW	190
------------------------------------	------------

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

AVASTIN JE HRAZEN PRO PRVOLINIOVOU LÉČBU NEMOCNÝCH S POKROČILÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM.

AVASTIN UMOŽŇUJE VÍCE KURATIVNÍCH RESEKČÍ JATERNÍCH METASTÁZ.

PROKAZATELNĚ ZVYŠUJE ČETNOST LÉČEBNÉ ODPOVĚDI, PRODLUŽUJE DOBU PŘEŽITÍ BEZ PROGRESE A DOBU CELKOVÉHO PŘEŽITÍ NEZÁVISLE NA STAVU K-RAS ONKOGENU.

ZE SEZNAMU KONTRAINDIKACÍ PODÁNÍ AVASTINU BYLY VYŇATY NELÉČENÉ CNS METASTÁZY.

<http://avastin.registry.cz>
www.avastin.cz

AVASTIN[®]
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

AVASTIN[®] 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku
- Základní informace o přípravku

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

komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolic- kých příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitř- ní píštěle mimo oblast GIT. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a suniitib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky - gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom rever- zibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie. Nejčastější nežádoucí účinky - astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jiné nespecifikované bolesti. **Dávování a způsob podání** - Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může

být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávána během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávej- te jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekcí. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočas- ně pozastavena. **Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy:** Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1x100mg bevacizumabu ve 4ml; 1x 400mg bevacizumabu v 16ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední reviz- ze textu:** 23. 7. 2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (o úhradě v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prsu a karcinomu ledviny zatím nebylo rozhodnuto). **Další informace** o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o příprav- ku Avastin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Literatura: 1) Hurwitz H et al. NEJM 2004; 350:2335-2342; 2) Hurwitz H et al; The Oncologist. 2009 Jan;14(1):22-8. Epub 2009 Jan 14. 3) Van Cutsem E et al, Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study; Ann Oncol 2009 - in press. 4) Van Cutsem, et al. Safety and efficacy of bevacizumab plus standard first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: First BEAT; ESMO 2008. 5) Cassidy J et al, Surgery with curative intent in patients (pts) treated with first-line chemotherapy (CT) + bevacizumab (BEV) for metastatic colorectal cancer (mCRC): First BEAT and NO16966 abstr. 4022. ASCO 2008.

Targeted Therapies in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Update

Cílené terapie při léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic: nové poznatky

Mendoza L.

INC Research, Prague, Czech Republic

Summary

After several years of clinical trials in the setting of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) that were characterized by a lack of efficacy of chemotherapy over best supportive care, we have more recently seen meaningful clinical benefits realized from selected targeted therapies. In their constant development, the survival advantage of these new anti-cancer therapies has been demonstrated not only in the first-line setting, but, lately, even in patients with recurrent disease after failure of one or two previous chemotherapy lines. The first agents in this broad class to demonstrate clinical efficacy were the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase (TK) inhibitors. Erlotinib, an EGFR, and bevacizumab, a vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), are the best representative new drugs for tumour control and palliation. This article reviews the most promising new targeted agents including those that have already been approved and are currently used in the medical practice.

Key words

non-small-cell lung carcinoma – tyrosine kinase – EGFR – VEGFR

Souhrn

Po několika letech klinických studií pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (non-small-cell lung cancer – NSCLC), které byly charakteristické nedostatečnou účinností chemoterapie v porovnání s nejlepší podpůrnou péčí, jsme v poslední době zaznamenali významný klinický přínos vybraných cílených terapií. Během neustálého vývoje těchto nových protinádorových terapií byla prokázána lepší prognóza přežití nejen v prvotní léčbě, ale v poslední době dokonce u pacientů s recidivou po předchozí jedné nebo dvou neúspěšných chemoterapiích. Prvními látkami v této rozsáhlé skupině, u kterých byla prokázána klinická účinnost, byly tyrozinkinázové (TK) inhibitory receptorů epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR). Nejlepšími zástupci nových léčiv pro kontrolu a zmírnění nádoru jsou erlotinib (typ EGFR) a bevacizumab (receptor vaskulárního endotelového růstového faktoru – vascular endothelial growth factor receptor – VEGFR). Tento článek uvádí přehled nejslibnějších nově cílených látek včetně těch, které již byly schváleny a v současné době jsou v lékařské praxi používány.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – tyrozin kináza – EGFR – VEGFR

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

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

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



Luis Mendoza, MD, PhD
INC Research, City Empiria
Na Strži 65/1702
140 64 Prague 4
e-mail: Lmendoza@incresearch.com

Obdrženo/Submitted: 3. 10. 2008

Přijato/Accepted: 1. 12. 2008

Introduction

Despite aggressive surgical and chemotherapeutic interventions, NSCLC is the leading cause of cancer-related death in men and women in North America and Europe with overall cure rates of less than 15%. About 75 to 80% of all lung cancers are NSCLC. Most patients with advanced NSCLC present with metastatic disease and, if left untreated, have a median survival after diagnosis of 4–5 months and a 1-year survival of less than 10% [1]. After several years of clinical trials in the setting of advanced NSCLC, the use of combined chemotherapy (CT) has resulted in a modest increase in survival at the cost of significant toxicity to these patients [2]. Consequently, there is substantial interest in identifying potentially exploitable new entities against lung cancer. Major advances in the understanding of cancer biology have identified many potential targets for rationally designed novel therapies (tab. 1). Most of these targets are components of signalling pathways or metabolic processes contributing to one of the hallmarks of the cancer phenotype. Drugs directed at these targets should prove more specific for cancer cells than the traditional cytotoxic agents, which target all proliferating tissues. The advent of new molecular-targeted drugs

has therefore generated much optimism in the improvement of patient’s survival and quality of life. The first agents in this broad class to demonstrate clinical activity were gefitinib (Iressa; AstraZeneca) and erlotinib (Tarceva; OSI Pharmaceuticals, Roche, Genetech). Gefitinib and erlotinib are two small-molecule drugs that specifically target the TK activity of EGFR. Within the group of new agents against EGFR we should also include monoclonal antibodies (mAbs). Cetuximab (Erbix; Bristol Myers-Squibb and ImClone) and panitumumab (Vectibix; Amgen) are drugs that have been studied most extensively in NSCLC to date. More recently, the antiangiogenic agent bevacizumab (Avastin; Roche and Genetech), which is a recombinant humanized mAb against VEGF, has also demonstrated encouraging activity against NSCLC. On the basis of the positive results, FDA and the European Medicines Agency (EMA) approved it for the first-line therapy in the subset of untreated patients with advanced NSCLC. Another kind of molecules discovered, representing multitargeted inhibitors of EGFR and VEGFR such as ZD6474 (Vandetanib; AstraZeneca), and agents such as sunitinib (Sutent; Pfizer) and sorafenib (Nexavar; Bayer), are also being tested in clinical trials. In this

article, we review current data on the role of the most promising new targeted agents that are currently in a more advanced phase of development for the treatment of NSCLC.

Inhibitors of EGFR TK Activity

The rationale for EGFR inhibition as a target for cancer therapy was proposed nearly 25 years ago, when it was noted that EGFR is frequently overexpressed in human tumours. EGFR belongs to the TK super-family of cell-surface receptors, which is composed of ERBB1 (also known as HER1), ERBB2 (also known as HER2), ERBB3 (also known as HER 3), and ERBB4 (also known as HER4) receptors. Recent retrospective analyses have reported EGFR expression in 62% of NSCLC cases, and its expression is correlated with a poor prognosis [3–5]. EGFR expression is more common in squamous cell carcinoma of the lung than in adenocarcinoma [6,7], in nonmucinous variants of bronchioalveolar carcinoma (BAC) than in mucinous variants [8], and in cavitating than in noncavitating tumours [6]. In a meta-analysis, EGFR overexpression was noted in 58% of lung squamous cell carcinomas, 39% of adenocarcinomas, and 38% of large-cell carcinomas; it did not correlate significantly

Tab. 1. Current status of the most developed targeted therapies for NSCLC.

Agent	Target	Mechanism	Development phase	Company
Erlotinib	EGFR	TK inhibitor	FDA & EMA approved	OSI Pharmaceuticals, Roche, Genetech
Gefitinib	EGFR	TK inhibitor	Phase III	AstraZeneca
Cetuximab	EGFR	Binds extracellular domain	Phase III	Bristol Myers Squibb, ImClone
Panitumumab	EGFR	Binds extracellular domain	Phase III	Amgen
Lapatinib	EGFR, HER2	TK inhibitor	Phase III	GlaxoSmithKline
HKI-272	EGFR, HER2	TK inhibitor	Phase II	Wyeth
Trastuzumab	HER2	Binds extracellular domain	Phase II	Genetech
Pertuzumab	HER2	Binds extracellular domain	Phase II	Roche, Genetech
Bevacizumab	VEGF	Sequesters ligand	FDA & EMA approved	Roche, Genetech
ZD6474	VEGFR-2, VEGFR-3, EGFR,	TK inhibitor	Phase II	AstraZeneca
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, Flt-3, C-kit	TK inhibitor	Phase II	Pfizer
Sorafenib	VEGFR-2, PDGFR and RAF	TK inhibitor	Phase II	Bayer
Vatalanib	VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR	TK inhibitor	Phase II	Novartis, Schering AG
VEGF trap	VEGF	Fusion protein	Phase II	Regeneron
CCI-779	mTOR	Macrolide derivative	Phase II	Wyeth
RAD001	mTOR	Macrolide derivative	Phase II	Novartis

EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor; VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor; VEGFR – Vascular Endothelial Growth Factor Receptor; TK – Tyrosine Kinase; PDGFR – Platelet-Derived Growth Factor Receptor

with survival [9]. Various strategies have been developed to target the family of EGFR. The most studied include small molecules of the intracellular TK domain and mAbs, which either bind the ligand or compete with the ligand for the extracellular domain.

Small-Molecule Inhibitors of EGFR

Gefitinib and erlotinib are small molecules that reversibly target EGFR TK by competing with ATP for access to TK's intracellular ATP binding pocket [10]. These TK inhibitors can be administered orally, have a rapid onset of action, and potentially have better tumour penetration than anti-EGFR mAbs. Gefitinib, an anilinoquinazoline, was the first TK inhibitor selective for EGFR agent tested broadly in advanced NSCLC. Two randomized, phase II, multicentre trials (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer, IDEAL 1 and 2) [11,12] that compared two dosages (250 and 500 mg/day) of gefitinib conducted in more than 400 patients with advanced NSCLC, pre-treated with platinum-based CT, demonstrated activity with a response rate (RR) between 12–18% and an approximately 40% improvement of the lung cancer symptoms. Side effects were generally mild, consisting of acneiform rash, dry skin and diarrhoea, but were significantly more common and severe at the higher dosage. Unfortunately, subsequent trials of untreated NSCLC patients [13,14], conducted after gefitinib was provisionally approved by FDA in May 2003, showed no improvement in efficacy with the addition of gefitinib compared with CT alone. Notably, in the multicentre study 709, Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer (ISEL) [15], 1,692 previously treated patients with advanced NSCLC were randomized to receive gefitinib 250 mg/day or placebo. A difference was observed between gefitinib and placebo in terms of survival (5.6 vs 5.1 months), although not reaching statistical significance (P = 0.087) in the overall survival of the entire population studied. However, gefitinib in a defined subset of never-smokers and patients of Asian origin demonstrated significantly better survival. On the basis of these negatives results, the FDA restricted the approval

for gefitinib outside its use in the subset of patients where the drug demonstrated efficacy, and the new drug application for approval in Europe was withdrawn [16]. More recently, a randomized clinical trial (S0023) that was sponsored by the National Cancer Institute (NCI) and conducted by the Southwest Oncology Group (SWOG) and AstraZeneca was closed after interim analysis because no survival benefit was found compared with a placebo following chemotherapy and radiation for patients with NSCLC that had spread only to nearby tissues or lymph nodes [17]. In addition, the results of second-line therapy suggested that gefitinib is likely to be comparable to docetaxel in terms of median survival, but is better tolerated [18]. Due to that, FDA is not considering market withdrawal of gefitinib at present. New clinical trials are being developed and other ongoing trials are being completed. These will determine the future role of gefitinib treatment.

Similarly as gefitinib, erlotinib is an orally-active, EGFR-specific quinazoline TK inhibitor that demonstrated antitumour activity in xenograft models. Several phase II and III clinical trials with 150 mg erlotinib testing its efficacy in advanced NSCLC patients have been performed. In 57 previously treated patients with EGFR-expressing NSCLC, the response rate (RR) to erlotinib was 12.3%. Responses were seen regardless of the number of prior chemotherapy regimens [19]. The median survival was 8.4 months, and the 1-year survival was 40% [19]. In chemonaive patients, in two different clinical trials, erlotinib achieved a RR from 10% to 23%,

a response plus stable disease of 51% to 53%, and median overall survival (OS) of 11 to 13 months [20,21]. Patients subsequently treated with CT after erlotinib experienced a RR to chemotherapy (CT) of 6%, suggesting that there may be some degree of cross-resistance [21]. From the results obtained in two large phase III studies [22,23], which included 1,172 and 1,079 non pre-treated advanced NSCLC patients, respectively, demonstrated that the addition of erlotinib to CT resulted in no increase of the duration of survival compared with patients treated with CT alone. However, longer survival and progression-free survival (PFS) was seen with the addition of erlotinib to CT in the subset of patients who had never smoked [22,23]. Among pre-treated patients, the randomized phase III, placebo-controlled, double-blind trial (BR.21) demonstrated that erlotinib can prolong survival in patients with advanced NSCLC after first- or second-line CT [24]. The OR was 6.7 months and 4.7 months, respectively (P < 0.001), in favour of erlotinib compared with recipients of placebo. On the basis of this trial, erlotinib tablets as monotherapy for the treatment of locally advanced and metastatic NSCLC after failure of at least one prior CT regimen was approved by the FDA in November 2004 and by EMEA in June 2005.

In multivariate analysis, prognostic factors that have emerged as being independent clinical predictors of survival in various trials of EGFR TK inhibitors (tab. 2) have included female sex [25], good performance status [25–27], adenocarcinoma histology [25], history of no prior chemotherapy [26], Asian race [27], never

Tab. 2. Prognostic factors associated with enhanced survival of NSCLC patients in EGFR KI inhibitor clinical trials.

Female sex
Good performance status
Adenocarcinoma histology
History of no prior chemotherapy
Asian race
Never having smoked
Less than 5% weight loss
No prior cisplatin
More than 12 months from the time of diagnosis to enrollment in a trial

having smoked [27], less than 5% weight loss [27], no prior cisplatin [27], and a longer than 12-month interval from time of diagnosis to enrollment in the trial [27]. As mentioned above, never-smoker advanced NSCLC patients have demonstrated consistent and profound improvement in survival when they were treated with gefitinib or erlotinib. Results from pharmacokinetic studies have shown that erlotinib activity is significantly different in smokers than in non-smoking healthy volunteers and the erlotinib clearance is 24% faster in current smokers than in former smokers or never-smokers [28]. The results suggest that the PK relationships that differ by smoking status may be more important than clinical or biological characteristics, and that higher doses of erlotinib may be required for current smokers.

Other patients who may particularly benefit from small-molecule inhibitor therapies include those with molecular features such as EGFR mutations or EGFR gene amplification detected by fluorescence in situ hybridization (FISH). EGFR mutations are found in tumours of approximately 7% to 12% of North American or European NSCLC patients [29–33], whereas they are seen in 19% to 59% of NSCLC Asian patients [31,34–36]. Prospective trials were thus undertaken to evaluate the activity of TK inhibitors in patients with TK mutations. In a study conducted by the West Japan Thoracic Oncology Group Trial [37], single-agent gefitinib was administered at 250 mg to 28 patients with advanced NSCLC and had an OR rate of 77%. Similarly, in a study performed in Spanish patients with advanced NSCLC treated with erlotinib, mutations were detected in approximately 15% of cases and the overall response (OR) rate reached in such population was 80% [38]. Moreover, an OR rate of 86% was reported with erlotinib, with four complete responses (CR) observed only in never-smoker patients, in a trial with no previously treated stage IV NSCLC patients carrying mutations in the TK domain of the EGFR [37]. Compilation of these data reveals that EGFR mutations are identified in approximately 80% of responders to EGFR small-molecule TK inhibitors.

In addition, the role of EGFR gene copy number as a predictor of response to EGFR TK inhibitors has also been studied extensively. The findings suggest that the high EGFR gene copy number identified by FISH may be an effective predictor for the drug efficacy [39]. A prospective phase II study [40] was designed to assess the clinical activity of gefitinib in NSCLC patients whose tumours demonstrate high EGFR gene copy numbers. Of 42 patients enrolled, 36 patients were never-smokers and 19 were EGFR positive. The OR was 48%, whereas one subject reached a CR and 19 subjects reached partial response (PR). In patients with high EGFR gene copy numbers the observed response was 68%. Thus, it appears that there may be a number of molecular markers that are associated with response or outcome in NSCLC patients treated with EGFR TK inhibitors.

Monoclonal Antibodies against EGFR

Several monoclonal antibodies that target the EGFR are under development. At present, cetuximab is approved for head and neck cancer as a second-line therapy, as well as for the treatment of metastatic colorectal cancer. Cetuximab, a chimeric human-murine IgG1 mAb, blocks ligand binding to EGFR, thereby diminishing receptor dimerization and autophosphorylation, and induces EGFR receptor downregulation, reducing the number of receptors on the cell surface. The immunoglobulin IgG1 isotype of cetuximab may also engage host immune functions, such as antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). The single-agent activity of cetuximab against advanced NSCLC was studied in a phase II study. Patients with advanced NSCLC who progress following treatment with a platinum-based regimen were eligible. At ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2004, Lynch and colleagues reported the interim analysis results from 29 EGFR-positive patients showing a PR rate of 7% and a stable disease (SD) rate of 17% [41]. Interestingly, both of the responders did not harbour mutations in the EGFR ATP binding domain. It is possible that the presence of EGFR mutation is not critical in predicting response to

mAbs against the EGFR. In another clinical trial, Rosell and colleagues conducted a randomized phase II study to evaluate the activity of cetuximab in patients with previously untreated advanced NSCLC [42]. Patients with EGFR-positive tumours were randomized to treatment with cisplatin plus vinorelbine alone or in combination with cetuximab. The study included 86 patients with 43 in each arm. The response rate was 35% for patients in the cetuximab arm, compared to 28% with CT alone. The median survival was 8.3 months with combination therapy and 7 months with CT alone. The 1-year survival and disease stabilization rates also favoured the cetuximab arm. Data from the randomized phase III FLEX (First-line in Lung Cancer with Erbitux) trial presented at ASCO 2008 Annual Meeting have shown that the EGFR-positive patients with advanced NSCLC, treated first-line with a combination of cetuximab, cisplatin and vinorelbine, live significantly longer than patients treated with the platinum-based chemotherapy alone [43]. An overall survival difference of 1.2 months (11.3 vs 10.1 months) favoured the addition of cetuximab to chemotherapy ($P = 0.004$). The review and approval of these results by the regulatory authorities is expected in order to grant the use of cetuximab in combination with CT as first-line treatment in patients suffering from advanced EGFR-positive NSCLC. Other studies are underway combining cetuximab with chemotherapy plus bevacizumab as frontline therapy for advanced NSCLC and combining it with chemoradiotherapy for stage III disease.

Panitumumab (Vectibix; Amgen), also known as ABX-EGF, is a fully humanized IgG2 mAb that targets EGFR and, unlike cetuximab, mediates its effect through mechanisms other than ADCC. Crawford and colleagues reported the results of a phase I study that evaluated panitumumab in combination with carboplatin and paclitaxel (standard CT regimen used in the United States for NSCLC) [44]. The study enrolled 21 patients with previously untreated advanced NSCLC. Three dose levels of panitumumab were studied. The recommended dose for phase II studies was 2.5 mg/kg administered on a weekly basis in combination

with the standard doses of carboplatin and paclitaxel. For the 19 evaluable patients, the median survival was an impressive 17 months, with a median time-to-progression (TTP) of 7 months. A two-part, randomized phase II clinical trial to evaluate the safety and activity of panitumumab in combination with carboplatin and paclitaxel as first (N = 194) and second (N = 50) line of treatment of advanced NSCLC have been completed and the results are eagerly awaited.

Approximately 2% to 23% of patients with NSCLC have a high erbB2 gene copy number [45,46], and erbB2 protein expression by immunohistochemistry (IHC) is positive in tumour samples from 7% to 50% of NSCLC patients [45,47]. In a phase II trial of the anti-erbB2 antibody trastuzumab (Herceptin; Genetech) combined with paclitaxel plus carboplatin in NSCLC patients with tumours positive for erbB2 on IHC, 24.5% responded and the median OS was 10.1 months [47]. However, the overall efficacy was similar to that expected with chemotherapy alone. In a phase II trial of another humanized anti-erbB2 mAb, pertuzumab (also called 2C4, formerly known as Omnitarg; Genetech), from 43 patients treated neither CR nor PR responses were seen. Eighteen of 43 (41.9%) and nine of 43 (20.9%) patients had stable disease at 6 and 12 weeks, respectively [48]. Further clinical development of pertuzumab should focus on rational combinations of pertuzumab with other drugs active in NSCLC.

Angiogenesis Inhibitors in NSCLC Treatment

Several angiogenesis inhibitors have been studied in NSCLC. They include mAbs to VEGF and VEGFR and inhibitors of VEGFR TK [49]. The best-studied angiogenesis inhibitor is bevacizumab, an anti-VEGFR antibody. In a randomized, controlled trial involving 99 patients with previously untreated advanced NSCLC, bevacizumab added to paclitaxel plus carboplatin improved OR rate compared with paclitaxel plus carboplatin alone. The median TTP was significantly higher for patients receiving a high-dose (15 mg/kg) bevacizumab regimen than for those receiving a low-dose (7.5 mg/kg) bevacizumab re-

gimen (7.4 vs 4.2 months; $P = 0.023$) [50]. In addition, 19 patients who progressed on CT alone were crossed over to single-agent bevacizumab, and five of them reached SD [50]. Subsequently, the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E 4599 study, which enrolled 878 patients who had not received prior CT, compared paclitaxel plus carboplatin with bevacizumab and without bevacizumab in advanced NSCLC [51]. This was the first phase III trial to demonstrate a survival advantage obtained from a first-line treatment combining a targeted biological agent with CT alone, reporting a prolongation of PFS (6.2 vs 4.5 months) and OS (12.3 vs 10.3 months) [51]. One-year survival was 51% for patients receiving CT plus bevacizumab versus 44% for patients receiving CT alone. Two-year survival was 23 vs 15%, respectively. FDA approved the novel combination for first-line treatment of patients with unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic non-squamous NSCLC in October 2006.

A second large multicentre phase III study, AVAIL (BO17704), adding the angiogenesis inhibitor bevacizumab to the combination of gemcitabine plus cisplatin, a regimen which is popular in Europe, improved progression-free survival (PFS) by 20 to 30% and the RR was increased by up to 70% compared with CT alone in patients with advanced NSCLC. The duration of tumour response was increased from 4.7 to 6.1 months compared with CT alone. These results, which were presented at the ASCO 2007 Annual Meeting [52], support the findings from the earlier ECOG 4,599 study and show a significantly longer PF independent of the CT regimen used. Based on these data, EMEA has granted marketing authorization for bevacizumab in addition to any platinum-based CT for the first-line treatment of advanced NSCLC other than with predominantly squamous histology. Bevacizumab appears to be generally well tolerated. However, some bevacizumab-associated adverse effects warrant special attention, including hypertension, proteinuria, and haemorrhage. Most cases of haemorrhage with bevacizumab have been mild, but

some serious pulmonary haemorrhages have occurred. There are several other antiangiogenic agents, with several distinct mechanisms of action under clinical development, tested for their safety and efficacy in NSCLC patients. Cediranib (RecentinTM, AZD2171; AstraZeneca) is a highly potent and selective VEGF signalling inhibitor that targets all three VEGF receptors. Cediranib has demonstrated safety and encouraging activity in a phase I combination trial with carboplatin plus paclitaxel [53]. Other antiangiogenic agents, including soluble VEGFR inhibitors, are in earlier stages of clinical trial of lung cancer treatment. At the present time, it is not clear whether the haemorrhagic complications identified in the bevacizumab trial are specific to this compound or not.

Multitargeted Kinase Inhibitors

In addition to manipulating components of EGFR, complementary molecular therapeutic approaches that involve simultaneously targeting distinct signalling pathways have potential benefit. Although most of these approaches are empirical by nature, a rationale does exist for targeting both the tumour and its vasculature. One of the agents that exemplifies this strategy is ZD6474, an orally available TK that can inhibit both VEGF and EGFR [54]. ZD6474 has shown efficacy in tumour xenografts that are resistant to cetuximab and gefitinib [55,56]. In a phase I study of ZD6474, four of nine patients with refractory NSCLC achieved PR [57]. Phase II clinical trials of ZD6474 in combination with standard chemotherapies in first- and second-line settings for advanced or metastatic NSCLC are ongoing. ZD6474 combined with carboplatin plus paclitaxel as a frontline therapy in NSCLC (IIIB-IV) demonstrated a 39% PR rate in a randomized, double-blind trial [58]. In the randomized phase II study, the activity of ZD6474 plus docetaxel was assessed in patients with previously treated NSCLC. The median PFS was 18.7 weeks for ZD6474 100 mg plus docetaxel; 17 weeks for ZD6474 300 mg plus docetaxel; and 12 weeks for docetaxel [59]. Based on the favourable results of the latter trial, AstraZeneca has commenced a prospective phase III study

comparing docetaxel alone with docetaxel plus 100 mg ZD6474 or placebo in the setting of second-line treatment for patients with advanced NSCLC after failure of the first-line treatment. In a randomized phase II trial involving 168 patients with locally advanced or metastatic NSCLC who had progressed despite first- or second-line platinum-based therapy, patients received either ZD6474 (300 mg once daily) or gefitinib (250 mg once daily) until disease progression or limiting toxicity, with PFS as the primary end point. There was a statistically significant improvement in median PFS with ZD6474 compared with gefitinib (11 vs 8.1 weeks; $P = 0.025$) [60]. On progression, patients had the option to cross over to the alternative therapy (part B). In part B, stable disease for > 8 weeks was achieved in 16 of 37 patients (43%) who switched from gefitinib to ZD6474 and in seven of 29 (24%) who switched from ZD6474 to gefitinib. Based on these results, an international randomized phase III trial is planned to compare ZD6474 with erlotinib as second- or third-line therapy for patients with advanced NSCLC. Another international randomized phase III trial will be opening to accrual in the near future and will evaluate whether ZD6474 offers a survival advantage over best supportive care in patients with disease that has progressed on an EGFR TKI and for whom no standard treatment options are available.

Sorafenib is an oral multikinase inhibitor that inhibits the RAF/MEK/ERK cancer pathway in various cancer cell lines and tumour xenografts and exhibited potent oral antitumour activity in a broad spectrum of human tumour xenograft models [61]. Sorafenib also targets the VEGFR 2 and 3, and platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) family and KIT receptor TK [62]. Together, these data suggest that sorafenib may inhibit tumour growth by a dual mechanism, acting either directly on the tumour (through inhibition of RAF and KIT signalling) and/or on tumour angiogenesis (through inhibition of VEGFR and PDGFR signalling). Sorafenib combined with agents used to treat NSCLC has demonstrated to be efficient in controlling the growth of NSCLC tumours in precli-

nical models [63]. A pilot trial with sorafenib administered at 400 mg twice daily continuously in a 28-day cycle to patients with recurrent NSCLC was performed [64]. In this trial, the efficacy of sorafenib was assessed by means of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging combined with tumour biopsy. Out of five patients evaluable for response, two patients reached PR; two achieved stable disease and one patient progressive disease. Concomitantly, sorafenib was also tested as a single agent (400 mg twice daily, continuous) in a phase II trial. In this trial, from the 52 patients who received sorafenib (400 mg twice daily), 51 were evaluable for efficacy. The drug showed promising efficacy in patients with advanced, progressive NSCLC, with approximately 60% of patients achieving disease stabilization with a median PFS of 23.7 weeks [65]. Overall, the 51 evaluable patients had a median OS of 29.3 weeks. Based on these observations, the NCI recently sponsored a trial of a single-agent sorafenib in patients previously treated with NSCLC.

Sunitinib is a novel small molecule, an orally selective multitargeted TK inhibitor that exhibits direct antitumour activity against tumour cells dependent upon signalling through PDGFR, KIT, FLT-3 (fms-like TK), or VEGFR for proliferation and survival in addition to antiangiogenic activity through its potent inhibition of VEGFR and PDGFR signalling [66]. Socinski et al [67] reported the data of an open-label, two-stage, multicentre phase II trial evaluating the single-agent activity of sunitinib (4/2 schedule; four weeks on treatment followed by two weeks off) in refractory NSCLC. Eligibility criteria included confirmed diagnosis of NSCLC patients previously treated with one to two CT regimens. Patients received sunitinib at 50 mg per day for four weeks followed by two weeks off treatment (six weeks considered as a cycle). Of the 63 patients treated with sunitinib, seven patients had confirmed partial responses, yielding an OR rate of 11.1%. An additional 18 patients (28.6%) experienced stable disease of at least eight weeks in duration. Median PFS was 12.0 weeks, and median OS was 23.4 weeks. The authors concluded that sunitinib has pro-

vocative single-agent activity and is well tolerated in previously treated patients with recurrent and advanced NSCLC, with the level of activity similar to currently approved agents. The trial is being extended to explore a continuous dosing strategy of sunitinib at 37.5 mg/day p.o. due to three haemorrhage-related deaths reported in this study. Data from a phase II study demonstrated the antitumour activity of continuous dosing schedule of sunitinib in 47 previously-treated patients with advanced, recurrent NSCLC, who had received one to two prior CT regimens. One patient (2%) had a confirmed PR and eight patients (17%) had stable disease > 3 months. Median PFS was 12.1 weeks and observed median OS 37.1 weeks [68]. The trials with sunitinib patients to demonstrate its efficacy as single or combined agent in NSCLC are ongoing.

Conclusions

Management of patients with lung cancer has changed considerably in recent years. Nowadays, the most effective targeted therapies as single agents are being integrated into a standard CT or combined with other targeted therapy drugs in current clinical trials to provide survival benefits beyond those achievable with CT. EGFR TKI therapy such as erlotinib has produced an OS benefit in the salvage setting. However, the use of EGFR TK inhibitors based on current data seems to be oriented to the subset of patients with NSCLC.

Antiangiogenic targeted therapies such as bevacizumab have demonstrated a survival benefit in the first-line therapy and are being actively studied with multiple CT combinations and other new targeted therapies as well.

Lung cancer is a heterogeneous disease with multiple mutations. It is unlikely that only one signalling pathway is driving the oncogenic behaviour of tumours. Therefore, multikinase inhibitors represent a group of new targeted therapies that can play a major role in the treatment of NSCLC in the near future.

Literature

1. Rapp E, Pater JL, Willan A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell

- lung cancer – report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988; 6: 633–641.
2. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B et al. Twenty-two years of phase II trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1734–1742.
 3. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 4): 9–15.
 4. Ohsaki Y, TANNO S, Fujita Y et al. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer patients with p53 overexpression. *Oncol Rep* 2000; 7: 603–607.
 5. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact in prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3798–3807.
 6. Onn A, Choe DH, Herbst RS et al. Tumor cavitation in stage I non-small cell lung cancer: epidermal growth factor receptor expression and prediction of poor outcome. *Radiology* 2005; 237(1): 342–347.
 7. Dacic S, Flanagan M, Cieply K et al. Significance of EGFR protein expression and gene amplification in non-small cell lung carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2006; 125(6): 860–865.
 8. Wislez M, Antoine M, Poulot V et al. IFCT0401-bio trial: predictive biological markers for disease control of patients with non-resectable, adenocarcinoma with bronchioloalveolar features treated with gefitinib. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 18. Abstract 7653.
 9. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M et al. Survival impact of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2006; 61(2): 140–145.
 10. Dassonville O, Bozec A, Fischell JL et al. EGFR targeting therapies: monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors: similarities and differences. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62(1): 53–61.
 11. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237–2246.
 12. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor TK, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149–2158.
 13. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777–784.
 14. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785–794.
 15. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicenter study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527–1537.
 16. AstraZeneca. Gefitinib (Iressa™) marketing authorisation application withdrawn in EU. January 4, 2005. Available from: <http://www.astrazeneca.com/press-release/4442.aspx>.
 17. National Cancer Institute. Clinical Trial of Gefitinib for Advanced Lung Cancer Closes Early. April 18, 2005. Available from: <http://www.nci.nih.gov/newscenter/press-releases/gefitinibNSCLC>.
 18. Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R et al. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17(4): 401–409.
 19. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3238–3247.
 20. Giaccone G, Gallegos Ruiz M, Le Chevalier T et al. Erlotinib for frontline treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (20 Pt 1): 6049–6055.
 21. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 760–766.
 22. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1545–1552.
 23. Herbst RS, Prager D, Hermann R et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel CT in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5892–5899.
 24. Shepherd FA, Rodrigues Pereira JR, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell-lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–132.
 25. Janne PA, Gurubhagavatula S, Yeap BY et al. Outcomes of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib (D1839, "Iressa") on an expanded access study. *Lung Cancer* 2004; 44(2): 221–230.
 26. Lee DH, Han JY, Yu SY et al. The role of gefitinib treatment for Korean never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung: a prospective study. *J Thorac Oncol* 2006; 1(9): 965–971.
 27. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC et al. Erlotinib in lung cancer: molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 133–144.
 28. Lu JF, Eppler SM, Wolf J et al. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(2): 136–145.
 29. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Oncol* 2006; 24(1): 5034–5042.
 30. Laack E, Schneider C, Gutjahr T et al. Association between different potential predictive markers from TRUST, a trial of erlotinib in non-small cell lung cancer. *J Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 18. Abstract 7651.
 31. Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(11): 8081–8092.
 32. Yang SH, Mechanic LE, Yang P et al. Mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(6): 2106–2110.
 33. Murray S, Timotheadou E, Linardou H et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain and associations with clinicopathological features in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006; 52(2): 225–233.
 34. Niho S, Kubota K, Goto K et al. First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 1599–1603.
 35. Ohtsuka K, Ohnishi H, Furuyashiki G et al. Clinicopathological and biological significance of tyrosine kinase domain gene mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor for lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2006; 1(8): 787–795.
 36. Wu YL, Zhong WZ, Li LY et al. Epidermal growth factor receptor mutations and their correlation with gefitinib therapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis based on updated individual patient data from six medical centers in mainland China. *J Thorac Oncol* 2007; 2(5): 430–439.
 37. Kashi T, Okamoto I, Urata Y et al. EGFR mutation-based phase II multicenter trial of gefitinib in advanced non-small cell lung cancer patients: results of West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0403). 31st ESMO Congress 2006. Abstract 717.
 38. Porta R, Terrasa J, Rolfo C et al. Deciding on second- or third-line erlotinib in stage IV non-small-cell lung cancer patients based on the presence of mutations in the TK domain of the epidermal growth factor receptor. 31st ESMO Congress 2006. Abstract 719.
 39. Massuti B, Reguart N, Vivanco GL et al. First-line erlotinib in stage IV non-small-cell lung cancer patients with mutations in the TK domain of the epidermal growth factor receptor. 31st ESMO Congress 2006. Abstract 720.
 40. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 643–655.
 41. Lynch TJ, Lilenbaum R, Bonomi P et al. A phase II trial of cetuximab as therapy for recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 634. Abstract 7084.
 42. Rosell R, Robinet G, Szczesna A et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(2): 362–369.
 43. Pirker R, Szczesna A, Von Pawel J et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 3.
 44. Crawford J, Sandler AB, Hammond LA et al. ABX-EGF in combination with paclitaxel and carboplatin for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 634. Abstract 7083.
 45. Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Shigematsu H et al. Increased HER2 gene copy number associated with response to gefitinib therapy in epidermal growth factor receptor-positive non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5007–5018.
 46. Swanton C, Futreal A, Eisen T. Her2-targeted therapies in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (14 Pt 2): 4377–4383.
 47. Langer CJ, Stephenson P, Thor A et al. Trastuzumab in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: is there a role? Focus on Eastern Cooperative Oncology Group study 2598. *J Clin Oncol* 2004; 22(7): 1180–1187.
 48. Herbst RS, Davies AM, Natale RB et al. Efficacy and safety of single-agent pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor dimerization inhibitor, in patients with non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(20): 6175–6181.
 49. Herbst RS, Hidalgo M, Pierson AS et al. Angiogenesis inhibitors in clinical development for lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29 (Suppl 4): 66–77.
 50. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184–2191.
 51. Sandler AB, Gray R, Perry M et al. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
 52. Manegold C, Von Pawel J, Zatloukal P et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 18. Abstract LBA 7514.

53. Laurie SA, Gauthier I, Arnold A et al. Phase I and pharmacokinetic study of daily oral AZD2171, an inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1871–1878.
54. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002; 62: 4645–4655.
55. Ciardiello F, Bianco R, Caputo R et al. Antitumor activity of ZD6474, a VEGF receptor TK inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 784–793.
56. Taguchi F, Koh Y, Koizumi F et al. Anticancer effects of ZD6474, a VEGF receptor TK inhibitor, in gefitinib (Iressa)-sensitive and resistant xenograft models. *Cancer Sci* 2004; 95: 984–989.
57. Herbst RS, Onn A, Sandler A. Angiogenesis and lung cancer: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2005; 23(14): 3243–3256.
58. Johnson BE, Ma P, West H et al. Preliminary phase II safety evaluation of ZD6474, in combination with carboplatin and paclitaxel, as 1st-line treatment in patients with NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 16. Abstract 7102.
59. Heymach JV, Johnson BE, Prager D et al. Randomized, placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(27): 4270–4277.
60. Natale RB, Bodkin D, Govindan R et al. ZD6474 versus gefitinib in patients with advanced NSCLC: Final results from a two-part, double-blind, randomized phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 18. Abstract 7000.
61. Wilhelm SM, Carter C, Tang LY et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor TKs involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2005; 64: 7099–7109.
62. Adams J, Huang P, Patrick D. A strategy for the design of multiple inhibitors for kinase-mediated signalling in angiogenesis. *Curr Opin Chem Biol* 2002; 6: 486–492.
63. Carter CA, Chen C, Brink C et al. Sorafenib is efficacious and tolerated in combination with cytotoxic or cytostatic agents in preclinical models of human non-small cell lung carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59(2): 183–195.
64. Liu B, Barrett T, Choyke P et al. A phase II study BAY 43-9006 (Sorafenib) in patients with relapsed non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 18. Abstract 17119.
65. Gatzemeier U, Blumenschein G, Fossella F et al. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 18. Abstract 7002.
66. O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA et al. SU11248 is a novel FLT3 TK inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101: 3597–3605.
67. Socinski MA, Novello S, Brahmer JR et al. Multicenter, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(4): 650–656.
68. Brahmer JR, Govindan S, Novello R et al. Efficacy and safety of continuous daily sunitinib dosing in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 18. Abstract 7542.

Primární plicní sarkomy

Primary Pulmonary Sarcomas

Jakubcová T., Jakubec P.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP, Olomouc

Souhrn

Primární plicní sarkomy jsou na rozdíl od plicního karcinomu vzácná onemocnění. Tvoří přibližně jen 0,013–0,40 % všech maligních plicních nádorů. Jedná se o maligní mezenchymální tumory, které vycházejí z měkkých tkání plic. Jsou heterogenní skupinou nádorů různého biologického chování a morfologicky se neliší od sarkomů měkkých tkání. Na rozdíl od plicního karcinomu se plicní sarkomy vyskytují více v dětském a mladším věku. Jejich etiologie není dosud jasná. Jako rizikové faktory jsou uváděny radiace, některé toxické látky, u některých sarkomů je možný vliv genetických mutací, hormonální antikoncepce a infekčních patogenů. Současné studie ukazují, že většina sarkomů, ne-li všechny, vychází z primitivní multipotentní mezenchymové buňky, která prochází maligní transformací v jedné nebo více liniích. Diagnostickým standardem je biopsie tumoru s histologickým a imunohistochemickým vyšetřením vzorku. Základním diagnostickým problémem je vyloučení sekundárního původu plicního sarkomu, protože plicní metastázy mimoplicních sarkomů jsou mnohem častější než primární plicní postižení. Optimální léčbou je resekce tumoru. Dalšími léčebnými modalitami jsou radioterapie a chemoterapie, ale jejich výsledky jsou neuspokojivé. Používají se různé chemoterapeutické režimy – monoterapie nebo kombinované režimy. Základními cytostatiky jsou doxorubicin, ifosfamid a dakarbazin. Problémem chemoterapie je vysoká toxicita a poměrně nízká léčebná odpověď kolem 20 %. V současnosti se objevují první studie biologické léčby sarkomů měkkých tkání a tyto léky by mohly být v budoucnu součástí komplexní léčby primárních plicních nádorů. Primární plicní sarkomy mají většinou agresivní průběh a často recidivují. Jejich prognóza nebývá příliš dobrá. V literatuře je uváděn medián přežití 48 měsíců a pětileté přežití se pohybuje mezi 38 a 48 %. K prognostickým faktorům patří velikost tumoru, histologický typ, grading, klinické stadium sarkomu a rozsah operačního výkonu.

Klíčová slova

primární plicní sarkom – klasifikace nemocí – diagnostika a léčba nemocí

Práce je podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví ČR: NS9959-3.

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

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

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

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



MUDr. Tereza Jakubcová

Klinika plicních nemocí
a tuberkulózy
FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: tereza.jakubcova@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 12. 2008

Přijato/Accepted: 27. 12. 2008

Summary

Primary pulmonary sarcomas are rare diseases unlike lung carcinomas. The occurrence of these sarcomas is between 0.013–0.40% of all malignant lung tumours. There are malignant mesenchymal tumours. They are flowing from the soft tissue of lung. The pulmonary sarcomas are heterogenic group with various biological behaviour. Their morfologic structure does not digger from the sarcomas of soft tissue. The primary pulmonary sarcomas occur more often in childhood and in young people unlike lung carcinomas. Radiation and some toxic substances are noted risk factors. Some gene mutations, infectious pathoghens and contraception have a possible impact on the origin of some types of the sarcomas. The current hypothesis is, that most of the sarcomas, if not all sarcomas, stem from primitive multipotent mesenchymal cell by malignant transformation in one or more lines. The diagnostic standard is biopsy from tumour with histologic and immunohistochemistry examination of a sample. The basic diagnostic problem is exclusion of a secondary origin of sarcomatic cells in the lung, because pulmonary metastasis of extrapulmonary sarcomas are more often than the primary pulmonary involvement. The optimal treatment is a resection of the tumour. The other therapeutic modalities are radiotherapy and chemotherapy, but results of these modalities are unsatisfactory. There are various chemotherapeutic regimes, monotherapy or combination regimes. The basic cytostatics are doxorubicine, iphosphamide, dacarbazine. Problems of the chemotherapy are high toxicity and relatively low curative effect about 20%. The first studies with biological treatment of the sarcomas of soft tissue have been published recently. This types of drugs could be a part of the complex management of these primary pulmonary tumours in the future. The primary pulmonary sarcomas have mostly aggressive course and often recur. Their prognosis is usually not very good. The survival median is 48 months and 5-years survival ranges between 38 and 48%. Prognostic factors are the size of tumour, histological type, grading, clinical stage and measure of a surgery major.

Key words

primary pulmonary sarcoma – classification of diseases – disease detection – disease management

Úvod

Maligní plicní nádory patří v dnešní době dle četnosti k nejčastějším zhoubným onemocněním. Mohou vycházet z jakékoliv anatomické struktury plicní tkáně. Jednoznačně nejpočetnější je bronchogenní karcinom, který tvoří více než 90% všech maligních plicních onemocnění. Jedná se o nejčastější maligní nádor u mužů, u žen se pak řadí na třetí místo. Jeho incidence v České republice dosahovala v roce 2005 hodnoty 94,4 případů/100 000 obyvatel u mužů, u žen pak 30,8 případů/100 000 obyvatel. Poměrně častý je karcinoid, který tvoří asi 1% všech plicních nádorů [1]. Naopak mezenchymální maligní onemocnění – primární plicní sarkomy – jsou vzácná. Jejich výskyt se dle různých publikací pohybuje mezi 0,013 a 0,40% všech maligních plicních nádorů a udává se, že jeden plicní sarkom připadá na přibližně 500 případů plicního karcinomu [2]. Etiologie sarkomů není dodnes jednoznačně určena. Jako rizikové faktory jsou uváděny radiace, některé toxické látky (fenoxyherbicidy, chlorfenoly, dioxiny, polyvinylchlorid), ale u hemangioendoteliomu se uvažuje i o možném negativním vlivu hormonální antikoncepce. U Kaposiho sarkomu se předpokládá vliv infekčního agens, resp. herpetického viru. Některé sarkomy jsou spojovány i s dědičnými onemocněními, známá je např. neurofibromatóza. Sarkomy vycházejí z měkkých tkání plic, ke

kterým patří pojivová tkáň, tuková tkáň, příčně pruhované svalstvo, krevní a lymfatické cévy a periferní nervový systém. Z embryonálního hlediska jsou většinou mezodermového původu, s výjimkou periferních nervů vznikajících z neuroektodermu. Plicní sarkomy jsou heterogenní skupinou nádorů různého biologického chování, které se morfologicky neliší od sarkomů měkkých tkání [3]. Původně se předpokládalo, že sarkomy vznikají maligním zvratem plně diferencovaných buněk (např. fibrosarkom z fibroblastů). Nová data ale ukazují, že většina sarkomů, ne-li všechny, vychází z primitivní multipotentní mezenchymové buňky, která prochází maligní transformací v jedné nebo více liniích [4]. Na rozdíl od plicního karcinomu se plicní sarkomy vy-

skytují více v dětském a mladším věku. Sarkomová ložiska v plicích bývají mnohem častěji sekundárními projevy mimoplicního sarkomu než primárním plicním nádorem, protože plíce jsou místem s nejvyšším výskytem vzdálených metastáz sarkomů. Proto je vždy při nálezů sarkomových buněk v plicní tkáni nezbytné provést všechna dostupná vyšetření k vyloučení eventuálního primárního extrapulmonálního tumoru [5].

Speciální klasifikace plicních sarkomů neexistuje. V aktuální histologické klasifikaci plicních a pohrudničních nádorů Světové zdravotnické organizace a Mezinárodní asociace pro studium plicní rakoviny jsou sarkomy řazeny do skupiny 2 – nádory měkkých tkání (tab. 1). V této klasifikaci je však většina sar-

Tab. 1. Histologická klasifikace plicních a pleurálních nádorů Světové zdravotnické organizace a Mezinárodní asociace pro studium plicní rakoviny z roku 1999 – výňatek [64].

2 Nádory měkkých tkání

- 2.1 solitární fibrózní tumor
- 2.2 epitelioidní hemangioendoteliom
- 2.3 pleuropulmonální blastom
- 2.4 chondrom
- 2.5 kalcifikující fibrózní pseudotumor pleury
- 2.6 kongenitální peribronchiální myofibroblastický tumor
- 2.7 difuzní plicní lymfangiomatóza
- 2.8 desmoplastický malokulatobuněčný tumor
- 2.9 jiné

Tab. 2. Klasifikace nádorů měkkých tkání Světové zdravotnické organizace z roku 2002 [65].

Tumory z tukové tkáně	
benigní	lipom, lipomatóza, lipomatóza nervu, hibernom, lipoblastom/lipoblastomatóza, angioli-pom, myolipom, chondroidní lipom, extrarenální angiomyolipom, extraadrenální myeloli-pom, vřetenobuněčný/pleomorfní lipom
intermediární (lokálně agresivní)	atypický lipomatózní tumor/dobře diferencovaný liposarkom
maligní	nediferencovaný liposarkom, myxoidní liposarkom, kulatobuněčný liposarkom, pleomorfní liposarkom, smíšený liposarkom, nespecifikovaný liposarkom
Fibroblastické/myofibroblastické tumory	
benigní	nodulární fasciitida, proliferativní fasciitida, myositis ossificans, fibro-kostní pseudotumor prstů, ischemická fasciitida, elastofibrom, fibrózní hamartoma dětí, myofibrom/myofibro-matóza, fibromatóza krku, juvenilní hyalinní fibromatóza, fibrom šlachové pochvy, desmo-plastický fibroblastom, prsní myofibroblastom, kalcifikující aponeurotický fibrom, angio-myofibroblastom, buněčný angiofibrom, šjiový fibrom, Gardnerův fibrom, kalcifikující fibrózní tumor, obrovskobuněčný angiofibrom
intermediární (lokálně agresivní)	superficiální fibromatóza – palmární/plantární, desmoidní fibromatóza, lipofibromatóza
intermediární (vzácně metastazující)	solitární fibrózní tumor a hemangiopericytom, zánětlivý myofibroblastický tumor, low-grade myofibroblastický sarkom, myxo-zánětlivý fibroblastický sarkom, dětský fibrosarkom
maligní	fibrosarkom dospělých, myxofibrosarkom, low-grade fibromyxoidní sarkom, hyalinizující vřetenobuněčný tumor, sklerozující epitelioidní fibrosarkom
Fibrohistiocytární tumory	
benigní	velkobuněčný tumor šlachové pochvy, difuzní velkobuněčný tumor, hluboký benigní fibrózní histiocytom
intermediární (vzácně metastazující)	plexiformní fibrohistiocytární tumor, obrovskobuněčný tumor měkkých tkání
maligní	pleomorfní myofibrohistiocytární tumor/nediferencovaný pleomorfní sarkom obrovsko-buněčný myofibrohistiocytární tumor/nediferencovaný pleomorfní sarkom s obrovskými buňkami, zánětlivý myofibrohistiocytární tumor/nediferencovaný pleomorfní sarkom s vý-značným zánětem
Tumory hladkého svalstva	
benigní	angioleiomyom
maligní	hluboký leiomyom genitální leiomyom leiomyosarkom
Pericytární (perivaskulární) tumory	
intermediární	glomus tumor (a varianty), myopericytom
maligní	maligní glomus tumor
Tumory příčně pruhovaného svalstva	
benigní	rabdomyom
maligní	embryonální rabdomyosarkom, alveolární rabdomyosarkom, pleomorfní rabdomyosarkom
Vaskulární tumory	
benigní	hemangiom subkutánní a hlubokých měkkých tkání (kapilární, kavernózní, arteriovenózní, venózní, intramuskulární, synoviální), epitelioidní hemangiom, angiomatóza, lymfangiom
intermediární (lokálně agresivní)	kaposiformní hemangioendoteliom
intermediární (vzácně metastazující)	retiformní hemangioendoteliom, papilární intralymfatický angioendoteliom, složený he-mangioendoteliom, Kaposiho sarkom
maligní	epitelioidní hemangioendoteliom, angiosarkom měkkých tkání



» Pokračování tab. 2. Klasifikace nádorů měkkých tkání Světové zdravotnické organizace z roku 2002 [65].

Chondro-oseální tumory

benigní	chondrom měkkých tkání
maligní	mezenchymální chondrosarkom, extraskeletální osteosarkom

Tumory nejasného původu

benigní	intramuskulární myxom, juxta-artikulární myxom, hluboký („agresivní“) angiomyxom, pleomorfni hyalinizující angiektatický tumor, ektopický hamartomatózní tymom
intermediární (vzácně metastazující)	angiomatoidní fibrózní histiocytom, osifikující fibromyxoidní tumor, myoepiteliom/parachordom
maligní	synoviální sarkom, epitelioidní sarkom, alveolární sarkom měkkých částí, světlobuněčný sarkom měkkých tkání, extraskeletální myxoidní chondrosarkom („Chordoid“ typ), primitivní neuroektodermální tumor (PNET)/extraskeletální Ewingův tumor, periferní PNET, extraskeletální Ewingův tumor, desmoplastický malokulatobuněčný tumor, extrarenální rabdoidní tumor, maligní mezenchymom, nádor s diferencovanými perivaskulárními epitelioidními buňkami (PECom), světlobuněčný myomelanocytární tumor, intimální sarkom

komů vedena v nic neřikající podskupině 2.9 jiných nádorů měkkých tkání. Mimoto jsou některé sarkomy zařazeny i do jiných skupin plicních nádorů, např. plicní blastom do skupiny 1.3.6 (karcinomy s pleomorfními sarkomatoidními a sarkomatózními elementy), světlobuněčný tumor do skupiny 4 (různorodé tumory) a zánětlivý myofibroblastický tumor do skupiny 8 (tumorům podobné léze). Dle vyjádření našich onkologů lze však pro klasifikaci plicních sarkomů použít Klasifikace nádorů měkkých tkání Světové zdravotnické organizace z roku 2002 (tab. 2). Součástí této klasifikace je i rozdělení tumorů měkkých tkání dle jejich biologické povahy do čtyř kategorií. První kategorií jsou benigní tumory, které se obvykle nešíří do okolí, a pokud ano, tak nedestruují okolní tkáň a většinou jsou resekabilní. Dále to jsou intermediární, lokálně agresivní tumory, kterou infiltrují a destruuji okolní struktury, ale netvoří metastázy. Také tyto nádory se léčí resekci i s okolní zdravou tkání. Třetí skupinou jsou intermediární, taktéž lokálně agresivně rostoucí nádory, které ale i vzácně metastazují (riziko asi 2%), nejčastěji do lymfatických uzlin. Poslední kategorií jsou maligní tumory (sarkomy), u kterých se riziko vzniku metastáz pohybuje dle histologického typu od 20 až do téměř 100%. Velikost nádoru má prognostický význam [3]. Riziko metastazování a smrti přímo koreluje s velikostí primárního tumoru [4].

Protože histologický grading sarkomů je taktéž důležitým prognostickým faktorem, je TNM klasifikační schéma modifikováno na GTNM staging systém, do kterého je zahrnut i grading (tab. 3). Americký výbor pro rakovinu provedl dle GTNM stagingu rozdělení tumorů měkkých tkání do jednotlivých klinických stadií (tab. 4).

V této práci jsou primární plicní sarkomy rozděleny a podrobněji popsány dle Klasifikace nádorů měkkých tkání Světové zdravotnické organizace z roku 2002. Dalším významným zdrojem informací je velmi podrobný 13. svazek Atlasu patologie nádorů, pojednávající o tumorech dolního respiračního traktu. V tomto textu se zmiňujeme pouze o těch nádorech, které jsou popisovány jako primárně plicní, i když v plicní tkáni může být nalezen jakýkoliv sarkom ve formě metastáz. V prezentované práci jsou uvedeny pouze tumory s maligním potenciálem, proto se nepopisují chondrom, hamartom, sklerozující hemangiom a kalcifikující fibrózní pseudotumor pleury. Stejně tak primární plicní světlobuněčný tumor je v dostupné literatuře uváděn jako jednoznačně benigní nádor. Lymfosarkom je uváděn spíše ve skupině lymfoproliferativních onemocnění než sarkomů. Nejsou zahrnuty ani smíšené nádory – karcinosarkomy. Difúzní plicní lymfangiomatóza je do přehledu zahrnuta i přes svůj benigní charakter, a to z důvodu svého progresivního průběhu, který často vede ke smrti na respirační selhání.

Klasifikace

1) tuková tkáň
liposarkom

2) hladké svaly
leiomyosarkom
difúzní plicní lymfangiomatóza

3) příčně pruhované svaly
rabdomyosarkom

4) skeletální systém
chondrosarkom
osteosarkom

5) fibroblastické/fibrohistiocytární sarkomy
intrapulmonální solitární fibrózní tumor
zánětlivý myofibroblastický tumor (zánětlivý pseudotumor)
maligní fibrózní histiocytom (myofibrohistiocytární tumor)
hemangiopericytom
hyalinizující vřetenobuněčný tumor
fibrosarkom
kongenitální peribronchiální myofibroblastický tumor

6) vaskulární sarkomy
Kaposiho sarkom
epitelioidní hemangioendoteliom
angiosarkom
sarkom plicní arterie a vény

7) pericytární (perivaskulární) tumory
maligní glomus tumor

Tab. 3. GTNM staging tumorů měkkých tkání [66].

primární tumor	Tx	primární nádor nelze hodnotit
	T0	bez známek primárního tumoru
	T1a	nádor velikosti do 5 cm povrchově uložený
	T1b	nádor velikosti do 5 cm hluboko uložený
	T2a	nádor velikosti nad 5 cm povrchově uložený
	T2b	nádor velikosti nad 5 cm hluboko uložený
regionální lymfatické uzliny	Nx	regionální uzliny nelze hodnotit
	N0	bez známek metastáz v regionálních uzlinách
	N1	metastázy v regionálních uzlinách
vzdálené metastázy	Mx	vzdálené metastázy nelze hodnotit
	M0	bez známek vzdálených metastáz
	M1	vzdálené metastázy
grading	Gx	stupeň diferenciaci nelze hodnotit
	G1	dobře diferencovaný
	G2	středně diferencovaný
	G3	špatně diferencovaný
	G4	nediferencovaný

8) neurogenní sarkomy

neurosarkom (maligní tumor pochvy periferních nervů, maligní schwannom)

maligní tumor ze zrnitých buněk
intimální sarkom
maligní mezenchymom

9) sarkomy nejasného původu

pleuropulmonální blastom
plicní blastom
synoviální sarkom
primitivní neuroektodermální tumor
desmoplastický malokulatobuněčný tumor

Liposarkom

Liposarkom patří k častým sarkomům. Typicky se vyskytuje na končetinách a v retroperitoneu. Intratorakálně bývá lokalizován vzácněji. V tomto případě bývá nejčastěji postiženo mediastinum, kde

může růst velmi pomalu a být asymptomatický i po dobu několika let. Plicní lokalizace liposarkomu je velmi vzácná, dosud bylo popsáno jen několik případů, v naprosté většině u lidí starších 40 let věku [6]. V literatuře se spekuluje, že možným patogenetickým faktorem je maligní zvrát plicního lipomu nebo azbestózy. Klinicky se projevuje bolestmi na hrudi, progredující dušností a suchým kašlem. Na skiagramu hrudníku bývá nacházen různě veliký, nehomogenní, ale dobře ohraničený ložiskový stín. Může být přítomen pleurální výpotek. Liposarkom může metastazovat do plic, na pleuru, do regionálních lymfatických uzlin, jater, kostí, nadledvin a ledvin. Podle histologického nálezu se liposarkom dělí na dobře diferencovaný, nediferencovaný, myxoidní, kulatobuněčný, pleomorfní, smíšený a nespecifikovaný. Můžou být nalezeny bizarní mnohojaderné buňky obsahující v cytoplazmě tukové kapénky v případě dobře diferencovaného liposarkomu, u myxoidního typu bývají přítomny lipoblasty a plexiformní kapilární síť v myxoidním stromatu, u nediferencovaného typu a pleomorfního typu převažují nediferencované větvenité buňky a fokální nekrózy. Histologický typ nádoru koreluje s jeho biologickým chováním a prognózou. Dobře diferencovaný liposarkom má nízký ma-

Tab. 4. AJCC GTNM klasifikace a stagingové skupiny tumorů měkkých tkání [67–68].

Klinické stadium	Stupeň (grade)	Primární tumor	Postižení lymfatických uzlin	Vzdálené metastázy
AJCC 5. edice				
IA	G1–2	T1a–b	N0	M0
IB	G1–2	T2a	N0	M0
IIA	G1–2	T2a–b	N0	M0
IIB	G3–4	T1a–b	N0	M0
IIC	G3–4	T2a	N0	M0
III	G3	T2b	N0	M0
IV	jakékoliv G	jakékoliv N	N0, N1	M0, M1
AJCC 6. edice				
I	G1–2	T1a–b, T2a–b	N0	M0
II	G3–4	T1a–b, T2a	N0	M0
III	G3–4	T2b	N0	M0
IV	jakékoliv G	jakékoliv T	N0, N1	M0, M1

ligní potenciál, zatímco typ pleomorfní a kulatobuněčný má velkou tendenci k lokálnímu šíření a metastazování [7]. Léčba je chirurgická s resekcí nádoru a disekcí regionálních lymfatických uzlin. Adjuvantní radioterapie a chemoterapie má význam u dobře diferencovaných liposarkomů, u ostatních histologických typů liposarkomu se ale neosvědčila.

Leiomyosarkom

Jde o jeden z nejčastějších primárních plicních sarkomů. Průměrný věk nemocných je 50 let. Muži bývají postiženi častěji než ženy (v poměru 2,5 : 1). Plicní leiomyosarkom se vyskytuje ve třech různých lokalizacích – endobronchiálně či peribronchiálně, v plicní arterii a periferní plicní tkáni [8]. Klinicky se projevuje bolestmi na hrudi, kašlem, dušností, hemoptýzou. Doprovodný pleurální výpotek je vzácný. Na skiagramu hrudníku bývá popisováno laločnaté, ostře ohraničené ložisko různé velikosti, v případě endobronchiální lokalizace obraz obstrukční pneumonie [9]. V histologickém nálezu jsou větvenovité buňky uspořádané do proplétajících se svazků. Buňky mají protáhlá, doutníkovitá jádra a eozinofilní cytoplazmu. Mohou být přítomny i obrovské nádorové buňky. Imunohistochemicky je pozitivní desmin a vimentin. Léčba je chirurgická. U inoperabilních nádorů se zkouší radioterapie, u metastazujících chemoterapie. Obě modalitě ale mají jen nevelký efekt.

Difuzní plicní lymfangiomatóza (DPL)

DPL je vzácné onemocnění, které někteří autoři řadí k nádorům hladkého svalstva, jiní k vaskulárním tumorům. Část odborníků se dokonce přiklání k lymfoproliferativní etiologii nemoci. Dochází u ní k difuzní proliferaci abnormálních lymfatických cév v plicích podél normálních lymfatických cév. Obvyklý je chylotorax a často dochází k infiltraci měkkých tkání mediastina [10]. Na CT hrudníku je popisováno ztlustění interlobulárních sept a peribronchiálně, pleurální ztlustění a hydrotorax [11]. Imunohistochemicky jsou pozitivní markery hladkých svalů (aktin, desmin) a markery vaskulárních buněk. Postihuje hlavně děti a mladé dospělé. Klinicky se projevuje progredující dušností, suchým kašlem a hemoptýzou.

Často vede ke smrti z důvodu respiračního selhání. Neexistuje žádná specifická léčba DPL. Paliativní postupy zahrnují léčbu interferonem- α , drenáž výpotku, event. pleurodézou.

Rabdomyosarkom

Ačkoliv je rabdomyosarkom jedním z nejčastějších sarkomů, primární plicní postižení je vzácné. Dospělí bývají postiženi lehce více než děti, mírně převažují muži a obvyklý věk nemocných se pohybuje mezi 40 a 60 lety. U dětí tvoří plicní rabdomyosarkom jen 0,5 % všech rabdomyosarkomů a dle některých autorů 4,4 % primárních plicních malignit [12]. Často vznikají v preexistujících cystických útvarech a bývá popisována souvislost s kongenitální cystickou adenoidní malformací. Nádor má solidní nebo multicystický charakter a může prorůstat do bronchovaskulárních struktur. Z klinických symptomů jsou přítomny kašel, dušnost, teploty a tumor může být příčinou spontánního pneumotoraxu. V histologickém obrazu dominují velké větvenovité rabdomyoblasty uspořádané do paralelních vrstev. Obsahují eozinofilní cytoplazmu a časté jsou atypické mitózy. Mezi rabdomyoblasty se nacházejí shluky nízké diferencovaných myoblastů a hvězdicovitých primitivních mezenchymálních buněk [13]. Imunohistochemicky je prokazována pozitivita desminu. Léčbou je resekce tumoru s eventuální adjuvantní radioterapií a chemoterapií.

Chondrosarkom

Primární plicní chondrosarkom je velmi vzácné onemocnění. Průměrný věk nemocných je 55 let a není rozdíl v četnosti nemoci mezi pohlavími. Nádor může postihovat tracheobronchiální strom nebo periferní plicní tkáň, přičemž obě lokalizace jsou přibližně rovnoměrně zastoupeny. Předpokládá se ale, že chondrosarkomy tracheobronchiálního stromu mají lepší prognózu. V počáteční fázi tumor roste pomalu a průběh bývá dlouho asymptomatický. Následná symptomatická fáze pak probíhá obvykle rychle. Nádor může obturovat bronchy, invadovat do cévních struktur nebo prorůstat do mediastina, pleury nebo perikardu. Může metastazovat do krčních uzlin, kostí, kůže a ledvin [14]. Způsobuje

kašel, bolesti na hrudi, dušnost, hemoptýzu. Na skiagramu hrudníku se popisuje solidní, dobře ohraničené ložisko různé velikosti. Tumor se obvykle skládá z chondromatózní, myxoidní a fibrózní komponenty [15]. Podle diferenciace mohou být přítomny chondroblasty či chondrocyty. Při imunohistochemickém vyšetření se zjišťuje pozitivita S-100 proteinu a vimentinu. Léčba je chirurgická a může být doplněna adjuvantní nebo neoadjuvantní radioterapií a chemoterapií. Existují práce o dobrém efektu radioterapie a parciálních remisích po chemoterapii u inoperabilních případů.

Osteosarkom

Plicní osteosarkom je výjimečně se vyskytující nádor. Postihuje dospělé, ženy a muže ve stejném poměru. Vytváří velké, solitární, heterogenní, kalcifikované masy v plicní tkáni a rychle progreduje. Metastazuje do lymfatických uzlin, kostí, jater a kůže [16]. Většina pacientů má výrazné potíže, dominují kašel, dušnost, bolesti na hrudi, hemoptýzy a recidivující pneumonie. V histologickém nálezu jsou přítomny větvenovité buňky, anaplastické mnohоядерné buňky, buňky podobné osteoklastům. Imunohistochemicky jsou pozitivní vimentin, osteonektin, osteocalcin a někdy S-100 protein. Resekce nádoru bývá doplněna chemoterapií a radioterapií. Onemocnění má agresivní povahu a prognóza pacientů je špatná, zvláště v případě tumorů větších než 5 cm. Velká část nemocných umírá během jednoho roku od zjištění diagnózy [17].

Intrapulmonální solitární fibrózní tumor

Solitární fibrózní tumor je poměrně častý nádor pleury, ale může postihovat i další orgány a tkáně, jako jsou plíce, mediastinum, perikard, peritoneum, játra, meningy, štítníci, paranazální dutiny, dutinu ústní a nosní. Primární plicní lokalizace je vzácná. Současná hypotéza předpokládá, že nádor vychází ze subpleurálních mezenchymálních buněk, jež někteří autoři označují jako „dendritické intersticiální buňky“. Obvykle postihuje dospělé. Většinou probíhá asymptomaticky [18]. Tvoří okrouhlá, dobře ohraničená homogenní ložiska. Nádor obsahuje svazky větveno-

vitých fibroblast-like buněk, které mají protáhlá jádra. Tyto svazky nádorových buněk jsou obklopeny pásy kolagenních vláken, je přítomna hypervaskularizace i fokální nekrózy. Imunohistochemicky je pozitivní vimentin a CD34 [19]. Velká většina případů je benigních, ale někdy má nádor maligní potenciál. Indikována je kompletní resekce tumoru. Adjuvantní chemoterapie a radioterapie jsou obecně považovány za málo efektivní, ale byly popsány případy pozitivního účinku adjuvantní terapie u inkompletně resekováných tumorů.

Zánětlivý pseudotumor (zánětlivý myofibroblastický tumor)

Je to vzácné onemocnění, o kterém dlouho probíhaly diskuze, zda se jedná o tumor či zánětlivou entitu. Poslední výzkumy ale svědčí pro primárně nádorovou povahu této nemoci [20]. Postihuje všechny věkové skupiny, ale 60 % nemocných je starších 40 let věku. Ženy a muži jsou postiženi ve stejném poměru. V naprosté většině případů roste v plicním parenchymu, endobronchiální umístění je zřídka. Nádor může infiltrovat okolní struktury, jako jsou bronchy, plicní cévy, pleura, srdce, hrudní stěna, bránice a páteř. Může tvořit vzdálené metastázy v mozku nebo kostech, a dokonce je popsána dermatomyositida jako paraneoplastický syndrom tohoto onemocnění. V literatuře se udává, že 30–70 % všech případů je asymptomatických. Obvykle popisované potíže jsou kašel, dušnost, bolesti na hrudi, hemoptýzy, teploty. Laboratorně bývá zjištěna anémie, trombocytóza, zvýšená sedimentace a polyklonální hypergamaglobulinemie. Nejčastějším radiologickým nálezem je solitární uzel nebo masa, mnohočetné nodulace jsou popsány jen asi u 5 % případů. V histologickém obrazu dominují vřetenovité myofibroblasty s oblémi jádry a eozinofilní cytoplazmou, které tvoří proplétající se svazky. Tumor je infiltrován velkým množstvím zánětlivých buněk zahrnujícím plazmocytů, lymfocytů a histiocytů. Imunohistochemickým vyšetřením je zjištěna pozitivita vimentinu, aktinu hladkých svalů, CD68. Nejefektivnější léčbou je kompletní resekce tumoru. Výsledky systémové kortikoterapie jsou velmi variabilní a efekt radiote-

rapie a chemoterapie je kontroverzní. Prognóza nemoci je dobrá v případech kompletní resekce tumoru, ale obecně je pětiletá doba přežití jen 74 % [21].

Maligní fibrózní histiocytom (myofibrohistiocytární tumor)

Maligní fibrózní histiocytom (MFH) je primitivní sarkom. Histologicky se jedná o vysoce buněčný nádor, složený z vřetenovitých a histiocytárních buněk, které jsou uspořádány do svazků nebo fasetovitě. Mimo tyto dvě entity bývají v tumoru přítomny i bizarní, obrovské, mnohojaderné buňky. Dalšími nálezy jsou zvýšená mitotická aktivita, atypické mitózy a nekrózy. Imunohistochemicky bývá pozitivní vimentin a faktor XII, zatímco cytokeratin je negativní. Ačkoliv se jedná o jeden z nejčastějších sarkomů měkkých tkání dospělých (tvoří kolem 10 % všech sarkomů), primární plicní původ je velmi neobvyklý [22]. Etiologie MFH je neznámá. Onemocnění postihuje hlavně dospělé, průměrný věk je 52 let a lehce více bývají postiženy ženy. Ke klinickým příznakům patří bolesti na hrudi, kašel a hemoptýza, ale častý je i asymptomatický průběh, zvláště v časných stadiích. Typický je rychlý růst tumoru a poměrně časté je intrabronchiální prorůstání a intravaskulární invaze nádoru. Metastazování do regionálních lymfatických uzlin je popisováno asi u 20 % případů. Na RTG hrudníku bývá většinou nalezen solitární ložiskový stín různé velikosti. Optimální léčbou je resekce tumoru a kompletní disekce regionálních lymfatických uzlin [23]. Často jsou popisovány lokální recidivy či vzdálené metastazování. Role chemoterapie či radioterapie v léčbě MFH není zatím jasně definována. Prognosticky nepříznivými znameními jsou vzdálené metastázy a invaze do mediastina nebo hrudní stěny, pětileté přežití je u operovaných 43 %, u neoperovaných 0 %.

Hemangiopericytom

Hemangiopericytom se může vyskytnout v jakémkoliv věku a postihnout jakoukoliv část těla, ale plicní postižení je zřídka [24]. Vychází z mezenchymálních buněk s pericytární diferenciací. Jeho přesný charakter není dosud definován a neexistuje konsenzus ohledně adekvátního histologického zařazení tumoru. Dle po-

slední klasifikace nádorů měkkých tkání je zahrnut do skupiny myofibroblastických tumorů. Většina tumorů je v plicích uložena centrálně a má tendenci růst periferním směrem a utlačovat okolní plicní tkáň. Za normálních okolností je nádor opouzdřen tenkou fibrózní tkání. V určitých případech ale tumor penetruje pouzdrem a prorůstá do okolních nitrohruďních struktur nebo intrabronchiálně. Obvyklými příznaky jsou hemoptýza a bolesti na hrudi, méně častá je dušnost a kašel. Nežádá ale onemocnění probíhá asymptomaticky. Radiologicky je prokazováno okrouhlé nebo lehce laločnaté, homogenní, dobře ohraničené ložisko. Variabilním nálezem je doprovodný pleurální výpotek. Metastázy jsou nalézány nejčastěji v plicích a kostech. Histologicky je nádor tvořen rozvětvenými primitivními cévami, které jsou obklopeny radiální sítí jemných retikulárních vláken. Mezi nimi jsou uloženy kulaté nebo vřetenovité nádorové buňky s velkými vezikulárními jádry a světlou cytoplazmou. Dosud neexistuje žádný specifický imunohistochemický marker hemangiopericytomu. Léčba je chirurgická. Na rozdíl od většiny ostatních sarkomů je u tohoto nádoru popisován dobrý efekt radioterapie i chemoterapie [25].

Hyalinizující vřetenobuněčný tumor

Jde o velmi neobvyklý mezenchymální tumor, který má mnohé charakteristiky shodné s low-grade fibromyxoidním sarkomem. Jako primární sarkom plic se vyskytuje zcela výjimečně, do roku 2007 byly v literatuře popsány dva případy tohoto onemocnění. Skládá se ze dvou histologických komponent. První jsou okrsky vřetenovitých buněk. Druhou částí jsou dobře ohraničené, téměř nebuněčné hyalinizované oblasti palisádovitě obklopené oválnými buňkami. Tyto útvary jsou popisovány jako tzv. rozety [26]. Imunohistochemicky je v celém tumoru pozitivní vimentin, zatímco CD57, neuron specifická enoláza a protein S100 jsou pozitivní jen v buňkách rozet [27]. Na druhé straně vřetenovité buňky jsou pozitivní na kolagen typ IV a faktor XIII, což svědčí pro histiocytární původ buněk. Tento tumor tvoří velké solitární ložisko v plicích, klinicky může být asymptomatický nebo se může projevo-

vat nespecifickými příznaky, jako jsou bolesti na hrudi, kašel, hemoptýzy. Léčba je chirurgická.

Fibrosarkom

Fibrosarkom tvoří asi 12 % všech primárních plicních sarkomů [28]. Může se vyskytnout v jakémkoliv věku a postihuje přibližně stejně obě pohlaví. Roste ve dvou lokalizacích – buď přímo v plicním parenchymu, nebo endobronchiálně, kde tvoří polypoidní masy. Endobronchiální typ se nachází hlavně u dětí a mladých dospělých. Klinicky bývá často asymptomatický, případně se projevuje bolestmi na hrudi, kašlem, hemoptýzou, teplotami, celkovou únavou. Tumor je velmi buněčný, obsahuje větvenovité buňky, které tvoří proplétající se svazky, někdy až připomínající obraz rybí kosti. Buňky obsahují štíhlá, zašpičatělá jádra a jen skromné množství cytoplazmy. Obvyklé jsou i fokální nekrózy. Imunohistochemicky je pozitivní vimentin. Léčebnou první volbou je chirurgické odstranění tumoru. Radioterapie a chemoterapie je používána jako adjuvantní léčba nebo je vyhrazena pro inoperabilní případy. U čistě endobronchiálně rostoucích fibrosarkomů je možné se pokusit o radikální intervenční bronchologický výkon [29]. Endobronchiální typ tumoru má obvykle nízký maligní potenciál s relativně dobrou prognózou a mortalitou dosahující 32 %.

Kongenitální peribronchiální myofibroblastický tumor

Jde o velmi vzácný nádor novorozenců, prozatím bylo v literatuře popsáno jen přibližně 10 případů tohoto onemocnění [30]. Vytváří se z buněk mezenchymu, které obklopují respirační dukty, z nichž se formují velké bronchy. Může být příčinou fetálního hydrpsu [31]. Jedná se o solidní, heterogenní tumor. Klinicky se projevuje respiračním nebo kardiálním selháním. Nádor se skládá z proplétajících se svazků krátkých větvenovitých buněk, které obsahují velká, prodloužená jádra a jen menší množství cytoplazmy. Typická je hypervaskularizace tumoru. Nádorové buňky se pozitivně barví na calponin, pozitivita desminu může svědčit pro dobře diferencovaný typ nádoru. Léčba je chirurgická.

Kaposiho sarkom

Před vypuknutím AIDS epidemie a rozvojem orgánových transplantací byl Kaposiho sarkom (KS) v evropské populaci vzácným nádorem s výskytem přibližně 20 případů na 100 000 obyvatel dle recentních údajů. Častěji postihoval starší muže v populaci aškenázských židů a v oblasti Středomoří. Naopak v rovníkové Africe se jedná o častý nádor, který může tvořit téměř jednu desetinu všech malignit. V dnešní době jsou nejčastěji postižené HIV pozitivní osoby, a to zvláště homosexuální muži. Plicní KS je popsán u 10 % nemocných s AIDS a udává se, že 25 % HIV pozitivních s mukokutánním KS má současně i plicní formu tohoto nádoru [32]. Samotný plicní KS při absenci mukokutánního postižení je vzácný. Rizikový faktor vzniku plicního KS je snížení absolutního počtu CD4+ lymfocytů pod 150/mm³. Etiopatogeneze KS není ještě zcela vyjasněna, ale předpokládá se vliv lidského herpesviru 8, tzv. KS-Associated Herpes Virus (KSHV), který je nalézán ve všech formách KS. Jeho DNA je přítomna v lymfatickém systému, mononukleárech, slinách a spermatu nemocných s KS. Některé sekvence DNA KSHV mají onkogenní potenciál, jako např. bcl-2 homolog, který ovlivňuje apoptózu. Další sekvence DNA pak kódují např. G-protein vazebný receptor, který indukuje angiogenezi nebo jiné proteiny, jež imitují některé cytokiny a chemokiny [33]. V histologickém nálezu zjišťujeme neovaskularizaci se štěrbinovitými cévy, přítomnost typických větvenovitých nádorových buněk, proliferujících endoteliálních buněk, fibroblastů a záneřlivou infiltraci s leukocyty, makrofágy a dendritickými buňkami.

Klinický obraz KS je nespecifický a může imitovat pneumonii. Nejčastější příznaky jsou dušnost a kašel. Mohou být ale přítomny i horečky, bolesti na hrudi, hemoptýza, noční pocení. Na skiagramu hrudníku je nejčastěji retikulonodulární kresba splývající ve větší tumorózní ložiska. Z dalších nálezů můžeme nalézt difuzní intersticiální infiltráty, pruhovité infiltráty, konzolidaci, pleurální výpotek či hilovou nebo mediastinální lymfadenopatii. Na CT skenech bývá přítomno ztluštění bronchiální stěny, hvězdčité léze nebo špatně ohraničené nodulace, které

se paprskovitě šíří od plicních hilů podél bronchovaskulárních struktur do interlobulárních sept. KS se může vyskytovat i endobronchiálně. Bronchoskopicky se jeví jako červené nebo fialové makuly nebo papuly, často lokalizované na bronchiálních karinách.

Diagnostika KS je samozřejmě morfologická. Výtěžnost endoskopických metod (forceps biopsie a transbronchiální plicní biopsie) se pohybuje mezi 26 a 60 %. Otevřená plicní biopsie je úspěšná přibližně v 50 % případů. Nejvýtěžnější metodou je torakoskopie. V diferenciální diagnostice musíme myslet na kapilární hemangiomatózu, epitelioidní hemangioendoteliom a angiosarkom.

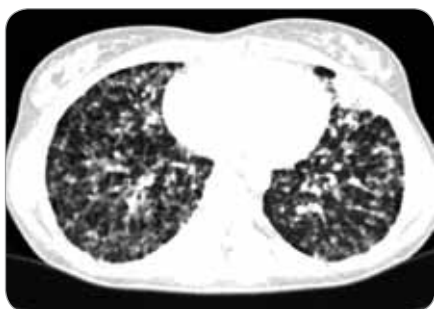
Základní léčbou KS je chemoterapie. Jsou používány kombinace různých látek. K podávaným cytostatikům patří adriamycin, bleomycin, vinkristin, vindesin, etoposid, daunorubicin, doxorubicin, z novějších pak paclitaxel. Léčebná odpověď se dostaví u 30–50 % nemocných. Medián přežití je dle různých údajů u nonresponderů 6–7 měsíců, u responderů kolem 12 měsíců. KS je velmi radiosenzitivní nádor a radioterapie vede k potlačení symptomu plicního KS, bohužel medián přežití není lepší než u chemoterapie. Novější práce ukazují možný pozitivní vliv vysoce aktivní antiretrovirální léčby (High Active Antiretroviral Therapy – HAART) na vznik a průběh plicního KS, pravděpodobně svým působením na KSHV.

Epitelioidní hemangioendoteliom

Plicní epitelioidní hemangioendoteliom (PEHE) je vzácný nízce až středně maligní primární sarkom plic a jeho biologická aktivita ho řadí mezi hemangiom a angiosarkom. Poprvé byl popsán v roce 1975 Dailem a Liebowem pod názvem intravaskulární bronchoalveolární tumor (Intravascular Bronchoalveolar Tumour – IVBAT), protože byl považován za agresivní formu bronchoalveolárního karcinomu prorůstající do přilehlých krevních cév. Následně byl ale dalšími výzkumy prokázán endoteliální původ nádorových buněk. Současný název epitelioidní hemangioendoteliom byl poprvé použit Weissem et al v roce 1986. PEHE má multiceotropní původ a může postihovat mimo plíce i játra, měkké tkáně hlavy, krku, kon-



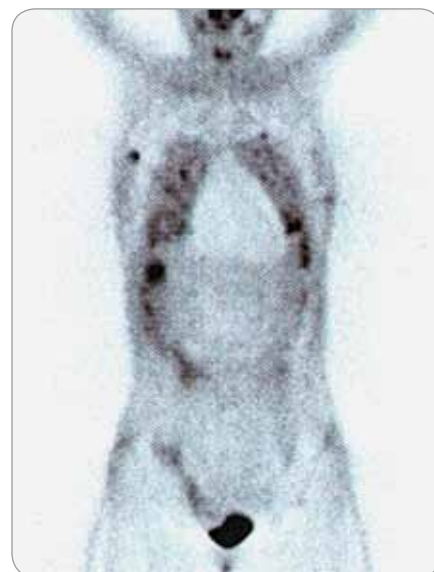
Obr. 1. RTG – mnohočetné plicní postižení u plicního epitelioidního hemangioendoteliomu.



Obr. 2. CT – mnohočetné plicní postižení u plicního epitelioidního hemangioendoteliomu.

četin, břicha, anogenitální oblasti, kosti, lymfatické uzliny, mediastinum, peritoneum, prsní žlázy, kostní dřeň, mozek, mozkové pleny, srdce, oblast gastrointestinálního traktu a kůži. V současné době neexistuje žádný diagnostický klinický ani laboratorní marker PEHE. Incidence tumoru ani jeho etiologie nejsou známy, ale v různých pracích je popisován možný vliv hormonální antikoncepce a vinylchloridu. Onemocnění postihuje častěji ženy než muže (poměr 3,8 : 1,0). Věkový průměr je 37 let a přes 40% nemocných je mladších 30 let. Výskyt nemoci má dva vrcholy, a to ve třetí a páté dekádě života. Přibližně polovina případů je asymptomatických a onemocnění se zjistí náhodně na skiagramu hrudníku. Druhá polovina nemocných má nespecifické příznaky jako dušnost, suchý kašel, pleurální bolest, váhový úbytek a celkovou slabost. Vzácně se nemoc může projevat alveolárním krvácením nebo rychle progredující plicní hypertenzí.

Nádor může postihovat regionální lymfatické uzliny a pleuru a pleurální postižení může mít podobu suché pleuritidy nebo pleurálního výpotku. Vzdálené metastázy se objevují asi u 25% případů PEHE. Na skiagramu hrudníku jsou typickým nálezem mnohočetné nodulace velikosti do 2 cm postihující obě plíce. Asi v 10% případů je na skiagramu hrudníku nalezeno solitární ložisko velikosti až 5 cm. Na HRCT plic mají tato ložiska perivaskulární distribuci a jsou často kalcifikována. Vzácnějším nálezem při HRCT vyšetření jsou opacity typu mléčného skla a nepravidelná intersticiální ztlustění. Konzistence nádoru je pryžovitá až chrupavčitá. Na řezu je neprůsvitný nebo poloprůsvitný, šedobílá až žlutohnědá barvy. Histologicky se noduly skládají z hypocelulárního až acelulárního centra myxoidního vzhledu, které obsahuje velké množství polysacharidů. V centrech často dochází ke koagulační nekróze, hyalinizaci, kalcifikaci až osifikaci. Centra jsou obklopena zónou nádorových buněk. Tyto nádorové buňky jsou popisovány jako epitelioidní nebo histiocytoidní. Jsou kulaté nebo oválné s bohatou růžovou cytoplazmou, která obsahuje velké množství vakuol. Jádra buněk mají oválný nebo kulatý tvar, jsou excentricky uložena s periferní kondenzací chromatinu a promínujícími jádérky. Mitózy jsou vzácné (< 1 na 10 zorných polí). Vzácně mohou mít nádorové buňky vzhled buněk dendritických s hyperchromatickým větvenitým jádrem. Nádor může prorůstat do malých plicních arterií, žil, lymfatických a respiračních bronchiolů. Imunohistochemickým potvrzením histologického nálezu PEHE je pozitivita faktoru VIII podobného antigenu (FVIII Related Antigen), vimentinu, lektinu vázajícího se na endoteliální buňky (Ulex europeus-1), CD31 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule – PECAM 1) a CD34 (antigen na povrchu hemopoetických a endoteliálních kmenových buněk) [34]. Elektronovou mikroskopií jsou nalezeny typická Weibel-Paladeho tělíska, která jsou specifická pro endoteliální buňky. Jsou to protáhlé, multitubulární struktury dlouhé 1,0–2,5 μm a široké 0,1 μm. V nádorových buňkách byly také nalezeny četné chromozomální abnormality, např. ztráta Y chromozomu, monosomie chromozomu 11, translokace



Obr. 3. PET – ložiska hypermetabolizmu glukózy v plicích, játrech, kostech a měkkých tkáních u pacienta s epitelioidním hemangioendoteliomem.

páru chromozomu 14 nebo translokace mezi chromozomy 7 a 22. Strategie léčby PEHE není jednoznačná a existují různá doporučení stran optimálního léčebného postupu. Někteří autoři dokonce doporučují asymptomatické formy neléčit. Terapeutickou volbou u solitárních nebo několika izolovaných lézí je resekce. Radioterapie se opakovaně ukázala v léčbě PEHE neúčinnou a používá se jen jako analgetická paliace u kostních metastáz. U mnohočetných forem se zkoušela léčba různými cytostatiky v monoterapii nebo kombinaci. Použity byly cyklofosfamid, etoposid, gemcitabin, docetaxel, doxorubicin, 5-fluorouracil, mitomycin C, vincristin, tegafur a oba platinové preparáty. Bohužel remise po chemoterapii jsou sledovány jen výjimečně a žádný chemoterapeutický režim není v léčbě PEHE standardně doporučován. V posledních letech jsou vkládána velká očekávání do biologické terapie PEHE pomocí interferonu, interleukinu 2 a retinoidů, ale dosavadní úspěšnost této léčby není příliš vysoká. Prognóza nemoci a její průběh jsou ve většině případů nepředvídatelné. Doba přežití se dle různých údajů v literatuře pohybuje od několika měsíců do 28 let. Většina pacientů umírá na respirační selhání. U malé skupiny nemocných je příčinou smrti mi-

moplicní šíření nádoru. Bylo ale zaznamenáno i několik spontánních remisí. K nepříznivým prognostickým faktorům PEHE plic se řadí přítomnost klinických potíží, endobronchiální nebo intravaskulární šíření tumoru, přítomnost pleurálního výpotku, mediastinální nebo periferní lymfadenopatie, současné postižení jater a/nebo jiných orgánů. Nález opacit typu mléčného skla a/nebo iregulárních intersticiálních ztlustění při HRCT vyšetření plic je známkou agresivního chování nemoci a je také negativním prognostickým faktorem.

Angiosarkom

Primární plicní angiosarkom je velmi neobvyklý, většinou jsou plíce postiženy metastaticky.

Převažují dospělí jedinci, mužů je postiženo více než žen. Typické je mnohočetné, oboustranné postižení, které připomíná metastatické postižení. Vzácně se nachází solitární uzly. Tumor může invadovat do mediastina nebo hrudní stěny nebo bývá doprovázen pleurálním nebo perikardiálním výpotkem. Časné je hematogenní metastazování. Typickými klinickými příznaky jsou dušnost a hemoptýza, která až imituje obraz difuzního alveolárního krvácení. Dále může být přítomen kašel, bolesti na hrudi, celková slabost. Radiologicky jsou typické bilaterální mnohočetné nodulace, méně často neostře ohraničené infiltráty nebo solitární uzly [35].

Tumor obsahuje cévní síť, která je tvořena maligními endoteliálními buňkami, místy se nalézají shluky vřetenovitých nebo epitelioidních buněk. Imunohistochemicky jsou pozitivní faktor VIII a CD31. Většina tumorů je inoperabilních, účinek radioterapie a chemoterapie je malý. Byl popsán případ úspěšné léčby pomocí kombinace radioterapie a systémového podávání interleukinu 2 [36]. Obecně je prognóza pacientů špatná, přežití se pohybuje v řádech měsíců od stanovení diagnózy.

Sarkom plicní arterie a vény

Taktéž se jedná o velmi vzácné nádory. Častější je sarkom arterie. Mírně více postihuje ženy, průměrný věk nemocných je 50 let. Většinou roste intraluminálně s okluzí cévy, méně často prorůstá do

okolních struktur. Histologicky se nádor může skládat s různých typů sarkomových buněk včetně nediferencovaného sarkomu [37]. Proto se předpokládá, že nádor vychází z pluripotentní mezenchymální buňky. Někdy mají nádorové buňky epitelioidní charakter. Klinicky se projevuje dušností, bolestmi hrudníku, kašlem, hemoptýzou, váhovým úbytkem, synkopou či teplotami. Bohužel bývá často zaměněn za plicní embolizaci [38]. Na skiagramu hrudníku je nejčastějším nálezem zvětšení hilu [39]. Dále bývají přítomny mnohočetné plicní nodulace, rozšíření srdečního stínu, snížení plicní cévní kresby, na CT plic defekt v náplni plicních arterií. Léčbou je kompletní resekce nádoru, která jako jediná modalita zvyšuje šanci na delší přežití. Role chemoterapie a radioterapie není zatím přesně definována, i když v literatuře jsou ojedinělé zmínky o pozitivním efektu kombinované chemoterapie Ifosfamid + Epirubicin [40]. Obecně je prognóza tohoto sarkomu velmi špatná a pacienti umírají do několika měsíců od stanovení diagnózy.

Sarkom plicní vény je onemocnění dospělých, více jsou postiženy ženy. Z potíží bývá přítomna dušnost, bolesti na hrudi, hemoptýza, kašel. V tumoru většinou převažuje složka leiomyosarkomu, vzácný je epitelioidní původ. Léčba je chirurgická.

Maligní glomus tumor

Primární maligní glomus tumor plic je extrémně vzácný nádor, dosud bylo v literatuře popsáno je několik případů. Další nitrohruďní lokalizací může být trachea a mediastinum. Tento nádor vychází z glomových buněk, které se normálně nacházejí v parasympatických gangliích – glomus caroticum a glomus supracardiale. Jedná se o cévnatý tumor, který centrálně nekrotizuje a má tendenci invadovat do cév [41]. Je složen z epitelioidních glomových buněk, což jsou modifikované buňky hladkého svalstva a svazků vřetenovitých buněk. Nádorové glomové buňky jsou kubického tvaru s velkým jádrem a eozinofilní cytoplazmou. Je pro něj typická zvýšená mitotická aktivita. Imunohistochemicky je pozitivní vimentin, calponin, h-caldesmin a α -aktin hladkých svalů [42]. Často je bezpříznakový, někdy se projevuje bolestmi

na hrudi, hemoptýzou nebo pneumotoraxem. Na skiagramu hrudníku nebo CT vyšetření bývá nalézán nepravidelně ohraničený ložiskový stín s ostrými okraji. Terapeutickou volbou je chirurgické odstranění, event. doplněné chemoterapií.

Maligní tumor pochvy periferních nervů

Maligní tumor pochvy periferních nervů (Malignant Peripheral Sheath-Nerve Tumour), zvaný též maligní schwannom či neurofibrosarkom, je vzácný a agresivní sarkom. Může vycházet ze Schwannových buněk, perineurálních buněk či fibroblastů nervových pochev. Obvykle se nachází na končetinách, hlavě a krku. Nitrohruďní lokalizace tohoto nádoru je neobvyklá a primární plicní postižení je zcela výjimečné. Je popisován jeho vztah k neurofibromatóze, u které se vyskytuje 20krát častěji než u ostatní populace [43]. Bývají postiženy osoby mladšího a středního věku. Způsobuje kašel, bolesti na hrudi a dušnost. Na skiagramu hrudníku je popisováno laločnaté, nehomogenní a dobře ohraničené ložisko různé velikosti. Skládá se z vřetenovitých do svazků uspořádaných buněk s pleomorfním jádrem. Někdy bývají přítomny i obrovské mnohojaderné nádorové buňky. Imunohistochemicky je pozitivní vimentin a S-100 protein [44]. Léčbou je resekce nádoru. Radioterapie může oddálit rekurenci onemocnění, ale nezlepšuje dobu přežití. Efekt chemoterapie je malý. Zcela raritním nálezem je primární plicní neuroblastom či ganglioneuroblastom.

Pleuropulmonální blastom (PPB)

Jde o typický dysontogenetický tumor dětí. Je to vzácný a velmi agresivní nádor, který se dělí do tří skupin: PPB1 čistě cystický tumor, PPB2 smíšený typ, PPB3 solidní tumor [45]. Je složen z primitivních blastémových buněk a maligního mezenchymálního stromatu obsahujícího různé diferencované sarkomatozní komponenty. Cystická složka obsahuje benigní metaplastické epiteliální buňky. Bývá popisována souvislost s kongenitálními malformacemi plic. Může metastazovat do mozku, kostí, lymfatických uzlin, jater, slinivky, ledvin a nadledvin. Léčba je chirurgická, doplněná radioterapií a/nebo chemoterapií. Prognóza ne-

moci je špatná, většina nemocných umírá do 1–2 let od zjištění diagnózy [46].

Plicní blastom

Jde o vzácný tumor dospělých, který postihuje hlavně kuřáky. Je složen z maligních žlázových epiteliálních buněk a mezenchymálních vřetenovitých, event. embryonálních buněk. Přes 80% nemocných má potíže, jako jsou kašel, bolesti na hrudi, dušnost, hemoptýza. Na skia gramu hrudníku tvoří obvykle velká, solitární periferní ložiska, hlavně v horních plicních polích. Může se šířit do lymfatických uzlin, na pleuru, bránici, do hrudní stěny, srdce, mozku, jater a měkkých tkání. Léčbou je resekce tumoru s disekcí lymfatických uzlin, efekt radioterapie a chemoterapie je nevelký. Prognóza je špatná, dvě třetiny nemocných zemřou během dvou let od zjištění nemoci.

Synoviální sarkom

Synoviální sarkom je morfologicky dobře definovaný nádor, který tvoří asi 10% všech sarkomů měkkých tkání. Přes 90% všech případů je lokalizováno periartikulárně, primární plicní postižení je vzácné. Předpokládá se, že nádor vzniká maligním zvratem pluripotentní mezenchymální buňky. Histologicky se synoviální sarkom dělí na čtyři podtypy: bifázický, monofázický fibrózní, monofázický epiteliální a málo diferencovaný [47]. V případě primárního plicního postižení se jedná většinou o monofázický fibrózní synoviální sarkom, méně často jde o bifázický podtyp. Postihuje především dospělé jedince. Většinou má charakter solidní masy v plicním parenchymu, výjimečně se nachází endobronchiálně ve formě polypoidní formace. Klinické potíže jsou nespecifické – kašel, dušnost, bolesti na hrudi, hemoptýza. Na skia gramu hrudníku tvoří laločnatá, nehomogenní, dobře ohraničená ložiska. Histologicky obraz závisí na podtypu synoviálního sarkomu. Bývají nalezeny vřetenovité buňky uspořádané do svazků a epiteliální buňky ve shlucích. Mohou být nalezeny ložiska hyalinní fibrózy, nekrózy, myxoidní tkáň a prokrvácení. Imunohistochemicky jsou sarkomové buňky pozitivní na vimentin, zatímco epiteliální na EMA a cytokeratin [48]. Léčebnou volbou je resekce tumoru s disekcí regionálních lymfatických uzlin.



Obr. 4. RTG – synoviální sarkom rozšiřující střední mediastinum doprava.

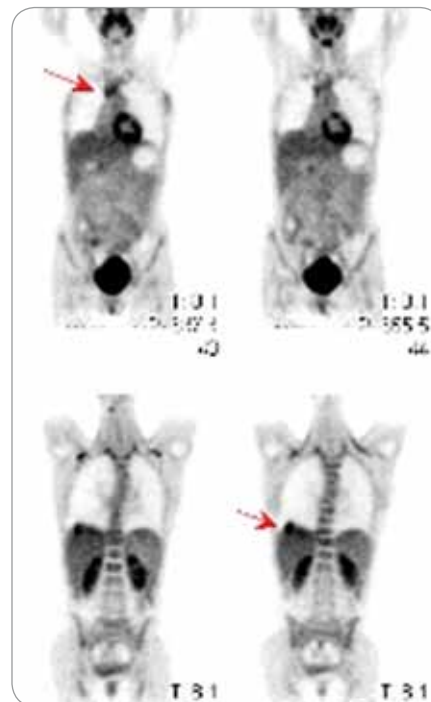


Obr. 5. CT – velké ložisko v předním mediastinu a dvě menší ložiska synoviálního sarkomu v levé plicí.

Radioterapii a chemoterapii lze užit jako léčbu adjuvantní nebo u inoperabilních případů, výsledky ale nejsou uspokojivé.

Primitivní neuroektodermální tumor

Primitivní neuroektodermální tumor (Primitive Neuroectodermal Tumour) plic je velmi vzácný nádor, patří do rodiny Ewingova sarkomu. Nejčastěji se nachází v měkkých tkáních nebo kostech, ale může se vyskytovat i v ovariích, varlatech, děloze, ledvinách, slinivce a myokardu. Postihuje hlavně děti a mladé dospělé. V histologickém obraze jsou přítomny těsně nahloučené primitivní malé kulaté nádorové buňky. Imunohistochemicky je přítomna pozitivita glykogenu, neuron-specifické endolázy, S-100 proteinu a MIC-2 markeru, což je p30/32 povrchový buněčný antigen [49]. Cytogenetickou abnormalitou je translokace dlouhých ramének chromozomů 11 a 22. Nejčastějším radiologickým nálezem je heterogenní hyperdenzní masa v plicním parenchymu, někdy i s centrálním hypodenzním projasněním. Léčba je agresivní



Obr. 6. PET – ložiska hypermetabolizmu glukózy v mediastinu a nad pravou polovinou bránice u pacienta se synoviálním sarkomem.

a spočívá v chirurgické resekci kombinované s chemoterapií a radioterapií.

Desmoplastický malokulatobuněčný tumor

Desmoplastický malokulatobuněčný tumor (Desmoplastic Small Round Cell Tumour) plic je extrémně vzácný. Častěji je tento typ sarkomu lokalizován v břiše, pánvi a na omentu. Jedná se o primitivní polyfenotypický sarkom. Je vysoce maligní a jeho prognóza je velmi špatná. Nejčastěji postihuje adolescenty a mladé muže ve věku 15–35 let. Klinicky se obvykle projevuje bolestmi na hrudi a pleurálním výpotkem. Histologicky jsou nalézána zašpičatělá hnízda malých kulatých nádorových buněk uložená ve fibroblastickém stromatu. Imunohistochemicky je typickým nálezem pozitivní barvení na desmin ve formě perinukleárního tečkování. Specifické jsou i cytogenetické abnormality – t(11, 22)(p13, q12) [50]. Diferenciálně diagnosticky je nutno vyloučit jiné tumory z malých kulatých buněk, ke kterým patří malobuněčný mezoteliom, primitivní neuroektodermální tumor, non-hodgkinský lymfom a malo-

Tab. 5. Nejčastější chemoterapeutické režimy u sarkomů.

Název režimu	Složení a dávkování
doxorubicin v monoterapii	doxorubicin 60–75 mg/m ² bolus – 1. den interval 3 týdny
vysokodávkovaný ifosfamid v monoterapii	ifosfamid 12–18 g/m ² v kontinuální infuzi – 4–14 dnů interval 3 týdny
ifosfamid + doxorubicin	ifosfamid 5 g/m ² v kontinuální 24hodinové infuzi – 1. den doxorubicin 50–60 mg/m ² bolus 1. – den interval 3–4 týdny
AD	doxorubicin 60 mg/m ² bolus – 1. den dakarbazin 250 mg/m ² – 1.–5. den interval 3 týdny
MAID	doxorubicin 60 mg/m ² bolus – 1. den ifosfamid 2 g/m ² v kontinuální 24hodinové infuzi – 1.–3. den dakarbazin 900 mg/m ² bolus – 1. den interval 3–4 týdny
CYVADIC	cyklofosfamid 500 mg/m ² – 1. den vinkristin 1,5 mg/m ² – 1. den doxorubicin 50 mg/m ² – 1. den dakarbazin 250 mg/m ² – 1.–5. den interval 3 týdny
IFO/VP–16	ifosfamid 6 g/m ² v kontinuální 24hodinové infuzi – 1. den etoposid-16 (celková dávka) 50 mg/m ² per os – 1.–7. den interval 3 týdny
IVA	ifosfamid 3 g/m ² v kontinuální 24hodinové infuzi – 1.–3. den vinkristin 1,5 mg/m ² – 1. den aktinomycin 1,5 mg/m ² – 1. den interval 3 týdny
IVAD	ifosfamid 2 g/m ² v 60minutové infuzi – 1.–3. den vinkristin 1,5 mg/m ² – 1. den aktinomycin 0,5 mg/m ² – 1.–3. den doxorubicin 20 mg/m ² – 1.–3. den interval 3 týdny

buněčný karcinom plic. Chirurgické odstranění tumoru doplněné chemoterapií a radioterapií je léčbou u lokalizovaného nádoru [51]. U pokročilých forem nemoci je možná již jen paliativní léčba.

Maligní tumor ze zrnitých buněk

Maligní tumor ze zrnitých buněk (Malignant Granular Cell Tumour – MGCT) je poměrně vzácné onemocnění vycházející z mezenchymálních buněk. Bylo popsáno postižení kůže, dutiny ústní, prsu, močového měchýře a hrudníku. Plicní MGCT se vyskytuje ve všech věkových skupinách a více jsou postiženy ženy. Více než 90% všech tumorů je umístěno

endobronchiálně s tendencí k peribronchiálnímu šíření. U několika procent případů je popsáno mnohočetné endobronchiální postižení. Z klinických potíží je nejčastější kašel, dále bolesti na hrudi, dušnost, hemoptýza, váhový úbytek a teploty. Častá je obstrukční pneumonie, naopak vzácnými komplikacemi jsou bronchiektázie a plicní absces. Na skia gramu hrudníku bývá obvykle nacházena atelektáza nebo obraz obstrukční pneumonie, ale u asymptomatických případů se nalézá okrouhlá léze. Nádor obsahuje jemné fibrózní stroma. V něm jsou rozptýleny nádorové buňky, které jsou většinou okrouhlého nebo oválného

tvaru. Obsahují velké množství zrnité eozinofilní cytoplazmy, zatímco jádra jsou malá. Nádorové buňky jsou pozitivní na S-100 protein, catepsin B, neuron specifickou enolázu. Léčba je většinou chirurgická, ale u malých endobronchiálních tumorů velikosti do 1 cm lze zkusit endoskopickou léčbu [52].

Intimální sarkom

Intimální sarkom je vzácný tumor postihující velké cévy, jako jsou aorta, dutá žíla a plicní arterie. Ačkoliv nádor postihuje cévy, není řazen mezi vaskulární sarkomy ale mezi sarkomy nejasného původu. Důvodem je, že tumor je složen



Obr. 7. RTG – špatně diferencovaný sarkom v oblasti horního a částečně i středního plicního pole pravé plíce.



Obr. 8. CT – špatně diferencovaný sarkom v horním laloku pravé plíce.

z nediferencovaných nádorových buněk nejasného původu. Tento sarkom se šíří podél intimálního povrchu a často vytváří intraluminální polyp, který obturuje průsvit cévy. Uvolněné nádorové buňky se pak šíří krevním řečištěm do dalších částí těla. Tumor taktéž prorůstá do okolních mediastinálních struktur a plicního parenchymu. Klinicky dominuje dušnost, kašel a hemoptýza. Při angio-CT vyšetření bývá nalézán defekt nebo úplná okluze plicních arterií a nádor může být zaměněn za trombembolickou nemoc. Histologicky je tumor složen z vřetenovitých buněk s příměsí polygonálních a obrovských mnohoyaderných buněk. Imunohistochemicky je pozitivní vimentin a CD31. Ideální léčbou je kompletní resekce tumoru, u které je popisováno tříleté přežití 69%. U inoperabilních případů se ale střední doba přežití pohybuje mezi 1,5–5,5 měsíci od stanovení diagnózy [53]. V literatuře jsou ojedinělé zmínky o úspěšné léčbě tohoto sarkomu chemoterapií ve složení ifosfamid + epirubicin.

Maligní mezenchymom

Tento sarkom je charakterizován přítomností dvou nebo více různých maligních mezenchymálních buněčných linií. Může se jednat o buňky lipo-, leiomyo-, rhabdomyo-, chondro-, osteo-, fibrosarkomu. Předpokládá se, že tento nádor vzniká maligní diferenciací pluripotentní mezenchymální buňky. Maligní mezenchymom se nejčastěji vyskytuje v retroperitoneu a stehnu. V hrudníku může postihovat srdce, hrudní stěnu, pleuru a plíce [54]. Plicní maligní mezenchymom je často spojen s kongenitálními plicními cystami. Klinicky se projevuje nespecifickými příznaky, jako je kašel, dušnost, bolest na hrudi. Nádor má poměrně velkou tendenci recidivovat a metastazovat. Kompletní resekce tumoru je neefektivnější terapií, ale i paliativní resekce přináší symptomatické zlepšení. Chemoterapie a radioterapie má jen malý efekt. Prognosticky nepříznivé faktory jsou věk nad 40 let a přítomnost rhabdomyomové složky v tumoru [55].

Závěr

Primární plicní sarkomy jsou vzácná maligní onemocnění. Nejčastější jsou leiomyosarkom, maligní fibrózní histiocytom, fibrosarkom, hemangiopericytom a rhabdomyosarkom [3]. Podezření na možný sarkom může vzbudit už patologický plicní nález v rámci vyšetřování různými zobrazovacími metodami včetně pozitronové emisní tomografie. Neexistuje ale žádný jednoznačný diagnostický ani laboratorní marker sarkomů. Definitivní potvrzení diagnózy přináší jedině histologické a imunohistochemické vyšetření vzorku tumoru. Z biopsických metod lze dle lokalizace tumoru použít endoskopické metody – forceps biopsii, transbronchiální plicní biopsii, dále transparietální punkci plic. Přesnější jsou chirurgické metody – torakoskopie nebo torakotomie. Nezřídka je ale definitivní diagnóza zjištěna až při pitvě. Kardinalní a často obtížně zodpověditelnou otázkou je, zda se jedná o primární plicní tumor či metastatické postižení.

Optimální terapeutickou modalitou u primárních plicních sarkomů je samozřejmě kompletní chirurgické odstranění (nejlépe i s disekcí regionálních lymfatických uzlin), ale mnohdy je možná pouze paliativní resekce nebo je nádor primárně inoperabilní. V těchto případech nastu-



Obr. 9. PET – ložiska hypermetabolizmu glukózy v mediastinu, horním laloku pravé plíce, drobnější ložisko nasedající na pravou polovinu bránice u pacienta se špatně diferencovaným sarkomem.

pují další léčebné modalitty – radioterapie a chemoterapie. Radioterapie je užívána hlavně jako adjuvantní léčba k lokální kontrole se snahou snížit výskyt lokálních recidiv. Celková dávka záření je 50–60 grayů [56]. Neoadjuvantní radioterapie má za cíl zmenšit rozsah tumoru, a umožnit tak lepší chirurgické odstranění nádoru. V indikovaných případech je možno použít brachyterapii. Role chemoterapie je méně přesně definována. Podle posledních standardů České onkologické společnosti není chemoterapie indikována u klinických stadií I–IIA. U stadií IIB a III je indikována adjuvantní chemoterapie u nádorů větších 5 cm a špatně diferencovaných nebo nediferencovaných sarkomů. Neoadjuvantní chemoterapie může být v indikovaných případech přidána k radioterapii. U primárně inoperabilních případů je přípustná paliativní chemoterapie [57]. Problémem chemoterapie je její vysoká toxicita a poměrně nízká léčebná odpověď, která se pohybuje kolem 20% [56]. Existují různé monoterapeutické nebo kombinované režimy, nejčastější jsou uvedeny v tab. 5. Mezi používaná cytostatika patří doxo-

rubicin, ifosfamid, dakarbazin, vinkristin, etoposid, epirubicin, daunorubicin, cyklofosfamid, metotrexát, aktinomycin D, mitoxantron, bleomycin, paclitaxel, vinorelbin. V poslední době se studuje efekt kombinované léčby gemcitabinem a docetaxelem [58]. Probíhají již první pokusy s biologickou léčbou a byla popsána úspěšná terapie angiosarkomu pomocí interleukinu 2. Velmi nadějně se jeví dle zveřejněných studií léčba sarkomů měkkých tkání trabectedinem (látko izolovaná z mořského pláštěnce *Ecteinascidia turbinata*), jež prodlužuje období bez nemoci a medián přežití [59]. Z dalších biologických preparátů jsou testovány anti-VEGF monoklonální protilátka bevacizumab, inhibitory tyrozinkinázy imatinib, sunitinib, pazopanib a sorafenib [60,61]. Nezřídka je ale rozsah onemocnění takový, že je možná již jen paliativní symptomatická léčba.

K prognostickým faktorům patří velikost tumoru, histologický typ, grading, klinické stadium sarkomu a rozsah operačního výkonu [2–4]. Dle různých literárních údajů je medián přežití 48 měsíců a pětileté přežití se pohybuje mezi 38 a 48% [2,3,56,62]. Problémem jsou ale malé počty případů publikované v jednotlivých pracích. Obecně lze říci, že primární plicní sarkomy mají ve velké části případů agresivní průběh a jejich léčba je svízelná a ne příliš úspěšná. Nádory často recidivují a prognóza bývá nejistá [63].

Na našem pracovišti jsme během posledních let diagnostikovali a dále sledujeme a léčíme několik pacientů s různými typy primárních plicních sarkomů. V obrazové dokumentaci uvádíme skiangramy hrudníku, skeny CT vyšetření hrudníku a skeny celotělového PET vyšetření pacientů s epitelioidním hemangioendoteliomem (obr. 1,2,3), synoviálním sarkomem (obr. 4,5,6) a špatně diferencovaným sarkomem (obr. 7,8,9).

Literatura

- Zatloukal P, Petruželka L. Karcinoid plic. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2001.
- Régnard JF, Icard P, Guibert L et al. Prognostic Factors and Results After Surgical Treatment of Primary Sarcomas of the Lung. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 227–231.
- Porte HL, Metois DG, Leroy X et al. Surgical treatment of primary sarcoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 136–142.
- Shidham VB. Benign and Malignant Soft Tissue Tumors. Available from <http://www.emedicine.com/ortho/ped/TOPIC377.HTM>. [updated 2006].

- Gladish GW, Sabloff BM, Munden RF et al. Primary Thoracic Sarcomas. *Radiographics* 2002; 22: 621–637.
- Krygiel G, Amado A, Salisbury S et al. Primary lung liposarcoma. *Lung Cancer* 1997; 17: 271–275.
- Said M, Migaw H, Hafsa C et al. Imaging features of primary pulmonary liposarcoma. *Australasian Radiology* 2003; 47: 313–317.
- Sin HL, Shim JJ, Shin JS et al. Primary Endobronchial Leiomyosarcoma. *Respiration* 2001; 68: 99–102.
- Dong-Shang L, Ko-Huang L, Jang-Ming S et al. Primary Bronchopulmonary Leiomyosarcoma of the Left Main Bronchus in a Child Presenting With Wheezing and Atelectasis of the Left Lung. *Pediatric Pulmonology* 2002; 33: 318–321.
- Wyatt JM, Matsubara O. Update in pulmonary vascular diseases. *Pathology International* 2004; 54: 469–489.
- Yekele E, Dursun M, Yildirim A et al. Diffuse pulmonary lymphangiomas: imaging findings. *Diagn Intervent Radiology* 2005; 11: 31–34.
- Ozcan C, Celik A, Ural Z et al. Primary Pulmonary Rhabdomyosarcoma Arising Within Cystic Adenomatoid Malformation: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatric Surg* 2001; 36: 1062–1065.
- Conquest HF, Thornton JL, Massie JR et al. Primary Pulmonary Rhabdomyosarcoma. *Ann Surg* 1965; 161: 688–692.
- Shan ND, Diwanji SR. Primary chondrosarcoma of the lung with cutaneous and skeletal metastase. *Singapore Med* 2007; 48: 196–199.
- Watanabe A, Ito M, Nomura F. Primary Chondrosarcoma of the Lung – A Case Report with Immunohistochemical Study. *Jpn J Med* 1990; 29: 616–619.
- Yamazaki K, Okabayashi K, Hamatake D et al. Primary Osteosarcoma of the Lung: A Case Report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 12: 126–128.
- Kadowaki T, Hamada H, Yokoyama A. Two Cases of Primary Pulmonary Osteosarcoma. *Internal Medicine* 2005; 44: 632–637.
- Sagawa M, Ueda Y, Matsubara F et al. Intrapulmonary Solitary Fibrous Tumor Diagnosed by Immunohistochemical and Genetic Approaches: Report of a Case. *Surg Today* 2007; 37: 423–425.
- Kanamori Y, Hashizume K, Sugiyama M et al. Intrapulmonary Solitary Fibrous Tumor in an Eight-Year-Old Male. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 261–264.
- Sakurai H, Hasegawa T, Watanabe S et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *Eur J Card Thorac Surg* 2004; 25: 155–159.
- Melloni G, Carretta A, Ciriaco P et al. Inflammatory Pseudotumor of the Lung in Adults. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 426–432.
- Findik S, Erkan ML, Kandemir B. A Case report: Primary Malignant Fibrous Histiocytoma of the Lung. *Turkish Respiratory Journal* 2001; 2: 44–46.
- Maeda J, Ohta M, Inoue M et al. Surgical Intervention for Malignant Fibrous Histiocytoma of the Lung: Report of a Case. *Surg Today* 2007; 37: 316–319.
- Myung SS, Kang-Jey H. Primary Hemangiopericytoma of Lung: Radiography and Pathology. *AJR* 1979; 133: 1077–1083.
- Marec-Bérard P. Malignant Hemangiopericytoma. Available from <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-HCP.pdf>.
- Kim L, Yoon YH, Choi SJ et al. Hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes arising in the lung: Report of a case with FUS-CREB3L2 fusion transcripts. *Pathology International* 2007; 5: 153–157.
- Bejarano PA, Padhya TA, Smith R et al. Hyalinizing Spindle Cell Tumor With Giant Rosettes – A Soft Tissue Tumor With Mesenchymal and Neuroendocrine Features. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1179–1184.
- Logrono R, Filipowicz EA, Eyzaguirre EJ et al. Diagnosis of primary fibrosarcoma of the lung by fine-needle aspiration and core biopsy: A case report

and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 731–735.

- Savas C, Candir O, Ozguner F. Acute Respiratory Distress Due to Fibrosarcoma of the Carina in a Child. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 355–357.
- McGinnis M, Jacobs G, el-Naggar A et al. Congenital peribronchial myofibroblastic tumor (so-called „congenital leiomyosarcoma“). A distinct neonatal lung lesion associated with nonimmune hydrops fetalis. *Mod Pathol* 1993; 6: 487–492.
- Horikoshi T, Kikuchi A, Matsumoto Y et al. Fetal hydrops associated with congenital pulmonary myofibroblastic tumor. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 552–555.
- Aboulaia DM. The Epidemiologic, Pathologic and Clinical Features of AIDS-Associated Pulmonary Kaposi's Sarcoma. *Chest* 2000; 117: 1128–1145.
- Snopková S, Chalupa P. Postžení plic u infekce HIV/AIDS. In: Ševčík P, Skříčková J, Šrámek V et al. Záněty plic v intenzivní medicíně. 1. vyd. Praha: Galén 2004.
- Jakubec P, Jakubcová T, Hutyravá B et al. Epitelioidní hemangioendoteliom. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2007; 4: 7–14.
- Atasoy C, Fitoz S, Yigit H et al. Radiographic, CT, and MRI findings in primary pulmonary angiosarcoma. *J Clin Imaging* 2001; 25: 337–340.
- Kojima K, Okamoto I, Ushijima S et al. Successful Treatment of Primary Pulmonary Angiosarcoma. *Chest* 2003; 124: 2397–2400.
- Colby TV, Koss MN, Travis WD. Tumors of the Lower Respiratory Tract (Atlas of Tumor Pathology, series 3, fasc. 13). Washington: Armed Forces Institute of Pathology 1995.
- Matoo A, Fedullo PF, Kapelanski D et al. Pulmonary Artery Sarcoma. A Case Report of Surgical Cure and 5-Year Follow-up. *Chest* 2002; 122: 745–747.
- Bhatia K, Ellis S. Unusual lung tumours: an illustrated review of CT features suggestive of this diagnosis. *Cancer Imaging* 2006; 6: 72–82.
- Uchida A, Tabata M, Kiura K et al. Successful Treatment of Pulmonary Artery Sarcoma by a Two-drug Combination Chemotherapy Consisting of Ifosfamide and Epirubicin. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 417–419.
- Majer I, Haruštiak S, Janik P et al. Glomus trachee jako neobvyklý případ dýchavice. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2007; 4: 4–6.
- Hishida T, Hasegawa T, Asamura H et al. Malignant glomus tumor of the lung. *Pathol Int* 2003; 53: 632–636.
- Chao BH. Intrathoracic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor in Neurofibromatosis 1. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2216–2218.
- Tashiro T, Kawakita C, Takai C. Primary pulmonary malignant peripheral nerve sheath tumor: a case report. *Acta Cytol* 2007; 51: 820–824.
- Hill DA, Sadeghi S, Schultz MZ et al. Pleuropulmonary Blastoma in an Adult. *Cancer* 1999; 85: 2368–2374.
- Abdelmohsen MH, Amr RS, Shereif LB. Pleuropulmonary blastoma. Available from http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_thoracic_and_cardiovascular_surgery.html. Version 6 [2004]. ISSN 1524–0724.
- Niva H, Masuda S, Kobayashi C et al. Pulmonary synovial sarcoma with polypoid endobronchial growth: A case report, immunohistochemical and cytogenetic study. *Pathology International* 2004; 54: 611–615.
- Hosono T, Hironaka M, Kobayashi A et al. Primary Pulmonary Synovial Sarcoma Confirmed by Molecular Detection of SYT-SSX1 Fusion Gene Transcripts: a Case Report and Review of the Literature. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 274–279.
- Yoon YL, Do HK, Ji HL et al. Primary Pulmonary Ewing's Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor in a 67-year-old Man. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 59–63.
- Wang Z, Xiao W, Zheng S. Desmoplastic small round cell tumor of the lung: case report. *Chin Med J* 2007; 120: 2327–2328.

51. Stuart-Buttle CE, Smart CJ, Pritchard S. et al. Desmoplastic small round cell tumour: a review of literature and treatment options. *Surg Oncol* 2008; 17: 107–112.
52. Jiang M, Anderson T, Nwogu C. et al. Pulmonary malignant granular cell tumor. *World J Surg Oncol* 2003; 1: 22–26.
53. Nakajima J, Morota T, Matsumoto J. et al. Pulmonary Intimal Sarcoma Treated by a Left Pneumonectomy with Pulmonary Arterioplasty Under Cardiopulmonary Bypass: Report of a Case *Surg Today* 2007; 37: 496–499.
54. Deslée G, Guillou PJ, Baehrel B. et al. Malignant mesenchymoma of the pleura. *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2: 376–378.
55. Adachi T, Oda Y, Sakamoto A. Prognostic factors in the so-called malignant mesenchymoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis. *Oncol Rep* 2003; 10: 803–811.
56. Mastroianni BE, Falchero L, Chalabreysse L. et al. Primary sarcomas of the lung. A clinicopathologic study of 12 cases. *Lung Cancer* 2002; 38: 283–289.
57. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Kapitola 22: Zhoubné nádory měkkých tkání. In: *Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění*. 6. vyd. Brno: 2008. Dostupné z http://www.linkos.cz/info_praxe/standardy_html.php?t=26.
58. Maki RG, Wathen JK, Patel SR. et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 /corrected/. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755–2763.
59. Le Cesne A, Domont J, Cioffi A. The new era of trabectedin in soft tissue sarcomas. *EJHP Practice* 2008; 14: 72–75.
60. Schoffski P, Dumez H, Wolter P. et al. Clinical impact of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced/metastatic soft tissue sarcoma. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1609–1618.
61. Ray-Coquard I, Blay JY. Adult soft tissue sarcomas. *EJHP Practice* 2008; 14: 68–70.
62. Petrov DB, Vlasov VI, Kalaydjiev GT. et al. Primary pulmonary sarcomas and carcinosarcomas – postoperative results and comparative survival analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 461–466.
63. Zatloukal P. Nádory plic. In: Zatloukal P, Fiala P, Votruba J. et al. *Vnitřní lékařství, díl IIIa Pneumologie*. 1. vyd. Praha: Galén 2001.
64. Travis WD, Colby TV, Corrin B. et al. In Collaboration with Sobin LH and Pathologists from 14 Countries. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag 1999.
65. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. (eds). World Health Organization: Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press 2002.
66. Kotilingam D, Lev DC, Lazar AJ. et al. Staging Soft Tissue Sarcoma: Evolution and Change. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(5): 282–291.
67. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. et al. (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997.
68. Greene FL, Page DL, Fleming ID. et al. (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer 2002.

Projekt IKARUS – zjištění incidence kostních příhod u karcinomu prsu: retrospektivní analýza nemocných dispenzarizovaných v onkologických centrech České a Slovenské republiky

IKARUS Project – Incidence of Bone Events in Breast Cancer: Retrospective Analysis of Patients in Oncological Centres in the Czech Republic and Slovakia

Fínek J.¹, Prausová J.², Čmejlová V.², Cwiertka K.³, Švébišová H.³, Vyzula R.⁴, Holánek M.⁴, Bodorová M.⁵, Slavíček L.⁶, Kubecová M.⁷, Loukotková L.⁷, Neumanová R.⁸, Lepeyová K.⁹, Lysý M.¹⁰, Šmejkal J.¹⁰, Soumarová R.¹¹, Ryšková J.¹¹, Kališová K.¹, Machanová J.¹², Bohušová M.¹³, Alakša V.¹⁴, Streško M.¹⁵, Šamanová T.¹, Kůta M.¹⁶, Vaňásek J.¹⁷, Vondráčková K.¹⁷, Vargovčíková M.¹⁸, Petera J.¹⁹, Pritzová E.²⁰, Bednařík O.²¹, Hlaváčová A.²¹, Jančoková I.²², Szeghőová O.²³, Dammak A.²⁴, Lešková J.²⁵, Chroust K.²⁶, Dušek L.²⁶

¹ Radioterapeutické a onkologické oddělení, FN Plzeň

² Radioterapeuticko-onkologické oddělení, FN Praha-Motol

³ Onkologická klinika, FN Olomouc

⁴ Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

⁵ Onkologicko-radioterapeutické oddělení, Ústředná vojenská nemocnice SNP Ružomberok

⁶ Oddělení radiační onkologie, Nemocnice Jihlava, p. o.

⁷ Radioterapeutická a onkologická klinika, FN Královské Vinohrady v Praze

⁸ Oddělení radiační onkologie, FN Brno

⁹ Oddelenie klinickej onkológie, Nemocnica Topolčany, n. o.

¹⁰ Radioterapeutické oddělení – Radiační onkologie, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

¹¹ Onkologické centrum, J. G. Mendela Nový Jičín

¹² LC-ONCOMED, s. r. o.

¹³ Onkologická ambulance, NsP Žilina

¹⁴ AVIMED, s.r.o.

¹⁵ Radioterapia a klinická onkológia, FN Nitra

¹⁶ Oddělení radiační a klinické onkologie, Nemocnice Chomutov, p. o.

¹⁷ Oddělení radiační onkologie, Krajská nemocnice Pardubice

¹⁸ Východoslovenský onkologický ústav, a. s.

¹⁹ Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

²⁰ Onkologické oddelenie, FN sP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

²¹ Oddělení klinické a radiační onkologie, FN U sv. Anny v Brně

²² Onkologická ambulance, NsP Prievidza so sídlom v Bojniciach

²³ Onkologické oddelenie FORLIFE, n. o. – Všeobecná nemocnica Šal'a

²⁴ Onkologická klinika, FN Trnava

²⁵ Oddelenie klinickej onkológie, FN sP J. A. Reimana Prešov

²⁶ Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita Brno

Projekt IKARUS byl podporován společností Novartis, s. r. o.

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

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

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

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



doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
Onkologické a radioterapeutické oddělení
FN Plzeň

Dr. E. Beneše 13
305 99 Plzeň-Bory
e-mail: finek@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 6. 2008

Přijato/Accepted: 23. 3. 2009

Souhrn

Východiska: Kostní příhody dnes představují z hlediska frekvence výskytu i celkového vlivu na kvalitu života pacientek s karcinomem prsu závažný zdravotní problém. V řadě provedených klinických studií byl prokázán pozitivní vliv bisfosfonátů na snížení rizika vzniku kostních příhod, a bisfosfonáty se tedy ukázaly jako účinné v prevenci vzniku kostních příhod. Primárním cílem projektu bylo zjištění incidence kostních příhod u pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených v České a Slovenské republice. **Soubor:** Retrospektivní, multicentrická, neintervenční, epidemiologická a explorativní studie s cílem zjištění incidence kostních příhod v definované skupině pacientek a popis zvyklostí prevence a léčby kostních příhod v letech 2000–2005. Zařazeny byly pacientky s pokročilým karcinomem prsu, u kterých bylo metastatické postižení skeletu diagnostikováno v roce 2000. **Metody a výsledky:** Analýza celkového přežití a přežití do progresu onemocnění, analýza zvyklostí léčby kostních příhod a zvyklostí používání bisfosfonátů v prevenci kostních příhod u metastatického postižení skeletu v podmínkách běžné klinické praxe, analýza compliance pacientů při léčbě bisfosfonáty, analýza časového intervalu od vzniku kostní metastázy do objevení se kostních příhod a v neposlední řadě analýza přežívání pacientek ve vztahu ke kostním příhodám. **Závěry:** Tato práce ukázala na zvyklosti léčby bisfosfonáty od roku 2000 a zhodnotila přežívání nemocných s metastatickým karcinomem prsu.

Klíčová slova

karcinom prsu – kostní příhoda – bisfosfonát – přežití – retrospektivní analýza

Summary

Backgrounds: Bone incidents today represent, in terms of frequency and the overall effect on the quality of life of patients with breast cancer, a serious health problem. In a number of clinical studies bisphosphonates have been shown to have a positive impact on reducing the risk of bone events and therefore to be effective in the prevention of bone events. The primary objective of this project was to identify the incidence of bone events in patients with metastatic breast cancer treated in the Czech and Slovak Republics. **Subjects:** Retrospective, multi-centre, non-interventional, epidemiological and explorative studies to identify the incidence of bone events in the defined group of patients and a description of the practice of prevention and treatment of skeletal events in the years 2000–2005. Enrolled were patients with advanced metastatic breast cancer diagnosed in 2000. **Methods and Results:** Analysis of overall survival and survival to disease progression, analysis of patterns of treatment of bone events and the practice of the use of bisphosphonates in the prevention of bone events in metastatic skeleton affection in the normal conditions of clinical practice, analysis of patient compliance in the treatment with bisphosphonates, analysis of the time interval between the occurrence of bone metastases and the occurrence of bone events and, last but not least, survival analysis of patients in relation to bone events. **Conclusion:** This work has shown that the practice of treatment with bisphosphonates since 2000 and assessed the survival of patients with metastatic breast cancer.

Key words

breast cancer – bone event – bisphosphonate – survival – retrospective study

Úvod

Výskyt karcinomu prsu u žen

Karcinom prsu v 21. století představuje závažnou medicínskou i ekonomickou hrozbu, jeho incidence se stále zvyšuje, a to především v hospodářsky vyspělých zemích. V zemích EU dnes onemocní karcinomem prsu každá desátá žena a v USA každá osmá. V roce 2004 bylo v České republice hlášeno 5 628 nemocných při incidenci 107,5/100 000 obyvatel a 1 998 nemocných zemřelo (mortalita 38,2/100 000 obyvatel) [1]. Přibližně u 30–40 % žen s karcinomem prsu nádor relabuje, u nemocných s generalizací onemocnění jsou v průběhu onemocnění v 90 % přítomny vzdálené kostní metastázy [2]. Karcinom prsu u žen představuje malignitu s nejvyšším počtem kostních komplikací ze všech solidních nádorů [3]. Generalizace karcinomu prsu obvykle znamená léčitelnou, ale nevy léčitelnou komplikaci. Medián přežití těchto nemocných se od zjištění meta-

statického kostního postižení pohybuje kolem dvou let [4].

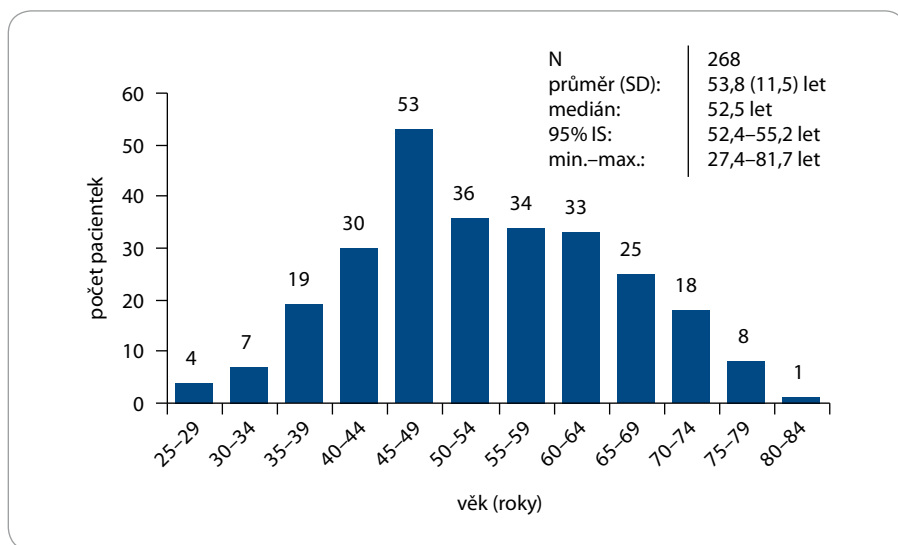
Léčba metastatického karcinomu prsu

Současná moderní systémová i lokální léčba dokáže převést metastazující karcinom prsu v chronicky léčitelné onemocnění a zajistit nemocným dlouhodobé přežívání. Dlouhodobé přežívání však musí být doplněno přijatelnou kvalitou života, neboť kostní postižení se výraznou měrou podílí na snížení kvality žití a kostní příhoda pak způsobuje imobilizaci nemocných. Kostní bolesti na podkladě metastatického kostního procesu trpí 50–90 % nemocných [5]. Bisfosfonáty představují účinnou prevenci kostních komplikací vznikajících na základě kostních metastáz. Váží se v kosti v místech aktivního kostního metabolismu, inhibují aktivitu osteoklastů a jejich přežívání, čímž redukuje resorpci kostí způsobenou osteoklasty. Jsou standardním léčebným postupem v prevenci kostních pří-

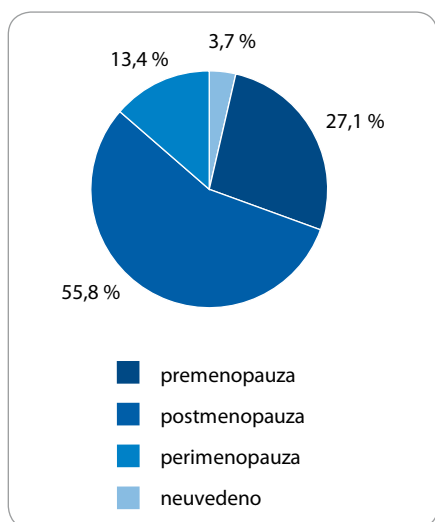
hod u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. Jedná se o analoga pyrofosfátů, kde je atom kyslíku nahrazen uhlíkem. Bisfosfonáty můžeme rozdělit na 2 skupiny: bezdusíkaté (v ČR je k dispozici klodronát) a dusíkaté sloučeniny (zoledronát, ibandronát, pamidronát), jak je uvedeno v tab. 1 [6]. Klinický benefit z podání bisfosfonátů byl prokázán řadou studií fáze III, které si daly za cíl sledovat četnost kostních příhod (pa-

Tab. 1. Ekvipotence bisfosfonátů vztažena k etidronátu, který není v ČR registrován.

Bisfosfonát	Relativní účinnost
etidronát	1
klodronát	10
pamidronát	100
ibandronát	1 000–10 000
zolendronát	> 10 000



Obr. 1. Věkové rozložení nemocných.



Obr. 2. Vztah nemocných k menopauze.

tologická fraktura, nutnost ozáření kosti, chirurgické řešení kostní lýzy, komprese míchy a hyperkalcemie) [7].

Cíl projektu IKARUS

Projekt IKARUS (Incidence Kostních příhod u nÁdoRŮ prsu) byl zaměřen na sledování incidence kostních příhod u pacientek s pokročilým nádorem prsu s metastatickým postižením skeletu v České a Slovenské republice. Jednalo se o multicentrický, neintervenci, epidemiologický a explorační typ studie s prospektivní a retrospektivní částí, který si dal za cíl zjistit četnost kostních příhod, jejich vliv na kvalitu života, délku života a způsob léčení kostních příhod u ne-

Tab. 2. Klinická stadia onemocnění.

Stadium	N	%
I	30	11,1
IIA	66	24,5
IIB	76	28,3
IIIA	21	7,8
IIIB	29	10,8
IIIC	3	1,1
IV	38	14,1
neznámé	1	0,4
neuveдено	5	1,9

mocných na onkologických pracovištích v České a Slovenské republice.

Po ukončení této retrospektivní části studie bylo zahájeno prospektivní sledování nemocných s kostním postižením a kostními příhodami.

Materiál a metody

Do retrospektivní části projektu byly zahrnuty pacientky s pokročilým karcinomem prsu, u kterých byly metastázy do skeletu diagnostikovány v roce 2000 tak, aby byla naplněna pětiletá minimální doba sledování. V rámci projektu byl sledován stav prevence a léčby kostních příhod, analýza dosahovaného celkového přežití a přežití do progresu onemocnění. Do sledování bylo celkem zařazeno 379 pacientek, z nichž 269 pacientek mělo relaps. Hodnocení bylo provedeno pouze na skupině těchto 269 relabovaných pacientek. U nemocných jsme mo-

Tab. 3. Pozitivita HER-2 receptoru.

HER	N	%
pozitivní	39	14,5
negativní	50	18,6
neuveдено	180	66,9

nitorovali následující parametry: datum stanovení diagnózy (operace), TNM klasifikaci, vztah nemocné k menopauze, pozitivitu steroidních receptorů v nádoru (ER, PgR), HER-2 pozitivitu, předchozí léčbu (adjuvantní chemoterapii, adjuvantní hormonální léčbu), přežití bez recidivy, čas do progresu (a její lokalizaci), čas do zjištění kostní metastázy, přítomnost hyperkalcemie při vzniku kostní metastázy (způsob její léčby), formu kostní příhody, způsob léčby kostní příhody (ozarování, operace, hormonální léčba, jiná medikace, bisfosfonáty nebo analgetická léčba).

Kostní příhoda byla definována v souladu s publikovanou literaturou [2] jako patologická zlomenina, kostní postižení, které vyžaduje radiologickou či chirurgickou léčbu, nádorem indukovanou hyperkalcemii nebo míšní kompresi.

Výsledky sledování

Celkem byla k 15. 5. 2007 statisticky vyhodnocena data od 269 relabovaných nemocných z České a Slovenské republiky. Sběr dat a metodika byly protokolárně definovány a zkušenosti s managementem sběru retrospektivních dat jsou popsány v připravované práci Chroust et al [8].

Věk nemocných

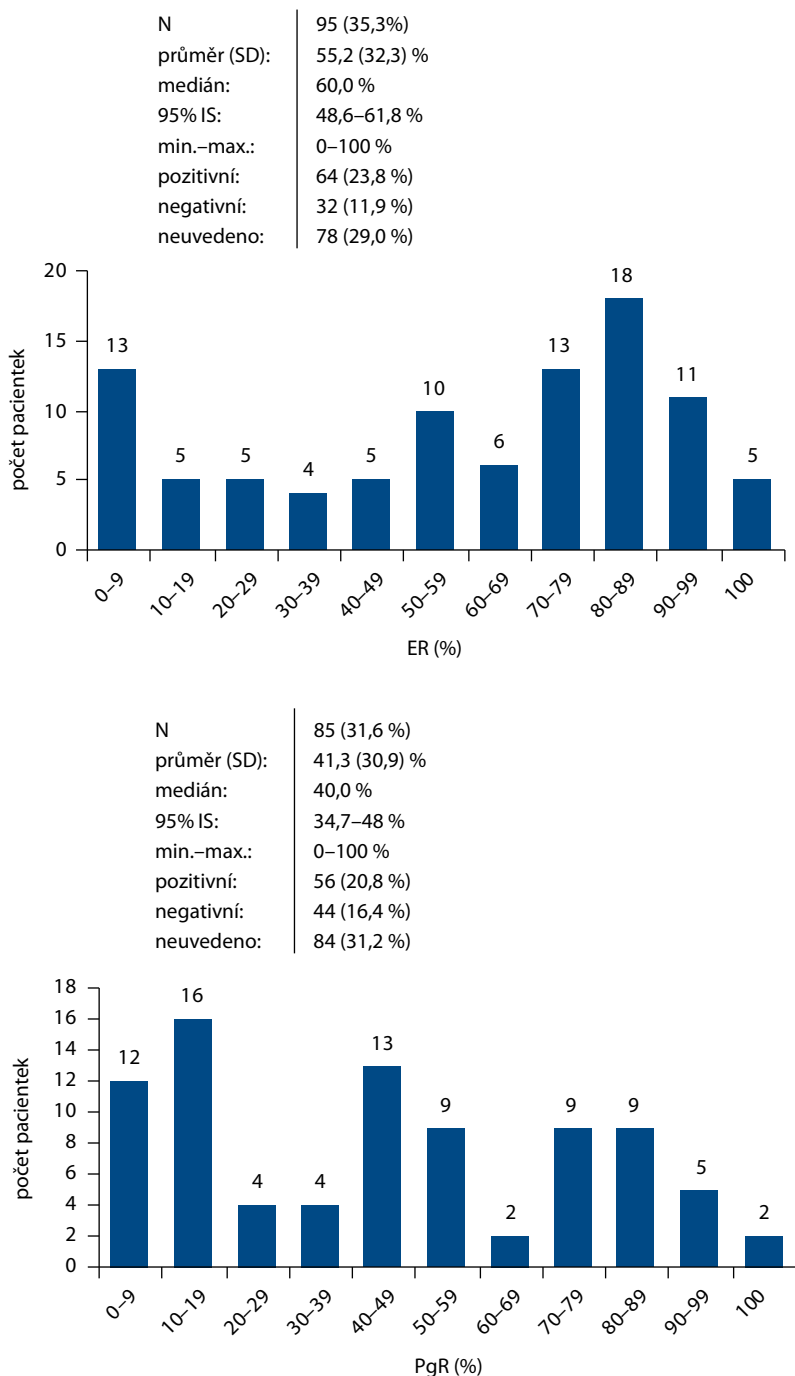
Průměrný věk 269 nemocných v době stanovení diagnózy karcinomu prsu byl 53,8 roku, medián 52,5 roku (obr. 1). Nejmladší nemocné bylo v čase diagnózy 27,4 let, nejstarší 81,7 let. U jedné pacientky nebylo možné věk stanovit vzhledem k chybějícímu datu diagnózy. 55,8% nemocných se nacházelo v období postmenopauzy (obr. 2).

TNM klasifikace a klinické stadium

Nejčastější TNM klasifikace v souboru 269 nemocných při diagnóze karcinomu

Tab. 4. Hormonální léčba časného karcinomu.

Hormonální léčba	N	%
adjuvantní léčba TMX	143	88,3
ablativní léčba	11	6,8
léčba inhibitory aromatázy	37	22,8
neuveдено	1	0,6


Obr. 3. Pozitivita steroidních receptorů ER a progesteronových receptorů Pgr.
 ER – estrogenní receptory, Pgr – parametr progesteronové receptory.

prsu byla T2N1M0 (25,7 % pacientek) a T2N0M0 (15,6 % pacientek). Podle jednotné TNM klasifikace byla určena klinická stadia. Nejčastěji zastoupeným klinickým stadiem bylo IIB (28,3 % pacientek). U jedné pacientky nebyly uvedeny potřebné údaje pro stanovení klinického stadia a pět pacientek nemělo vyplněno žádný záznam o TNM klasifikaci (tab. 2).

Steroidní receptory, Pgr a HER-2 receptor

95 pacientek (35,3 %) mělo uvedenou procentuální hodnotu parametru estrogenních receptorů (ER). Dalších 64 pacientek (23,8 %) mělo uvedeno ER pozitivní, 32 (11,9 %) ER negativní. Parametr progesteronové receptory (PgR) byl hodnocen spojitě u 85 pacientek (31,6 %), 56 (20,8 %) mělo PgR pozitivní, 44 negativní (16,4 %) (obr. 3). Celkem 39 (14,5 %) pacientek mělo HER-2 receptor pozitivní, 50 (18,6 %) pacientek negativní (tab. 3).

Základní údaje o léčbě

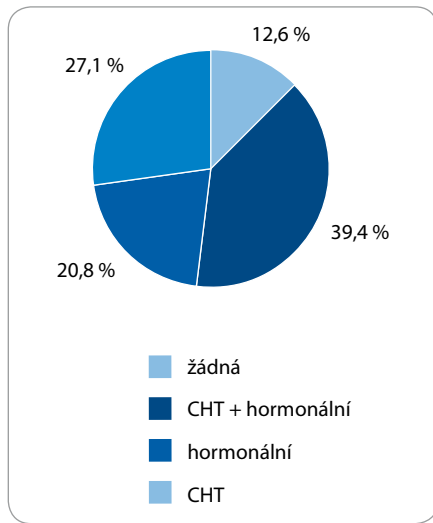
Chemoterapie byla v souboru 269 relabovaných nemocných použita pro léčbu časného karcinomu u 73 z nich (27,1 %). Žádnou léčbu časného karcinomu nemělo 34 pacientek (12,6 %). Hormonální léčbu časného karcinomu mělo 56 (20,8 %) pacientek a chemoterapii i hormonální léčbu mělo 106 (39,4 %) pacientek (obr. 4). Adjuvantní hormonální léčbu tamoxifenem podstoupilo 143 (88,3 %) pacientek, ablativní hormonální léčbu 11 (6,8 %) pacientek a adjuvantní hormonální léčbu inhibitory aromatázy 37 (22,8 %) pacientek (tab. 4).

Kostní metastázy

Celkem u 267 (99,3 %) pacientek se vyskytly kostní metastázy. Kostní metastázy se neobjevily pouze u dvou pacientek (0,7 %). U těchto pacientek však podle informací s velkou pravděpodobností existovaly mikrometastázy. U 228 (85,4 %) pacientek došlo k poškození axiálního skeletu kostními metastázami (tab. 5).

Hyperkalcemie

Celkem u 12 pacientek byla zjištěna hyperkalcemie, v 66,7 % případů byla zvládnuta konzervativně (obr. 5). Nutnost dialýzy nebyla u žádné pacientky, v 66,7 % případů však nebyl tento údaj vyplněn.



Obr. 4. Základní údaje o léčbě.

Léčba kostních příhod

Bisfosfonáty byly použity k preventivní léčbě kostních příhod u 232 (86,2%) pacientek (obr. 6). Kostní příhody byly nejčastěji léčeny ozařováním (u 57,6% pacientek) a hormonální léčbou (u 48,3% pacientek).

Léčba bisfosfonáty

Mezi 232 pacientkami léčenými bisfosfonáty byl nejčastěji podáván klodronát (u 87,1% pacientek) (obr. 7). Průměrný čas od zjištění kostních metastáz do nasazení bisfosfonátů byl 137,8 dnů (4,5 měsíce), medián 14 dní (obr. 8). Nejkratší čas do nasazení bisfosfonátů byl méně než jeden den a nejdelší 3 294 dnů (9 let). Průměrný čas od nasazení bisfosfonátů

do zjištění kostní příhody byl 365 dnů, medián 91,5 dne. Nejkratší čas do vzniku kostní příhody byl méně než jeden den a nejdelší 1 982,5 dnů (5,4 let) (obr. 9). Důvod vysazení bisfosfonátů byl uveden u 42 pacientek. Nejčastějším důvodem vysazení bisfosfonátů u nemocných byla progresse (40,5%) a úmrtí (33,3%) (tab. 6). Nejužívanější konkomitantní analgetickou terapií byla u 232 nemocných léčených bisfosfonáty nesteroidní antirevmatika u 148 (63,8%) pacientek (tab. 7).

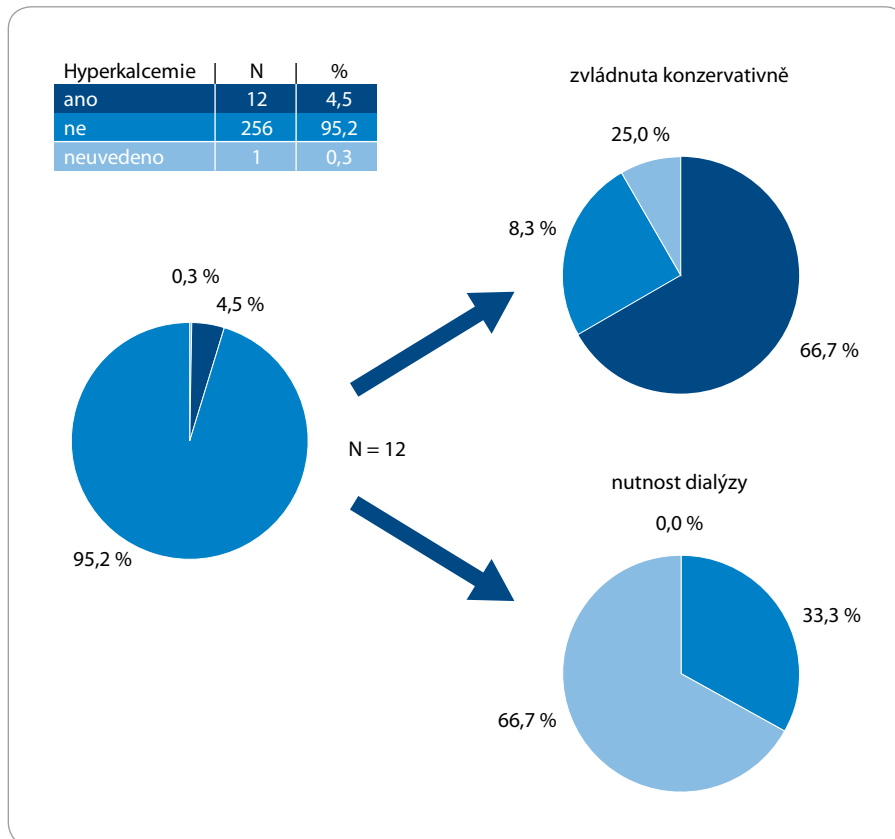
Přežití a úmrtí pacientek

Celkové přežití pacientek od výskytu kostních metastáz bylo hodnoceno jako doba od zjištění kostních metastáz do úmrtí nebo posledního kontaktu s pacientkou a úmrtí bylo kódováno jako událost. Analýza doby do zjištění kostních metastáz byla provedena od diagnózy do zjištění kostních metastáz a výskyt kostních metastáz byl kódován jako událost. Celkově bylo dosaženo mediánu přežití od zjištění kostních metastáz 57,1 měsíce (obr. 10) a medián doby od stanovení diagnózy do zjištění kostních metastáz byl 37,6 měsíce (obr. 11).

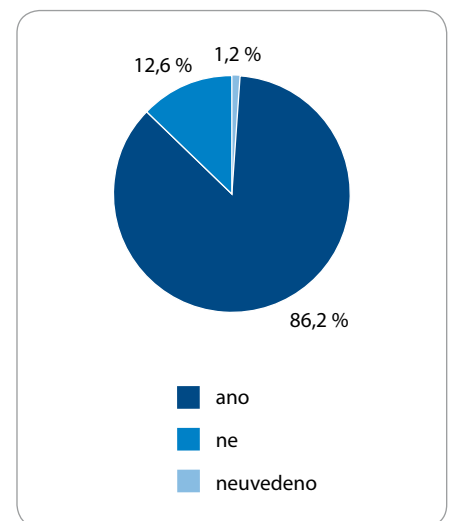
Celkem zemřelo 133 (49,4%) pacientek (tab. 8). Průměrný věk v době úmrtí byl 60,8 let (medián 60,6 let) (obr. 12). Pomocí Kaplan-Meierovy křivky bylo zakresleno celkové přežití pacientek od diagnózy metastatického postižení. Medián přežití nemocných od stanovení diagnózy do úmrtí byl 120,5 měsíců. Smrt pacientky byla kódována jako událost (obr. 13).

Tab. 5. Výskyt kostních metastáz a postižení axiálního skeletu.

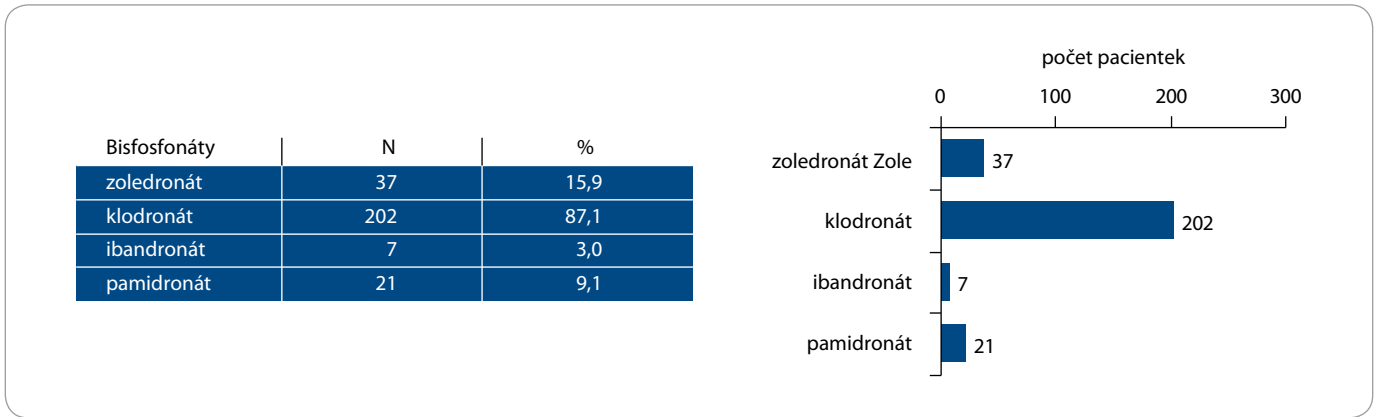
Metastázy axiálního skeletu	N	%
ano	228	85,4
ne	14	5,2
nelze zařadit	19	7,1
neuváděno	6	2,3



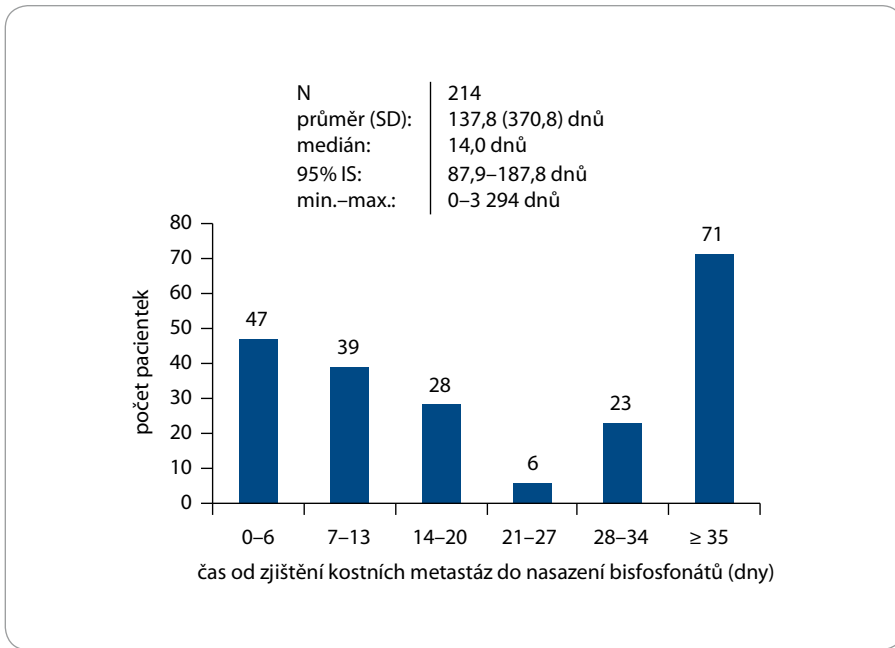
Obr. 5. Hyperkalcemie.



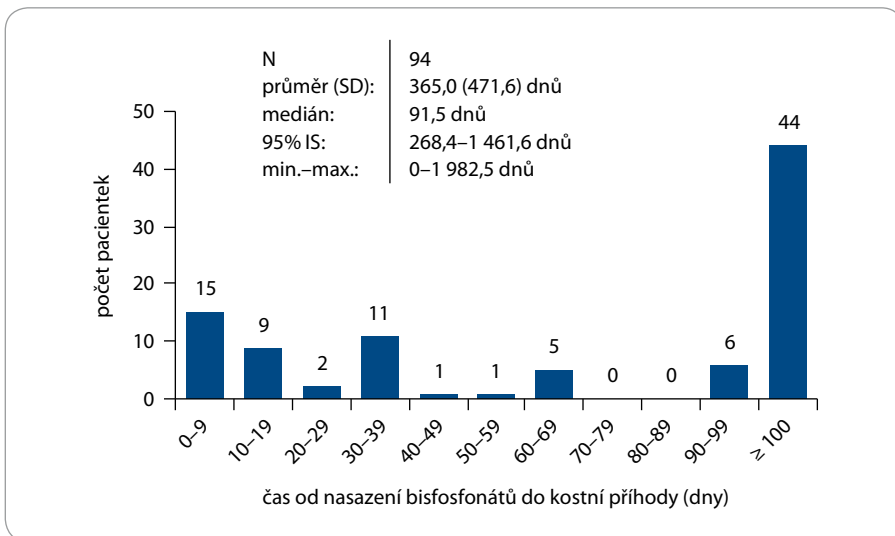
Obr. 6. Léčba kostních příhod.



Obr. 7. Podání bisfosfonátů.



Obr. 8. Čas od zjištění kostních metastáz do nasazení bisfosfonátů.



Obr. 9. Čas od nasazení bisfosfonátů do vzniku kostní příhody.

Diskuze

Věkové rozložení 269 nemocných s metastatickým karcinomem prsu i jejich vztah k menopauze odpovídalo rozdělení nově hlášených nemocných se zhoubným novotvarem prsu. Medián věku byl 52,5 roku, 55,8% nemocných se nacházelo v postmenopauze. Jednalo se o nemocné převážně s vyšším rizikem relapsu. Nejčastější klasifikace byla u 25,7% nemocných T2N1M0, T1N1M0 u 6,3% nemocných a klasifikace T2N0M0 byla u 15,6% nemocných. Ve stadiích I až IIB bylo diagnostikováno 63,9% nemocných. Pozitivita hormonálních receptorů odpovídala věkové struktuře nemocných, nízký stupeň vyšetření HER-2 positivity pak době prováděných vyšetření. Chemoterapii k léčbě časného karcinomu prodělalo 66,5% nemocných, hormonální léčbu 60,2% nemocných. Poměrně velké množství nemocných bylo hormonálně léčeno adjuvantně tamoxifenem, což odpovídalo době sběru dat o nemocných, diagnostikovaných do roku 2000 včetně. Dnes by mnohem větší počet nemocných byl léčen adjuvantně inhibitory aromatázy. Vzhledem k absenci dat o vyšetření steroidních receptorů u některých nemocných nelze potvrdit ani vyloučit, že byly léčeny adjuvantně hormonální léčbou i nemocné s negativními steroidními receptory. Sledování potvrdilo, že hyperkalcemie, jako akutní život ohrožující situace v onkologii, je vzácná. Nutno si však uvědomit, že pokud se objeví, velmi často nereaguje na konzervativní léčbu a je třeba intervenovat akutní dialýzou. V našem souboru se však taková nemocná nevykytovala.

Tab. 6. Důvod vysazení bisfosfonátů a konkomitantní analgetická léčba.

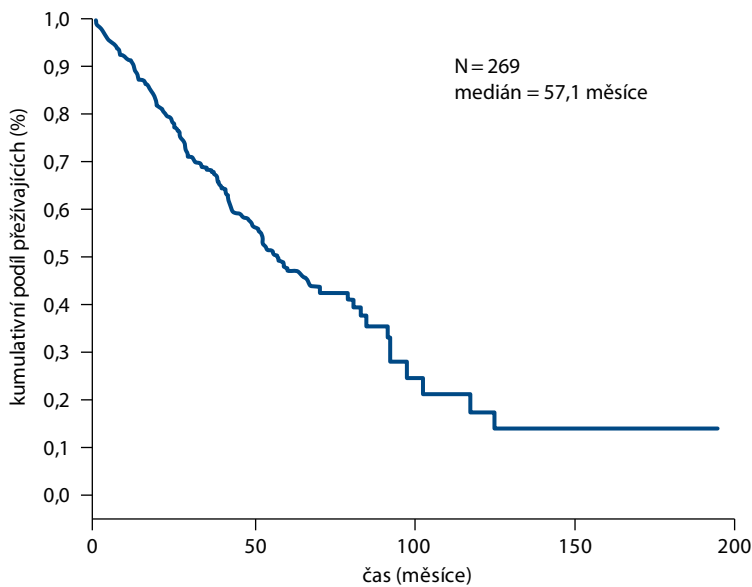
Důvod vysazení bisfosfonátů	N	%
progrese	17	40,5
exitus	14	33,3
stabilizace onemocnění	4	9,5
intolerance	2	4,8
regrese	1	2,4
jiný	4	9,5

V souboru bylo po zjištění kostní metastázy vysoké nasazení bisfosfonátů, aby bylo zabráněno kostní příhodě. Bisfosfonáty byly nasazený u 232 nemocných (86,2 % nemocných dostávalo nějaký bisfosfonát). Zastoupení jednotlivých bisfosfonátů opět zcela odpovídá době sběru dat. V naprosté většině, v 87,1 % případů, byl nasazen klodronát, jehož relativní účinnost se pohybuje na tisícině proti dusíkatým bisfosfonátům třetí generace, pak teprve zoledronát a další bisfosfonáty.

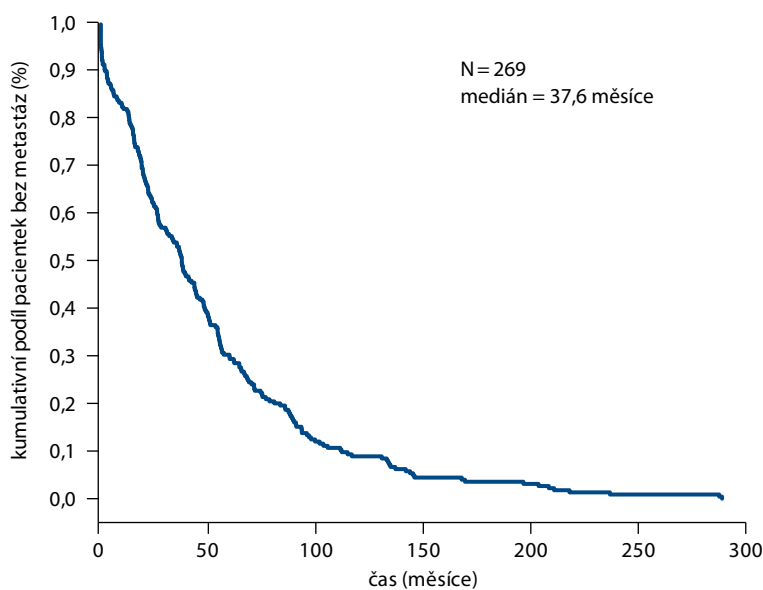
Bisfosfonáty byly indikovány k prevenci kostní příhody při zjištění kostních metastáz. Průměrný čas od zjištění kostních metastáz do nasazení bisfosfonátů byl 137,8 dne, což je číslo hrubě neodpovídající skutečnosti, ovlivněné nejdelší dobou do nasazení 3 294 dny. Mnohem větší výpovědní hodnotu má medián času od zjištění kostní metastázy, 14 dnů. Medián času do nasazení bisfosfonátů 14 dnů můžeme považovat za dostatečně krátký. Kdybychom však měli hodnotit tak oblíbený průměr, 137,8 dne je hrozivých. Z mediánu můžeme jasně určit, že pokud považujeme nasazení bisfosfonátů do 14 dnů za časovou intervenci, pak u celých 50% nemocných byly bisfosfonáty nasazený opožděně, o čemž vypovídá i grafické znázornění.

Medián času od nasazení bisfosfonátů do kostní příhody 91,5 dnů byl velmi krátký. Odpovídal pozdnímu nasazení bisfosfonátů v době, kdy kostní metastázy dosáhly již takové progrese, že nebylo možno nasazením léčby zvrátit nástup kostní příhody. Tato krátká doba byla také způsobena tím, že z celkového počtu 94 nemocných byly bisfosfonáty nasazený u 15 nemocných v čase 0–9 dní, tedy až v okamžiku vzniku kostní příhody. Naproti tomu 47 % nemocných se dočkalo kostní příhody později než 100 dnů od nasazení bisfosfonátů. Tuto skutečnost potvrzuje Mgr. Vokatá [9]. V jejím souboru ze dvou center pouze u 29% nemocných (Masarykův onkologický ústav) a 36 % nemocných (FN Hradec Králové) byly bisfosfonáty nasazený před vznikem zlomeniny.

Úmrtí a progrese tvořily 73,8% příčin vysazení preparátů. Z toho můžeme usuzovat, že obecně toxicita léčby byla mírná (malé procento odmítnutí) a ne-



Obr. 10. Přežívání nemocných s kostními metastázami.



Obr. 11. Čas do vniku kostních metastáz.

Tab. 7. Konkomitantní analgetická léčba.

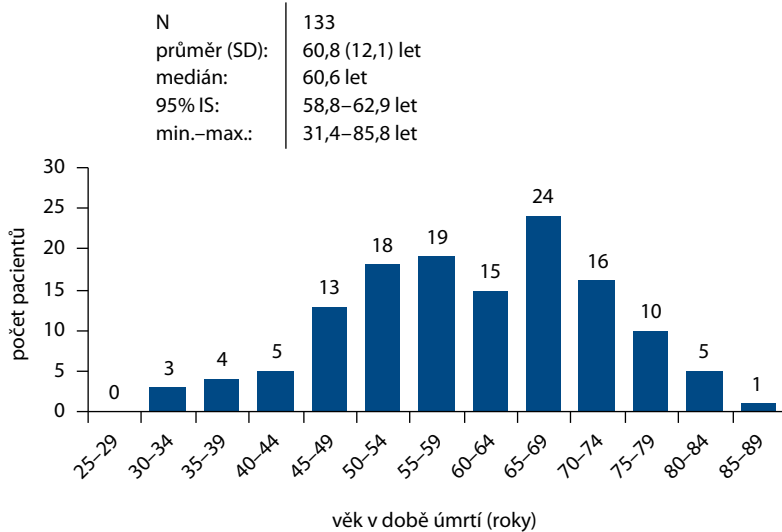
Konkomitantní analgetická léčba	N	%
žádná	19	8,2
anodyna	109	47,0
transdermální fentamyl	61	26,3
nesteroidní antirevmatika	148	63,8
jiné	18	7,8

Tab. 8. Úmrtí u 269 nemocných léčených bisfosfonáty.

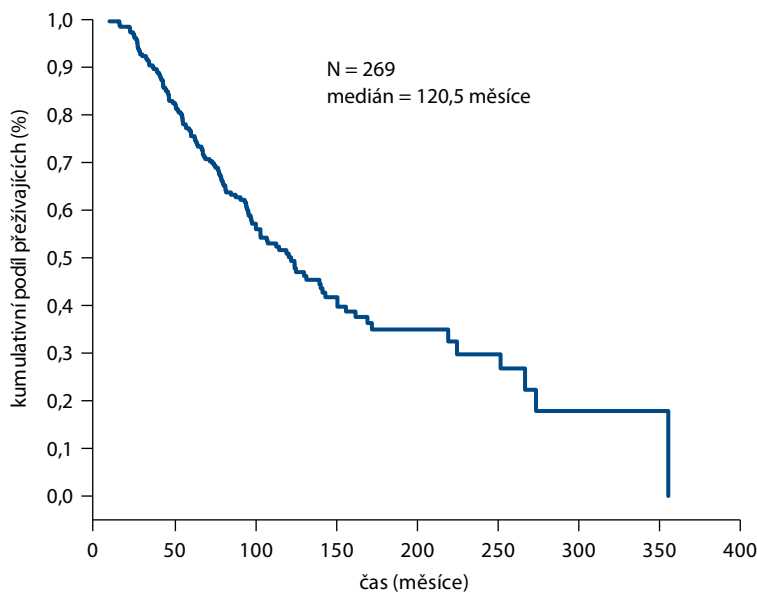
Úmrtí nemocných	N	%
ano	133	49,4
ne	136	50,6

kožto pozdní projev systémové generalizace karcinomu prsu.

Medián času od zjištění kostních metastáz do úmrtí 57,1 měsíce, tedy více než čtyři a půl roku, ukazuje na pokrok v léčbě metastatického kostního postižení. Srovnáme-li tato data s jedinými dosud publikovanými daty z podobného sledování (ze dvou center) v České republice [9], kde medián přežití pacientky do úmrtí představoval 16,4 měsíce, s ostatními publikovanými údaji [4], které hovoří o mediánu přežití řádově 24 měsíců, svědčí námi zjištěná data o více než dvojnásobném přežívání nemocných. Samozřejmě jsme si vědomi, že metastatické onemocnění prsu bývá často multiorgánové, o délce přežívání rozhoduje progresse v parenchymatózních orgánech, samotná kostní příhoda se na úmrtí podílí vzácně.



Obr. 12. Věk v době úmrtí.



Obr. 13. Přežití nemocných od stanovení diagnózy.

mocné byly léčeny dostatečně dlouho. Pouze 11,9% nemocných ukončilo léčbu na základě dosaženého efektu, tedy jasně

předčasně. Medián času 37,6 měsíce od stanovení diagnózy do vzniku kostních metastáz potvrdil kostní postižení ja-

Závěr

Tato retrospektivní studie, která sledovala stav péče o nemocné s kostními metastázami v České a Slovenské republice v roce 2000, prokázala:

- Kostní metastatický proces byl v souboru 269 relabujících pacientek častý, ale s relativně pozdním projevem generalizace karcinomu prsu.
- Bisfosfonáty jako kauzální léčba kostních metastáz byly nasazovány hojně (u 86,2% nemocných).
- U 50% nemocných byly nasazeny pozdě, mnohdy až v okamžiku vzniku kostní příhody.

Pokud položíme rovnítko mezi kostní příhodu a imobilitu nemocných, je patrné, že řada nemocných sice profitovala z analgetického efektu bisfosfonátů, ovšem celková kvalita jejich života byla nízká vzhledem k pozdnímu nasazení bisfosfonátů v době kostní příhody. Krucíální úloha bisfosfonátů tkví v zabránění kostní příhody, nikoliv až v jejím léčení. Imobilní nemocný není na zá-

kladě příhody svým výkonnostním stavem WHO 3 není ani k systémové cytotoxické léčbě indikován, což zkracuje jeho život. Nakonec umírá většinou na komplikace z imobility (dekubitus, terminální pneumonie, sepse). Z hlediska farmakoekonomického i terapeutického je třeba nasadit bisfosfonáty co nejdříve po zjištění metastatického kostního procesu. Tyto návody najdeme na webu v NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a ASCO (American Society of Clinical Oncology) doporučeních. Proto by bylo velmi prospěšné, kdyby Zásady cytostatické léčby onkologických onemoc-

nění, každoročně vydávané Českou onkologickou společností, obsahovaly i doporučení léčby bisfosfonáty kostních metastáz a prevence kostních příhod.

Literatura

1. ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky), Česká republika.
2. Coleman ER. Bisphosphonates in breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 687–695.
3. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow up of two randomized, placebo controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082–1090.
4. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165–176.

5. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR et al. MF 4265 Study Group. Improved quality of life after long – term treatment with bisphosphonate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1704–1712.

6. Pour L, Hájek R, Adam Z. Výběr bisfosfonátu k léčbě maligního postižení u pacientů s prokázanou malignitou. *Klin Onkol* 2005; 18: 172–177.

7. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 30–34.

8. Chroust K, Fínek J, Zemánek P et al. Zkušenosti s managementem dat retrospektivního klinického projektu v podmínkách české a slovenské onkologie (projekt IKARUS). V tisku.

9. Vokatá V, Odrážka K, Kuběna A et al. Retrospektivní analýza klinické praxe léčby metastatického postižení skeletu pacientek s karcinomem prsu dispenzarizovaných ve dvou centrech ČR. *Klin Farmakol Farm* 2006; 3: 129–134.



XVI. Jihočeské onkologické dny

22.–24. 10. 2009 se v Českém Krumlově budou konat XVI. Jihočeské onkologické dny.

Letošním tématem bude

DIAGNOSTIKA A LÉČBA NÁDORŮ PLIC A PLEURY

Záštitu nad konáním kongresu převzaly SROBF a Česká onkologická společnost.

Akce bude certifikována Českou lékařskou komorou.

Předpokládáme již tradičně hojnou účast lékařů z řad onkologů, pneumologů a radioterapeutů.

Odborné přednášky budou probíhat v Zámecké jízdárně 23.–24. 10. 2009.

22. 10. 2009 odpoledne a večer budou vyhrazeny doprovodným sympoziím.

Příprava odborného programu: MUDr. Václav Janovský - primář onkologického oddělení, janovsky@nemcb.cz

Organizace a informace: PhDr. Marie Šotolová - vedoucí informačního oddělení, pr@nemcb.cz,
tel.: 387 872 015, 723 847 004

Zkušenosti s managementem dat retrospektivního klinického projektu v podmínkách české a slovenské onkologie (projekt IKARUS)

Experience in Data Management of the Clinical Retrospective Project in Czech and Slovak Oncology Centres (IKARUS Project)

Chroust K.¹, Fínek J.², Zemánek P.¹, Brabec P.¹, Dušek L.¹

¹ Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, Brno, CEBO: Center for Evidence-Based Oncology, IBA MU, Brno

² Onkologické a radioterapeutické oddělení FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Retrospektivní část projektu IKARUS (Incidence Kostních příhod u nÁdoRŮ prSu) byla zaměřena na sledování incidence kostních příhod u pacientek s nádorem prsu s metastatickým postižením skeletu. Cílem bylo popsat zkušenosti získané s managementem sběru dat v podmínkách České republiky a Slovenské republiky. **Soubor a metody:** Retrospektivní sběr dat v rámci multicentrické, neintervenční, epidemiologické a explorační studie. Do projektu byly zahrnuty pacientky diagnostikované od roku 2000 tak, aby byla naplněna pětiletá doba sledování, a byla tedy popsána léčba onemocnění odpovídající tehdejší době. **Výsledky:** V iniciační fázi retrospektivní části bylo osloveno všech 18 komplexních onkologických center v České republice (viz též www.linkos.cz) a 18 vybraných onkologických pracovišť na Slovensku. Ke spolupráci přistoupilo celkem 13 center v Česku a 12 na Slovensku. Původní záměr, odpovídající plánu studie, získat retrospektivní informace o 650 pacientkách nebyl naplněn. V centrech bylo zpracováno celkem 379 záznamových listů (CRF), 254 z Česka a 125 ze Slovenska. Efektivita sběru retrospektivních dat v podmínkách české a slovenské onkologie odpovídala možnostem přístupu k údajům o dříve diagnostikovaných a léčených pacientkách. K vyhledávání retrospektivních údajů nemohli lékaři ve většině center využít podporu existujících nemocničních informačních systémů. Z těchto důvodů byla také odhadnuta finanční náročnost retrospektivního sběru dat, která se ukázala jako poměrně vysoká. **Závěry:** Závažným metodickým závěrem je, že pokud nedojde k systémové změně funkčnosti nemocničních informačních systémů a nebude zavedena standardizovaná elektronická dokumentace, bude v našich podmínkách retrospektivní sběr klinických dat spojen s vysokými náklady a s relativně nízkou výtěžností.

Klíčová slova

karcinom prsu – retrospektivní studie – finanční náklady – lékařská dokumentace

Tato práce vznikla za podpory firmy Novartis, s.r.o., se sídlem v Praze.

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

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

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

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



RNDr. Ing. Karel Chroust, Ph.D.
Institut biostatistiky a analýz
LF MU Brno
Kamenice 126
625 00 Brno
e-mail: chroust@iba.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 6. 2008
Přijato/Accepted: 23. 3. 2009

Summary

Backgrounds: The retrospective part of the IKARUS Project (Incidence of Skeletal Related Events in Breast Cancer) was focused on monitoring the incidence of skeletal related events in patients with metastatic breast cancer treated in the Czech and Slovak Republics. The aim was to describe the experience with data collection management in the conditions of the Czech and Slovak Republics. **Subjects and Methods:** Retrospective collection of data in multi-centre, non-interventional, epidemiological and explorative studies. Female patients diagnosed since 2000 were involved in the project in order to respect the five-year period of monitoring and to describe the treatment of the period. **Results:** During the initiation phase of the retrospective study each of the 18 Complex Cancer Centres in the Czech Republic (see www.linkos.cz) and 18 chosen oncology centres in the Slovak Republic were addressed. In the end, data were collected from 13 oncology centres in the Czech Republic and 12 oncology centres in the Slovak Republic. The initial plan to enrol 650 patients was not completed; data on 254 patients from the Czech Republic and 125 patients from the Slovak Republic were finally analysed. The effectiveness of retrospective data collection in the conditions of Czech and Slovak oncology corresponded with the possibilities of access to data of formerly diagnosed and treated patients. In searching for retrospective data the present hospital information systems could not be used in most oncology centres. Therefore, the cost of retrospective data collection was estimated and was shown to be relatively high. **Conclusion:** The binding methodical conclusion is that unless a systemic change is made in the functionality of hospital information systems and standardised electronic documentation is introduced, the retrospective collection of clinical data in our conditions will be associated with high costs and a relatively low recovery factor.

Key words

breast cancer – retrospective study – costs and cost analysis – medical records

Úvod

Retrospektivní část výzkumného projektu IKARUS byla zaměřena na sběr dat umožňující popis základních charakteristik velice závažného zdravotního problému, kterým je výskyt kostních příhod u metastatického onemocnění žen s karcinomem prsu. Součástí bylo také popsání celkového vlivu onemocnění na kvalitu života pacientek a na dosahované přežití. V každém centru zapojeném do projektu byl plánován retrospektivní náběr 25 konsekutivně diagnostikovaných pacientek s metastatickým karcinomem prsu léčených od počátku roku 2000. Tento způsob sběru dat je v praxi stále nedoceneným protipólem randomizovaných klinických studií, které jsou převážně úzce léčebně zaměřeny a jejichž vstupní kritéria často vedou ke klinicky ne zcela reprezentativnímu vzorku pacientů. Retrospektivní registrace reprezentativních klinických dat vede k optimalizaci diagnostických a léčebných postupů a posiluje zpětnou vazbu lékařů k výsledkům péče. Mezinárodní zdroje referují, že pouze 5–10 % dospělých onkologických pacientů je zapojeno do publikovaných klinických studií, a výsledky jsou tedy populačně nerepresentativní [1,2,4]. Nadto je známou skutečností, že k oficiální publikaci se snáze propracují studie s pozitivním výsledkem, zatímco statisticky nevýznamné nebo problematické výsledky mají menší šanci, že budou zveřejněny [3]. Populační data, jakkoli he-

terogenní a problematická, můžeme tedy považovat i za cenný nástroj korekce informační strategie diktované klinickými studiemi.

Materiál a metody

Management sběru dat probíhal prostřednictvím tištěné formy záznamových listů (Case Report Form – CRF) po zaškolení datových manažerů přímo v centrech. Při zahájení projektu se předpokládalo, že budou zpracovány informace o celkem 650 léčených pacientkách v Česku a na Slovensku v uvedeném období. V rámci projektu bylo osloveno 36 komplexních onkologických center v České republice a vybraných onkologických pracovišť na Slovensku. K vyhledání dnes již až 7 let starých informací sloužily dostupné informační nemocniční systémy, často v kombinaci a nebo samostatně, se záznamy z oddělení radioterapie a rovněž záznamy sester. Použity byly také záznamy v běžně vedených původních, rukou psaných sesterských dokumentacích, v dokumentaci o příchodu pacientek do nemocničního zařízení a v neposlední řadě byla použita původní zdrojová dokumentace, mnohdy již uložená v archivech. Zajímavé a poučné pro další retrospektivní projekty bylo sledování finanční náročnosti sběru dat v projektu IKARUS. Na základě známých nákladů tohoto projektu, dosaženého počtu vyplněných CRF a celkového počtu vyplněných údajů bylo

možné odhadnout přibližnou cenu sběru dat a z ní vykalkulovat odhad ceny pořízení jednotlivých záznamů. CRF registru je součástí přílohy.

Výsledky

Iniciace retrospektivní části projektu IKARUS proběhla ve všech 18 komplexních onkologických centrech v České republice a na 18 vybraných pracovištích na Slovensku. Celkem 72,2 % center v Česku přistoupilo ke spolupráci, na Slovensku se do projektu zapojilo 66,7 % oslovených center.

Původním protokolárním záměrem bylo získat retrospektivní informace o 650 pacientkách. Celkem bylo shromážděno z Česka a Slovenska 379 záznamových listů pacientek. 27 CRF (7,1 %) bylo vyřazeno pro případy nesplnění vstupních kritérií daných protokolem, v jednom případě byl diagnostikován muž. U 269 pacientek (71,0 %) byl potvrzen relaps onemocnění. Počet pacientek, které byly do projektu IKARUS zařazeny, byl podle informací z center v podstatě konečný. Jednalo se tak prakticky o všechny pacientky, které splňovaly vstupní kritéria projektu a byly v centrech vyhledány podle diagnózy a léčby v daném období.

Je pravda, že vize digitálních nemocnic začala vznikat až po roce 2000 a tehdejší nemocniční informační systémy (NIS) nebyly na takové úrovni, aby pomocí nich bylo možné dnes vyhledávat pacientky podle diagnóz a jiných klíčových slov. Z těchto důvodů byly voleny al-

ternativní způsoby vyhledávání tak, aby záchyt pacientek diagnostikovaných ve stanoveném období byl co nejúčinnější. Jednalo se zejména o záznamy z oddělení radioterapie. V těchto případech se předpokládalo, že všechny pacientky s kostními metastázami byly preventivně ozařovány. V některých centrech však musely být k vyhledání údajů o pacientkách použity i jiné záznamy.

Zkušenosť s managementem sběru retrospektivních dat u pacientek s nádorem prsu s metastatickým postižením skeletu ve 36 centrech České republiky a Slovenské republiky, kde došlo k iniciaci projektu, lze shrnout do následujících bodů:

1. V celkem 10 centrech (27,8%) použili k vyhledávání pacientek v databázi od roku 2000 nemocniční informační systém (NIS). V těchto centrech s vyplněním CRF nebyl časový problém, pacientky byly nalezeny podle klíčových slov a výběr byl vysoce efektivní. Lze také předpokládat, že v těchto centrech došlo k záchytu všech diagnostikovaných pacientek.
2. Ve 4 centrech (11,1%) nemohl být k vyhledávání pacientek použit samostatně NIS, neboť neumožnil aplikaci klíčových slov. V těchto centrech pracovníci použili k vyhledávání také záznamy z radioterapie. Předpokladem bylo, že každá pacientka s metastatickým postižením kostí, diagnostikovaná v daném nemocničním zařízení, prošla při léčbě radioterapií. V těchto centrech lze považovat systém vyhledávání za adekvátní, i když nelze s naprostou jistotou tvrdit, že byly zařazeny všechny pacientky, které byly v centru chronologicky diagnostikovány a léčeny.
3. V 11 centrech (30,6%) pracovníci použili původní, rukou psanou sesterskou dokumentaci v záznamech o příchodu pacientek do nemocničního zařízení v kombinaci s vyhledáním dokumentace uložené v archivech. Tento způsob vyhledávání chronologicky diagnostikovaných pacientek byl pro účely projektu IKARUS jistě nejméně přesný a lze předpokládat, že nebyly zařazeny všechny chronologicky léčené pacientky.
4. Celkem 11 oslovených center (30,6%) do retrospektivní části projektu IKARUS nevstoupilo z důvodu nemožnosti systematického vyhledávání dat v NIS, z dů-

vodu pracovního přetížení personálu a také kvůli účasti v jiných studiích.

Diskuze

Jaký byl benefit retrospektivního sběru dat u pacientek s diagnózou metastatického karcinomu prsu? Lze předpokládat, že protokolárně stanovený požadavek zjištění incidence kostních příhod u pacientek s metastatickým karcinomem prsu byl naplněn a zpracován s dostatečnou přesností. Z výsledků retrospektivní části projektu IKARUS lze konstatovat, že v 38,9% spolupracujících centrech bylo možné s vysokou pravděpodobností předpokládat, že byly skutečně zachyceny všechny pacientky diagnostikované s metastatickým karcinomem prsu v těchto centrech v daném období. Celkem se tak jednalo o 61,4% všech hodnocených pacientek, diagnostikovaných právě v těchto centrech, ve kterých lékaři využili k vyhledávání možnosti NIS nebo kombinaci NIS se záznamy léčby pacientek na odděleních radioterapie. Tento postup lze považovat za vyhovující požadavkům protokolu, nejméně pracný a vzhledem k nutnosti záchytu všech pacientek s požadovanou diagnózou za vysoce validní.

Naopak datoví manažeři v 61,2% center neměli možnost vyhledávání pacientek pomocí klíčových slov v NIS, který by umožnil přesné řazení chronologicky diagnostikovaných pacientek. Pracovníci tedy museli využít výše popsané alternativní postupy. Pro účely zjištění incidence kostních příhod u pacientek s metastatickým karcinomem prsu nelze takový způsob považovat za validní. Tento postup byl pro zdravotnický personál velice časově náročný a vzhledem k vynaloženému úsilí při vyhledávání informací nejméně vhodný. Záchyt skutečného počtu pacientek tak vzhledem k možným nepřesnostem neodpovídal záměru projektu.

Při podrobnějším popisu připravenosti center na retrospektivní sběr dat v období kolem roku 2000 lze konstatovat, že v České republice je možné v budoucnosti provádět obdobné studie s požadovanou přesností pouze v 33,3% center, na Slovensku pak v 11,1% center.

Za jakou cenu lze podobná retrospektivní data v onkologických centrech shro-

mažďovat? Při výčtu skutečných nákladů na sběr retrospektivních dat v projektu IKARUS bylo nutno započítat následující položky: osobní návštěvy zadavatele při iniciaci projektu v jednotlivých centrech, návštěvy při sběru dat v centrech, kontrola plnění záznamových listů (anonymní, bez kontroly zdrojové dokumentace pacientek), náklady na práci datových manažerů za práci nad rámec jejich povinností a nezbytné administrativní náklady.

Na iniciaci a sběr dat bylo k celkem 37 návštěvám v centrech České republiky použito osobní auto (najeto 11 350 km). Pracnost datového manažera při vyplňování CRF, v kombinaci s ostatními členy zdravotnického personálu při vyhledávání zdrojové dokumentace byla v průměru 2 hod na jednu pacientku. Čas monitora, který kontroloval úplnost záznamů a validitu dat, strávený v centru byl v průměru 1 hod na návštěvu. Údaje ze záznamových listů byly následně digitalizovány, data byla validována někdy zpětnými dotazy do center a opakovaně statisticky analyzována. Mezi ostatní náklady je třeba zahrnout tisk CRF, náklady na komunikaci a ostatní administrativní náklady. Při sumarizaci nákladů na 254 hodnocených CRF lze konstatovat, že cena za vyplnění jednoho CRF byla 1 294 Kč. Při tomto postupu je možné ohodnotit také cenu jednoho záznamu v CRF. V CRF se vyplňovalo 13–25 slovních nebo číselných údajů (datum, název preparátu, číselné vyplnění TNM, hodnota imunologických parametrů, doba ve dnech, týdnech a měsících) a dále 5–33 parametrických údajů zaškrtnutím zvoleného políčka. Při skutečně známém počtu 6 690 záznamů ve 254 vyplněných CRF pocházejících z center v ČR byl jeden záznam oceněn na 49,14 Kč.

Iniciace center na Slovensku proběhla poštovní zásilkou. Následně byla všechna centra jedenkrát nebo vícekrát navštívena. K celkem 24 návštěvám ve slovenských centrech bylo také použito osobní auto (najeto 8 800 km). Při zahrnutí ostatních nákladů stejně jako v případě sběru v ČR a celkové sumarizaci nákladů na 125 vyplněných a hodnocených CRF lze konstatovat, že náklady na vyplnění jednoho CRF byly 1 474 Kč. Při známém počtu 3 070 záznamů vyplněných

ve 125 CRF pocházejících z center na Slovensku byl jeden záznam oceněn na 59,99 Kč.

Sumarizací finančních nákladů na retrospektivní sběr dat v projektu IKARUS v České republice a Slovenské republice se dostáváme na částku 1 353 Kč za jedno vyplněné CRF s 52,55 Kč na jeden záznam.

Lze takový způsob sběru retrospektivních dat považovat za odpovídající konečnému výsledku? Domníváme se, že nikoliv. Finanční náklady na sběr dat byly příliš vysoké a navíc v průběhu řešení retrospektivní části projektu docházelo často k mimořádnému časovému zatížení zdravotnického personálu v centrech dohledávání údajů v již léta nepoužívané dokumentaci. Vyplnění jednoho CRF ze zdrojové dokumentace pacientů je v časovém porovnání s přípravou a vyhledáním těchto materiálů nesrovnatelné. Vlastní vyplnění údajů v CRF lze počítat na desítky minut, přípravou dokumentace však bylo mnohdy zatíženo několik zaměstnanců kliniky. Situaci by samozřejmě velice zjednodušila možnost vyhledávání údajů z NIS pomocí klíčových slov. Jinak by však situace nevypadala ani v případě, kdyby spolupracovala všechna centra zařazená do projektu a byl naplněn původní plán náběru 650 pacientek. V takovém případě by se cena za jedno vyplněné CRF snížila asi o 15 % a činila by odhadem 1 150 Kč za jedno vyplněné CRF.

Jaké je možné technologické a metodické řešení současného stavu? Vzhledem k charakteru NIS, tedy systému, který by měl především uchovávat podstatné klinické informace o pacientovi, a být tak principiálně datovým skladem, s možností jednoduchého procházení zá-

znamů, by u existujících NIS muselo dojít k výrazným změnám. Systémy jsou historicky koncipovány jako systémy s pevnou datovou strukturou, která mnohdy nejde dále jednoduše rozšířit. Chybí jim tedy především flexibilita. Současný trend vede jednoznačně k systémům využívajícím jednoduchou parametrickou strukturu, flexibilní datové modely a jednoduché a efektivní vyhledávání informací. Budoucnost je v moderních metodách vyhledávání a získávání informací, jako jsou např. Markovovy řetězce, analýza textu (text mining) či jednoduché datové sklady využívající OLAP technologie.

Prakticky jedinou cestou, jak současný problém řešit, je využít technologické řešení registru, tedy externí databáze, která vzhledem k charakteru a způsobu použití má za cíl shromažďovat různorodé klinické údaje v jakémkoliv množství. V dnešní době, kdy existuje principiálně mnoho různých řešení sběru dat, se musí klást důraz především na jednoduchost, dostupnost a efektivnost, které v současnosti splňuje pouze on-line řešení. Výhody jsou zcela zřejmé: centrální správa dat, bezpečnost, zálohování, flexibilní struktura a dostupnost vlastních dat. Na závěr je nutné zdůraznit, že existující NIS je s registračním řešením možné technologicky provázat a jednotlivé informace sdílet.

Závěr

Cílem projektu této práce bylo popsat zkušenosti s managementem sběru dat v projektu IKARUS, který byl zaměřen na sledování incidence kostních příhod u pacientek s metastatickým postižením skeletu s nádorem prsu v České republice a Slovenské republice. Do retrospektivní části projektu byly zahr-

nuty pacientky diagnostikované od roku 2000 s pětiletou dobou sledování za účelem popisu prevence a léčby kostních příhod. V iniciační fázi bylo osloveno celkem 36 komplexních onkologických center v České republice a vybraných pracovištích na Slovensku. Ke spolupráci přistoupilo celkem 25 center. Původní záměr získat retrospektivní informace o 650 pacientkách byl naplněn pouze z 54,2 %. Lze konstatovat, že jen v 38,9 % center České republiky a Slovenské republiky byly podmínky k retrospektivnímu sběru dat odpovídající záměru projektu. V ostatních případech nelze jednoznačně potvrdit, že náběr retrospektivních informací byl skutečně přesný a že byly zařazeny všechny pacientky chronologicky tak, jak byly v centrech diagnostikovány. Z výše uvedených důvodů, při posouzení finanční nákladnosti na vyplnění jednoho CRF, byl sběr retrospektivních údajů pacientek s metastatickým karcinomem prsu velice nákladný. Závažným metodickým závěrem zde uvedeného rozboru je, že pokud nedojde k systémové změně funkčnosti nemocničních informačních systémů a nebude zavedena standardizovaná elektronická dokumentace, bude v našich podmínkách retrospektivní sběr klinických dat spojen s vysokými náklady a s relativně nízkou výtěžností.

Literatura

1. Cassileth BR. Clinical trials: time for action (editorial). *J Clin Oncol* 2003; 21: 765–766.
2. Goodwin JS, Hunt WC, Key CR. Cancer treatment protocols: Who gets chosen? *Arch Intern Med* 1988; 148: 2258–2260.
3. Krzyzanowska M, Pintilie M, Tannock I. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA* 2003; 290: 495–501.
4. Satariano WA, Silliman RA. Comorbidity: implications for research and practice in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 239–248.

Radikální operační výkon a intenzivní chemoterapie jsou podmínkou úspěšné léčby osteosarkomu

Radical Surgery and Intensive Chemotherapy Are Necessary for Successful Treatment of Osteosarcoma

Kruseová J.¹, Mottl H.¹, Kodet R.², Mráček J.³, Matějovský Z. ml.⁴, Schovanec J.³, Šnajdauf J.⁵, Rygl M.⁵, Lišková I.⁶, Kabíčková E.¹, Mališ J.¹, Sumerauer D.¹, Drahokoupilová E.¹, Ganevová M.¹, Šmelhaus V.¹, Starý J.¹

¹ Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

² Ústav patologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

³ Ortopedická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁴ Ortopedická klinika 1. LF UK a IPVZ FN Bulovka, Praha

⁵ Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁶ Klinika anesteziologie a resuscitace 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: V práci hodnotíme léčebné výsledky u pacientů s osteosarkomem. **Soubor pacientů a metody:** V období let 1997–2006 jsme s touto diagnózou přijali 44 pacientů (27 chlapců a 17 dívek). Průměrný věk byl 12,8 let (2,5–20,2 let). Lokalizované onemocnění mělo 41 pacientů a generalizované onemocnění 3 pacienti. Použili jsme léčebný protokol severoamerické kooperativní skupiny dětské onkologie CCG 7921 POG 9351 INT 0133. Medián sledování byl 5,5 let (2–11 let). **Výsledky:** U 40 pacientů jsme dosáhli kompletní remise. Relaps onemocnění jsme prokázali u 18 pacientů. Zemřelo 17 pacientů (15krát progresse onemocnění, 1krát toxické úmrtí, 1krát sekundární leukemie). Celkové pětileté přežití (Overall Survival – OS) bylo 58,4% a pětileté přežití do selhání (Event Free Survival – EFS) 46,7%. Pacienti s postižením končetin (n = 40) měli pětiletý EFS 51%. Pacienti s příznivou histologickou odpovědí (n = 22) měli pětiletý EFS 63,6%, naproti tomu nemocní s nepříznivou odpovědí (n = 18) měli pětiletý EFS 30,5% (p = 0,009). **Závěr:** Výsledky léčby pacientů s osteosarkomy postihujícími končetiny a s příznivou histologickou odpovědí na předoperační léčbu jsou velmi dobré. Osud pacientů s primárně generalizovaným onemocněním a osteosarkomem v axiálních lokalizacích byl nepříznivý.

Klíčová slova

osteosarkom – děti – mladiství – diagnostické postupy – terapie

Práce byla podpořena VZ MZO 00064203.

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

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

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

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



MUDr. Jarmila Kruseová
Klinika dětské hematologie
a onkologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
156 00 Praha 5 – Motol
e-mail: jarmila.kruseova@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 12. 2008

Přijato/Accepted: 6. 5. 2009

Summary

Background: We evaluated the therapeutic results in 44 patients (17 girls and 27 boys) with osteosarcoma from 1997 to 2006. Their average age was 12.8 years (2.5–20.2). 41 patients had localised disease and 3 had primary metastases. **Patients and Methods:** We treated our 44 patients using CCG 7921 POG 9351 INT 0133, the therapeutic protocol of the North American cooperative Children's Oncology Group. The median of the follow up was 5.5 years (2–11 years). **Results:** 40 patients went into complete remission. 19 patients suffered relapses. Of these, 17 patients died – 15 progressed, 1 died due to treatment-related toxicity, 1 died due to secondary acute myeloid leukaemia. As a whole, the patients had a 5-year overall survival rate (OS) of 58.4% and a 5-year event free survival rate (EFS) of 46.7%. The patients with localised extremity osteosarcoma (n = 40) had a 5-year EFS rate of 51%. The patients with good histological response (n = 22) had a 5-year EFS rate of 63.6%, while patients with poor histological response (n = 18) achieved a 5-year EFS rate of 30.5% (p = 0.009). **Conclusion:** The results of treatment of patients with localised extremity osteosarcoma and patients with good histological response to preoperative treatment were very good. The prognosis of patients with axial localisation and metastatic involvement was poor.

Key words

osteosarcoma – children – adolescents – disease detection – therapy

Východiska

Osteosarkom je primární maligní nádor kosti, který predilekčně postihuje metafázy dlouhých kostí [1–3]. Nejvyšší výskyt onemocnění je mezi 15. a 19. rokem [4–5]. V tomto období se setkáváme převážně s centrálním osteosarkomem vysokého stupně malignity, který tvoří 80–90 % všech osteosarkomů [2,6]. Přibližně 15–20 % nemocných má již v okamžiku stanovení diagnózy zjištělné metastázy, a to zejména v plicích (mikrometastázy v plicích jsou udávány ve více než 80 %) [7–10]. Zavedení intenzivní chemoterapie začátkem sedmdesátých let zlepšilo přežití do selhání (Event Free Survival – EFS) u lokalizovaného onemocnění z 10–15 % na 50–70 % [11–13]. Spektrum účinných cytostatik používaných v léčbě osteosarkomu je poměrně úzké. Jednoznačně prokázaná účinnost je u metotrexátu, cisplatinu a doxorubicinu [2,14–15]. Různé kombinace těchto tří základních cytostatik tvoří základ standardní léčby pacientů s osteosarkomem [16]. Zařazení nových cytostatik nebo úprava dávkové intenzity nepřinesly zlepšení léčebných výsledků [4,7–8,17]. Prospektivní randomizované studie neprokázaly rozdíl v přežití, pokud byli pacienti operováni ihned nebo až po předoperační chemoterapii [1–3,19]. Účinná předoperační chemoterapie je však základním předpokladem pro možnost zachování končetiny, a proto většina současných protokolů preferuje druhou variantu, při které lze využít i prediktivního hodnocení histologické odpovědi [6,14,19].

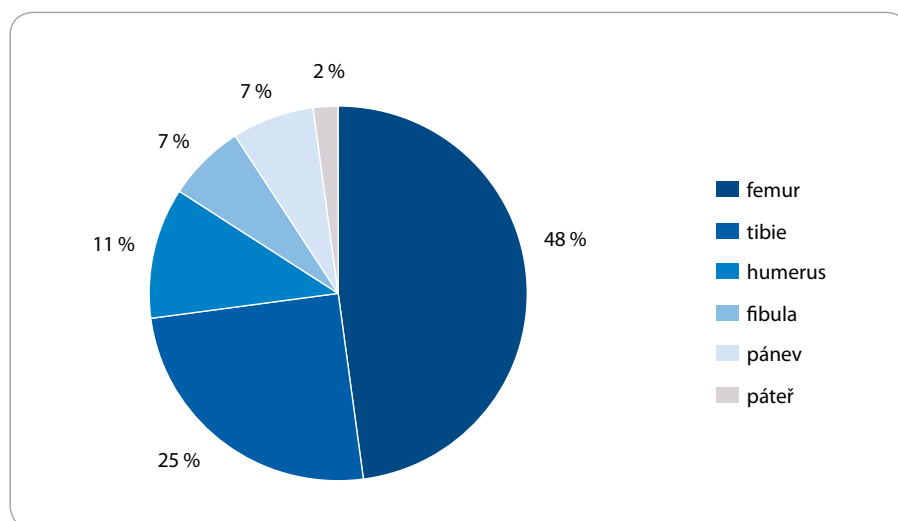
Ve studii sledujeme výsledky naší léčby u pacientů léčených protokolem americké pracovní skupiny „Childrens Oncology Group“ CCG 7921 POG 9351 INT 0133.

Soubor pacientů a metody

V období let 1997–2006 jsme přijali na kliniku dětské hematologie a onkologie 44 pacientů (27 chlapců a 17 dívek) s diagnózou centrálního osteosarkomu. Průměrný věk pacientů byl 12,8 roku (2,5–20,2 roku). Průměrný věk chlapců byl 14 let (2,5–20,2 roku) a dívek 11,6 let (5,1–16,4 let). Interval vzniku symptomů ke stanovení histologické diagnózy byl 40 dní (10 dní až 10,8 měsíce). Nejčastějším symptomem byla bolest (93 %), dále otok (39 %), rezistence (18 %) a patologická zlomenina (9 %). Vstupně lo-

kalizované onemocnění jsme prokázali u 37 pacientů (84 %) a metastatické plicní postižení u 3 pacientů (7 %) (2krát mnohočetné, 1krát solitární). Čtyřicet pacientů (91 %) mělo postižení končetin a čtyři pacienti (9 %) postižení páteře. Čtyři pacienti (9 %) měli tzv. skip metastázy, lézi, která je anatomicky oddělena od primárního postižení nereaktivní normální tkání za zónou perineoplastické reakce. Lokalizace primárního postižení ukazuje graf 1. Vstupní rentgenový snímek pacienta s osteosarkomem proximálního humeru je na obr. 1. Pacienti nebyli před diagnózou osteosarkomu léčeni pro jiné nádorové onemocnění. U sledovaných pacientů jsme neprokázali Li-Fraumeni syndrom.

Pacienti byli operováni ve dvou ortopedických centrech: 29 pacientů na or-



Graf 1. Lokalizace primárního postižení.

topedické klinice ve FN Motol a 2. LF UK v Praze a 14 pacientů na ortopedické klinice ve FN UK Bulovka, 1. LF UK Praha. Jednoho pacienta s postižením osového skeletu vstupně bioptovali na neurochirurgickém oddělení ve FN Plzeň.

Histologickým vyšetřením jsme prokázali následující varianty osteosarkomů: 18krát osteoblastický, 15krát chondroplastický, 5krát smíšený, 3krát nediferencovaný, 1krát osteoblastom like varianta, 2krát osteosarkom blíže nezařazený.

V uvedeném souboru sledujeme léčebné výsledky dosažené protokolem severoamerické kooperativní skupiny dětské onkologie CCG 7921 POG 9351 INT 0133. Používali jsme standardní režim, rameno A. Plánovaná délka léčby



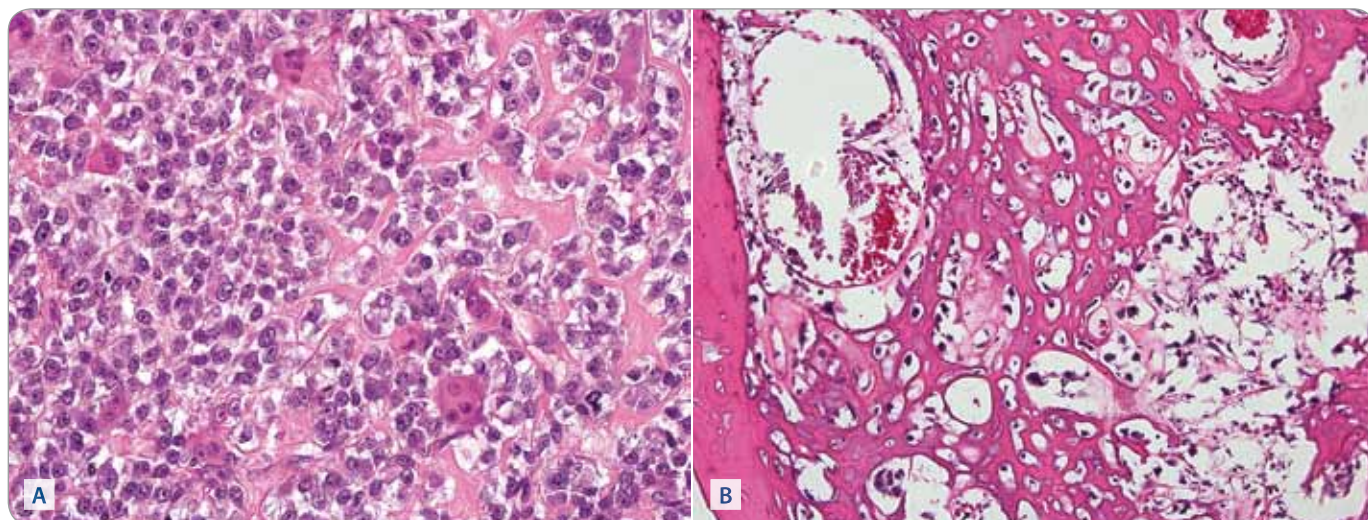
Obr. 1. Rentgenový snímek pacienta s osteosarkomem proximálního humeru.



Obr. 2. Pacient s osteosarkomem po chirurgickém výkonu: artrodéza kolene se štěpem.

Tab. 1. Léčebné výsledky CCG 7921 POG 9351 INT 0133 (analýza prognostických faktorů).

Parametr			5-EFS		5-OS	
Popis		N	%	SE [%]	%	SE [%]
celý soubor		44	46,7	7,7	58,4	8,0
pohlaví	chlapci	27	39,2	9,7	51,5	10,5
	dívky	17	58,8	11,9	70,6	11,1
lokalizace I	končetiny	40	51,5	8,0	65,8	8,1
	axiální	4	0		0	
lokalizace II	lokalizované	41	47,8	7,9	60,2	8,3
	lokaliz. + skip postižení	4	50,0	25,0	75,0	21,7
	metastatické	3	33,3	27,2	33,3	27,2
lokalizace III	distální	24	52,9	10,4	61,7	10,1
	proximální	16	50,0	12,5	70,7	12,9
lokalizace IV	femur	21	51,4	11,1	66,3	10,4
	fibula	3	66,7	27,2	66,7	27,2
	humerus	5	60,0	22,2	83,0	17,9
	tibie	11	45,5	15,0	55,3	17,0
lokální terapie	resekce	30	55,9	9,2	65,9	9,7
	amputace/exartikulace	11	34,1	15,0	50,9	16,3
histologická odpověď	grade 1–3	22	63,6	10,3	79,7	9,3
	grade 4–6	17	32,3	12,1	37,4	12,5



Obr. 3. Osteosarkom, biopsie před zahájením (A) chemoterapie a po 6 cyklech léčby (B). Barvení hematoxylin a eosin, zvětšeno 400krát. (A) Nádor je silně buněčný, osteoblasty jsou velké, v tomto případě relativně uniformní, ale je patrná mitotická aktivita. V malém rozsahu je přítomna tvorba nádorového osteoidu, který je patrný jako homogenní nepravidelné pentlice mezi nádorovými buňkami v pravé části snímku. Zastíženy jsou také roztroušené nenádorové osteoklasty. (B) V nádoru převládá tvorba nádorového osteoidu, buněčnost je malá, nádorové buňky jsou však v tomto zorném poli vitální. V levé části obrázku je lamela spongiózy nenádorového původu.

byla 31 týdnů. Dávkové schéma: vysokodávkovaný metotrexát (HD MTX) 12 gr/m² 1. den (týden 3, 4, 8, 9, 15, 16, 20, 21, 25, 26, 30, 31), doxorubicin (Doxo) 37,5 mg/m²/d 1. a 2. den (týden 0, 5, 12, 17, 22, 27) a cisplatina (CDDP) 120 mg/m² den 1 (týden 0,5,12,17). Kumulativní dávka cytostatik byla MTX 144 g/m², Doxo 450 mg/m² a CDDP 480 mg/m². Definitivní chirurgický výkon byl plánován v 10. týdnu. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s výše uvedeným léčebným postupem.

Histologickou odpověď na předoperační chemoterapii jsme hodnotili podle běžně zavedené stupnice Salzer-Kuntschik [20]:

- grade 1 – žádné vitální buňky
- grade 2 – ojedinělé vitální buňky na ploše menší než 0,5 cm
- grade 3 – méně než 10% vitálních buněk (grade 1–3 – příznivá histologická odpověď)
- grade 4 – 10–50% vitálních buněk
- grade 5 – více než 50% vitálních buněk
- grade 6 – plně vitální nádor (grade 4–6 – nepříznivá histologická odpověď).

Křivky přežití jsme konstruovali podle metody Kaplan-Meiera a rozdíly jsme počítali pomocí testu log-rank [21–22]. Pro stanovení přežití do selhání (EFS)

jsme jako selhání hodnotili relaps, progresi na léčbě, smrt v remisi. Medián sledování pacientů byl 5,5 let (2–11 let).

Výsledky

Chemoterapii jsme zahájili s mediánem intervalu 9 dní (2–92 dní) od diagnostické biopsie. Celý léčebný protokol dokončilo 29 (66%) pacientů. U 12 pacientů jsme změnili léčbu – u 5 pacientů pro progresi onemocnění, u 6 pacientů pro relaps na léčbě a u 1 pacientky pro nefrotoxicitu. U 2 pacientů jsme léčbu předčasně ukončili (1krát pro protražovanou pancytopenii grade 4, 1krát pro plicní aspergilózu). Jeden pacient zemřel na toxicitu léčby (kardiomyopatie po 2. cyklu chemoterapie).

Chirurgie

Lokální kontrola primárního nádoru: operaci v primární léčbě jsme indikovali u 41 pacientů. Resekční výkon byl proveden u 30 pacientů (73%). U 4 pacientů nebyly hranice resekce dostatečné (3krát marginální, 1krát intralezionální): 2krát pánevní lokalizace (další výkon nebyl možný) a 2krát končetinové lokalizace (v druhé době jsme indikovali amputaci). V této skupině žije 21 pacientů (70%) v kompletní remisi a 9 pacientů zemřelo. Čtyři pacienti (13%) měli lokální relaps. Ablativní výkon (amputace/exartikulace)

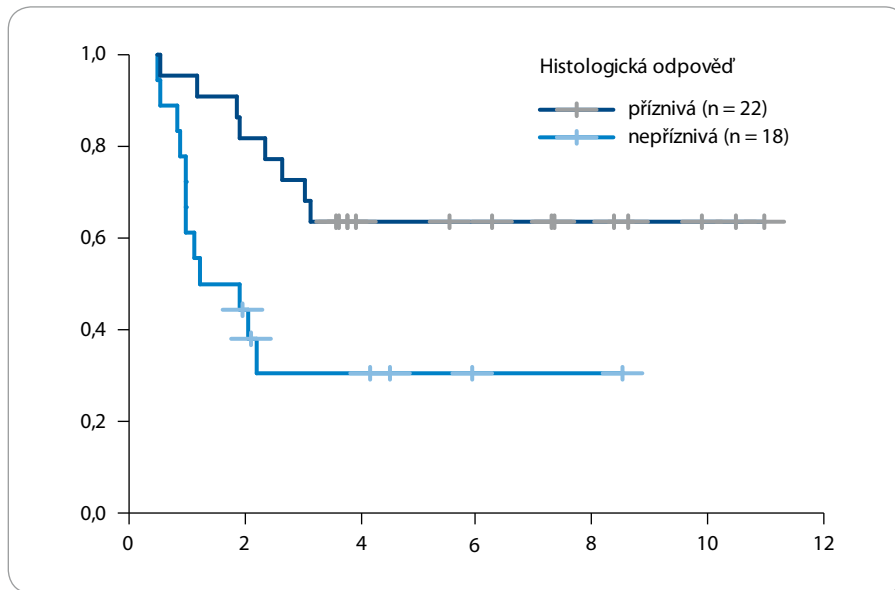
byl primárně indikován u 11 pacientů (27%). V této skupině 6 pacientů (54%) žije v kompletní remisi a 5 pacientů zemřelo. Jeden pacient měl lokální relaps. Srovnání EFS obou skupin ukazují tab. 1. Rentgenový snímek pacienta po chirurgickém výkonu – artrodéza kolenního kloubu se štěpem je na obr. 2.

Pro lokální kontrolu primárních plicních metastáz jsme operaci indikovali pouze u jedné pacientky s mnohočetným bilaterálním postižením. Pacientka relabovala v plicích a zemřela na progresi základního onemocnění.

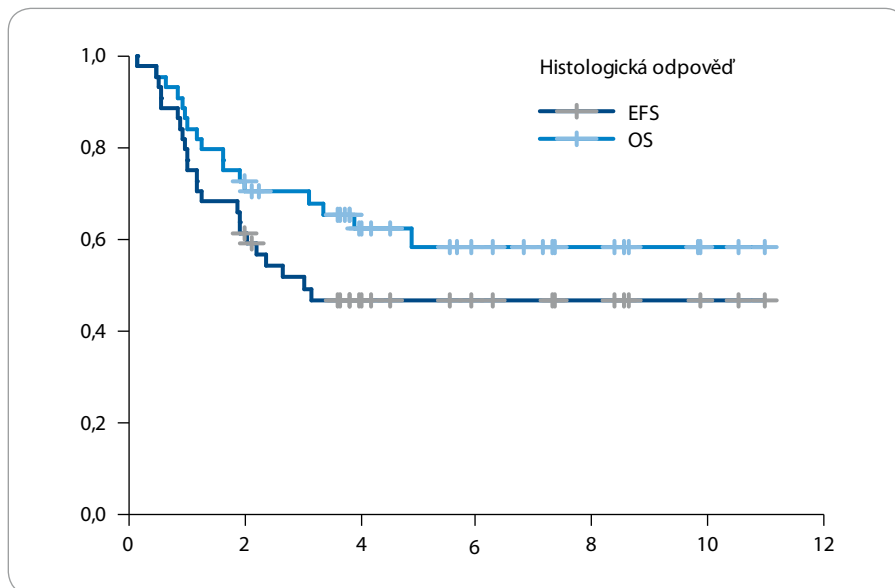
Histologická odpověď na předoperační chemoterapii

Léčebným protokolem jsme dosáhli u 22 pacientů s příznivou histologickou odpovědí pětiletý EFS 63,6% (grade 1 – 6 pacientů, grade 2–3 – 16 pacientů). Nepříznivou histologickou odpověď mělo 18 pacientů, kteří dosáhli pětiletý EFS 30,5% (grade 4 – 9 pacientů, grade 5 – 7 pacientů, grade 6 – 2 pacienti). Rozdíl v EFS je signifikantní ($p = 0,009$). Srovnání závislosti EFS na histologické odpovědi zobrazuje graf 2. Histologickou odpověď osteosarkomu po předoperační chemoterapii ukazuje obr. 3.

Léčebným protokolem CCG 7921 POG 9351 INT 0133 jsme dosáhli celkové pětileté přežití (Overall Survival – OS) 58,4%



Graf 2. Srovnání závislosti EFS na histologické odpovědi.



Graf 3. Srovnání celkového EFS a OS pacientů s osteosarkomem.

a celkové pětileté EFS 46,7% (graf 3). V našem souboru jsme prokázali statisticky signifikantní rozdíl v léčebných výsledcích pouze u histologické odpovědi na předoperační léčbu. U chlapců jsme měli horší celkové přežití než u dívek, avšak bez statistické významnosti. U končetinových lokalizací jsme nezaznamenali rozdíl mezi distálním a proximálním postižením. Nejlepší výsledky měli pacienti s postižením humeru a nejhorší s postižením tibie. Pro srovnání lokalizovaného onemocnění s primárně generalizovaným onemocněním a s axiálním postižením jsme neměli

dostatečný počet pacientů. Analýzu těchto prognostických faktorů uvádí tab. 1.

Relapsy onemocnění

Relaps onemocnění postihl 18 pacientů. Medián vzniku relapsu od dosažení 1. kompletní remise (Complete Remission – CR) byl 14,7 měsíce (2,5 měsíce–2,7 roku). Relaps na léčbě mělo 6 pacientů, relaps po ukončené léčbě první volby 12 pacientů. Tři pacienti měli lokální relaps a 15 dětí systémový relaps (10krát v plicích, 3krát v plicích a ve skeletu, 1krát ve skeletu a lokálně a 1krát v plicích a lokálně).

Léčbu druhé volby jsme indikovali u 16 pacientů. Základem byla snaha o adekvátní odstranění všech nádorových ložisek. 12krát jsme makroskopicky radikálně odstranili plicní metastázy. Pacienty jsme nejčastěji zajistili kombinací ifosfamidů a etoposidu. Dva pacienti podstoupili submyeloabltní režim cyklofosfamid + melfalan s převodem periferních kmenových buněk a jedna pacientka autologní transplantaci kostní dřeně. Dva pacienti měli pro rozsáhlou generalizaci procesu pouze symptomatickou léčbu. Po druhém relapsu žije v 3. CR jen jedna pacientka s opakovaným mnohočetným plicním postižením. U pacientů s relapsem jsme dosáhli pětileté EFS 20,8% a pětileté OS 27,8%.

Diskuze

Vrchol výskytu osteosarkomu nastává v nižším věku u dívek (10–14 let) než u chlapců (14–18 let) [23], což odpovídá i našemu souboru, v němž byl průměrný věk dívek 11,4 let a chlapců 14 let. Také vyšší incidence onemocnění u chlapců našeho souboru 1,6:1 je shodná s ostatními pracovišti [4,6]. Výskyt osteosarkomu u dětí pod 5 let je vzácný 0,8%–2% [3,23]. V sledovaném období jsme měli pouze jednoho pacienta mladšího pěti let a čtyři pacienty mladší osmi let. Průběh onemocnění je u malých dětí stejný jako u adolescentů [23–24]. Meyers et al [1], kteří publikovali léčebné výsledky protokolu CCG 7921 POG 9351 INT 0133 u 677 pacientů léčených v rámci COG, také neprokázali vliv věku na prognózu pacientů. Proto jsme i u této věkové kategorie v souladu s protokolem volili stejný léčebný postup.

Cílem řady studií je identifikovat prognostické faktory, které by v budoucnu mohly lépe stratifikovat léčbu pacientů. Bielack et al [3] hodnotili dosud největší počet 1 765 pacientů s osteosarkomem léčených protokoly německé pracovní skupiny COSS (Cooperative Osteosarcoma Study Group). Mezi nepříznivé prognostické faktory patřila axiální lokalizace, metastatické postižení, nepříznivá histologická odpověď na předoperační léčbu a neradikální chirurgický výkon. Stejný prognostický vliv jsme zaznamenali i u našich pacientů. Na rozdíl od práce Bielacka et al [3], kde u končetinových lo-

kalizací mělo postižení tibie nejlepší prognózu a postižení humeru nejhorší, byly v našem souboru výsledky opačné. Také jsme neprokázali rozdíl mezi výsledky proximálního a distálního postižení, zatímco ve studii Bielack et al [3] byla proximální lokalizace nepříznivým prognostickým faktorem. V naší sestavě jsme však byli limitováni malým počtem pacientů. V hodnoceném souboru měly dívky lepší přežití než chlapci. Stejně výsledky publikovali i Smeland et al [25] u pacientů léčených protokoly SSG (Scandinavian Sarcoma Group), naproti tomu Bielack et al [3] a Meyers [1] rozdíl v přežití mezi chlapci a dívkami neprokázali.

Nejdůležitějším faktorem v léčbě osteosarkomu je lokální kontrola primárního nádoru [2,13,23]. Díky stále se zlepšujícím chirurgickým technikám je v dnešní době u 80–90% pacientů možný konzervativní postup [6,16,23,26,27]. Resekční výkon je indikován jen při dobré odpovědi na předoperační chemoterapii, a pokud je možné dosáhnout bezpečného odstranění nádoru s adekvátními okraji (široké nebo radikální resekční okraje podle Ennekinga) [2,24]. V opačném případě je vždy doporučena amputace [13,26]. Rozdíl v přežití pacientů, kteří podstoupili ablativní vs resekční výkon, není prokázán [3]. Ablativní výkony jsou indikovány obecně u pacientů s horší prognózou anebo u periferních lokalizací s obtížnou rekonstrukcí zejména ve velmi mladém věku. V našem souboru uvedené vyšší procento amputací (27%) vyplývá z těchto důvodů. Počet lokálních recidiv byl srovnatelný u zachovných i ablativních výkonů, zvláště s ohledem na pánevní lokalizace, kdy nádor nebylo možno vzhledem k jeho šíření do křížové kosti odstranit jinak než intralezionálně.

Histologické hodnocení protinádorové odpovědi na indukční léčbu je jedním z klíčových prognostických faktorů u pacientů s osteosarkomy [28]. Většina protokolů COG, včetně protokolu CCG 7921 POG 9351 INT 0133, používá hodnocení nekrotizace podle klasifikace Huvos [1]. Za příznivou odpověď považují 98% nekrotizace v nádorové tkáni. Naproti tomu evropská centra mají hranici příznivé odpovědi $\geq 90\%$ nekrotizace. Naše pacienty jsme hodnotili podle evropských kritérií. V rámci COSS protokolů

mají pacienti s příznivou histologickou odpovědí pětileté EFS 68% a s nepříznivou odpovědí 39% [2]. Stejně výsledky jsme měli i v našem souboru. Pooperační léčbu jsme na základě výsledků histologického nálezu neměnili. Bielack et al [3] ve své multivariantní analýze prokázali, že dívky mají vyšší procento příznivých odpovědí na předoperační chemoterapii než chlapci, ale tento trend jsme u sledovaných pacientů nezaznamenali. Při posuzování odpovědi je nutné brát v úvahu i typ osteosarkomu, neboť nádory s velkým podílem chondroblastické složky mají méně příznivou odpověď na chemoterapii [8,17,29]. Tuto zkušenost jsme měli i při hodnocení našich pacientů.

Prognóza pacientů s primárně metastatickým onemocněním je velmi špatná [6,30]. Přežití těchto nemocných závisí na počtu a lokalizaci metastáz a možnosti adekvátního odstranění všech ložisek [4]. Nejlepší naději mají pacienti s plicními metastázami, u kterých se pětiletý EFS pohybuje kolem 30% [7,9]. Pro prognózu těchto pacientů je důležité, zda se jedná o unilaterální nebo bilaterální postižení, statisticky významný je i počet plicních metastáz [3,7,31]. Některá pracoviště revidují plicní metastázy, přestože vymizely po předoperační chemoterapii [6], jiná ne [7–8]. V našem souboru podstoupila bilaterální torakotomii pouze jedna pacientka, která měla v důsledku mnohočetného plicního postižení i opakované oboustranné pneumotoraxy. U dalších dvou jsme revizi neindikovali – u pacienta se solitárním postižením zmizelo ložisko po předoperační chemoterapii a pacientka s mnohočetným plicním postižením měla inoperabilní progresi primárního nádoru. Pokud je u pacientů v době diagnózy prokázáno jiné metastatické postižení – skelet, játra, slezina, lymfatické uzliny – je prognóza velmi špatná [31]. Tito pacienti by mohli být kandidáty pro studie fáze I–II [30,32]. V našem souboru jsme pacienty s tímto postižením neměli, ale v předchozích letech jsme měli s jejich léčbou obdobnou zkušenost.

Zvláštní skupinou zůstávají tzv. skip léze. Některá pracoviště je zahrnují mezi metastatická postižení [4,33]. Bielack et al [3] řadí pacienty s izolovaným skip postižením mezi lokalizované onemocnění.

Stejně hodnocení jsme použili i u našich pacientů. Ve studii Sajadi et al [33] měli pacienti se skip postižením extrémně špatnou prognózu, naproti tomu v práci Kagera et al [31] měli tito pacienti pětileté EFS 47%. Pro předoperační identifikace skip metastáz je suverénní metodou MRI vyšetření [33], které však musí zobrazit v dostatečném rozlišení celý kompartment – celou postiženou kost a nejen vlastní nádor. V našem souboru jsme u dvou pacientů našli skip ložiska až během operace – jeden pacient měl relaps onemocnění a žije ve 2. CR, druhý zemřel na progresi onemocnění. Další dva pacienti se skip postižením, kteří žijí, měli tato ložiska prokázána na scintigrafii skeletu a na CT, během operace nalezena nebyla. Nemůžeme tedy s jistotou říci, zda se u těchto dvou pacientů jednalo o skip léze.

I přes nejlepší standardní terapii má přibližně jedna třetina pacientů, která dosáhla kompletní remise, relaps onemocnění [4,13,34]. Některé studie považují za příznivé vznik relapsu za ≥ 12 měsíců od diagnózy [8,35], jiné ≥ 24 měsíců od diagnózy CR [6,16,36–38]. Naproti tomu Crompton et al [34] rozdíl v přežití pacientů s relapsem před 12. měsícem a později nebo před 24. měsícem a později neprokázal. Medián vzniku relapsu v zahraničních centrech se pohybuje mezi 14 a 23 měsíci [3,16,34,38]. Medián vzniku relapsu u našich pacientů byl stejný – 15 měsíců. Nejčastějším projevem recidivujícího onemocnění jsou plicní metastázy [8,38,39]. Kempf-Bielack et al [38] v multivariantní analýze 576 pacientů s relapsy prokázala, že počet plicních metastáz je statisticky signifikantní pro přežití pacientů, zatímco Harting et al [8], kteří hodnotili 137 pacientů s plicními metastázami, žádnou souvislost mezi EFS a počtem resekovaných plicních metastáz neprokázali. Obtížné je stanovení počtu malých metastáz (rozměry pod 5 mm nelze na CT detekovat) [9]. Kvůli tomu se předpokládá, že řada pacientů s prokázaným unilaterálním postižením plic má již v době operace nedetekovatelné postižení bilaterální [9,40]. Není jasné, zda tito pacienti mají podstoupit unilaterální torakotomii nebo bilaterální exploraci [9]. Su et al [40] na základě analýzy 84 pacientů se synchronními i meta-

chronními plicními metastázami doporučují, že pokud se jedná o unilaterální plicní postižení na CT v rozmezí dvou let od diagnózy, je nutná bilaterální torakotomie. U našich pacientů jsme revidovali obě plíce, jen pokud zde bylo ze zobrazovacích metod podezření na metastatický proces. Řada retrospektivních studií prokázala potenciální kurativní efekt opakovaných resekcí plicních metastáz [8,37]. Ve shodě s těmito zkušenostmi jsme pacientku, která žije v 3. CR indikovali ke třem torakotomiím. Lokální relaps se vyskytuje u 4–10 % pacientů [13,16]. Tito pacienti mají velké riziko vzniku metastatického postižení a úmrtí na progresi onemocnění [41]. U většiny studií prognózu lokálního relapsu ovlivňují u primární operace chirurgické okraje a histologická odpověď [6,8,13]. Nathan et al [35] vliv histologické odpovědi na přežití pacientů s lokálním relapsem neprokázali. V našem souboru měli tři pacienti (7 %) izolovaný lokální relaps. Dva z nich měli nepříznivou histologickou odpověď a mikroskopicky neradikální výkon. Žije pouze jeden pacient, který měl mikroskopicky radikální odstranění primárního nádoru a příznivou histologickou odpověď.

Dosud neexistuje jednotná standardní léčba druhé volby pro relapsy [2,4,19]. Pro přežití pacientů je nezbytné dosažení druhé chirurgické remise [38]. Efekt chemoterapie je diskutabilní [38], v některých pracích nebyl přínos chemoterapie potvrzen vůbec [34,41]. Hawkins et al [37] v terapii recidivujících osteosarkomů nejvíce používali ifosfamid a etoposid (IE) nebo v kombinaci s karboplatinou (Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid – ICE). U našich pacientů jsme nejčastěji volili stejná cytostatika. Celkové pětileté přežití pacientů s relapsy klesá pod 30 % [36–38,42]. V našem souboru jsme dosáhli pětileté OS 27,8 %. Většina pacientů má relaps onemocnění během prvních dvou let od diagnózy [36]. Během pěti let od biopsie vznikne 94 % relapsů, 5 % do 10 let a jen 0,7 % později [39]. Medián sledování našich pacientů je 5,5 let a předpokládáme, že počet pacientů s pozdními relapsy nebude vysoký.

Vzhledem ke krátké době sledování pacientů se nemůžeme vyjádřit k riziku vzniku sekundárních nádorů. Bacci

et al [12] sledovali 1 205 pacientů po léčbě osteosarkomu. Medián vzniku sekundární malignity solidní nádor vs hematologická malignita byl 9,4 vs 2,6 let. V našem souboru zemřel jeden pacient na sekundární akutní myeloidní leukemii čtyři měsíce po ukončené léčbě osteosarkomu. Meyers et al [1] měli ve svém souboru 1,6 % sekundárních malignit s mediánem sledování 4,8 let.

Jak jsme již uvedli v úvodu sdělení, jsou v léčbě osteosarkomu účinná tři cytostatika: doxorubicin, cisplatina, metotrexát [2,4]. Přínos čtvrtého cytostatika, ifosfamid, který je užíván od roku 1980, je stále zvažován [1–3,6,14]. U řady vysoce rizikových solidních nádorů bylo dosaženo pokroku v léčbě eskalací dávek cytostatik [16,43]. Ve studii EOI (European Osteosarcoma Intergroup) intenzifikovali podání cisplatinu a doxorubicinu v předoperační chemoterapii osteosarkomu, které sice statisticky významně zvýšilo procento příznivých histologických odpovědí, ale nemělo vliv na celkové přežití pacientů [17]. Studie COSS sledovaly zvýšení dávkové intenzity Dose Intensity (DI) do dvoustého dne léčby. Také neprokázaly žádnou korelaci mezi DI 200 metotrexátu, cisplatinu a ifosfamidem a léčebnými výsledky [14]. Na základě těchto výsledků můžeme zatím říci, že zvýšení dávkové intenzity prognózu pacientů s osteosarkomem nezlepší.

Výsledky nejen naší, ale i jiných zahraničních prací jsou pro nízkou incidenci onemocnění limitovány počtem hodnocených pacientů. Je to jeden z důvodů, proč jsou závěry těchto studií nejednotné. Od roku 2005 pracuje skupina EURAMOS (European and American Osteosarcoma Group), která vznikla spojením COG (centra v USA), COSS (Německo, Švýcarsko, Maďarsko, Rakousko), SSG (Dánsko, Finsko, Norsko, Švédsko, Island) a EOI (Velká Británie, Francie, Itálie, Belgie, Nizozemsko, Španělsko, Portugalsko, Řecko, Slovinsko). Jejím cílem je na velkém počtu sledovaných pacientů nalézt pro pacienty s osteosarkomem optimální léčebnou strategii. EURAMOS vytvořila jednotnou multicentrickou randomizovanou studii, která má mimo jiné zjistit, zda imunoterapie spolu s CDDP, Doxo a MTX může zlepšit prognózu pacientů s příznivou histologickou od-

povědí a zda přidání ifosfamidů a etoposidu zlepší prognózu pacientů s nepříznivou histologickou odpovědí. Od roku 2006 jsou pacienti na klinice dětské hematologie a onkologie léčeni stejným protokolem.

Závěr

Léčebným protokolem CCG 7921 POG 9351 INT 0133 jsme dosáhli celkový pětiletý OS 58,4 % a pětiletý EFS 46,7 %. Pacienti s příznivou histologickou odpovědí měli pětiletý EFS 63,6 %, pacienti s nepříznivou odpovědí měli pětiletý EFS 30,5 %. Pacienti s postižením končetin měli pětiletý EFS 51 %. Pro hodnocení metastatického postižení a axiálních lokalizací jsme neměli dostatečný počet pacientů. Osud této malé skupiny byl špatný. Pacienti s lokalizovaným onemocněním léčení stejným protokolem v rámci COG mají předpokládaný pětiletý EFS 64 %. Naše výsledky se pohybují na dolní hranici publikovaných výsledků zahraničních center, ale jak jsme se již zmínili, hodnocení bylo limitováno menším počtem sledovaných pacientů. Zařazení nově přijatých pacientů s osteosarkomem do léčebného protokolu EURAMOS může přinést další zlepšení léčebných výsledků, je však nutná delší doba sledování.

Literatura

1. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M et al. Osteosarcoma: A Randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or murami tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2004–2011.
2. Carlle D, Bielack SS. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int Orthop* 2006; 30(6): 445–451.
3. Bielack SS, Bielack KB, Delling G et al. Prognostic factors in high grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–790.
4. Longhi A, Errani C, De Paolis M et al. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(6): 423–436.
5. Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J Rare Diseases* 2007; 2: 6.
6. Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(4): 341–346.
7. Harting MT, Blakely ML, Jaffel N et al. Long term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41(1): 194–199.
8. Harting MT, Blakely ML. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15(1): 25–29.
9. Bacci G, Longhi A, Versari M et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant

chemotherapy: 15 year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 106(5): 1154–1161.

10. Jaffe N, Paerson P, Yasko AW et al. Single and multiple metachronous osteosarcoma tumors after therapy. *Cancer* 2003; 98(11): 2457–2466.
11. Longi A, Ferrari S, Bacci G et al. Long-term follow up of patients with doxorubicin induced cardiac toxicity after chemotherapy for osteosarcoma. *Anticancer Drugs* 2007; 18(6): 737–744.
12. Bacci G, Ferrari C, Longhi A et al. Second malignant neoplasm in patients with osteosarcoma of the extremities treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(12): 774–780.
13. Bacci G, Longhi A, Versari M et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15 year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006; 106(5): 1154–1161.
14. Eselgrim M, Grunert H, Kuhne T et al. Dose intensity of chemotherapy for osteosarcoma and outcome in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(1): 42–50.
15. Bacci G, Loro L, Longhi A et al. No correlation between methotrexate serum level and histologic response in the pre-operative treatment of extremity osteosarcoma. *Anti Cancer Drugs* 2006; 17: 411–415.
16. Rodriguez GC, Shah N, McCarville MB et al. Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970–2000). *Cancer* 2004; 100(9): 1928–1935.
17. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(2): 112–128.
18. Goorin AM, Swartzentruber DJ, Devidas M et al. Pre-surgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric oncology group study POG- 865I. *J Clin Oncol* 2003; 8: 1574–1580.
19. Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(4): 341–346.
20. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Delling G. Bestimmung des morphologischen Regressionsgrades nach Chemotherapie bei malignen konchentumoren. *Pathologie* 1983; 4: 135–141.
21. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–481.
22. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163–170.
23. Harford CM, Wodowski KS, Rao BN et al. Osteosarcoma among children aged 5 years or younger. The St. Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(1): 43–47.
24. Bacci G, Forni C, Longhi A, Beroni F et al. Primary high grade osteosarcoma: comparison between preadolescent and older patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(3): 129–134.
25. Smeland S, Muller C, Alvegard TA et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003; 39: 488–494.
26. Bacci G, Forni C, Longhi A et al. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27year experience in a single institution. *J Surg Oncol* 2007; 96(2): 118–123.
27. Grimer RJ. Surgical options for children with osteosarcoma. *Lancet Oncol* 2005; 6(2): 85–92.
28. Swartz CL, Gorlick R, Teot L et al. Multiple drug resistance in osteogenic sarcoma: INT0133 from the Children's oncology group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2057–2062.
29. Bacci G, Bertoni F, Longhi A et al. Neoadjuvant chemotherapy for high grade central osteosarcoma of the extremity. *Cancer* 2003; 97: 3068–3075.
30. Mialou V, Philip T, Kalifa Ch et al. Metastatic Osteosarcoma at Diagnosis-Prognostic factors and long term outcome-The French Pediatric Experience. *Cancer* 2005; 104: 1100–1109.
31. Kager L, Zoubek A, Potschger U et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2011–2018.
32. Tiernan A, Mezer T, Michelagnoli M et al. A phase I/II study of doxorubicin, ifosfamide, etoposide and interval methotrexate in patients with poor prognosis osteosarcoma. *Cancer* 2006; 46: 345–350.
33. Sajadi KR, Heck RK, Neel MD et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 426: 92–96.
34. Crompton BD, Goldsby RE, Weinberg VK et al. Survival after recurrence of osteosarcoma: a 20 year experience at a single institution. *Pediatric Blood Cancer* 2006; 47(3): 255–259.
35. Nathan SS, Gorlick R, Bukata S et al. Treatment algorithm for locally recurrent osteosarcoma based on local disease-free interval and the presence of lung metastasis. *Cancer* 2006; 107: 1607–1616.
36. Chou AJ, Merola PR, Wexler LH et al. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer* 2005; 104(10): 2214–2221.
37. Hawkins DS, Arndt CA. Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy. *Cancer* 2003; 98(11): 2447–2456.
38. Bielack BK, Bielack SS, Jurgens H et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: An analysis of unselected patients in the cooperative osteosarcoma study group (COSS). *J Clin Oncol* 2005; 23: 559–568.
39. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the Extremities: Prognostic factors for long term survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 710–715.
40. Su WT, Cheung J, Abramson S et al. Surgical management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *J Pediatr Surg* 2004; 39(3): 418–423.
41. Bacci G, Longhi A, Cesari M et al. Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy: the experience of a single institution with 44 patients. *Cancer* 2006; 106(12): 2701–2716.
42. Berrak GS, Pearson M, Berberoglu S et al. High-dose ifosfamide in relapsed pediatric osteosarcoma: therapeutic effects and renal toxicity. *Pediatric Blood Cancer* 2005; 44: 215–219.
43. Kruseová J, Sumerauer D, Stejskalová E et al. Diagnostické a léčebné postupy u nádorů ze skupiny Ewingův sarkom/periferní neuroepitheliální tumor (ES/PNET) u dětí a mladistvých. *Klin Onkol* 2006; 19(6): 293–299.

Liečba sunitinibom a hypotyreóza – kazuistika a prehľad literatúry

Treatment with Sunitinib and Hypothyroidism – a Case Report and Overview of Literature

Kreze A. jr.¹, Stáhalová V.², Zadražilová A.¹, Koskuba J.¹, Kosák M.¹

¹ II. interní oddělení, FN Na Bulovce, Praha

² Ústav radiační onkologie, Praha

Súhrn

Autori v práci uvádzajú kazuistiku pacienta so svetlobunečným karcinómom obličky, kde po nefrektómii vznikli lokálne metastázy. Liečbou voľby bol sunitinib. Po 20. cykle terapie sa verifikovala ťažká hypotyreóza, vyžadujúca substitúciu tyroxínom. Zvýšené hodnoty TSH sa nájdu až u 70 % a hypotyreóza až u 40 % takto liečených pacientov. Popisovaný je aj mechanizmus účinku sunitinibu. Ukazuje sa korelácia „nežiaduceho účinku“ lieku na lepší výsledok terapie karcinómu, ale prospektívne štúdie chýbajú. Väčšina autorit súhlasí, že je nutné sledovať funkciu štítnej žľazy pri podávaní sunitinibu.

Klíčové slová

sunitinib – hypotyreóza – karcinóm obličky

Summary

In the article the authors present the case of a patient with clear cell renal carcinoma, where after nephrectomy local metastases appeared. The treatment of choice was sunitinib. After 20 cycles of therapy heavy hypothyroidism was verified which required substitution by thyroxine. Elevated levels of TSH appeared in up to 70% and hypothyroidism in up to 40% of thus treated patients. Also described is the mechanism of action of sunitinib. There seems to exist a correlation between the „adverse effects“ of the drug and a better result of the therapy of cancer, however, prospective studies are absent. Most experts agree that the thyroid function during treatment with sunitinib needs to be monitored.

Key words

sunitinib – hypothyroidism – renal carcinoma

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

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

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

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



MUDr. Alexander Kreze jr.
II. interní oddělení
FN Na Bulovce
Budínova 2
180 00 Praha 8
e-mail: krezejr@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 20. 2. 2009

Přijato/Accepted: 31. 3. 2009

Úvod

26. 1. 2006 schválila Food and Drug Administration (FDA) sunitinib (Sutent) v liečbe refrakterných alebo intolerantných gastrointestinálnych stromálnych tumorov a pokročilých renálnych karcinómov [1]. Sunitinib je orálne podávaný inhibítor tyrozínových kináz, spoločne s receptorom pre vaskulárny endoteliálny rastový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor – VEGFR) a receptorom pre doštičky – derivovaný rastový faktor (Platelet-Derived Growth Factor Receptor – PDGFR) [2]. Inhibované sú aj tyrozínové kinázy RET (Receptor Tyrosine Kinase Rearranged During Transfection – RET), vrátane receptoru pre kmeňovo bunecný faktor (Stem Cell Factor Receptor – KIT), Fms podobnej tyrozínovej kinázy 3 (Fms-Like Tyrosine Kinase 3 – FLT3) a kolónie stimulujúceho faktoru (Colony Stimulin Factor – CSF) [3]. Receptorové tyrozínové kinázy hrajú kľúčovú úlohu v patogeneze svetlobunečného – renálneho karcinómu mechanizmom von Hippel-Lindau (VHL) génu. VHL je inaktívovaný vo viacej ako 80% sporadických prípadoch svetlobunečného karcinómu deléciou, mutáciou alebo metyláciou. Tento tumor – supresorový gén kóduje proteín, ktorý je zahrnutý v regulácii produkcie VEGF, PDGF a ostatných hypoxiou-inducibilných proteínov. Inaktívácia VHL génu zapríčini overexpresiu agonistov VEGFR a PDGFR a výsledkom je perzistentná stimulácia receptorov, ktorá urýchľuje tumorovú angiogénu, rast tumoru a metastázy [4]. Podáva sa v štvortýždňových cykloch v dávke 50 mg/den s následnou dvojtýždňovou prestávkou. Ako najčastejšie nežiaduce účinky sa uvádzajú: gastrointestinálne poruchy – hnačky, stomatitída, porušená chuť, zmeny farby pokožky a vlasov, myalgie, únava a elevácia TSH až manifestná primárna hypotyreóza. Výskyt zvýšeného TSH sa udáva od 19% [5] do 70% [6] a hypotyreóza v 32% [7] až 40% [8]. Mechanizmus dysfunkcie štítnej žľazy je neznámy. Možné mechanizmy zahrňujú inhibíciu RET protoonkogénu, deštruktívnu tyreoiditídu, apoptózou folikulárnych buniek, inhibíciu peroxidázy, porušené vychytávanie jódu [9] a priamy efekt na sodíkovom symportéry [8].

Kazuistika

Pacient V. J., narodený 1952, bol odoslaný k endokrinologickému vyšetreniu onkológom pre podozrenie na hypotyreózu. Anamnesticky je pacient liečený hypertoniou, po cholecystektómii s hyperurikémiou a po flebotrombóze žíl ľavej dolnej končatiny. V roku 2005 bola vykonaná pravostranná nefrektómia pre G3 konvenčný, svetlobunečný karcinóm s prerastaním do puzdra obličky a cievnej stopky. Od júla 2006 pre zistené metastázy do regionálnych lymfatických uzlín začala cyklická liečba sunitinibom s dobrou terapeutickou odpoveďou a regresiou lokálneho nálezu. Subjektívne pacient udával väčšiu únavosť, suchosť pokožky a depresívne ladenie. Klinicky je hrubší hlas, ľahko spomalené psychomotorické tempo, hrubšia pokožka s pretibiálnym olupovaním, ragády v medziprstí a dlaňových ryhách. Jazva po nefrektómii je zhojená bez komplikácií. Fyzikálne nie je štítna žľaza hmatateľná, ostatný nález je fyziologický. V rozpore s relatívne chudobnou klinickou symptomatológiou je prekvapivý laboratórny nález. Vstupné vyšetrenie ozrejmuje TSH 209,7 mU/l (norma 0,32–5,0 mU/l), fT4 5,2 pmol/l (norma 9–19 pmol/l), fT3 2,72 pmol/l (norma 2,63–5,7 pmol/l). Protilátky proti tyreoglobulínu a peroxidáze boli menej než 1 U/ml (norma pre aTG 0–34 U/ml, aTPO 0–12 U/ml). Z ostatných nefyziologických laboratórnych parametrov bol prolaktín 24,8 µg/l (norma 2,6–7,2 µg/l) a ľahká normocytárna normochromná anémia (hemoglobín 100 g/l). Sonograficky bola štítna žľaza nezväčšená (volum 6,7 ml), s ľahko hypoechogénnym parenchýmom hrubšej štruktúry. Pri krátkodobej hospitalizácii sme zahájili substitúciu levotyroxinom v dávke 100 µg/d. Po týždennej kontrole TSH pokleslo na 133,2 mU/l. Pri ďalšej kontrole (za mesiac) sa pacient cítil subjektívne lepšie, ustúpila únava a zrýchlilo sa psychomotorické tempo. Laboratórne bol TSH 63,4 mU/l. Onkológ zahájil 21. cyklus chemoterapie v redukovanej dávke 37,5 mg/d. My sme ponechali identickú dávku substitúcie, s plánovanými mesačnými kontrolami. Výhľadovo skontrolujeme prolaktín, ktorého eleváciu prisudzujeme ťažkej hypotyreóze.

Diskusia

Sunitinib je perspektívnym liekom v terapii pokročilých štádií svetlobunečného karcinómu obličky i s metastázami. Podľa literatúry má ale ako častý prejav vznik laboratórnej alebo klinickej hypotyreózy a podľa citovaných autorov, by sa v prípade liečby sunitinibom z akejkoľvek indikácie malo sledovať TSH. V prípade klinicky manifestnej hypotyreózy by sa mala nasledovať substitučná terapia. Zaujímavé sú fakty [7,10], že v predklinických modeloch sa ukázalo, že tyroidné hormóny indukujú rast tumoru a angiogénu mechanizmom bunečného membránového receptoru pre tyroidné hormóny na $\alpha_v\beta_3$ integrínu, amplifikáciu aktivity epidermálneho rastového faktoru a jeho receptoru, stimuláciu migrácie tumoróznych buniek, priamy trofický efekt na tumorózne bunky, bunčkový špecifický antiapoptotický účinok a fosforyláciu receptoru inzulínu podobného faktoru 1, čo viedlo k rastovej podpore. Vice versa, navodenie hypotyreózy môže spomaliť rast prostaty. U pacientov s karcinómom krku a hlavy bolo dlhšie prežívanie po ožiarení navodenej hypotyreózy ako u eutyroidných, u žien s hypotyreózou bolo redukované riziko vzniku karcinómu prsníka a nakoniec, u pacientov s renálnym karcinómom liečených interleukinom 2 a vznikom hypotyreózy, bola korelácia s priaznivejšou odpoveďou na liečbu. Pozorovala sa pozitívna korelácia medzi sunitinib indukovanou hypotyreózou a klinickými výsledkami. Ponúka sa možnosť, že hypotyreóza je dobrým biologickým prognostickým markerom pri liečbe sunitinibom. Preto by sa malo stať samozrejmosťou sledovanie v priebehu liečby koncentrácie TSH. Nie je zodpovedaná „bezpečná norma TSH“ pri liečbe sunitinibom. Ak sa držíme doporučení Americkej tyroideologickej spoločnosti, TSH nad 10 mU/l je dôvodom liečby, a substitúcia tyroxinom je potrebná pri klinických príznakoch hypotyreózy.

Záver

Podobne ako spolupracuje kardiológ s endokrinológom pri liečbe amiodaronom, je vhodná spolupráca onkológa s endokrinológom pri liečbe sunitinibom.

Literatúra

1. Goodman VL, Rock EP, Dagher R et al. Approved summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal carcinoma. Clin Cancer Res 2007; 13(5): 1367–1373.

2. Bergman L, Hariharan S, Weingang-Kohler K et al. Safety and efficacy of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) with brain metastases (mets): results of an expanded-access study. Onkologie 2008; 31 (Suppl 4): 233–234.

3. Chow LQ, Eckhard SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2858–2859.

4. Motzer RJ, Huston TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. NEJM 2007; 356(2): 115–124.

5. Rini BI. Response: Re: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. JNCI 2007; 99(12): 976–977.

6. Wong E, Rosen LS, Mulay M et al. Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. Thyroid 2007; 17(4): 351–355.

7. Garfield DH, Wolter P, Schofinski P et al. Correspondence: Documentation of thyroid function in clinical studies with sunitinib: why does it matter. J Clin Oncol 2008; 26(31): 5131–5132.

8. Mannavola D, Coco P, Vannucchi G et al. A novel tyrosin-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. JCEM 2007; 92(9): 3531–3534.

9. Defuentes G, Bladé JS, Berets O. Tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. NEJM 2007; 357(15): 1556–1557.

10. Garfield DH, Herbergs A, Davis PJ. Re: Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. JNCI 2007; 99(12): 975–976.

Vážení kolegové,

uveřejňujeme prohlášení Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP, ve kterém se výbor společnosti vyjadřuje k problematice nyní hojně nabízeného komerčního prediktivního genetického testování a upozorňuje na nedostatky odborného charakteru. Doporučujeme se s tímto prohlášením seznámit, neboť je důležité se orientovat ve stále vzrůstající nabídce těchto komerčních služeb.

Redakce Klinické onkologie

Prohlášení Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP k problematice prediktivního genetického testování

Prediktivní genetické testování je nabízeno ve světě i u nás mnohými soukromými společnostmi. Součástí nabízených balíčků jsou 1) testování variant různých „genů nízkého rizika nemocí“, jejichž klinický význam je dle názorů odborných společností dosud sporný, 2) testování „genů vysokého rizika nemocí“, které je většinou nabízeno ve velice limitované formě.

Společnost lékařské genetiky považuje za důležité informovat kolegy o limitacích tohoto genetického testování v současné době a o nutnosti významně zvažovat indikaci těchto testů u svých klientů.

1. Společnost lékařské genetiky doporučuje, **aby testování „genů s vysokým rizikem onemocnění“ (mutace ve vysoce penetrantních genech, např. BRCA1/2 u nádorů prsu a ovaria) bylo zajišťováno na odborných pracovištích klinické genetiky z několika důvodů: i) laboratoře podstupují mezinárodní kontroly kvality a testování probíhá dle mezinárodně doporučených postupů, možnost chybných výsledků je minimalizována, ii) jsou kompletně vyšetřeny rizikové geny, neboť každá rodina může mít svou individuální mutaci (chybu) v rizikovém genu. Testování limitovaného počtu mutací vysoce rizikových genů má z klinického hlediska v naší populaci sporný význam, negativní výsledek má minimální klinickou hodnotu a může vést k podcenění rizik onemocnění, iii) klinický genetik konzultuje testovanou osobu jak před, tak po testování.**
2. Společnost lékařské genetiky považuje testování „genů nízkého rizika“ (nízce penetrantní geny, což je významná součást komerčně nabízených balíčků) za nevhodné pro klinické využití vzhledem k tomu, že změny v těchto genech dle současných znalostí vedou jen k minimálnímu ovlivnění klinických rizik. Výsledky epidemiologických studií, ze kterých jsou tyto informace získávány, nejsou dosud určeny ve většině případů pro klinické využití.
3. Společnost lékařské genetiky nesouhlasí s nabízením prediktivního genetického testování dětem do 18 let. Prediktivní testování rizik onemocnění u dětí do 18 let je doporučováno pouze u přísně indikovaných onemocnění a syndromů. Testování nezletilých je proti všem mezinárodním doporučením.
4. Společnost lékařské genetiky upozorňuje, že výsledky prediktivního testování mohou být za určitých okolností předem diskriminace osob. Může dojít ke změně přístupu ke komerčním pojistkám, ale v určitých případech i ke změně přístupu ke zdravotnímu pojištění na základě genetické predispozice.
5. Prediktivní testování může mnohdy neoprávněně vést ke zvýšení požadavků na zdravotní péči na základě ne vždy vědecky ověřených výsledků. Předpovědi rizik komplexních chorob jsou v současné době málo spolehlivé vzhledem k tomu, že se jedná o polyfaktoriální nemoci, kdy genetické faktory hrají většinou pouze malou úlohu.

Apelujeme na lékařskou etiku a doufáme, že všichni lékaři budou správně indikovat vhodnost genetického vyšetření a preventivní péče u svých klientů. Pacienti s doporučením lékaře se mohou kdykoliv sami objednat na pracovištích klinické genetiky (www.slg.cz).

Zdůrazňujeme, že toto prohlášení není v žádném případě motivováno konkurenčními obavami, ale opírá se výhradně o odborné publikace v impaktovaných časopisech a o standardní doporučení odborných společností lékařské genetiky.

prof. MUDr. Petr Goetz, CSc., MUDr. Lenka Foretová, Ph.D., MUDr. Vladimír Gregor, prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc., MUDr. Věra Jüttnerová, RNDr. Alexandra Oltová, doc. MUDr. Alice Baxová, Ph.D., prof. MUDr. Radim Brdička, CSc., prof. RNDr. Mgr. Marie Jarošová, CSc., prof. MUDr. Milan Macek, jr., DrSc., prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc., MUDr. Ivan Šubrt, prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.

Duhovková metastáza jako iniciální manifestace bronchogenního malobuněčného karcinomu diseminovaného do mediastina

Iris Metastasis as the First Sign of Small-Cell Lung Carcinoma with Metastatic Involvement of the Mediastinum

Jurečka T.^{1,2}, Skorkovská Š.¹, Čoupková H.³, Postránecká V.⁴

¹ Klinika nemocí očních a optometrie FN u sv. Anny a LF MU v Brně

² Oční klinika NeoVize, Brno

³ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně

⁴ Klinika zobrazovacích metod FN u sv. Anny a LF MU v Brně

Souhrn

Východiska: Kazuistika prezentuje případ bronchogenního malobuněčného karcinomu mediastina metastazujícího do duhovky, průběh onemocnění a možnosti jeho terapeutického ovlivnění. **Případ:** 69letá pacientka přicházející s tumorózním útvarem duhovky levého oka. V rámci diferenciální diagnostiky a kompletního došetření je následně diagnostikován diseminovaný bronchogenní malobuněčný karcinom mediastina. Po bioptické verifikaci primárního maligního ložiska je zahájena chemoterapie, během níž dochází k regresi duhovkové léze a úpravě sekundárního glaukomu při zachování zrakových funkcí. **Závěry:** Metastáza duhovky může být prvním příznakem diseminovaného maligního onemocnění. Duhovkovou metastázu bronchogenního malobuněčného karcinomu lze terapeuticky ovlivnit chemoterapií při zachování zrakových funkcí postiženého oka a zvýšení kvality života těžce onkologicky nemocného člověka.

Klíčová slova

duhovková metastáza – malobuněčný bronchogenní karcinom

Summary

Backgrounds: We present the case of small-cell lung carcinoma metastatic to the iris, the course of the disease and management options. **Case:** A 69-year-old female was diagnosed with a solid, amelanotic iris mass in her left eye. Differential diagnostics and ancillary tests subsequently led to the diagnosis of disseminated small-cell lung carcinoma. Systemic chemotherapy was indicated after fine needle biopsy verification of metastatic lung cancer. Iris metastasis responded well to the chemotherapy, its regression was observed and secondary open-angle glaucoma was controlled as well. Good visual functions were preserved during the treatment. **Conclusions:** Metastatic carcinoma of the iris may be the first sign of disseminated malignant disease. Small-cell lung carcinoma iris metastasis can be treated with chemotherapy. This treatment preserved visual functions, which enhanced the patient's quality of life.

Key words

iris metastasis – small-cell lung carcinoma

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

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

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

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



MUDr. Tomáš Jurečka, Ph.D.
Oční klinika NeoVize
Viniční 4049/235
615 00 Brno-Židenice
e-mail: jurecka@neovize.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 6. 2009

Přijato/Accepted: 7. 7. 2009

Kazuistika

V listopadu 2002 byla na ambulanci kliniky nemocí očních a optometrie FN u sv. Anny a LF MU v Brně vyšetřena 69letá žena pro tři týdny trvající neobestivě zarudnutí a nález tumorózního ložiskového útvaru duhovky levého oka. Pacientka udávala v anamnéze kontuzi levé frontální a supraciliární krajiny, pro kterou se také dostavila na sektorovou oční ambulanci, odkud byla odeslána s podezřením na tumorózní lézi duhovky na naše pracoviště. Anamnesticky byl v roce 1962 proveden chirurgický zákrok na levé plicí pro ložiskový nález suspektní z tuberkulózní etiologie s následnou terapií antituberkulotiky v délce sedmi měsíců a dispenzarizací do konce 80. let 20. století v rámci TBC dispenzáře. Posledních pět let nepodstoupila rentgenové ani klinické vyšetření plic. Celoživotní silná kuřačka – 20 cigaret denně po dobu 50 let. Dlouhodobě léčena pro arteriální hypertenzi; rodinná anamnéza bez výskytu malignit. Oční anamnéza bez pozoruhodností, presbyopická a hypermetropická brýlová korekce.

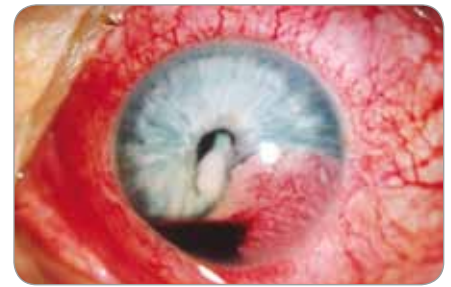
Naturální zraková ostrost pravého oka byla 0,5, levého oka 0,63, nejlépe korigovaná zraková ostrost byla u obou očí 1,0. Nitrooční tenze 14/15 mmHg (v normě). Na levém bulbu vyjádřena smíšená spojivková injekce, transparentní rohovka, na duhovce v dolním temporálním kvadrantu v meridiánu 3.–6. hodiny patrný hojně vaskularizovaný, narůžovělý, amelanotický solidní útvar až kvěťákovitého vzhledu obturující v daném rozsahu iridokorneální úhel, lehce zvýrazněná cévní kresba duhovky a vertikálně oválná neokrouhlá zornice, skrze níž bylo možno identifikovat obdobné hmoty nacházející se i na zadním listu duhovky. Čočka se kalila sektorovou kortikální kataraktou (obr. 1). V rámci diferenciálně diagnostické rozvahy bylo zvažováno primární postižení duhovky (amelanotický maligní melanom, leiomyom, zánětlivý granulom) a zejména sekundární, metastatické ložisko t. č. neznámého origa. Za týden od prvotního vyšetření dochází k výrazné progresi nálezu s nárůstem hmot v přední i zadní komoře oční a parciální okluzí zornice těmito hmotami, rozvojem krvácení do přední komory oční (hyphaemy) s dolorózním sekundárním glaukomem



Obr. 1. Ložisková tumorózní infiltrace duhovky levého oka.

(nitrooční tenze 14/42 mmHg) a edémem epitelu rohovky (obr. 2). Nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) levého oka klesla na 0,16. Plánovanou fluorescenční angiografii duhovky nelze provést, sekundární glaukom je zpočátku ne příliš uspokojivě kompenzován lokálními (Oftanex® gtt., Trusopt® gtt.) i celkovými (Diluran® tbl.) antiglaukomatiky. V rámci došetření byla indikována následující pomocná a laboratorní vyšetření: onkomarkery (CEA, CA 125, CA 15-3, CA 72-4, NSE, SCC, melanogeny a melanin v moči), sérové protilátky proti TBC, gynekologické konzilium včetně mamografie, interní pneumonologické konzilium, rentgen srdce a plic, CT plic, CT mozku, ultrazvuk břicha a nadklíčkových uzlin, scintigrafie skeletu.

Na prostém rentgenovém snímku plic nález homogenního, sytého, ostře ohraničeného zastínění nasedajícího na mediastinum vpravo v horním plicním poli v úrovni aortálního oblouku – suspektní tumorózní léze horního mediastina velikosti 60 × 45 mm. Následně provedené CT plic potvrzuje infiltraci horního mediastina vpravo převážně suprahilózně. Infiltrát dosahuje velikosti 61 × 51 mm s výraznou kompresí vena cava superior (obr. 3). Dále nález suspektní tumorózní lymfadenopatie s dislokací trachey, v pravém horním plicním laloku tři necharakteristická zastínění o velikosti do 3 mm a zvětšení levé nadledviny. Pneumonologické konzilium vyslovuje diferenciálně diagnosticky podezření na maligní lymfom mediastina či bronchogenní karcinom horního lobárního bronchu s postižením mediastina. Dále je diagnostikována chronická obstrukční plicní nemoc se středně těžkou obstrukční ventilační poruchou. Je indi-

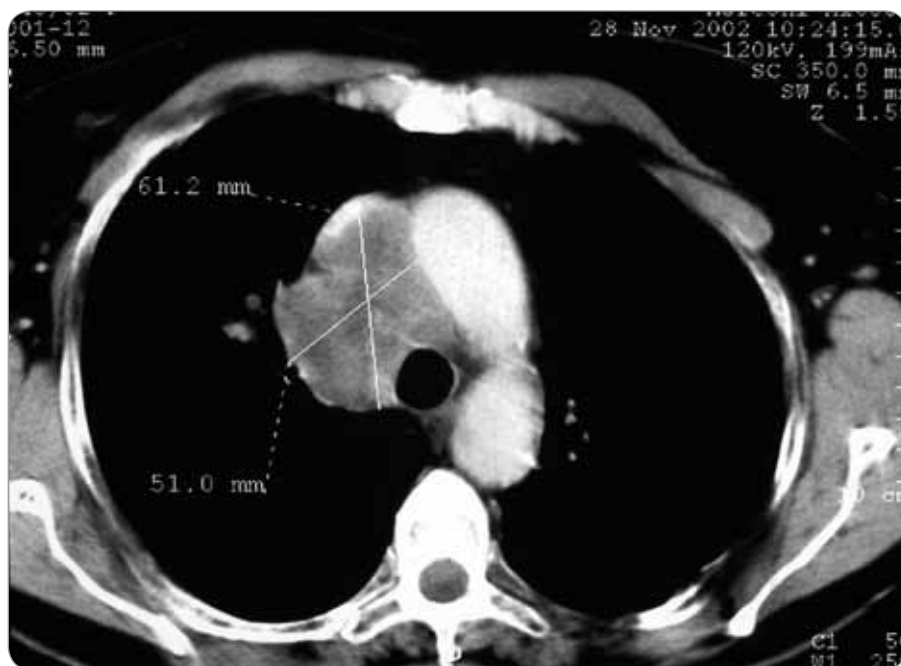


Obr. 2. Progrese infiltrace s rozvojem krvácení do přední komory oční a tumorózními hmotami v zornici.

kováno provedení bronchoskopie: bez přímých známek tumoru endobronchiálně, jen extramurální tlak na laterální stěnu hlavního bronchu vpravo. Z bronchiální laváže diagnostikovány nádorové buňky malobuněčného karcinomu, mykobakterium tuberculosis mikroskopicky ani kulturačně z bronchoalveolární laváže neprokázáno. Sérové protilátky proti TBC ve třídě IgG jsou negativní. Provedena biopsie infiltrátu mediastina pod CT kontrolou: morfologický obraz včetně imunofenotypizace odpovídá nádorové infiltraci mediastina malobuněčným karcinomem.

Scintigrafie skeletu je bez ložiskové akumulace radiofarmaka. Ultrazvukové vyšetření krční krajiny diagnostikuje zvětšený pravý lalok štítnice se smíšenými uzlíky v jeho parenchymu, vpravo i vlevo podél kývače a v nadklíčku četné zvětšené lymfatické uzliny. Dle CT mozku nejsou známky nitrolebních metastáz. V souhrnu je pak po provedení onkologického konzilia stanovena diagnóza: malobuněčný karcinom horního mediastina T3N2M1, metastáza duhovky vlevo, metastáza levé nadledviny, metastázy plicní, pozitivita uzlin krku a submandibulárně. Klinické stadium choroby: IV – extenzivní onemocnění. Karnofskyho index dosahoval 90 %.

Vzhledem k histologickému typu malignity a rozsahu onemocnění (inkurabilní stadium) bylo rozhodnuto o symptomatické terapii levého oka (antiglaukomatika) a zahájení systémové chemoterapie v režimu cisplatina/etoposid. Po zahájení chemoterapie dochází ke vstřebání hyphaemy a dobré kompenzaci sekundárního glaukomu lokálními antiglaukomatiky – nitrooční tenze 16/20 mmHg.



Obr. 3. Infiltrát horního mediastina v CT obraze.

V průběhu pokračující aplikace chemoterapie je zaznamenána postupná regrese duhovkové metastázy s klidným nitroočním nálezem, dobrou kompenzací nitrooční tenze a NKZO levého oka 0,50 (obr. 4). Po šesti cyklech chemoterapie při kompletním zhodnocení stavu v červenci 2003 dochází k regresi tumorózního ložiska o více než 50% s reziduálním infiltrátem mediastina o velikosti 24 × 20 mm, ložiskové změny v plicním parenchymu, játrech i dalších intraabdominálních orgánech nejsou patrné. Sérové onkomarkery – karcinomembryonální antigen (Carcino-Embryonic Antigen – CEA) po celou dobu jen lehce zvýšen nad horní hranici normy, neurospecifická enoláza nezvýšena. Chemoterapií bylo tedy dosaženo parciální remise onemocnění (Partial Response – PR, WHO), Karnofskyho index se udržel po celou dobu léčby na 90%. Sekundární glaukom byl dlouhodobě dobře kompenzován na monoterapii Trusopt® gtt., oční nález klidný, jen na duhovce v rozsahu původní nádorové infiltrace patrný defekt duhovkové tkáně, NKZO levého oka poklesla pro rozvoj komplikované katarakty na 0,25, subjektivně je pacientka se zrakovými funkcemi spokojena, bez potíží (obr. 5).

V září 2003 dochází k progresi a růstu metastatického ložiska na duhovce le-

vého oka (obr. 6), pro kterou je onkologem zahájena chemoterapie II. řady v kombinaci: cyklofosamid, adriamycin, vincristin. Při aplikaci chemoterapie pozorujeme opětovnou parciální regresi duhovkové metastázy (obr. 7), ale po třech sériích chemoterapie dochází k další progresi nádorového onemocnění v mediastinu, rozvoji metastáz do obou nadledvin (35 mm) a pravé ledviny, mnohočetná metastatická ložiska v mozku i mozečku s difúzním edémem a hydrocefalickou dilatací komorového systému, k výrazné elevaci sérové neurospecifické enolázy (91,3 µg/l). Karnofskyho index klesá na 70%. Podávání chemoterapie ukončeno, možnosti jakékoliv paliativní terapie z pohledu onkologa byly vyčerpány (zvažovaná paliativní radioterapie na oblast mozku nebyla pro rychle se horšící celkový stav indikována), pokračováno dále jen symptomatickou léčbou. K exitu letalis dochází po generalizaci onemocnění 16. 12. 2003.

Diskuze

Malobuněčný bronchogenní karcinom v diseminovaném stadiu je nevléčitelné onemocnění se špatnou prognózou. Medián přežití u neléčených nemocných bývá udáván kolem 6–8 týdnů. Chemoterapií první linie a kvalitní podpůrnou



Obr. 4. Postupná regrese metastázy po zahájení chemoterapie.



Obr. 5. Lokální atrofie duhovky po regresi metastázy.



Obr. 6. Progrese metastázy.



Obr. 7. Parciální regrese metastázy po aplikaci II. řady chemoterapie.

a symptomatickou léčbou je u většiny nemocných dosaženo přechodné remise (až u 80%) s různou dobou stabilizace, po které dojde opět k progresi onemocnění. Citlivost na chemoterapii druhé řady je nižší s léčebnou odpovědí kolem 15–20%.

U prezentované nemocné došlo po chemoterapii k parciální odpovědi, lé-

čebná odpověď trvala šest měsíců, po chemoterapii druhé řady došlo opět k regresi metastatického postižení duhovky, ale celkově k progresi onemocnění s následnou generalizací. Celkové přežití od doby stanovení diagnózy a zahájení léčby bylo 12 měsíců.

Ze statistik vyplývá, že 20–25 % všech úmrtí ve Spojených státech je zapříčiněno malignitou. Mikroskopické nitrooční metastázy lze prokázat nejméně v jednom oku v 5–10 % těchto případů (pacientů umírajících na malignitu). Z výše uvedeného vyplývá, že 1–2,5 % všech lidí má v okamžiku úmrtí nitrooční metastázu nejméně v jednom oku. Kumulativní celoživotní incidence klinicky detekovaných metastatických nitroočních tumorů činí přibližně 0,1 % (1 z 1 000) až 0,25 % (1 ze 400) [1].

Metastázy tumorů představují nejčastější formu intraokulární malignity. Dostávají se do intraokulárních struktur hematogenní cestou a nejčastěji postihují uveální trakt. Ve více než 90 % je postižena cévnatka, v méně než 10 % duhovka a ciliární těleso. Většina uveálních metastáz pochází u mužů z karcinomu plic a u žen z karcinomu prsu. Asi 25 % pacientů s uveální metastázou o primárním nádorovém ložisku neví a oční metastáza je první manifestací systémového onkologického onemocnění [1–2].

Shields ve své studii analyzoval skupinu 512 pacientů s uveálními metastázami. Duhovka byla postižena ve 40 případech (7,8 %). Jako primární tumor byl v 16 případech identifikován karcinom prsu, v 11 bronchogenní karcinom, u 3 pacientů karcinoid a melanom, kolorektální karcinom u 2 nemocných a po jednom případě karcinom jícnu, laryngu, prostaty a ledvin. V jednom případě se nepodařilo primární tumor identifikovat. U 13 (32 %) pacientů byla

duhovková metastáza prvotním projevem maligního onemocnění, jehož primární ložisko nebylo v době stanovení diagnózy známo. Duhovkové metastázy byly ve všech případech unilaterální a sekundární glaukom byl diagnostikován u 15 (38 %) z nich. Medián přežití po stanovení diagnózy duhovkové metastázy činil v souboru 13 měsíců [3].

Metastatické postižení duhovkové tkáně při primárním karcinomu plic popisují ve svém sdělení rovněž Pellantová et al. V jejich případě byla zvolena radikální terapie spočívající v enukleaci pravého bulbu [4]. V léčbě metastatického postižení oka máme dle charakteru primární malignity k dispozici chemoterapii, radioterapii (včetně brachyterapie) či hormonoterapii. Enukleace bulbu je indikována v případech slepého, bolestivého oka.

Demirci et al studovali 264 pacientů s uveálními metastázami karcinomu prsu. Uveální metastáza představovala iniciální manifestaci karcinomu prsu pouze u 7 (3 %) pacientů. Z celkového počtu 264 uveálních metastáz bylo diagnostikováno 8 (3 %) případů postižení duhovky a 12 případů postižení cévnatky a duhovky. Procento přežití všech pacientů s uveálními metastázami karcinomu prsu bylo 65 % za 1 rok, 34 % za 3 roky a 24 % za 5 let [5].

Yamada K et al popisují raritní případ primárního maligního non-hodgkinového B-lymfomu lokalizovaného pouze v duhovce, který byl úspěšně léčen radioterapií [6]. Ojediněle jsou popisovány méně časté případy duhovkových metastáz primárních malignit jako např. karcinomu endometria [7]. Imamura Y et al prezentují případ 38letého muže, u něhož dochází k rozvoji duhovkové metastázy se sekundárním glaukodem a příznaky iritického dráždění tři roky po resekci a chemoterapii adeno-

karcinomu žaludku. Duhovková metastáza je u pacienta jediným příznakem diseminace onemocnění. V průběhu deseti měsíců dispenzarizace dochází rovněž k recidivě primárního adenokarcinomu žaludku [8].

Závěr

Metastáza duhovky byla u naší pacientky prvním příznakem extenzivního, diseminovaného, inkurabilního maligního karcinomu plic. Chemoterapie vedla nejen k regresi duhovkové metastázy, ale i ke kompenzaci sekundárního glaukomu. Po celou dobu onemocnění byla zachována použitelná zraková ostrost oka, sekundární glaukom byl účinně kompenzován medikamentózní terapií, oko bylo nebolestivé a nemocná subjektivně nepociťovala ve vztahu ke zrakovým funkcím výraznější obtíže. V inkurabilním stadiu choroby s krátkou prognózou přežití byla tedy zachováním zrakových funkcí zvýšena kvalita života těžce onkologicky nemocného člověka.

Literatura

1. Augsburger JJ, Guthoff R. Metastatic Cancer to the Eye. In: Yanoff M, Duker JS (eds.). *Ophthalmology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby 2004; 1064–1069.
2. Souček P. Metastatické nádory. In: Baráková D (ed.). *Nádory oka*. Praha: Grada Publishing 2002; 101–103.
3. Shields JA, Shields CL, Kiritli H et al. Metastatic Tumors to the Iris in 40 Patients. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(4): 422–430.
4. Pellantová E, Adámková H, Novák J et al. Metastatické postižení duhovkové tkáně při primárním karcinomu plic. *Čes Slov Oftal* 2002; 58(5): 315–318.
5. Demirci H, Shields CL, Chao AN et al. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(2): 264–271.
6. Yamada K, Hirata A, Kimura A et al. A case of primary B-cell type non-Hodgkin lymphoma originating in the iris. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(2): 380–382.
7. Capeáns C, Santos L, Sánchez-Salorio M et al. Iris Metastasis From Endometrial Carcinoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(5): 729–730.
8. Imamura Y, Suzuki M, Nakajima KI et al. Gastric Signet Ring Cell Adenocarcinoma Metastatic to the Iris. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(3): 379–381.

Paliativní a hospicová péče v České republice a v Evropě

Palliative and Hospic Care in the Czech Republic and in Europe

Sláma O.

Úvod

Na paliativní péči bývá někdy pohlíženo především jako na určitou specifickou filozofii péče, kterou ve své klinické praxi aplikují mimořádně motivovaní jednotlivci. Motivace a obětavost jednotlivých zdravotníků je nepochybně důležitá. Pro zajištění dostupnosti kvalitní paliativní péče pro všechny nemocné v závěru života je však potřeba paliativní péči nahlížet v širších souvislostech. Je třeba hledat konkrétní formy organizace zdravotní péče, které by odpovídaly potřebám a přáním nevléčitelně nemocných. V posledních 10 letech je pohled na paliativní péči jako na důležité téma veřejného zdravotnictví a zdravotní politiky deklarován Světovou zdravotnickou organizací i Radou Evropy [1,2].

Stručné dějiny hospice a paliativní péče v Evropě

Koncept celostní péče o těžce nemocného pacienta, tedy nejen o jeho „tělo“, ale také o „duši“ a sociální prostředí, byl v tradici evropské medicíny přítomen po staletí. Při některých klášterech vznikaly již ve středověku útulky pro těžce nemocné a zmrzačené. V souvislosti s biologickou a technologickou orientací moderní medicíny však otázka péče o nevléčitelně nemocné a umírající do určité míry zůstala v pozadí. Rozvoj medicíny a její často převratné úspěchy (např. antibiotika, transplantace orgánů, možnosti podpory vitálních funkcí) v 2. polovině 20. století dávaly důvod k optimizmu. Převládlo přesvědčení, že je pouze otázkou času, než lidstvo zvítězí nad všemi chorobami. Tento kurativní optimizmus však měl jeden neblahý důsledek. Těžce nemocní a umírající pacienti, u kterých „vítězná“ medi-

cína selhala, se pak často ocitali zcela na pokraji zájmu lékařů a zdravotníků. Postoj zdravotníků lze shrnout do tvrzení, že s pacientem, kterého nemůžeme vyléčit nebo u něž nemůžeme alespoň významně prodloužit jeho život, se již „nic nedá dělat“. Hospicové hnutí vzniká jako určitá reakce na výše uvedený postoj. Oproti tvrzení „nic se nedá dělat“ staví přesvědčení, že bez ohledu na diagnózu, stupeň pokročilosti či nepříznivou prognózu nemoci můžeme vždy udělat něco pro zlepšení kvality zbývajících života nemocného. V roce 1967 zakládá anglická lékařka C. Saunders na předměstí Londýna hospic sv. Kryštofa, ve kterém je péče o „celkovou bolest“ terminálně nemocných poprvé zajištěna multidisciplinárním profesionálním týmem. Toto bývá považováno za počátek moderního hospicového hnutí. Vztah mezi prvními hospici a hlavním proudem medicíny byl zpočátku (a je v některých oblastech dodnes) napjatý. Aktivisté hospicového hnutí, často nezdravotníci, popř. nižší a střední zdravotníci, vytýkali, že zdravotní péče o umírající je v nemocnicích zcela nepřiměřená, příliš agresivní a nedostatečně empatická. Z prostředí akademické medicíny zaznívala kritika hospiců za neprofesionalitu, podceňování výsledků moderního výzkumu, terapeutický nihilismus a přílišný důraz na duchovní aspekty péče. V současné době je v západní Evropě již překonána nevráživost mezi hospicovou a paliativní péčí a akademickou medicínou. I samostatně stojící hospice se staly místem, kde jsou aplikovány nejmodernější léčebné postupy při mírnění symptomů a kde probíhá klinický výzkum. Naopak v mnoha akutních nemocnicích a zařízeních následné péče je snaha prakticky využívat postupy a po-



MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

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

znatky z hospiců při péči o terminálně nemocné. V ČR se zájem o paliativní a hospicovou péči rozvíjí až po roce 1989. Řada našich lékařů a sester mělo možnost navštívit zahraniční pracoviště. Pod vlivem těchto zkušeností bylo v 90. letech 20. století vybudováno několik lůžkových hospiců. Jako první byl otevřen hospic Anežky České v Červeném Kostelci v roce 1995. První oddělení paliativní péče bylo otevřeno v roce 1992 v nemocnici v Babicích nad Svitavou. Toto oddělení bylo po několika letech transformováno na LDN. V posledních 20 letech v Evropě koncept paliativní péče o pokročile a terminálně nemocné pomalu proniká do hlavního proudu medicíny. Postavení, úroveň a kvalita paliativní péče a její reálná dostupnost pro pacienty jsou však v různých zemích Evropy velmi rozdílné.

Současný stav obecné a specializované paliativní péče v Evropě

Při srovnávání úrovně paliativní péče v různých zemích Evropy je třeba brát zřetel na velké rozdíly v organizaci zdravotnictví v jednotlivých členských zemích. Nabídka jednotlivých typů služeb a jejich začlenění do systému zdravotní péče se dle toho může významně lišit. Důležité je rovněž rozlišovat mezi obecnou paliativní péčí a specializovanou paliativní péčí.

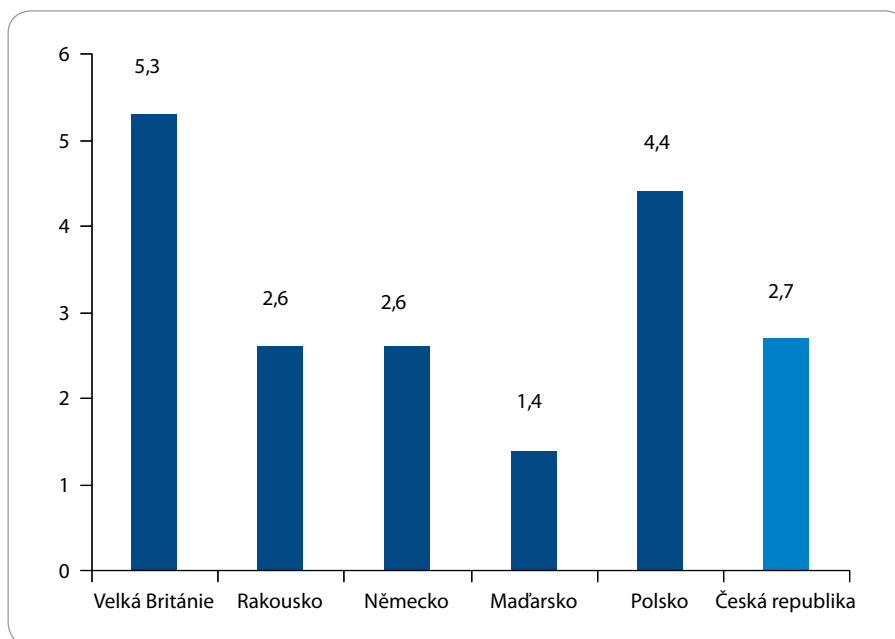
Jako obecnou paliativní péči (OPP) označujeme dobrou klinickou péči o pacienta v pokročilé a konečné fázi onemocnění. Její součástí je dobrá komunikace s pacientem a rodinou, orientace léčby a péče na kvalitu života, účinná léčba symptomů a psychosociální podpora. OPP je poskytována v rámci standardní zdravotní péče, aniž by tato činnost nutně nesla označení „paliativní“. Velmi důležitým faktorem pro zajištění kvalitní péče v závěru života je také dostupnost sociální péče (např. pečovatelská služba, možnosti osobní asistence, možnost zvláštního pracovního volna s refundací mzdy při péči o blízkou umírající osobu atd.). Při neexistenci mezinárodních standardů je obtížné srovnávat, jakou má OPP v jednotlivých evropských zemích úroveň. Existují však nepřímé náznaky, že v ČR úroveň OPP trpí vážnými nedostatky. (Např. v ČR lékaři předepsali v roce 2008 relativně 2–3krát méně opioidů než ve skandinávských zemích, Nizozemsku a Velké Británii. Tento parametr je často užívaným ukazatelem úrovně léčby chronické bolesti v dané zemi.)

Specializovaná paliativní péče (SPP) je aktivní interdisciplinární péče poskytovaná týmem odborníků, kteří jsou v této problematice zvláště vzděláni. Nejčastějšími organizačními formami SPP jsou lůžkový hospic, domácí hospic, oddělení paliativní péče v rámci nemocnice, konziliární tým paliativní péče a ambulance paliativní medicíny v rámci nemocnice. SPP je indikována tam, kde obtíže pacienta svou komplexností přesahují možnosti poskytovatelů OPP.

V roce 2008 zveřejnila skupina expertů pověřená Evropským parlamentem srovnávací studii, která hodnotí zastoupení jednotlivých forem SPP v členských státech Evropské unie [3]. V našem článku přinášíme na základě publikovaných dat srovnání několika evropských zemí. Srovnáváme Maďarsko a Polsko, země, které prošly koncem 80. let podobnými politickými a ekonomickými změnami jako ČR; Rakousko a Německo, se kterými máme řadu historických a kulturních podobností, a Velkou Británii, která je považována za „kolébku“ SPP.

Lůžka specializované paliativní péče

Graf 1 porovnává počet lůžek SPP (tedy lůžek v hospicích a na specializovaných od-



Graf 1. Lůžka specializované paliativní péče na 100 000 obyvatel.

dělených paliativní péče) na 100 000 obyvatel. WHO doporučuje jako optimální počet těchto lůžek 5/100 000 obyvatel za předpokladu dobře fungující ambulantní a domácí SPP. Z grafu vyplývá, že potřeba lůžek SPP je v ČR saturována přibližně z 50%. Zahraniční zkušenosti přitom ukazují, že cesta ke zlepšení nemusí vést cestou budování nových samostatně stojících lůžkových hospiců, ale spíše zřizováním oddělení a jednotek SPP (obvykle o velikosti 5–15 lůžek) v rámci nemocnic a zařízení následné péče.

Konziliární týmy paliativní péče v rámci nemocnic

Graf 2 ukazuje počet specializovaných konziliárních týmů paliativní péče na 1 mil. obyvatel. Konziliární tým paliativní péče v rámci zdravotnického zařízení přináší interdisciplinární expertní znalost z oblasti paliativní péče do lůžkových zařízení různého typu. Posiluje pocit kontinuity péče (pacient zůstává na oddělení, kde byl doposud léčen). Umožňuje ovlivňovat kvalitu paliativní péče a nepřímo přispívá k postupné edukaci ošetřujícího personálu. Součástí, často krystalizačním jádrem týmu, je ambulance paliativní medicíny. Obvyklé složení týmu bývá lékař, sestra, sociální pracovník. Tým úzce spolupracuje s psychologem a pastoračním pracovníkem. Tato forma je v ČR zatím velmi vzácná.

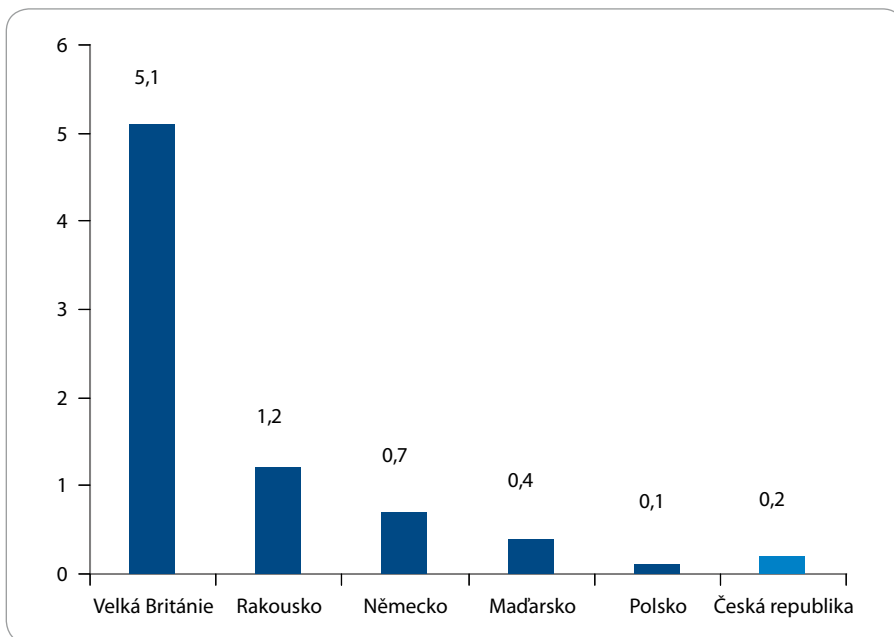
Zařízení domácí specializované paliativní péče/„domácí hospic“, „mobilní hospic“

Graf 3 srovnává počet týmů domácí specializované paliativní péče. Mezinárodní srovnání je ale ve skutečnosti obtížné. Existují velké rozdíly v organizaci tohoto typu SPP. V některých zemích se jedná o specializovanou agenturu „home care“, která spolupracuje s praktickým lékařem. Jinde je obvyklé, že tým domácí paliativní péče má svého lékaře, specialistu na paliativní medicínu, vlastního sociálního pracovníka, psychologa atd. Je zřejmé, že v oblasti domácí paliativní péče je přechod mezi obecnou a specializovanou paliativní péčí plynulý. Specializovanou domácí paliativní péči by měla charakterizovat speciální vzdělání lékaře a sestry, ošetřovatelů, dobrovolníků a dalších členů. Velmi důležitá je trvalá dostupnost péče (7 dní v týdnu, 24 hod denně).

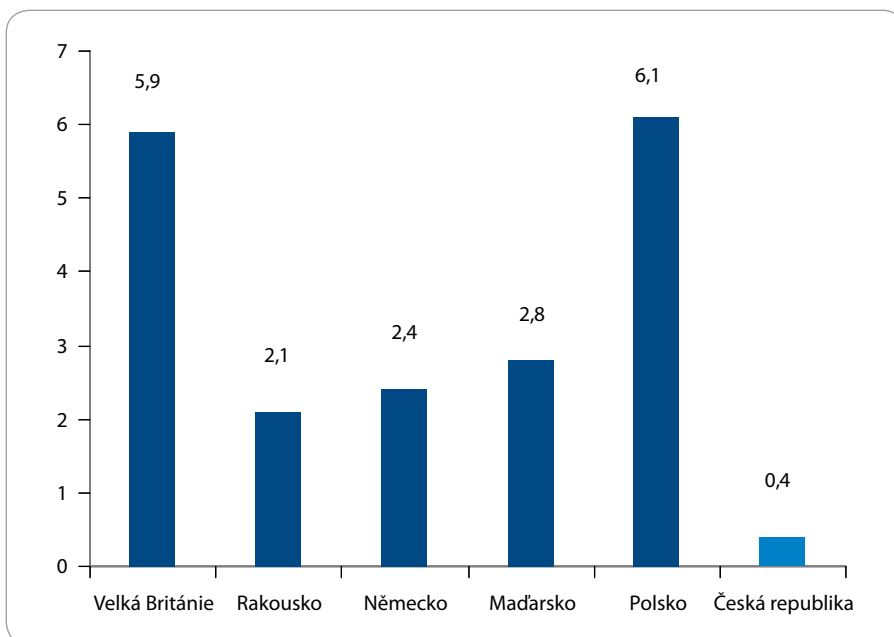
Současná situace paliativní péče v ČR a výhledy do budoucna

Na základě srovnání se zahraničím lze současnou situaci paliativní péče v ČR charakterizovat následujícím způsobem:

Koncept paliativní péče o nemocné jako součásti zdravotní péče v závěru života vstoupil do povědomí odborné i laické veřejnosti. Velkou roli přitom sehrály lůžkové hospice, které myšlenku



Graf 2. Počet konziliárních nemocničních týmů specializované paliativní péče na 1 mil. obyvatel.



Graf 3. Počet týmů domácí specializované paliativní péče na 1 mil. obyvatel.

paliativní péče modelově prokázaly jako možnou a pro pacienty přínosnou. Kapacita lůžek SPP v roce 2009 představuje pouze cca 50% počtu, který doporučuje WHO. V ČR zatím zcela chybí lůžka SPP v rámci nemocnic a LDN.

SPP je tak v ČR v závěru života dostupná pouze cca 7% onkologických pacientů.

Existují nepřímé náznaky, že úroveň obecné paliativní péče poskytované

praktickými lékaři, lékaři v LDN a ostatních nemocnicích je často nedostatečná. Důvodem jsou pravděpodobně nedostatečné znalosti a klinické dovednosti a chybějící motivace o nevyčleptelně nemocné pečovat (terapeutický nihilismus).

Konziliární nemocniční paliativní týmy, ambulance paliativní medicíny a především domácí SPP jsou v ČR v úplných počátcích. Příčinou je zatím nejasné fi-

nancování těchto typů péče ze strany zdravotních pojišťoven a chybění dostatečně vzdělaných lékařů a sester.

Česká onkologická společnost sice v Národním onkologickém programu zdůrazňuje důležitost podpory paliativní péče. Na úrovni MZ ČR či jiných státních institucí však zatím koncepční přístup k otázce paliativní péče chybí.

V roce 2008 byla založena Česká společnost paliativní medicíny při ČLS JEP, která si klade za cíl spolupracovat s ostatními odbornými společnostmi, ale také pojišťovnami a MZ ČR na rozvoji a zvýšení dostupnosti obecné i specializované paliativní péče.

Pro další rozvoj onkologické paliativní péče v ČR považujeme za důležité následující oblasti:

- Vzdělávání lékařů a sester. Paliativní péče by měla být zařazena v dostatečném rozsahu do pregraduální i postgraduální přípravy jako její povinná a nedílná součást. Na lékařských fakultách v ČR je paliativní medicína jako samostatný předmět vyučována zatím pouze v Brně.
- Onkologická pracoviště a centra by měla zajištění péče o onkologicky nemocné v pokročilých a konečných stadiích považovat za důležitou součást komplexní onkologické péče. Je žádoucí, aby každé komplexní onkologické centrum vybudovalo vlastní ambulanci paliativní medicíny a konziliární paliativní tým. Zahraněční zkušenosti naznačují, že by ke zlepšení kvality a kontinuity péče pravděpodobně přispělo také zřízení lůžkových oddělení paliativní péče v rámci onkologických center.

Zkušenosti ze zahraničí ukazují, že zásadní zlepšení péče o terminálně nemocné a umírající je možné. Klíčem k tomuto zlepšení je rozvoj moderní paliativní péče.

Literatura

1. Cancer pain Relief and Palliative Care. Report of WHO Expert Committee. In: WHO Technical Report Series. No. 804, Geneva: WHO 1990.
2. Deklarace o ochraně lidských práv a důstojnosti nevyčleptelně nemocných a umírajících. In: Doporučení 1418/1999 Parlamentního shromáždění Rady Evropy. Štrasburk: 1999. Česky: Praha: Cesta domů 2004.
3. European Parliament's Committee on the Environment, Public Health and Food Safety. Palliative Care in European Union, Štrasburk 2008. Ref. IP/A/ENVI/IC/2007-123.

Modernizace a obnova přístrojového vybavení Centra komplexní onkologické péče Nemocnice České Budějovice

TISKOVÁ ZPRÁVA

Nemocnice České Budějovice, a. s.,
www.nemcb.cz
8. 7. 2009

Celkem 83,05 mil. Kč získala Nemocnice České Budějovice, a. s., (obr. 1) ze zdrojů Evropské unie na modernizaci přístrojového vybavení krajského Centra komplexní onkologické péče. Českobudějovické Onkologické centrum tak potvrdilo, že patří do sítě nejvýznamnějších zdravotnických pracovišť svého druhu nejen v České republice, ale i v zemích Evropské unie.

Ministerstvo zdravotnictví pro tato špičková zdravotnická zařízení vyjednalo finance z Evropských strukturálních fondů v hodnotě téměř 2 mil. Kč, které poslouží k modernizaci a obnově tech-

nického i přístrojového vybavení, zajišťujícího specializovanou onkologickou péči. Rozdělí se o ně celkem 24 projektů (12 traumacenter a 12 onkocenter). Pro onkologická centra je vyčleněna částka ve výši 1 mld. 14 mil. Kč.

Na projektu modernizace přístrojového vybavení se 85% podílí Evropský fond pro regionální rozvoj. Zbývajících 15% bude hrazeno z prostředků Ministerstva zdravotnictví ČR.

Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s., (obr. 2) je zařazeno do sítě komplexních onkologických center, garantovaných Českou onkologickou společností a oprávněných provádět veškerou onkologickou léčbu včetně léčby cytostatické, hormonální, imunoterapie a cílené biologické terapie a taktě i léčbu ionizujícím zářením.

Oddělení má 62 lůžek a 4 lůžka na jednotce intenzivní péče. Součástí oddělení je 6 ambulancí a stacionář s 8 lůžky, sloužícími k aplikaci chemoterapie. Samostatnou jednotkou je Centrum kli-

nické onkologie zpracovávající data pro Národní onkologický registr.

Radioterapeutický úsek disponuje simulátorem Acuity, umožňujícím simulaci a verifikaci ozáření, včetně možnosti provádět CT řezy pro plánování radioterapie, dále 2 lineárními urychlovači Clinac 2 100 C/D se 2 energiemi záření X (6 a 18 MV) a 5 energiemi elektronového svazku, s vícelamelovou clonou k ochraně okolních zdravých tkání a s „Portal Vision“ systémem k ověřování přesnosti nastavení ozařovacích polí a stínících bloků. Dalším ozařovačem je terapeutický rentgenový přístroj RTG WH 225 pro povrchovou a hloubkovou rentgenovou radioterapii, určený pro nádory kůže, metastatické procesy a nenádorovou terapii.

Oddělení disponuje vybavením pro absolutní a relativní dozimetrii, automatickou vyřezávačkou bloků a mechanickou dílnou. Součástí je fyzikálně technický úsek pro plánování léčby zářením. Přístroj Gammamed 12i s vysokým dávkovým příkonem slouží pro aplikaci bra-



Obr. 1. Nemocnice České Budějovice, a. s.



Obr. 2. Pavilon C, sídlo Onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

chyterapie metodou automatického af-
terloadingu. Pracoviště brachyterapie má
k dispozici vlastní operační sálek. V rámci
radioterapie jsou využívány moderní oza-
řovací techniky včetně radioterapie s mo-
dulovanou intenzitou záření.

Nemocnice České Budějovice, a. s., patří
se svou lůžkovou kapacitou 1 576 lůžek
mezi největší zdravotnická zařízení
v České republice. Poskytuje základní,
specializovanou i vysoce specializo-

vanou péči prakticky ve všech medicín-
ských oborech, zejména pro celý jiho-
český region.

V Nemocnici České Budějovice, a. s., je-
jímž jediným akcionářem je Jihočeský
kraj, bylo loni hospitalizováno téměř
51 tis. pacientů. Lékaři zde provedli více
než 25 tis. operačních zákroků a téměř
600 tis. ambulantních vyšetření a lé-
čebných výkonů. Loni se zde narodilo
2 483 dětí. Nemocnice má 2 342 zaměst-

nanců, a je tedy jedním z největších za-
městnavatelů v Jihočeském kraji.

MUDr. Jaroslav Novák, MBA –
místopředseda představenstva
Nemocnice České Budějovice, a. s.

MUDr. Václav Janovský –
primář Onkologického oddělení
Nemocnice České Budějovice, a. s.
*(upraveno redakcí časopisu
Klinická onkologie)*

SETKÁNÍ KLUBU MLADÝCH ONKOLOGŮ

Krásný pozdrav z Medlova posílá čtenářům Klinické onkologie všech 120 účastníků XII. setkání Klubu mladých onkologů, které proběhlo ve dnech 12.–14. 6. 2009. Nádherná příroda, čerstvý vzduch, dobrá strava, skvělá společnost a hlavně 32 vynikajících přednášek nás opět přesvědčily, že přijedeme i příští rok. XIII. setkání Klubu mladých onkologů se uskuteční od 18. 6. do 20. 6. 2010 a na programu bude diagnostika, léčba a prevence nádorů horní části trávicí trubice, jater, žlučových cest, slinivky břišní a nádory centrálního nervového systému.

*Těšíme se na Vaši účast a děkujeme všem stálým sponzorům za jejich přízeň.
Organizační výbor Klubu mladých onkologů*

P.S.: Bližší podrobnosti budou zveřejněny od prosince 2009 na internetových stránkách www.kmo.koc.cz.



Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 16. 6. 2009 v Hradci Králové

Přítomni: Vorlíček, Vyzula, Aschermannová, Fínek, Felzl, Bartoš, Petera, Příbylová, Cwiertka, Abrahámová, Stáhalová, Jelínková

Omluveni: Žaloudík, Petruželka

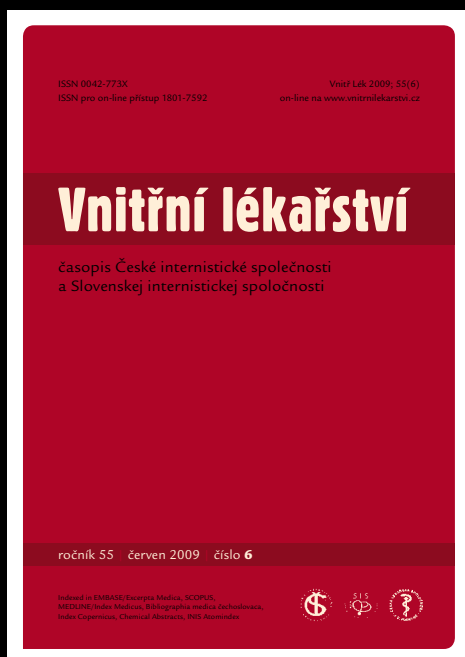
Host: prof. Babjuk (urologická společnost), doc. Neoral (chirurgická společnost)

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a zahájil schůzi výboru ČOS.
2. Prof. Petera přivítal přítomné za pořádající pracoviště.
3. Ředitel FN HK doc. Heger přivítal účastníky výboru, informoval výbor o spolupráci FN HK s nemocnicí Pardubice (Multiscan).
4. Prof. Vorlíček překontroloval zápis z minulé schůze výboru ČOS.
5. Kongres Časná diagnostika v ordinaci praktického lékaře se koná 21. 10. 2009 – výzva k aktivní účasti onkologů – návrhy poslat prof. Vorlíčkovi.
6. Doc. Neoral – v Olomouci je na chirurgii ze všech pacientů 36 % nemocných operovaných pro malignitu, což zabírá 67 % času operačních sálů.
7. Výbor ČOS schválil návrh hodnotící komise – použití výtěžku TESCO Běhu pro život, předsedou hodnotící komise byl prim. Bartoš. Grant TESCO Běh pro život získává kolektiv vedený dr. Argalácsovou (Praha) s projektem Expres genů proteinů sdružených s cytoskeletem buňky a její změna v procesu invaze a metastázování u lidských nádorů. Grant je ve výši 485 188 Kč. Dále kolektiv vedený dr. Slováčkem (Hradec Králové) s projektem Zhodnocení kognitivních funkcí u nemocných s glioblastomem získává grant ve výši 85 000 Kč. Prostředky jsou deponovány na účtu ČLS JEP.
8. Prof. Vyzula – do nové Modré knihy přišla řada připomínek, ozvala se i řada dalších odborných společností, budou doplněny klinické studie za kapitoly, přibyla kapitola o neuroendokrinních nádorech. Do konce června 2009 půjde dokument do tisku. Jedná se již o 9. vydání.
9. Prof. Vyzula – jednání se SÚKL – nutná revize starých preskripčních onemocnění. Prof. Vyzula představuje omezení paclitaxel a gemcitabin z pohledu ČOS. Výbor ČOS souhlasí.
10. Prof. Vorlíček – nové léky nevstoupily do úhrad, ani staré léky v nové indikaci. Jednání doc. Němeček, dr. Friedmannová proběhlo 15. 6. 2009 v Brně. Výbor ČOS se závěry souhlasí.
11. Sloučená centra – KOC Praha-Bulovka a Brno MOÚ, FN Bohunice a USA. Stanovisko výboru: pracoviště vyjmenovaná ve Věstníku, jako KOC či spolupracující, mají stejná práva v podávání centrové léčby, a to dle Věstníku MZ ČR.
12. Výbor ČOS doporučuje zahájit jednání se statutárními zástupci nemocnic k ukotvení struktury KOC v organizačním řádu poskytovatelů zdravotní péče.
13. Prim. Foretová upozorňuje výbor ČOS na klamavé informace na webových stránkách VZP o genetickém testování. Výbor ČOS souhlasí a upozorňuje na nevědeckost Genetických horoskopů. Výbor ČOS žádá dr. Foretovou o postoupení výsledku jednání s VZP.
14. Firma Noviere chce financovat manažerské kurzy pro zájemce – členy ČOS. Výbor bere na vědomí a vyčkává další informace.
15. Noví členové – Nela Nekořná, VFN, Miroslav Hodek, Hradec Králové, Ivona Šporcová, MOÚ.
16. Různé: prof. Abrahámová – náklady indikované léčby – výbor ČOS poukazuje na nutnost navýšení paušálu na indikované náklady na léčbu a diagnostiku, podávanou v souvislosti s léčbou centrovou.
17. Prof. Abrahámová: v loňském roce schválilo MZ ČR finanční podporu na provoz NOR pro rok 2009. Do dnešního dne nedošlo k převodu žádných prostředků.
18. Jednání výboru ČOS v roce 2009. Výbor ČOS zasedá od 10 hod, není-li uvedeno jinak.
 - 8. 9. 2009 Liberec
 - 6. 10. 2009 Olomouc
 - 10. 11. 2009 MOÚ
 - 22. 12. 2009 VFN

Předplatné se Vám vyplatí

www.vnitrnilekarstvi.cz

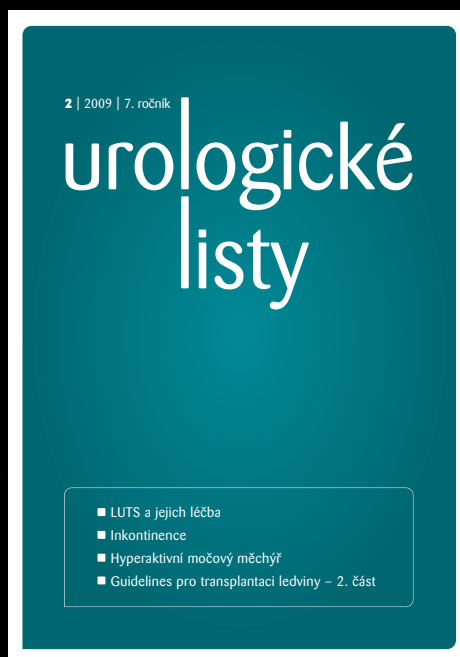
12x ročně



1 308 Kč

www.urologickelisty.cz

4x ročně



600 Kč

www.praktickagynekologie.cz

5x ročně



825 Kč

www.geriatrickarevue.cz

4x ročně



420 Kč

Naše časopisy si můžete objednat na adrese: casopisy-predplatne@mhw.cz

Medica Healthworld, a. s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno

MedicaHealthworld

An Ogilvy Healthworld Affiliate

Strouhal E., Němečková A.

Trpěli i dávní lidé nádory? Historie a paleopatologie nádorů, zvláště zhoubných.

Praha: Karolinum 2008. 193 str. ISBN 978-80-246-1481-6.

Nakladatelství Univerzity Karlovy vydalo tuto knihu světově proslulého antropologa prof. MUDr. PhDr. Eugena Strouhala, DrSc., a odborné asistentky Ústavu histologie a embryologie LF UK v Plzni RNDr. Aleny Němečkové, CSc.

Autoři zahájili svůj paleopatologický výzkum v roce 1994. Výsledky shrnuli do 36 kapitol.

Zpracovali literaturu o výskytu nádorů u žijících zvířat i u zvířat z paleontologických nálezů. Obsáhlé jsou kapitoly historie nádorů u lidí, na základě písemných pramenů a příkladů ikonografických zobrazení.

Český projekt paleopatologického výzkumu autoři založili na multidisciplinárním přístupu soustavného vyhledávání a makroskopického vyhodnocování, na poznávání vnitřní struktury, používání

zobrazovacích diagnostických metod a detailním histologickým posuzování. Vyhodnotili 40 vlastních případů. Z databáze 183 zhoubných nádorů, od neolitu do raného novověku, zpracovali přehled podle diagnostických skupin.

Z těchto údajů sestavili frekvenci diagnóz, geografickou distribuci, srovnání diachronního růstu v Evropě a ve starém Egyptě a pokusnou představu o diachronním růstu ve starém světě.

Probírají otázku zhoubných nádorů v paleolitu a mezolitu, zhoubných nádorů u mumií, chirurgické léčby, frekvence nádorů na populačních vzorcích, zhoubných novotvarů v minulosti České a Slovenské republiky a otázku kancerogenních vlivů dnes a v minulosti.

Publikované výsledky studie svědčí pro to, že v živočišné říši se nádory vy-

skytovaly nejméně od druhohor. Nálezy maligních tumorů se objevují nesporně s neolitem a souvisí s existencí či vzestupem rizikových faktorů. Genom člověka je neustále ovlivňován faktory zevního prostředí a právem můžeme předpokládat, že dochází k deviacím.

Knihy přináší i přes specifické vymezení problematiky poučení i neodborníkům a nesporně by ji měli mít ve své knihovně všichni, kdo se věnují onkologické tematice experimentálně, diagnosticky nebo léčebně. Budou v ní opakovaně nalézat nejen historické údaje, ale i argumenty, proč je třeba klást stále větší důraz na informovanost veřejnosti o rizikových faktorech a na propagaci nádorové prevence.

prof. MUDr. Zdeněk Dienstbier, DrSc.
předseda Ligy proti rakovině Praha

Herceptin[®] je základem péče pro ženy s HER2 pozitivním časným a metastatickým karcinomem prsu

HERCEPTIN[®] 150 mg

Základní informace o přípravku

- **Účinná látka:** trastuzumabum.
- **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie.
- **Registrační číslo:** EU/1/00/145/001.
- **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientek, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal growth factor receptor 2): **a)** v monoterapii u pacientek, které byly pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeny nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; **b)** v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientek, které nedostávaly předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; **c)** v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientek, které nedostávaly předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **d)** v kombinaci s inhibítorem aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Léčba pacientek s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní). Herceptin by měl být podáván pouze pacientkám s nádory se zvýšenou expresí HER2, nebo pacientkám, jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 pokud byla stanovena přesnou a ověřenou metodou.
- **Kontraindikace:** Pacientky se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myší proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacientky, které z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpůrnou kyslíkovou terapii.
- **Upozornění:** Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současně podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U pacientek, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání.
- **Klinicky významné interakce:** Studie lékových interakcí u lidí nebyly s Herceptinem prováděny.
- **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinacích byly příznaky spojené s podáním infuzí (obvykle po první infuzi přípravku) - hlavně horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závratě, vyrážka, astenie, dušnost; zřídka hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová tíseň, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími čtenějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest; průjem, nauzea, zvracení; artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zaznamenány izolované případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto příhody mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. U pacientek léčených přípravkem Herceptin byly zaznamenány některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např. dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva.
- **Dávkování a způsob podání:** Léčba Herceptinem by měla být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie. Příslušné informace o dávkování a způsobu podání Herceptinu v monoterapii a v kombinacích viz platný Souhrn údajů o přípravku Herceptin.
- **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v injekční lahvičce.
- **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rekonstituci se sterilní vodou na injekce je rekonstituovaný roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.
- **Datum poslední revize textu:** 2.12.2008.



Herceptin[®]
trastuzumab

Precision • Power • Promise



Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese:

Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.emea.europa.eu

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
Mgr. Dana Králová

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Olga Babušíková, DrSc., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, CSc., Brno
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
prof. MUDr. Jiří Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Zdeněk Pačovský, CSc., Brno
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně ve spolupráci s nakladatelstvím Medica Healthworld, a.s.

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

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

Nakladatel:

Medica Healthworld, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno, tel./fax: +420 533 337 340/312, e-mail: medica@mhw.cz.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Jana Lounová. Grafická úprava: Pavel Richter. Jazyková korektorka: Mgr. Alena Šmídová.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2009 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá:

Medica Healthworld, a.s., e-mail: casopisy-predplatne@mhw.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:

Medica Healthworld, a.s., Ing. Peter Medvec, e-mail: peter.medvec@mhw.cz, tel.: 731 104 666.

Rukopisy zasílejte na adresu:

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

Sekretář redakce: Brian Fait, tel.: 775 368 144

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

ERBITUX – účinná individualizovaná léčba

- 1. linie léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu
Významné prodloužení přežití bez progresu onemocnění a zvýšení odpovědi na léčbu u pacientů s nemutovanou formou genu KRAS* 1,2
- 1. linie léčby recidivujícího a/nebo metastazujícího karcinomu hlavy a krku
Erbix přidaný k chemoterapii na bázi platiny významně zvyšuje celkové přežití 3

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum Složení: 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. Indikace: K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux přidaný k chemoterapii na bázi platiny významně zvyšuje celkové přežití a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** *Hypersenzitivní reakce:* Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychium). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušování léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzemi 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 11/2008. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná.

* v kombinaci se standardní chemoterapií

KRAS protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem *et al.* KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. ASCO Annual Meeting 2008: Abstract 2.
2. Bokemeyer *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; epub ahead of print <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2008.20.8397>
3. Vermorken *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Eng J Med 2008; 359:1116-27.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck Pharma k.s., Zdebradská 72, 251 01 Říčany-Jažlovice
Tel.: 323 619 211, fax: 323 619 307 / erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

Tarceva = pokrok ve 2. linii léčby nemalobuněčného karcinomu plic
Tarceva + gemcitabin = pokrok v 1. linii léčby karcinomu pankreatu

1 tableta denně prokazatelně prodlužuje život Vašich nemocných

 **Tarceva**[®]
erlotinib



Více informací o Tarcevě
naleznete na

www.tarceva.cz

Základní informace o přípravku Tarceva[®]

Držitel rozhodnutí o registraci: Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Velká Británie. **Léčivá látka:** erlotinibum.
Schválená indikace pro použití: Léčba pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. V kombinaci s gemcitabinem léčba pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití. **Kontraindikace:** Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. **Zvláštní upozornění:** Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože jinak může dojít ke snížení plazmatických koncentrací erlotinibu. Při akutním výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu. Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního) jako následek těžké dehydratace, především u pacientů současně léčených chemoterapií. Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Tarceva se nedoporučuje podávat současně s léky ovlivňujícími pH v horní části trávicího traktu. **Klinicky významné interakce:** Viz platné Souhrny údajů o přípravku Tarceva. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly únava, vyrážka a průjem. **Další nežádoucí účinky:** infekce, anorexie, dyspnoe, paronychie, xerodermie, krvácení do zažívacího traktu, abnormální funkční jaterní testy, keratitida. **Dávkování a způsob podávání:** Viz platné Souhrny údajů o přípravku Tarceva. **Dostupná balení přípravku:** Potahované tablety 30 × 150 mg erlotinibu, 30 × 100 mg erlotinibu a 30 × 25 mg erlotinibu. **Datum poslední revize textu:** 27.1.2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky nejsou vyžadovány. Další informace o přípravku získáte z platných Souhrnů údajů o přípravcích Tarceva nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111.