

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 543535

REDAKCE:
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec č. 7
656 53 Brno

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

Tiskne Moravská typografie, a. s.
Brno, Moravské náměstí 13
IČO 15549763

Vychází 6krát ročně
Roční předplatné 180 Kč
pro studenty LF 90 Kč

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:
<http://www.linkos.cz>

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUCÍ REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUCÍHO
REDAKTORA: KOZA IVAN
VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

REDAKTOŘI:
ČOUPEK PETR VALÍK DALIBOR
HÁJEK ROMAN VORLÍČEK JIŘÍ
KOCÁK IVO ŽALOUDÍK JAN

REDAKČNÍ RADA:

ADAM ZDENĚK, Brno	KOVAŘÍK JAN, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava	KOZA IVAN, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Praha	MAYER JIŘÍ, Brno
BEŠKA FRANTIŠEK, Ostrava	MECHL ZDENĚK, Brno
BILDER JOSEF, Brno	NĚMEC JAROSLAV, Brno
ČOUPEK PETR, Brno	ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
DRBAL JOSEF, Brno	PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
ECKHARDT SANDOR, Budapešť	PLEŠKO IVAN, Bratislava
FAIT VUK, Brno	PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
HÁJEK ROMAN, Brno	REJTHAR ALEŠ, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava	SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
KALLAY JOZEF, Bratislava	UJHÁZY VILIAM, Bratislava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava	VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
KLASTERSKÝ JAN, Brusel	VYZULA ROSTISLAV, Brno
KLENER PAVEL, Praha	WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
KOCÁK IVO, Brno	ŽALOUDÍK JAN, Brno
KOUTECKÝ JOSEF, Praha	

Přehled	
Hornák M., Gocalves F., Ondruš D., Breza J. Multidisciplinární léčba nejčastějších urologických malignit s zlou prognózou (pozdání do diskusie)	119
Šachlová M., Koukalová H., Kapičková M., Štěpánková O. Vliv helicobacteria pylori na žaludeční karcinogenezi	123
Soumarová R. Kontroverzní otázky radioterapie lokálně pokročilých nádorů prsu	127
Původní práce	
Radvanský J., Radvanská J., Slabý K., Weireb M., Hladíková M., Koutecký J., Málková M., Šafářová M., Šulc J., Marek J., Vlček P., Eckschlager T., Moravcová I., Průša R. Pozdní následky Hodgkinovy choroby a její léčby u pacientů léčených v letech 1980-1999	131
Kazuistika	
Charvát J., Linke Z., Souček M., Krausová J. Fraktura katetru intravenózního portkatetru zavedeného do pravostranné vena subclavia infraclavikulárním přístupem	136
Sdělení	
Novotný J., Petrželka L. Zometa: opravdový krok vpřed?	139
Finek J. Korekce anemie u nemocných se solidními nádory	142
Informace	
Bratislavské hematologické a transfuziologické dny	141
Nenutil R., Žaloudík OECI - 25. setkání	143
Zprávy	
Macková D., Petráková K., Kocáková I., Kocák I. Zpráva z kongresu ASCO	144
Onkologické společnosti	148

CONTENTS

Review	
Hornák M., Gocalves F., Ondruš D., Breza J. Multidisciplinary treatment of most frequent urological malignancies with poor prognosis: Invitation to discussion	119
Šachlová M., Koukalová H., Kapičková M., Štěpánková O. The role of Helicobacter Pylori in gastric cancer	123
Soumarová R. Controversion in radiotherapy of locally advanced breast carcinoma	127
Original publications	
Radvanský J., Radvanská J., Slabý K., Weireb M., Hladíková M., Koutecký J., Málková M., Šafářová M., Šulc J., Marek J., Vlček P., Eckschlager T., Moravcová I., Průša R. Late treatment sequelae of Hodgkin disease in a cohort of long-term survivors treated at the department of pediatric oncology, Motol, between 1980 and 1999	131
Case Report	
Charvát J., Linke Z., Souček M., Krausová J. Catheter fracture of intravenous Port-A-Cath introduced to the right sided vena subclavia by infraclavicular approach	136
Communication	
Novotný J., Petrželka L. Zomet a: A true step forward?	139
Finek J. Anaemia correction in patients with solid tumors	142
Notification	
Bratislava Haematology and Transfusiology Days	141
Nenutil R., Žaloudík J. OECI: The 25 th meeting	143
Report	
Macková D., Petráková K., Kocáková I., Kocák I. Report from the 2004 ASCO meeting	144
Oncological association	148

MULTIDISCIPLINÁRNA LIEČBA NAJČASTEJŠÍCH UROLOGICKÝCH MALIGNÍT SO ZLOU PROGNÓZOU: POZVANIE DO DISKUSIE

MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF MOST FREQUENT UROLOGICAL MALIGNANCIES WITH POOR PROGNOSIS: INVITATION TO DISCUSSION

HORŇÁK M.¹, GONCALVES F.¹, ONDRUŠ D.², BREZA J.¹

¹UROLOGICKÁ KLINIKA LFUK FNŠP AKAD. L. DÉRERA, BRATISLAVA

²ONKOLOGICKÁ KLINIKA LFUK, ONKOLOGICKÝ ÚSTAV SV. ALŽBETY, BRATISLAVA

Súhrn: Najčastejšie malígne nádory v urologickej lokalizácii sú karcinómy prostaty, močového mechúra, obličky a testis. Problémy, s ktorými sa urológovia pri liečbe stretnú predstavujú najmä pacienti s metastatickým karcinómom z renálnych buniek, invazívny karcinóm močového mechúra prekračujúci hranice orgánu, hormonálne refraktérny karcinóm prostaty a pacienti s neseminomatóznym nádorom testis so zlou prognózou. Doteraz nie sú prijaté jednotné liečebné postupy u týchto skupín pacientov. Vypracovanie klinických návodov vyžaduje úzku spoluprácu medzi onkológmi, rádioterapeutmi a urológmi, pri definovaní úlohy chemoterapie, rádioterapie a imunoterapie. V predkladanej práci urológovia vyzývajú onkológov k diskusií smerujúcej k spoločnému vypracovaniu konkrétnych klinických návodov, týkajúcich sa systémovej liečby rizikových skupín pacientov.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, karcinóm močového mechúra, karcinóm obličky, nádor testis

Summary: Prostate, bladder, renal-cell and testicular cancer are the most frequent malignancies in urology. The problems that urologists encounter are mainly patients with metastatic renal-cell carcinoma, non-organ confined muscle-invasive bladder cancer, hormon-refractory prostate cancer and patients with poor prognosis non-seminomatous testicular tumor. There is no consensus on the treatment of these groups of patients. It is essential to outline an approach to management by close collaboration between medical oncologists, radiotherapeutists and urologists to define the role of chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy. This review presents the urologists' views on the issue and invites oncologists and radiologists to define specific clinical processes for systemic treatment of high-risk patients.

Key words: prostate cancer, bladder cancer, renal-cell cancer, testicular cancer

V novembri 2002 sa v Bratislave konala klinicko-patologická konsenzuálna konferencia „Urologické malignity“. Jej cieľom bolo informovať odborníkov, ktorí sa zúčastňujú na diagnostike a liečbe pacientov s urologickými malignitami o klinických návodoch Európskej urologickej spoločnosti a dosiahnuť konsenzus v sporných otázkach. Predmetom konsenzuálnej konferencie boli malígne ochorenia obličky, močového mechúra, prostaty a semenníka. Účastníkmi jednotlivých panelov boli predstavitelia onkologickej spoločnosti, rádioterapeutickej spoločnosti, urologickej spoločnosti a spoločnosti patológov. S odstupom času možno urobiť záver, že konferencia sa viac venovala vzájomnej informácii o diagnostických postupoch a jednotlivých možnostiach liečby, ale nedosiahol sa konsenzus pri hľadaní spoločných postupov pri liečbe rizikových nádorov. K takým patrí metastatický karcinóm z renálnych buniek, invazívny karcinóm močového mechúra prekračujúci hranice orgánu, hormonálne refraktérny karcinóm prostaty a pacienti s neseminomatóznymi nádormi testis so zlou prognózou, ktorí vyžadujú vysokodávkovanú chemoterapiu.

Úlohou súčasnej práce je zaoberať sa skupinami vysoko rizikových nádorov urologickej lokalizácie, ktoré vyžadujú multidisciplinárny prístup pri liečbe a vyzvať odborníkov do diskusie s cieľom zlepšiť súčasné liečebné postupy.

Karcinóm obličky

V roku 2000 bolo v Slovenskej republike hlásených 396 novozistených karcinómov obličky u mužov (13,2/100 000), resp.

245 u žien (6,1/100 000). Ochorenie sa vyskytuje prevažne vo vekových skupinách nad 40 rokov (Pleško a spol., 2003). Približne 90 % karcinómov obličky sú karcinómy z renálnych buniek, ktoré sa delia na konvenčný typ zložený z jasných a eozinofilných buniek (70 %), papilárny alebo chromofilný typ (10-15 %), chromofóbny typ (5 % - s najpriaznivejšou prognózou), typ z buniek zberných kanálikov (1 %) a neklasifikovateľný variant (4-5 %). Od malígnych nádorov treba odlíšiť benigný renálny onkocytóm (2-5 %) a angiomyolipóm (0,5-2 %).

Zavedením moderných zobrazovacích metód (USG, CT) sa zvýšil počet náhodne diagnostikovaného, tzv. incidentálneho karcinómu obličky, ktorý sa vyskytuje v skorších, predklinických štádiách ako karcinóm zistený na základe príznakov. Vzostupom výskytu incidentálneho karcinómu sa znížil aj počet pacientov, ktorí majú v čase diagnózy metastázy. V našom súbore sme v rokoch 1996-2000 incidentálny karcinóm zaznamenali u 61,7 % a v čase diagnózy boli metastázy prítomné u 13,3 % (Horňák a spol., 2002). Na druhej strane karcinóm obličky charakterizuje neprítomnosť varovných príznakov, čo má za následok, že časť pacientov má lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm. V roku 2003 podstúpilo na našom pracovisku chirurgickú liečbu karcinómu obličky iba 49 zo 63 (77,8 %) pacientov a metastázy v čase diagnózy malo 10 zo 63 (15,8 %).

U pacientov v dobrom celkovom stave, s lokalizovaným karcinómom je liečbou voľby radikálna nefrektómia. Operáciu možno definovať ako odstránenie obličky s perirenálnym

tukom, regionálnymi lymfatickými uzlinami a ipsilaterálnou nadobličkou. Odstránenie lymfatických uzlín nemusí mať liečebný účinok, ale je zdrojom prognostických informácií. Indikáciu odstránenia nadobličky možno obmedziť pri veľkých nádoroch lokalizovaných na hornom póle a/alebo pri patologickom náleze na nadobličke pri CT. Radikálna nefrektómia je tiež metódou voľby v prítomnosti nádorového trombu vo v. cava inferior; odstránenie trombu vyžaduje spoluprácu s kardiocirurgom, resp. cievnym chirurgom. Pacientom s lokálne pokročilým ochorením, s neodstráneným nádorom by sa mala diagnóza potvrdiť biopsiou obličky (Motzer a spol., 2003). Nefrón (obličku) šetriaca operácia sa indikuje v situáciách, v ktorých radikálna nefrektómia by mohla navodiť renálnu insuficienciu. Ide o tieto situácie: karcinóm solitárnej obličky, karcinóm jednej obličky s nedostatočnou funkciou kontralaterálnej obličky a obojstranný simultánny karcinóm. Operácia je vhodná u nádorov < 4 cm, ktoré sú lokalizované na periférii obličky. Operácia sa indikuje aj u pacientov s normálnou kontralaterálnou obličkou. Lokálne recidívy sa vyskytujú u < 5 % pacientov (Novick, 1995).

Aj po úplnom odstránení karcinómu obličky radikálnou nefrektómiou dochádza k recidíve u 20-30 % pacientov. Rizikovými faktormi relapsu je invázia renálnych vén a metastázy do lymfatických uzlín. Žiadna známa systémová liečba neznižila počet relapsov a preto štandardný postup po nefrektómii predstavuje pozorovanie pacientov, bez akejkoľvek adjuvantnej liečby.

Karcinóm obličky so zlou prognózou

Približne 25 % pacientov má už v čase diagnózy karcinómu obličky vzdialené metastázy. Po odstránení karcinómu obličky radikálnou nefrektómiou dôjde k vzniku metastáz u ďalších 20-30 % pacientov. 5-ročné prežívanie pacientov s metastázami je menšie ako 10 %. V ostatnom desaťročí sa pri liečbe metastatického karcinómu obličky používajú cytokíny (interferón-alfa a interleukín-2) samostatne alebo v kombinácii. Zo strany onkológov by bolo vhodné vypracovať klinické návody s konkrétnymi požiadavkami na urológov. Podľa klinických návodov by sa urológ mohol orientovať o možnom spôsobe systémovej liečby metastatického karcinómu obličky v našich podmienkach. Spočiatku by bolo vhodné vypracovať protokol pre priaznivú prognostickú skupinu pacientov.

Vo všetkých štádiách, ktoré hodnotili buď chemoterapiu alebo imunoterapiu metastatického karcinómu obličky, sa zistili prognostické faktory, ktoré predpovedali lepšiu prognózu. Išlo o dobrý celkový stav, štádium ochorenia, stupeň diferenciácie nádorových buniek, histologický typ, chirurgické odstránenie primárneho nádoru a menší rozsah metastáz lokalizovaných najmä v pľúcach (Lang a Jacqmin, 2003). Kratšie prežívanie možno očakávať u pacientov s indexom výkonnosti organizmu podľa WHO < 1 (< 80 %), s vyššími hladinami LDH, nízkym hemoglobínom, vysokými hladinami vápnika a u tých, ktorí nie sú po nefrektómii (Motzer a Russo, 2000).

Karcinóm močového mechúra

V roku 2000 bolo v Slovenskej republike hlásených 402 novozistených karcinómov močového mechúra u mužov (12,7/100 000) a 131 u žien (2,7/100 000). Ide o karcinóm starších osôb s prudkým vzostupom incidencie po 50. roku života (Pleško a spol., 2003).

Karcinómy močového mechúra z prechodných buniek predstavujú heterogénnu jednotku s rozpätím od takmer benígneho ochorenia, ako je nádor papilárneho vzhľadu s dobre diferencovanými nádorovými bunkami obmedzenými na sliznicu, až po agresívny karcinóm s inváziou svaloviny, s vysokým metastatickým potenciálom. Karcinóm močového mechúra sa na základe histopatologického vyšetrenia a klinického správania tradične klasifikuje na povrchový a invazívny.

Povrchový karcinóm obmedzený na sliznicu a podslizničné väzivo postihuje približne 80 % pacientov. Štandardná liečba

spočíva v odstránení nádoru transuretrálnou resekciou a následnom selektívnom podávaní profylactickej intravezikálnej chemo- a imunoterapie. Pacienti vyžadujú časté, dlhodobé a nákladné sledovanie, naviac, približne u tretiny recidivujúcich nádorov, sa môže zhoršiť diferenciácia nádorových buniek alebo hĺbka infiltrácie (Oosterlinck a spol., 2002; Montie a spol., 2003).

Invazívny karcinóm má inváziu svaloviny prítomnú buď v čase prvej diagnózy tzv. „de novo“ karcinóm (80-90 %), alebo vzniká progresiou z povrchového karcinómu. Na rozdiel od povrchového, invazívny karcinóm sa správa vysoko agresívne, čo ilustruje skutočnosť, že 50 % pacientov, ktorí podstúpia definitívnu lokálnu liečbu má v priebehu dvoch rokov prítomné metastázy. Podľa klinických návodov Európskej urologickej spoločnosti štandardnú liečbu predstavuje radikálna cystektómia s panvovou lymfadenektómiou u pacientov v dobrom celkovom stave. Jednou z možností je rádioterapia a v ostatnom čase multimodálna liečba šetriaca močový mechúr (Oosterlinck a spol., 2002; Montie a spol., 2003), ktorá by sa mala robiť iba v rámci klinických štúdií.

Karcinóm močového mechúra so zlou prognózou

V našich podmienkach ide o dve skupiny nádorov: 1. povrchové nádory, s málo diferencovanými bunkami (T1 G3), a 2. invazívne nádory „de novo“. Carcinoma in situ (CIS) sme nezahrnuli do skupiny s vysokým rizikom. Primárny CIS sa u nás diagnostikuje extrémne zriedkavo (Ondruš a spol. 2002), lebo cytologické vyšetrenie moču nepatrí k rutinným diagnostickým postupom na našich pracoviskách.

Ad 1. V kategórii T1 (s inváziou lamina propria) je karcinóm s málo diferencovanými bunkami (G3) a s vysokým rizikom recidívy a progresie. Pacienti s týmto typom nádoru sa liečia jeho transuretrálnou resekciou a intravezikálnymi instiláciami BCG, ale preferovaným postupom je včasná radikálna cystektómia (Montie a spol., 2003). Ďalšia možnosť liečby je po prvej 6-tyždňovej sérii BCG instilácie opakovať transuretrálnu resekciu a pri negatívnom histologickom náleze pokračovať udržiavacimi dávkami BCG; pri pozitívnom sa treba rozhodnúť pre radikálnu cystektómiu (Evans a Busby, 2003; Montie a spol., 2003).

V našom súbore 111 pacientov s invazívnymi nádormi močového mechúra, 21 (18,9 %) pacientov malo pôvodne povrchový karcinóm, ktorý v priebehu času progredoval (Horňák a Bárdoš, 2003). Napriek pomerne častej takejto progresii, T1 G3 karcinóm sa u nás diagnostikuje pomerne zriedka. Ondruš a spol. (2002) zaznamenali iba 18 z 593 (3 %) pacientov s T1 G3 nádormi. Patológovia v súčasnosti overujú možnosti presnejšej diagnostiky T1 G3 karcinómu zlepšovaním hodnotenia T1 kategórie a do klinickej praxe sa zavádza cytológia moču (Galbavý, 2004).

Ak sa cystektómia u pacientov s rizikovým povrchovým karcinómom (T1 G3) urobila do 24 mesiacov, 15 rokov prežilo 69 % pacientov, ak sa indikuje až po dvoch rokoch preživa iba 26 % (Herr a Sogani, 2001). Dutta a spol. (2001) odporúčajú, aby sa radikálna cystektómia indikovala pacientom, ktorí podstúpia viac ako tri transuretrálne resekcie pre recidivujúci povrchový nádor močového mechúra (Tis, Ta a T1), najmä ak je mnohopočetný, pri progresii stupňa diferenciácie nádorových buniek a ak interval bez recidívy je kratší ako 6 mesiacov. Nanešťastie, tento prístup podstatne znižuje kvalitu života, prevláda podceňovanie rizika progresie a pokračuje sa v konzervatívnej liečbe. Karcinóm, ktorý vzniká progresiou z povrchového, treba zachytiť skôr, už v preinvazívnych štádiách, keď je liečba úspešnejšia.

Ad 2. Radikálna cystektómia s panvovou lymfadenektómiou predstavuje liečbu voľby invazívneho a lokálne pokročilého karcinómu močového mechúra u pacientov v dobrom celkovom stave. S cieľom predísť včasnej progresii ochorenia, nutné je rozhodnúť o liečbe v priebehu 6 mesiacov od stanovenia diagnózy (Otto a spol., 2003). Rozšírená panvová lymfadenektómia

nektómia má vplyv na progresiu ochorenia. Napriek radikálnej cystektómii, 40 % pacientov s lokálne pokročilým ochorením a viac ako 80 % pacientov s metastázami v lymfatických uzlinách zomiera na nádor. To zdôvodňuje potrebu systémovej liečby (Oosterlinck a spol., 2002; Montie a spol., 2003; Otto a spol., 2003). Z nášho súboru 39 pacientov liečených cystektómiou dostávali perioperačnú chemoterapiu iba štyria pacienti (Hornák a Bárdoš, 2003).

U nás sa na radikálnu cystektómiu pri liečbe invazívneho nádoru zamerá ako na poslednú možnosť liečby. Z biologického správania nádoru je známe, že oddaľovanie operácie vedie k pokročilejším patologickým štádiám. Našou snahou musí byť včasná indikácia radikálnej cystektómie s panvovou lymfadenektómiou. Odporúča sa sústrediť operáciu do centier, ktoré robia tieto operácie častejšie.

Zo strany onkológov by bolo vhodné vypracovať klinické návody pre adjuvantnú systémovú chemoterapiu najmä u pacientov s pozitívnym histologickým nálezom na lymfatických uzlinách.

Karcinóm prostaty

V roku 2000 sa na Slovensku registrovalo 952 nových prípadov karcinómu prostaty, incidencia 28,3/100 000, čo predstavovalo 8,3 % všetkých zhubných nádorov u mužov. Karcinóm sa v posledných rokoch (1999, 2000) posunul na druhé miesto v rebríčku výskytu malígnych nádorov, pred zhubné nádory hrubého čreva (Pleško a spol., 2003). Ochorenie je charakteristické pre vyššie vekové skupiny, v roku 2000 bolo až 65 % chorých mužov starších ako 70 rokov. V roku 1997 mala tretina pacientov v čase diagnózy lokalizovaný karcinóm prostaty a približne 30 % chorých malo prítomné metastázy.

Výber optimálnej liečby karcinómu prostaty ovplyvňuje rozsah ochorenia, stupeň nádorovej diferenciácie podľa Gleasona, vek a zdravotný stav pacienta, komplikujúce ochorenia, očakávané prežívanie, účinnosť a vedľajšie účinky jednotlivých liečebných postupov, ich vplyv na kvalitu života, individuálne preferencie pacienta a v neposlednom rade aj dostupné liečebné možnosti. Pre potreby klinickej praxe sa liečba pacientov s karcinómom prostaty rozdeľuje na liečbu lokalizovaného, lokálne pokročilého, metastatického a hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty. Pri liečbe lokalizovaného karcinómu prostaty sa používajú kuratívne postupy (radikálna prostatektómia, rádioterapia) a odložená liečba. Liečbu lokálne pokročilého karcinómu prostaty predstavuje rádioterapia a/alebo hormonálna liečba. Metastatický karcinóm sa lieči hormonálnou liečbou. Jej základom je poznanie, že androgény stimulujú rast buniek prostaty (normálnych aj nádorových). Logickým liečebným konceptom je odstránenie alebo vyradenie účinku androgénov, ktoré vylučujú semenníky a nadobličky. V súčasnosti sú dostupné tieto formy vyradenia androgénov: obojstranná orchiektómia, analógy LHRH (hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón) a steroidné a nesteroidné antiandrogény. Kombinovaná liečba analógmi LHRH a antiandrogénmi sa odporúča podávať v priebehu prvých 2-4 týždňov hormonálnej liečby s cieľom predísť tzv. vzplanutiu ochorenia. Dlhodobá kombinovaná blokáda, tzv. maximálna androgénová blokáda (analógy LHRH spolu s antiandrogénmi) nepriniesla zlepšenie oproti monoterapii analógmi LHRH a je ekonomicky náročná. Indikuje sa v prevencii vzplanutia ochorenia, u pacientov so závažnými príznakmi, ako neoadjuvantná liečba pred rádioterapiou a antiandrogény sa pridávajú pacientom, ktorí progredujú napriek kastrácii liečbe. I keď sa u pacientov po vyradení androgénov dosiahne subjektívna a objektívna odpoveď, v priebehu 3-5 rokov sa väčšina nádorov stane refraktérna na hormonálnu manipuláciu.

Karcinóm prostaty so zlou prognózou

Hormonálne refraktérny karcinóm prostaty (HRKP) je definovaný aspoň dvoma po sebe idúcimi vzostupmi hladín PSA (vyšetrených v dvojtýždňovom intervale) u pacientov s kas-

tajnými sérovými hladinami testosterónu (<20 ng/ml) (Iversen, 2003). HRKP sa u väčšiny pacientov manifestuje metastázami v kostiach, prejavujúcimi sa bolesťami a patologickými fraktúrami, kompresiou miechy, stratou hmotnosti, anémiou a obštrukciou dolných a horných močových ciest.

Napriek zlyhaniu hormonálnej liečby je potrebné pokračovať v antiandrogénnej liečbe (Iversen, 2003). U pacientov pôvodne liečených analógmi LHRH pri progresii ochorenia a nekastračných hladinách testosterónu sa indikuje obojstranná orchiektómia. Ak pacienti nedostávali antiandrogény, mali by sa liečiť antiandrogénmi a naopak, ak primárna liečba obsahovala antiandrogény, treba ich vysadiť. Relatívne nízke prežívanie pacientov s HRKP a obavy z ďalšej toxicity liečby doteraz odrádzali lekárov od použitia chemoterapie. Tento postoj sa dnes zmenil. V súčasnosti sa overuje chemoterapia obsahujúca kombinácie estramustín fosfátu s taxánmi, mitoxantronom a etopozidom (Iversen, 2003; Petrylak, 2002). Chemoterapia pri HRKP nemá kuratívny účinok, ale môže zlepšiť prežívanie a priniesť úľavu niektorým pacientom. Pri bolestiach kostí sa používa podporná liečba vo forme analgetík, steroidov, lokálnej rádioterapie alebo systémovej liečby bisfosfonátmi.

Pri riešení HRKP by urológovia privítali klinické návody onkológov, ktoré by adekvátne informovali o charakteristike pacientov vhodných na systémovú chemoterapiu, jej konkrétom zložení, prípadne o pracoviskách, ktoré môžu liečbu poskytnúť.

Nádor testis

Nádory testis zo zárodkových buniek sú relatívne zriedkavé, avšak vo vekovej skupine 20-34-ročných mužov sú najčastejšími solidnými nádormi. V roku 2000 sa v Slovenskej republike registrovalo 203 nových ochorení na nádor testis, incidencia 7/100 000 mužov (Pleško a spol., 2003). Incidencia nádorov testis sa za ostatných 30 rokov viac ako štvornásobne zvýšila (Pleško a Cuninková, 2003).

Zárodkové nádory sa klasifikujú na seminómy a neseminomatózne nádory (embryonálny karcinóm, nádor žltkového vaku, choriokarcinóm a teratóm). Dva hlavné typy odpovedajú rozdielne na liečbu, neseminomatózne sú klinicky agresívne nádory. Ak sú prítomné oba typy nádorov, liečia sa ako neseminomatózne nádory.

Viac ako 90 % pacientov so zárodkovým nádorom testis sa vylieči; medzi vyliečenými je 70-80 % pacientov s pokročilými nádormi. Je známa štandardná liečba všetkých štádií, ktorá sa musí dodržiavať, aby sa dosiahlo vyliečenie (Laguna a spol., 2001; Motzer a spol., 2003). Úspechy liečby sa pripisujú účinnej chemoterapii obsahujúcej cisplatinu. V súčasnosti sa dávkovanie chemoterapie riadi rizikovými faktormi, lebo chemoterapia vedie k akútnej toxicite, prechodnému ovplyvneniu fertility a možno aj indukcii ďalšieho malígnomu (Krege, 2003). Metastatické štádiá zárodkových nádorov testis sa v súčasnosti klasifikujú podľa IGCCCG klasifikácie (1997) na nádory s dobrou, strednou a zlou prognózou.

Tabuľka: Štádiový systém založený na prognóze metastatických nádorov testis (IGCCCG, 1997)*

Skupina s nepriaznivou prognózou
Neseminomatózne nádory
<ul style="list-style-type: none"> ● Primárna lokalizácia v mediastíne ● Mimoplúcne orgánové metastázy ● AFP > 10 000 ng/ml alebo ● β-hCG > 50 000 mIU/l (10 000 ng/ml) alebo ● LDH > 10-krát horný limit normálnych hodnôt
Skupina tvorí 16 % neseminomatóznych nádorov 5-ročné prežívanie pacientov bez príznakov ochorenia je 41 % 5-ročné prežívanie pacientov je 48 %
Seminómy
Žiadneho pacienta nemožno klasifikovať do skupiny so zlou prognózou

Nádor testis so zlou prognózou

Pacienti so zlou prognózou (tab.) sú vhodní na liečbu buď vysokými dávkami cytostatík alebo podávaním režimov obsahujúcich nové cytostatiká. Z praktického klinického pohľadu liečba pacientov so zlou prognózou sa má sústrediť na špecializované pracoviská, ktoré sú schopné riešiť komplikácie agresívnej liečby a majú k dispozícii podpornú liečbu autológnu transplantáciou kostnej drene alebo kmeňových buniek hemopoézy získaných z periférnej krvi. Takýmto postupom sa zbytočne nestráca čas s konvenčnou chemoterapiou.

Záver

Z biologickej povahy malígnych nádorov v urologickej lokalizácii vyplýva, že sa prejavujú urologickou symptomatológiou (hematúria, ťažkosti pri močení, hmatateľný nádor a pod.). Po liečbe primárneho ložiska (spravidla chirurgickej) časť pacientov vyžaduje multimodálny spôsob liečby v spolupráci s chemo- a rádioterapeutami. Analýzy nášho klinického materiálu z ostatných rokov ukazujú, že iba v časti pacientov sa používajú spoločné liečebné postupy. Zintenzívnenie spolupráce by mohlo zlepšiť naše liečebné výsledky. Prínosom by mohli byť klinické návody, ktoré by definovali charakteristiku výberového súboru, druh, spôsob a poskytovateľa systémovej liečby. Lepšia informovanosť urológov, a tým aj pacientov by prispela ku koordinácii multidisciplinárneho prístupu k liečbe. Snahou tejto spolupráce by malo byť, aby v budúcnosti každý pacient so zlými prognostickými ukazovateľmi sa neliečil mimo klinických štúdií.

Literatúra

1. Dutta, S.C., Smith, J.A. Jr., Shappel, S.B., Coffey, C.S., Chang, S.S., Coolson, M.S.: Clinical understaging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *J Urol*, 166, 2001, č. 2, s. 490-493.
2. Evans, C.P., Busby, J.E.: The management of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU International*, 92, 2003, č. 4, s. 345-348.
3. Galbavý, Š.: Význam biopctickej diagnostiky v menežmente pacienta s nádorom močového mechúra. Ondrušov Memoriál, Klinicko-patologická vedecká konferencia, Mýto pod Ďumbierom, 20. február 2004.
4. Herr, H.W., Sogani, P.C.: Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol*, 166, 2001, č. 4, s. 1296-1299.
5. Horňák, M., Hladík, M., Goncalves, F.: Prirodzená povaha karcinómu obličky. *Klin Onkol*, 15, 2002, č. 2, s. 64-66.
6. Horňák, M., Bárdoš, A.: Invazívne nádory močového mechúra: analýza klinického materiálu. *Lek Obz*, 52, 2003, č. 12, s. 360-362.
7. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ-cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ-cell cancers. *J Clin Oncol*, 15, 1997, č. 2, s. 594-603.
8. Iversen, P.: Current topics in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl*, 1, 2002, č. 3, s. 3-8.
9. Krege, S.: Chemotherapie fortgeschrittener urologischen Tumoren. *Onkologie*, 26, 2003, suppl. 4, s. 13-17.
10. Laguna, I., Pizzocaro, M.P., Klepp, O. a spol.: Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol*, 40, 2001, č. 2, s. 102-110.
11. Lang, H., Jacqmin, D.: Prognostic factors in renal cell carcinoma. *EUA Update Series* 1, 2003, č. 4, s. 215-219.
12. Montie, J. E., NCCN bladder cancer panel members: Bladder cancer including upper tract tumors and transitional cell carcinoma of the prostate. National Comprehensive Cancer Network, Clinical practice guidelines in oncology. Version 1, 2003; www.nccn.org
13. Motzer, R.J., Russo, P.: Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 163, 2000, č. 2, s. 408-417.
14. Motzer, R.J., NCCN kidney cancer panel members: Kidney cancer. National Comprehensive Cancer Network, Clinical practice guidelines in oncology. Version 1, 2003; www.nccn.org
15. Motzer, R.J., NCCN testicular cancer panel members: Testicular cancer. National Comprehensive Cancer Network, Clinical practice guidelines in oncology. Version 1, 2003; www.nccn.org
16. Novick, A.: Current surgical approaches, nephron sparing surgery, and the role of surgery in the integrated immunologic approach to renal-cell carcinoma. *Sem Oncol*, 22, 1995, č. 1, s. 29-33.
17. Ondruš, D., Horňák, M., Bárdoš, A., Galbavý, Š.: Klinická povaha povrchových nádorov močového mechúra – epidemiologická štúdia. *Česká urol*, 6, 2002, č. 2, s. 26.
18. Oosterlick, W., Löbel, B., Jakse, G., Malström, B-U., Stöckle, M., Sternberg, C.: Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol*, 41, 2002, č. 2, s. 105-112.
19. Petrylak, D.P.: Chemotherapy for the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl*, 1, 2001, č. 1, s. 15-23.
20. Pleško, I., Obšitníková, A., Štefaňáková, D. a kol.: Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2000. Národný onkologický register Slovenskej republiky v Bratislave, 2003.
21. Pleško, I., Cuninková, M.: Výskyt a vývoj zhubných nádorov uropetického systému a mužských pohlavných orgánov na Slovensku. *Urológia*, 9, 2003, č. 1, s. 41-47.

VLIV HELICOBACTER PYLORI NA ŽALUDEČNÍ KANCEROGENEZI

THE ROLE OF HELICOBACTER PYLORI IN GASTRIC CANCER

ŠACHLOVÁ M., KOUKALOVÁ H., KAPIČKOVÁ M.*, ŠTĚPÁNIKOVÁ O.*

KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE – MOŮ BRNO
*BIO PLUS s. r. o., IMUNOLOGICKÁ LAB., BRNO

Souhrn: Na základě řady studií byl *Helicobacter pylori* uznán za karcergen I. třídy. Vztah mezi HP a karcinomem je však zatížen mnoha problémy. Kmeny HP podle schopnosti produkovat cytotoxiny můžeme rozdělit na skupinu produkující vakuolizační toxin Vac A a protein vázaný na cytotoxin Cag A (souhrnně označeno jako kmeny I) a na skupinu neprodukující cytotoxiny (kmeny II). Jsou přesvědčivé doklady o tom, že kmeny typu I mají dominantní úlohu při rozvoji zánětu. Vyšetřili jsme protilátky proti HP metodou Elisa a western blot v souboru 65 pacientů s karcinomem žaludku a u kontrolního souboru (35 osob). Prokázali jsme statisticky významně vyšší prevalenci protilátek proti invazivním kmenům HP u pacientů s karcinomem žaludku než u kontrolního souboru. Statisticky významný rozdíl v prevalenci protilátek proti agresivním kmenům HP ve vztahu k lokalizaci nádoru a k histologickému typu karcinomu se prokázat nepodařilo. Tento výsledek je pravděpodobně ovlivněn malým počtem pacientů v souboru. Přesto se zdá, že kmeny produkující cytotoxiny mají z hlediska patogeneze svůj význam. Pokud víme, v české odborné literatuře nebyl podobný soubor dosud publikován.

Klíčová slova: *Helicobacter pylori*, karcinom žaludku, Vac A a Cag A protein, protilátky

Abstract: Based on the wide range of studies, *Helicobacter pylori* was declared to be a 1st class cancerogenic agent. However, the association between HP and gastric cancer is not so clear. Based on their cytokine production, the HP strains can be divided into two groups: the strains producing vacuolating toxin Vac A and cytotoxin Cag A bound protein (group I) and the strains not producing cytotoxins (group II). There are compelling evidences of the dominant role of the group I strains in the gastritis development. Using Elisa and western blot methods, we explored HP antibodies in the sample of gastric cancer patients (n=65) and controls (n=35). Compared with the controls, there is significantly higher prevalence of invasive HP strains antibodies in the samples of the cancer patients. We failed to detect the statistically significant association between the prevalence of the aggressive HP strains antibodies and the localization of the carcinoma or histological type, respectively. These findings are likely influenced by a small number of patients in the study. Nevertheless, the strains producing cytotoxins may be considerable for the pathogenesis. As far as we know, no similar study has been published in the Czech literature.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastric carcinoma, Vac A protein, Cag A protein, antibodies

Výskyt karcinomu žaludku

V celosvětovém měřítku je karcinom žaludku jednou z nejčastějších malignit. Ročně je zaznamenáno 700 000 nových případů. Úmrtnost na karcinom žaludku je v přepočtu na světový standard nejvyšší v Ruské federaci (37,5 na 100 000), následují Kazachstán (33,9 na 100 000), Chile (32,2 na 100 000) a Japonsko (30,7 na 100 000). Nejnižší úmrtnost na toto onemocnění je v USA (6,3 na 100 000) (WHO Mortality Database-1995).

V ČR byl v roce 1999 karcinom žaludku nově diagnostikován u 1071 mužů (21,4 na 100 000) a u 797 žen (15,1 na 100 000). Na tuto diagnózu zemřelo 859 mužů (17,2 na 100 000) a 679 žen (12,9 na 100 000). V průběhu let dochází u nás k trvalému poklesu výskytu karcinomu žaludku - v období 1960-1992 se výskyt snížil o 50%.

Histologické typy karcinomu žaludku

Je nepochybné, že zhoubný nádor žaludku nemá jedinou příčinu. Z řady ukazatelů je dokonce pravděpodobné, že není jedním onemocněním. Pro tuto úvahu svědčí např. existence dvou odlišných histologických typů. (12)

U intestinálního typu je východiskem intestinálně metaplastický žaludeční epitel. Prekancerózou je jednak atrofická gastritida a intestinální metaplazie, ale také adenomy a dysplazie. (19) Tento typ postihuje osoby starší, při jeho vzniku mají zřejmě vliv faktory zevního prostředí, především infekce HP a dietní vlivy. Pokles ve výskytu karcinomu se týká právě tohoto typu.

Difúzní typ nevychází z metaplazie, postihuje mladší osoby bez rozdílů pohlaví. Nežádka vzniká bez výraznější gastritidy.

dy. Ve světě se vyskytuje zhruba rovnoměrně, nemění se s migrací obyvatelstva. Nositelé krevní skupiny A mají asi o 20% vyšší pravděpodobnost onemocnět nádorem žaludku tohoto typu než nositelé jiných krevních skupin. Nověji se ukazuje, že infekce HP je rizikovým faktorem pro vznik karcinomu žaludku difúzního typu i u mladších osob (pod 45 let). Prognóza je u tohoto typu horší než u typu intestinálního. Existují též typy přechodné či nezařaditelné.

Důležitým mikroskopickým hlediskem je i celulóza stromatu nádoru. Zřetelná mononukleární buněčná infiltrace, ukazující na imunologickou reakci, svědčí o lepší prognóze.

Vlivy zevního prostředí

Při vzniku nádoru žaludku hraje důležitou roli nedostatečná konzumace ovoce a zeleniny, nadbytek soli, přepalovaných tuků, alkoholu a kouření. Kouření hraje roli při rozvoji atrofické gastritidy a intestinální metaplazie. (15) Jako jedna z možných příčin poklesu nádoru žaludku se uvádí i změna způsobu skladování potravin, zejména chlazení a mražení, které omezilo rozvoj bakteriální a mykotické kontaminace potravy a působení toxinů tohoto původu (např. aflatoxiny, N-nitrozové sloučeniny). (24)

Nitrozové sloučeniny indukují vznik karcinomu u 40-ti druhů experimentálních zvířat, nitrity a nitráty chápeme jako prekursorů těchto karcergenů. (12) Škodlivě mohou působit i karcerogeny obsažené v uzených jídlech.

Jako ochranné faktory působí antioxidanty vitamin C a beta karoten. Z normálních složek potravy mají protektivní vlastnosti čerstvé ovoce a zelenina, mléko a mléčné produkty a vláknina.

Genetické vlivy

U karcinomu žaludku nebyla zjištěna jediná dominující alterace v genetické výbavě. Předpokládá se souhrn mnohačetných abnormalit. Jsou zjištěny aktivace onkogenů (ras) a ztráty alel nádory potlačujících genů, především p53 (chromozom 17p), APC (chromozom 5q) a DCC gen (chromozom 18q). (23)

Genetické vlivy jsou ve hře patrné u difuzního karcinomu (viz výše).

Příbuzní I. stupně nemocného s rakovinou žaludku mají přibližně 2-3x větší riziko onemocnění. Jsou známy rodiny, kde se karcinom žaludku vyskytuje v několika generacích. Studie postižených dvojčat referují o vysoké konkordanci. Rakovina žaludku se vyskytuje často jako součást Lynchova syndromu II. (12)

Helicobacter pylori (HP)

Objev HP výrazně změnil dosavadní pohled na patogenезi vředové choroby, gastritidy a do značné míry i karcinomu a lymfomu žaludku. Na základě řady studií vyhlásila International Agency for Research on Cancer v roce 1994 *Helicobacter pylori* za kancerogen I. třídy.

Helicobacter pylori je nesporeující gramnegativní tyčinka opatřená na konci třemi až čtyřmi pohyblivými bičíky (vzácně jsou mikroorganismy bez bičíků), vyžadující pro svůj růst mikroaerofilní prostředí. Nesmírně důležité jsou biochemické vlastnosti bakterie, především produkce ureázy, katalázy, oxidázy, alkoholdehydrogenázy a peroxidismutázy.

Po požití bakterie překoná HP baktericidní aktivitu žaludečního lumenálního obsahu a vstoupí do hlenové vrstvy. HP se nachází pouze na povrchu žaludeční sliznice a nedochází k průniku do jejích hlubokých vrstev. Produkci ureázy hydrolyzuje endogenní ureu na bikarbonát a amoniak, který mění pH v bezprostředním okolí mikroba a dovoluje přežít HP v kyselém prostředí. (2)

Helikobakterová gastritida může vést ke vzniku atrofické gastritidy, vyvíjí se intestinální metaplasie s možným rozvojem dysplastických změn. Je však pravděpodobné, že významné jsou především regenerační děje. Buněčná proliferace, kterou se reparují slizniční léze, zvyšuje pravděpodobnost mylné replikace genetické informace pod vlivem mutagenů působících ze zevního prostředí. Někteří autoři dávají proliferaci buněk do souvislosti s produkcí amoniaku pomocí ureázy HP.

K narušení přirozených cytoprotektivních mechanismů vedou proteolytické enzymy, schopné degradovat žaludeční hlen. Kmeny HP podle schopnosti produkovat cytotoxiny můžeme rozdělit na skupinu produkující vakuolizační toxin Vac A a protein vázaný na cytotoxin Cag A, souhrnně označenou jako skupinu I a na skupinu neprodukující cytotoxiny jako kmeny II. Jsou přesvědčivé doklady o tom, že kmeny typu I mají dominantní úlohu při rozvoji zánětu. Bylo prokázáno, že až 70% všech kmenů HP je Cag A pozitivních. (3)

Kouření osob s CagA+ HP infekcí statisticky významně zvyšuje riziko nádoru žaludku. (4)

Vac A se váže na membrány epiteliálních buněk a vytváří kanál, kterým mohou procházet bikarbonáty a organické anionty. Není vyloučeno, že zajišťuje také nutriční potřeby mikroba. Vac A se váže na mitochondrie, kde způsobuje uvolnění cytochromu C a indukuje apoptózu. (2) V západních zemích jsou některé varianty Vac A spojeny s těžkými formami chronické gastritidy, podobná asociace nebyla potvrzena v Asii. Nověji byl nalezen další faktor, označený jako Oip A (outer inflammatory protein), mající schopnost iniciovat lokální zánětlivou reakci. (26) *Helicobacter pylori* obsahuje i významné množství superoxid dismutázy a katalázy, které mají výrazný protektivní účinek proti oxidativním substancím, jež jsou v místě zánětu uvolňovány. (8)

Zánětlivá odpověď je založena na reakci neutrofilů, T a B lymfocytů, plazmatických buněk, makrofágů, žírných buněk spo-

lečně s postižením epiteliálních buněk, kde může vyvolat apoptózu. Apoptóza epiteliálních buněk je způsobena jednak přímým efektem mikroba, jednak nepřímou imunitní odpovědí zprostředkovanou Fas ligandy T lymfocytů a Fas receptory žaludečních epiteliálních buněk. Žaludeční epitel infikovaných osob obsahuje zvýšené množství interleukinu 1 beta, interleukinu-2, interleukinu -6 a tumor necrosis faktoru-alfa. Významnou roli má interleukin-8, který aktivuje chemotaxi neutrofilních leukocytů. HP indukuje mohutnou systémovou a slizniční odpověď. Protilátková odpověď namířená proti H+/K+ ATP-áze žaludečních parietálních buněk koreluje s atrofií žaludeční sliznice. T buňky se podílejí na slizniční ochraně a pomáhají odlišit patogenní kmeny od komenzářů. Poškození epiteliálních buněk může být vyvoláno volnými kyslíkovými radikály (17). Chronický zánět zvyšuje obnovu epiteliálních buněk a apoptózu. Pozánětlivý polymorfismus interleukinu 1 beta podporuje gastritidu predominantně v těle žaludku a je spojena s hypochlorhydrií, atrofií a žaludečním karcinomem. (2)

Riziko karcinomu se zvyšuje, když infekce HP trvá od dětství a jedinec konzumuje stravu s potenciálními karcinogeny a na druhé straně přijímá málo antioxidantů v potravě. Nelze opomenout i vliv prostaglandinů. COX 2 je isoforma cyklooxygenázy, klíčový enzym pro syntézu prostaglandinů. Přítomnost HP zvyšuje expresi COX 1 a 2. COX 2 má vztah k neregulovanému růstu. Jeho inhibitor působí protektivně na ochranu sliznice a snižuje riziko nádorů.

Důležité jsou geny *helicobacteria pylori*, jejichž funkce může být suprimována nebo aktivována a které se podílí na mutagenезi.

Popis souborů

V souboru je zahrnuto 65 pacientů s karcinomem žaludku, z toho 34 mužů s věkovým průměrem 59 let (rozpětí 39-74 let) a 31 žen s věkovým průměrem 56 let (rozpětí 26-85 let). V souboru je 24 osob starších 60 let, proto jsme kromě celého souboru statisticky hodnotili ještě zvlášť podsoubor pacientů mladších 60 let.

Inoperabilní nález v celém souboru byl u 9 pacientů. Výskyt karcinomu žaludku u dalších členů rodiny uvádělo 7 pacientů. V minulosti se 8 pacientů léčilo pro vředovou chorobu.

Kontrolní skupina 35 osob je sestavena z 20 mužů a 15 žen. Jedná se o zcela zdravé osoby vyšetřované v rámci dárcovství krve a v rámci pravidelných preventivních prohlídek. Průměrný věk mužů je 42 let (rozpětí 18-45 let), průměrný věk žen je 51 let (rozpětí 18-55 let).

Materiál

Pro serologické vyšetření jsme použili krevní sérum vyšetřovaných osob.

Resekáty žaludku jsme znovu nehodnotili, ale pouze použili slovní popis histologického nálezu (pacienti byli operováni na různých pracovištích).

Metodika

1. Stanovení protilátek proti *H.pylori* bylo provedeno metodou ELISA. Byla použita diagnostická souprava Anti-H.Pylori, IgA, IgG a IgM Microplate ELISA firmy MONOBIND USA) s biotinylovaným celobuněčným antigenem.

Souprava obsahuje 5 kalibrátorů s deklarovaným obsahem protilátek a umožňuje kvantitativní hodnocení výsledků v UI/ml.

2. Detekce invazivních antigenů 120 CagA a 87 Vac A *H.pylori* byla provedena metodou western-blot (WB)- Immunoblot *H.pylori* IgA, IgG firmy MIKROGEN (Německo). Metoda dovoluje stanovení jednotlivých antigenních determinant *H.pylori*.

3. *Helicobacter pylori* nebyl hodnocen v resekátech žaludku s tumorem.

Výsledky

1. Muži s karcinomem žaludku (n = 34)

MUŽI	Elisa HP+/WB+	Elisa HP+/WB-	Elisa HP-/WB-	Elisa HP-/WB+
Difuzní	4	0	0	2
Intestinální	17	1	3	7
Nezařaditelný	0	0	0	0
Proximální	8	1	1	5
Distální	13	0	2	4
Celkem	21	1	3	9

2. Ženy s karcinomem žaludku (n = 31)

ŽENY	Elisa HP+/WB+	Elisa HP+/WB-	Elisa HP-/WB-	Elisa HP-/WB+
Difuzní	6	1	0	3
Intestinální	13	2	2	4
Nezařaditelný	1	0	0	1
Proximální	3	1	1	1
Distální	15	2	1	5
Celkem	19	3	2	7

3. Všichni pacienti s karcinomem žaludku (n = 65)

CELKEM	Elisa HP+/WB+	Elisa HP+/WB-	Elisa HP-/WB-	Elisa HP-/WB+
Difuzní	10	1	0	5
Intestinální	30	3	5	11
Nezařaditelný	1	0	0	1
Proximální	11	2	2	6
Distální	28	2	3	9
Celkem	40	4	5	16

Popis k tabulkám a grafům

Rozdělení nádorů žaludku:

- histologický typ: difuzní, intestinální nebo nebylo možné podle popisu určit
- lokalizace: spíše proximální nebo spíše distální (přesné rozlišení mnohdy nelze)

4. Kontrolní skupina (n = 35)

	Elisa HP+/WB+	Elisa HP+/WB-	Elisa HP-/WB-	Elisa HP-/WB+
Celkem	3	13	18	1

Fischerovým testem byl zhodnocen podíl HP pozitivních pacientů zjištěných v příslušných srovnávaných skupinách metodou western blot. Na hladině významnosti $P < 0,001$ jsme prokázali statisticky významný rozdíl ve výskytu cytotoxických kmenů u pacientů s karcinomem žaludku oproti kontrolnímu souboru.

Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl podle lokalizace nebo histologického typu nádoru.

Srovnání pacientů s kontrolním souborem

	Podíl HP WB+ (%)	P	Sign.
Všichni pacienti s ca žaludku	86,15	< 0,001	**
Kontrola	11,43		
Pacienti s ca žaludku do 60 let	84,62 11,43	< 0,001	**
Lokalizace	podíl HP WB+ (%)		

Podle lokalizace nádoru

	Podíl WB+ (%)	P	Sign
Distální	88,10	0,466	
Proximální	80,95		

Podle histologického typu karcinomu

	Podíl WB+ (%)	P	Sign
Intestinální typ	93,75	0,433	
Difuzní	83,67		

Diskuse

Serologická diagnostika je nenáročná, ale prakticky nejméně přínosná. Převažuje hodnocení metodou ELISA se senzitivitou 92% a specificitou až 96%. Imunologická reakce organismu na infekci HP je však prokazatelná až se zpožděním několika týdnů a její pozitivita přetrvává i po úspěšné eradikaci více než 6 měsíců. Využívá se převážně v epidemiologických studiích.

Serologická metoda byla zvolena při zahájení studie asi před 5 lety, protože v té době nebylo běžně dostupné vyšetření dechovým testem a vyšetření antigenu *H. pylori* ve stolici.

Neinvasivní dechový test pomocí izotopu ^{13}C je jednoduchý, výsledky se hodnotí na analyzátorech - hmotnostních spektrofotometrech. Senzitivita je 92%, specificita 100%.

Detekce antigenu ze stolice je výhodná zejména u dětí a před zahájením léčby. Principem testu je vazba antigenů HP na polyklonální králičí anti-H protilátky a stanovení in vitro metodou ELISA. Hodnotí se vizuálně změna barvy nebo fotometricky.

Zdánlivě rozporné výsledky mezi ELISA metodou a WESTERN BLOTEM jsou způsobeny rozdílnou citlivostí metod - western blot má vyšší specificitu a senzitivitu.

ELISA stanovení je určeno pro screening - zjištění přítomnosti celkových protilátek v jednotlivých třídách Ig. V testu se prokazují protilátky proti celobuněčnému antigenu (včetně nespecifických antigenních determinant).

WESTERN BLOT (WB) se používá ke confirmaci výsledků získaných testem ELISA. Metoda dovoluje odlišit přítomnost protilátek proti jednotlivým antigenním epitopům, které jsou po skončení reakce zřetelně vybarveny na stripu. Dají se odlišit protilátky proti specifickým antigenním determinantům a vyloučit zkříženě reagující antigeny. Technicky je ošetřen tak, že lze prokázat stopová množství specifických antigenních determinant - WB má vyšší specificitu a senzitivitu než ELISA. (13)

V jednom případě v kontrolním souboru po oznámení nálezu protilátek HP proti agresivním kmenům byla přiznána dyspepsie.

Vztah mezi infekcí HP a karcinomem je zatížen mnoha problémy. Např. v Africe je vysoká prevalence HP (90%) a karcinom žaludku je přítom vzácný. Vysoká prevalence protilátek současně s nízkým výskytem karcinomu je též v Indii a Bangladéši (14). V USA výskyt karcinomu stále klesá, i když prevalence HP je v populaci poměrně vysoká (až 50%). Prevalence HP u mladých Japonců s žaludečním karcinomem je signifikantně vyšší než u kontrolní skupiny (22). Zvýšené riziko karcinomu žaludku u japonské populace s protilátkami proti HP prokázala studie provedená na souboru 10 234 osob (25). HP infikuje více než polovinu světové populace, ale jen u méně než 1% se vyvine malignita žaludku. (11)

Pro Českou republiku kolísají odhady prevalence HP mezi 50-70% (7,6,10). Při sledování epidemiologie výskytu HP je nutné znát zastoupení patogenních kmenů. (6) Prevalence u osob ve věku 20-29 let činila 54% a ve věku 50-59 let 79%. (10) V literatuře uváděná závislost prevalence na sociálně ekonomické úrovni je nezpochybnitelná. K získání reprezentativnějšího přehledu o skutečné prevalenci HP v České republice

jsou zapotřebí studie organizované dle jednotlivých regionů. (6) V našem souboru jsme prokázali statisticky významně vyšší zastoupení cytotoxických kmenů HP u pacientů s karcinomem žaludku než v kontrolním souboru. Stejně výsledky jsou uváděny v Chile, kde protilátky agresivních kmenů byly signifikantně vyšší u pacientů s duodenálním vředem a žaludečním karcinomem než u asymptomatických osob. (9) Oproti tomu prevalence Cag A nebo Vag A pozitivních kmenů (agresivní kmeny HP) je relativně vysoká v zemi s nízkou incidencí žaludečního karcinomu. (1)

Riziko obou histologických typů nádorů se zvyšuje přítomností HP infekce. Více než 80% nádorů žaludku je spojováno s infekcí HP. (5) *Helicobacter pylori* predominantně osidluje antrum, ale např. dle studie autora Pereira nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v histologickém typu nádoru. (18) V naší práci jsme rovněž nenašli statisticky významný rozdíl ve výskytu agresivních kmenů HP u difúzního nebo intestinálního typu karcinomu žaludku.

Difúzní typ karcinomu je stejně častý u mužů jako u žen a vyskytuje se častěji v těle žaludku a fundu než IGCA. (19) V našem souboru je pouze 6 mužů a 10 žen s karcinomem difúzního typu, proto nemůžeme zhodnotit význam pohlaví v našem souboru.

Intestinální typ karcinomu se vyskytuje 2x častěji u mužů než u žen. Tento jev nemůže být vysvětlen pouze infekcí HP. Analýzy ukázaly, že poměr incidence karcinomu žaludku u mužů oproti ženám se zvyšuje s věkem, vrchol je v 60 letech, potom klesá. (20) Vysoký poměr je způsoben tím, že tento typ nádoru

se u mužů vyskytuje až o 10-15 let dříve než u žen, zatímco prevalence u žen progresivně narůstá po 60 letech (menopauza). Nejvíce logickým vysvětlením pro tento jev je hormonální aktivita žen. V italské studii (16) 339 žen s karcinomem po menopauze byl zjištěn inverzní vztah k trvání fertility a pozdnímu věku menopauzy. Předpokládá se, že estrogény hrají protektivní úlohu v rozvoji karcinomu. V našem souboru 65 karcinomů je 28 intestinálního typu u mužů a 21 u žen.

Dvanácterníkový vřed nechrání před vznikem karcinomu žaludku, ačkoliv je mnohem méně častý než bychom předpokládali. (21) V našem souboru pacientů s karcinomem žaludku udávalo 8 pacientů v minulosti vředovou chorobu duodena.

Závěr

Prokázali jsme statisticky významně vyšší prevalenci protilátek proti invazivním kmenům HP

- u pacientů s karcinomem žaludku než u kontrolního souboru

Neprozkázali jsme statisticky významný rozdíl v prevalenci protilátek proti agresivním kmenům HP

- ve vztahu k lokalizaci nádoru v distální nebo v proximální části žaludku

- ve vztahu k histologickému typu karcinomu (intestinálním verus karcinom difúzní).

Naše výsledky jsou vzhledem k omezenému počtu pacientů v souboru zatíženy chybou malých čísel. Přesto se zdá, že kmeny produkující cytotoxiny mají z hlediska patogeneze svůj význam. V české odborné literatuře nebyl, pokud víme, podobný soubor dosud publikován.

Literatura

1. Apostolopoulos P., Vafiadis- Zouboulis I., Tzivras M. et al: *Helicobacter pylori* infection in Greece: the changing prevalence during a ten year period and its antigenic profile, *BMC Gastroenterol*, May 2002; 2 (1):11
2. Atherton J. C.: *Helicobacter pylori* virulence factors. *BrMed Bull*, 1998, 54:105-120
3. Blaser M. J.: Role of vac A and cag A locus of *Helicobacter pylori* in human disease. *Aliment Pharmacol Ther*, Sci USA 2000;97:7533-7538
4. Brenner H., Arndt V., Bode G., Stegmaier C. et al: Risk of gastric cancer among smokers infected with *Helicobacter pylori*, *Int J Cancer* 2002 Mar 20,98(3):446-9
5. Correa P.: Human gastric carcinogenesis: multistep and multifactorial process. *Cancer Res* 1992;52:6735
6. Dítě P., Novotný I., Hep A. et al: Prevalence infekce *Helicobacter pylori* v regionu Jižní Morava, Miniinvazivní terapie, 1997, 2; 6:44-46
7. Dítě P., Hep A., Dolina J. et al: Prevalence *H.pylori* v České republice-region jižní Morava. *Vnitřní Léč*, 1998;44(3):132-134
8. Ernst P. B., Pecquet S.: Interactions between *Helicobacter pylori* and the local mucosal immune systém. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;187:56-64
9. Figueroa G., Troncoso M., Toledo M. S., Faudez G., Acuna R.: Prevalence of serum antibodies to *Helicobacter pylori* Cas A and Cag A and gastric diseases in Chile, *J Med Microbiol* 2002 Apr;51 (4):300-4
10. Fixa B., Komárková O., Melichar B. a spol.: Výskyt infekce *Helicobacter pylori* u české dospělé populace. *Česká a Slov. Gastroenterologie*, 49,1995; 3:83-85
11. Houghton J., Fox J. G., Wang T.c.: Gastric cancer: laboratory bench to clinic, *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Apr;17(4):495-502
12. Jirásek V.: Karcinom žaludku, in Mařatka a spol.: *Gastroenterologie*, Karolinum 1999
13. Kapičková M., Šachlová M.: Invazivní kmeny *H. Pylori* u onkologických pacientů a jejich rodinných příslušníků. 34. Dni klinické mikrobiologie. Tatranská Lomnica, 3. - 5. 5. 2001, *Správy klinické mikrobiologie*, s. 71.
14. Miwa H., Go M. F., Sato N.: *H.pylori* and gastric cancer: the Asian enigma, *Am J Gastroenterol* 2002 May; 97 (5):1106-12

15. Nakamura M., Hamura K., Kamada T. et al: Cigarette smoking promotes atrophic gastritis in *Helicobacter pylori*-positive subjects. *Dig.Dis. and Sci* 47,3: 675-681
16. Palli D., Cipriani F., Decarli A., Galli M. et al: Reproductive history and gastric cancer among postmenopausal women. *Int J Cancer* 1994;56:812-5
17. Papa A., Danese S., Sgambato A., Ardito R. et al: Role of *Helicobacter pylori* CagA+ infection in determining oxidative DNA damage in gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2002, Apr37 (4): 409-13
18. Pereira L. P., Waisberg J., Andre E. A. et al: Detection of *Helicobacter pylori* in gastric cancer, *Arg Gastroenterol* 2001 Oct-Dec; 38 (4):240-6
19. Sipponen P.: Gastric cancer: pathogenesis, risks, and prevention, *J Gastroenterol*, 2002, Suppl.13: 39-44
20. Sipponen P., Hyvarinen H., Seppala K., Blaser M. J.: Review article: pathogenesis of the transformation from gastritis to malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(suppl 1) 61-71
21. Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J., Ihmaki T. et al: Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross sectional data. *Int J Cancer* 1985;35:173-7
22. Takahashi S.: Long-term *Helicobacter pylori* infection and the development of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan, *H.Gastroenterol.*, 2002;37 Suppl 13:24-7
23. Tamura G., Kihana T., Nomura K. et al: detection of frequent p53 gene mutations in primary gastric cancer by cell sorting and polymerase chain reaction single-stranded conformation polymorphism analysis. *Cancer Res* 1991,51:3056-8
24. Yamaguchi N., Kakizoe T.: Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer, *lancet Oncol* 2001 Feb,2(2):88-94
25. Yamaji Y., Mitsushima T., Ikuma H. et al: Weak response of *Helicobacter pylori* antibody is high risk for gastric cancer: a cross-sectional study of 10 234 endoscoped Japanese. *Scand J Gastroenterol* 2002 Feb,37(2):148-53
26. Yamaoka Y., Kwon D. H., Graham D. Y.: A mr 34.000 proinflammatory outer membrane protein (oip A) of *Helicobacter pylori*. *Proc. Natl. Acad.Sci.USA* 2000;97:7533-7538

KONTROVERZNÍ OTÁZKY RADIOTERAPIE LOKÁLNĚ POKROČILÝCH NÁDORŮ PRSU

CONTOVERSION IN RADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED BREAST CARCINOMA

SOUMAROVÁ R.

ODDĚLENÍ RADIAČNÍ ONKOLOGIE, ONKOLOGICKÉ CENTRUM J. G. MENDELA, NOVÝ JIČÍN

Souhrn: Naše sdělení tématicky navazuje na dříve publikovaný článek „Kontroverzní otázky v pooperační radioterapii časných stádií nádorů prsu“ (Klinická onkologie 2003, roč.16, č.1, s. 4-9). Jeho cílem je upozornit na složitost problematiky léčby zářením u lokálně pokročilých stádií karcinomu prsu. Bohužel vzhledem k četnosti těchto stádií onemocnění se nejedná o problematiku okrajovou. Radioterapie je zde nedílnou součástí multimodální léčby vedle systémové léčby a léčby chirurgické. Jejím hlavním cílem je snížení pravděpodobnosti vzniku lokální recidivy onemocnění a tím i zlepšení celkového přežití. Maximální lokoregionální kontroly onemocnění je ovšem dosaženo při kombinaci systémové léčby, chirurgického výkonu a radioterapie. V indikacích i ve vlastní technice radioterapie u lokálně pokročilého karcinomu prsu existuje řada kontroverzních otázek, na které jsme se pokusili hledat odpovědi.

Klíčová slova: nádor prsu, lokálně pokročilé stádium, radioterapie

Summary: This communication follows our article „Controversion in postoperative radiotherapy of early breast carcinoma“ published last year (Klinická onkologie, 2003, roč.16, č.1, s. 4-9). We are trying to point out a controversion in radiotherapy of locally advanced breast carcinoma. This topic is frequent due to high incidence of locally advanced breast carcinoma in our population. Radiotherapy is an important part of multimodal therapy together with systemic treatment and surgery. The main aim of radiotherapy is to decrease the probability of local recurrence and thus increase overall survival. Only with combination of systemic therapy, surgery and radiotherapy we can reach maximal locoregional disease control. There are a number of questions regarding indication and techniques of radiotherapy in locally advanced breast carcinoma. We tried to find some answers in our article.

Key words: breast carcinoma, locally advanced breast carcinoma, radiotherapy

Lokálně pokročilé nádory prsu zahrnují dle TNM klasifikace (páté vydání 1997) nádory klinického stádia IIIA, IIIB a stádia IV s postižením stejnostranných nadklíčkových uzlin bez vzdálené diseminace (1). Průměrně 10-15% pacientek s nádorem prsu spadá v čase diagnózy do této skupiny (2). Pětileté přežití u těchto stádií onemocnění se udává kolem 50-60% (3), pacientky s onemocněním IIIA mají lepší přežití než pacientky se stádiem onemocnění IIIB. Dnes je u lokálně pokročilých nádorů prsu standardní léčbou neoadjuvantní chemoterapie (CHT) event. hormonoterapie (HT) (4). Cílem neoadjuvantní systémové léčby je zmenšení primárního nádoru, popř. uzlinového postižení (downstaging), zlepšení operability a event. umožnění zachovné operace. Hlavním cílem je ovšem prodloužení bezpříznakového období a celkové doby přežití (5). Důvodem tohoto postupu je vysoká pravděpodobnost vzdálené diseminace i lokální recidivy onemocnění. Maximální lokoregionální kontroly onemocnění je dosaženo při kombinaci systémové léčby, chirurgického výkonu a radioterapie (6). Pacientky s neresekabilními tumory nebo s kontraindikacemi k provedení chirurgického výkonu z důvodů interkurencí jsou léčeny radioterapií v kombinaci s chemoterapií nebo hormonoterapií.

1. Role radioterapie (RT) po radikální mastektomii (ME)

- Je indikována adjuvantní radioterapie na oblast jizvy u všech pacientek po radikální mastektomii? Pokud ne, tak u kterých pacientek a proč?
- Jaký je vliv radioterapie na celkové přežití pacientek po radikální mastektomii?
- Indikovat ozáření regionálních lymfatických uzlin? Ozářovat v případě pozitivitu čtyř a více uzlin i jizvu? Ozářovat i uzliny podél a. mamaria interna?

- Kdy indikovat radioterapii u pacientek po neoadjuvantní chemoterapii (CHT) a následné radikální mastektomii? Nádory původně klasifikované T4, po neoadjuvantní chemoterapii a po radikální ME klasifikované jako ypT2 – ozařovat hrudní stěnu?
 - Jaká je nejvhodnější technika pro ozáření hrudní stěny s nebo bez ozáření regionálních lymfatických uzlin?
- ### 2. Role radioterapie v kurativní léčbě inoperabilních lokálně pokročilých karcinomů prsu
- Je možné a vhodné použití akcelerovaných režimů?
 - Je místo pro předoperační radioterapii?

Ad 1a) Do konce 70.let byla radioterapie po radikální mastektomii indikována u všech pacientek. Tato indikace byla dramaticky změněna v 80. letech, kdy byly publikovány výsledky metaanalýzy ukazující nepříznivý vliv radioterapie na přežití vlivem zvýšené kardiotoxicity (7). Zájem o použití radioterapie po mastektomii se znovu objevil po publikaci studií ukazujících zlepšené přežití u premenopauzálních žen s pozitivními lymfatickými uzlinami (8,9). Nyní existují randomizované klinické studie a metaanalýzy prokazující snížení lokoregionální recidivy a zlepšené přežití po adjuvantní radioterapii (8,9,10,11). Potenciální přínos radioterapie po mastektomii musí být vyvážen proti akutním a chronickým poradičním změnám. Moderní techniky radioterapie umožňují podstatně redukovat dávky záření aplikované na srdce a velké cévy. Pravděpodobnost radiačně indukovaného poškození srdce či plic můžeme snížit až o 30% použitím individuálního bolusu (12). Minimální ozáření okolních zdravých tkání je též umožněno použitím techniky konformní radioterapie nebo použitím techniky intenzitně modulovaného svazku záření (IMRT) (13). Zajímavá je i ekonomická analýza (cost-effective benefit) adju-

vantní radioterapie po mastektomii. V roce 2002 byla publikovaná práce autorů z USA, kteří vytvořili model pro karcinom prsu s pozitivními lymfatickými uzlinami založený na roční incidenci relapsů (14). Tento model umožnil předpovídat výsledky léčby u pacientek s karcinomem prsu a pozitivními axilárními uzlinami po pooperační radioterapii nebo bez ní. Pomohl tak posoudit ekonomickou hodnotu radioterapie aplikované na oblast hrudní stěny a lymfatických uzlin. Výsledky použitého modelu prokázaly příznivý vztah mezi náklady a efektivitou adjuvantní radioterapie u premenopauzálních pacientek s karcinomem prsu a pozitivními axilárními uzlinami. Radioterapie představuje modalitu s nízkými náklady, současně tato investice významně snižuje riziko lokální a regionální recidivy.

Radioterapie na oblast hrudní stěny a regionální lymfatickou oblast po radikální mastektomii je standardně indikována u pacientek s vysokým rizikem lokoregionální recidivy - tj. u pokročilejších nádorů – pT3,4 nebo při 4 a více pozitivních uzlinách nebo při šíření mimo pouzdro uzliny (8,9,10). Analýza pacientek léčených systémovou léčbou po provedené radikální mastektomii ukázala 19% pravděpodobnost vzniku lokální recidivy. Pokud byly tyto ženy léčeny i radioterapií, toto procento se snížilo na 5%. Pacientky se čtyřmi a více pozitivními uzlinami, pokud nebyly léčeny radioterapií, měly lokální relaps až v 36% (15).

U nádorů pT1 a pT2 pN0 je role radioterapie stále ještě diskutována, stejně jako v případech 1-3 pozitivních uzlin (4). Některé retrospektivní studie ukazují přínos pooperační radioterapie u této skupiny pacientek (16), nicméně jsou potřeba prospektivní data. Jasně indikace pro pooperační radioterapii na oblast hrudní stěny a svodnou lymfatickou oblast po mastektomii jsou uvedeny v tabulce č.1 (2,17). Zůstávají však i indikace kontroverzní – tabulka č.2 (17).

Tabulka 1. Jednoznačná indikační kritéria pro pooperační ozáření hrudní stěny a svodné lymfatické oblasti po mastektomii.

<i>Primární tumor</i>	<p>Pozitivní okraje resekátu Nádor větší než 5 cm Edém nebo ulcerace kůže</p>
<i>Regionální lymfatické uzliny</i>	<p>≥ 4 pozitivní lymfatické uzliny Fixované lymfatické uzliny Extrakapsulární šíření Postižení vnitřních mamárních uzlin</p>

Tabulka 2. Sporné indikace pro ozařování hrudní stěny event. svodné lymfatické oblasti po mastektomii.

<i>Primární tumor</i>	<p>velikost pT1, pT2</p>
<i>Regionální lymfatické uzliny</i>	<p>1-3 uzliny pozitivní uzliny pacientky s kompletní disekcí axily nebo disekcí úrovně I/II</p>

Ad 1b) Řada studií analyzovala význam adjuvantní radioterapie po mastektomii bez podání adjuvantní chemoterapie. Mezi největší patřila studie NSABP-04, která srovnávala skupinu pacientek léčených radikální mastektomií a skupinu léčených mastektomií a radioterapií (18). Radioterapie zde významně snížila procento lokálních recidiv, ale celkové přežití bylo ve všech skupinách podobné. Studie srovnávající adjuvantní chemoterapii a adjuvantní radioterapii po mastektomii neprokázaly rozdíly v celkovém přežití nebo lokální kontrole onemocnění (19). Statisticky významné prodloužení bezpříznakového období a celkového přežití u pacientek s pozitivními lymfatickými uzlinami bylo prokázáno v případě kombinace adjuvantní radioterapie a chemoterapie (8,9,10). Prospektivní dánská studie (8) srovnávala kombinaci systémové léčby a radioterapie se samostatnou chemoterapií (CMF). Celkové přežití stejné jako bezpříznakový interval bylo statisticky významně lep-

ší u kombinované léčby. V těchto studiích nebylo v ozáření skupině po 12 letech prokázáno zvýšené riziko ischemického srdečního onemocnění.

Pozitivní vliv lokální kontroly onemocnění na celkové přežití byl prokázán v Levittově práci (20). Podobných výsledků jsme dosáhli i v naší studii. Signifikantně horší přežití měly pacientky s recidivou onemocnění v oblasti hrudní stěny nebo v lymfatických uzlinách (21).

Retrospektivní analýza Jannio hodnotila význam adjuvantní radioterapie u nádorů pT1 a pT2 bez postižení uzlin. Prokázala pozitivní vliv radioterapie na vznik lokální recidivy, ale bez vlivu na celkové přežití (22). Stejný autor srovnával prognostický vliv lokální recidivy po radikální mastektomii a po konzervativním chirurgickém výkonu (23). Pacientky s lokální recidivou po mastektomii měly horší přežití.

Optimální sekvence chemoterapie, hormonoterapie a radioterapie se stále ještě hledá (17). Většina onkologů preferuje podání systémové léčby jako první, v některých případech se aplikuje chemoterapie a radioterapie současně. Chemoterapie by měla být zahájena co nejdříve po chirurgickém výkonu. V případě prolougovaného podávání chemoterapie je možné uvažovat o konkomitantní chemoradioterapii. Konkomitantní podání antracyklinů a radioterapie se ale nedoporučuje, může vést ke zvýšení kardiotoxicity (17,24). Zda ovlivňuje délka intervalu mezi operací a radioterapií léčebné výsledky, se nepodařilo prokázat.

Ad 1c) Ozáření regionálních lymfatických uzlin je indikováno v případech 4 a více pozitivních uzlin. Toto tvrzení podporují data z obou dánských studií – 82b, 82c (8,10). Statisticky signifikantního rozdílu v pravděpodobnosti vzniku lokální recidivy, intervalu bez nemoci a celkového přežití ve skupinách s negativními nebo 1-3 pozitivními uzlinami nebo 4 a více pozitivními uzlinami, bylo dosaženo zejména ve studii 82b. Studie SECSG (Southeastern Cooperative Study Group) ukázala statisticky významné zlepšení lokoregionální kontroly a intervalu bez nemoci (ve skupině s 4 a více pozitivními uzlinami a radioterapií), ale bez vlivu na celkové přežití (25). Situace je méně jasná v případě 1-3 pozitivních uzlin, kde data nejsou přesvědčivá. Původní výsledky British Columbia studie ukázaly statisticky signifikantní snížení pravděpodobnosti vzniku lokální recidivy ve skupině pacientek s 1-3 pozitivními uzlinami ve srovnání s pacientkami bez postižení uzlin (9). V poslední analýze tento rozdíl byl již jen hraniční: $p = 0,066$ (12). Chengova práce se pokoušela nalézt prognostické faktory pro vznik lokální recidivy u pacientek s 1-3 pozitivními axilárními uzlinami. Patřil k nim věk nižší než 40 let, nádor > 3 cm, negativní estrogenové receptory a lymfovaskulární invaze (27). Pacientky se 3-4 rizikovými faktory měly statisticky významně vyšší pravděpodobnost vzniku lokální recidivy. V současné době je proto důležité vytipovat podskupinu pacientek s 1-3 pozitivními lymfatickými uzlinami, které budou mít prospěch z adjuvantní radioterapie. Rutinní použití pooperační radioterapie po mastektomii u těchto žen vyžaduje další zkoumání (15,28).

Riziko recidivy v axile po kompletní disekci axily nebo disekci úrovně I/II je velmi nízké. Na druhé straně se při kombinaci disekci a radioterapie výrazně zvyšuje riziko vzniku lymfodému. U těchto pacientek se proto nedoporučuje rutinní ozáření axily (17,29). Izolovaná recidiva v axile je vzácná i v případě přerůstání metastázy přes pouzdro uzliny. Tyto ženy však mají vysokou pravděpodobnost recidivy v jizvě po mastektomii (30).

Profylaktické ozáření vnitřních mamárních uzlin je stále diskutované. Ve studii NSABP B-04 ozáření vnitřních mamárních uzlin nezlepšilo lokální kontrolu onemocnění nebo celkové přežití (18). Data ze studie Arriagady ukazují, že ozáření této lokality může být spojeno s lepším přežitím u pacientek s nádorem umístěným v centromediálních kvadrantech nebo pokud jsou postiženy axilární uzliny (31). V případě, že je sentinelová lymfatická uzlina umístěná v řetězci vnitřních mamárních uzlin, je jejich radioterapie indikována (32). EORTC stu-

die 22922-10925 zkoumající význam ozáření tohoto řetězce uzlin není ještě dokončena a na její výsledky se čeká.

U inoperabilního onemocnění se vnitřní mamární uzliny ozářují v případech jakéhokoliv T, N3, M0 a u nádorů uložených v mediálních kvadrantech.

Ad 1d) Po neadjuvantní systémové léčbě následuje přešetření pacientky (restaging) a pokud není prokázána vzdálená diseminace onemocnění, chirurgický výkon. Jeho rozsah je dán stupněm regrese nádoru. V případě parciálního výkonu musí následovat ozáření prsu. Ozáření lymfatické oblasti záleží na počtu postižených axilárních uzlin. Cílem studie EORTC 10974/22002 je srovnat celkové přežití u pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu, které byly léčeny chemoterapií a chirurgickým výkonem různého rozsahu. Po indukční chemoterapii jsou zde dvě ramena léčby: konzervativní chirurgický výkon s pooperační radioterapií a mastektomie s adjuvantní radioterapií.

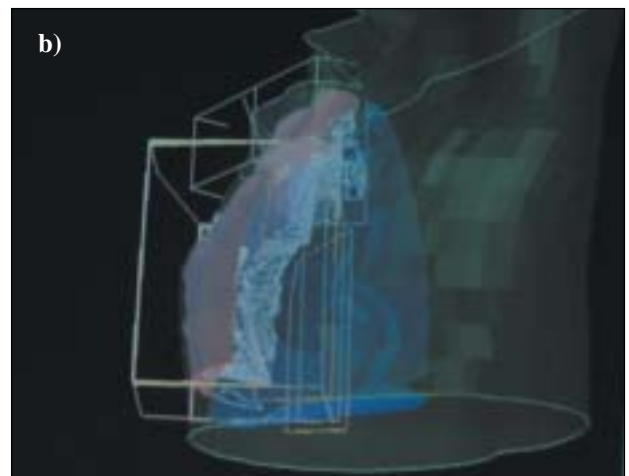
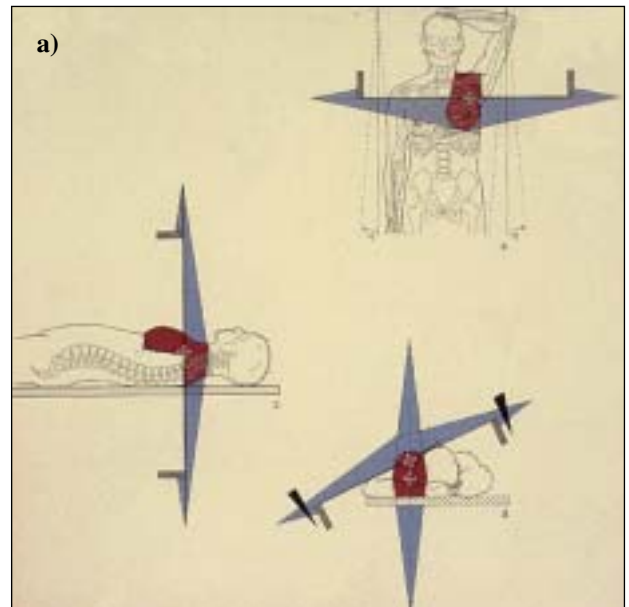
Kontroverzní otázky se objevují v případech provedení radikální modifikované mastektomie. Použití neoadjuvantní chemoterapie komplikuje kritéria pro indikaci pooperační radioterapie. Buchholz uvádí, že riziko vzniku lokální recidivy u pacientek s neoadjuvantní chemoterapií, závisí na původním rozsahu onemocnění (33). Odpověď na chemoterapii toto riziko snižuje. K podobnému závěru došli i američtí odborníci ve svém doporučení (17). Proto dle NCCN verze 1 z roku 2003 je doporučeno provedení radioterapie po neoadjuvantní chemoterapii a mastektomii vždy (4). Důvodem je zejména neschopnost přesně určit předléčebnou velikost primárního nádoru a postižení lymfatických uzlin. Nicméně ke zcela jednoznačnému závěru jsou potřeba další data. Doporučujeme i zohlednění dalších prognostických faktorů důležitých pro vznik lokální recidivy: postižení axilárních uzlin, věk pacientky, histopatologický grading nebo přítomnost vaskulární nebo lymfatické invaze.

Ad 1e) Homogenní ozáření hrudní stěny vzhledem k jejímu geometrickému tvaru patří mezi nejnáročnější. Nezbytné je kvalitně vybavené radioterapeutické pracoviště (34). Nejčastěji užívanou technikou při ozařování hrudní stěny jsou dvě protilehlá tangenciální fotonová pole s energií 4-6 MV. Z dalších technik používaných při ozáření hrudní stěny je vhodné zmínit techniku přímého elektronového pole nebo pohybovou techniku (elektronový kvv). Při volbě vhodné techniky radioterapie se musíme řídit individuálními anatomickými poměry každé pacientky. Použití bolusu umístěného na povrchu kůže je vhodné zvláště v případech ozařování fotonovými svazky. Vysoká dávka na kůži a v podkoží je u lokálně pokročilých nádorů prsu velmi důležitá (35), ale je nutné ozářit i celou tloušťku hrudní stěny. Mantovani srovnával techniku dvou protilehlých tangenciálních polí, přímé elektronové pole a elektronový kvv. Ozáření okolních zdravých tkání bylo nejnižší u posledně jmenované techniky, homogenita byla podobná u všech tří technik (36).

Regionální lymfatickou oblast je možné ozářit dvěma konvergentními nebo dvěma protilehlými poli s asymetrickými clonami s jedním společným izocentrem pro pole tangenciální (obr). Modifikací této techniky je použití částečně propustného bloku z pole nadklíčkového, což má za následek větší homogenitu dávky v regionální lymfatické oblasti (37). Vnitřní mamární uzliny jsou uloženy juxtasternálně v mezižebních prostorech, před pleurou. Většinou tuto oblast pokryje pole sahající 5 cm ipsilaterálně a 1 cm kontralaterálně od střední medioclavikulární čáry. Jejich ozáření je značně problematické. Možné je použití dvou tangenciálních fotonových polí nebo kombinace fotonového a elektronového pole.

Ad 2) Pětileté přežití u pacientek léčených kurativní samostatnou radioterapií se udává 10-25%. Vzhledem k vysokému riziku vzdálené diseminace je vhodné kombinovat radioterapii s léčbou systémovou. Retrospektivní analýzy potvrzují zlepšení přežití u pacientek léčených chemoterapií a radiote-

Obr. Schematické znázornění (a) a trojrozměrná rekonstrukce (b) techniky ozáření hrudní stěny a regionální lymfatické oblasti.



rapií (38). V souboru 240 žen léčených systémovou léčbou a radioterapií v Masarykově onkologickém ústavu jsme zaznamenali kompletní odpověď v 63%, částečnou odpověď v 30%. Medián přežití ve skupině s kompletní odpovědí byl signifikantně větší než ve skupině bez kompletní odpovědi (39).

Ad 2f) Neexistuje konsensus, jaký frakcionační režim a jaká dávka záření je optimální. Hyperfrakcionační režim zejména u žen s inflamatorním karcinomem je používán např. v M.D. Anderson Cancer Centru (35,40). Studie srovnávající standardní režim s hyperfrakcionačním nezjistila zlepšení lokální kontroly onemocnění (41). Při ozařování inoperabilního onemocnění je doporučená dávka na oblast prsu 50 Gy, poté zmenšení pole (shrinking field) na nádorový infiltrát v dávce 10-25 Gy. Dávku zevní radioterapie je též možné doplnit brachyterapií. Oblast regionálních lymfatických uzlin bez makroskopického postižení by měla obdržet dávku 45-50 Gy za 5 týdnů. V případě makroskopického postižení tato dávka by měla být doplněna 10-15 Gy (nejlépe přímým elektronovým polem) (42).

Ad 2g) Místo předoperační radioterapie je dnes nahrazeno spíše léčbou systémovou. Ojedinele se objevují práce s předoperační radioterapií. Calitchi publikoval výsledky neoadjuvantní radioterapie u 75 žen původně nevhodných k provedení parciální mastektomie. U 96 % pacientek byl proveden

částečný chirurgický výkon. U 9 pacientek se objevila lokální recidiva onemocnění (42). 25 žen mělo vzdálenou diseminaci onemocnění. Pětiletá lokální kontrola byla 90%. Autor doporučuje zvolit neoadjuvantní radioterapii nebo chemoterapii na základě stavu pacienta a po precizní analýze prognostických faktorů pro vzdálenou diseminaci. Touboul publikoval studii u 97 pacientek s lokálně pokročilým onemocněním. Absolvovaly neoadjuvantní chemoterapii a předoperační radioterapii v dávce 45 Gy a dalších 5 cyklů chemoterapie. U 60 (62 %) pacientek byl proveden konzervativní chirurgický výkon a u 37 (38 %) pro reziduální tumor větší než 3 cm radikální mastektomie (44). Mezi tři faktory, které měly signifikantní vliv na celkové přežití a interval bez nemoci, patřila odpověď nádoru na indukční léčbu, původní velikost nádoru a klinické stádium.

Závěr

Radioterapie je standardní součástí léčby lokálně pokročilých nádorů prsu. Nejlepších výsledků je ovšem dosaženo kombinací systémové léčby, chirurgického výkonu a radioterapie. Adjuvantní radioterapie v kombinaci se systémovou léčbou má signifikantní vliv na lokální kontrolu onemocnění a celkové přežití u žen s pozitivními lymfatickými uzlinami po provedené mastektomii. Jasně důkazy pro toto tvrzení existují u nádorů větších než 5 cm a v případě metastatického postižení čtyř a více lymfatických uzlin nebo v případě extrakapsulárního šíření nádoru. Kontroverzní otázky avšak stále existují u nádorů pT1/2 nebo u méně než čtyř pozitivních uzlin. Stejně tak existují stále nejjasnosti ohledně ozáření uzlin podél arteria mammaria interna. Další data jsou též potřebná k vyjasnění postoje k adjuvantní radioterapii po neoadjuvantní chemoterapii a radikální mastektomii.

Literatura

- Sobin, L.H., Wittekind, C.H. UICC: TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 5. vydání 1997, česká verze 2000
- Smith, G. Management of locally advanced breast carcinoma. In: Current radiation oncology, Arnold 1998, vol. 3, 203-217
- Konopásek, B., Petruželka, L. Karcinom prsu, Galén, 1997
- Practise Guidelines in Oncology, NCCN – version 1, 2003
- Adam, Z., Vorlíček, J., Vaníček, J. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, Grada Publishing, 2002
- Abeloff, M.D., Lichter, A.S., Niederhuber, J.E. et al. Breast in Abeloff, M.D., Armitage, J.O., Lichter, A.S.: Clinical Oncology. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, 2051-2159
- Cuzick J., Stewart H., Peto R. et al.: Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. Cancer Treat Rep 1987, 71: 15-29
- Overgaard M, Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J., et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal woman with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997, 337: 949-955
- Ragaz J., Jackson S., Le N., et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997, 337: 956-62
- Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J., et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c Trial. Lancet 1999, 353: 1641-48
- Van De Steene J., Soete G., Storme G., et al.: Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. Radiat Oncol 2000, 55:263-272
- Suh C., Cho J., Cho K., et al.: The benefit of individualized custom bolus in the postmastectomy radiation therapy: Numerical analysis with 3-D treatment planning. ECCO Lisbon 2001
- Remouchamps V.M., Vicini F.A., Martinez A.A., et al.: Reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and IMRT for patients treated with locoregional breast irradiation. The European Journal of Cancer 2002, 36, suppl.5, S139
- Lee J.H., Glick H.A., Hayman J.A., et al.: Decision-analytic model and cost-effectiveness evaluation of postmastectomy radiation therapy in high-risk premenopausal breast cancer patients. J Clin Oncol 2002, 20(11): 2713-2725
- Fowle, B., Gray, R., Gilchrist, K., et al. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. J Clin Oncol 1988, 6: 1107-17
- Voordeckers M., Van den Steene J., Vinh-Hung V., et al.: Adjuvant radiotherapy after mastectomy for pT1-pT2 node negative (N0) breast cancer: is it worth the effort? The European Journal of Cancer 2002, 36, suppl.5, S137
- Recht A., Edge SB., Solin L.J., et al.: Postmastectomy radiotherapy: Clinical practise guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology, 2001, 19 (5): 1539-1569
- Fisher B., Redmond C., Fisher E., et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. A Engl J Med 1985, 312, 674-81
- Smith DC., Crawford D., Dykes E.H., et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in breast cancer. In Jones SE, Salmon SE, eds.: Adjuvant Therapy of Cancer IV, Grune and Stratton, New York, 1984
- Levitt S. The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival. Cancer 1994, 74, 1840-6
- Soumarová R., Horová H., Seneklová Z., et al: Prognostic outcome of local recurrence after breast conserving surgery and mastectomy. Radiol Oncol 2003, 37(2): 79-88
- Janni W., Dimpfl T., Braun S., et al.: Radiotherapy of the chest wall following mastectomy for early-stage breast cancer: Impact on local recurrence and overall survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, 48(4): 967-75
- Janni W., Shabani N., Dimpfl T., et al.: Matched pair analysis of survival after chest-wall recurrence compared to mammary recurrence: a long-term follow up. J Cancer Res Clin Oncol 2001, 127: 455-462
- van Helvoirt RP., Struikraus H., de Graeff A., et al.: Acute toxicity of concomitant radiotherapy and adjuvant chemotherapy (CMF versus AC) in breast cancer: A prospective comparative study. Eur J Cancer 2000, 36, suppl.5, pS94
- Vélez-García E., Carpenter JT., Moore M., et al.: Postsurgical adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in women with breast cancer and positive axillary nodes: A South-Eastern Cancer Study Group (SEG) trial. Eur J Cancer 1992, 28A. 1833-1837
- Ragaz J., Jackson S., Le N., et al.: Postmastectomy radiation (RT) outcome in node (A) positive breast cancer patients among A 1-3 versus N4+ subset: impact of extracapsular spread (ES): Update of the British Columbia randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1999, 18: 73a (abstr)
- Cheng Chia-Hsien J., Chen Chii-Ming, Liu Mei-Ching, et al.: Locoregional failure of postmastectomy patients with 11-3 positive axillary lymph nodes without adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002, 52(4): 980-988
- Fowle B. Postmastectomy radiation in patients with one to three positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy: An unresolved issue. Semin radiat Oncol 1999, 9(3): 230-240
- Strom EA., McNeese MD. Postmastectomy irradiation: rationale for treatment field selection. Semin Radiat Oncol 1999, 9(3): 247-253
- Mignano JE., Zahurak M.L., Chakravarthy A., et al.: Significance of axillary lymph node extranodal soft tissue extension and indications for postmastectomy irradiation. Cancer 1999, 86(7): 1258-62
- Arriagada, R., Le, M.G., Mouriesse, H., et al. Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. Radiother Oncol 1988, 11, 213-22
- EORTC Manuál pro klinický výzkum a léčbu karcinomu prsu. 4. vydání, Excerpta Medica, Brussels, 2000
- Buchholz TA., Katz A., Strom EA, et al.: Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002, 53(4): 880-888
- Petera J., Jandík P. Současný pohled na postavení radioterapie v komplexní léčbě karcinomu prsu. Klinická onkologie 2001, 14(1): 14-19
- Thoms WW., McNeese MD., Fletcher G.H., et al.: Multimodal treatment for inflammatory breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989, 17: 739-745
- Mantovani C., Fiandra C., Ruo Redda MG., et al.: A comparison of three radiotherapy techniques in the treatment of chest wall, electron arc therapy versus electron fixed field versus tangential photon beam techniques. Eur J Cancer 2002, 36, suppl.5, S144
- Kulhavý M., Kindlová E., Sedláček A., et al.: Optimalizace distribuce dávky při radikální lokoregionální radioterapii karcinomu prsu. Klinická onkologie 2002, 15(4): 142-144
- Borgen BH., van Tienhoven G., Passchier DH., et al.: Primary radiotherapy of breast cancer: Treatment results in locally advanced breast cancer and in operable patients selected by positive apex biopsy. Radiother Oncol 1992, 25:1-11
- Petera J., Filip S., Šlampa P., Soumarová R., et al.: Management of inoperable carcinoma of the breast by curative radiotherapy and chemohormonotherapy. Onkologie 2001, 24: 263-266
- McNeese MD., Liao Z., Strom EA., et al.: Twice-daily fractionation for inflammatory breast cancer: The effectiveness of dose escalation. Cancer J Sci Am 1999, 4: 140-2
- Ballo MT., Strom EA., Prost H., et al.: Local-regional control of recurrent breast carcinoma after mastectomy: does hyperfractionated accelerated radiotherapy improve local control? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999, 44(1): 105-12
- Perez CA., Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. Third Edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997
- Calitchi E., Kirova Y.M., Otmezguine Y., et al.: Long-term results of neoadjuvant radiation therapy for breast cancer. Int J Cancer 2001, 20, 96(4):253-9
- Touboul E., Buffat L., Lefranc JP., et al.: Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996, 34(5): 1075-7

POZDNÍ NÁSLEDKY HODGKINOVY CHOROBY A JEJÍ LÉČBY U PACIENTŮ LÉČENÝCH V LETECH 1980–1999 NA KLINICE DĚTSKÉ ONKOLOGIE UK 2. LF A FNM

LATE TREATMENT SEQUELAE OF HODGKIN DISEASE IN A COHORT OF LONG-TERM SURVIVORS TREATED AT THE DEPARTMENT OF PEDIATRIC ONCOLOGY, MOTOL, BETWEEN 1980 AND 1999

RADVANSKÝ J.^{*}, RADVANSKÁ J., SLABÝ K.^{*}, WEINREB M.^{####}, HLADÍKOVÁ M.[#], KOUTECKÝ J., MÁLKOVÁ M.^{**}, ŠAFÁŘOVÁ M.^{**}, ŠULC J.^{##}, MAREK J.^{##}, VLČEK P.^{***}, ECKSCHLAGER T., MORÁVCOVÁ I.^{###}, PRŮŠA R.^{****}

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE UK 2. LF A FNM
* KLINIKA TĚLOVÝCHOVNÉHO LÉKAŘSTVÍ UK 2. LF A FNM
ÚSTAV LÉKAŘSKÉ INFORMATIKY UK 2. LF
** KLINIKA REHABILITACE UK 2. LF A FNM
KARDIOCENTRUM FNM
*** KLINIKA NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY A ENDOKRINOLOGIE UK 2. LF A FNM
KLINIKA ZOBRAZOVACÍCH METOD UK 2. LF A FNM
**** ÚSTAV KLINICKÉ BIOCHEMIE A PATOBIOCHEMIE UK 2. LF A FNM
DEPARTMENT OF HEMATOLOGY AND ONCOLOGY HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, GREAT ORMOND STREET, LONDON

Souhrn: Východiska: Celkové přežití, stejně jako přežití bez onkologické události (pozdní recidiva, pozdní metastázy), se mění během posledních dvou dekád u našich pacientů jen nesignifikantně. Cílem této studie bylo posoudit patologické odchylky v hlavním spektru možných systémových postižení u pacientů v dlouhodobé, nejméně 5 let trvající remisi. **Typ studie a soubor:** Průřezová studie hodnotí hlavní neonkologické odchylky od normy u pacientů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby léčených na jediném pracovišti v posledních dvou dekádách 20. století čtyřmi různými léčebnými protokoly. Ze 347 pacientů jejichž onemocnění bylo diagnostikováno ve věku do 19 let bylo nejméně v pětileté remisi 270. Z nich jsme v průřezové studii vyšetřili 88%. Průměrný věk v době vyšetření byl 23,9 (SD 4,9) roku, délka remise 10,6 (SD 3,9) roku. **Metody a výsledky:** Pacienti absolvovali klinické vyšetření, imunologické, endokrinologické, funkční vyšetření plic, zátěžový test, kineziologický rozbor fyzioterapeutem, ženy mamologické vyšetření. 32% pacientů mělo subklinickou hypotyreózu. Imunologickým vyšetřením jsme prokázali zvýšené hladiny IgE u 29,9 %, snížené zastoupení celkových T lymfocytů u 18,8 %, pomahačských T lymfocytů u 13,6 % a snížení poměru CD4/CD8 u 26,2 % souboru. 47,4 % pacientů má alespoň jeden z parametrů lipidového profilu (cholesterol, HDL, LDL, triglyceridy) mimo rozsah doporučených hodnot. Echografickým vyšetřením 209 pacientů jsme zjistili výskyt dvou hemodynamicky významných chlopenní vad, žádnou hemodynamicky významnou poruchu systolické funkce komor a žádnou kardiomyopatii. Zcela normální plicní funkce mělo 50,3 % ze 153 vyšetřených. Mamografii a/nebo ultrazvukové mamologické vyšetření absolvovalo 68 žen, u 58,8% jsme našli odchylky od normy v rozsahu diskretních fibrotických změn až involuce žlázy, pětkrát fibroadenom. Karcinom mamy jsme nenalezli. Zátěžové EKG neodhalilo u nikoho známky snížené koronární rezervy. Zdatnost (vyjádřená maximální spotřebou kyslíku) je u 18,9% z celkem 224 vyšetřených pod -2 SD populační normy. Z řízeného dotazníku: 21,7% respondentů zhodnotilo dobu potřebnou k psychickému zotavení po léčbě delší než jeden rok, 7,8% se vlastními slovy „nevzpamatuje nikdy“, návrat do původní fyzické kondice delší než rok udalo 46% pacientů, 15,5% delší 5 let. **Závěry:** Pacienti v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby manifestované v dětství či adolescenci mají celou řadu značně divergentních pozdních následků onemocnění a léčby s nevelkou četností postižení závažných. Jejich vzájemné vztahy a další rizika z nich vyplývající je nutno odkrývat a následky minimalizovat.

Klíčová slova: Hodgkinova choroba v dětství a adolescenci, pozdní následky léčby

Abstract: Background: There has not been a statistically significant increase in either the overall survival or the event-free survival in our Hodgkin Disease patients during the past two decades. The aim of the present study was to evaluate a wide spectrum of functional impairments in patients in remission for more than five years. **Design and Subjects:** We conducted a cross-sectional study to evaluate functional non-oncologic sequelae in patients treated between 1980 and 1999 using one of four different treatment protocols. Three hundred forty seven patients with Hodgkin Disease who were diagnosed prior to the age of 19 were treated at our hospital during the above time period. In 2003, 270 out of these 347 patients were in remission for at least five years. The mean age at the time of enrollment in the study was 23.9 (SD +/- 4.9) years, and the mean time in remission was 10.6 (SD +/- 3.9) years. **Methods and Results:** All patients received a thorough physical examination, and particular attention was focused on the effects of treatment on the musculoskeletal system. In addition, immunologic, endocrine, pulmonary function and exercise testing were performed as well. We found that 32% of patients had sub-clinical hypothyroidism. Immunologic evaluation revealed increased IgE in 29.9 %, lower total T lymphocyte counts in 18.8%, lower proportion of T-helper cells in 13.6% and a decreased CD4/CD8 ratio in 26.2% of the patients studied. Total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL were checked, and 47.4% had at least one elevated level. Mammogram and/or breast ultrasonography was performed in 68 women. At least one pathological finding was found in 58.8% of women. We did not detect any cases of carcinoma of the breast. Abnormal pulmonary function at least in one parameter was found in 49.7% out of 153 patients examined. Exercise stress testing did not reveal any signs of myocardial ischemia on ECG, maximal aerobic capacity was decreased more than two standard deviations of reference values in 18.9% out of 224 patients examined. Echocardiographic examination revealed hemodynamically significant heart valvular pathology in 1% of the cohort. No impairment in LVEF and no cases of cardiomyopathy were found. Questionnaires completed by study subjects revealed that: 1) 21.7% of respondents felt that the mental recovery period from treatment exceeded one year, 2) 7.8% felt that „they were never going to recover“, 3) Physical fitness recovery was longer than one year in 46% of patients longer than five years in 15.5% of the cohort. **Conclusions:** We found a wide variety of late sequelae and yet a small incidence of serious sequelae in patients with Hodgkin Disease treated during childhood or adolescence. The potential for significant longevity in these patients emphasizes the importance of identifying and minimizing late sequelae of the treatment regimens.

Key words: Hodgkin Disease in childhood and adolescence, complications

Úvod

Hodgkinova choroba (MH) patří mezi nádorová onemocnění ve vysokém procentu vyléčitelná. Léčebná strategie je v průběhu posledních čtyř desetiletí optimalizována řadou mezinárodních týmů k vysokému celkovému přežití (OS) s minimalizací relapsů a vzniku sekundárních malignit při zachování co nejvyšší kvality života. Základní parametry úspěchu léčby jsme publikovali a diskutovali v samostatném sdělení, tato práce se snaží ukázat široké spektrum dalších, většinou nefatálních následků léčby, které mohou významně zhoršovat kvalitu života.

Cíl práce

Ukázat na relativně homogenní skupině všech pacientů s MH v nejméně pětileté remisi, léčených na jediném pracovišti v posledních dvou dekadách, nejčastější funkční odchylky jednotlivých orgánových systémů a upozornit na možný vliv těchto odchylek pro vznik dalších chorob a zhoršení kvality života.

Materiál a metody – Měřená skupina

Z databáze ambulance mateřského pracoviště jsme zjišťovali, zda pacienti k datu uzavření studie žijí a jsou v dlouhodobé remisi. U pacientů, kteří již nebyli ve styku s pracovištěm dětské onkologie, jsme se dotazovali původních praktických lékařů či pacientů samých.

Z původního souboru 347 pacientů jich splnilo podmínku alespoň pětiletého přežití 270. Z nich přijalo účast na kontrolní průřezové studii 238, tedy 88%. Do studie byli zařazeni na základě informovaného souhlasu schváleného etickou komisí FN Motol.

Pět pacientů, kteří účast ve studii odmítli z časových důvodů, zaslalo zprávu ošetřujícího lékaře a specialistů, jejichž výsledky jsme započítali k datům vlastním.

Měření dat: průřezovou studii původně plánovanou z kapacitně - organizačních důvodů a na dva roky s tím, že přednostně budeme zvat pacienty, kteří jsou v remisi nejdéle, jsme museli prodloužit o tři měsíce kvůli pacientům, kteří domluvený termín kontrolního vyšetření změnili. Ve výsledcích pracujeme vždy se skutečnou délkou remise odvozenou z individuálních časových údajů.

Tabulka 1: Chronologicky řazené typy chemoterapie používané v letech 1980–1998.

Typ chemoterapie (období dominantního použití)	Cytostatika	Délka chemoterapie (podle klinického stadia)
CVPP (1980–1989)	Cyklofosfamid, Vinblastin, Prokarbazin, Prednizon	6–24 měsíců (včetně vymezené radioterapie)
ABVD (1990–1993)	Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dakarbazin	6–12 měsíců (včetně vymezené radioterapie)
VAMP-VEPA (1993–1996)	Vinblastin, Etoposid, Adriamycin, Prednizon vyšší stadium) (nepřiznává prognóza, Vinblastin, Adriamycin, Metotrexát, Prednizon (přiznává prognóza nižší stadium)	6 měsíců (VEPA) 4 měsíce (VAMP) (bez radioterapie, která následovala)
COPP/ABVD (1996–1998)	Cyklofosfamid, Vinkristin (Onkovin), Prokarbazin, Prednizon/ Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dakarbazin	4–8 měsíců (včetně vymezené radioterapie)

Tabulka 2: Počet pacientů v dlouhodobé remisi léčených jednotlivými protokoly. (V případě, že původně plánovaný protokol nemohl být dodržen v původním rozsahu, byl označen za „nestandardní“ (NS).)

Protokol	Počet pacientů
Pouze zářen	1, poté CVPP pro relaps
CVPP	99 z toho 10.1% NS
ABVD	64 z toho 4.7% NS
VAMP-VEPA	45 z toho 4.4 %NS
COPP/ABVD	29 z toho 3.4 %NS

Tabulka 3: Věková charakteristika souboru.

	Průměr (roky)	Směrodatná odchylka	Medián	Rozsah
Doba přežití	11,7	4,3	10,8	5,7–21,9
Doba remise	10,6	3,9	10,3	5,0–20,5
Věk v době onemocnění	12,2	2,3	15,2	2,3–18,7
Věk v době průřezové studie	23,9	4,9	26,0	9,3–33,1

Tabulka 4: Onkologické události.

Událost	
Sekundární malignita (v našem souboru výlučně karcinom tyreoidy)	2 pacienti v odstupu 10,6 a 11,2 let od ukončení léčby
Relaps, žije	11 pacientů, odstup od ukončení léčby 0,1 až 19,4 roku

Sledované parametry

Vyšetření probíhala v jediném dni, kdy pacient absolvoval na jednotlivých pracovištích FNM tyto skupiny specializovaných vyšetření:

1. Standardní klinické vyšetření v ambulanci pozdních následků onkologické léčby, včetně anamnézy zaměřené na okolnosti reprodukce.
2. Imunologické vyšetření zaměřené na stav buněčné imunity a hladiny imunoglobulinů. Cytometricky jsme vyšetřili lymfocytární subpopulace: podíl celkových T lymfocytů, pomahačských T lymfocytů, cytotoxických a supresorových T lymfocytů, B lymfocytů, NK buněk a aktivovaných T lymfocytů. Hladiny IgG, IgA a IgM jsme vyšetřovali imunoturbidimetricky a IgE sendvičovou imunoesejí.
3. Echografické vyšetření srdce. Pro obtížnou interpretaci nálezů, získatelných z echografického hodnocení poruch diastolické funkce komor (závislost na tepové frekvenci, afterloadu), jsme se zaměřili na poruchy systolické funkce - ejectionální frakci a frakci zkrácení levé komory - a funkci chlopní.
4. Endokrinologické vyšetření štítné žlázy: základní parametry funkce (hladina TSH a FT4), ultrazvuk štítné žlázy.
5. Funkční vyšetření plic: vyšetření statických plicních objemů a jejich poměrů v celotělovém pletyzmografu a průchodnosti dýchacích cest (v celotělovém pletyzmografu a za použití křivky průtok-objem).
6. Zátěžový test na bicyklovém ergometru, včetně zátěžového EKG a registrace výměny dýchacích plynů. Byl proveden identickým způsobem jako při pilotní studii (1).
7. Kineziologický rozbor fyzioterapeutem k určení funkčních poruch hybného systému.
8. Mamologické vyšetření žen. Pacientky, které byly 8 a více let od zahájení léčby, jsme vyšetřili sonograficky, pokud byly ve věku nad 30 let, provedli jsme i mamografii.
9. Anamnestický dotazník zaměřený na pohyb po stránce kvantitativní i kvalitativní, nemocnost, potřebu spánku, rychlost s jakou se po ukončení léčby vrátil pacient do běžného života.

Pořadí bodů 2-9 jsme nekontovali, s výjimkou funkčního vyšetření plic, které nesmí probíhat po zátěži a po kineziologickém rozboru s terapeutickým zásahem (odblokováním funkčních bloků). Z organizačních i zdravotních důvodů (například nemožnost absolvovat zátěž krátce po akutním infekčním onemocnění) nebylo vždy možné, aby pacient absolvoval všechna vyšetření. Počty vyšetřených proto uvádíme u jednotlivých vyšetření.

Databázi jsme vytvořili z databáze použité pro stanovení léčebného úspěchu u pacientů s MH za poslední dvě dekády (2). Zpracované údaje lze rozdělit do těchto kategorií:

Identifikační údaje, pohlaví, výška, hmotnost v době stanovení diagnózy.

Časové zařazení: datum stanovení diagnózy, začátku a konce léčby, datum případné onkologické události.

Typ léčby podle jednoho ze čtyř chemoterapeutických protokolů (viz tabulka 1). V případě, že původně plánovaný protokol nemohl být dodržen v původním rozsahu, označili jsme ho za „nestandardní“ (NS). Příčiny vzniku NS protokolu byly dvě: pro progresi či relaps onemocnění ještě během léčby bylo nutné změnit chemoterapii nebo pacient špatně toleroval léčbu (trvajících dřeňových útlumy, alergická reakce, závažné neurologické komplikace).

Výsledky vyšetření z bodů 1 - 9. Veškeré parametry, ke kterým jsou k dispozici populační normy, jsme vyjádřili v SD skoringu zdravé populace podle náležitého věku a pohlaví, abychom mohli vyčíslit četnost odchylek od normy.

Jelikož přesná specifikace podmínek vyšetření, laboratorních standardů a vzájemných vazeb mezi vyšetřeními u sedmi specialistů přesahuje možnosti jediné publikace, omezíme se pouze na základní sumu hlavních patologických odchylek od normy. Vzájemné vazby jednotlivých patologických nálezů jsou předmětem dalšího výzkumu.

Statistické zpracování

K zjištění vzájemných vztahů jsme použili Spearmanovy neparametrické pořadové korelace a Mannova-Whitneyova testu. Statistická významnost testu značena * pro $p < 0,05$, ** pro $p < 0,01$, *** pro $p < 0,001$, případně uvedeno přímo p.

Výsledky

● Subklinickou hypotyreózu, charakterizovanou patologicky vysokým TSH při ještě normálním FT4, jsme zjistili u 32 % pacientů, u jednoho pacienta jsme zjistili i klinickou hypotyreózu. Průřezové vyšetření neodhalilo žádného dalšího pacienta s tyroidální malignitou.

● Lymfocytární subpopulace jsme vyšetřili u 229 osob, hladiny IgG, IgA a IgM u 219 a hladiny IgE u 174. Výsledky vyšetření jsme srovnávali s referenčními hodnotami (3). Výskyt abnormit imunologického vyšetření (odchylky od referenčních hodnot) ukazuje tabulka 5. Nejčastěji jsme našli zvýšené hladiny IgE, které se vyskytly u 29,9 %, snížené zastoupení celkových T lymfocytů u 18,8 %, pomahačských T lymfocytů u 13,6 % a snížení poměru CD4/CD8 u 26,2 % pacientů.

U osob s častějšími infekcemi (více než 21 dní infekční nemoci za rok) jsme častěji prokázali snížení podílu celkových a pomahačských T lymfocytů. Ani jeden z pacientů se zvýšenými hladinami IgE neudával alergické onemocnění, ani symptomy budící podezření na alergii. Nebyly nalezeny rozdíly ve výskytu abnormit imunologického vyšetření v závislosti na použitém léčebném protokolu nebo klinickém stadiu.

Tabulka 5: Výskyt abnormit imunologického vyšetření.

	Snížené	%	Zvýšené	%
IgG	3	1,4	28	12,8
IgA	7	3,2	11	5,0
IgM	6	2,7	26	11,9
IgE	0	0,0	52	29,9
T lymfocyty	43	18,8	4	1,7
Pomahačské T lymfocyty	31	13,6	0	0,0
Cytotoxické/supresorové				
T lymphocyty	6	2,6	13	5,7
Poměr CD4/CD8	60	26,2	2	0,9
NK buňky	5	2,2	30	13,1
B lymfocyty	8	3,5	35	15,3
Aktivované T lymfocyty	/	/	31	13,6

● Lipidový profil: z 211 vyšetřených pacientů mělo pouze 52,6 % cholesterol, HDL, LDL i triacylglycerol v optimálních mezích (laboratorní norma (3) je v tomto případě nikoliv normou, ale mezi zvýšeného populačního rizika), zbytek souboru měl alespoň jeden ze čtyř sledovaných parametrů lipidového spektra mimo rozsah doporučených hodnot.

● Mamografií a/nebo ultrazvukové vyšetření mam jsme provedli u 68 žen. U 40 z nich (58,8%) jsme našli odchylky od normy - od diskretních fibrotických změn až po involuci žlázy, pětkrát jsme našli ložisko označené jako fibroadenom. Malignitu jsme při průřezovém vyšetření nenalezli.

● Vyšetření plicních funkcí u 153 pacientů prokázalo, že při individuálním hodnocení mělo 77 (50,3%) normální funkci plic. Ačkoliv průměrná velikost plic (podle parametru celkové plicní kapacity, TLC) činila 93% referenčních hodnot, bylo při individuálním hodnocení vysloveno u 25 pacientů podezření na restriktivní poruchu intrapulmonálního původu (t.j., kombinace restriktivní poruchy a zvýšená tuhosti plic, čili malé a tuhé plice). Při pozitivitě tohoto nálezu je nutné uvažovat o počínající nebo progredující remodelaci plicního parenchymu. U 10 z nich již bylo vyšetření plicní pružnosti doplněno. U osmi z 25 (32%) byl nálezn významně vyšší tuhosti plic potvrzen, u dvou vyšetřených nikoliv. Vyšetřování zbývajících 15 pacientů pokračuje.

Podle porovnání průměrných hodnot ukazatelů hyperinflace (poměr funkční reziduální a celkové plicní kapacity, FRC/TLC a poměr reziduálního objemu a celkové plicní kapacity, RV/TLC) s normami jsme ve skupině známky plicní hyperinflace neprokázali. Stejným přístupem nebyly prokázány ani známky obstrukce větších dýchacích cest. Pokles průměrných hodnot specifického MEF25 (poměr maximální výdechové rychlosti na objemové úrovni 25% vitální kapacity, MEF25 a celkové plicní kapacity, TLC) ukázal mírnou obstrukci periferních dýchacích cest v naší skupině.

Celkově lze soudit na normální funkci plic u poloviny vyšetřených. Při individuálním pohledu nebylo možné vyloučit vážné postižení funkce plic (v.s. proběhlý, nebo dokonce probíhající remodelační intrapulmonální proces) přinejmenším u 13% našich pacientů.

● Zátěžovým vyšetřením jsme nezjistili ani jednu známku snížené koronární rezervy na zátěžovém EKG. Průměrná zdatnost souboru, vyjádřená maximální aerobní kapacitou (VO2max), byla u 18,8 % z celkem 224 vyšetřených pacientů snížena do oblasti patologických hodnot (pod -2 SD populační normy). Průměrná hodnota VO2max byla snížena o 1,1 SD pod průměr náležitých hodnot populace.

● Klinické zhodnocení fyzioterapeutem vedlo ke stanovení typických odchylek hybného systému pro pacienty v dlouhodobé remisi MH. Kineziologický rozbor jsme provedli u 210 pacientů. Klinicky závažné funkční poškození jsme zjistili u 64 (30,5 %). Méně závažné problémy (lze je charakterizovat jako v této fázi nezhoršující podstatně kvalitu života pacienta) jsme diagnostikovali u dalších 123 pacientů (58,6 %). Bez problémů bylo pouze 23 pacientů (10,9 %). Závěrem vyšetření jsme doporučili vhodné rehabilitační cvičení. Nabídku k intenzivní týdenní rehabilitační péči ve FN Motol využilo 14 pacientů se závažnými problémy. U nich byly provedeny vstupní a výstupní vyšetření. Po týdenní intenzivní péči jsme zjistili zlepšení prakticky všech sledovaných parametrů, zvláště se zlepšilo předsunuté držení hlavy, protrakce ramen a funkce dolních fixátorů lopatky. Změny na kůži, fasciích a svalch po chirurgických zákrocích a po radioterapii podporují svou lokalizací a rozsahem hypotézu, že jsou jednou z hlavních příčin svalových dysbalancí pacientů.

● Sumarizace echograficky zjištěných odchylek od normy je v následující tabulce (čtyřstupňové hodnocení hemodynamické významnosti chlopenní insuficience, 1. a 2. stupeň - nevýznamná, 2. až 3. stupeň - středně významná, 3. a 4. stupeň - velmi významná).

Tabulka 6: Abnormální echografické nálezy.

Odchyłka	Počet pacientů
Porušená kinetika septa při normální SF, EF	1
Aortální insuficience 2. stupně s asymetrickou aortální chlopní, perikardiální výpotek do 7 mm okolo celého srdce	1
Vrozená mitrální anomálie s insuficiencí 2.–3. stupně, 8 let po léčbě MH stacionární, v době studie dekompenzace, nyní po náhradě mitrální chlopně	1
Mitrální insuficience 2.–3. stupně s mitrálním prolapsem	1
Mitrální prolaps s mitrální insuficiencí 2. stupně	2
Mitrální insuficience 2. stupně	2
Foramen ovale apertum 3 mm s levoprávním zkratem	1

Z tabulky vyplývá, že hemodynamicky jasně významnou chlopnenní vadu (stupeň 2-3) mělo 1 % souboru, nikdo neměl poruchu ejekční frakce či frakčního zkrácení levé komory, nikdo neměl známky kardiomyopatie. (Ve zkoumaném souboru přeživších nemůže být zahrnuto 6 osob, které zemřely z jiné příčiny než progresu MH před zahájením studie. Z nich dvě zemřely v souvislosti s prudkým zhoršením hemodynamické významnosti vrozené valvulární stenózy aorty)

● Anamnestický řízený dotazník vyplnilo 75,6 % vyšetřených.

– Doba nutná k psychickému zotavení po léčbě: 21,7 % respondentů zhodnotilo dobu zotavení delší než rok, 7,8 % respondentů udalo, že se z onemocnění MH a následné léčby „nevzpamatuje nikdy“.

– Návrat do původní fyzické kondice: 46 % pacientů (nebo jejich rodičů) udalo velmi rychlý návrat do původní fyzické kondice za dobu kratší než rok, 15,5 % pacientů udalo návrat do předchozí fyzické kondice déle než za 5 let.

– Podskupina s velmi pozvolným návratem do předchozí fyzické kondice se nelišila typem chemoterapie, klinickým stadiem, ani věkovými parametry onemocnění či odstupu od léčby, ale dostala signifikantně vyšší dávku záření na mediastinum ($p < 0,02$), byla vzhledem k věku a pohlaví signifikantně nižšího vzrůstu při vyšetření ($p < 0,01$), ale neměla nižší tělesnou zdatnost.

● Postižení léčbou u mužů a žen bylo rozdílné. Vyplývá i z podstaty choroby samé: v souboru pacientů v dlouhodobé remisi jsme diagnózu MH stanovili mužům ve věku 11,08 SD 4,36, ženám ve věku 13,57 SD 3,44 let, tedy signifikantně (***) později. Také čtvrté klinické stadium, prognosticky podstatně méně příznivé, mělo signifikantně (*) větší procento žen: 7,4 % proti 1,98 % mužů.

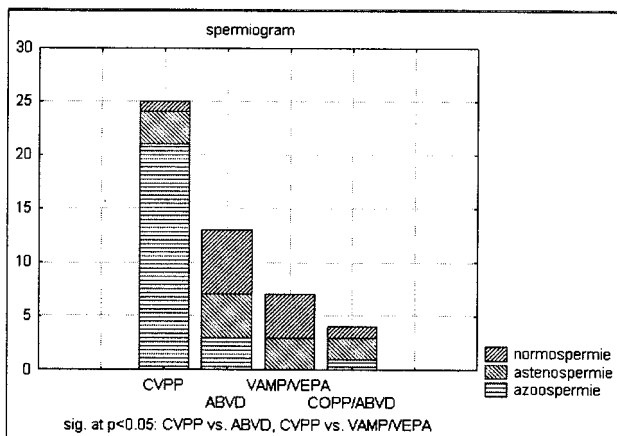
● Ze 116 žen bylo v době průřezové studie 109 ve věku nad 20 let, 27 z nich mělo alespoň jednoho biologického potomka, z toho 5 (18,5 %) z asistované reprodukce.

● Fertilitu mužů jsme se pokusili stanovit nabídkou vyšetření spermioqramu u mužů ve věku nad 18 let. Zájem byl minimální, opakovaně s odkazem na „vlastní děti“, a to i u pacientů léčených cyklofosfamidem a prokarbazinem, tedy cytostatiky těžce poškozujícími spermioogenezi. Proto jsme využili i starších vyšetření z doby před průřezovou studií s minimálním odstupem 2 roky od ukončení léčby. Ze 47 celkem vyšetřených pacientů má normospermii 19 %. Jeden pacient měl 6 let po léčbě azospermii, poté během 6 let postupně lepší až do normospermie a nyní opět těžkou oligoastenospermii. Závislost patologických změn na použitém typu chemoterapie je znázorněna na následujícím grafu.

Diskuse

Pro výše uvedené výsledky je typická relativně malá četnost i závažnost jednotlivých poruch, ale ve velmi širokém spektru postižení.

Graf 1: Závislost kvality spermioqramu na typu použité chemoterapie.



Velmi nízká celková četnost sekundárních malignit v našem souboru - a to jak v časném, tak v pozdním stadiu po léčbě - byla již diskutována (4).

Proti literatuře jsme našli významně vyšší výskyt subklinických hypotyreóz: 32 % v našem souboru versus 12% (5). Výsledek, spolu se zhodnocením sonografických odchylek od normy a jejich vztahu k terapii, bude předmětem samostatné publikace, předběžné výsledky byly již publikovány (6).

Naše výsledky potvrzují, že u Hodgkinovy choroby opakovaně popsané imunologické změny přetrvávají i v době vyléčení. Rada autorů prokázala snížení celkových a pomahačských T lymfocytů a zvláště poměru CD4/CD8 i vysoké hladiny IgE u pacientů s aktivní Hodgkinovou chorobou (7-12). Tyto změny imunitního systému jsou patrně vrozené a zvýšení IgE nemá vztah k atopii, ale je způsobeno dysfunkcí supresorových lymfocytů (9, 11-13). Proto si myslíme, že námi zachycené abnormální výsledky imunologického vyšetření jsou vrozené nebo navozené Hodgkinovou chorobou a podíl chemoterapie a radioterapie na jejich vzniku je malý. Snížení celkových a pomahačských T lymfocytů se může podílet nejen na vzniku opakovaných infekcí, ale i sekundárních nádorů. Proto je vhodné zvýšené sledování osob s výraznými změnami imunologického vyšetření na pracovišti s možností komplexního vyšetření. Zvýšené hladiny IgE u těchto pacientů by mohly být falešným příznakem při diferenciální diagnostice, protože nemají vztah k alergiím.

Echokardiografické hodnocení funkce srdce je již rutinní součástí dlouhodobého sledování. Kardiomyopatie po cytostatické léčbě (typicky po adriamycinu) jsou dostatečně známe, v našem souboru jsme však závažné postižení myokardu v pozdním období po léčbě pozorovali jen v jediném případě prudkého zhoršení hemodynamické významnosti vrozené mitrální insuficience. Publikované práce se věnují převážně hodnocení funkčnímu. Postižení systolické a diastolické funkce levé komory podrobně u nás zkoumali Elbl et al. (14). Jejich závěry však ve shodě s ostatním písemnictvím zatím nedávají prediktivní výsledky ve smyslu stratifikace budoucího rizika vzniku kardiomyopatie u pacientů s nepřekročenou celkovou, ani jednorázovou dávkou adriamycinu. Perikardiální výpotek je, zejména v časném období nemoci, závažnou komplikací. Významný výpotek může vyústit dokonce v srdeční tamponádu. V dlouhodobém sledování se můžeme setkat spíše s chronickými, sice malými, ale o to úpornějšími výpotky v perikardu.

O nálezu sice převážně málo významných, ale s terapií zřejmě souvisejících chlopnenních regurgitací, bližší informace ve světovém písemnictví chybí.

Izolované zkoumání kvality života pomocí anamnestických dotazníků jsme nakonec z více důvodů zavrhlí. Tím hlavním je nutnost neztratit důvěru pacientů, z nichž někteří dodnes pobírají sociální dávky. Četnost těchto pacientů je nápadně

vysoká v regiorech s vyšší nezaměstnaností. Tázat se dospě-
lého člověka, který se cítí zdravý a byl léčen pro Hodgkinovu
chorobu před více než 10 lety - v dětství - na to, zda v tomto
týdnu zvracel či měl průjem, připadalo respondentům natolik
zvláštní, že jsme od testování standardizovanými převzatými
dotazníky upustili. Neztotožňujeme se proto ani se závěry
Noruma et al. (15), kteří hodnotí kvalitu života pomocí dotaz-
níků určených k testování akutních obtíží (EORTC QLQ C-
30) na skupině pacientů s odstupem léčby 1,3 - 10 let, zahrnu-
jící tedy jak stadium označované našimi pacienty jako
„zotavovací“, tak i stadium setrvalé, dlouhodobé remise a nebe-
rou ani v potaz různé typy léčby.

Vzájemné vztahy mezi parametry jednotlivých specializova-
ných vyšetření se hodnotí jen extrémně obtížně. Jako příklad
jsme zvolili vztah celkové dávky záření mediastina (dosM)
s vybranými parametry průřezové studie (viz Tab 8).

Pořadová korelace dosM ukázala (mimo jiné) tyto vysoce signifikantní vztahy:

**Tabulka 7: Korelace celkové dávky záření mediastina a některých
časových údajů.**

Kalendářní rok onemocnění	r -0,308 ***
Klinické stadium choroby	r 0,584 ***
Věk v době onemocnění	r 0,206 ***
Věk v době vyšetření	r 0,498 ***
Doba remise (EFS)	r 0,33 ***

Výše uvedené vztahy lze vysvětlit zčásti tím, že koncem roku
1993 začal být pro naše pacienty dostupný lineární zářič
s následným podstatným snížením dosM. Druhým, nezávis-
lým faktorem je také u nás aplikovaný celosvětový trend sni-

žování dosM s cílem minimalizovat nežádoucí účinky léčby
při zachování identického celkového přežití (16). S kalendář-
ním rokem ovšem souvisí i typ užitých chemoterapie, a tak níže
uvedené rozdíly mohou vznikat libovolnou kombinací výše
uvedených vlivů a také vlivy dalšími - například pozitivní kore-
lací mezi věkem při stanovení diagnózy a klinickým stadiem
choroby (r = 0,393 ***):

**Tabulka 8: Korelace celkové dávky záření mediastina a vybraných
funkčních parametrů.**

Ejekční frakce levé komory	r -0,232 ***
Frakční zkrácení levé komory	r -0,222 **
Normalizovaná vitální kapacita plic	r -0,373 ***
Normalizovaná dechová frekvence v maximální zátěži	r 0,262 ***
Anamnesticky zjištěný počet hodin sportu za rok	r -0,258 ***

Zhodnocení takto složitých vztahů bude předmětem dalšího
výzkumu za pomoci pokročilých matematických postupů -
shlukové analýzy a neuronových sítí.

Závěr

Pacienti v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby manife-
stované v dětství či adolescenci mají i přes relativně dobrý
léčebný úspěch dnešních terapeutických postupů celou řadu
pozdních následků onemocnění a léčby. Vzájemné vazby těchto
značně divergentních následků s nevelkou četností i další
rizika z nich vyplývající, je nutné detailně odkrývat a v multi-
disciplinárním přístupu minimalizovat.

Poděkování

Práce vznikla za podpory grantů IGA MZ ČR reg.č. NC/6756-3,
NE/7641-3 a vědeckého záměru MŠMT 111300005.

Literatura

- Radvanský J., Mocková K., Radvanská J., Slabý K. Longitudinální sledování tělesné zdatnosti pacientů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby vzniklé v dětství či v adolescenci. *Med Sport Boh Slov* 2003; 12(1):14-19.
- Radvanská J., Slabý K., Hladíková M., Koutecký J., Kodet R., Příbylová O., et al. Léčebný úspěch onkologické léčby pacientů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby léčených v letech 1980-1999 na Klinice dětské onkologie. *Klinická onkologie* 2004;17(v tisku).
- Průša R., Masopust J., Šprongl L., Petřilová K., Hadačová I. Orientační referenční hodnoty biochemického a hemtologického vyšetření podle věkových skupin. Praha: Fakultní nemocnice v Motole; 1999.
- Radvanská J., Slabý K., Hladíková M., Koutecký J., Kodet R., Příbylová O., et al. Léčebný úspěch onkologické léčby pacientů v dlouhodobé remisi Hodgkinovy choroby léčených v letech 1980-1999 na Klinice dětské onkologie. *Klinická onkologie* v tisku.
- Crom D. B., Kaste S. C., Tubergen D. G., Greenwald C. A., Sharp G. B., Hudson M. M. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Medical and Pediatric Oncology* 1997;28(1):15-21.
- Vlček P., Radvanský J., Radvanská J.. Thyreopatie u Hodgkinovy choroby. *Revue Endokrinologie* 2003;10:3-4.
- Merk K-, Bjorkholm M-, Tullgren O-, Mellstedt H-, Holm G. Immune deficiency in family members of patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1990;66(9):1938-43.

- Romagnani S., Biagiotti R., Amadori A., Maggi E., Biti G., Bellesi G., et al. Hyperproduction of IgE and T-cell dysfunction in Hodgkin's disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1980;63(1):64-72.
- Rubinstein E., Sokal J. E., Reisman R. E., Arbesman C. E. Relationship of serum total IgE and cell-mediated immunity in patients with Hodgkin's disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1977;55(1-6):439-43.
- Slivnick D. J., Ellis T. M., Nawrocki J. F., Fisher R. I. The impact of Hodgkin's disease on the immune system. *Semin Oncol* 1990;17(6):673-82.
- Thomas M. R., Steinberg P., Votaw M. L., Bayne N. K. IgE levels in Hodgkin's disease. *Ann Allergy* 1976;37(6):416-9.
- Weinschel E. L., Peterson B. A. Hodgkin's disease. *CA Cancer J Clin* 1993;43(6):327-46.
- Amlot P. L., Slaney J. Hypergammaglobulinaemia E in Hodgkin's disease and its relationship to atopy or a familial predisposition to atopy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1981;64(2):138-45.
- Elbl L., Hrstková H. Problematika pozdní kardiotoxicity po léčbě antracykliny pro maligní onemocnění v dětském věku. *Cor et Vasa* 2002; 44(11):461-65.
- Norum J., Wist E. A. Quality of life in survivors of Hodgkin's disease. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 1996;5(3):367-74.
- Donaldson S. S., Hancock S. L., Hoppe R. T. The Janeway lecture. Hodgkin's disease—finding the balance between cure and late effects. *Cancer J Sci Am* 1999;5(6):325-33.

FRAKTURA KATETRU INTRAVENÓZNÍHO PORTKATETRU ZAVEDENÉH O DO PRAVOSTRANNÉ VENA SUBCLAVIA INFRACLAVIKULÁRNÍ PŘÍSTUPEM

CATHETER FRACTURE OF INTRAVENOUS PORT-A-CATH INTRODUCED TO THE RIGHT SIDED VENA SUBCLAVIA BY INFRACLAVICULAR APPROACH

CHARVÁT J., LINKE Z.*, SOUČEK M., PRAUSOVÁ J.*

INTERNÍ KLINIKA 2.LF UK A FN V PRAZE MOTOLE

* RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ FN V PRAZE MOTOLE

Souhrn: Autoři uvádějí kasuistiku nemocné, u které byl diagnostikován v 35 letech ductální infiltruující adenokarcinom levého prsu. Po mastektomii s exenterací levé axily pacientka podstoupila 3 cykly indukční chemoterapie FAC s následnými 2 cykly vysokodávkové chemoterapie CECb. Po 4 letech léčbou navozené remise se objevila recidiva onemocnění, pro kterou aplikováno 6 cyklů paliativní chemoterapie a paliativní aktinoterapie postiženého skeletu. Touto léčbou navozena remise, která dosud trvá. Před paliativní chemoterapií byl zaveden infraclavikulárním přístupem portkatetr přes pravostrannou vena subclavia do vena cava cranialis. Výkon proběhl bez komplikací. V následujícím období byl portkatetr po ukončení chemoterapie užíván při odběru krevních vzorků a pravidelně proplachován heparinovou zátkou. V lednu 2004 nebylo možné z portkatetru nasát krev. Provedený rtg srdce a plic prokázal frakturu katetru v oblasti pravého klíčku a embolizaci distálního fragmentu do pravé síně. Distální segment byl odstraněn katetrizační technikou a druhá část systému odstraněna poté preparací. Pacientka před a při zjištění fraktury katetru byla asymptomatická. Naše kasuistika ukazuje poměrně vzácný případ fraktury katetru (incidence 0,1-1%) při implantaci portkatetru infraclavikulárním přístupem. V práci je diskutován tzv. „pinch-off“ syndrom. Při supraclavikulárním přístupu do vena subclavia se s podobnými potížemi dle literárních odkazů i zkušeností autorů neseťkáme.

Klíčová slova: intravenózní portkatetr, fraktura katetru, infraclavikulární a supraclavikulární přístup, chemoterapie, adenokarcinom prsu

Summary: The authors present the case of a patient who suffered at the age of 35 from a left breast ductal infiltrative adenocarcinoma. After mastectomy with the left axilla exenteration the patient was treated with 3 cycles of the inductive chemotherapy FAC which was followed by 2 cycles of the high dose chemotherapy CECb. After 4 years of remission she suffered from a relapse. This time she received 6 cycles of paliative chemotherapy and paliative actinotherapy of the involved bones. Following this treatment she went again to remission lasting up to this day. Before the paliative chemotherapy the port-a-cath to vena cava cranialis through vena subclavia l.dx. was implanted by infraclavicular approach. The procedure was uneventful. After finishing the paliative chemotherapy the port-a-cath was used for blood sampling and was regularly flushed with heparin solution. In January 2004 the blood could not be taken from the port-a-cath. Chest X-ray revealed a catheter fracture in the area of the right clavicle and the embolisation of the distal fragment to the right atrium. The distal segment was removed with catheter technique and the other part of the system by surgical preparation. The patient remained asymptomatic when the catheter fracture was discovered. Our report shows the relatively rare case of the catheter fracture (incidence 0,1-1%) after the port-a-cath implantation by infraclavicular approach. The authors discuss the significance of the pinch-off syndrome. According to the literature review and our own experience similar problems do not occur when using supraclavicular approach.

Key words: port-a-cath, catheter fracture, infraclavicular and supraclavicular approach, chemotherapy, breast adenocarcinoma

Úvod

Intravenózní portkatetry představují prostředek pro dlouhodobý přístup do centrální žíly. Celý systém se skládá ze silikonového nebo polyurethanového katetru, který je během implantace spojen s plastickou nebo titanovou komůrkou (vlastním portem), do které se vstupuje transkutánně speciální Huberovou jehlou. Implantace portkatetru je obecně indikována při nutnosti zajištění opakovaného venózního přístupu po dobu delší než 3 měsíce. Nejčastěji jsou aplikovány u onkologických nemocných, kteří jsou indikováni k chemoterapii (1, 2, 3). Rovněž se dají využít při dlouhodobé parenterální výživě nebo u nemocných vyžadujících častou urgentní aplikaci léků do žilního systému, jako například u pacientů s epilepsií nebo asthma bronchiale, a to především v případech, kdy periferní žíla je obtížně přístupná (4, 5).

Nejčastěji je využíván přístup do vena subclavia nebo vena jugularis a vlastní port je fixován k fascii svalu na přední straně hrudníku. Zavedení intravenózního portkatetru je poměrně jednoduché. Podle literárních zkušeností jsou intravenózní portkatetry implantovány nejenom chirurgy, ale také anesteziology, radiology, kardiology.

Při implantaci intravenózního portkatetru se mohou vyskytnout některé komplikace. Při zavádění katetru do centrální žíly se může dojít pneumothoraxu, fluidothoraxu či poranění velkých cév. Při napíchnutí artérie místo žíly nebo při opakovaných pokusech o kanylaci je častější významné krvácení. Popisuje se i poranění nervus phrenicus a plexus brachialis (2, 4). Také špatné umístění katetru může vést k malfunkci celého systému (3, 5). Při zavádění katetru se mohou vyskytnout arytmie (6). Většinu uvedených komplikací lze předjet pečlivou

implantací a využitím skiaskopické kontroly pozice špičky a průběhu katetru.

Intravenózní porty mohou být funkční i několik let. Při jejich používání může dojít také k některým komplikacím. Nejzávažnější a nejčastější je infekce portu, jeho okolí nebo rozšíření infekce podél katetru (3,6). Proto je přísné dodržování aseptických podmínek při využívání portu naprosto nezbytné. K dalším častým komplikacím patří neprůchodnost systému. Může být způsobena ucpaním katetru fibrinovými nebo trombotickými hmotami v případě, kdy není systém správně ošetřen a není aplikována heparinová zátka. Méně často je neprůchodnost katetru způsobena jeho špatnou polohou, uvolněním od vlastního portu nebo jeho fragmentací (2, 3, 6). Vzhledem k možnosti výskytu těchto komplikací je nutné rtg vyšetření vždy, kdy zjistíme, že systém je neprůchodný. V naší kasuistice popisujeme a diskutujeme případ fraktury katetru a embolizaci jeho distální části do pravé síně.

Popis případu

V 3/97 byl punkční biopsií diagnostikován 35 leté pacientce infiltrující ductální adenokarcinom levého prsu. Proto byla 8.4.1997 provedena na chirurgii v Českém Krumlově levostranná modifikovaná radikální mastektomie s exenterací levé axily. Byl zastížen špatně diferencovaný, až anaplastický infiltrující adenokarcinom s lymfangioinvasí (grade 3), z 16 vyšetřených axilárních lymfatických uzlin bylo 10 uzlin infiltrováno nádorem stejné histologie, pozitivita estrogenových i progesteronových receptorů se pohybovala okolo 80 % nádorových buněk; nádorové onemocnění bylo hodnoceno jako pT1c pN2 M0. Pro vysoké riziko pacientka podstoupila 3 cykly indukční chemoterapie FAC s následnými 2 cykly vysoko-dávkované chemoterapie CECb (HD cyklofosfamid, HD etoposid, HD karboplatina) na hematologickém oddělení FN Plzeň. Po chemoterapii byla navozena amenorrhea a byl nasazen tamoxifen.

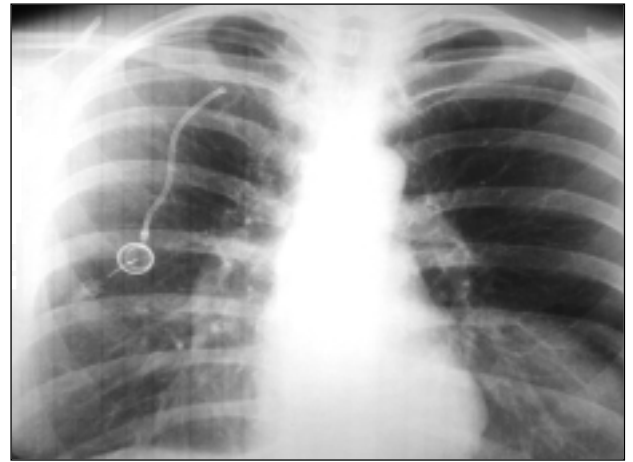
V 11/01 byla extirpována lokální recidiva v jizvě i stejným nádorem infiltrována levostranná nadklíčková uzlina a byl diagnostikován metastatický proces v oblastí plic a skeletu. Proto od 11/01 do 3/02 bylo aplikováno 6 cyklů paliativní chemoterapie docetaxel + doxorubicin se současnou aplikací p.o. bisfosfonátů, paliativní aktinoterapií postiženého skeletu a následně byla nasazena paliativní hormonální terapie letrozolem. Touto terapií byla navozena kompletní remise, která trvá dosud!

Na začátku paliativní chemoterapie byl 13.12.2001 implantován pravostranný portkatetr infraklavikulárním přístupem do vena suclavia l.dx. a do vena cava superior. Uvedený výkon proběhl bez komplikací a pozice portu i katetru byla zkontrolována rentgenologicky (obrázek č. 2).

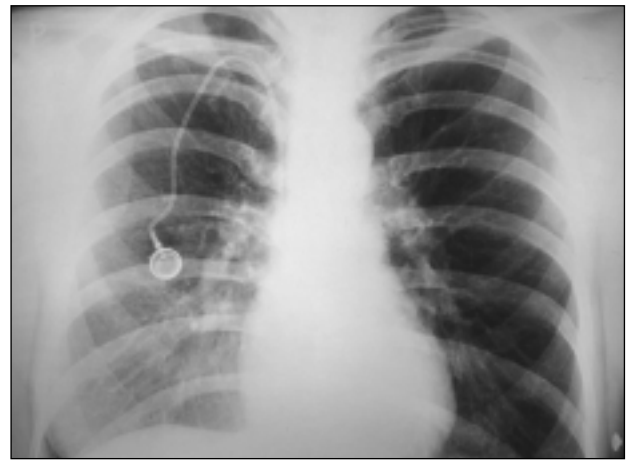
Poléčebný staging prokázal kompletní remisi, která při dlouhodobé aplikaci inhibitorů trvá doposud! Opakovaně prováděná celotělová pozitronová tomografie vždy neprokázala relaps onkologické choroby. Intravenózní portkatetr byl opakovaně proplachován heparinovou zátkou s 4 – 5 týdenních intervalech.

V lednu 2004 byla přijata ke kontrolnímu vyšetření na onkologickém oddělení FN v Praze Motole, kdy potvrzena kompletní remise nádorového onemocnění komplexním vyšetřením. Při této hospitalizaci však nebylo možné intravenózní portkatetr propláchnout, ani nejprve z něj nasát krev. Proto proveden kontrolní rtg srdce a plic, na kterém byla zřejmá fraktura katetru v místě pravého klíčku. Proximální část od portu ke klíčku byla oddělena od distální, která emolizovala do pravé síně (obrázek č. 1). Distální konec byl poté vyjmut katetrizační technikou pomocí smyčky katetru „Goose neck“, následně byl odstraněn i samotný port se zbytkem katetru (obrázek č. 3). Pacientka neudávala žádné potíže ve vztahu k nálezů fraktury katetru a jeho embolizace, včetně pocitů palpitací, vynechání srdce, bolestí na hrudi atd.

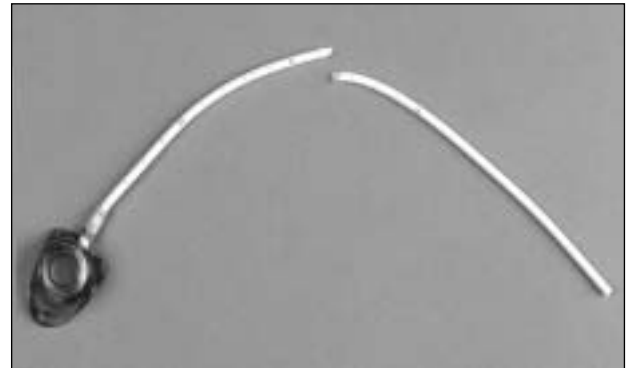
Obrázek č. 1: Rtg srdce a plic po zjištění neprůchodnosti portkatetru v lednu 2004.



Obrázek č. 2: Rtg srdce a plic po zavedení portkatetru v prosinci 2001.



Obrázek č. 3: Portkatetr po vyjmutí.



Diskuze

V odborné literatuře jsou popisovány různé komplikace spojené se zavedením centrálních žilních katetrů, které vedou k malfunkci intravenózního portu. Fraktura nebo fragmentace katetru s následnou embolizací však představuje komplikaci, se kterou se setkáváme relativně málo často. Její incidence se pohybuje mezi 0,1% až 1% (6).

Fraktura katetru v místě klíčku při infraklavikulárním přístupu do vena subclavia je dáván do souvislosti s tzv. „pinch-off“ syndromem, který je způsoben zúženým prostorem mezi klíční kostí a prvním žebrem (6, 7, 8, 9, 10). Následkem těchto anatomických poměrů je mechanická komprese, kdy střížné síly

působí na velikost průsvitu katetru. Při infraklavikulárním přístupu se udává komprese zavádějícího katetru až v 10-15% při kanylaci pravé vena subclavia (11). I když při infraklavikulárním přístupu zleva není úhel, pod kterým katetr prochází mezi klíčkem a prvním žebrem, tak ostrý jako z pravé strany, pinch-off syndrom a následná fraktura katetru byla popsána i v tomto případě (6). Naproti tomu při supraklavikulárním přístupu se podobná komplikace nevyskytuje, protože osa zaváděného katetru je ve stejné rovině jako osa podklíčkové žíly (6).

Ačkoliv „pinch-off“ syndrom je poměrně častý při infraklavikulárním přístupu, jeho klinické známky bývají nedoceny. Intermittentní okluze katetru může být odstraněna změnou pozice, například zvednutím paže nebo otočením ramene na stranu, na které je katetr zaveden (9, 10, 12). Potíže se vyskytují dříve u vysokoprůtokových katetrů a při dlouhodobé infúzní léčbě (6).

Klinicky se mohou známky přechodné okluze projevit bolestmi a otokem v místě zavedeného portu (3). V případě fraktury katetru závisí příznaky na místě kam distální fragment embolizoval (13). Setkáváme se s bolestmi na hrudi, paresthesiemi v horních končetinách, arytmií, palpatacemi (6, 11, 12). V někte-

rých případech jsou postižení asymptomaticí a jedinou známkou (jako v našem případě) je nemožnost nasát krev ze systému a aplikovat do portu infuzi (6).

Hinke již v roce 1990 zavedl radiologickou diagnostiku uvedeného syndromu (7). Rozdělil uvedený syndrom do 4 stupňů podle závažnosti. Stupeň 0 představuje normální nálezy, stupeň 1 je charakterizován náhlou změnou v průběhu katetru bez zúžení jeho lumina, při stupni 2 nalézáme zúžení průsvitu katetru a stupeň 3 je definován jako fraktura katetru a embolizace jeho distální části. Z hlediska časné detekce „pinch-off“ syndromu je doporučováno provést rtg vyšetření s příslušnou horní končetinou podél těla. Pravidelná radiologická kontrola dlouhodobě zavedených infraklavikulárních katetrů je doporučována. V případě, že jsou zjištěny změny odpovídající „pinch-off“ syndromu 2 stupně, katetr je nutné odstranit, i když je plně funkční (6, 7).

Na našem pracovišti v současné době zavádíme dlouhodobé intravenózní katetry a portkatetry výhradně supraklavikulárním přístupem. Podle literárních pramenů (6, 14) i našich zkušeností jde o jednoduchý přístup do velké žíly s významně menším výskytem komplikací ve srovnání s infraklavikulárním přístupem, včetně problémů spojených s „pinch-off“ syndromem.

Literatura

1. Boyle DM, Engelking C. Vesicant extravasation: myths and realities. *Oncol Nurs Forum*. 1995; 22(1):57-67
2. Whitman ED. Complications associated with the use of central venous access devices. *Curr Prob Surg* 1996; 33(4): 313-78
3. Schummer W, Schummer C, Schelenz C. Case report: the malfunctioning implanted venous access device. *Br J Nurs*. 2003; 12(4):212-4
4. Eastridge BJ, Lefor AT. Complication of indwelling venous access devices in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):233-8
5. Muhm M, Sunder-Plassmann G, Druml W. Malposition of a dialysis catheter in the accessory hemiazygos vein. *Anesth Analg*. 1996; 83(4): 883-5
6. Fazeny-Dorner B, Wenzel C, Berzlanovich A et al. Central venous pinch-off and fracture: recognition, prevention and management. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 31(10): 927-30
7. Hinke DH, Zandt-Stastny DA, Goodman LR et al. Pinch-off syndrome: a complication of implantable subclavian venous access devices. *Radiology*. 1990; 177(2):353-6
8. Aitken DR, Minton JP. The „pinch-off sign“: a warning of impending problems with permanent subclavian catheters. *Am J Surg*. 1984; 148(5):633-6
9. Andris DA, Krzywda EA, Schulte W et al. Pinch-off syndrome: a rare etiology or central venous catheter occlusion. *J Parent Ent Nutr*. 1994; 18(6):531-3
10. Klotz HP, Schopke W, Kohler A et al. Catheter fracture: a rare complication of totally implantable subclavian venous access devices. *J Surg Oncol*. 1996; 62(3):222-5
11. Punt CJ, Strijk S, van der Hoeven JJ et al. Spontaneous fracture of implanted central venous catheters in cancer patients: report of two cases and retrospective analysis to the „pinch-off signs“ as a risk factor. *AntiCancer Drugs*. 1995; 6(4):594-8
12. Vadlamani P, Dawn B, Perry MC. Catheter fracture and embolization from totally implanted venous access ports. *Angiology*. 1998; 49(12): 1013-6
13. Fisher RG, Ferreyro R. Evaluation of current techniques for nonsurgical removal of intravascular iatrogenic foreign bodies. *Am J Roentgenol*. 1978; 130(3):541-8
14. Apsner R, Muhm M, Unver B et al. Expanding our inventional skills: placement of totally implantable injection ports by internists/intensivists. *Acta Med Austriaca*. 2001; 28(1):23-6

ZOMETA: OPRAVDOVÝ KROK VPŘED?

ZOMETA: A TRUE STEP FORWARD?

NOVOTNÝ J., PETRUŽELKA L.

Souhrn: Postižení skeletu kostními metastázami je mnohem častější než primární nádory kostí. U pacientů s pokročilým nádorem se kostní metastázy objeví ve 30–70 % případů. Přibližně 80 % pacientů s kostními metastázami trpí jedním ze tří typů zhoubných nádorů: karcinomem prsu, karcinomem prostaty a karcinomem plic. Kostní metastázy jsou zodpovědné za významnou část morbiditu onkologických pacientů, a to buď tím, že způsobují patologické kostní zlomeniny, nebo tím, že přispívají ke vzniku nádorem indukované hyperkalcémie. Bisfosfonáty jsou léky vhodné k paliativní terapii kostního postižení. V následujícím sdělení popisujeme účinnost a nežádoucí účinky nejnověji zavedeného přípravku - Zomety – a srovnáváme je se stávajícími preparáty.

Názvu „bisfosfonáty“ se používá pro skupinu léků, které snižují kostní resorpci. Základními mechanismy účinku jsou inhibice aktivity osteoklastů a indukce apoptózy osteoklastů. Nově byl objeven mechanismus inhibice kostní resorpce cestou aktivity tvorby OIF (osteoclast inhibiting factor) v osteoblastech¹. Společným strukturním znakem všech bisfosfonátů je vazba dvou substituovaných atomů fosforu na uhlíkový atom (P - C - P).

V současné době lze v klinické praxi použít v paliativní léčbě kostních metastáz a jimi indukovaných komplikací, mimo dalších postupů, některý ze čtyřech bisfosfonátů: klodronát, pamidronát, bondronát a nejnověji též zoledronát. Díky intenzivní propagaci svého výrobce, který na podporu svého produktu argumentuje jeho mnoha výhodami proti zavedeným preparátům, spotřeba zoledronátu prudce stoupá. Osobně nemůžeme tvrdit, že argumentace firmy je nesprávná, ale spíše jen neúplná. V některých studiích totiž nedosáhl takových výsledků, které by klinici očekávali, a protože o těchto dílčích neúspěších se moc nehovoří, považujeme za vhodné doplnit informace o zoledronátu (Zomete) a dotvořit tak jeho komplexnější obraz.

První argument pro Zometu? Je *in vitro* a na potkaních modelech *in vivo* až 16 700x potentnější než bisfosfonáty první generace.

Ano, tato informace je podložena důkazy². To je ovšem z klinického pohledu naprosto nepodstatný údaj, protože takové pokusy jsou sice zajímavým východiskem pro preklinický vývoj léku, pro nemocného je však podstatná pouze účinnost ověřená v randomizované studii.

Druhý argument pro Zometu? Má vlastní protinádorový účinek, kterým výhodně doplňuje své působení na kostní tkáň. Ano, tato informace je správná. Ovšem pro úplnost je třeba dodat, že také ostatní bisfosfonáty mají protinádorový účinek, který byl prokázán buď *in vitro*³, nebo dokonce v randomizovaných studiích⁴. Důkaz této síly Zometě chybí.

Třetí argument pro Zometu? Je nejúčinnějším léčivem pro terapii nádorem indukované hyperkalcémie.

Ano, s tímto názorem je třeba se ztotožnit. Skutečně, v randomizovaných studiích proti pamidronátu bylo prokázáno, že aktivita zoledronátu se dostáváme u většího podílu nemocných

s maligní hyperkalcémií (88% vs 70%, $p=0,002$) a délka normokalcémie je delší (32 vs 18 dní)⁵. A protože jediná další randomizovaná studie prokázala přednost pamidronátu před klodronátem v této indikaci (medián normokalcémie, 28 vs 14 dní)⁶, je správné při diagnóze nádorem indukované hyperkalcémie pomyslet v první řadě na Zometu.

Čtvrtý argument pro Zometu? Je nejúčinnějším bisfosfonátem v terapii kostních metastáz a s nimi spojených událostí u pacientek s karcinomem prsu.

Odpověď na tuto otázku nám přináší jednak metaanalýza klinických studií, která porovnává klodronát a pamidronát, jednak randomizovaná studie, která porovnává pamidronát se zoledronátem.

U karcinomu prsu bylo v metaanalýze⁷ hodnoceno 8 randomizovaných studií s celkovým počtem 1962 nemocných. Některé další práce byly ze studie vyřazeny z důvodu mnoha formálních nedostatků, které mohly ovlivnit konečné výsledky.

Podání jakýchkoliv bisfosfosfonátů snižovalo u pacientek s metastatickým postižením skeletu riziko patologické zlomeniny o 14 % (RR 0,86 95% CI 0,8-0,91 $p<0,00001$). Pro nitrožilní pamidronát se jevila jako nejúčinnější dávka 90 mg/3 týdny (RR 0,77 95% CI 0,69-0,87). Stejně efektivní bylo dosaženo při perorálním podání klodronátu (RR 0,83 95% CI 0,73-0,94 $p<0,004$). Ve všech placebem kontrolovaných studiích (3 s pamidronátem, 2 s perorálním klodronátem, jedna s ibadronátem) bylo zaznamenáno statisticky významné prodloužení času do vzniku patologické zlomeniny.

Významným pozitivním účinkem bisfosfonátů je snížení rizika vzniku patologických zlomenin obratlů (OR 0,69; $p=0,0001$). Tento výsledek znamená 10% absolutní pokles počtu vertebrálních fraktur, nebo-li, je nezbytné léčit deset nemocných, abychom u jednoho z nich předešli zlomenině. Na druhé straně efekt žádného bisfosfonátu na četnost nevertebrálních fraktur zaznamenaných nebyl. V šesti studiích, ve kterých byl tento parametr hodnocen, se tento typ zlomeniny objevil u 102 z 1389 osob léčených bisfosfonáty a u 93 ze 681 osoby kontrolní skupiny (OR 1,05; $p=0,7$).

Účinek zoledronátu a pamidronátu je v klíčových cílech randomizované studie⁸ shodný – četnost událostí ve skeletu činí 46%, resp 49% ($p=0,34$, ns) a čas do vzniku první události je 377 vs 370 dní ($p=0,189$, ns).

Pro prevenci patologií spojených se skeletem lze u pacientek s karcinomem prsu využít stejně účinných léčiv klodronátu, pamidronátu nebo zoledronátu.

Pátý argument pro Zometu? Je vhodná k prevenci událostí spojených s postižením skeletu u pacientů s karcinomem prostaty.

Ano, toto je druhé, a poslední ano, kdy lze považovat za vhodnější nasazení Zometry než jiných bisfosfonátů. Při argumentaci se můžeme opřít pouze o dvě klinické studie. Zatímco doplnění standardní chemoterapie mitoxantronem a prednisonem o klodronát⁹⁾ nevedlo k lepším výsledkům než léčba s placebem, došlo při použití zoledronátu¹⁰⁾ k 11% snížení rizika vzniku patologických zlomenin a k prodloužení mediánu času do vzniku této zlomeniny (321 dní ve skupině s placebem a ještě nedosažený medián ve skupině se zoledronátem, $p=0,011$).

Šestý argument pro Zometu? Je vhodná k prevenci patologických fraktur i u jiných solidních nádorů.

V jediné studii¹¹⁾, ve které byl podáván zoledronát po dobu 9 měsíců nebo placebo u nemocných s různými typy solidních nádorů, nebyla popsána signifikantní redukce počtu nemocných s událostmi ve skeletu (38% vs 44%, $p=0,127$), parametr času do první události ve skeletu však byl prodloužen (163 vs 230 dní, HR 0,73, $p=0,023$).

Nasazením Zometry tedy nezměníme podíl nemocných, u kterých dojde k rozvoji komplikace spojené s kostním postižením, pouze dosáhneme odložení vzniku této události o dva měsíce. Vyřešení otázky, zda je to z klinického hlediska podstatné ponecháváme na úvaze každého lékaře.

Nasazení bisfosfonátů evokuje další otázky:

Má smysl záměna stávajících bisfosfonátů za zoledronát?

Pravděpodobně nikoliv, účinky všech bisfosfonátů jsou v indikaci prevence událostí ve skeletu srovnatelné a záměna bisfosfonátů nic neřeší. V případě progresu základního onemocnění je samozřejmě na místě úprava léčebného postupu (změna chemoterapie, hormonální léčby apod.)

Jak dlouho by měl být bisfosfonát podáván? Americká společnost klinické onkologie doporučuje¹²⁾ léčbu bisfosfonáty nepřerušovat. Toto rozhodnutí o trvalé aplikaci bisfosfonátů vyplývá ze studií, které prokázaly vysokou aktivitu osteoklastů již několik týdnů po vysazení léku. Pouze u nemocných ve velmi špatném výkonostním stavu je možné uvažovat o provádění podpurné a terminální péče bez bisfosfonátů.

Jaká je bezpečnost léčby bisfosfonáty?

Toxicita bisfosfonátů byla dostatečně studována ve více než 14 randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích.

Zvýšená teplota, chřipce podobné příznaky a asymptomatická hypokalcémie byly nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly zaznamenány při podávání nitrožilního pamidronátu. Mírná gastrointestinální toxicita byla nejčastějším nežádoucím účinkem perorálně podávaného klodronátu. Nevolnosti a zvracení byly důvodem k přerušení léčby u 25% nemocných léčených perorálním pamidronátem.

Zoledronát vstupoval do klinických zkoušek třetí fáze s dávkovacím schématem 5 minutového podání 8 mg, avšak závažná nefrotoxická vedla ke změně designu studií a k redukci aplikované dávky na 4 mg a prodloužení doby aplikace na 15 minut. Pravděpodobnou příčinou poruchy ledvinné funkce, která se dostavuje u 9% - 15% léčených nemocných, je akutní tubulární nekróza. Ledvinné selhání v průběhu léčby Zome-

tu bylo v USA dosud hlášeno u 72 nemocných. U 18 pacientů se uvedené příznaky objevily již po jediné dávce zoledronátu! V některých případech vedlo vysazení léku k úpravě ledvinných funkcí, avšak u 27 nemocných bylo nezbytné provést dialýzu, 18 osob této komplikaci podlehl.

Nefrotoxické účinky bondronátu a klodronátu nejsou v literatuře popisovány a v průběhu léčby nevyžadují monitorování ledvinných funkcí. Naproti tomu je třeba zdůraznit nutnost vyšetřování hladin sérového kreatininu před každou aplikací pamidronátu nebo zoledronátu. Nedostupnost tohoto vyšetření v den aplikace léku nebo nutnost provést odběr den před podáním uvedených léků může vést na některých pracovištích k logické preferenci méně toxických preparátů.

Závěr

Výše uvedené klinické studie prokázaly, že zařazení bisfosfonátů do celkové strategie léčby zhoubných nádorů má své opodstatnění. Do dnešní doby postrádáme přímý důkaz, který by potvrdil, že nasazení bisfosfonátů prodloužuje přežívání našich nemocných. Bisfosfonáty jsou však nedílnou součástí paliativní léčby, neboť jejich účinkem nastává snížení bolesti kostních metastáz, snižuje se potřeba analgetik a zmenšuje se pravděpodobnost vzniku vertebrálních patologických fraktur. Riziko vzniku nevertebrálních patologických fraktur těmito léky ovlivněno není.

Zavedení kyseliny zoledronové na náš trh je třeba vidět jako pozitivní krok, který vybrané skupině nemocných může přinést větší prospěch než nasazení jiných bisfosfonátů. K těmto nemocným patří osoby s maligní hyperkalcémií a pacienti s karcinomem prostaty. V ostatních případech dosahuje Zometa pouze srovnatelných léčebných výsledků.

Zometa je četností a závažností svých nežádoucích účinků nejtoxickejším preparátem této lékové skupiny, a proto by měla být podávána opatrně s pravidelným monitorováním renálních funkcí. Podání jiných, méně toxických bisfosfonátů by mělo být zváženo v indikacích, kde Zometa lepších terapeutických výsledků nedosahuje.

Tabulka 1: Doporučené schéma pro nasazení bisfosfonátů.

Komu:	Pacientům s maligní hyperkalcémií
Co:	zoledronát 4 mg v 15 min infúzi
Komu:	Pacientkám s karcinomem prsu
Kdy:	rentgenologicky prokázané onemocnění (nikoliv scintigraficky) skeletu
Co:	klodronát 1040 mg / den po nebo klodronát 1600 mg / den po nebo klodronát 900 mg v 3 hod infúzi za 2 týdny nebo pamidronát 90 mg v 60 - 90 min infúzi za 3 - 4 týdny nebo ibadronát 4 - 6 mg v 2 hod infúzi za 4 týdny nebo zoledronát 4 mg v 15 min infúzi za 3 - 4 týdny
Komu:	pacientům s karcinomem prostaty
Kdy:	mnohočetné postižení skeletu
Co:	zoledronát 4 mg v 15 min infúzi za 3 - 4 týdny
Komu:	pacientům s dalšími typy solidních nádorů
Kdy:	mnohočetné postižení skeletu
Co:	klodronát 1040 mg / den po nebo klodronát 1600 mg / den po nebo klodronát 900 mg v 3 hod infúzi za 2 týdny nebo pamidronát 90 mg v 60 - 90 min infúzi za 3 - 4 týdny nebo ibadronát 4 - 6 mg v 2 hod infúzi za 4 týdny nebo zoledronát 4 mg v 15 min infúzi za 3 - 4 týdny

Literatura

1. Vitte C., Fleisch H., Gunther H.: Bisphosphonates induce osteoclasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996, 137, 2324-2333.
2. Green J. R., Muller K., Jaeggi K. A.: Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res.* 1994 May;9(5):745-751.
3. Green J. R.: Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer.* 2003, 97 (3 Suppl), 840-847.
4. Powles T., Paterson S., Kanis J. A., et al.: Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002, 20, 3219-3224.
5. Major P., Lortholary A., Hon J.: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled Analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001, 19, 558-567
6. Purohit O. P., Radstone C. R., Anthony C. et al.: A randomised double-blind comparison of intravenous clodronate in the hypercalcemia in malignancy. *Br J Cancer* 1995, 72, 1289-1293.
7. Pavlakis N., Stockle, M.: Bisphosphonates for breast cancer (Cochrane review). In: *The Cochrane library*, issue 2, 2002, Oxford.
8. Coleman R. E., Rosen L. S., Gordon D. et al.: Zoledronic acid significantly reduces the risk of developing a skeletal-related event compared with pamidronate in breast cancer patients with bone metastases. *SABCS 2002*, Abst. 355
9. Ernst D. S., Tannock I. F., Winquist E. W. et al.: Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Mitoxantrone/Prednisone and Clodronate Versus Mitoxantrone/Prednisone and Placebo in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer and Pain. *J Clin Oncol* 2003, 21, 3335-3342
10. Saad F., Gleason D. M., Murray R. et al.: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94, 1458-1468
11. Rosen L. S., Gordon D., Tchekmedyian S.: Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients With Lung Cancer and Other Solid Tumors: A Phase III, Double-Blind, Randomized Trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003, 21, 3150-3157
12. Hillner B. E., Ingle J. N., Chlebowski R. T.: American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21, 4042-4057
13. Chang J. T., Green L., Beitz J.: Renal failure with the use of zoledronic acid. *NEJM* 2003, 349, 1676 – 1677, replay: 1678-1679

informace

Slovenská hematologická a transfuziologická spoločnosť SLS
Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a FNsP sv. CaM
Ústav patologickej anatómie JLF UK a MFN, Martin
FNsP sv. Cyrila a Metoda Petržalka
usporiadajú

BRATISLAVSKÉ HEMATOLOGICKÉ A TRANSFUZIOLOGICKÉ DNI s medzinárodnou účasťou

Miesto konania: **Hotel Barónka, Mudrochova 2, 835 27 Bratislava**

Termín: 25. a 26. novembra 2004

Organizačný výbor: MUDr. Dagmar Holomáňová, PhD
Doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD
MUDr. Angelika Bátorová, PhD
MUDr. Eva Demečková
RNDr. Mária Kušíková
MUDr. Marcela Skraková
RNDr. Zdenka Šujanová
Vierka Jarolíková

Vedecký výbor: MUDr. Angelika Bátorová, PhD
MUDr. Dagmar Holomáňová, PhD
MUDr. Jan Hudeček, PhD
Doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD
Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD
Prof. MUDr. Elena Tóthová, PhD

Témy: Anémie, Myelo a lymfoproliferácie, Leukémie, Hemostáza, Ošetrovateľstvo, Transfúzne lekárstvo, Varia
Kontaktná adresa: doc.Dr.Martin Mistrík, PhD, KHaT LF UK, SZU a FNsP sv.CaM, Antolská 11, 851 07 Bratislava, alebo e-mail : mistrik@npba.sk alebo valentova@npba.sk, FAX: +421-2-6542 5232

PRIHLÁŠKA NA ÚČASŤ: Zaslat do konca augusta 2004
AKTÍVNA PASÍVNA
Postery budu publikovane v knihe abstrakt.
NÁZOV PREDNÁŠKY/POSTERU (poster bude publikovaný v knihe abstrakt + možnosť krátkej prezentácie, t.j. 3 dia-
pozitívy počas posterovej diskusie)

Pokyny na napísanie abstraktu:

1. Abstrakt píše na počítači editorom Word (písmo veľkosti 12 bodov, riadkovanie jednoduché).
4. Štruktúra abstraktu (vzor: *Interná medicína* 3, 2003, č. 3, s. 178):
 - Názov práce v abstrakte napíšte veľkými písmenami do prvého (prípadne aj druhého) riadku.
 - Voľný text abstraktu začnite písať v ďalšom riadku (šírka strany 15, rozsah maximálne 25 riadkov). Vysvetlite použité skratky. Neuvádzajte literárne odkazy.
 - Na konci abstraktu napíšte kurzívou v nových riadkoch meno autora(ov) a pracovisko(á)

Abstrakt pošlite v elektronickej forme do 30. 9.2004 na adresu: mistrik@npba.sk alebo valentova@npba.sk

KOREKCE ANÉMIE U NEMOCNÝCH SE SOLIDNÍMI NÁDORY

ANAEMIA CORRECTION IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS

FÍNEK J.

ONKOLOGICKÉ A RADIOTERAPEUTICKÉ ODDĚLENÍ FN V PLZNI

Před několika měsíci překvapily odbornou onkologickou veřejnost výsledky dvou klinických studií, zkoumajících vliv korekce hladiny hemoglobinu podáním erythropoetinu (dále EPO) na přežívání nemocných. Obě studie byly randomizované, slepé, placebem kontrolované, obě zkoumaly velice heterogenní soubory nemocných, jednou s karcinomy hlavy a krku, podruhé prsu, a obě přinesly zcela opačné výsledky, než tvůrci studií očekávali.

Indikace EPO u onkologických nemocných vychází z předpokladu, že zvýšená produkce erytrocytů povede ke zvýšení hladiny hemoglobinu, zvýšení saturace nádorové tkáně kyslíkem, vyššímu léčebnému efektu a následně delšímu přežívání nemocných. Dalším významným přínosem léčby je snížení únavnosti a zlepšení kognitivních funkcí u nemocných s anémií. [1] Doposud se většina studií zkoumajících efekt EPO u onkologických nemocných zabývala kvalitou života paliativně léčených nemocných. Pouze dvě studie zatím prokázaly prodloužené přežití u nemocných léčených erythropoetinem. [4] [5]

Do dvojité slepé, randomizované klinické studie, s hlavním cílem zjistit vliv 12 měsíčního podávání EPO na přežití nemocných s **metastatickým karcinomem prsu**, vstoupilo 939 nemocných. Ty byly léčeny první linií cytostatické léčby pro metastatické onemocnění a randomizovány do ramene s EPO či placebem. Nemocné vstupovaly do studie s hladinou hemoglobinu 130 g/l, úkolem léčby bylo bez ohledu na chemoterapii udržet jeho hladinu mezi 120 g/l a 140 g/l. Studie byla předčasně ukončena monitorem pro vyšší mortalitu v rameni s EPO. Přežití po 12 měsících bylo statisticky signifikantně častější ($p=0,0117$) u nemocných ve skupině s placebem (76 %) a proti skupině s EPO (70 %). Tento rozdíl vznikl v prvních čtyřech měsících léčby (41 úmrtí ve skupině s EPO versus 16 úmrtí v rameni s placebem). Časná úmrtí byla způsobena hlavně progresí onemocnění, ta byla častější ve skupině s EPO než ve skupině s placebem (6 % versus 3 %), současně nemocné léčené EPO měly vyšší riziko tromboembolické nemoci (1 % nemocných v rameni EPO versus 0,2 % nemocných v rameni s placebem). Křivky přežití nemocných byly po 4 měsících paralelní a konvergovaly po 19 měsících.

V retrospektivní analýze bylo zjištěno, že při randomizaci nebyly vyváženy rovnoměrně do obou skupin nepříznivé prognostické faktory, jako vyšší věk, nižší performance status nemocných, rozsáhlejší metastatické postižení při vstupu do studie, či vyšší tendence k tromboembolickým příhodám. Investigátoři vůbec nesledovali takové údaje, jako je lokalizace nádorového postižení, měření odpovědi nádoru na léčbu v přesně definovaných intervalech, typ a délku cytostatické léčby. Studie měla zajímavě mnoho časných úmrtí v obou skupinách, malý rozdíl v koncentraci hemoglobinu mezi skupinami (okolo 10g/l) a vysoký počet nemocných, které se nestaly anemickými. Rozdíl v mortalitě způsoben progresí onemocnění těžko tedy můžeme hledat pouze v podání EPO. Výsledky studie ukazují, že podání erythropoetinu není opti-

mální pro ženy s **normální hladinou hemoglobinu**, které podstupují chemoterapii pro metastatické onemocnění prsu. [2] Získané informace je však třeba ověřit lépe připravenou studií.

V říjnovém Lancetu 2003 publikoval Michael Henke výsledky randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studie zkoumající vliv erythropoetinu na čas do progresse onemocnění a celkové přežití u nemocných s **karcinomem dutiny ústní, orofaryngu, hypofaryngu či laryngu**. [3] Do studie vstoupilo 351 nemocných z 23 center (hemoglobin nižší než 120 g/l u žen a 130 g/l u mužů). Jednalo se o pestrou skupinu nemocných s radikálně i neradikálně resekovanými nádory, o nemocné s i bez uzlinového postižení, či o nemocné s nere-sekabilními nádory, kde radioterapie byla jedinou léčbou. Nemocní dostávali placebo či subkutánně erythropoetin, léčba byla zahájena 10 – 14 dní před započítáním ozáření a probíhala během radiace. Intravenózně bylo podáváno železo v obou ramenech, pokud poklesla saturace transferinu pod 25 %.

U 82 % nemocných v rameni s EPO bylo dosaženo hladin hemoglobinu vyšších než 140 g/l u žen a 150 g/l u mužů oproti 15% nemocných léčeným placebem. Přežití bez lokoregionální progresse bylo horší u nemocných v rameni s EPO než v placebové skupině, činilo 406 dnů v EPO rameni versus 745 dnů u placeba (relativní riziko 1,62 [95% CI 1,22 - 2,14] $p=0,0008$). Pro lokoregionální progresi bylo relativní riziko 1,69 (1,16 – 2,47, $p=0,007$) a pro přežití bylo riziko v neprospěch skupiny léčené EPO 1,39 (1,05 – 1,84, $p=0,02$). Neradikálně operovaní nemocní, či nemocní léčení pouze radioterapií, měli lepší výsledky v rameni s placebem. Vysvětlením může být nevyrovnaní prognostických znaků v obou ramenech. V rameni s EPO bylo více kuřáků než v rameni s placebem (66% versus 53%), hlavní příčinu ale musíme hledat jinde.

Můžeme podezírat EPO z podpory nádorové progresse a následného zkráceného přežití nemocných. EPO působí jako „nepřímý“ růstový faktor inhibicí apoptózy v erytroidních progenitorových buňkách. EPO receptory byly popsány v mnoha tkáních. Neuroektodermální nádorové buňky produkují za hypoxických podmínek erythropoetin a zabraňují apoptóze autokrinní stimulací svého EPO receptoru. To je teoretickou bází tvrzení, že erythropoetin stimuluje nádorový růst. Proti tomu však stojí data z experimentů se zvířaty, kdy nikdy nebyl pozorován stimulační vliv erythropoetinu na nádorovou tkáň. Hladiny erythropoetinu, kterou jsou třeba in vitro ke stimulaci EPO receptoru, jsou 100 x vyšší než hladiny u nemocných po subkutánním podání.

Design a provedení studie nebyly optimální. V době plánování studie před 10 lety byly předléčebné hladiny hemoglobinu považovány za hlavní prognostické znamení. Později se ukázalo, že daleko důležitější jsou hladiny hemoglobinu v průběhu a na konci radioterapie. Jako optimální pro oxygenaci nádoru se jeví hladiny hemoglobinu mezi 120 g/l a 140 g/l, s negativním efektem vysoké hladiny hemoglobinu na nádor-

rovou oxygenaci zřejmě pro problémy s průtokem krve novotvořenými nádorovými cévami při vysokém hematokritu. Ve zmíněné studii vzrostl ve skupině s EPO hemoglobin z 117 g/l na 154 g/l, ve skupině s placebem skupině pak z 118 g/l na 129 g/l, tedy paradoxně ve skupině s placebem se hemoglobin pohyboval v optimálním rozmezí 120 g/l – 140 g/l. Nárůst hladiny hemoglobinu v rameni s placebem přičítají autoři suplementací železem a dobré výživě nemocných.

Zcela nepochopitelné je zahrnutí do studie celkem 55 % nemocných po kompletní resekci nádoru. Vede-li korekce anémie k lepší oxygenaci nádoru, pak tato skupina vůbec nemůže z podání erythropoetinu profitovat, protože tyto nemocní žádné nádory s hypoxickými buňkami nemají, eventuelní mikroskopická nádorová rezidua to jistě nejsou. A nemocní s nerezekabilním onemocněním, kteří hypoxická nádorová ložiska nepochybně mají, tvořili pouze 20 % probandů studie.

V klinických studiích třetí fáze se obvykle ztrácí kolem 15 % nemocných, které se nepodaří vyhodnotit. V této studii bylo nehodnotitelných nebo ztracených během studie 34 % nemocných v rameni placebem a 44 % nemocných ve skupině s EPO, celkově nebylo vyhodnoceno 39 % nemocných.

Dalším kontroverzním bodem jsou dosažené hladiny hemoglobinu. Průměrná hladina hemoglobinu po 4 týdnech léčby byla 148 g/l, vzhledem k předléčebné koncentraci 117 g/l se jedná o velice rychlý a dosud nezkoušený nárůst hladiny hemoglobinu.

Třeba také dodat, že pouhá radiační léčba již není standardem v současné době u pokročilých nádorů a je třeba studii opakovat s konkomitantní radiochemoterapií.

Závěry pro praxi

Výsledky ze obou výše uvedených studií by měly být impulzem pro vznik nových randomizovaných studií na vyšší kvalitativní úrovni. V klinické praxi bychom tyto výsledky měli využívat obezřetně. Obezřetnost v našich podmínkách znamená dodržovat schválené indikace podání erythropoetinu u solidních nádorů, včetně hladin hemoglobinu. A ty jsou následující.

EPO je indikován u anémie chronických chorob při poklesu koncentrace hemoglobinu pod 110g/l režimů s radioterapií a při poklesu pod 100 g/l u chemoterapeutických schémat.

Cílová hladina hemoglobinu by měla dosáhnout alespoň 120 g/l a neměla by přesáhnout hladinu hemoglobinu 140 g/l.

Korekce anémie přináší zvýšenou kvalitu života nemocných, stejně tak reoxygenace nádoru vyšší účinnost protinádorové léčby. Indikace erythropoetinu podléhá stejným obecným kritériím, jako jakákoli jiná léčba, zřejmě se nehodí pro nemocné s fyziologickou hladinou hemoglobinu a rychlý nárůst hemoglobinu o více než 20g/l může být nebezpečný pro možné kardiovaskulární komplikace.

Poznámka: pojem erythropoetin zahrnuje v sobě jak erythropoetin alfa, tak erythropoetin beta. Jejich rozlišení v textu nepovažuje autor vzhledem k dané problematice za potřebné.

Literatura

1. Leyland-Jones B., O'Shaughnessy: Erythropoietin as a Critical Component of Breast Cancer Therapy: Survival, Synergistic, and Cognitive Applications. *Seminars in Oncology*, Vol 30, No 5, Suppl 16;2003, pp 174 – 184
2. Leyland-Jones B.: Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncology*, Vol 4, August 2003, pp 459 – 460
3. Henke M., Laszig R., Rube CH. et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomised, double blind, placebo controlled trial. *The Lancet*, Vol 362, October 18 ;2003, pp 1255 – 1260
4. Glaser C. M., Milesi W., Kornek G. V. et al.: Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoetin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50, 705 – 15
5. Littlewood T. J., Bajetta E., Nortier J. W., Vercauteren E., Rapoport B.: Effect of epoetin alfa on hemathologic parameters and quality of life in patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomised, double blind, uplacedo controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865 – 74

informace

25. SETKÁNÍ OECI

NENUTIL R., ŽALOUŠÍK J.

Pravidelná koordinační a informační akce Organizace evropských onkologických ústavů (OECI) se letos konala 20-22. května v Berlíně. MOŮ je zde dlouholetým a prozatím jediným českým zástupcem. V organizačních záležitostech dominovalo zejména přijímání nových ústavů. Mezi nimi převažovala polská onkologická centra, celkový počet členů je nyní kolem 80. Proběhlo i opětovné sloučení s dříve odštěpenou paralelní organizací GEIE-Linc, založenou účelově pro přístup k evropským finančním zdrojům. Dále se shromáždění zabývalo postupem projektu přípravy standardů a dalších podkladů k jednotným dobrovolným odborným akreditacím onkologických ústavů, které by OECI výhledo-

vě chtěla provádět a garantovat. Odborná část setkání zahrnovala kvalitní vyzvané přednášky, soustředěné na téma molekulárního profilování nádorů (genomika, proteomika), a využití těchto postupů v cílené terapii, diagnostice a farmaceutickém vývoji. Jednání skupiny patologů OECI bylo záležitostí převážně organizační s menší informativní přednáškou o tkáňových bankách. Představovali se noví členové a do funkce byl uveden nový koordinátor skupiny Dr. Alan Spatz z Institutu Gustave Roussy. Došlo ke shodě na hlavní pracovní náplni: koordinace a definování nepodrobných standardů patologických vyšetření a jejich elektronické zpracování.

Setkání hodnotíme jako přínosné, získané informace potvrzují aktuálnost současného směřování MOŮ v oblasti standardizace postupů a v orientaci klinicky zaměřeného výzkumu.

ZPRÁVA Z KONGRESU ASCO REPORT FROM THE 2004 ASCO MEETING

MACKOVÁ D., PETRÁKOVÁ K., KOCÁKOVÁ I., KOCÁK I.

KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Na 40. ASCO konferenci v New Orleans, konané od 5. do 8. června 2004 bylo demonstrováno více než 3 700 sdělení týkající se pokroků v léčbě nádorových onemocnění. Z množství sdělení vybíráme pouze nejvýznamnější informace, které by mohly ovlivnit zaužívané terapeutické postupy, či se dotýkají některých kontroverzních témat.

Letošní prezentace týkající se problematiky karcinomu prsu se zabývaly zvláště neoadjuvantní chemoterapeutickou či hormonální léčbou.

V rámci orální prezentace vystoupil prof. Buzdar z M.D. Anderson Hospital s neoadjuvantním podáním paclitaxelu, doxorubicinu a trastuzumabu u pacientek s karcinomem prsu. Cílem studie bylo dokázat o 20% vyšší pCR a bylo dokonce prokázáno daleko větší procento.

Pacientky s potenciálně operabilním Ca prsu /Her 2 neu +++ či FISH + byly randomizovány do dvou ramen:

1. skupina: 4x paclitaxel 175 mg i.v. na m² následováno 4x FEC

2. skupina: 4x paclitaxel 175 mg i.v. na m², následováno 4x FEC + simultánně weekly podání Herceptinu 2 mg/kg váhy po iniciační dávce 4 mg/kg váhy. Celkově 24 týdnů.

Poté se pacientky podrobily chirurgickému výkonu. Původně se plánovalo zavřít do studie 164 pacientek. Při počtu pacientek 34 došlo ke kontrole Data Monitoring Committee a studie byla zastavena pro naprosto lepší výsledky v rameni s Herceptinem.

V rameni pouze s chemoterapií byla pCR 25% a v rameni se simultánně podávaným Herceptinem byla pCR 67%.

Komplikace nebyly závažné, febrilní neutropenie byla u 9 pacientek u samotné chemoterapie a v kombinaci s trastuzumabem pouze 11x.

Tento výsledek komentoval prof. Buzdar jako svůj dosavadní nejlepší výsledek a velké překvapení v jeho lékařské praxi. Všechny výsledky nebyly tak přesvědčivé jako předcházející. Prof. Evans a kolektiv (U.K.) prezentoval III. fázi randomizované studie porovnávající neoadjuvantní podání doxorubicinu + docetaxelu s konvenčním podáním AC u pacientek s rozsáhlým lokálním karcinomem prsu.

Do studie bylo zařazeno 363 pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu a byly randomizovány do dvou ramen:

1. skupina: 6x AD: doxorubicin 50 mg i.v. na m² + docetaxel 75 mg i.v. na m²

2. skupina: 6x AC: doxorubicin 60 mg i.v. na m² + CFA 600 mg i.v. na m²

Do studie bylo randomizováno 8% pacientek s lokálně pokročilým karcinomem prsu, 15% pacientek s inflamatorním a 77% pacientek s potenciálně operabilním karcinomem prsu bez evidentních vzdálených metastáz.

Sledoval se ORR, který byl pro první rameno 61% a pro druhé 71%. Shodně po 4% v obou ramenech byla zjištěna progresivní onemocnění během neoadjuvantní chemoterapie.

Po chirurgickém výkonu byly uzlinové metastazy nalezeny v rameni AC u 61% pacientek a v rameni AD u 66% pacientek. Při follow up 32 měsíců nebyl zjištěn žádný rozdíl u obou ramenech v počtu relapsů či u OS.

Obě ramena byla dobře tolerována, nebyla nalezena signifikantní výhoda v podání neoadjuvantní chemoterapie s docetaxelem.

LeeHg a kolektiv korejských autorů zaujali neoadjuvantní chemoterapií v rámci III. fáze randomizované studie. Pacientky s diagnostikovaným a biopticky potvrzeným karcinomem prsu II./III. klinického stadia s klinicky evidentním postižením axilárních uzlin byly zařazeny do dvou ramen neoadjuvantní studie:

1. rameno: (TX) docetaxel 75 mg i.v. na m² den 1 + capecitabin 1000 mg /m² 2x denně den 1-4

2. rameno: (AC) doxorubicin 60 mg i.v./m² den 1 + cyclophosphamid 600 mg/m² i.v. den 1

Po 4 cyklech byly pacientky operovány a byla nasazena chemoterapie zkříženě.

Cílem bylo opět sledování pCR lokálně a v axile. U lokálního nádoru v prsu bylo sledováno 6% pCR v rameni AC a 23% v rameni TX. V případě uzlinových metastáz bylo 28% pCR v rameni AC a 34% v rameni TX. Jednoznačně lepší výsledky byly u pacientek v rameni s docetaxelem. Toxicita byla v obou ramenech podobná, pouze v rameni s Xelodou se vyskytl hand-foot syndrom a nehtové změny.

Tato práce potvrdila pCR vyšší u docetaxelu než u klasické neoadjuvantní chemoterapie AC. V práci Evana a kol. toto nebylo potvrzeno, ale byly sledovány stejné parametry?

Prof. Semiglazov (St. Petersburg) ve svém sdělení se zabýval porovnáním neoadjuvantní hormonální a chemoterapií u postmenopauzálních žen s pozitivními hormonálními receptory. Mezi březnem 1998 a březnem 2003 byla u pacientek T2, N1-2, T3, N0-1, T4 N0 M0 podána neoadjuvantní chemoterapie 4x doxorubicin/paclitaxel v dávce 60 mg doxorubicinu i.v./m² a paclitaxel 200 mg i.v./m² versus anastrozol 1 mg per os denně celkově 3 měsíce.

Pacientek s chemoterapií bylo do studie zavzáto 62 a s hormonoterapií 32. Primárním cílem studie byla ORR a sekundárním konzervativní chirurgický výkon následovaný radioterapií.

Klinická OR v rameni s chemoterapií byla 75,8% oproti hormonoterapii 89,8%. Mammograficky potvrzená OR v rameni s chemoterapií 62,9% versus s hormonoterapií 69,4%.

Konzervativní výkon byl proveden ve 20,9% pacientek s neoadjuvantně podanou chemoterapií a u 37,2% pacientek s neoadjuvantním podáním anastrozolu 3 měsíce.

V závěru bylo potvrzeno, že neoadjuvantně podávaná hormonoterapie u postmenopauzálních pacientek se SR pozitivitou je dobrá alternativa k neoadjuvantní chemoterapii.

Zajímavou oblastí je diagnostika karcinomu prsu. V rámci edukačních přednášek vystoupila prof. Liebermannová s porovnáním dvou diagnostických metod - mammografie a NMR. Všeobecně je známo, že mammografický screening snižuje mortalitu o 24%, ale často neodhaluje multicentrické leze nebo je obtížné diagnostikuje. Uvedla příklady na svém pracovišti. Po vyšetření MG metodou při odhalení karcinomu prsu byla ve 27% případech odhalena další nádorová leze v ipsilaterální mammě za pomoci NMR. Další skupinou byly pacientky, které po lumpectomii pro TU byly vyšetřeny ještě na NMR a byl zjištěn v 86% residuální karcinom prsu. Sensitivita NMR je 86% a specificita 69%. Toto velké procento residuálních lezí je značným impulsem k zařazení NMR k běžným diagnostickým metodám. Při NMR negativitě byl pouze ve 4% zjištěn biopticky karcinom prsu a v případě negativní MG až 24%.

Další citlivou diagnostickou metodou se jeví pozitronová emisní tomografie (PET).

Zajímavý byl poster prof. Hargona z L.A., který se zabýval výtěžností PET scanu po konzervativním chirurgickém výkonu na prsu. Při suspektním nálezů na PET scanu byla provedena bioptická vyšetření s výsledkem:

58 % negativních nálezů

42% pozitivních nálezů

Vyskytl se i falešně negativní PET scan

Senzitivita PETu je 92,3%

Specifická 94,4%

Stran dalších topik bylo zajímavé sdělení zabývající se nádory CNS. Medián přežívání pacientů s nově diagnostikovaným glioblastoma multiforme léčených chirurgicky, radioterapií a chemoterapií je přibližně 11 až 12 měsíců. Pět let přežívá pouze 3% pacientů. Účinnost chemoterapie je u této diagnózy malá. Přínosem v léčbě proto mohou být výsledky multicentrické studie III. fáze prezentované R. Stuppem (abstr. č.2), srovnávající konkomitantní léčbu temozolomidem s radioterapií proti radioterapii samotné u těchto pacientů. Do studie bylo zahrnuto celkem 537 pacientů s histologicky potvrzenou diagnózou (biopsie nebo debulking). Pacienti byli léčeni buď konkomitantně chemoterapií temozolomidem 75 mg/m² po dobu 42 dní konkomitantně s radioterapií (60 Gy v 30 frakcích) s následnou adjuvantní léčbou temozolomidem v dávce 150-200 mg /m² každých 28 dní celkem 6x nebo radioterapií samotnou. Medián sledování je 2 roky. Pacienti léčení konkomitantní léčbou měli signifikantně delší dobu do progresu (o 2,2 měsíce) a medián přežívání (o 2,5 měsíce). Na základě těchto výsledků se kombinovaná léčba v budoucnu stane standardní léčbou.

Zhoubný nádor hlavy a krku se prezentuje nejčastěji jako lokoregionální onemocnění, které vyžaduje multidisciplinární přístup vzhledem k léčebným postupům (operace, radioterapie, chemoterapie). Vzhledem k většímu počtu malých studií byly zajímavé aktualizované výsledky metaanalýzy skupiny MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, abstr. č. 5505). Bylo hodnoceno celkem 87 klinických studií III. fáze z let 1965-2000, celkem 16 tisíc pacientů. Lepší celkové přežívání měli pacienti léčení konkomitantní chemoradioterapií (HR 0,81, absolutní benefit 8% v 5 letech). Nebyl prokázán benefit polychemoterapeutických režimů (HR=0,77) použitých v konkomitaci proti monoterapii (HR=0,84). Lepší výsledky však dosahovaly režimy s použitím platiny (HR=0,75) proti režimům bez platiny (HR=0,86). Pacienti se zhoubným nádorem v oblasti hypofaryngu měli horší přežívání. Přínos chemoradioterapie potvrdila i prezentovaná studie III. fáze srovnávající léčbu inoperabilního nádoru orofaryngu konkomitantní chemoradioterapií versus radioterapie (abstr.č.5504). Za chemoterapií byl použit platinový režim (cisplatin 100 mg/ m², fluorouracil 750mg/m²). Pacienti léčení konkomitantní léčbou měli lepší DFS (54% vs 37%). Rozdíl v celkovém přežívání v mediánu sledování 18 měsíců nebyl signifikantní. Slibnou léčbou u pacientů rezistentních na platinovou chemoterapii se jeví monoklonální protilátka proti EGFR (cetuximab). Do klinické studie fáze II (abstr.č.5502) bylo zařazeno celkem 103 pacientů. Léčebná odpověď byla u 16,5% pacientů, kontrola onemocnění celkem u 53,5% pacientů.

Indikace adjuvantní léčby u pacientů po resekci nemalobuněčného karcinomu plic je stále častěji diskutována. Zajímavé výsledky přinesla metaanalýza klinických studií III. fáze z japonských pracovišť (abstr.č.7002). Analýza zahrnuje všechny adjuvantní studie III. fáze, kde byli pacienti po resekci nemalobuněčného karcinomu plic léčení adjuvantní chemoterapií UFT (perorální fluoropyrimidin). Hodnoceno bylo celkem 2003 pacientů. Pacienti léčení adjuvantní chemoterapií měli signifikantně lepší celkové přežívání (HR =0,77, CI 95%). Podobné výsledky byly dosaženy ve studii JBR10, kde pacienti léčení adjuvantní chemoterapií vinorelbín/cisplatinou měli lepší 5-leté přežívání proti pacientům bez adjuvantní léčby (94 měsíců vs 73 měsíců).

Poslední dekáda zaznamenala v léčbě kolorektálního karcinomu významný pokrok zavedením nových cytostatik, kombinovaných režimů a cílené biologické léčby. Tyto změny se zákonitě odrážejí i v inkorporaci nových léčiv do adjuvantního podání.

Obecná shoda panuje v aplikaci pooperační chemoterapie u karcinomu kolon klinického stádia III. První dvě studie (NCCTG 784852 z roku 1978 a INT 0035 z r. 1985) srovnávaly režim 5-fluorouracil/levamizol versus observace a prokázaly benefit adjuvantní léčby ve smyslu delšího přežití bez příznaků nemoci (disease free survival, DFS) a lepšího celkové přežití (OS). O několik málo let později bylo prokázáno, že režim 5-fluorouracil/leukovorin (5-FU/FA) je lepší než kombinace 5-FU s levamizolem, že je srovnatelná účinnost při podávání nízké dávky leukovorinu versus vysoké, a že jsou srovnatelné výsledky při 6-ti měsíční versus 12-ti měsíční léčbě. Rovněž srovnatelné výsledky byly při týdenní aplikaci 5-FU (režim Roswell Park) versus měsíční schéma (Mayo režim). Vzhledem k tomu, že drtivá většina pacientů s karcinomem kolon je starší 70 let, bylo v roce 2001 na základě metaanalýzy klinických studií velkým přínosem konstatování, že tito pacienti profitují z adjuvantní léčby stejně jako nemocní ve věku 40-50 let. Tím se toto onemocnění odlišuje například od nádoru prsu.

GERCOR C96-1 studie srovnávala bolusový 5-FU/FA Mayo režim s infuzním režimem (de Gramont) u pacientů po resekci karcinomu kolon klinického stádia II/III. Cílem této studie bylo srovnání účinnosti a tolerability režimů. Bylo zařazeno přes 900 pacientů, při mediánu sledování 41 měsíců byla konstatována rekurence nemoci u 127 pacientů (de Gramont) vs 124 pacientů (Mayo režim) a 3-letý OS byl 86% vs. 88%. Stran účinnosti tedy nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl, stran toxicity však byla prokázána signifikantně nižší grade 3/4 toxicita pro infuzní režim (na pacienta: 11% vs. 26%, p < 0,001, na cyklus chemoterapie: 8% vs. 19%, p < 0,001). Lepší bezpečnostní profil infuzní varianty prokazují i předběžné výsledky studií PETACC-2 a finské studie LIPSYT.

Co nového v adjuvantní léčbě karcinomu kolon bylo prezentováno na letošním ASCO kongresu?

I. Xeloda v adjuvantní léčbě karcinomu tračníku – Studie X-ACT

Této studii se účastnilo celkem 1987 pacientů z 164 center z celého světa. Z České republiky se účastnily: onkologická klinika FN Hradec Králové (MUDr. Josef Dvořák), radioterapeutická klinika FN Ostrava-Poruba (prim. MUDr. Pavel Vodvářka, Ph.D.), oddělení onkologie České Budějovice (MUDr. Ivo Bustová), klinika komplexní onkologické péče MOÚ Brno (MUDr. Iлона Kocáková), nemocnice Chomutov (prim. MUDr. Milan Kůta), oddělení radioterapie FN Plzeň (prim. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.).

Popis studie:

Záměrem studie bylo zjistit bezpečnost a účinnost přípravku capecitabine (Xeloda) ve srovnání se standardní léčbou 5-FU/leukovorin (režim Mayo) u pacientů po předchozí radikální chirurgické léčbě karcinomu kolon klinického stádia III. Podrobnější charakteristika léčených nemocných je uvedena v tabulce č. 1. Pacienti byli léčení buď Xelodou v dávce 1250 mg/m² 2x denně, den 1.-14., interval 3 týdny, celkem 8 sérií chemoterapie, anebo FU/FA Mayo režimem: bolusové podání 5-FU 425mg/m² a leukovorinu 20 mg/m² den 1.-5., interval 4 týdny, celkem 6 cyklů.

Cíle studie:

Cílem studie bylo prokázat, že přežití bez příznaků nemoci (DFS) při léčbě Xelodou je přinejmenším stejné jako při léčbě Mayo režimem. Dalšími parametry odpovědi na léčbu, které byly sledovány, byly doba přežití bez relapsu (relaps-free survival, RFS), celkové přežití (OS), bezpečnost přípravku, farmakoekonomické parametry a kvalita života pacienta.

Tabulka č. 1: Charakteristika léčených nemocných.

	Capecitabine n=1 004 (%)	Bolus 5-FU/LV n=983 (%)
Věk, medián (rozmezí)	62 (25–80)	63 (22–82)
ECOG 0/1	85/15	85/15
Muži/ Ženy	54 / 46	54 / 46
Normální hladina CEA	83	84
T1-2	10	10
T3	76	76
T4	14	14
N1/2	70/30	71/29
Dobře diferencovaný	9	10
Středně diferencovaný	65	63
Nízce diferencovaný	17	20

Tabulka č. 2: Srovnání léčebných výsledků capecitabinu s bolusovým FU/FA režimem při 3letém sledování.

	Capecitabine n=1 004 (%)	Bolus 5-FU/LV n=983 (%)
DFS	64,2%	60,6%
13% redukce rizika (p=0,0528), 3,6% absolutní rozdíl v 3letém sledování ve prospěch capecitabinu (signifikantní rozdíl)		
RFS	65,5%	61,9%
14% redukce rizika (p=0,0407), 3,6% rozdíl v 3-letém sledování ve prospěch capecitabinu (signifikantní rozdíl)		
OS	81,3%	77,6%
16% redukce rizika (p=0,0706), 3,7% rozdíl v 3-letém sledování ve prospěch capecitabinu (signifikantní rozdíl)		

Výsledky studie:

Studie dosáhla svého primárního cíle. Znamená to, že obě léčby jsou si z pohledu DFS rovnocenné. Daleko zajímavějším poznatkem, na který studie poukazuje však je fakt, že Xeloda snižuje riziko relapsu onemocnění ve srovnání s Mayo režimem o působivých 14% (tabulka č. 2). V celosvětovém měřítku to znamená, že by mohlo být vyléčeno o 4000 pacientů více. Výsledky velmi příznivého bezpečnostního profilu léčby Xelodou byly prezentovány již o pár měsíců dříve a hovoří o menším výskytu průjmů, stomatitis, nausea, zvracení, alopecie a neutropenie u pacientů léčených Xelodou ve srovnání s 5-FU/FA. Hand-foot syndrom, který byl více zaznamenán ve spojení s Xelodou, nabýval relativně menší důležitosti vzhledem k možnosti jeho snadného zvládnutí při dodržení správného preventivně-léčebného postupu.

Závěr:

Závěrem bylo naznačeno, že na základě prokázané účinnosti a bezpečnostního profilu přípravku by měla Xeloda nahradit stávající standardní adjuvantní režim jako jeho pohodlná a přinejmenším srovnatelně účinná alternativa.

2. FOLFOX 4 v adjuvantní léčbě karcinomu kolon, klinického stádia II (MOSAIC trial) – subpopulační analýza dat – T. Hickish

Bylo prokázáno, že kombinovaná chemoterapie FOLFOX4 (5-FU, leukovorin a oxaliplatin) signifikantně zlepšuje ve srovnání se samotným 5-FU/FA (de Gramont) DFS u pacientů s karcinomem kolon klinického stádia II. a III. Režim s kontinuálním podáním 5-FU byl zvolen na základě prokazatelně lepšího bezpečnostního profilu jak demonstrovaly výše uvedené studie (GERCOR C96-1, PETACC-2 a studie LIPSYT). Na kongresu ASCO 2004 byly prezentovány výsledky nové analýzy subpopulace pacientů se stádiem II.

Popis studie:

Do multicentrické randomizované studie fáze III bylo zařazeno 2246 pacientů s karcinomem tlustého střeva stádia II a III,

kteří se podrobili radikálnímu chirurgickému výkonu. Pacienti byli následně léčeni 12 cykly 5-FU/FA (bolus a kontinuální infuze 5-FU) bez anebo v kombinaci s oxaliplatinou (FOLFOX4). Primárním cílem studie bylo zhodnotit dobu přežití bez příznaků nemoci (DFS).

Výsledky studie:

Výsledky léčby byly poprvé prezentovány na ASCO 2003 profesorem de Gramontem a to pro skupinu pacientů se stádiem II i III, kteří byli sledováni 3 roky od uplynutí chirurgické léčby. Skupina pacientů léčených kombinovanou léčbou FOLFOX4 vykázala přežití bez relapsu v 77,8 %, zatímco druhá skupina léčená 5-FU/FA přeživala pouze v 72,9 % (p=0,002). Signifikantní pokles v riziku recidivy byl zaznamenán v 23%. Na ASCO 2004 T.Hickish prezentoval výsledky subpopulace pacientů se stádiem II. Pacienti této skupiny léčení FOLFOX4 vykazovali také vyšší pravděpodobnost 3 letého přežití bez příznaků nemoci ve srovnání s ramenem 5-FU/FA. Skupinu pacientů stádia II tvořili pacienti s vysokým rizikem relapsu (T4, známky střevní obstrukce, nízký grading tumoru, perforace nádoru, cévní invaze, méně než 10 vyšetřených uzlin). Výsledkem bylo 3 leté přežití bez příznaků nemoci u 84,9% ve skupině FOLFOX zatímco u 5-FU/FA pouze 79,8%. Znamená to snížení rizika relapsu o 24% u pacientů léčených kombinací FOLFOX4.

Závěrem:

Na základě těchto dat představuje kombinovaný režim FOLFOX4 u pacientů s karcinomem kolon klinického stádia III nejlepší adjuvantní léčbu. Podle profesora de Gramonta lze tímto přístupem v celosvětovém měřítku ročně zachránit o 8000 nemocných více. Problémem tohoto režimu však je vyšší toxicita, zejména neurotoxicita (tabulka č. 3), která u 29% léčených perzistuje déle než 1 rok. Vzhledem k tomu, že se jedná ve většině případů o neurotoxicitu nízkého stupně, objevuje se režim FOLFOX 4 u karcinomu kolon klinického stádia III i v poslední verzi NCCN Guidelines (2/2004). U pacientů se stádiem II a vysokým rizikem relapsu onemocnění může v budoucnosti přidání oxaliplatiny k stávajícímu standardně používanému režimu znamenat zlepšení jejich prognózy.

Tabulka č. 3: Charakteristika toxicity u léčených pacientů.

Počet léčených pacientů	Stádium II 891	Stádium III 1328
Medián N° podaných cyklů/plánovaných	12/12	11/12
Pacienti s jakýmkoliv nežádoucími účinky léčby (SAE)		
Celkově	144 (16.2)	270 (20.3)
FOLFOX4	84 (18.8)	168 (25.4)
FU/FA de Gramont	60 (13.5)	102 (15.3)
Přerušeni léčby pro toxicitu		
Celkově	80 (9.0)	141 (10.6)
FOLFOX4	54 (12.1)	106 (16)
FU/FA de Gramont	26 (5.8)	35 (5.3)
Úmrtí v průběhu léčby		
Celkově	4 (0.4)	8 (0.6)
FOLFOX4	1 (0.2)	5 (0.8)
FU/FA de Gramont	3 (0.7)	3 (0.5)

V přehledném sdělení se W.K Oh zabýval dosud kontroverzním tématem vysoce rizikového lokalizovaného a recidivujícího karcinomu prostaty. Vysoce rizikový karcinom prostaty bývá definován Gleason score 8-10, PSA nad 20 ng/ml nebo klinické stadium T3, T4. Pacienti s tímto onemocněním jsou vystaveni vysokému riziku recidivy během následujících pěti let po lokální terapii. Definitivní lokální terapie jako radikální prostatektomie či kurativní radioterapie jsou řešením pouze pro minoritní skupinu pacientů. Je

snaha redukovat riziko recidivy a oddálit progresi k symptomatické hormonální terapii začleněním hormonoterapie či chemoterapie před, během a po lokální terapii. Chemoterapie je dosud začleňována jako standard v léčbě pokročilého, hormonorefrakterního onemocnění. Následující randomizované trialy mají za cíl zhodnotit roli chemoterapie v adjuvantním a neoadjuvantním podávání u vysoce rizikových pacientů. Pokud byla dosud zvažována neoadjuvantní léčba u rizikového karcinomu prostaty, zvažovala se hormonální terapie. Jestliže hormonální léčba předcházela radikální prostatektomií, neměla žádný benefit na prodloužení doby dogrese či celkové přežití. Předcházela-li hormonální léčba radioterapii na oblast prostaty, byly zaznamenány pozitivní výsledky ve srovnání s jen radioterapií jako jedinou léčebnou metodou. Co se týče chemoterapie, dřívější studie poukázaly na možnost začlenění chemoterapie před a nebo těsně po ukončení lokální terapie u rizikových pacientů se zvýšenou hodnotou PSA. Zatím však začlenění chemoterapie u hormonodependentního, byť rizikového onemocnění, nedoznalo standardního použití. V Trialu 9023 organizovaném Cancer and Leukemia and Group B je cílem srovnání neoadjuvantní chemoterapie před radikální prostatektomií s radikální prostatektomií samotnou. Stran adjuvantní chemoterapie jsou organizovány dva randomizované trialy. Southwest Oncology Group trial 9921 srovnává skupinu vysoce rizikových pacientů po radikální prostatektomií a nasazenou hormonální terapii s nebo bez adjuvantní chemoterapií. Z hormonální léčby byl pacientům nasazen bicalutamid a gosorelin acetát na dva roky, z chemoterapie bylo použito schema mitoxantron a prednison na 6 cyklů. Cílem je stanovit celkové přežití, očekávaný je nábor 1 360 pacientů. RTOG 9902 má za cíl hodnotit benefit přidání adjuvantní chemoterapie estramustin/etoposid/paclitaxel k hormonoterapii po dokončené kurativní radioterapii.

Taxany jsou vysoce aktivní látkou v paliaci karcinomu prostaty. Ze studií fáze II je patrné, že lze očekávat výrazný pokles PSA (o 50% a více) u pacientů s metastatickým, hormonorefrakterním karcinomem prostaty při chemoterapii estramustin/paclitaxel v 50%-65% a při chemoterapii estramustin/docetaxel v 39%-82%.

Následující dvě randomizované klinické studie přinesly první důkazy, že paliativní chemoterapie může prodloužit přežití u pacientů s pokročilým, hormonorefrakterním karcinomem prostaty. Trial fáze III TAX 327 zařadil celkem 1006 pacientů. Randomizováno bylo do třech skupin. Standardní chemoterapie mitoxantron/prednison byla srovnávána s chemoterapií docetaxel a 3 týdny s prednisonem a docetaxel týdně s prednisonem. Výhodou tohoto trialu bylo konzistentní složení jednotlivých ramen umožňující přímé porovnání použitých cytostatik a terapeutických schémat.

Přežití shrnuje následující tabulka:

chemoterapie	medián celkového přežití (měsíce)
mitoxantron/prednison	16,5
docetaxel a týden /prednison	17,4
docetaxel a 3 týdny /prednison	18,9

Na základě výsledků této studie US FDA doporučil kombinaci docetaxel/prednison do léčby pokročilého karcinomu prostaty, neodpovídajícího již dále na hormonální léčbu.

Další studie III. fáze Trial Southwest Oncology Group zahrnoval celkem 770 pacientů s hormonorezistentním karcinomem prostaty. Randomisace byla provedena do dvou skupin: mitoxantron/prednison a docetaxel/estramustin/prednison. Byly prezentovány dosažené mediány přežití v jednotlivých ramenech. Ve skupině léčených mitoxantronem/prednisonem byl medián přežití 16 měsíců, zatímco ve skupině léčených docetaxelem/estramustinem byl medián přežití 18 měsíců. Závažné nežádoucí účinky jako gastrointestinální a kardiální toxicita se vyskytly častěji v rameni docetaxel/estramustin, ale úmrtí ve vztahu k toxicitě chemoterapie byla v obou ramenech stejná.

Stran germinativních nádorů byly prezentovány výsledky randomizovaného trialu u pacientů se seminomem I. klinického stadia. Seminom je onemocnění vysoce senzitivní k radioterapii i k chemoterapii. Objektem zájmu byl výskyt sekundárních malignit a srovnání léčebných výsledků radioterapie a chemoterapie. Adjuvantní radioterapie může zvyšovat riziko sekundárních malignit, zvláště žaludku, kolorekta, močového měchýře a pankreatu. Jako adjuvantní chemoterapie byla podávána jedna série karboplatiny. Do klinického trialu bylo zařazeno celkem 1 400 pacientů.

Dosažené výsledky shrnuje následující tabulka:

doba sledování	bez výskytu malignity	
	adjuvantní karboplatina	adjuvantní radioterapie
2 roky	96,7 %	97,7 %
3 roky	94,5 %	95,9 %

Stran výskytu recidivy onemocnění ve 4-letém sledování bylo zaznamenáno 36 rekurencí ve skupině léčených radioterapií ve srovnání s 27 rekurencemi ve skupině léčených karboplatinou. Pouze jeden tumor byl zachycen v kontralaterálním varleti ve skupině s adjuvantní karboplatinou ve srovnání se sedmi tumory v kontralaterálním varleti ve skupině s adjuvantní radioterapií. Výsledky studie jsou tedy v obou sledovaných parametrech pozitivní pro adjuvantní aplikaci karboplatiny. Studie je však limitována dosud krátkou dobou sledování, proto výsledky nelze považovat za potvrzené.

onkologické společnosti

ZÁPIS Z JEDNÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI KONANÉHO DNE 26. 5. 2004 V BRNĚ U PŘÍLEŽITOSTI XXVIII. BRNĚNSKÝCH ONKOLOGICKÝCH DNŮ.

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Aschermannová, Cwiertka, Eckschlagler Finek, Jelínková, Konopáček, Petruželka, Příbylová, Stáhalová, Stankušová., Vyzula, Žaloudík, Omluveni: Petera

1) Výbor ČS schválil přijetí 49 nových členů (!): Beneš, Šváchová, Straková, Ehrmann, Finkášková, Malíková, Knilllová, Hudínková, Klementová, Spurná, Bermannová, Mičochová, Vydra, Gajová, Zlevorová, Švebišová, Cincibuch, Javořík, Krejčí, Čecháček, Hlobilková, Škarda, Bouchal, Kolář (Olomouc), Zemanová, Michalová, Březinová, Šindelářová, Ransdorfová, Janatová, Zikán, Kleibl, Matouš, Radvanská, Janků, Zatloukal, Vydra, Marek (Praha), Richterová, Sobotka, Holubová, Radina (Nový Jičín), Vaňásek (Pardubice), Kepák, Svoboda, Neumannová (Brno), Prochoda (Kolín), Štěpánek (Opava), Skála (Hradec Králové).

O tomto přílivu členů se z větší části zasloužila nově ustavená Sekce a diagnostická a prediktivní onkologie, která představuje nový rozměr práce ČOS a její výrazné omlazení. 2) Předseda ČOS blahopřál doc. Abrahámové a doc. Duškoví k udělení Ceny České lékařské společnosti JEP za jejich knihu Časná diagnostika a screening karcinomu prsu.

3) Výbor ČOS vzal na vědomí dopis Sekce pediatrické onkologie ČOS zaslaný ministru zdravotnictví a VZP, v němž jsou uvedeny důvody, proč v oblasti dětské onkologie není vhodná aplikace systému DRG.

4) Výbor vyslechl informaci o jednání zástupců výboru ČS Vorlíčka, Vyzuly a Žaloudka s ředitelkou ÚZIS Mgr. Mazánkovou, na němž bylo dosaženo dohody o další součinnosti ÚZIS a ČOS. Ředitelka Mazánková provede personální změny v Radě NOR, uvolnění bude dr. Geryk, na vlastní žádost prof. Žaloudík. Dále p. ředitelka ustaví Radu pro interpretaci dat NOR na základě návrhu výboru ČOS. Bude aktualizováno jednání o přechodu na elektronickou hlášenku ZN. Data NOR pro zpracování ve SVOD budou předávána za všechny diagnózy a co nejdříve pro komplezaci předsedovi ČOS. Ročenka Zhoubné novotary bude vydávána s výrazně menším prodloužením, do konce roku 2004 budou vydány přehledy za léta 2001 a 2002. Dále pak vždy do dvou let po uzavření daného roku. Do formulace nové vyhlášky bude zapracována povinnost hlášení ZN pracovištěm, které převzalo odpovědnost za léčbu onkologického pacienta.

5) Výbor ČOS navrhne ředitele Mgr. Mazánkové ustavit Radu pro interpretaci dat NOR v následujícím složení, respektujícím regionální rozložení a účast nejvýznamnějších subjektů systému onkologické péče v ČR.

Za specializovaný resortní ústav: doc. Vyzula (MOÚ)

Za fakultní a krajská onkologická pracoviště: doc. Petruželka (KOC Praha) doc. Abrahámová (FTN Praha), Kovářik (FNKV), prim. Prazužal (FN Motol), prim. Aschermannová (Středočeský kraj), prim. Finek (Plzeň), prim. Vosátka (Cheb), prim. Lysý (Ústí n/L), prim. Bartoš (Liberec), doc. Petera (Hradec Králové), doc. Vaňásek (Pardubice), prim. Fischer (České Budějovice), prim. Stejskal (Vysočina), prof. Žaloudík (UOC Brno), prim. Cwiertka (Olomouc), prim. Kohoutek (Zlín), prim. Vodvářka (Ostrava)

Za Centrum biostatistiky a analýz MU a sv podporu SVOD: doc. Dušek

Za hematologická pracoviště: prof. Indrák

Za onkogynologická pracoviště: doc. Rob

Za Sekci pediatrické onkologie ČOS: prim. Šmelhaus

Za Sekci onkochirurgie ČOS: prof. Duda

Za uroonkologii: doc. Novák

Za Pneumoonkologickou sekci: prof. Pešek

Za Českou onkologickou společnost: prof. Vorlíček

Toto odborné gremium o 23 členech se bude setkávat 1-2x ročně k řešení koncepčních otázek práce s onkologickými daty ČR a podpory rozvoje a využívání NOR.

6) Prim. Stankušová a doc. Rob informovali o událostech v EORTC, odkud byla ČR vyřazena pro nadměrné procedurální požadavky SÚKL při relativně nízké participaci pracovníků ČR na klinických studiích EORTC. Byly diskutovány možnosti nápravy, včetně garancí výběrem ČOS. Nejprve budou oslovena pracoviště s tradičním zájmem o participaci v mezinárodních studiích EORTC a teprve podle zájmu zdola přikročeno k případným jednáním s EORTC.

7) Výbor ČOS vzal na vědomí informaci prim. Aschermannové o tvorbě normativní onkologické sítě ve Středočeském kraji.

8) Pro aktivní účast na IUCC Word Conference of Cancer Organisations v Dublinu 17.-19.11.2004 byl za ČOS schválen prof. Žaloudík.

9) Předseda prof. Vorlíček informoval o nabídce Agentury I.L.M. spolupracovat při osvětové onkopreventivní kampani organizované formou přednášek na středních školách napříč republikou. Výbor ČOS vyslovil souhlas s poukazem, že jde zároveň o jednu s forem naplňování bodu 1 Národního onkologického programu. Vyslovil však podmínku udržení kontroly nad obsahem sdělovaného a přístupů k údajům které vzniknou z dotazníků o stavu informovanosti o onkoprevenci pro frekventanty kurzů.

10) Předseda Vorlíček a vědecký sekretář Žaloudík předložili členům výboru návrh struktury onkologické péče v ČR zaměřenou na pojmenování kooperativních skupin v jednom nebo více úzce spolupracujících zdravotnických zařízeních, které mohou vytvořit síť doporučenou a garantovanou Českou onkologickou společností. Návrh, nazvaný zkratkou OS systém v němž onkologické společnosti pojmenovávají doporučenou onkologickou síť specializovaných onkologických služeb poskytovaných onkologickými skupinami, které disponují potřebnými onkologickými specializacemi v celém rozsahu péče diagnostické, léčebné i dispenzární obsahuje:

- 2 pediatrické onkoskupiny (POS)
- 6 hematooonkologických onkoskupin s transplantačními centry (HOS)
- 15-20 komplexních onkoskupin pro péči o solidní nádory dospělých (KOS) rozmís-

těných na regionálním a krajském principu, které si samy pojmenují síť spolupracujících lokálních onkospecialistů (LOS)

- úkol ujasnit případné superspecializované onkoskupiny integrující péči o vybrané vzácnější diagnózy (gestační choriokarcinom, osteosarkomy) (SOS)

Je reálný předpoklad, že pojmenování struktury onkologické péče v ČR se síťi pracovníků garantovaných odbornou společností bude přijato a respektováno zřizovateli i plátcí zdravotní péče a přispěje k transparentnosti onkologických služeb pro nemocné i kontakty v EU. Výbor ČOS se k tomuto budu znovu vrátí po připomínkách a připojí také základní kritéria a požadavky na onkoskupiny, jejichž služby má ČOS doporučovat.

11) Doc. Vyzula upozornil na přetrvávající neujasněnost systému multicentrických etických komisí v ČR, jejich vztah a kompetence k jednotlivým pracovištím či oborům. Výbor ČOS se bude k problematice vracet během jejího vyjasňování.

12) Doc. Vyzula informoval o jednání kooperativní skupiny, která se ve spolupráci s VZP zabývá účelnou alokací zdrojů pro léčbu Herceptinem, upozornil na rozšíření indikace do I.linie HER2+ karcinomu prsu u pokročilém stadiu a dohodnuté navýšení roční kvóty o 6 pacientek pro MOÚ Brno a 4 pacientky pro KOC Praha. Skupina bedlivě monitoruje indikace i výsledky léčby a je modelem pro racionální regulaci nákladné cílené onkoterapie.

Zapsal: Žaloudík, schválil: Vorlíček

ZPRÁVA ZE ZASEDÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI 5. 6. 2004, KTERÝ SE KONAL PŘI PŘÍLEŽITOSTI ASCO, NEW ORLEANS, MURIEL'S

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Ashermannová, Stankušová, Příbylová, Petruželka, Finek, Cwiertka, Konopáček, Rob, Vyzula
Omluveni: Žaloudík, Jelínková, Petera

Program jednání

- 1) Zahájení, kontrola zápisu z minulé schůze
 - 2) Návrh struktury onkologické péče v ČR
 - 3) Postgraduální specializační vzdělávání v onkologii
 - 4) Různé
- Kontrola zápisu z minulé schůze – provedeno, bez oprav
 - Roční hodnocení práce nového výboru ČOS
- 1) Stanovil se Národní onkologický program
 - 2) Zlepšila se spolupráce mezi onkologickými společnostmi (doplň Jitka aradioterapie)
 - 3) Navozena spolupráce s ÚZIS
 - 4) Zlepšila se spolupráce s Českou asociací sester
 - 5) Započala se spolupráce s praktickými lékaři
 - 6) Vytvořila se 3 členná komise pro jednání s pojišťovny o podhodnocených výkonech v onkologii (Abrahámová, Ashermannová, Příbylová). Jednání zatím nejsou zcela uspokojivá
 - 7) Rozšířila se záštita nad onkologickými akcemi s důrazem na zvyšování kvality
 - 8) Započala se příprava průhlednosti onkologické sítě v ČR
 - 9) Vytvořeny byly „Doporučené postupy cytostatické léčby“ a rozeslány všem členům společnosti. Zároveň byla započata aktualizace těchto postupů s platností od 1.8.2004
 - 10) Proběhla pravidelná mezooborová jednání se zástupci pojišťovny o zásadách podávání Herceptinu a erythropoetinu
 - 11) Spoluúčast v přípravě nových postupů analgetické léčby
 - 12) Probíhala jednání se SÚKL o změně statutu klinických studií EORTC k našim pracovištím – výsledek neuspokojivý
 - 13) Obnovena byla spolupráce s Ligou proti rakovině Praha – kladen důraz na další prohlubování
 - 14) Došlo k rozšíření onkologické společnosti o sekce: prediktivní a diagnostickou a pneumoonkologickou
 - 15) Kladně hodnocena podrobnější informovanost široké onkologické společnosti
 - 16) Provedena byla inventura struktury sítě členů společnosti s doplněním e-mailových adres
- Diskuse o struktuře onkologické sítě. Dosavadní informace podané široké onkologické společnosti vedly spíše k nepochopení, možnosti zrušení některých pracovišť, což nebylo jednoznačně úmyslem této akce. Je třeba i nadále důsledně vysvětlovat, že se jedná jen o pojmenování a objasnění vztahů mezi pracovišti a tím pádem i zprůhlednění onkologické sítě, jak po nás požaduje MZ ČR, EU, WHO.
 - Diskuse na téma nového zákona o postgraduálním vzdělávání: Čtené připomínky vedly k závěru, že současná podoba zákona je velmi obtížně prakticky realizovatelná a mnohdy až ohrožuje samotný smysl zákona. Rovněž finanční zodpovědnosti nejsou zákonem řešeny. Výbor ČOS bude uplatňovat svůj vliv na specializační vzdělávání přes onkologii v akreditační komisi, jakmile bude MZ jmenována.
- Různé:
 - Ministr zdravotnictví zrušil současnou VR MZ a jmenoval novou VR. Nejsou zastoupeny odborné společnosti (Vorlíček).
 - Návrh na rekonstrukci loga ČOS provedla firma ROCHE – zatím nerozhodnuto, zda se bude měnit
 - Stav v pokladě ČOS – 300.000,- Kč (Finek). Diskuse na téma využití získaných fin. prostředků – nebylo rozhodnuto.
 - Finanční prostředky z fondu Terryho Foxe na grantové projekty nebyly dosud spol. Sokol poskytnuty (Petruželka, Stankušová). Oslovit autory grantových projektů.
 - Na příštím zasedání EORTC bude otevřena otázka klinických studií v ČR. Nutno zajistit min. počet 8 pacientů na studii.
- Zapsal: Vyzula