

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

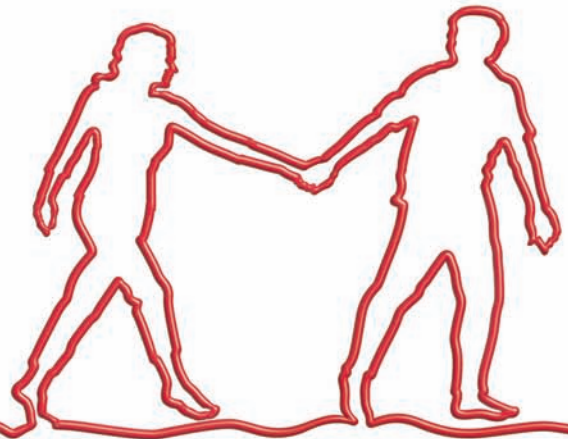
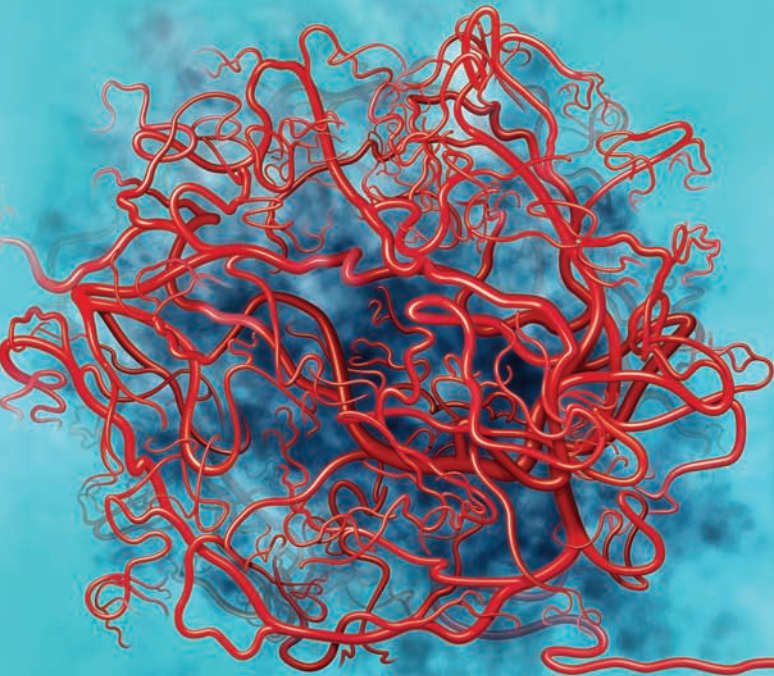
Hodnotenie vedľajších účinkov inhibítorov aromatázy
v klinických a experimentálnych štúdiách

Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nádorů ORL oblasti

Dlhodobé výsledky chirurgickej liečby pľúcnych metastáz
u pacientov s germinatívnymi nádormi testis



Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

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

Avastin je možné podávat v Komplexních onkologických centrech. Jejich síť je popsána na www.onconet.cz

AVASTIN[®]
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

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

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

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

Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. **Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy:** Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1x 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1x 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 31. 3. 2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (o úhradě v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prsu a karcinomu ledviny zatím nebylo rozhodnuto). **Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese:** Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

Hodnotenie vedľajších účinkov inhibítorov aromatázy v klinických a experimentálnych štúdiách	89
Evaluation of Aromatase Inhibitors' Side Effects in Clinical and Experimental Studies Kubatka P, Pěč M.	

Nová radiofarmaka a aplikácie pozitronové emisní tomografie na Masarykově onkologickém ústavu v Brně	94
New Radiopharmaceuticals and Positron-emission Tomography Applications at the Masaryk Memorial Cancer Institute in Brno Adam J., Andres P., Bolčák K., Čermáková M., Demlová R., Dubská L., Sedláčková Š., Valík D.	

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nádorů ORL oblasti	98
Use of PET/CT Examination in Head and Neck Cancer Radiotherapy Planning Kolářová I., Vaňásek J., Odrážka K., Petruželka L., Doležel M., Nechvíl J.	

Dlhodobé výsledky chirurgickej liečby pľúcnych metastáz u pacientov s germinatívnymi nádormi testis	104
Long-term Results of Surgical Treatment of Pulmonary Metastases in Germ Cell Testicular Cancer Patients Schnorrer M., Ondruš D., Vichova B., Oravský M.	

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Clostridium difficile Associated Diarrhoea – problém onkologického pacienta?	108
Clostridium Difficile Associated Diarrhoea – Problem of Oncological Patient? Ligová A., Matuška M., Mrázková P., Feltl D., Mayer J.	

Lenalidomid v léčbě mnohočetného myelomu	117
Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma Machálková K., Maisnar V.	

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Poznámky ke 4. vydání klasifikace lymfomů WHO	121
Comments on the 4th WHO Classification of Lymphomas Fabian P., Boudová L.	

INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 22. 5. 2009 na MOÚ Brno	123
---	------------

RŮZNÉ | VARIOUS

Instructions for Authors	124
---------------------------------	------------

Liga proti rakovině Praha	126
----------------------------------	------------

HERCEPTIN® 150 mg

Základní informace o přípravku

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

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.emea.europa.eu.



Herceptin®

trastuzumab

Precision • Power • Promise



Herceptin je základem péče pro ženy s HER2 pozitivním časným i metastatickým karcinomem prsu

- 1/ Herceptin dává ženám s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu **nejlepší šance na vyléčení**
- 2/ Herceptin **prodlužuje přežití** napříč všemi stádii HER2 pozitivního karcinomu prsu.
- 3/ Herceptin **změnil prognózu** žen s HER2 pozitivním karcinomem prsu



Hodnotenie vedľajších účinkov inhibítorov aromatázy v klinických a experimentálnych štúdiách

Evaluation of Aromatase Inhibitors' Side Effects in Clinical and Experimental Studies

Kubatka P., Péč M.

Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

Súhrn

Inhibítory aromatázy sú v súčasnosti farmaká prvého výberu v endokrinnej liečbe metastatickej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien. Tieto látky budú v blízkej dobe pravdepodobne predstavovať aj štandardnú adjuvantnú terapiu u pacientiek s hormón-závislou rakovinou prsníka, či už samostatne alebo po aplikácii tamoxifénu. U liečby inhibítormi aromatázy je výskyt niektorých nežiaducich účinkov spojených s aplikáciou tamoxifénu, akými sú endometriálny nádor, mozgová príhoda alebo pľúcny tromboembolizmus, znížený. Zatiaľ otáznymi sú vedľajšie účinky a bezpečnosť inhibítorov aromatázy pri dlhodobej aplikácii. Nevyhnutná bude kontrola a zvládnutie osteoporózy spojená s ich podávaním, výsledky sa očakávajú z práve prebiehajúcich štúdií. Rovnako potrebné budú dlhodobé štúdie, v ktorých sa objasnia účinky inhibítorov aromatázy na lipidový metabolizmus a kardiovaskulárny systém.

Kľúčové slová

inhibítory aromatázy – vedľajšie účinky – lipidový metabolizmus – kost – urogenitálny systém

Summary

Aromatase inhibitors are now the first choice endocrine therapy in the metastatic setting for postmenopausal women. These endocrine agents also seem likely to soon become the standard adjuvant therapy for postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer, either alone or in sequence with tamoxifen. In the treatment with aromatase inhibitors, the incidence of some adverse effects such as endometrial cancer, stroke or pulmonary thromboembolism treatment associated with tamoxifen is reduced. Questions remain about the long-term side-effects and safety profile of aromatase inhibitors – monitoring and handling of bone loss associated with their application are essential and are being addressed in ongoing trials. Further studies with longer follow-up are required to clarify the effects of aromatase inhibitors on lipid metabolism and cardiovascular health.

Key words

aromatase inhibitors – adverse effects – lipid metabolism – bone – urogenital system

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

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

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

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



doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.
Ústav lekárskej biológie
Jesseniova lekárska fakulta
Univerzity Komenského
Malá Hora 4
037 54 Martin
Slovenská republika
e-mail: kubatka@jfm.uniba.sk

Obdrženo/Submitted: 23. 9. 2008

Přijato/Accepted: 21. 10. 2008

Aromatizácia predstavuje hlavný mechanizmus syntézy estrogénov v postmenopauzálnom období u žien. Inhibítory aromatázy potláčajú syntézu aromatázy a vzhľadom na mechanizmus účinku sú primárne aplikované u postmenopauzálnnej populácie. Vývoj nových inhibítorov aromatázy bol nasmerovaný k syntéze menej toxických selektívnych inhibítorov aromatázy – nesteroidnej a steroidnej povahy. Medzi selektívne inhibítory aromatázy najnovšej generácie patria anastrozol, letrozol a exemestan, ktoré sa v klinickej praxi využívajú v liečbe pokročilej a včasnej formy estrogén-receptor pozitívnej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien, anastrozol tiež v neoadjuvantnej liečbe. Na základe výsledkov klinických štúdií môže anastrozol [1,2], letrozol [3] alebo exemestan [4] plne nahradiť používanie tamoxifénu ako farmaka prvolíniovej liečby pokročilej rakoviny prsníka. Klinické štúdie, v ktorých bol porovnávaný anastrozol [5,6], letrozol [7,8] a exemestan [9] s tamoxifénom v adjuvantnej liečbe u žien s rakovinou prsníka vo včasnom štádiu, zistili tiež vyššiu efektivitu inhibítorov aromatázy. Inhibítory aromatázy boli v uvedených štúdiách relatívne dobre tolerované. Otázne sú však vedľajšie účinky inhibítorov aromatázy pri dlhodobom užívaní. Experimenty našej pracovnej skupiny ukázali, že nesteroidné inhibítory aromatázy – anastrozol [10] a letrozol [11] – predstavujú látky so zreteľným tumorsupresívnym účinkom v prevencii experimentálnej mamárnej karcinogenézy u samíc potkanov v premenopauzálnom modeli; steroidný exemestan naopak v tomto modeli neoplázia mliečnej žľazy nepreukázal očakávané chemopreventívne účinky [12].

Estrogény zohrávajú dôležitú úlohu v mnohých fyziologických procesoch (napr. v lipidovom metabolizme) alebo v systémoch, akými sú genitálny, kardiovaskulárny, tiež v kostnom tkanive. Biochemické účinky inhibítorov aromatázy najnovšej generácie charakterizuje takmer úplné potlačenie plazmatických hladín estrogénov u postmenopauzálnych žien. Nasledujúci literárny prehľad sumarizuje aktuálne poznatky o výskyte vedľajších účinkov inhibítorov aromatázy u postmenopauzálnych pacientiek liečených na rakovinu prsníka.

Lipidový metabolizmus

Pokles plazmatických hladín estradiolu pozorovaný u žien po liečbe inhibítormi aromatázy je rizikovým faktorom nežiaducich zmien ich plazmatického lipidového profilu. V klinickej štúdi MA-17 (National Cancer Institute of Canada's Clinical Trial Group) letrozol po 36 mesiacoch liečby významne nezmenil celkový cholesterol, LDL- a HDL-cholesterol, ani triacylglyceroly u postmenopauzálnych žien, ktoré v rámci adjuvantnej terapie užívali pred tým päť rokov tamoxifén [13]. Podobne aj incidencia kardiovaskulárnych udalostí v skupine s letrozolom u štúdie MA-17 nedosiahla významný rozdiel porovnaním voči kontrole. V našej experimentálnej štúdií sme po aplikácii letrozolu u samíc potkanov zaznamenali významný nárast sérových koncentrácií triacylglycerolov. Zmeny hodnôt medzi liečenými a neliečenými zvieratami zistené u celkového cholesterolu a cholesterolu v lipoproteínových frakciách s nízkou, resp. vysokou denzitou nedosiahli hodnotu významného rozdielu [11]. V experimentálnej štúdií Gossa et al [14] bol letrozol aplikovaný ovariektómovaným potkanom (postmenopauzálny model), pričom nemal účinkov na celkový ani LDL-cholesterol porovnaním s neliečenými kontrolami. V našej ďalšej štúdií, v ktorej bol použitý steroidný exemestan, sme v skupine s vyššou koncentráciou exemestanu v potrave pozorovali u zvierat významný pokles sérových triacylglycerolov, tiež pokles celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu, ale aj pokles HDL-cholesterolu voči kontrole [12]. Zmeny sledovaných parametrov lipidového metabolizmu u liečených zvierat boli dávko- a závislé, v skupine zvierat s nižšou koncentráciou exemestanu v potrave sme významný pokles hodnôt pozorovali len u LDL-cholesterolu. Podobné výsledky ako naša skupina zistili aj autori Goss et al [15], ktorí podávali exemestan ovariektómovaným potkanom po dobu 16 týždňov; u liečených zvierat v porovnaní s kontrolami bol v sére významne redukovaný celkový cholesterol a LDL-cholesterol. Z týchto experimentálnych štúdií je zrejme, že exemestan s jeho predpokladaným androgénnym pôsobením (imitujúcim účinky estrogénov) sa prejavil benefi-

cnými účinkami na plazmatický lipidový profil u potkanov. Významný pokles aj HDL-cholesterolu po aplikácii exemestanu v našej štúdií sa môže zdať prekvapujúci, vychádzajúc z faktu, že estrogény zvyšujú túto frakciu lipoproteínov, o čom sa predpokladá, že má kardioprotektívny efekt [16]. Veľká klinická štúdia (Women's Health Initiative Study) dokázala nárast HDL-cholesterolu u žien po monoterapii estrogénom, tento účinok sa však neprejavil benefiálne znížením rizika kardiovaskulárnych ochorení. To poukazuje na fakt, že cholesterol z frakcie lipoproteínov s vysokou hustotou nebude mať kľúčový význam v prevencii aterosklerózy [17]. Podobne ako v našom experimente aj v jednej klinickej štúdií, kde sa hodnotil účinok exemestanu u postmenopauzálnych žien s včasnou rakovinou prsníka, bol po dvojročnej liečbe u pacientiek zistený pokles sérového HDL-cholesterolu [18]. Bližšie účinky exemestanu na plazmatický lipidový profil u žien však musia byť potvrdené aj v dlhodobých klinických štúdiách.

Porovnaním účinkov anastrozolu, letrozolu a exemestanu s tamoxifénom na plazmatický lipidový profil sa zistilo, že anastrozol [5] a letrozol [19] významne zvyšujú celkový cholesterol, exemestan však nie [20]. Zverejnené boli predbežné výsledky gréckej subštúdie TEAM (The Tamoxifen-Exemestane Adjuvant Multicenter Trial) po 12 mesiacoch liečby exemestanom, resp. tamoxifénom u postmenopauzálnych žien s včasnou formou rakoviny prsníka. Aplikácia exemestanu v porovnaní s tamoxifénom zvýšila hodnoty LDL-cholesterolu, znížila triacylglyceroly a nespôsobila zmeny u celkového cholesterolu ani HDL-cholesterolu [21]. V inej štúdií, v ktorej sa zúčastnilo 20 žien, letrozol aplikovaný 16 týždňov významne zvýšil celkový cholesterol, LDL-cholesterol a hladiny Apo B [22]. Potenciálne nežiaduce účinky inhibítorov aromatázy na kardiovaskulárny systém – konkrétne na plazmatický lipidový metabolizmus – nebol v nasledujúcich klinických štúdiách jednoznačne preukázaný. Dewar et al [23] publikovali predbežné výsledky, pričom nezistili významné zmeny lipidového metabolizmu u žien liečených 20 mesiacov anastrozolom. Wojtacki et al [24] po mediáne 32 týžd-

ňov nepozorovali nežiaduce účinky na plazmatický lipidový profil u žien liečených anastrozomom (n = 27) a letrozolom (n = 3). Predbežné výsledky zo štúdie LEAP (Letrozole, Exemestane and Anastrozole Pharmacodynamics) referujú o nepriaznivom pôsobení exemestanu po 3 mesiacoch liečby na „proaterogénny pomer“ LDL : HDL u zdravých postmenopauzálnych žien. U letrozolu bola tendencia ku zvýšeným triacylglycerolom v plazme, u anastrozolu neboli zistené nežiaduce účinky na lipidový metabolizmus [25]. Rovnako anastrozol v našej experimentálnej štúdii nespôsobil zmeny v plazmatickom lipidovom profile u samíc potkanov v porovnaní s kontrolami [10]. Výsledky z klinických štúdií vo všeobecnosti poukazujú prevažne na benefiálne účinky exemestanu na plazmatický lipidový metabolizmus u žien (zvlášť v poklese triacylglycerolov), u letrozolu a anastrozolu sa tento účinok nepozoroval.

Je otázne, či uvedené účinky na lipidový metabolizmus sú reverzibilné, alebo v konečnom dôsledku vedú k zvýšeniu rizika kardiovaskulárnych ochorení. Vo všeobecnosti, incidencia kardiovaskulárnych ochorení po aplikácii inhibítorov aromatázy v adjuvantnej liečbe rakoviny prsníka bola nízka, ale v skupinách žien, ktoré dostávali tamoxifén bola ešte nižšia. V štúdii ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) bol pozorovaný nesignifikantný nárast výskytu kardiovaskulárnych ochorení po liečbe anastrozomom v porovnaní s tamoxifénom (4,1 % vs 3,4 %) [5]. Podobnú incidencia srdcových príhod zaznamenali po liečbe letrozolom (4,1 %) a tamoxifénom (30,8 %) v štúdii BIG 1–98 (The Breast International Group) [7]. V štúdii IES (The Intergroup Exemestane Study) bol zistený nesignifikantný nárast incidence hypertenzie (42,6 % vs 39,2 %) a infarktu myokardu (0,9 % vs 0,4 %) u pacientiek, ktoré si zamenili liečbu tamoxifénom na liečbu exemestanom v porovnaní s pacientkami, ktoré zotrvali v liečbe tamoxifénom [9]. Získané predbežné výsledky sa musia potvrdiť v dlhodobých štúdiách.

Kostné tkanivo

Riziko osteoporózy u žien výrazne narastá v menopauze, kedy dochádza k dra-

matickému poklesu plazmatických hladín estrogénov. Bolo zistené, že telesný hmotnostný index u postmenopauzálnych žien inverzne koreluje s rizikom osteoporózy, čo súvisí s faktom, že tukové tkanivo je dôležitým miestom konverzie androgénov na estrogény pomocou aromatázy. Liečba inhibítormi aromatázy u postmenopauzálnych populácií potláča aromatizáciu ako hlavný zdroj estrogénov u týchto žien a spôsobuje u nich pokles denzity kostného tkaniva; tamoxifén naopak so svojimi estrogénnymi účinkami v kostiach znižuje riziko osteoporózy [26]. Signifikantný úbytok denzity kostného tkaniva po aplikácii inhibítorov aromatázy bol zaznamenaný vo všetkých štúdiách, v ktorých boli tieto farmaká porovnávané s tamoxifénom. Tento pokles bol však u steroidného exemestanu nižší ako u nesteroidných inhibítorov aromatázy – anastrozolu a letrozolu. Porovnanie spojitosti exemestanu, resp. tamoxifénu s výskytom fraktúr v štúdii IES vyšlo v neprospech exemestanu [20]. V štúdii MA-17 aplikácia tamoxifénu počas 5 rokov nasledovaná liečbou letrozolom čiastočne obmedzila nepriaznivé účinky inhibítora aromatázy na kostný metabolizmus, keď napriek poklesu denzity kostného tkaniva nebol v tejto štúdii zistený nárast počtu fraktúr v porovnaní s placebom [27]. Porovnanie účinkov inhibítorov aromatázy 3. generácie ukázalo, že exemestan spôsobuje u žien nižší výskyt fraktúr (19,2/1 000) ako anastrozol (21,6/1 000) alebo letrozol (22,0/1 000) [5,19,20]. Ešte priaznivejšie účinky exemestanu na kostné tkanivo popisovali výsledky z experimentálnych štúdií. Exemestan znížil celkový metabolický obrat v kostiach a chránil pred úbytkom kostného tkaniva v lumbálnych stavcoch a femure u ovariektomovaných potkanov. Protektívne účinky na kostné tkanivo potkanov však neboli zistené u nesteroidného letrozolu [14,15]. V randomizovanej štúdii u postmenopauzálnych žien s včasnou rakovinou prsníka exemestan znížil v prvom roku liečby denzitu kostného tkaniva v porovnaní s placebom, čo bolo sprevádzané maximálnymi hodnotami resorpčných parametrov v 12. mesiaci aplikácie farmaka. V ďalšom období liečby však boli tieto nežiaduce účinky liečby exemestanom čiastočne zvrátené,

keď markery osteogenézy dosiahli svoje maximum v 18. a 24. mesiaci aplikácie farmaka [28]. V inej štúdii boli hodnotené biomarkery kostného metabolizmu získané zo séra, resp. moču po 24-mesačnej liečbe exemestanom, anastrozomom a letrozolom. Markery kostnej resorpcie boli najviac zvýšené u letrozolu; u exemestanu boli zistené najvyššie sérové hladiny biomarkerov osteogenézy [27]. Možné vysvetlenie blahodarných účinkov exemestanu a jeho hlavného metabolitu 17-hydroexemestanu na metabolizmus kostného tkaniva vychádza z ich steroidnej štruktúry, s ktorou súvisia stimulačné (androgénne) účinky na osteogenézu.

Naša štúdia, ktorá modelovala premenopauzálnu mamárnu karcinogézu u samíc potkanov, priniesla zaujímavé výsledky. Anastrozol podávaný v nízkych dávkach signifikantne (dávkovo-závisle) zvýšil hrúbku kompaktného kostného tkaniva v oboch skupinách, kde bol aplikovaný o 12 % (P < 0,001), resp. 13 % (P < 0,001) v porovnaní s neliečenými kontrolnými zvieratami [10]. Údaje boli získané meraním v strede diafýzy ľavého femuru. Tento výsledok predstavuje prvú zmienku o osteogenetických účinkoch anastrozolu testovaného v experimentálnych alebo klinických štúdiách.

Efektívne zvládnutie nežiaducich účinkov liečby inhibítormi aromatázy, zvlášť úbytku kostného tkaniva, je dôležitým faktorom optimálnej starostlivosti o pacientov. Výrazný úbytok kostného tkaniva sa môže stať vážnou prekážkou k širokému využitiu inhibítorov aromatázy v adjuvantnej liečbe hormón-receptor pozitívnej rakoviny prsníka alebo aj v chemoprevenii. Nedávne klinické štúdie ukázali, že krátkodobý pokles kostnej denzity po aplikácii inhibítorov aromatázy je zvládnuteľný kontrolami, v prípade potreby sa aplikuje kalcium s vitamínom D, v ťažších prípadoch bisfosfonáty potláčajúce kostnú resorpciu [29]. Výsledky sledovania dlhodobého poklesu kostnej denzity u žien po aplikácii inhibítorov aromatázy budú vyhodnotené po ukončení prebiehajúcich štúdií.

Genitálny systém

V klinických štúdiách bol vo všeobecnosti pozorovaný prijateľný účinok inhibítorov aromatázy na genitálny systém v porov-

nani s tamoxifénom. Štúdia ATAC s kompletne dokumentovanými výsledkami, ale aj štúdie BIG-1 98, resp. IES pozorovali pokles rizika výskytu endometriálnych nádorov po aplikácii anastrozolu, letrozolu, resp. exemestanu v porovnaní s tamoxifénom, ktorý naopak prejavil estrogénne účinky na uterus so zvýšeným výskytom invazívnych endometriálnych nádorov [5,7,9]. Ukázalo sa, že inhibítory aromatázy aplikované hneď od začiatku terapie nemali žiadny účinok na hrúbku endometria, avšak v prípade, keď boli aplikované v rámci zámeny liečby u rakoviny prsníka, dokázali zvrátiť s tamoxifénom spojený nárast hrúbky endometria [30]. Výskyt gynekologických symptómov, zahŕňujúcich vaginálne krvácanie a vaginálny výtok, bol signifikantne nižší u pacientov liečených inhibítormi aromatázy ako tamoxifénom. Vaginálne krvácanie bolo menej časté u pacientov užívajúcich v adjuvantnej liečbe letrozol (6%) v porovnaní s placebom (8%) [8]. U mladých premenopauzálnych žien majú inhibítory aromatázy potenciál svojho využitia v konzervatívnej liečbe endometriálnych hyperplázií [31] alebo v liečbe infertility, kde majú schopnosť indukovať ovariálnu folikulogénu [32,33]. V uvedených prípadoch však treba ďalšími štúdiami potvrdiť účinnosť a bezpečnosť týchto farmák. V experimentálnych štúdiách u samíc potkanov boli zaznamenané zreteľné atrofické účinky letrozolu [34,35] alebo iných nesteroidných inhibítorov aromatázy MEN11066 [36] a SEF19 [37] na uterus zvierat. Aj v našom experimente histologické hodnotenie preukázalo atrofické zmeny uteru a tiež vagíny u potkanov spojené s výrazným poklesom hmotnosti orgánov po aplikácii letrozolu [11]. Uvedené zmeny, ktoré boli dávkovo-závislé, poukázali na antiestrogénne účinky letrozolu na genitálny systém potkana v našom predklinickom modeli premenopauzálnych mamárnej karcinogenézy. Histologické hodnotenie maternice a vagíny v našej ďalšej štúdií s exemestanom nepreukázalo žiadne zmeny na orgánoch po porovnaní liečených a neliečených zvierat [12]. Podobne aj v našom treťom pokuse s anastrozolom, kde sme použili nízke dávky farmaka, sme na konci pokusu nepozorovali mikroskopické zmeny na endometriu maternice, resp. vaginál-

nom epiteli porovnaním kontrolných a liečených potkanov [10].

Ďalšie vedľajšie účinky

Vychádzajúc zo záverov klinických štúdií ATAC, BIG 1-98, IES, ABCSG/ARNO a MA-17, vyhodnotenie incidencie všetkých typov cievnych príhod v adjuvantných štúdiách, kde sa porovnávali inhibítory aromatázy s tamoxifénom, ukázalo na zreteľne nižšie riziko tromboembolizmu u inhibítorov aromatázy. Údaje z uvedených štúdií však poukazujú na častejší výskyt muskuloskeletálnych nežiaducich účinkov po aplikácii inhibítorov aromatázy ako po tamoxiféne. Aplikácia letrozolu vyvolávala u pacientov častejšie artralgie a/alebo myalgie v porovnaní so skupinou s placebom [5].

Účinky estradiolu na viacero aspektov fyziologických a behaviorálnych regulácií v energetickej bilancii u cicavcov je všeobecne známy [38,39]. Existuje hypotéza o účinku estradiolu na telesnú hmotnosť, ktorý je sprostredkovaný pôsobením cez leptín. Signifikantný nárast príjmu potravy pozorovaný u zvierat liečených letrozolom v našom pokuse bol sprevádzaný výrazným nárastom telesnej hmotnosti charakterizovaným zvýšeným podielom bieleho tukového tkaniva u zvierat. Podobne aj v ďalšom našom pokuse exemestan v skupine s vyššou koncentráciou v potrave zvýšil signifikantne u zvierat príjem potravy a následne aj prírastok telesnej hmotnosti v závere experimentu [11,12]. Nárast telesnej hmotnosti u potkanov po liečbe exemestanom pozorovali aj autori Di Salle et al [40]. Experimentálne výsledky poukazujú na antiestrogénne účinky nových inhibítorov aromatázy – letrozolu a exemestanu, na regulácie príjmu potravy u potkanov. Zavery z klinických štúdií zatiaľ nereférovali o vplyve inhibítorov aromatázy na telesnú hmotnosť pacientiek.

Záver

Nová generácia inhibítorov aromatázy – anastrozol, letrozol a exemestan, sa stala liečivami prvej voľby v endokrinnnej liečbe pokročilej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych pacientiek. Na základe výsledkov z klinickej praxe sa zdá, že tieto farmaká sa čoskoro stanú štandardnými liečivami aj v adjuvantnej liečbe u post-

menopauzálnych žien s hormón-receptor pozitívnou rakovinou prsníka, či už v samostatnej aplikácii alebo po aplikácii tamoxifénu. V súvislosti s nežiaducimi účinkami takejto liečby bude nevyhnutné sledovanie a zvládnutie úbytku kostnej denzity, v tomto smere sú veľmi očakávané výsledky z práve prebiehajúcich klinických štúdií. Sú potrebné ďalšie, dlhodobé štúdie, ktoré by objasnili účinky inhibítorov aromatázy na lipidový metabolizmus a výskyt kardiovaskulárnych ochorení. Na základe zistenej výraznejšej redukcie kontralaterálnych nádorov prsníka inhibítormi aromatázy ako tamoxifénom v adjuvantných štúdiách, existuje predpoklad poklesu výskytu ochorenia aj u zdravých vysoko rizikových žien zapojených do chemopreventív. Celkové účinky chronického podávania nových inhibítorov aromatázy v prebiehajúcich preventívnych štúdiách budú predstavovať dôležitý faktor na posúdenie ich prospešnosti pri dlhodobej aplikácii. Úloha inhibítorov aromatázy v liečbe a prevencii rakoviny prsníka u premenopauzálnych pacientiek je otázkou ďalšieho vedeckého výskumu. Naše experimenty s anastrozolom a letrozolom, ktoré v modeli chemopreventív mamárnej karcinogenézy u samíc potkanov prejavili signifikantné antineoplastické účinky, poskytli racionálny dôvod k tomu, aby sa o ich aplikácii uvažovalo aj v klinickom využití u premenopauzálnych pacientiek.

Literatúra

1. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748–3757.
2. Thürlimann B, Hess D, Koberle D et al. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95 – a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or Arimidex) Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 247–254.
3. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and updates of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101–2119.
4. Paridaens R, Therasse P, Dirix L et al. First-line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients – A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 14.
5. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after

completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–62.

6. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after two years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455–462.

7. Thürlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al. BIG 1-98: randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole versus tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 16.

8. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262–1271.

9. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–1092.

10. Kubatka P, Sadloňová V, Kajo K et al. Chemopreventive effects of anastrozole in a premenopausal breast cancer model. *Anticancer Res* 2008; 28: 2819–2823.

11. Kubatka P, Sadloňová V, Kajo K et al. Preventive effects of letrozole in the model of premenopausal mammary carcinogenesis. *Neoplasma* 2008; 55: 42–46.

12. Kubatka P, Sadloňová V, Kajo K et al. Neoplastic effects of exemestane in premenopausal breast cancer model. *Neoplasma* 2008; 55: 538–543.

13. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Ann Oncol* 2005; 16: 707–715.

14. Goss PE, Qi S, Cheung AM et al. Effects of the steroidal aromatase inhibitor exemestane and the nonsteroidal aromatase inhibitor letrozole on bone and lipid metabolism in ovariectomized rats. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5717–5723.

15. Goss PE, Qi S, Josse RG et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 2004; 34: 384–392.

16. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003; 349: 535–345.

17. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated, equine estrogen in postmenopausal women with

hysterectomy – the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.

18. Krag L, Geisler J, Lønning PE et al. Lipid and coagulation profile in postmenopausal women with early breast cancer at low risk treated with exemestane: a randomized, placebo-controlled study. *Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 39.

19. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486–492.

20. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559–570.

21. Markopoulos C, Polychronis A, Zabolos V et al. The effect of exemestane on the lipidemic profile of postmenopausal early breast cancer patients: preliminary results of the TEAM Greek sub-study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93: 61–66.

22. Elisaf MS, Bairaktari ET, Nicolaidis C et al. Effect of letrozole on the lipid profile in postmenopausal women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1510–1513.

23. Dewar J, Nabholz JM, Bonnetterre J et al. The effect of anastrozole (Arimidex) on plasma lipids – data from a randomized comparison of anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 51.

24. Wojtacki J, Kruszewski W, Sliwinska M et al. Effect of non-steroidal aromatase inhibitors on serum lipids profile in patients with breast cancer: preliminary report. *Eur J Cancer* 2000; 36: 71.

25. McCloskey E, Eastell R, Lakner G et al. Initial results from the LEAP study: the first direct comparison of safety parameters between aromatase inhibitors in healthy postmenopausal women. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2005. Abstract 2052.

26. McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1044–1051.

27. Goss PE, Hadji P, Subar M et al. Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R52.

28. Geisler J, Lønning PE, Krag LE et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with

exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2968–2975.

29. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. 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.

30. Garuti G, Cellani F, Centinaio G et al. Prospective endometrial assessment of breast cancer patients treated with third generation aromatase inhibitors. *Gyn Oncol* 2006; 103: 599–603.

31. Li HZ, Chen XN, Qiao J. Letrozole as primary therapy for endometrial hyperplasia in young women. *Int J Gyn Obst* 2008; 100: 10–12.

32. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fert Steril* 2006; 85: 1307–1318.

33. Cortinez A, De Carvalho I, Vantman D et al. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fert Steril* 2005; 83: 110–115.

34. Bhatnagar AS, Batzl C, Hausler A et al. The role of estrogen in the feedback-regulation of follicle-stimulating-hormone secretion in the female rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 47: 161–166.

35. Sinha S, Kaseta J, Santner SJ et al. Effect of CGS 20267 on ovarian aromatase and gonadotropin levels in the rat. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48(1): 45–51.

36. Muratori A, Lippi A, Mancina R et al. Pharmacological profile of MEN11066, a novel potent and selective aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 503–512.

37. Iino Y, Karakida T, Sugamata N et al. Antitumor effects of SEF19, a new nonsteroidal aromatase inhibitor, on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in rats. *Anticancer Res* 1998; 18: 171–176.

38. Pellemounter MA, Baker MB, McCaleb M. Does estradiol mediate leptin's effects on adiposity and body weight? *Am J Physiol* 1999; 276: E955–E963.

39. Varma M, Chai JK, Meguid MM et al. Effect of estradiol and progesterone on daily rhythm in food intake and feeding patterns in Fischer rats. *Physiol Behav* 1999; 68: 99–107.

40. Di Salle E, Zaccheo T, Rossi R et al. Chemopreventive effect of the aromatase inactivator exemestane in the dimethylbenzanthracene (DMBA)-induced mammary tumors in rats. *J Clin Oncol* 2004; 22(14S): 3108.

Nová radiofarmaka a aplikace pozitronové emisní tomografie na Masarykově onkologickém ústavu v Brně

New Radiopharmaceuticals and Positron-emission Tomography Applications at the Masaryk Memorial Cancer Institute in Brno

Adam J.¹, Andres P.², Bolčák K.³, Čermáková M.¹, Demlová R.⁴, Dubská L.⁵, Sedláčková Š.¹, Valík D.⁵

¹ Ústavní lékárna, MOÚ Brno

² Odbor léčebně preventivní péče, MOÚ Brno

³ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

⁴ Oddělení klinických hodnocení, MOÚ Brno

⁵ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno

Souhrn

Výstavba a zahájení provozu cyklotronu a PET centra na Masarykově onkologickém ústavu provozovaného ve spolupráci s Ústavem pro jaderný výzkum Praha-Řež umožňuje Masarykovu onkologickému ústavu zapojit se do výzkumu a aplikací nových radiofarmak včetně látek značených pozitronovými zářiči s krátkým poločasem rozpadu (zejména ¹¹C). V budoucnu jsou tak projektovány například studie za použití radiofarmak ¹⁸F-fluoro-L-thymidin (FLT), markeru proliferace, neuroonkologické studie s použitím markeru aminokyselinového transportu a proteosyntézy – ¹¹C-methioninu, případně i dalších látek aplikovatelných i mimo onkologii. Existence PET centra na Masarykově onkologickém ústavu tak nabízí širokou škálu nových možností pacientům i lékařům nejen v brněnském regionu.

Klíčová slova

pozitronová emisní tomografie – radiofarmaka – cyklotrony

Summary

The construction and launch of the cyclotron & PET centre at the Masaryk Memorial Cancer Institute, which is run in cooperation with the Nuclear Research Institute Praha-Řež, allows the Masaryk Memorial Cancer Institute to engage in the research, development and application of new radiopharmaceuticals including compounds labelled by short-living positron emitters (especially ¹¹C). For the immediate future, new projects are planned, e.g. using the proliferation marker ¹⁸F-fluoro-L-thymidine, or neuro-oncological studies using the proteosynthesis and amino acid transport marker ¹¹C-methionine, and eventually also other compounds applicable outside of oncology. The existence of the PET centre at the Masaryk Memorial Cancer Institute therefore offers a wide range of possibilities to both patients and physicians in the Brno region and beyond.

Key words

positron-emission tomography – radioactive tracers – cyclotrons

Práce byla podpořena finančními prostředky grantu GA ČR 203/08/1680 a výzkumného zámeru VZ MZOMOU2005.

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

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

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

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



Ing. et Ing. Jan Adam
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: adam@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 12. 2008

Přijato/Accepted: 2. 2. 2009

Pozitronová emisní tomografie je jednou z nejmodernějších současných metod molekulárního zobrazování, která poskytuje lékařům neinvazivní prostředek k diagnóze, studiu a monitorování lidského organismu. V současnosti patří vedle počítačové tomografie (CT) a nukleární magnetické rezonance k hlavním zobrazovacím metodám používaným pro účely onkologie, kardiologie, neurologie i dalších vědních medicínských oborů [1–4].

Základy pozitronové emisní tomografie byly v podstatě položeny již s objevem radioaktivity [5]. Jednou z popsaných cest radioaktivního rozpadu nestabilních jader je tzv. beta-plus rozpad, při kterém se jeden z protonů nestabilního jádra rozpadá na neutron, neutrino a antičástici elektronu zvanou pozitron [6]. Princip beta-plus rozpadu byl poprvé popsán Henrim Becquerelem, objevitelem radioaktivity.

Princip tomografie byl poprvé formulován na počátku 20. století italským radiologem Alessandrem Vallebonou [7–9]. Spočívá v tom, že z jednotlivých exponovaných planárních řezů (*tomos*) lze jejich seřazením za sebou rekonstruovat trojdimenzionální obraz zkoumaného objektu. První radiodiagnostické tomografické přístroje používaly k zobrazování lidského těla paprsky gama, využívající faktu, že jeho vysokoenergetické fotony snadno lidské tělo prozáří, ale zároveň jsou v jednotlivých typech tkání v závislosti na jejich biochemickém složení tlumeny dostatečně rozdílně, aby mohly poskytnout informace o jeho vnitřní stavbě. Opravdový boom však pro tuto metodu přineslo zavedení výpočetní techniky, která revolučně usnadnila rekonstrukci obrazu [10,11].

Spojením principu výpočetní tomografie (CT) a pozitronové emise byly položeny základy pozitronové emisní tomografie [12]. Pacientovi se do těla vpraví radiofarmakum obsahující pozitronový zářič – atom s beta-plus rozpadajícím se jádrem. Pozitron má velice krátkou dobu života, téměř okamžitě (řádově po absolvování vzdálenosti pouhých několikam) anihiluje se svou antičásticí elektronem. Produktem elektron-pozitronové anihilace jsou dva vysokoenergetické fotony emitované pod vzájemným



Obr. 1. Cyklotron IBA Cyclone 18/9, jenž je součástí vybavení PET centra MOÚ a ÚJV (aktuální foto).

úhlem 180°. Detekce a vyhodnocení simultánních zachycení těchto protisměrných fotonů prstencovým detektorem (scintilátor spojený s fotonásobičem) je základem akvizice obrazu pozitronové emisní tomografie.

Jádra sloužící jako pozitronové zářiče mají zpravidla krátkou až velmi krátkou dobu života. Mezi nejpoužívanější pozitronové zářiče patří jádra fluoru ^{18}F (poločas rozpadu 110 min), uhlíku ^{11}C (20 min), dusíku ^{13}N (10 min) a kyslíku ^{15}O (2 min). Atomy obsahující tato jádra jsou chemic-

kou cestou navázány na molekuly účastnící se běžných metabolických procesů v organismu – glukóza, voda, amoniak – nebo na látky schopné specifické vazby na některé z receptorů v tkáni. Tyto značené látky se souhrnně nazývají radiotracer. S vhodně zvolenými radiotracer lze pomocí PET monitorovat prakticky jakoukoli látku či biologickou dráhu v organismu – lze-li jejího hlavního protagonistu označit pozitronovým zářičem. Proto je odvětví výzkumu syntézy nových radiofarmak velmi zajímavou oblastí.

Pozitronové zářiče jsou převážně generovány prostřednictvím řízeného bombardování jejich prekurzorů pomocí částicových urychlovačů – cyklotronů. Krátký poločas rozpadu uvedených pozitronových zářičů limituje jejich využití na medicínská zařízení vybavená cyklotronovým centrem nacházejícím se přímo v objektu (výjimkou je fluor 18, jehož téměř dvouhodinový poločas rozpadu dovoluje transport vyrobeného radiofarmaka i na delší vzdálenosti). Ideální kombinací pro PET zařízení představuje 2-deoxy-2-fluoro-D-glukóza, zkráceně FDG. Díky fluoru na pozici 2 je molekula jednak schopna emise pozitronového záření, jednak je chráněna proti metabolismu glykolýzou (pro kterou je klíčový kyslík O₂). FDG je tedy ideálním prostředkem k monitorování příjmu glukózy v organizmu, zejména pak buněk s vysokou metabolickou aktivitou, jimiž jsou i buňky rakovinné. FDG je v současnosti s přehledem nejpoužívanějším PET radiofarmakem. Nevýhodou je určitá nespecifičnost jejího příjmu v organizmu (vysoké pozadí), nicméně ta je více než vyvážena její všestranností. V současnosti se pozornost PET radiochemiků zaměřuje na značení biologicky aktivních látek, které vykazují větší specifitu než FDG – substráty důležitých receptorů či mezistupně důležitých metabolických drah.

Radiofarmaka založená na značení fluorem ¹⁸F

FLT – 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidin, marker proliferace nádorů, zejména v kombinaci s FDG skenem vhodný ke zhodnocení účinnosti terapie u poměrně široké škály nádorů. Má vyšší specifitu než FDG. V současné době se objevují aplikace FLT PET i v oblasti hematologických poruch [13,14].

FMISO – 1H-1-(3-[¹⁸F]fluoro-2-hydroxypropyl)-2-nitroimidazol) neboli [¹⁸F] fluoromisonidazol – nitroimidazolový derivát. Za hypoxických podmínek je redukován a kovalentně se váže na velké molekuly v buňkách trpících nedostatkem kyslíku. Je tedy používán jako marker hypoxie [15–17]. Aplikace zejména v oblasti nádorů hlavy a krku [18].

F-DOPA – 3,4-dihydroxy-6-[¹⁸F]fluoro-L-fenylalanin – analog 3,4 dihydroxy-L-fenylalaninu, používán ke studiu metabo-

lizmu dopaminu v normálním či nemocném mozku. Důležitý pro neurologické aplikace – Parkinsonova choroba či poruchy mozkové činnosti.

FES – [¹⁸F]16- α -fluoroestradiol, substrát estrogenového receptoru (ER) umožňující vizualizovat buňky exprimující tento receptor (rakovina prsu) [19].

FCH/FECH – [¹⁸F]fluorocholelin, resp. fluoroethylcholin – používány k vizualizaci zvýšené aktivity cholin-kinázy, typické pro nádorové buňky [20].

FET – [¹⁸F]fluoroethylthiosin, marker aminokyselinového transportu, využívaný zejména u tumorů mozku, kde FDG imaging neposkytuje uspokojivé výsledky [21]. Fluor zde podobně jako u FDG zabírá místo uhlíku, což se odráží ve vysokých vnitrobuněčných koncentracích markeru [22].

Na⁺F⁻ – [¹⁸F]fluorid. Příjem a inkorporaci fluoridu do kostí je možno vizualizovat pomocí PET a takto identifikovat oblasti s abnormálně zvýšenou aktivitou (maligní léze apod.) [23,24].

Další prominentní skupinu tvoří radiofarmaka značená izotopem uhlíku ¹¹C. Pouze dvacet minut čítající poločas rozpadu jejich výzkum limituje na medicínská pracoviště vybavená cyklotronem přímo v objektu. Převážná většina těchto radiofarmak obsahuje značený uhlík v podobě metylové skupiny. Jejich využití je značné i mimo onkologii, např. v neurologii a kardiologii.

¹¹C-MET – [¹¹C]metionin – značený analog aminokyseliny metionin, marker proteosyntézy a aminokyselinového transportu. Využíván zejména pro PET skeny mozku (cerebrální tumory) v kombinaci s FLT nebo FDG [25–27].

¹¹C-HED – [¹¹C]hydroxyfedrin – analog norepinefrinu, marker nervové aktivity a integrity nervového systému. Hlavní využití v oblasti kardiologie.

¹¹C-raclopride – antagonist dopaminového D₂ receptoru, používán k vizualizaci aktivity dopaminových receptorů v těle [28,29]. Podobně jako ¹¹C-MET jeden z nejstarších PET radiotracerů založený na ¹¹C.

¹¹C-acetát – marker (zejména) oxidativního metabolismu. Používán k monitoringu aktivity myokardu, reportovány taktéž pro aplikace při vizualizaci nádorů ledvin, jater, prostaty nebo pankreatu [30–33].

¹¹C-palmitát – marker metabolismu mastných kyselin, využíván zejména pro aplikace v kardiologii, do jisté míry pak v neuroonkologii [34–36].

Nuklidy s ještě kratší dobou rozpadu, dusík 13 a kyslík 15, mohou být díky své povaze použity pouze pro označení nejjednodušších molekul od nich odvozených – tedy amoniaku, molekulárního kyslíku a vody. Krátký poločas rozpadu redukuje jejich použitelnost čistě pro centra s minimální časovou ztrátou na trase cyklotron-pacient. Používají se k dynamickému měření perfuze (¹³NH₃, H₂¹⁵O) [37,38], krevního toku (H₂¹⁵O) [39–41] a metabolického obratu (¹⁵O₂) [42,43].

Mezi dalšími pozitronovými zářiči figurují ionty přechodných kovů a těžkých jader. Rubidium ⁸²Rb s poločasem rozpadu 76 vteřin je používáno často pro perfuzní studie srdečního svalu. Tento nuklid lze nicméně produkovat nezávisle na cyklotronu v přenosném generátoru, jeho využití není vázáno na cyklotronová centra. Ionty některých (zejména přechodných) kovů (např. ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu) a jod ¹²⁴I jsou pak v současnosti stále více využívány pro značení protilátek potenciálně použitelných k detekci specifických typů nádorů [44–46]. Popsány byly také případy značení těchto protilátek pomocí fluoru 18.

Zařízením, které disponuje cyklotronem přímo „on-site“, se v tomto roce stal i Masarykův onkologický ústav. Obor pozitronové emisní tomografie (FDG PET) měl na MOÚ již několikaletou historii. Od roku 2003 se k vyšetření pacientů využívá PET kamera E.CAT Accel, firmy Siemens, v roce 2007 byl uveden do provozu hybridní systém PET/CT umožňující spojit vyšetření PET s vyšetřením výpočetní tomografií současně. Fluorodeoxyglukóza (FDG) byla do května 2008 vyráběna a dovážena ze zařízení Ústavu pro jaderný výzkum v Praze-Řeži. V průběhu posledních dvou let byl vybudován nový pavilon – PET centrum, kde dochází ke spolupráci MOÚ a ÚJV. Jeho součástí je cyklotron IBA Cyclone 18/9 a 8 polohových cel (+2 dispenzační stíněné boxy s laminárním prouděním) osazených celkem 5 syntézními moduly pro přípravu radiofarmak, obsluhovaných školeným personálem z ÚJV. Vyrobená dávka FDG je testována na splnění předepsaných kvalitativních

požadavků v laboratořích ÚJV a s certifikátem jakosti je předána farmaceutovi ústavní lékárny MOÚ k přípravě aplikace pro pacienta. Vlastní aplikace, vyšetření a popis skenu jsou následně provedeny na Oddělení nukleární medicíny MOÚ, které je také součástí PET centra.

V přípravě pak jsou společně výzkumné projekty ÚJV Řež a MOÚ zaměřené na výzkum dalších radiofarmak, jejich výrobu a PET studie s jejich využitím. S ohledem na současné vybavení bude primární pozornost věnována radiofarmakům značným uhlíkem 11 a fluorem 18. V první fázi se posuzují možnosti onkologické aplikace ^{18}F -FLT a $^{[11}\text{C}]$ -metioninu. V předběžném plánu je potom spolupráce s dalšími medicínskými institucemi, zahrnující i neurologicky a kardiologicky orientované PET skeny.

Existence cyklotronového PET centra v Brně je přínosem pro medicínská zařízení i jejich pacienty. Bez nutnosti transportu FDG na dlouhé vzdálenosti se celý systém stává flexibilnějším z hlediska časové organizace, stejně tak při absenci ztrát aktivity spojených s dobou nutnou pro transport dochází k redukci výrobních nákladů. V neposlední řadě je výzkum v oblasti PET radiofarmak jedním z oborů, ve kterých by se měla rozvíjet intenzivní spolupráce s americkou Mayo Clinic. Využití nových radiofarmak na MOÚ tak pozitivně přispěje ke zlepšení diagnostiky a léčby onkologických, kardiologických či neurologických problémů, jakož i zdravotní péče v Brně obecně.

Literatura

- Nishikawa J. The Application of Pet to the Basic and Clinical Research. *J Radiat Res* 1988; 29(1): 11.
- Moser E, Vankaick G. Pet – Clinical-Application. *Radiologie* 1992; 32(6): 261.
- Herzog H. PET instrumentation, modelling and clinical application. Proceedings of the Workshop on Ion and Slow Positron Beam Utilisation. 1999: 225–232.
- Bockisch A, Beyer T, Antoch G et al. Principles of PET/CT and clinical application. *Radiologie* 2004; 44(11): 1045.
- Becquerel J. Discovery of Radioactivity. *Nature* 1948; 161(4094): 609.
- Smith AM. On the Theory of Beta-Radioactivity. *Philosophical Magazine* 1952; 43(344): 915–933.
- Vallebona A. Nouvelle Methode Roentgenstratigraphique. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1948; 78(14): 341.
- Rossi F, Vallebona A, Capurro S et al. Topographical Human Anatomy in Radiograms and Stratigrams of Serial Sections. *Acta Anatomica* 1954; 22(4): 336–345.
- Vallebona A. 3 Dimensional Stratigraphic Examination – Axial Transverse Stratigraphy 1. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1955; 74(5): 769–776.
- Ambrose J, Hounsfield G. Computerized Transverse Axial Tomography. *Br J Radiol* 1973; 46(542): 148–149.
- Hounsfield GN. Computerized Transverse Axial Scanning (Tomography) 1. Description of System. *Br J Radiol* 1973; 46(552): 1016–1022.
- Hoffman EJ, Phelps ME. Positron Emission Tomography. *Medical Instrumentation* 1979; 13(3): 147–151.
- Agool A, Schot BW, Jager PL et al. ^{18}F -FLT PET in hematologic disorders: A novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med* 2006; 47(10): 1592–1598.
- Vellenga E, Agool A, Schot B et al. FLT-PET in haematological disorders: A novel technique to analyze the proliferative activity of the bone marrow compartment. *Blood* 2006; 108(11): 7399–7404.
- Rajendran JG, Peterson LE, Schwartz DL et al. (FMISO)-F-18 PET hypoxia imaging in head and neck cancer: Heterogeneity in hypoxia – Primary tumor vs lymph node metastases. *J Nucl Med* 2002; 43(5): 73p–74p.
- Thorwarth D, Alber M. Quantification of tumour hypoxia by $^{[18}\text{F}]$ -Fmiso PET and the correlation to treatment outcome. *Radiother Oncol* 2004; 73: S173.
- Spence AM, Muzi M, Mrugala MM et al. $^{[18}\text{F}]$ -fluoromisonidazole (FMISO) PET demonstrates reduced hypoxia in recurrent malignant gliomas that respond to bevacizumab and irinotecan. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(12): 3439s.
- Hicks RJ, Rischin D, Fisher R et al. Utility of FMISO PET in advanced head and neck cancer treated with chemoradiation incorporating a hypoxia-targeting chemotherapy agent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(12): 1384–1391.
- Mankoff DA, Link JM, Stekhova S et al. Estrogen receptor (ER) imaging in breast cancer using $^{[18}\text{F}]$ -fluoroestradiol (FES) PET: Predicting the response of advanced disease to endocrine drug therapy by measuring regional target expression. *Clin Cancer Res* 2003; 9(16): 6239s.
- Degrado TR, Baldwin SW, Orr MD et al. Preliminary metabolic studies with $^{(18}\text{F})}$ fluorocholine (FCH), a novel oncologic probe for PET. *J Nucl Med* 2001; 42(5): 149p.
- Heute DR, Putzer D, Uprimny C et al. Comparison of PET and FDG-PET in primary malignant brain tumours (WHO grade II to IV). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: S285.
- Wester HJ, Dittmar C, Herz M et al. Synthesis and biological evaluation of O-(2-[^{18}F]fluoro-ethyl)-(L)-tyrosine (FET): A potential PET tracer for amino acid transport. *J Nucl Med* 1997; 38(5): 756.
- Hoh CK, Hawkins RA, Dahlbom M et al. Whole-Body Skeletal Imaging with $^{[18}\text{F}]$ Fluoride-Ion and Pet. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(1): 34–41.
- Schiepers C, Wu HM, Nuyts J et al. F-18 fluoride PET: Is non-invasive quantitation feasible with factor analysis? *J Nucl Med* 1997; 38(5): 343.
- Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y et al. C-11-methionine (MET) and F-18-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(11): 2009–2017.
- Roelcke U, Radu EW, Vonammon K et al. Alteration of Blood-Brain-Barrier in Human Brain-Tumors – Comparison of $^{[18}\text{F}]$ Fluorodeoxyglucose, $^{[11}\text{C}]$ Methionine and Rb-82 Using Pet. *J Neurol Sci* 1995; 132(1): 20–27.
- Nakada K. The role of methionine PET in oncology. *Pet and Molecular Imaging: State of the Art and Future Perspectives* 2004; 1264: 88–94.
- Ehrin E, Farde L, Depaulis T et al. Preparation of C-11-Labeled Raclopride, a New Potent Dopamine Receptor Antagonist – Preliminary Pet Studies of Cerebral Dopamine-Receptors in the Monkey. *Int J Appl Radiat Isot* 1985; 36(4): 269.
- Volonte MA, Moresco RM, Gobbo C et al. A PET study with $^{[11}\text{C}]}$ raclopride in Parkinson's disease: preliminary results on the effect of amantadine on the dopaminergic system. *Neurol Sci* 2001; 22(1): 107–108.
- Morris MJ, Scher HI. C-11-acetate PET imaging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(2): 181–184.
- Oyama N, Akino H, Kanamaru H et al. C-11-acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2002; 43(2): 181–186.
- Oyama N, Tsuchiyama K, Kusukawa N et al. C-11-acetate pet imaging in renal tumor. *J Urology* 2008; 179(4): 376.
- Tsuchida T, Takeuchi H, Okazawa H et al. Grading of brain glioma with 1-C-11-acetate PET: comparison with F-18-FDG PET. *Nucl Med Biology* 2008; 35(2): 171–176.
- Rosamond TL, Abendschein D, Bergmann SR et al. The Metabolic-Fate of Labeled Palmitate in Ischemic Myocardium – Implications for Positron Emission Tomography (Pet). *Circulation* 1985; 72(4): 468.
- Schelbert HR, Henze E, Keen R et al. Regional Fatty-Acid Metabolism in Acute Myocardial Ischemia Demonstrated Non-Invasively by C-11 Palmitate (Cpa) and Positron Tomography (Pet). *Circulation* 1982; 66(4): 126.
- Virtanen KA, Iozzo P, Han C et al. Fatty acid uptake in various brain regions measured with $^{[11}\text{C}]}$ -palmitate, $^{[18}\text{F}]$ FTHA and PET. *Diabetologia* 2005; 48: A89.
- Kivelitz DE, Wilke NM, Bis KG et al. Quantitative MR first-pass versus N13-ammonia PET perfusion imaging in coronary artery disease. *Radiology* 1997; 205: 481.
- Siegrist PT, Husmann L, Knabenhans M et al. N-13-ammonia myocardial perfusion imaging with a PET/CT scanner: impact on clinical decision making and cost-effectiveness. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(5): 889–895.
- Alpert NM, Rabito C, Berdichevsky D et al. Mapping of Local Renal Blood-Flow with Pet and O-15 Water. *J Nucl Med* 1993; 34(5): P51.
- Hichwa RD, Watkins GL, Ponto LLB. Clinical Blood-Flow Measurements with O-15 Water and Positron Emission Tomography (Pet). *Abstr Pap Am Chem Soc* 1993; 206: 132–NUCL.
- Lodge MA, Carson RE, Carrasquillo JA et al. Parametric images of blood flow in oncology PET studies using $^{[O-15]}$ water. *J Nucl Med* 2000; 41(11): 1784–1792.
- Li Z, Yipintsoi T, Caldwell JH et al. Single breath inhalation of $^{[O-15]}$ oxygen for estimating regional oxygen consumption in human hearts via PET. *J Nucl Med* 1996; 37(5): 645.
- Mintun MA, Raichle ME, Martin WRW et al. Oxygen Utilization Measured by O-15 Radiotracers and Pet. *J Nucl Med* 1983; 24(5): P63.
- Bree R, Borjesson PK, Jauw YWS et al. Immuno-PET with zirconium-89-labeled chimeric monoclonal antibody U36 in the detection of lymph node metastases in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2007; 82: S36.
- Grunberg J, Novak-Hofer I, Honer M et al. In vivo evaluation of Lu-177- and Cu-67/64-labelled recombinant fragments of antibody chCE7 for radioimmunotherapy and PET imaging of L1-CAM-positive tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11(14): 5112–5120.
- Shively JE, Bading J, Colcher D et al. Pet imaging with Cu-64 labeled humanized anti-CEA antibody. *Tumour Biol* 2007; 28: 72.

Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie nádorů ORL oblasti

Use of PET/CT Examination in Head and Neck Cancer Radiotherapy Planning

Kolářová I.¹, Vaňásek J.¹, Odrážka K.¹, Petruželka L.², Doležel M.¹, Nechvíl J.¹

¹ Oddělení radiační a klinické onkologie, Multiscan, s.r.o., Pardubice

² Onkologická klinika 1. LF UK Praha

Souhrn

Východiska: Použití konformních ozařovacích technik a IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy, radioterapie s modulovanou intenzitou svazku) dovolují zvýšení dávky v cílovém objemu a šetří okolní zdravé tkáně. Ve srovnání s konvenčními postupy však vyžadují přesnější konturování cílových objemů, k čemuž je potřeba využít všechny vhodné diagnostické metody. Základní zobrazovací metodou zůstává CT vyšetření, které dovoluje výpočet dávky záření. Nové možnosti přináší pozitronová emisní tomografie (PET), která doplňuje morfologické zobrazení o funkční pohled. Cílem naší studie je zhodnotit přínos použití fúze PET/CT u nemocných ozařovaných na pracovišti pro tumory hlavy a krku. **Soubor pacientů a metody:** Hodnotili jsme soubor 40 pacientů s karcinomy v oblasti hlavy a krku léčených radikální radioterapií. Jedná se o 30 mužů a 10 žen, průměrný věk 56, rozmezí 34–81 let. U 10 pacientů se jednalo o pooperační radioterapii, u 30 pacientů o primární radioterapii. Ozařovali jsme X paprsky 6MeV technikou IMRT metodou integrovaného boostu. **Výsledky:** Z celkového počtu 40 pacientů byl u 20 nález na diagnostickém CT a plánovacím PET/CT shodný. V šesti případech (15 %) jsme našli pomocí PET/CT větší rozsah postižení lymfatických uzlin, naopak menší rozsah uzlinového postižení jsme detekovali ve třech případech (7,5 %). V oblasti primárního ložiska došlo ke změně klasifikace u dvou pacientů (5 %), v obou případech ke zvětšení objemu. Ve dvou případech s pozitivním histopatologickým nálezem resekcí okrajů byl PET/CT negativní. V našem souboru v 11 případech (27,5 %) PET/CT vyšetření změnilo cílový objem a ve třech případech terapeutický záměr. **Závěr:** Testovali jsme použití PET/CT vyšetření pro plánování radioterapie. Metodu jsme zavedli jako standardní postup plánování terapie tumorů hlavy a krku.

Klíčová slova

pozitronová emisní tomografie – radioterapie – plánování počítačové – hlava a krk – nádory – IMRT

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

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

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

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



MUDr. Iveta Kolářová
Komplexní onkologické centrum
Pardubice
Pardubická krajská nemocnice, a.s.
Radiologické centrum Multiscan, s.r.o.
Kyjevská 44
532 03 Pardubice
e-mail: kolarova@multiscan.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 10. 2008

Přijato/Accepted: 26. 10. 2008

Summary

Backgrounds: Using conformal techniques and IMRT in radiotherapy allows dose increase in the target volume and sparing of healthy tissues. In comparison with conventional techniques it requires more accuracy in the target volume delineation. It is important to use all relevant diagnostic methods to reduce the risk of relapse. The basic method is CT examination which allows the dose distribution to be calculated. New imaging dimensions are associated with PET (positron emission tomography), which supplements the morphological image (CT or MRI) with a functional view. The aim of this study was to evaluate the benefit of PET/CT fusion in radiotherapy planning for head and neck cancer. **Patients and Methods:** 40 head and neck cancer patients treated by definitive radiotherapy were evaluated. The patient group consisted of 30 men and 10 women, with a median age of 56 years (range 34–81 years). Postoperative radiotherapy was used in 10 cases and 30 patients were irradiated without prior surgery. IMRT technique with simultaneous integrated boost was used with 6 MV photons. **Results:** Comparing diagnostic CT with planning PET/CT, there was no difference in tumour extent in 20 out of 40 patients. In 6 cases (15%) the nodal involvement was more extensive according to PET/CT while in 3 cases (7.5%) the nodal involvement was detected to be less extensive. In 2 patients (5%) the primary tumour was reclassified, in both cases towards tumour enlargement. Two patients with positive histopathological margin were PET/CT negative. PET/CT imaging resulted in a change in the target volume in 11 (27.5%) patients and the treatment strategy was changed in 3 cases. **Conclusion:** We tested use of the PET/CT examination in radiotherapy treatment planning of the head and neck carcinoma and it was introduced as a standard clinical practice at our department.

Key words

positron-emission tomography – computer-assisted radiotherapy planning – head and neck neoplasms – IMRT

Úvod

Zavedení technik konformní radioterapie a radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT) dovoluje ve srovnání s konvenčním ozařováním efektivně šetřit zdravé tkáně, především oblast příušních žláz, míchy, mandibuly, chiazmatu a mozku. Výsledkem je snížení nežádoucích účinků, především xerostomie, a tím zlepšení kvality života [1–4].

Možnost zvýšit dávku na oblast nádorového postižení pak umožňuje současné zlepšení lokální a regionální kontroly a prodloužení přežití [5–7].

Zvýšení dávky, resp. snížení počtu komplikací, je umožněno díky lepší shodě tvaru cílového a ozařeného objemu, což ve většině případů výrazně snižuje objem ozařených zdravých tkání. Tato skutečnost však vyžaduje, ve srovnání s konvenčními technikami, zvýšenou přesnost zaměření cílového objemu. Ke snížení rizika recidivy tumoru je proto potřebné využívat všechny vhodné diagnostické postupy.

Základní zobrazovací technikou pro plánování radioterapie zůstává počítačová tomografie (CT), která jediná dovoluje výpočet rozložení dávky ionizujícího záření v těle pacienta. Další metodou využívající morfologického zobrazení je magnetická rezonance (MR). Nové možnosti přináší pozitronová emisní tomografie (PET). Ta doplňuje morfologický obraz o funkční pohled zobrazením oblastí se zvýšenou metabolickou aktivitou, resp. se zvýšenou akumulací radiofarmaka.

PET je diagnostická zobrazovací technika založená na použití biologicky aktivních sloučenin značených krátkodobými radionuklidy emitujícími pozitrony jako ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O a ^{18}F . Za určitou dobu se radionuklid akumuluje v oblasti těla, pro kterou má molekula biologicky aktivní sloučeniny požadovanou afinitu. Je to např. glukóza značená ^{11}C (poločas 20 min) nebo nejčastěji analog glukózy značený ^{18}F , tj. 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza (18FDG) s poločasem 1,8 hod.

V současnosti je 18FDG PET využívána především u nemalobuněčných tumorů plic, maligních lymfomů, melanomů, tumorů hlavy a krku, gynekologických karcinomů a kolorektálního karcinomu [8,9]. Další možností využití je karcinom prsu, kde lze monitorovat odpověď na terapii a provádět restaging, případně ještě karcinom štítné žlázy, který neakumuluje ^{131}I . Senzitivita a specifita PET vyšetření v onkologii je velmi vysoká a udává se 84–87 % (vyšetření 18 402 nemocných) a specifita 88–93 % (vyšetření 14 264 nemocných) [10].

U tumorů hlavy a krku se uvádí senzitivita 90 % a specifita 94 %, což je ve srovnání s možnostmi CT, kde je senzitivita 82 % a specifita 85 %, podstatně více. U magnetické rezonance jsou udávány hodnoty senzitivity 80 % a specifity 79 % [11].

Nové možnosti zlepšení diagnostiky díky PET a získání dokonalejších podkladů pro plánování léčby zářením vedly k je-

jímu zavedení do plánování radioterapie. Odhaduje se, že v důsledku využití PET vyšetření v plánovacím procesu je změněno 30–40 % ozařovacích plánů [12].

V současné době prochází velkým rozvojem hybridní PET/CT systémy, které umožňují tzv. hardwarovou fúzi PET a CT obrazu při zajištění adekvátní geometrické přesnosti a podmínek snímání. O problematice přesnosti a přínosu PET/CT se diskutuje v odborné literatuře, která nabízí širokou paletu výsledků a názorů [12].

Na našem pracovišti jsme se zaměřili na využití PET/CT fúze především při plánování radioterapie tumorů hlavy a krku. Z literárních údajů vyplývá, že při plánování s pomocí této techniky se obvykle významně mění cílový objem. Dalším ziskem je to, že do PET pozitivních oblastí lze aplikovat denní dávku zvýšenou o 10–20 % [13].

Pro využití fúze PET/CT při plánování radioterapie je třeba splnit řadu technických podmínek a provést zajištění kvality získání dat, jejich přenosu a dalšího zpracování. Základní požadavky na využití údajů z PET/CT přístroje pro plánování radioterapie jsou kompatibilita dat, verifikace shody parametrů v diagnostickém a plánovacím systému, respektive odstranění neshod mezi systémy (diagnostickým a plánovacím) [14].

Cílem našeho sdělení je zhodnotit přínos použití fúze PET/CT na souboru nemocných ozařovaných na našem pracovišti pro tumory hlavy a krku.

Soubor nemocných a metodika

Hodnotili jsme soubor 40 nemocných léčených v období od 7/2006 do 3/2008. Jedná se o soubor 30 mužů a 10 žen, průměrný věk 56, rozmezí 34–81 let. Histologicky ve 37 případech jde o dlaždicobuněčný karcinom, jeden pacient měl histologický nálezn adenoidně cystického karcinomu, u jednoho pacienta šlo o lymfoepiteliom, u jednoho pacienta byl zjištěn kulatobuněčný karcinom. U 10 pacientů se jednalo o pooperační radioterapii, u 30 pacientů o primární kurativní radioterapii. Rozdělení souboru podle lokalizací je uvedeno v tab. 1.

Přístrojové vybavení

Při radioterapii a jejím plánování s použitím fúze PET/CT užíváme TPS Eclipse Varian s modulem pro inverzní plánování Helios, CT simulátor GE HiSpeed NX/Plus, PET/CT scanner Siemens Biograph duo LSO umístěný v PET centru Nemocnice Na Homolce Praha.

Zajištění shodné polohy pacienta při zaměření i ozáření

Odlišný tvar desky stolu diagnostického přístroje a ozařovače vyžaduje použití vyrovnávací desky, která je zhotovena z vhodného rentgen nekontrastního materiálu. Vzhledem k tomu, že PET/CT vyšetření slouží přímo pro plánování radioterapie, je třeba použít všechny fixační pomůcky, které bude mít pacient i při vlastním ozařování. Proto se jejich primární výběr provádí již s ohledem na omezené rozměry PET/CT gantry (obr. 1).

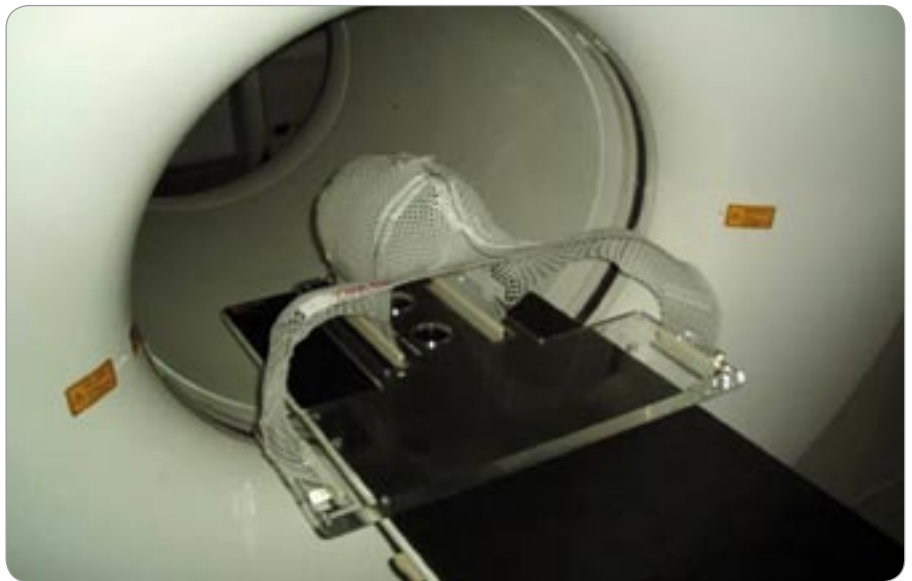
Laserový poziční systém

Laserový poziční systém je nezbytný pro stanovení referenčního bodu s koordinátami [0,0,0] („nulový bod“), od něž je vypočtena vzdálenost izocentra. Lze využít vnitřní laserový systém přístroje za podmínky přítomnosti laserů ve všech třech rovinách a jejich kalibrace provedené tak, aby izocentrum laserů odpovídalo izocentru CT gantry.

V našem případě nemá izocentrum gantry CT/PET přístroje koordináty 0,0,0 v osách x,y,z, a proto je třeba před simulací pro nastavení pacienta do referenčního (nulového) bodu provést korekci posunem o rozdílovou hodnotu.

Tab. 1. Rozdělení nemocných podle lokalizace postižení.

Lokalizace	Počet nemocných
tumor laryngu a hypofaryngu	9
tumor orofaryngu	16
tumor maxilárního sinu a ethmoidů	4
tumor epifaryngu	6
karcinom parotis	3
metastázy do krčních uzlin – neznámé primární ložisko	2
celkem	40



Obr. 1. Fixační pomůcky používané při snímkování pomocí PET/CT a následně při ozařování.

Ověření přesnosti laserového pozičního systému na fantómu je nezbytnou podmínkou pro využití údajů z PET/CT pro plánování.

Simulace a přenos dat

Při plánování radioterapie používáme standardní postup obvyklý při virtuální simulaci. Zakreslení polohy referenčního nulového bodu na pacienta, resp. na fixační pomůcky, provádíme laserovým pozičním systémem virtuálního simulátoru. Toto zakreslení se využívá při PET/CT vyšetření a je na ně zaměřen laserový poziční systém přístroje. Pro diagnostické účely je u PET/CT používán původní software výrobce, který provádí automatickou fúzi.

Vstupní data pro výpočet obrazu přejímáme z PET/CT skeneru. Na fúzovaných skenech jsou v plánovacím systému za-

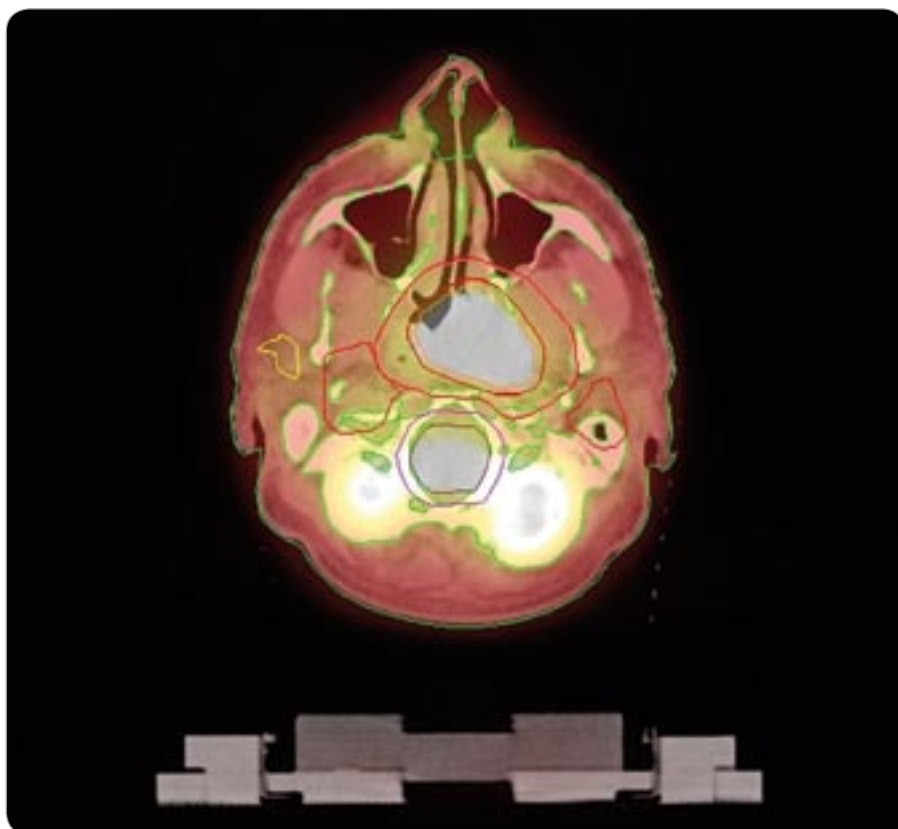
kresleny cílové objemy, rizikové orgány (obr. 2) a nakonec vypracován ozařovací plán (obr. 3).

Přenos polohy izocentra z plánu na nemocného (vzdálenosti od tzv. „nulového bodu“) probíhá na CT simulátoru pomocí laserového pozičního systému. Ze snímků provedených na virtuálním simulátoru ověřujeme přesnost polohy izocentra. K další kontrole správnosti zaměření dochází při vlastním ozáření pomocí portálového zobrazovacího systému, resp. IGRT (Image Guided Radiotherapy).

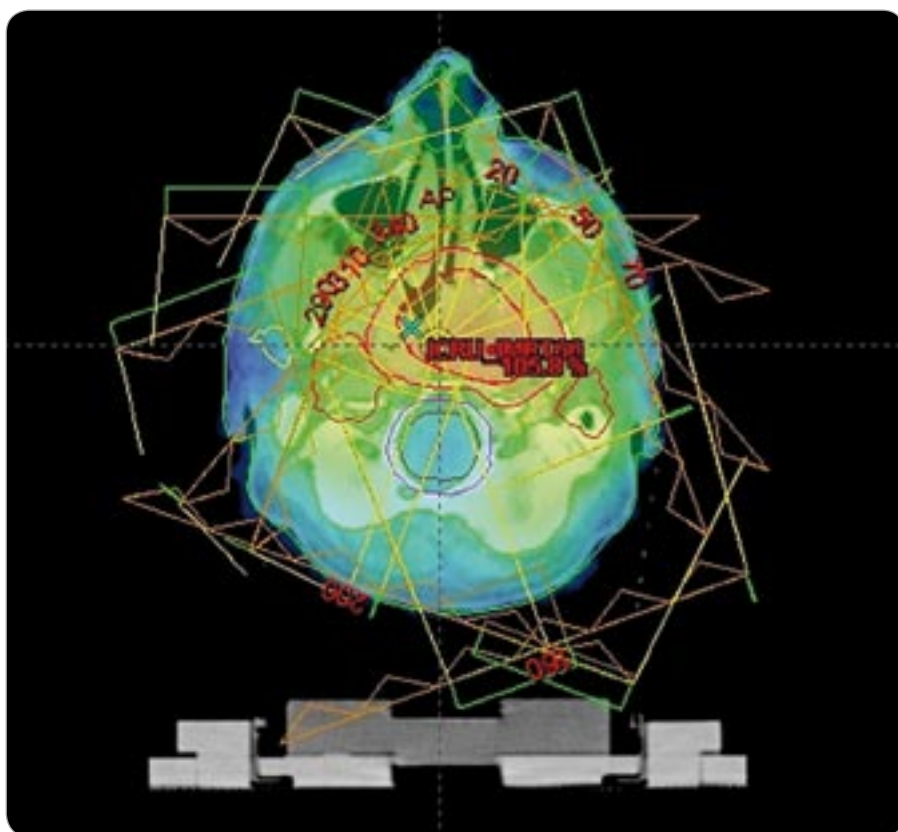
Výsledky

V hodnoceném souboru jsme zjistili změny vyplývající z doplnění konvenčního stagingu o PET/CT vyšetření.

Změna terapeutického záměru: třikrát byly nově zjištěny vzdálené metastázy, což vedlo ke změně léčebného záměru.



Obr. 2. Zakreslení cílových objemů a kritických orgánů v PET/CT snímku.



Obr. 3. Výsledný izodozový plán techniky IMRT ve stejném řezu.

Změna cílového objemu: provedení PET/CT v rámci plánování radioterapie mělo v 11 případech (27,5%) vliv na určení rozsahu postižení T a N, a tím současně i na cílový objem. V šesti případech (15%) jsme našli pomocí PET/CT větší rozsah postižení lymfatických uzlin, naopak menší rozsah uzlinového postižení jsme detekovali ve třech případech (7,5%). V oblasti primárního ložiska došlo ke změně klasifikace u dvou pacientů (5%), v obou případech ke zvětšení tumoru. Podrobný popis změn je uveden v tab. 2.

Ve čtyřech případech diagnostikem popsaný pozitivní PET nález neměl korelaci s ostatními vyšetřeními, tj. nepodařilo se jej verifikovat dalšími zobrazovacími metodami ani klinickým vyšetřením, včetně odběru biopsie. U dvou nemocných, kde byly v histopatologickém nálezu popsány pozitivní okraje, byl PET/CT nález negativní. U 20 (50%) pacientů byla zjištěna shoda s konvenčním stagingem i při PET/CT vyšetření.

Diskuze

V našem souboru 40 nemocných jsme zjistili změnu léčebného plánu v důsledku použití PET/CT vyšetření v 14 případech (35%). Nejzávažnější byly tři případy, kdy byly nově objeveny vzdálené metastázy, což vedlo ke změně léčebného záměru z radikální terapie na paliativní. V jednom případě došlo ke změně klasifikace uzlinového postižení z N2c na N1. Naopak přítomnost postižení uzlin jsme našli ve třech případech, kdy původní klasifikace byla N0. Větší rozsah uzlinového postižení jsme detekovali ve třech případech. V oblasti primárního tumoru došlo ke změně klasifikace u dvou pacientů, v obou případech ke zvětšení rozsahu. Ve dvou případech byly zvětšené lymfatické uzliny hodnoceny na PET/CT jako negativní, to znamená jako reaktivní lymfadenopatie bez nádorového postižení.

Výsledky studií zaměřených na využití PET/CT při plánování radioterapie tumorů hlavy a krku jsou podobné výsledkům z naší práce. Koshy at al publikovali údaje, z nichž vyplývá změna stadia podle TNM klasifikace v oblasti T a N v 36% a 14%, u cílových objemů pak změnu ve 14% a 11% případů. Závěrem práce je sdělení, že PET/CT fúze může mít

Tab. 2. Změna cílového objemu v oblasti uzlinového postižení a primárního tumoru v důsledku PET/CT nálezu.

Změna cílového objemu	Počet nemocných
N0 → N1	3
N1 → N2	2
N2b → N2c	1
N1 → N0	2
N2c → N1	1
T1 → T2	1
T3 → T4	1

signifikantní vliv na staging tumoru a stanovení cílového objemu i dávky pro radioterapii [15].

Role PET a PET/CT při určení léčebného záměru u časných i pokročilých tumorů hlavy a krku byla studována na souboru 36 nemocných a publikována autory z Johns Hopkins University, Baltimore [16]. Léčebný plán se nezměnil u 25 nemocných (69%), změna byla u 11 nemocných (31%). Z těchto 11 bylo u 6 zjištěno vyšší stadium tumoru. U počínajících tumorů ke změně došlo u 4 nemocných z 8, zatímco u pokročilých u 7 z 28. Mezi 18 operovanými pacienty PET/CT určilo rozsah primárního tumoru správně u všech 18, kdežto u lymfatického postižení bylo histopatologicky ověřené shodné stadium jen u 9 z 16.

Heron at al publikovali soubor 21 nemocných s tumory hlavy a krku vyšetřených pomocí hybridního PET/CT přístroje. Hodnotili velikosti cílových objemů stanovené pomocí PET v oblasti primárního tumoru (GTVp), lymfatických uzlin, abnormal nodal region (ABNp) a stejné objemy zakreslené pomocí CT – GTVc a ABNc. Statistická analýza ukázala, že průměrný poměr mezi GTVc/GTVp byl 3,1 (rozmezí 0,3–23,6), zatímco pro ABNc/ABNp byl 0,7 (rozmezí 0–4). Objemy primárních tumorů tedy byly signifikantně větší na CT než na PET ($p = 0,002$). Zmenšení objemu uzlinové oblasti v důsledku provedení PET vyšetření však nebylo signifikantní ($p = 0,5$). Autoři uzavírají, že hybridní PET/CT vyšetření přináší přesnější odlišení nepostižených oblastí od nádorem postižených. Významnou skutečností je, že v oblasti cílového objemu stanoveného pomocí CT (GTVc) není často zahrnut celý tumor

prokazatelný pomocí PET (GTVp). Použití PET/CT tedy může zlepšit terapeutický efekt léčby tumorů hlavy a krku technikou IMRT [17].

Jak vyplývá z našich výsledků i literárních údajů, použití fúze PET/CT přináší při stanovení cílového objemu pro plánování radioterapie oproti konvenčnímu CT vyšetření řadu výhod. CT na rozdíl od morfologického i funkčního zobrazení pomocí PET/CT většinou nedává přesnou informaci o rozsahu nádorového postižení.

Přesto je třeba si uvědomit, že PET/CT vyšetření není bez rizika špatné interpretace vedoucí k nesprávnému určení cílového objemu. Při vyšetření je nezbytné dodržet určité zásady. Pacient musí být vyšetřen nalačno, abychom předešli falešně negativním výsledkům. Problémy vznikají u diabetiků při vyšších hodnotách glykemie. Pacient musí při vyšetření dobře spolupracovat, protože vyšetření je značně časově náročné. Nezbytně nutná je interpretace nálezu kvalifikovaným diagnostikem, který jediný může odlišit fyziologické variace akumulace glukózy. Zvýšené vychytávání radionuklidu je časté v oblasti slinných žláz, svalů, tuku a lymfatické tkáně [18].

Standardní cílové objemy jsou stále základem plánování radioterapie, protože ani tak senzitivní vyšetření, jakým je PET/CT, nemůže odhalit mikroskopické nádorové postižení. Proto je málo pravděpodobné, že by toto vyšetření dovolilo změnit plánovací cílový objem (PTV) ozářované profylakticky. Přínosem je možnost jeho využití pro přesnější zacílení boostu. Další možností je využití IMRT pro diferencované rozložení dávky v závislosti na rozsahu nádorového postižení [13].

Perspektivně může PET přinést důležité informace o radiobiologických vlastnostech tumoru, jako je přítomnost a lokalizace hypoxických oblastí nebo oblasti se zvýšenou proliferací. Jsou pro tento účel testovány nové biologicky aktivní látky [19,20].

Závěr

Testovali jsme použití PET/CT vyšetření jako metody pro simulaci a využití získaných dat jako základu výpočtu rozložení dávky. Vytvořili jsme postup pro zajištění shodné polohy pacienta při zaměření i ozáření, verifikovali jsme možnost použití laserového pozičního systému, možnosti přenosu dat do plánovacího systému a jejich dalšího zpracování při fúzi obrazu. Postup plánování radioterapie s využitím dat z PET/CT skeneru se ukázal být technicky zvládnutelný, stejně jako následné zaměření izocentra pomocí CT simulátoru.

V řadě případů PET/CT vyšetření zásadním způsobem mění terapeutický záměr nebo cílový objem. Klinický přínos tohoto postupu spočívá v tom, že detekuje postižené oblasti, které nebyly identifikovány pomocí CT, což lze využít pro přesnější zacílení boostu. Tím se zvyšuje pravděpodobnost snížení počtu lokálních recidiv.

Děkujeme pracovišti PET centra Nemocnice Na Homolce, především panu doc. MUDr. O. Bělohlávkovi, CSc., za spolupráci.

Literatura

1. Eisbruch A. Clinical aspects of IMRT for head and neck cancer. *Med Dosim* 2002; 27: 99–104.
2. Chao KS, Deasy JO, Markman J et al. A prospective of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity – modulated or three dimensional radiation therapy: Initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 907–916.
3. Lin A, Kim HM, Terrell JE et al. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: A prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 61–70.
4. Odrzaka K, Petera J, Zouhar M et al. Clinical results of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for tumors of the head and neck region. *Neoplasma* 2005; 52: 85–94.
5. Lee N, Puri DR, Blanco AI et al. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: An update. *Head Neck* 2005; 29(4): 387–400.
6. Xia P, Fu KK, Wong GW et al. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 329–337.

7. Lee N, Xia P, Quivey JM et al. Intensity modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 12–22.

8. Horová H, Hynková L, Košťáková Š et al. Využití pozitronové emisní tomografie v radioterapii. *Klin Onkol* 2004; 17(6): 201–202.

9. Dolezelová H, Slampa P. The impact of positron emission tomography in the radiotherapy treatment planning. *Neoplasma* 2007; 54(2): 95–100.

10. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42: 15–93S.

11. Adams S, Baum R, Stuckensen T et al. Prospective comparison of 18-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1255–1260.

12. Bujenovic S. The role of positron emission tomography in radiation treatment planning. *Semin Nucl Med* 2004; 34: 293–299.

13. Solberg T, Agazaryan N, Goss B et al. A feasibility study of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography targeting and simultaneous integrated boost for intensity-modulated radiosurgery and radiotherapy. *J Neurosurg* 2004; Suppl 3:381–389.

14. Vaňásek J, Kolářová I, Kudelka K et al. Využití PET/CT vyšetření při plánování radioterapie – technické poznámky. *Radiační onkologie* 2006; 6: 27–29.

15. Koshy M, Paulino AC, Howell R et al. F-18 FDG PET-CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27(6): 494–502.

16. Ha PK, Hdeib A, Goldenberg D et al. The role of positron emission tomography and computed tomography fusion in the management of early-stage and advanced-stage

primary head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 12–16.

17. Heron D, Andrade R, Flickinger J et al. Hybrid PET-CT simulation for radiation treatment planning in head and neck cancers: a brief technical report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1419–1424.

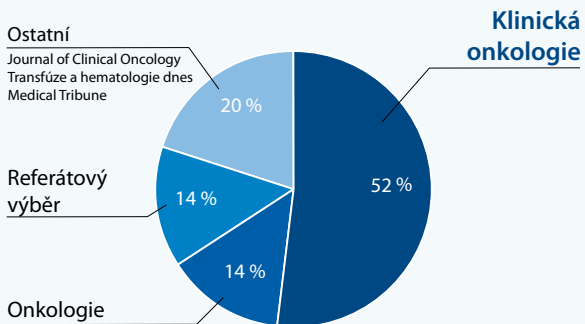
18. Nakamoto Y, Tatsumi M, Hammoud D et al. Normal FDG distribution patterns in the head and neck: PET/CT evaluation. *Radiology* 2005; 234: 879–885.

19. Lehtiö K, Eskola O, Viljanen T et al. Imaging perfusion and hypoxia with PET to predict radiotherapy response in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 971–982.

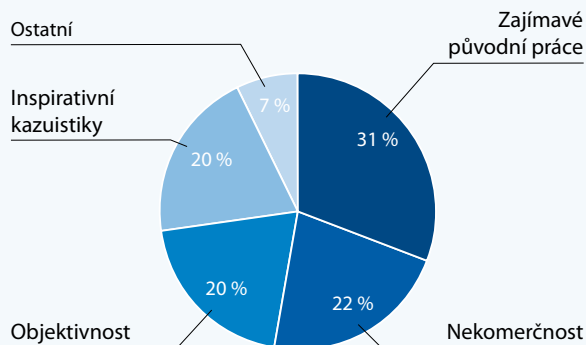
20. Eschmann SM, Paulsen F, Bedesheim C et al. Hypoxia-imaging with (18)F-Misonidazole and PET: changes of kinetics during radiotherapy of head-and-neck cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83(3): 406–410.

Ptali jsme se na Brněnských onkologických dnech

Který z českých odborných onkologických časopisů považujete za nejpřínosnějších pro svou práci?



Z jakých důvodů si ceníte časopisu Klinická onkologie?



Tyto výsledky byly získány na základě dotazníkové akce, která proběhla v rámci Brněnských onkologických dnů konaných 16. – 18. 4. 2009.

Dlhodobé výsledky chirurgickej liečby pľúcnych metastáz u pacientov s germinatívnymi nádormi testis

Long-term Results of Surgical Treatment of Pulmonary Metastases in Germ Cell Testicular Cancer Patients

Schnorrer M.¹, Ondruš D.², Vichova B.¹, Oravský M.¹

¹ III. chirurgická klinika LF UK, FNŠP Milosrdní bratia, Bratislava

² I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

Súhrn

Východiská: Pľúcna metastazektómia bola dlhodobo diskutovaným liečebným postupom. Testikulárne nádory patria do skupiny nádorov primárne liečených chemoterapiou, pre vysokú účinnosť chemoterapie. Chirurgická liečba je až sekundárna na odstránenie reziduálnych pľúcnych ložísk. Podľa histologického výsledku sa stanovuje ďalší postup. Cieľom práce bolo retrospektívne vyhodnotiť 20-ročné skúsenosti s chirurgickou liečbou pľúcnych metastáz germinatívnych nádorov testis. **Pacienti a metódy:** V rokoch 1988–2008 bolo operovaných 63 pacientov pre pľúcne metastázy germinatívnych nádorov testis. Všetci pacienti boli indikovaní na operáciu – pľúcnu metastazektómiu po absolvovaní chemoterapie. Dlhodobé prežívanie pacientov sa hodnotilo metódou podľa Kaplana-Meiera. **Výsledky:** Celkovo sa vykonalo 57 torakotómií a 27 sternotómií. Deväť pacientov mali opakovanú torakotómiu pre recidivujúce metastázy. V resekcčných výkonoch prevládali malé atypické resekcie pľúc – 84% pacientov. Pooperačná mortalita bola 1,2%. Na základe histologického výsledku metastázy bol stanovený ďalší postup. Pri náleze vitálneho nádorového tkaniva (16% pacientov) dostávali pacienti ďalšiu chemoterapiu, ostatní boli prísne sledovaní. V dlhodobom prežívaní, kde priemerná doba sledovania bola 8,9 roka, dosiahlo remisiu takmer 60% pacientov. **Záver:** Na základe vlastných dlhodobých výsledkov považujú autori chirurgickú liečbu pľúcnych metastáz germinatívnych nádorov testis za plne indikovanú.

Kľúčové slová

testis – nádory – pľúca – nádory, hrudní chirurgia – postchemoterapeutická chirurgia

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

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

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

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



doc. MUDr. Milan Schnorrer, CSc.

III. chirurgická klinika LF UK

FNŠP Milosrdní bratia

námestie SNP 10

814 65 Bratislava

e-mail: mschnorrer@milosrdni.sk

Obdrženo/Submitted: 27. 10. 2008

Přijato/Accepted: 1. 4. 2009

Summary

Backgrounds: Lung metastasectomy as a treatment option in pulmonary metastases has been discussed for a long time. Testicular cancer belongs to a group of tumours primarily treated with chemotherapy because of the high efficacy of anticancer chemotherapy. Surgical treatment plays only a secondary role in the removal of residual pulmonary metastases. Decision-making in the treatment of pulmonary metastases requires histological investigation. The aim of this prospective clinical study is to evaluate 20 years of experience with the surgical treatment of pulmonary metastases in germ-cell testicular cancer. **Patients and methods:** In the period 1988–2008, 63 patients were surgically treated for residual pulmonary metastases of testicular germ-cell tumours. All of the patients were indicated for surgery – pulmonary metastasectomy after the anticancer chemotherapy had been carried out. The survival rate of patients was evaluated according to the Kaplan-Meier method. **Results:** In total, 57 thoracotomies and 27 sternotomies were performed. 9 patients underwent repeated thoracotomy due to recurrent metastases. In the case of primary resection of pulmonary metastases, minor procedures dominated – atypical partial resections were performed in 84% of all patients. Postoperative mortality was 1.2%. The histological result of metastasis determined a further procedure. Patients in whom vital tumorous tissue was detected (16% of patients) were subsequently treated by second-line chemotherapy, while the rest of the patients were strictly followed-up. In long-term survival, where the mean duration of follow-up was 8.9 years, an almost 60% remission rate was achieved. **Conclusion:** Based on the long-term results, the authors consider surgical treatment of pulmonary metastases of testicular germ-cell tumours as the treatment fully indicated.

Key words

testicular cancer – neoplasms, lung – thoracic surgery

Úvod

O pľúcnej metastazektómii, ako o postupe pri liečbe pľúcnych metastáz, sa dlho diskutovalo. Dnes je pľúcna metastazektómia, 81 rokov od prvej publikácie o odstránení solitárnej pľúcnej metastázy Jiřím Divišom [1], všeobecne akceptovaný postup v multidisciplinárnom prístupe k onkologickým pacientom s pľúcnyimi metastázami. Príčinou stále väčšieho počtu pľúcnych metastazektómií je rozvoj anesteziológie, predoperačnej a pooperačnej starostlivosti, čím dochádza k podstatnému zníženiu rizika torakotómie, resp. sternotómie. Ďalším faktorom zvýšenia počtu operácií pre pľúcne metastázy je tzv. konzervatívny chirurgický prístup, t.j. snaha o minimálny zásah na pľúcach s minimálnym počtom komplikácií. V chirurgii pľúcnych metastáz sú známe dve veľké skupiny pacientov. V prvej skupine primárne liečených pacientov pľúcnou metastazektómiou nie je dnes dostupná iná liečba. V druhej skupine pacientov je dostupná primárna účinná chemoterapia, preto chirurgická liečba pľúcnych metastáz je sekundárna. Do tejto skupiny patria aj germinatívne nádory testis. V súčasnosti sa IV. klinické štádium ochorenia prevažne s pľúcnyimi metastázami u testikulárnych nádorov vyskytuje u 5,3% pacientov [2].

Cieľom tejto retrospektívnej práce je vyhodnotiť naše 20-ročné skúsenosti s chirurgickou liečbou pľúcnych metastáz germinatívnych nádorov testis a pokúsiť sa určiť optimálny liečebný postup v súčasnom období.

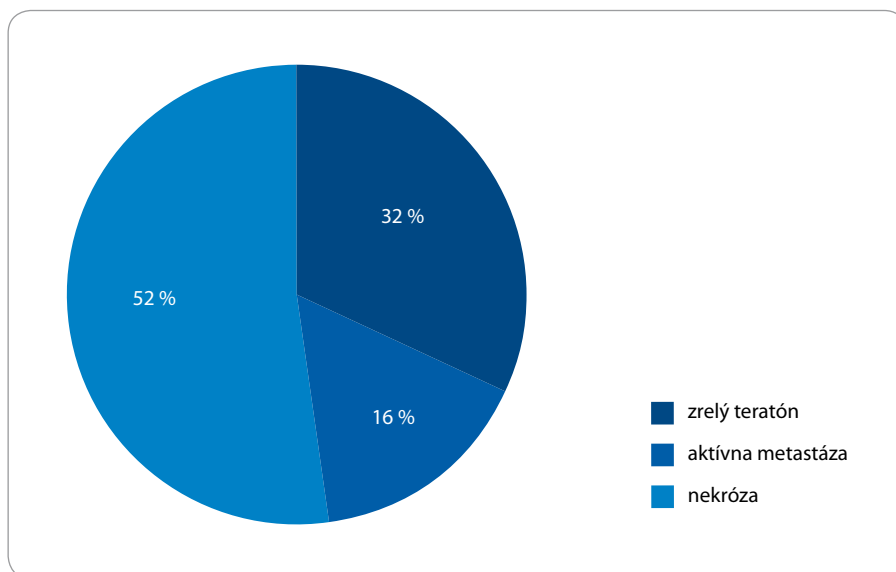
Materiál a metódy

V rokoch 1988–2008 sme operovali pre reziduálne pľúcne metastázy germinatívnych nádorov testis 63 pacientov. Pacienti boli indikovaní na chirurgickú liečbu po kombinovanej chemoterapii s cisplatinou pre prítomnosť pozitívneho pľúcneho nálezu pri normalizovaných hladinách nádorových markerov. Do IV. klinického štádia sme pacientov určovali podľa nálezu pľúcnych metastáz na snímkach počítačovej tomografie. Pri pozitívnom náleze metastáz v retroperitoneu pri CT vyšetrení predchádzala retroperitoneálna lymfadenektómia pľúcnou metastazektómiou. V prvých rokoch sme pri obojstrannom

výskyte metastáz robili obojstrannú tzv. sekvenčnú torakotómiu s odstupom 3–4 týždňov medzi torakotómiami. Od roku 1991 sme pri obojstrannom výskyte pľúcnych metastáz vykonávali sternotómiu s exploráciou oboch pleurálnych dutín v jednom sedení. Všetci pacienti boli pravidelne sledovaní. Prežívanie pacientov po pľúcnej operácii sme hodnotili metódou podľa Kaplana- Meiera.

Výsledky

Priemerný vek pacientov v čase odstránenia primárneho nádoru testis bol 30,8 roku, medián 30,3 (15,1–52,7). V čase odstránenia pľúcnej metastazektómie



Graf 1. Rozdelenie podľa histologického výsledku.

bol priemerný vek pacientov 31,9 roka, medián 31,5 (15,5–52,2). Časový interval medzi odstránením primárneho nádoru testis a pľúcnou metastazektómiou bol 1,1 roka, medián 0,5 (0–7,9), dvaja pacienti sa primárne liečili neo-adjuvantnou chemoterapiou s následnou tzv. odloženou orchiektómiou počas pľúcnej metastazektómie.

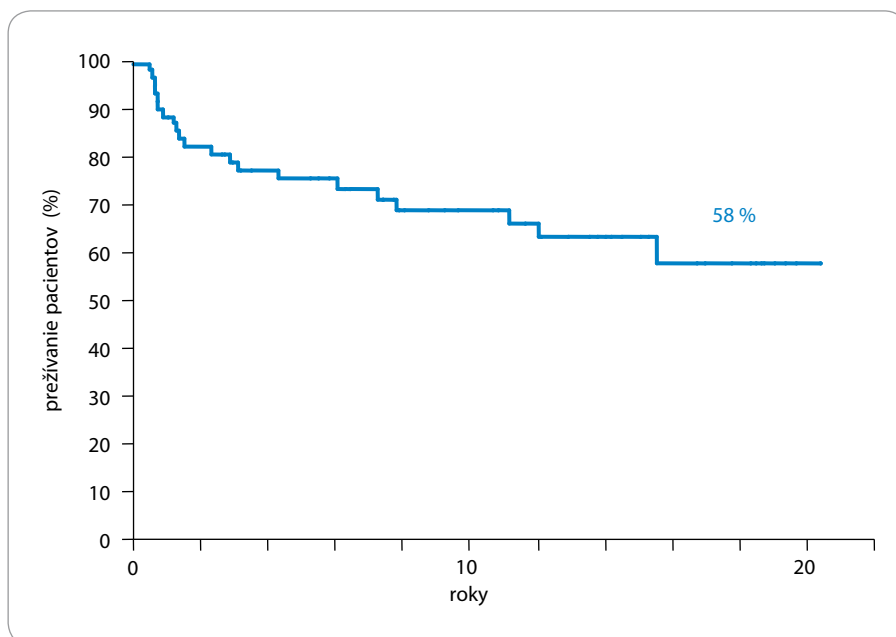
Celkovo sme u 63 pacientov vykonali 57 toraktómií a 24 sternotómií. 7 (11 %) pacientov malo obojstrannú sekvenčnú toraktómiu. 9 pacientov malo opakovanú toraktómiu pre recidivujúce metastázy.

V primárnych resekcčných výkonoch pľúcnych metastáz prevládali malé resekcie – atypické resekcie u 53 pacientov (84%). U ostatných 10 (16%) sme vykonali 7 lobektómií, jednu bilobektómiu a jednu pneumonektómiu. Pri jednej operácii sme priemerne odstránili 2,8 metastáz, medián 2 [1–14].

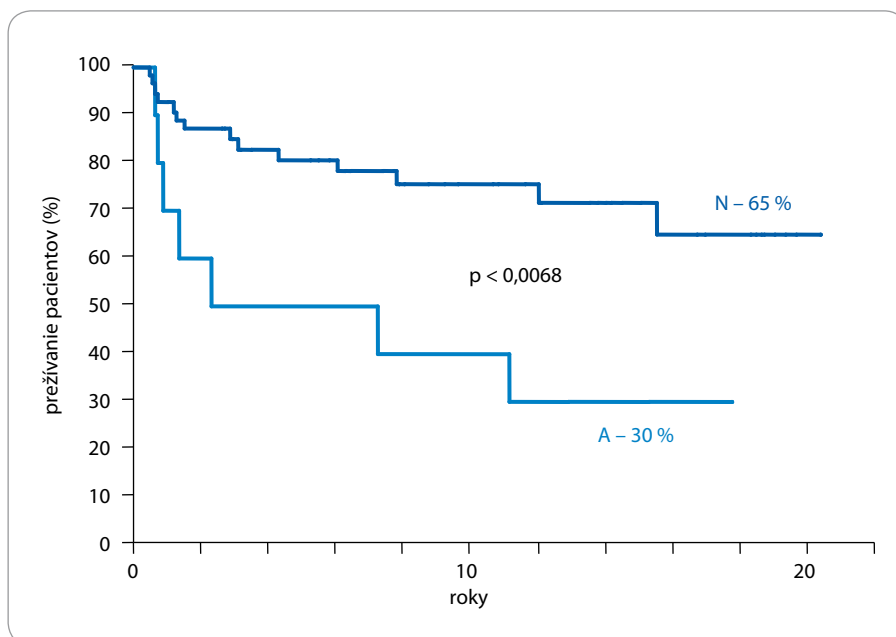
V chirurgicky odstránenom tkanive sa 20-krát (32%) zistila metastáza zrelého teratómu, a v 33 (52%) prípadoch nekrotické, resp. fibrotické tkanivo, v 10 prípadoch (16%) vitálny, malígny nádor niekedy v kombinácii s nekrotickými ložiskami (graf 1).

U deviatich pacientov sa robila opakovaná metastazektómia pre nález recidívy metastáz. Časový interval od metastazektómie a re-metastazektómie bol v priemere 3,4 roka, medián 1,6 (0,4–8,9). U štyroch sme vykonali atypickú resekciu a u piatich pacientov lobektómiu.

Priemerná doba sledovania celého súboru je 8,9 roka, medián 7,8 (0,5–20,4). Zo 63 pacientov preživa 42 (67%) (graf 2). Bezprostredne po operácii zomrel jeden (1,2%) pacient na respiračnú insuficienciu po ľavostrannej pneumonektómii. Z hľadiska pitevného nálezu ďalších predoperačne nedidiagnostikovaných extrapulmonálnych metastáz v mozgu, pankrease, nadobličke a pečeni bol nesprávne indikovaný na operačnú liečbu. Prežvanie z pohľadu histologického nálezu znázorňuje graf 3. Aktuálne prežívajú traja z 10 pacientov s nálezom vitálneho nádoru, pri nález zrelého teratómu, nekrotického a fibrotického tkaniva preživa 39 z 53 pacientov. Z deviatich pacientov po re-metastazektómii preživa šesť v priemernom sledovaní 12,4 roka, medián 14,1 (2,9–20,4).



Graf 2. Dlhodobé výsledky prežvania pacientov s primárnym nádorom testis po pľúcnej metastazektómii.



Graf 3. Dlhodobé prežvanie pacientov na základe histologického nálezu metastáz. N – nekroza, fibróza; A – aktívne tkanivo metastázy.

Diskusia

V súčasnosti je primárna chemoterapia štandardným liečebným postupom pri disseminovaných nádoroch testis. Účinnosť chemoterapie je tak vysoká, že kompletná remisia sa dosahuje v rozsahu 60–90% [3–5]. V multidisciplinárnom prístupe k pacientom s pľúcnyimi metastázami má chirurgická liečba významné postavenie.

Indikačnými kritériami pri pľúcnych metastázach germinatívnych nádorov testis je odber materiálu na histologické vyšetrenie. Predoperačne (RTG, USG, CT) nie je možné spoľahlivo určiť biologickú povahu reziduálneho pľúcneho ložiska. Nie je to možné ani makroskopicky počas operácie. Pri resekcii pľúc je dôležité odstrániť všetky ložiská pre možnosť súčasného vý-

skytu vitálneho nádoru a nekrotického, resp. fibrotického tkaniva a zrelého teratému. Pacienti s histologickým nálezom fibrózy, nekrózy, resp. zrelého teratému sa naďalej prísne sledujú. V našom súbore sme u 16% pacientov našli vitálne nádorové tkanivo v reziduálnom ložisku. Podobné percentuálne zastúpenie vitálneho nádorového tkaniva 20–40% udávajú ostatní autori [6–8]. Všetci títo pacienti boli následne liečení ďalšou chemoterapiou. Prognóza dlhodobého prežitia týchto pacientov je výrazne horšia. V našom súbore prežíva viac ako 15 rokov 30% pacientov, Cagini et al [7] udávajú päťročné prežívanie 51%. Ďalšou dôležitou indikáciou k chirurgickej liečbe pľúcnych metastáz je redukcia nádorových mäs, tzv. debulkizácia, ktorou možno zlepšiť prežívanie pacienta v štádiu diseminácie. U pacientov s germinatívnymi nádormi testis je debulkizácia plne indikovaná pre dostupnosť vysoko účinnej chemoterapie. V multivariačných analýzach prognostické faktory negatívne ovplyvňujúce dlhodobé prežívanie sú nález vitálneho nádorového tkaniva a nekompletná resekcia metastáz [6,7].

Pri dnešnej úrovni medicíny je riziko torakotómie nízke, lebo pri metastazektómii je snaha o tzv. ekonomické resekc

cie, tj. krajové, resp. klinovité resekcie, ktoré aj v našom súbore tvorili 84% výkonov, len výnimočne sme robili lobektómie. Na pracoviskách, ktoré sa venujú chirurgickej problematike pľúcnych metastáz, by nemala pooperačná mortalita prekročiť 1–2% [9–13]. V našom súbore sme mali jeden pooperačný exitus (mortalita 1,5%) po pneumonektómii. Pacient bol operovaný v prvých rokoch vzniku nášho súboru, kedy CT vyšetrenie nebolo bežne dostupné, preto pitevný nález dokázal zlú indikáciu na operáciu.

Účinnosť cytostatickej liečby pri germinatívnymi nádoroch testis je až neuveriteľná a znamená významný pokrok v liečbe malígnych ochorení. Chirurgickou liečbou reziduálnych pľúcnych metastáz sme v našom súbore v dlhodobom prežívaní dosiahli takmer 60% remisiu, podobné výsledky dosiahli aj iní autori [14–16]. Preto považujeme pľúcnu metastazektómiu za plne indikovanú.

Literatúra

1. Diviš J. Ein Beitrag zur operativen Behanglung der Lungengeschwulste. *Acta Chir Scan* 1927; 62: 329–341.
2. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch et al. Comprehensive analysis of incidence and mortality tumors in the Slovak Republic/online/Bratislava. National Cancer Registry of the Slovak Republic; NHIC; 2007. Dostupné z <http://www.nor-sk.org>.

3. Ondruš D, Horňák M, Maťoška J et al. Chemotherapy of testicular cancer: 10-year experience. *Neoplasma* 1993; 40(4): 247–253.
4. Ondruš D, Horňák M, Maťoška J. Neo-adjuvant chemotherapy with delayed orchiectomy in patients with advanced germ cell testicular cancer. *Neoplasma* 1993; 40(3): 189–192.
5. Carver BS, Sheinfeld J. Germ cell tumors of the Testis. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(11): 871–880.
6. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk AM et al. Postchemotherapy resection of residual masses from metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997; 8: 531–538.
7. Cagini L, Nicholson AG, Horwich A et al. Thoracic metastasectomy for germ-cell tumours: long-term survival and prognostic factors. *Ann Oncol* 1998; 9(11): 1185–1191.
8. Liu D, Abolhoda A, Burt ME et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(5): 1709–1714.
9. Poncelet AJ, Lurquin A, Weynand B et al. Prognostic factors for long-term survival in patients with thoracic metastatic disease: a 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(2): 173–180.
10. Stier A, Heidecke CD. Die chirurgische Therapie der Lungenmetastasen – Indikationen, Technik und Ergebnisse. *Radiologe* 2004; 44(7): 715–718.
11. Schnorrer M, Ondruš D, Čársky S et al. Management of germ cell testicular cancer with pulmonary metastases. *Neoplasma* 1996; 43(1): 47–50.
12. Dienemann H, Hof H, Debus J et al. Lungenmetastasen. *Onkologie* 2004; 10: 458–473.
13. Eckersberger F, Moritz E, Wolner E. Results and prognostic factors after results of pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2(6): 433–437.
14. Kesler KA, Wilson JL, Cosgrove JA et al. Surgical salvage therapy for malignant intrathoracic metastases from non-seminomatous germ cell cancer of testicular origin: Analysis of single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(2): 408–415.
15. Čársky S, Ondruš D, Schnorrer M et al. Germ cell testicular tumours with lung metastases: chemotherapy and surgical treatment. *Int Urol Nephrol* 1992; 24(3): 305–311.

Clostridium difficile Associated Diarrhoea – problém onkologického pacienta?

Clostridium Difficile Associated Diarrhoea – Problem of Oncological Patient?

Ligová A.¹, Matuška M.¹, Mrázková P.¹, Feltl D.¹, Mayer J.²

¹ Klinika onkologická, Fakultní nemocnice Ostrava

² Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

Souhrn

Východiska: Clostridium difficile Associated Diarrhoea/Disease je zánětlivé onemocnění střeva postihující pacienty po předchozí expozici širokospektrými antibiotiky, dlouhodobě hospitalizované a imunosuprimované. Ve své nejtěžší formě se toto onemocnění manifestuje jako pseudomembranózní kolitida, v závažných případech probíhající fulminantně. V posledních letech byl celosvětově pozorován nárůst incidence tohoto onemocnění, bylo zachyceno několik závažných epidemií způsobených virulentními kmeny Clostridium difficile v zemích západní Evropy, Severní Ameriky i Asie. **Soubor pacientů:** Na našem pracovišti jsme v letech 2004–2007 zachytili zvýšený výskyt tohoto onemocnění. V článku je analyzována skupina 36 pacientů s CDAD. Ve skupině byli pacienti s různě závažným průběhem – od mírně probíhajícího postantibiotického průjmu až po závažnou pankolitidu s projevy sepse a MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome). **Materiál a metody:** Jedná se o retrospektivní analýzu skupiny pacientů s CDAD. **Výsledky a závěr:** Postantibiotický clostridiový průjem probíhá podle našich zkušeností u onkologického pacienta často komplikovaně a protrahovaně, postihuje i relativně mladší pacienty a při jeho vzniku se významně uplatňuje proteinová malnutrice a febrilní neutropenie. Vyšší riziko onemocnění je u pacientů s maligními lymfomy a kolorektální malignitou, 20 % našich pacientů nemělo předchozí ATB expozici, což nás vede k vyslovení teorie o onkologické terapii jako predispozičním faktoru CDAD. U onkologického pacienta se závažnost CDAD nedá hodnotit podle leukocytózy (výrazný podíl febrilní neutropenie v průběhu onemocnění v našem souboru). Onemocnění může vyžadovat kombinovanou kauzální terapii a intenzivní podpůrnou péči. Ve skupině onkologických pacientů je rovněž vyšší riziko těžkého průběhu onemocnění s MODS. V článku je uvedena i kazuistika jednoho z komplikovaných případů.

Klíčová slova

kolitida – Clostridium difficile – pseudomembranózní enterokolitida – lékařská onkologie – průjem

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

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

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

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



MUDr. Alexandra Ligová
Klinika onkologická
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: sligova@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 17. 10. 2008

Přijato/Accepted: 20. 11. 2008

Summary

Backgrounds: Clostridium difficile associated diarrhoea / disease (CDAD) is an inflammatory disease of the colon. It affects patients who have been exposed to wide-spectrum antibiotics and long-term in-patient care, with immunosuppression. The most difficult form of this disease is manifested as pseudomembranous enterocolitis, it runs fulminantly in significant events. In recent years there has been an increase in the incidence of this disease worldwide. Several serious epidemics caused by virulent strains of Clostridium difficile have been discovered in Western Europe, North America and Asia. **Patients and Methods:** We observed an increased occurrence of this disease at our clinic during 2004–2007. A group of 36 patients with CDAD was analyzed in the article. Patients with different severity courses were identified in the group – from slightly running post-antibiotic diarrhoea to serious pancolitis with the manifestation of sepsis and MODS (multiple organ dysfunction syndrome). **Materials and methods:** It is a retrospective analysis of a patients' group with CDAD. **Results and conclusions:** According to our experience, in the group of oncological patients, post-antibiotic clostridia diarrhoea often develops in a very complicated and protracted way. It also affects relatively young patients. Protein malnutrition and febrile neutropenia have a significant occurrence during its genesis. A higher risk of CDAD is found in the group of patients with malignant lymphomas and colorectal malignancy. 20% of our patients did not have any previous ATB exposure, so we can express the theory of oncology therapy as a predisposition factor of CDAD. The CDAD relevance in oncological patients cannot be evaluated according to leukocytosis (a significant part of febrile neutropenia in our group). The disease could require a combined causal therapy and intensive supporting treatment. There is a higher risk of heavy MODS illness course in the group of oncological patients. The article also deals with the case report of one complicated case.

Key words

colitis – clostridium difficile – pseudomembranous enterocolitis – medical oncology – diarrhoea

Úvod

Otázka infekčních komplikací u onkologických pacientů zaujímá v současnosti důležitou část podpůrné péče o tuto skupinu pacientů. Onkologický pacient je vystaven infekcím hlavně v důsledku imunosupresivní terapie – chemoterapie, radioterapie, biologická léčba. Vysoké riziko život ohrožujících infekcí je spojeno i s výskytem pancytopenie způsobené onkologickou terapií nebo samotným nádorem. Tyto infekce často vyžadují intenzivní přístup k léčbě, aplikaci různých kombinací antimikrobiálních látek a rozsáhlou podpůrnou terapii. Jedním z problémů, o němž se v posledních letech hodně diskutuje, je postantibiotický clostridiový průjem. Jako exogenní nozokomiální infekce nabývá tento problém stále větších rozměrů. Vzhledem k sporogenní formě je riziko šíření této infekce v nemocnicích hodně vysoké – spory přežívají na různých materiálech až 6 měsíců. Výskyt postantibiotického průjmu u hospitalizovaných pacientů se uvádí v rozmezí 10–35 %.

Původce onemocnění

Clostridium difficile je grampozitivní sporulující bacil, který je považován za nejčastější příčinu nozokomiálních průjmů u dospělých pacientů. Jedná se o relativně velký mikroorganismus (o délce 2–17 µm), který dobře roste na kulturách obsahujících cykloserin, cefoxitin a fruktózu v žloutkovém agaru [1]. Poprvé

bylo Clostridium Difficile (CD) popsáno v roce 1935 jako součást normální střevní flóry novorozenců [1,2]. První zmínka o pseudomembranózní kolitidě je z roku 1899 (tedy ještě z preantibiotické éry), kdy byla popsána jako „diferická“ kolitida u mladé ženy po gastrointestinálním chirurgickém výkonu. V 70. letech 20. století se infekce CD začala spojovat s používáním širokospektrálních antibiotik a s pseudomembranózní kolitidou [3]. V roce 1974 v prospektivní studii s 200 pacienty užívajícími clindamycin byl popsán průjem u 21 % a pseudomembranózní kolitida u 10 % těchto pacientů [1,4].

Eradikace infekce je problematická, protože spory přežívají na různých materiálech 5–6 měsíců a jsou rezistentní vůči běžným alkoholovým dezinfekčním prostředkům. Obecně je CD neinvazivním mikroorganizmem. Ke vzniku CDAD je nutná kombinace infekce toxigenními kmeny CD a ztráty normální střevní ochranné bariéry – narušení anaerobní flóry. Normální střevní flóra (tab. 1) je vůči kolonizaci CD odolná, riziko kolonizace a infekce narůstá s její alterací.

Schopnost CD vytvářet spory je důvodem perzistence CD infekcí u pacientů, jakož i dlouhé perzistence na zdravotnických nástrojích a plochách. Přenos infekce je fekálně-orální. Většina vegetativních buněk CD je zničena v žaludku (antacida a inhibitory protonové pumpy tuto bariéru oslabují), pouze 1 % vegeta-

tivních buněk přechází do tenkého střeva. Spory CD jsou však acidorezistentní a po přechodu do tenkého střeva zde dozrávají do vegetativních forem. Nejdůležitějšími faktory virulence CD jsou exotoxiny – enterotoxin A a cytotoxin B [6]. Oba zvyšují vaskulární permeabilitu, interferují s proteosyntézou, působí chemotakticky na granulocyty, indukují produkci TNF-alfa a zánětlivých interleukinů, což vede k zánětlivé odpovědi a následně ke vzniku pseudomembrán – nažloutlých adhezujících plaků, histologicky složených z neutrofilů, fibrinu, hlenu a buněčných reziduí. Toxin A (molekulární váha: 308 kDa) se váže na receptory enterocytů a poškozením cytoplazmatických mikrofilament vede k extenzivnímu poškození tkání, spojenému s uvolněním velkého množství tekutin. Toxin B (molekulární váha: 269 kDa) má cytotoxický efekt na buňky poškozené toxinem A. Na střevní sliznici pak vznikají rozsáhlé ulcerace – nekrotické útvary, pseudomembrány – konglomeráty zničených buněk střevního epitelu, uhynulých polymorfonukleárních, fibrinu a mucinu ve tvaru kvěťkovitě zduřelých, žlutě zbarvených krust, které lze poměrně snadno endoskopicky detekovat. Toto poškození může vyústit v dilataci až perforaci střeva [6,7]. Výskyt pseudomembrán se odhaduje u 10 % pacientů s CDAD [7], podle korejské studie se 150 pacienty s postantibiotickým průjmem se pseudomembranózní kolitida (endoskopicky a histologicky potvrzena)

Tab. 1. Normální střevní flóra [5].

Normální střevní flóra tenkého střeva	Normální střevní flóra tlustého střeva
aerobní:	aerobní:
Lactobacillus sp.	Enterobacteriaceae
Mycobacterium sp.	Escherichia coli
Enterobacteriaceae	Klebsiella sp.
Enterococcus sp.	Proteus sp.
	Lactobacillus sp.
	Streptococcus sp.
	Enterococcus sp.
	Staphylococcus epidermidis
	Staphylococcus aureus
	Pseudomonas sp.
	Alcaligenes
	Acinetobacter sp.
	Mycobacterium sp.
	Treponema sp.
anaeroby:	95 % – anaerobních kmenů
gramnegativní:	gramnegativní:
Fusobacterium	Bacteroidaceae
grampozitivní:	Fusobacterium
Bacteroides sp.	grampozitivní:
Clostridium sp.	Peptococcus sp.
	Peptostreptococcus
	Clostridium perfringens
	Actinomyces

zjistila až v 53 % případů. V sledovaném souboru bylo 20 pacientů s malignitou a v této skupině byly histologicky zjištěny pseudomembrány až u 70 % [8].

Dalším toxinem produkovaným některými kmeny CD je tzv. binární toxin, popsán v roce 1988, jeho úloha se ale nepovažovala za zásadní. Poslední roky byly objeveny kmeny CD, které produkují pouze tento binární toxin (jsou toxin A a toxin B negativní), a byla vyslovena teorie o korelaci mezi binárním toxinem a závažností CDAD (pokusy na zvířatech ovšem zatím tuto teorii nepotvrdily). Byl kompletně přečten genom této bakterie, k typizaci kmenů CD se nyní používají PCR ribotypizace a pulzní gelová elektroforéza (PFGE). V letech 2003–2007 byly popsány kmeny CD produkující velké množství toxinu A a toxinu B (až 15–20násobně vyšší) a pojme-

novány jako toxinotype III. Zjistilo se, že produkce toxinů v CD je na úrovni chromozomu regulována tzv. PaLoc (Pathogenicity Locus), který je tvořen geny *tcdA*, *tcdB*, *tcdC* (down-regulator), *tcdR* a *tcdE*, přičemž u hypervirulentních kmenů typu PCR ribotype 027/NAP1 dochází k delecii *tcdC* s poruchou down-regulace (netoxigenní kmeny CD PaLoc nemají) [9,10,11].

Epidemiologie

Asymptomatické nosičství CD u zdravé (ambulantní) populace se pohybuje mezi 1–3 %, u hospitalizovaných pacientů mezi 7–11 % [6,7]. Toto nosičství paradoxně nevede k závažným klinickým manifestacím a je připisováno tvorbě IgG protilátek proti CD toxinu A. Primárním zdrojem infekce v nemocnicích jsou pacienti-nosiči nebo pacienti s aktivní infekcí, používané zdravotnické nástroje a ruce personálu,

přičemž riziko přenosu infekce z pacienta na pacienta stoupá od 1 % u pacientů hospitalizovaných týden po 50 % riziko přenosu u pacientů hospitalizovaných více než 4 týdny. Je popisován přirozeně vyšší výskyt toxigenních kmenů CD u novorozenců, kojenců a malých dětí (až 30 % zdravých malých dětí, podle některých zdrojů i více). Poměr těchto toxigenních druhů CD u dětí s přibývajícím věkem klesá, absence symptomů je připisována nezralosti enterocytů postrádajících receptory pro CD toxin A. Tento fakt je důležitý pro onkologického pacienta spíše z hlediska epidemiologie [6].

Výskyt postantibiotického průjmu u hospitalizovaných pacientů se pohybuje mezi 10–35 %, u pacientů s febrilní neutropenií se popisuje incidence 29 %, u pacientů po transplantaci kolem 20 % [1,3,7,12]. Od roku 2003 incidence stoupá, současně se zvyšuje i závažnost a mortalita onemocnění. Podle studie kanadských lékařů vzrostla incidence CDAD z 35,6/100 000 obyvatel v roce 1991 na 156,3/100 000 obyvatel v roce 2003, tedy skoro pětinašobně. Nejvýrazněji byl tento vzestup pozorován u pacientů nad 65 let věku – ze 102,0 na 866,5 na 100 000 obyvatel. 30denní mortalita stoupla z 4,7 % na 13,8 % [13]. Byly zaznamenány epidemie CDAD v USA, Kanadě, státech západní Evropy (Velká Británie, Nizozemsko, Belgie, Francie, Německo, jeden případ byl popsán i v Rakousku – jednalo se ale o britskou turistku, bez dalšího epidemiologického šíření), dále byl hlášen trojnásobný vzestup incidence v Singapuru a v dalších vyspělých asijských státech [1,11,14,15]. Onemocnění, které jsme dříve považovali za typickou nozokomiální nákazu, nově, podle amerických a evropských studií až ve třetině případů, vzniká v komunitě. Za příčinu těchto epidemií jsou označovány hypervirulentní kmeny CD – zejména ribotypy 027, 001, 014, 046 a 106 (ribotyp 106 převažuje mezi komunitně získanými CDAD). Podle amerických a kanadských studií se jeví jako nejvýznamnější kmen – ribotyp 027 (nazvaný podle PCR ribotypizace), označovaný i zkratkou NAP1 (North American Pulsovar 1) podle diagnostiky založené na pulzní gelové elektroforéze (PFGE), kde vytváří specifický sled linií. Další způsobem identifikace je typizace PCR-REA (restriction endonuclease ana-

lysis), podle které je tento kmen 027/NA-P1 řazen do toxinotypu III [11,16,17,18]. Podle kanadských autorů je popisována až 23% mortalita do 30 dnů od diagnózy CDAD u pacientů s infekcí způsobenou ribotypem 027, ve srovnání se 7% mortalitou v kontrolní skupině [18].

Vzhledem k výše uvedenému byla při Evropské společnosti pro klinickou mikrobiologii a infekční lékařství (ESCMID) zřízena speciální pracovní skupina nazvaná ESGCD (ESCMID Study Group on Clostridium Difficile). V ČR zatím Clostridium difficile nepodléhá epidemiologickému hlášení. V Praze ve FN Motol pod primářem MUDr. Otakarem Nyčem vznikla Pracovní skupina pro diagnostiku Clostridium difficile – zatím mikrobiologického zaměření, tento problém bude ale zcela jistě i u nás vyžadovat multidisciplinární přístup.

Rizikové faktory

K propuknutí CDAD je nutná kombinace infekce toxigenními kmeny CD a ztráty normální střevní ochranné bariéry. Za hlavní predisponující faktor je považována ATB expozice 1–8 týdnů před onemocněním. Přes 90% CDAD se vyskytuje po širokospektrálních ATB – aminopeniciliny, cefalosporiny (především 3. generace cefalosporinů), linkosamidy [2,19] – a podle nových poznatků i po fluorochinolonech III. generace (gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ale i ciprofloxacin). Fluorochinolony byly dříve z hlediska postantibiotického průjmu považovány za bezpečný typ ATB, podle posledních údajů ale právě rezistence CD vůči chinolonům je jedním z důvodů vzestupu hypervirulentních kmenů CD. Za nejrizikovější z chinolonů jsou považovány gatifloxacin a levofloxacin, a to hlavně z hlediska infekce hypervirulentními kmeny. Podle nizozemské analýzy 50 zdravotnických zařízení, ve kterých se vyskytla CDAD, až 24% pacientů s infekcí CD ribotyp 027 užívalo fluorochinolony (vs 15,4% infikovaných jiným ribotypem CD). Podle amerických studií jsou fluorochinolony jako rizikový faktor infekce hypervirulentními kmeny hodnoceny dokonce hůře než clindamycin [13]. V nizozemské analýze byly ribotypy 001 a 014 obecně rezistentní vůči ciprofloxacinu, ribotyp 001 i vůči moxifloxacinu. Již na konci 80. let 20. století ale byla vy-

Tab. 2. Rizikové faktory CDAD.

Hlavní rizikové faktory	Vedlejší rizikové faktory
vysoký věk (nad 65 let)	chirurgie GIT
dlouhodobá hospitalizace	polymorbidita
onkologické onemocnění	endoskopické vyšetření GIT
ulcerózní kolitida	nasogastrická sonda, klyzma
malnutrice	změkčovačla stolice, antiperistaltika (loperamid, opiáty)
imunosuprese	antacida, inhibitory protonové pumpy
hemodialýza	nově – těhotenství

slovena teorie o chinolonech jako predisponujícím faktoru CDAD z důvodu velmi nízké in vitro senzitivity Clostridium difficile. Je tedy namísto otázka, zdali narůstající asociace mezi užíváním fluorochinolonů a CDAD jen nekoreluje s jejich narůstajícím použitím v posledních 30 letech – zejména v zemích Severní Ameriky a západní Evropy [19].

Z hlediska onkologického pacienta bychom rádi uvedli ještě studii německých autorů, kteří analyzovali skupinu hematologických pacientů užívajících v období neutropenie ATB profylaxi – moxifloxacin versus levofloxacin. Jedním z výsledků této studie byl vysoký výskyt incidence CDAD – až 33% ve skupině užívající moxifloxacin vs 6% ve skupině užívající levofloxacin [17].

Obecně byly přehodnoceny i další rizikové faktory CDAD. Za nejdůležitější jsou nadále považovány dlouhá hospitalizace, vyšší věk (nad 65 let), imunosuprese a nově i onkologické onemocnění, malnutrice a ostatní uvedené v tab. 2. Méně důležitými jsou chirurgie GIT, polymorbidita, endoskopie GITu, tzv. změkčovačla stolice, antiperistaltika včetně oblíbeného loperamidu, opiáty, antacida, inhibitory protonové pumpy. Nově se ve skupině rizikových faktorů vyskytla gravidita, což je přepisováno snížení střevní motility. V Atlantě v USA bylo popsáno 10 závažných případů CDAD u těhotných žen, z nichž tři zemřely (podle PubMed) [3,6,11,20,21].

Klinické projevy

Klinický obraz se rozvíjí od 4 dnů až do 6 týdnů od začátku expozice ATB, nejčastěji po 1–2 týdnech. Bývá různý, od mírného průjmu až po těžké stavy s pseudomembranózní kolitidou, s rozvojem toxického megakolonu, MODS, event.

i s fatálním koncem [3,6]. Podle učebnic se typicky jedná o onemocnění staršího, dlouho hospitalizovaného pacienta, léčeného širokospektrými antibiotiky, projevující se čtveřicí příznaků: průjmy, horečka, bolest břicha a leukocytoza.

Realita je ale často jiná, řada případů probíhá atypicky – v klinickém obraze mohou být jen řidší (kašovité) stolice (často hodnoceny u starších ležících pacientů jen jako inkontinentní stolice), meteorismus, různá intenzita bolestí břicha, dyspepsie, hraniční subileózní stavy, event. i enteroragie. Horečky, subfebrilie a komplexní zánětlivá odpověď organismu korelují se stavem imunitního systému, u imunosuprimovaných pacientů nemusí být komplexní zánětlivá odpověď vyjádřena. Podle nových poznatků až 10–20% pacientů nemá v anamnéze užívání antibiotik.

Fulminantní průběh onemocnění se vyskytuje v přibližně 3% případů. Projevuje se jako ileus, toxické megakolon nebo perforace střeva; jeho mortalita je 40–50%. Postihuje převážně starší pacienty, imunosuprimované, se sepsí v anamnéze a je spojen s leukocytózou (nad 50 000) a hyperlaktatemii (nad 5,0 mmol/l) [1,11,22,4]. Mortalita CDAD všeobecně je 2–5%, ve skupině oslabených pacientů ale až 10–20% [7].

Toto onemocnění se dále vyznačuje vysokým výskytem relapsů – 20%, přičemž relaps je definován jako návrat symptomů a průkaz infekce v průběhu dvou měsíců od úspěšné standardní terapie. Patogeneticky je relaps CDAD připisován následnému dozrávání spor perzistujících ve střevě pacienta i po úspěšném přeléčení CDAD [2]. Po přeléčení prvního relapsu je riziko dalších relapsů až 65% [7]. Vyšší riziko relapsu mají ženy – 60% [3],

dalšími rizikovými faktory relapsu jsou věk nad 65 let, opakovaná expozice ATB, hypoalbuminémie pod 2,5 g/dL a hospitalizace delší než 16 dnů [1]. Jako další komplikace CDAD jsou uváděny chronický průjem a perzistující hypoalbuminémie s následnými otoky [1].

Diagnóza a diferenciální diagnóza

Diagnóza CDAD je založená na klinickém obrazu a detekci CD toxinů A a B. Spolehlivou metodou je průkaz toxinu ve stolici nebo v tekuté střešní kultuře. Zlatým standardem býval test cytotoxicity na toxin B – s vysokou specificitou 99–100%, senzitivitou 80–90%. Nevýhodou je dostupnost výsledku až po 48 hodinách a detekce pouze toxinu B. Navíc tato zkouška vyžaduje práci s tkáňovými kulturami. Nejvíce používaný EIA (Enzyme Immuno Assay) průkaz toxinu A nebo obou toxinů A i B má specificitu 65–100%, senzitivitu jen 65–96%, výsledek je dostupný již za 4 hodiny a opakovaným prováděním tohoto testu se senzitivita významně zvyšuje. Izolace CD se stanovením cytotoxinů má specificitu přes 98% a senzitivitu 90%, dostupnost výsledku je ale až za 72–96 hod. PCR metoda detekce CD toxinu A a B má specificitu 100% senzitivitu 92–97%. Další hodnocení specificity a senzitivity vyšetření je uvedeno v tab. 3 [1,6]. Nově se celosvětově začaly v diagnostice používat molekulárně biologické metody – PCR ribotypizace, pulzní gelová elektroforéza (PFGE) a typizace PCR-REA (Restriction Endonuclease Analysis), standardně se ale zatím v ČR neprovádějí [11,23].

Z dalších diagnostických metod, které mají význam pro diagnostiku, je třeba uvést endoskopické vyšetření střeva s bioptickým odběrem vzorku (v případě těžkého průběhu je ale riziko perforace, nevhodné je endoskopické vyšetření i u onkologických pacientů s pancytopenií). Endoskopicky bývá popisován typický obraz – nažloutlé ostrůvky pablán na sliznici. Při tomto jasném makroskopickém obrazu není nutná biopsie a toto vyšetření je považováno za alternativní průkaz onemocnění [1,11].

Ze zobrazovacích metod je doporučováno CT vyšetření, event. ultrazvuk, který je ale méně senzitivní. Nezastupitelnou úlohu v diagnostice komplikací

Tab. 3. Diagnostické testy pro *Clostridium difficile* [1].

Test	senzitivity (%)	specificity (%)
cell cytotoxicity assay	92,7–100	99–100
toxigenic culture	96,4	99,1
EIA for toxin A + B	66–96,2	93,5–100
EIA for toxin A	65,4–88,3	65,4–100
real-time polymerase chain reaction	87–91,5	96–100

má nativní RTG snímek břicha [11]. Včasnost diagnostiky má u fulminantní formy CDAD zásadní význam pro prognózu pacienta.

Diferenciálně diagnosticky je nutno myslet na stafylokokovou či jinou infekční enterokolitidu (*Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Listeria*), neutropenicou enterokolitidu, poradiační kolitidu, chemickou kolitidu po chemoterapii, ischemickou kolitidu, Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu [7].

Epidemiologická opatření a terapie

Pacienta s prokázanou CDAD je vhodné izolovat, a tak zabránit dalšímu šíření infekce – manipulace s pacientem v ochranném obleku, důsledná dezinfekce všech používaných nástrojů, rukou personálu, použití rukavic. Dalším krokem je vysazení užívaných antibiotik a léků spojených s rizikem alterace střešní flóry nebo alespoň jejich omezení [24].

V terapii se jako lék první volby doporučuje (podle Centers for Disease Control) metronidazol v dávkování 4 × 250 mg nebo 2 × 500 mg perorálně po dobu 10–14 dnů, event. (v indikovaných případech – paralytický ileus, zvracení, fulminantní průběh) je možné podávat metronidazol intravenózně 3 × 500 mg.

Jako alternativa se používá vankomycin perorálně 4 × 125 mg/den, který se ze střeva vstřebává minimálně (dosahuje ve stolici koncentrací přes 3 100 µg/g). Účinnost obou antibiotik je kolem 94% [3,6,7,24]. Podání vankomycinu se doporučuje u pacientů v kritickém stavu (event. v kombinaci s parenterálním metronidazolem) nebo v případech, kdy je metronidazol kontraindikován (alergie, intolerance, gravidita) či u CD rezistentních na metronidazol (nedávno byla popsána in vitro rezistence některých hy-

pervirentních kmenů). Jedná se o léčbu dražší a riskantní z hlediska výskytu vankomycin-rezistentních enterokoků. Parenterální podání vankomycinu se nedoporučuje, při těžkém ileozním stavu je doporučeno podávat vankomycin klyzmatem v dávkování 4 × 500 mg [1,7,11].

V první linii jsou v evropských datech jako stejně účinné uváděny teikoplanin (v dávce 2 × 200 mg perorálně, ve srovnání s vankomycinem má delší poločas) s účinností 96%, kyselina fusidová (v ČR není registrována perorální forma, dostupná jen jako dermatologicum a oční kapky) s účinností 93% [1,24,25]. Dále jsou v dostupné literatuře jako účinné uváděny nitazoxamid, rifaximin, ramoplanin [1,11,26].

Z non-antimikrobiálních léků se pacientům s CDAD podávají imunoglobuliny (v dávce 200–500 mg/kg), probiotika a střešní adsorbencia [1,11,27]. Léčebný efekt parenterálních imunoglobulinů dosud nebyl ověřen žádnou dostatečně velkou studií. Dříve doporučovaná střešní adsorbencia colestipol a cholestyramin (vážou na sebe CD toxiny, ale vážou i vankomycin) jsou již nyní považována za nevhodná [1,2,11,24,28]. Nově je zkoušen polymer nazvaný tolevamer – vysokomolekulární polyanionní silice, která váže CD toxiny.

Z probiotik se za nejúčinnější považuje *Saccharomyces boulardii* (2 × 500 mg po dobu čtyř týdnů), nepatogenní kvasinka, která produkuje protein interferující s toxinem A ve vazbě na jeho receptor [1], snižuje riziko relapsů o 50% (McFarland, 1994). Dále je doporučováno podávání *Lactobacillus rhamnosus* GG (20 × 10⁹ U denně). Probiotika nejsou vhodná u oslabených a neutropenicých pacientů (riziko iatrogenně navené fungemie), mají ale nezastupitelnou úlohu v prevenci relapsů a v období

rekonvalescence [11,29,30,31]. Navíc byl prokázán efekt v prevenci CDAD – hlavně již zmíněné *Saccharomyces boulardii* a *Lactobacillus GG* [32,33].

Nutná jsou dietní opatření, v těžkých případech je nezbytná rozsáhlá podpůrná terapie, intenzivní rehydratace, suplementace iontů, v indikovaných případech i plná parenterální výživa. V případě toxického megakolonu nebo perforace střeva je indikována chirurgická léčba. Kolektomie byla hodnocena jako přínosná zejména u starších pacientů s leukocytózou 20,000–50,000/ml a s laktatemií pod 5 mmol/l. U pacientů s leukocytózou nad 50,000/ml a hyperlaktatemií nad 5 mmol/l nevedla ke snížení mortality. Vyšší úmrtnost byla spojena i s předoperačním MODS s nutností aplikace vazopresorů [11,34].

Patogeneze relapsu je dána přežíváním spor a jejich dozráváním na vegetativní formy CD. Nejedná se tedy o rezistenci na antibiotika. Proto se v terapii relapsu doporučuje opakování úvodní terapie metronidazolem či vankomycinem po dobu 10–14 dnů. Účinnost takové léčby je 92 % [2,6,7,24,28]. V případě léčby vankomycinem možno terapii ponechat 4–6 týdnů, vankomycin se pak podává v postupné redukci dávky [6,7,24]. Podle dalšího ze schémat terapie relapsu se doporučuje současné podávání vankomycinu 4 × 125 mg a probiotika *Saccharomyces boulardii* 2 × 500 mg po dobu 7 dnů, následováno samotným podáváním probiotik [2,6,7,24,28,35]. Spory CD přežívají na povrchu nástrojů a ploch až 5–6 měsíců [7], proto je prevence šíření infekce založena na důkladné dezinfekci všech povrchů, mytí rukou mýdlem, izolaci nakažených pacientů zahrnující použití rukavic v kontaktu s pacientem, dále racionalizace a redukce používání širokospektrálních antibiotik.

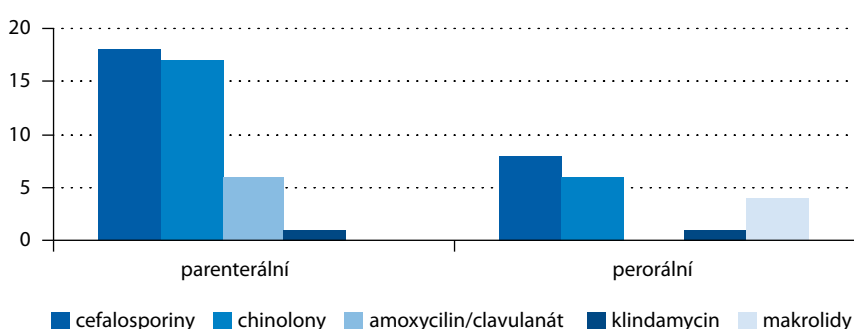
Pro zajímavost: U 18 pacientů s refrakterním průběhem byl provedeny pokusy o obnovu normální střevní flóry podáváním tzv. stool infusions od zdravých dárců – podle autorů s efektem [36].

Soubor našich pacientů

V letech 2004–2008 jsme i na naší klinice pozorovali zvýšený výskyt CDAD, což epidemiologicky mohlo souviset s nárůstem počtu onemocnění v Evropě (bohužel

Tab. 4. Základní onkologická diagnóza u pacientů s CDAD.

11 pacientů	hematologická malignita (převážně lymfomy, 1 mnohočetný myelom) – 30 %
8 pacientů	kolorektální karcinom – 22 %
5 pacientů	germinální tumory – 14 %
5 pacientů	mammární karcinom – 14 %
3 pacientů	gynekologické malignity
2 pacienti	karcinom prostaty
1 pacient	karcinom jazyka
1 pacient	karcinom jícnu



Graf 1. ATB expozice v sledovaném souboru.

bez potvrzení molekulárně biologickými diagnostickými metodami). Celkem jsme do hodnoceného souboru zařadili 36 pacientů s primární onkologickou diagnózou, 16 žen a 20 mužů. Věkový průměr byl 55,33 let (v rozmezí 24–87), pouze 6 pacientů v souboru (16 %) bylo ve věku nad 65 let.

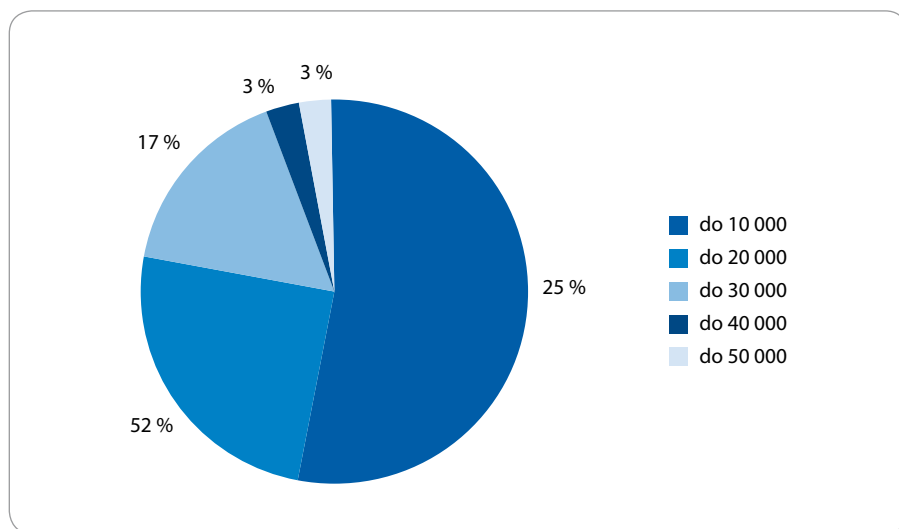
Diagnóza CDAD byla stanovena na základě klinického obrazu a opakované positivity CD toxinů ve stolici metodou EIA (min. dvě pozitivní stolice). Podle základní diagnózy převažovali pacienti s hematologickými a kolorektálními malignitami (52 %). Rozvrstvení základních onkologických diagnóz v souboru je uvedeno v tab. 4.

Všichni tito pacienti byli na naší klinice primárně léčeni onkologickou léčbou, nejvíc pacientů (28) bylo léčeno chemoterapií (z toho u 9 pacientů došlo ke vzniku CDAD již po prvním cyklu chemoterapie), 6 pacientů bylo léčeno radioterapií pánve (z toho 4 měli kombinovanou léčbu – chemoradioterapií) a 2 pacienti byli léčeni jinou radioterapií (1× orofaryngeální oblast, 1× mediastinum). Dva

pacienti ve skupině byli v průběhu CDAD vedeni a léčeni ambulantně, ostatní (94,5 %) byli hospitalizováni. Ve skupině hospitalizovaných byl průměr již při přijetí u 16 pacientů (44 %), u 18 pacientů průměr vznikl za hospitalizace (50 %).

Z hlediska rizikových faktorů 7 pacientů (20 %) nemělo v období předchozích osmi týdnů ATB expozici (graf 1), u ostatních 29 pacientů převažovala expozice cefalosporinům a fluorochinolónům, 14 pacientů užívalo ATB perorálně, 15 pacientů parenterální formou.

15 pacientů (41,67 %) mělo v anamnéze kolorektální malignitu a/nebo resekční operace gastrointestinálního traktu. U 27 pacientů (75 %) byla zjištěna hypoalbuminémie (u 2 pacientů neměřeno), 22 pacientů (61 %) mělo prokázanou malnutrii (nízké hladiny prealbuminu), prealbumin jsme ale nehodnotili u všech pacientů. Z dalších imunosupresivních vlivů převažoval diabetes mellitus (7 pacientů), hepatopatie (5 pacientů), nefropatie (3 pacienti). Komorbidně se nejčastěji vyskytovala ischemická choroba srdce a arteriová hypertenze.



Graf 2. Leukocytóza ve sledovaném souboru.

Leukocytózu (graf 2) jsme zaznamenali pouze u 19 (52%) pacientů, z toho jen 22% přesahovalo hodnoty nad 20 000/ml leukocytů. U 20 pacientů 55,5% byl průběh CDAD spojen s febrilní neutropenií.

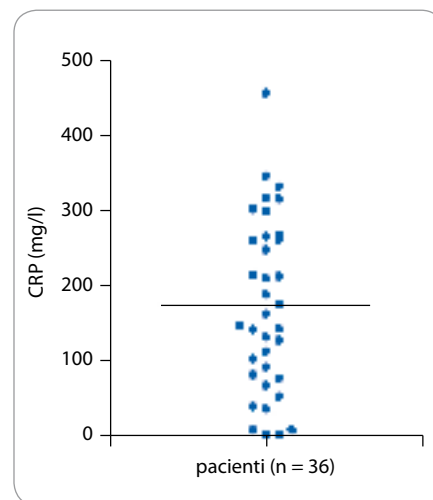
Hodnoty CRP (c-reaktivní protein) naproti tomu korelovaly s klinickým obrazem – jen čtyři pacienti měli CRP v normě (u všech probíhala nemoc lehkou formou), 15 pacientů (42%) mělo hodnoty CRP přes 200 mg/l (obr. 1).

V rámci zobrazovacích diagnostických metod jsme u pacientů nejčastěji vyšetřovali RTG nativní snímek břicha – u 27 pacientů, z toho u 15 pacientů (41,6%) byly na snímku popisovány hladiny stagnujícího střevního obsahu, nejčastěji označováno jako několik drobných hladin v oblasti tenkých střevních kliček, což jsme hodnotili jako subileózní stav. CT vyšetření s průkazem zánětlivého prosáknutí a infiltrace stěny střeva bylo provedeno u 6 pacientů. U 2 pacientů byl střevní zánět popsán ultrazvukovým vyšetřením břicha.

U všech pacientů bylo nejméně ve dvou vzorcích stolice pozitivní vyšetření EIA CD toxinů, u 11 pacientů (30%) byla pozitivní anaerobní kultivace *Clostridium difficile*. U 20 pacientů byla diagnostikována koinfekce ve stolici, ve 12 případech se jednalo o 1 patogen, v 8 případech o kombinaci 2–3 patogenů. U 14 pacientů jsme diagnostikovali kandidovou koinfekci ve stolici (převážně *Candida albicans*, 2× v kombinaci s *Candida tropicalis*,

1× samotná *Candida glabrata*, 1× samotná *Candida krusei*), u 6 pacientů *Staphylococcus aureus*, u dvou pacientů *Pseudomonas aeruginosa*, po jednom *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter lwoffii*. U všech pacientů s kandidovou koinfekcí jsme zjistili kvasinkovou kolonizaci i z jiných kultivačních odběrů. 7 pacientů v souboru mělo pozitivní hemokulturu, převážně se jednalo o gramnegativní patogeny (*E. coli*, *E. coli haemolytica*, *Serratia marcescens*), v jednom případě šlo o stafylokoky koagulaza negativní. U jedné pacientky byla zjištěna současná cytomegalovirová infekce.

Klinický průběh CDAD u našich pacientů se pohyboval od mírných forem až po těžké případy s MODS. Celkově jsme pozorovali velmi těžký průběh s MODS u 7 pacientů (20%). U 20 pacientů byl stav komplikován febrilní neutropenií (55,5%). 41,6% pacientů mělo poruchu pasáže gastrointestinálním traktem, co bylo řešeno převážně konzervativně – pouze v jednom případě byl proveden resekcční výkon (colon sigmoideum) s histologickým průkazem pseudomembranózní kolitidy. U 8 pacientů (22,2%) jsme prokázali relaps onemocnění – 4 muži, 4 ženy, u 6 pacientů v souboru nezjištěno. 2 pacienti v souboru zemřeli v průběhu CDAD (5,6%), u obou se ale jednalo o generalizované základní onemocnění. (1. pacient – MODS, hemoragický šok – krvácení do GIT – TU infiltrace duodena, generalizace základního onemocnění,



Obr. 1. Hladina CRP v průběhu CDAD ve sledovaném souboru.

2. pacient – MODS, generalizace základního onemocnění, relaps CDAD). Do čtyř měsíců po odeznění CDAD zemřeli další 2 pacienti – oba na generalizaci základního onemocnění.

V terapii jsme častěji použili metronidazol v monoterapii – 19 pacientů (52%), event. v kombinaci s perorálním vankomycinem – 17 pacientů (48%). U 5 pacientů byla léčba kombinována s rifaximinem, u 30 pacientů jsme přidávali probiotika – *Saccharomyces boulardii* (2 × 500 mg/den). Délka podávání metronidazolu byla nejčastěji 10–14 dnů (28 pacientů), vankomycin byl podáván nejčastěji rovněž 10–14 dnů (13 pacientů). U 7 pacientů jsme museli podávat metronidazol přes 3 týdny, maximálně 9 týdnů (pro těžký protrahaný průběh nebo z důvodu relapsů), vankomycin byl nejdéle podáván 2 × 21 dnů (1 pacient), 5 týdnů u dvou pacientů a 3 týdny u jednoho. Průběh byl nejčastěji komplikován malnutricí, mukozitidou a subileózním stavem. U 14 pacientů (39%) jsme podpůrně podávali parentální výživu, v 6 případech byly podávány vazopresory.

Kazuistika

Pro kompletní obraz o možném průběhu CDAD u onkologického pacienta zde uvádíme jednu z kazuistik. Jednalo se o ženu, ve věku 31 let, se základní diagnózou Hodgkinova lymfomu, typu nodulární skleróza, stadium IIB, s bulky postižením

mediastina. Léčena na naší klinice chemoterapií v režimu BEACOPP. U pacientky byla v průběhu léčby navíc diagnostikována osteoporóza v.s. po kortikoidech, s kompresivní frakturou L1-2 (podle magnetické rezonance), s korzetem a s omezenou hybností (osteoporóza potvrzena denzitometrií). 12. 10. 2006 byla pacientka přijata pro febrilní neutropenii IV. stupně podle WHO a pancytopenii po chemoterapii (CHT). Klinicky v úvodu udávala 1× zvracení, tři stolice denně – kašovitě konzistence, bez jednoznačného průjmu, bolesti páteře, soor v dutině ústní, horečka, v laboratorních parametrech hluboká neutropenie, CRP: 203 mg/l, přijata na JIP naší onkologické kliniky, empiricky zahájena ATB terapie ve složení ceftazidim, ciprofloxacin, pro soor v DÚ – empiricky flukonazol (kultivačně později potvrzena z úst *Candida albicans*), podány G-CSF (granulocyty stimulující faktor). Stav se zlepšoval, 16. 10. 2006 vybavena z neutropenie, CRP kleslo na 57 mg/l, klinicky ale pokračují kašovitě stolice s frekvencí maximálně tři stolice denně. 19. 10. 2006 došlo ke zhoršení stavu, CRP: 115 mg/l, stolice řídká, nauzea, bolesti břicha (po celou dobu přetrvávala trombocytopenie III.–IV. stupně podle WHO). Empiricky nasazen metronidazol 4 × 250 mg perorálně, anti-diarrhoika, ve stolici následně opakovaně zjištěny pozitivní CD toxiny. Provedena komplexní opatření, izolace pacientky, úprava diety, 24. 10. 2006 dochází k dalšímu zhoršení stavu – vzestup CRP na 198 mg/l, nové febrilie, nauzea, zvracení, zjištěna těžká malnutrice – prealbumin: 0,04 g/l, albuminemie 21 g/l. Vzhledem ke zhoršování stavu zastavena enterální výživa, zahájena plná parenterální výživa. Doplněn RTG nativní snímek břicha, kde byla popsána pneumatóza střeva, bez hladin. Pacientka již byla na perorálním metronidazolu, proto vzhledem ke zhoršení stavu do terapie přidán perorální vankomycin. Den poté 25. 10. 2006 dochází k rozvoji šokového stavu s těžkou hypotenzí, další vzestup CRP na 269 mg/l, do terapie přidány vazopresory, konzultován chirurg – indikována konzervativní terapie, laboratorně přítomny známky mírné hepatopatie, trvá trombocytopenie (bez krvácivých projevů). Stav následně opětovně zlepšen, 27. 10. 2006 CRP klesá na

74 mg/l, klinicky ale nadále tři řídké stolice denně. Zahájena postupná perorální realimentace, tekutiny, postupně zátěž stravou. 31. 10. 2006 již CRP v normě, pokračuje zátěž stravou, stolice nadále kašovitá 2–3 za den. 1. 11. 2006 další zhoršení stavu, febrilie, další vzestup závažných parametrů, z hemokultury hlášeny gram-pozitivní koky, proto následně přidán empiricky parenterální piperacilin/tazobactam a pro uroinfekt (*Klebsiella pneumoniae* v moči – rezistentní na cefalosporiny a aminopeniciliny) od 3. 11. 2006 i parenterální gentamicin. Hemokultury z 1. 11. 2006 později určeny jako *Staphylococcus haemolyticus*. Piperacilin/tazobactam v kombinaci s gentamicinem ponechány, současně pokračovala terapie perorálním vankomycinem (metronidazol ukončen 15. den podávání). Stav následně zlepšen, bez febrilií, CRP klesá. 8. 11. 2006 zjištěna enterografie – stolice nadále kašovitá, nově ale s příměsí čerstvé krve, ukončena parenterální ATB terapie, podány transfuze trombocytů, hemostyptika. Doplněno CT břicha, kde popsáno výrazné prosáknutí a rozšíření stěny tračníku v celém rozsahu, s lemy tekutiny v okolí colon ascendens, postižení zasahuje až k oblasti rekta, kde se stěna jeví v aborálním úseku již štíhlá. Pacientka dodatečně udávala v rodinné anamnéze Crohnovu nemoc u bratra, proto konzultován gastroenterolog, endoskopie z hlediska trombocytopenie a CT nálezu považována za rizikovou, k perorálnímu vankomycinu přidána kyselina 5-aminosalicylová perorálně a metylprednizolon 40 mg/den parenterálně, později podáváno obden. Léčba s efektem, stav zlepšen, stolice bez příměsí krve, CRP normalizováno, vankomycin podáván celkem 25 dnů. Doplněno kontrolní CT mediastina, kde nadále nález bulky postižení mediastina jen v parciální regresi, proto podána radioterapie na oblast mediastinálního tumoru a v dalším průběhu pacientka přeložena na neurochirurgickou kliniku ke stabilizační operaci páteře (při překladu v terapii kys. 5-aminosalicylová, *Saccharomyces boulardii* 2 × 500 mg). Na neurochirurgii hospitalizována do 6. 12. 2006. 30. 11. 2006 zde došlo k opětovnému zhoršení stavu – bolesti břicha, zvracení, řídká stolice, doplněno chirurgické konzilium – podávána

spasmolytika, antiemetika, bez efektu. 6. 12. 2006 byla pacientka přeložena zpět na naši JIP v hypovolemickém šoku, s projevy MODS, dehydratovaná (laboratorně projevy renální a hepatální insuficience, CRP: 219 mg/l, albumin: 18 g/l), opětovně pancytopenická, s neutropenií IV. stupně podle WHO. Nasazen zpátky perorální vankomycin s metronidazolem a vzhledem k celkově špatnému stavu i empiricky meropenem s flukonazolem parenterálně. Po intenzivní rehydrataci (včetně aplikace koloidů), opakovaně podány transfuze trombocytů i erytrocytů, aplikovány G-CSF, plná parenterální výživa, vazopresory, albumin, dochází k zlepšení stavu. Stolice opakovaně pozitivní na CD toxiny, proto metronidazol s vankomycinem podávány dalších 20 dnů, s efektem a zlepšením stavu, dimitována 27. 12. 2006 v dobrém stavu. Následně provedeno PET/CT vyšetření 4. 1. 2007, podle kterého pacientka bez vitální nádorové masy. Dosud je dispenzarizována s kompletní remisí základního onemocnění.

Závěr

CDAD je pro onkologického pacienta komplikací, která může významně ovlivnit kvalitu života, průběh onkologické léčby i prognózu základního onemocnění. V této skupině pacientů onemocnění postihuje i relativně mladší pacienty, event. možno říct, že postihuje všechny věkové kategorie. Podle naší malé studie je vyšší riziko onemocnění u pacientů s lymfomy a kolorektální malignitou, dále u pacientů s anamnézou chirurgického výkonu na gastrointestinálním traktu. 20% našich pacientů nemělo předchozí ATB expozici, což nás vede k vyslovení teorie o onkologické terapii jako predispozičním faktoru CDAD. Vystává i otázka, jakou důležitost v rámci rizikových faktorů má radioterapie břicha nebo pánve. U onkologického pacienta se závažnost onemocnění nedá hodnotit podle leukocytózy, k leukocytóze došlo jen u poloviny pacientů (výrazný podíl febrilní neutropenie v průběhu onemocnění v našem souboru). U imunosuprimovaných pacientů může mít toto onemocnění i vleklý a subklinický průběh vyžadující kombinovanou terapii a intenzivní podpůrnou péči. Ve

skupině onkologických pacientů je rovněž vyšší riziko fulminantního průběhu onemocnění s MODS, event. i zpočátku s chudou klinickou symptomatologií, ale se závažným průběhem a častými relapsy. To všechno znamená pro onkologického pacienta přinejmenším odklad, v horších případech zastavení probíhající onkologické terapie. Proto by se měl klást velký důraz na prevenci této infekce u onkologicky nemocných a na racionalizaci použití rizikových skupin antibiotik.

Literatura

1. Aslam S, Musher DM. An Update on Diagnosis, Treatment and Prevention of Clostridium difficile-Associated Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35: 315–335.
2. Joyce AM, Burns DL. Recurrent Clostridium difficile colitis Tackling a tenacious nosocomial infection. *Postgraduate Medicine*. Minneapolis 2002; 112(5): 53.
3. Surawicz CM. Antibiotic – Associated Diarrhea an Pseudomembranous Colitis: Are They Less Common with Poorly Absorbed Antimicrobials? *Chemotherapy* 2005; 51 (Suppl 1): 81–89.
4. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. *Ann Rev Med* 1998; 49: 375–388.
5. Jedličková A. Antimikrobiální terapie. 1. vyd. Praha: Jeseňius Maxdorf 2004.
6. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Can Med Assoc J* 2004; 171(6): 51–56.
7. Yasin SF, Young-Fadok TM, Zein NN et al. Clostridium difficile-Associated Diarrhea and Colitis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(7): 725–730.
8. Lee KS, Shin WG, Jang MK et al. Who are Susceptible to Pseudomembranous Colitis Among Patients with Presumed Antibiotic-Associated Diarrhea? *Dis Colon Rectum* 2006; 49(10): 1552–1558.
9. Riley TV. Epidemic Clostridium difficile. *Med J Aust* 2006; 185(3): 133–134.
10. Barlett JG. Narrative Review: The New Epidemic of Clostridium difficile – Associated Enteric Disease. *Ann Int Med* 2006; 145(10): 758–764.
11. Beneš J, Sýkorová B. Kolitida vyvolaná Clostridium difficile. Zpráva z kongresu ICAAC 2006. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2006; 12(6):247–251.
12. Dettenkofer M, Ebner W, Bertz H et al. Infections Post Transplant. Surveillance of nosocomial infections in adults recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 795–801.
13. Norén T. Outbreak from a high-toxin intruder: Clostridium difficile. *Lancet* 2005; 366(9491): 1053–1054.
14. Louie TJ. How should we respond to the highly toxogenic NAP1/ribotype 0,27 strain of Clostridium Difficile? *Can Med Assoc J* 2005; 173(9): 1049–1050.
15. Waryn M, Pepin J, Fang A et al. Toxin Production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366(9491): 1079–1084.
16. Deshpande A, Pant C, Jain A et al. Do fluoroquinolones predispose patients to Clostridium difficile associated disease? A review of the evidence. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(2): 329–333.
17. von Baum H, Sigge A, Bommer M et al. Moxifloxacin prophylaxis in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemotherapy* 2006; 58: 891–894.
18. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *Can Med Assoc J* 2005; 173(9): 1037–1041.
19. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. *J Antimicrob Chemotherapy* 2003; 51(6): 1339–1350.
20. Louie TJ, Meddings J. Clostridium difficile infection in hospital: risk factors and responses. *Can Med Assoc J* 2004; 171(1): 45–46.
21. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Can Med Assoc J* 2004; 171(1): 33–38.
22. Grover S, Hamilton MJ. Refractory Clostridium difficile-associated Diarrhea. *Med Gen Med* 2007; 9(2): 46.
23. van den Berg RJ, Vaessen N, Endtz HP et al. Evaluation of real-time PCR and conventional diagnostic methods for the detection of Clostridium difficile-associated diarrhea in prospective multicentre study. *J Med Microbiol* 2007; 56: 36–42.
24. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. Clostridium difficile – associated diarrhea: A review. *Arch Int Med Chicago* 2001; 161(4): 525–533.
25. Wullt M, Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Antimicrob Chemotherapy* 2004; 54(1): 211–215.
26. Musher DM, Logan N, Hamill R et al. Nitazoxanide for the Treatment of Clostridium difficile Colitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 421–427.
27. Murphy C, Vernon M, Cullen M. Intravenous immunoglobulin for resistant Clostridium difficile infection. *Age Ageing* 2006; 35: 85–86.
28. Kyne L, Kelly CP. Recurrent Clostridium difficile diarrhea. *Gut* 2001; 49(1): 152–153.
29. McFarland L. Meta-Analysis of probiotics for the prevention of antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of Clostridium difficile Disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812–822.
30. Dendukuri N, Costa V, McGregor M et al. Probiotic therapy for the prevention and treatment of clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. *Can Med Assoc J* 2005; 173(2): 167–170.
31. Herbrecht R, Nivoix J. Saccharomyces cerevisiae Fungemia: An Adverse Effect of Saccharomyces boulardii Probiotic Administration. *Clin Infect Dis* 2005; 40(11): 1635–1637.
32. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta analysis. *Br Med J* 2002; 324(7350): 1361–1364.
33. Greenberger NJ, Sharma P. Update in Gastroenterology and Hepatology. *Ann Int Med* 2004; 141(5): 374.
34. Ali SO, Welch JP, Dring RJ. Early surgical Intervention for Fulminant Pseudomembranous Colitis. *Am Surg* 2008; 74(1): 20–26.
35. Pham M, Lemberg DA, Day AS. Probiotics: sorting the evidence from the myths. *Med J Aust* 2008; 188(5): 304–308.
36. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent Clostridium difficile colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36(5): 580–585.

Lenalidomid v léčbě mnohočetného myelomu

Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma

Machálková K., Maisnar V.

Oddělení klinické hematologie, II. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Je popsán případ 58letého pacienta s progresí mnohočetného myelomu, u kterého byl po selhání předchozích léčebných modalit k terapii použit lenalidomid v kombinaci s dexametazonem. Klinicky se progrese onemocnění u pacienta projevovala bolestivým otokem pravé paže souvisejícím s rozsáhlou osteolytickou destrukcí humeru. Již měsíc po zahájení léčby lenalidomidem došlo k významnému poklesu hladiny paraproteinu, později i k normalizaci klinického nálezu na paži a současně byly na rentgenu humeru patrné známky novotvorby kosti.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – léčba – lenalidomid

Summary

We present the case of a 58-year old patient with relapsed multiple myeloma, in which lenalidomide was used in combination with dexamethasone after the failure of previous treatment modalities. The progression of the myeloma was clinically manifested by painful swelling of the patient's left arm caused by an extensive osteolytic lesion of the bone. After one month of therapy with lenalidomide and dexamethasone, a significant decrease in the paraprotein level was detected. Later, the clinical finding on the left arm was normalized too and concurrently the X-ray image shows the production of new bone.

Key words

multiple myeloma – treatment – lenalidomide

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

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

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

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



MUDr. Kateřina Machálková

Oddělení klinické hematologie,

II. interní klinika

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: machalkovak@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 3. 2009

Přijato/Accepted: 2. 4. 2009

Úvod

U pacientů s mnohočetným myelomem došlo v posledních letech k výraznému zlepšení léčebných výsledků díky využití nových léků, jejichž hlavními představiteli jsou v současnosti thalidomid, bortezomib a nově i lenalidomid. První zkušenosti s posledně jmenovaným lékem bylo zatím možné v České republice získat jen díky podpůrnému programu firmy Celgene nebo v rámci klinických studií. V následujícím textu uvádíme kazuistiku pacienta léčeného lenalidomidem na našem pracovišti.

Kazuistika

58letý pacient byl na naší klinice sledován s diagnózou mnohočetného myelomu od roku 2006. Prvním projevem onemocnění byla v březnu roku 2006 patologická fraktura humeru, která byla řešena osteosyntézou. Dle histologie kostní tkáně z osteolytického ložiska se jednalo o plazmocytom. Na základě doplněných vyšetření byla stanovena diagnóza mnohočetného myelomu – vstupně stadium II A dle Durie-Salmona (v kostní dřeni 10% plazmatických buněk, v séru paraprotein IgG kappa 6,38 g/l, rtg skeletu s postižením levého humeru, dále suspektní osteolytické ložisko v acetabulu pravého kyčelního kloubu, hemoglobin 152 g/l, kreatinin 72 μ mol/l a kalcium 2,35 mmol/l) a IPS 1 (International Prognostic System) (albumin 45,7 g/l, beta-2 mikroglobulin 1,7 mg/l). Pacientovi byly v rámci indukční léčby podány čtyři cykly chemoterapie VAD (vincristin, adriamycin, dexametazon), následně separační cyklofosfamid (2,5 g/m²) a po přípravném režimu Mel 200 u něho byla v září 2006 provedena autologní transplantace periferních kmenových buněk. Výsledkem této léčby bylo pouze dosažení stabilizace onemocnění – kostní dřeň bez infiltrace plazmatickými buňkami, koncentrace paraproteinu v séru ale poklesla o méně než 50% výchozí hodnoty (na 4,1 g/l). Od února 2007 proto nemocný dostával udržovací léčbu interferonem alfa (3 \times 3 mil. IU/týden).

V listopadu 2007 si pacient při kontrole stěžoval na nově vzniklou bolestivou rezistenci v oblasti levého klíčku – na rentgenu bylo potvrzeno nové osteolytické ložisko v levé klavikule, navíc došlo k mírné progresi osteoporózy v levém humeru.



Obr. 1. Rtg levého humeru před zahájením léčby lenalidomidem.

V kostní dřeni sice nebyla prokázána infiltrace plazmocytů, došlo však k významnému nárůstu koncentrace paraproteinu v séru (na 7,7 g/l) – stav byl na základě uvedených nálezů vyhodnocen jako lokální progresse onemocnění. Následovala radioterapie na oblast levého klíčku (10 \times 3 Gy), levý humerus z důvodu přítomné kovové osteosyntézy a nepřítomnosti zřejmé osteolýzy ozářen nebyl. I přes zahájenou lokální léčbu však došlo k další progresi choroby, která se projevila dalším nárůstem koncentrace paraproteinu v séru (v lednu 2008 již 8,6 g/l) a současně progresí nálezů na levém humeru ve smyslu osteolýzy v místě úvodní patologické fraktury. Proto byly od ledna 2008 podány čtyři cykly chemoterapie bortezomib/dexametazon, které však neměly žádný léčebný efekt. Laboratorně byl patrný další nárůst koncentrace paraproteinu v séru (v květnu 2008 dosáhl max. hodnoty 11,7 g/l) a současně se objevily klinické známky lokální progresse, kdy na levé paži vznikla objemná solidní expanze s bolestivým otokem celé levé horní končetiny (obr. 1). Pro rtg potvrzenou progresi destrukce kosti bylo nutno provést revizi osteosyntézy s další stabilizací.

Pro neúčinnost předchozích léčebných postupů bylo od května 2008 zahájeno podávání lenalidomidu (Revlimid) v kombinaci s dexametazonem (lenalidomid v dávce 25 mg/den 1.–21. den, dexa-



Obr. 2. Rtg levého humeru v průběhu léčby lenalidomidem.

metazon v dávce 40 mg při prvních čtyřech cyklech den 1.–4, 9.–12, 17.–20., při dalších cyklech pouze den 1.–4.). Již po měsíci léčby touto kombinací došlo k výraznému poklesu koncentrace paraproteinu v séru (1,9 g/l v květnu 2008), klinicky došlo k ústupu bolestivého otoku levé paže, na rentgenu humeru byly přítomny známky novotvorby kostní tkáně (obr. 2) a nemocný byl znovu schopen levou rukou vykonávat běžné činnosti.

Diskuze

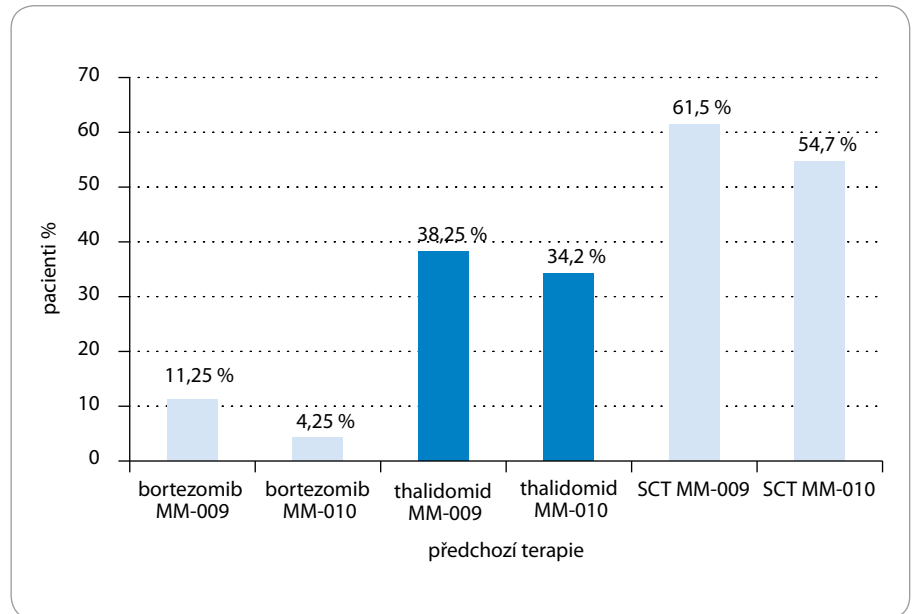
Lenalidomid je imunomodulační látka strukturálně podobná thalidomidu, která byla vyvinuta s cílem redukovat toxicitu thalidomidu, a naopak potencovat jeho účinek [1]. Jeho použití je prozatím indikováno v léčbě refrakterního či relabujícího myelomu u pacientů, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí linii léčby myelomu. Do budoucna lze počítat i s jeho využitím v rámci indukční léčby mnohočetného myelomu vzhledem ke skutečnosti, že na rozdíl od thalidomidu a bortezomibu nejde o neurotoxický lék. Současné doporučené dávkování však většinou provází významná toxicita hematologická [2,3].

Mechanismus účinku lenalidomidu je komplexní a není zcela přesně vysvětlen. Znám je jeho efekt imunomodulační a protinádorový. Současně ovlivňuje průběh onemocnění cestou inhibice an-

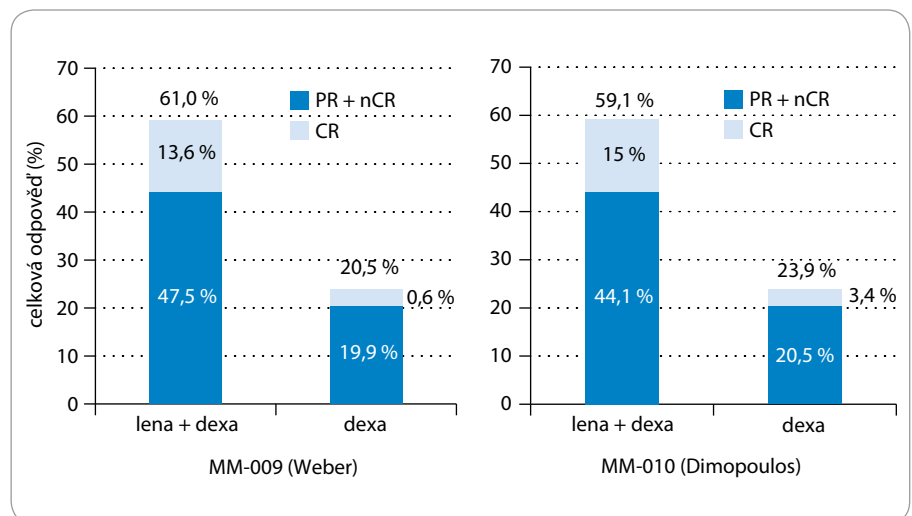
giogeneze a snížením schopnosti plazmocytů adherovat k buňkám stromatu kostní dřeně [1].

K ověření účinnosti a bezpečnosti lenalidomidu proběhly dvě multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studie – MM-009 v severní Americe [3] a MM-010 v západní Evropě, Austrálii a Izraeli [2]. Pacientům s myelomem, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii, byl podáván buď lenalidomid s dexametazonem, nebo samotný dexametazon. V obou studiích byl medián věku pacientů 63 let, srovnatelné bylo i zastoupení mužů a žen. Jednalo se o pacienty významně předlžené jak thalidomidem, tak bortezomibem, po předchozí transplantaci autologní či alogenní (graf 1). Pacienti ve skupině lenalidomid/dexametazon užívali 25 mg lenalidomidu perorálně jednou denně 1.–21. den a placebové tobolky jednou denně 22.–28. den každého 28denního cyklu. Pacienti ve skupině placebo/dexametazon užívali jednu tobolku placebo po celou dobu 28denního cyklu. Pacienti v obou léčebných skupinách užívali perorálně 40 mg dexametazonu jednou denně, a to 1.–4., 9.–12. a 17.–20. den cyklu po prvních čtyřech cyklech terapie, poté byla dávka dexametazonu snížena na 40 mg jednou denně 1.–4. den cyklu. Studie pokračovala, dokud u pacientů nedošlo k progresi choroby či neakceptovatelné toxicitě léčby [2,3]. Výsledky v obou studiích byly prakticky srovnatelné, jako základní parametry účinnosti byly hodnoceny čas do progresu (time to progression, TTP) a odpověď na léčbu (tab. 1). U pacientů léčených kombinací lenalidomid/dexametazon byl čas do progresu signifikantně delší než u pacientů léčených placebem s dexametazonem – medián TTP 48,3 vs 20,1 týdně. Vzhledem ke skutečnosti, že ve skupině lenalidomid/dexametazon byla významně vyšší i četnost odpovědí na léčbu a kompletních remisí (graf 2), byly obě studie předčasně odslepeny, tak aby i pacienti ve skupině placebo/dexametazon mohli profitovat z léčby kombinací lenalidomid/dexametazon [4].

Mezi hlavní nežádoucí účinky lenalidomidu patří hematologická toxicita – především neutropenie (včetně grade 4), ale také trombocytopenie a anémie [2,3].



Graf 1. Předlčenost pacientů ve studii MM-009 a MM-010. SCT – stem cell transplantation (transplantace kmenových buněk krvetvorby).



Graf 2. Odpověď na léčbu ve studii MM-009 a MM-010. PR – partial remission, CR – complete remission, nCR – near complete remission, lena – lenalidomide, dexta – dexametazon.

Tab. 1. Souhrn výsledků studií MM-009 a MM-010.

	Lena/dexta	Placebo/dexta
medián času do progresu (týdny)	48,3	20,1
celková odpověď	60,6 %	21,9 %
CR	15 %	2 %

Z tohoto důvodu nesmí být léčba lenalidomidem zahájena při ANC (absolute neutrophil count) nižším než $1,0 \times 10^9/l$ a počtu trombocytů nižším než $75 \times 10^9/l$,

pokud tento náleznelze vysvětlit masivní infiltrací kostní dřeně nádorovými plazmocytami. Proto především na počátku léčby jsou nutné častější kontroly krev-

ního obrazu – doporučují se kontrolní odběry 1krát týdně po dobu prvních dvou měsíců, dále potom 1krát měsíčně. V případě neutropenie či trombocytopenie je nutné redukovat dávku lenalidomidu, obecně se ale nemá podávat méně než 5 mg lenalidomidu denně [4]. Mezi další nežádoucí účinky při léčbě lenalidomidem patří zvýšené riziko žilního tromboembolizmu. Proto je nutné profylaktické zajištění antikoagulační léčbou po celou dobu terapie, jako nevhodnější se vzhledem k relativně časté hematologické toxicitě jeví použití nízkomolekulárního heparinu. Mezi častější nežádoucí účinky lenalidomidu dále patří únava, nespavost, průjem, svalové křeče, infekce [2,3,4]. Nově je u lenalidomidu předpokládána i možnost teratogenity, u opic totiž byly pozorovány obdobné deformace jako při podávání thalidomidu (tj. fokomelie) [4]. Absolutní kontraindikací podávání lenalidomidu je proto těhotenství a u žen ve fertilním věku je nutné před podáním léčby zahájit účinnou kontracepci a současně pravidelně provádět těhotenský test před zahájením léčby, v jejím průběhu 1× měsíčně a ještě 1 měsíc po ukončení léčby lenalidomidem [1,4]. Případy výskytu periferní neuropatie, zácpy a sedativních účinků byly pozorovány jen

ojedinele, což představuje hlavní výhodu oproti thalidomidu a bortezomibu. Lenalidomid tedy nezhoršuje periferní neuropatii související s předchozí léčbou thalidomidem či bortezomibem [5].

Vzhledem ke skutečnosti, že větší část lenalidomidu je vylučována v nezměněné formě ledvinami, je doporučeno během léčby pravidelné sledování renálních funkcí [4]. Bylo prokázáno, že při odpovídající redukci dávky lenalidomidu a dexametazonu lze tuto kombinaci bezpečně a účinně použít u všech stupňů renálního selhání [5,6]. U pacientů s poruchou jaterních funkcí doporučení k léčbě lenalidomidem zatím neexistují. Lenalidomid není metabolizován enzymy cytochromu P450, přesto je doporučeno případné častější sledování koncentrací současně podávaných léků, u nichž je to možné (např. digoxin) [4].

Závěr

Na základě studií MM-009 a MM-010 bylo od května 2007 schváleno použití lenalidomidu u nemocných s mnohočetným myelomem v rámci Evropské unie [1]. Omezením při použití lenalidomidu je kromě vysoké ceny léčby především jeho hematologická toxicita. Zatím doporučená dávka 25 mg denně bude v kombi-

novaných režimech pravděpodobně vysoká. V současné době proto pokračuje hledání optimálních kombinací lenalidomidu s jinými látkami za účelem dosažení maximálního efektu léčby za současného snížení nežádoucích účinků léčby na minimum. Zahájeny byly již i studie zkoumající možnost využití lenalidomidu v rámci indukční léčby nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu. Díky možnosti perorálního podávání se zdá být lenalidomid vhodným lékem i v rámci dlouhodobé udržovací léčby [6]. Zdá se tedy, že se s tímto slibným lékem budeme v budoucnu setkávat u našich nemocných stále častěji.

Literatura

1. Armoiry X, Aulagner G, Facon T. Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma: a review. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33(3): 219–226.
2. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123–2132.
3. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133–2142.
4. Celgene corporation – Summary of Product Characteristics. 92 stran, poslední aktualizace 2. 5. 2008.
5. Cavo M et al. Lenalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: overall survival. *Leukemia Res* 2008; 32 (Suppl 1): S12–S19.
6. Cavo M et al. Lenalidomide: towards a new standart in the optima management of multiple myeloma. *Leukemia Res* 2008; 32 (Suppl 1): S20–S24.

Poznámky ke 4. vydání klasifikace lymfomů WHO

Comments on the 4th WHO Classification of Lymphomas

Fabian P.¹, Boudová L.²

¹ Oddělení onkologické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Šiklův ústav patologie Fakultní nemocnice a LF UK, Plzeň

Nová edice klasifikace WHO lymfoidních novotvarů nepřináší žádné revoluční změny. Po desetiletích zmatků v morfologických klasifikacích se nyní – konečně – nacházíme v období, kdy se třídění lymfomů mění evolučně. V nově vycházející klasifikaci WHO nalezneme několik nových jednotek (např. lymfomů dětského věku), zejména ale došlo k tomu, že lymfomy v předešlé verzi označované za varianty v rámci skupiny DLBCL stojí dnes samostatně. Zajímavou novinkou je definování premaligních stavů. Po letech se tak v novém kabátě vrací problematika prelymfomu, termínu opuštěného až ztracovaného jako matoucího. Tehdy šlo ovšem zejména o morfologicky neobvyklé reaktivní, nenádorové lymfadenopatie. Nyní stojíme před buňkami, nesoucími charakteristické imunofenotypické či genetické změny, ale bez toho, že by jejich přítomnost v těle působila klinické obtíže či vytvářela destruktivní patologické infiltráty. Přirovnání k obdobně se chovající benigní monoklonální gamapatií (MGUS) se přímo nabízí.

Dalším jevem, který je společný několika novým jednotkám, je etiopatogenetický podíl některého z virů (EBV, HIV či HHV-8), nově nejen u lymfomů vznikajících v souvislosti s imunodeficitními stavy.

Jako separátní jednotky jsou uvedeny kožní lymfomy, zejména ty, které jsou morfologicky velmi blízké svým extrakutánním protějškům (DLBCL leg type, follicular centre lymphoma).

Změny v klasifikaci u nejčastějších typů lymfomů jsou probrány v následujícím přehledu.

Pozn: Nová klasifikace WHO vstupuje v platnost okamžikem vydání, fakticky pak v závislosti na rychlosti distribuce její knižní podoby.

B-CLL/SLL: Je upřesněna hranice oddělující lymfom od leukemie, v ostatních rysech se nic nemění. Mutační stav genů pro Ig a exprese ZAP 70 a CD 38 jsou považovány za významné prognostické znaky.

Nově je pojmenován preneoplastický stav pro B-CLL/SLL, jež najdeme ve skupině MBL – monoklonálních B lymfocytóz (definovány jako méně než $5 \times 10^9/l$ klonálních B lymfocytů v periferní krvi při absenci extramedulární infiltrace, bez cytopenií či jiných symptomů nemoci). Je otázka, jak se toto označení vžije. Osoby s CD5+CD23+ MBL budou patrně dále diagnostikovány jako nositelé B-CLL.

Mantle cell lymphoma (MCL): Kosmetická úprava v definovaném počtu mitóz nalézáných u blastoidní varianty MCL. Zdůrazněny jsou případy s negativitou cyklinu D1 – většina z nich má deregulaci cyklinu D2 nebo D3. Doposud se expresi cyklinu D1 přikládá značný význam a diagnostikovat MCL bez přítomnosti tohoto znaku vyžadovalo jistou dávku osobní statečnosti. Nesystematicky působí použití termínu „mantle cell lymphoma in situ“, který je poněkud rozpačitě definován jako morfologická varianta a jedním dechem je uvedeno, že může mít dobrou prognózu i bez terapie a současně varováno před případy, kdy je tento morfologický obraz spojen s výrazným klinickým postižením a rychlým, nepříznivým průběhem. Je nicméně dobře,

Práce byla zčásti podpořena grantem IGA MZ ČR č. 9453-3.

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

Oddělení onkologické a experimentální patologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: fabian@mou.cz

že se tento termín zavádí a patologové ho mohou používat, a tak se snad v dalším vydání klasifikace WHO dozvíme, jak se věci doopravdy mají.

Folikulární lymfom (FL) nedoznal podstatných změn. Doporučený grading zůstal zachován, jen je nově přípustné souhrnně referovat grade 1–2, neboť prognostický význam obou je shodný. Shodně s předchozí verzí je zdůrazněno, že při nálezů oblastí difúzního růstu blastických elementů je nutné stanovit jako samostatnou diagnózu DLBCL s uvedením procentuálního podílu obou složek (tedy lymfomu folikulárního a velkobuněčného).

Zavedeny jsou varianty FL – „pediatric follicular lymphoma“, „intestinal follicular lymphoma“ a „other extranodal follicular lymphoma“. Dětský FL má tendenci vykazovat tyto znaky: v době diagnózy lokalizovaný, grade 3 a s absencí translokace IgH/bcl-2 a bez exprese bcl-2. Nejčastější kožní B lymfom – „primary cutaneous follicle centre lymphoma“ – je nyní separátní entita, neboť se od uzlinového FL odlišuje jak absencí translokace t(14;18), tak klinickým průběhem.

In situ folikulární lymfom je kolonizace původních B-foliklů buňkami s pozitivitou bcl-2, které ani nemusejí mít cytomorfolonii typickou pro folikulární lymfom. Architektura uzliny je přitom zachována. FL in situ může být projevem synchronního folikulárního lymfomu v jiné lokalizaci (potom jej považujeme za morfologický obraz počínající lymfomové infiltrace) či s onemocněním v remisi (zde se nabízí nezodpovězená otázka, jde-li o minimální reziduální chorobu, nebo ne). Část pacientů zůstává bez projevů malignity, přechod ve FL je častý, ale nikoli obligátní. V některých ohledech se zřejmě jedná o tkáňový korelát cirkulujících klonálních B buněk s přestavbou bcl-2 genu (které ale v krvi nemají jiné genetické změny, a nejsou proto schopny přechodu v progresivní malignitu).

Lymfomy s typickým postižením sleziny: Beze změn jsou vlasatobuněčná leukemie (HCL) a splenický lymfom z vitálních lymfocytů. V nové kategorii „splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable“ je zařazena variantní HCL (aby se tak vyzdvihla její odlišnost, zažitý název jí však zůstal) a provizorně ustanovený „splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma“, jenž se významně překrývá právě s variantní HCL.

Lymfoplazmacytický lymfom (LPL): Jeho určující znaky jsou beze změn, nadále zůstává lymfomem diagnostikovaným „per exclusionem“. Translokace IgH/PAX5 je, oproti původním názorům, u LPL vzácná. Waldenströмова makroglobulinemie (WM) je definována jako LPL s postižením kostní dřeně a s IgM gamapatií v jakékoliv koncentraci, což je definice odlišná od minulého vydání, kde WM byla chápána jako symptomatická IgM gamapatie, jež může přicházet i v souvislosti s jinými lymfomy než jen LPL.

Mnohočetný myelom (MM): nová verze klasifikace WHO přejímá diagnostická kritéria International Myeloma Working Group a opouští kritéria Salmona a Durieho. Z hlediska histologické diagnostiky je zajímavé, že nadále nepožaduje kvantifikaci plazmatických buněk v kostní dřeni a kritéria pro histologickou diagnózu MM jsou velmi vágní. Zejména

u hraničních infiltrací tak patolog od klasifikace WHO nedostává žádné vodítko ani závazná doporučení, jaké informace by měl biotický nálezn obsahovat.

MM lze klasifikovat podle chromozomálních translokací a exprese cyklinů D do osmi skupin, podle genových expresních profilů do sedmi podobných skupin. Toto členění může mít významné terapeutické implikace.

Ostatní plazmocelulární dyskrázie nedoznaly podstatných změn, pouze „heavy chain diseases“ jsou nyní zvláštní kategorií, neboť jde v pravém slova smyslu o lymfomy (nadané schopností secernovat těžké řetězce Ig) a jejich klasifikační zařazení vedle plazmocytomu, amyloidózy a dalších chorob z ukládání imunoglobulinů vskutku nebylo systémově správné.

Nodal marginal zone lymphoma (MZL): Je zavedena kategorie „paediatric nodal marginal zone lymphoma“, který je obvykle lokalizovaný na hlavě a krku, ve stadiu I a má excelentní prognózu. Jeho diagnóza může být velmi obtížná, neboť se někdy podobá hyperplazii marginální zóny či progresivní transformaci zárodečných center.

Velkobuněčné lymfomy: Kategorie DLBCL se podle očekávání začíná rozpadat. Dřívější varianty DLBCL (B lymfom bohatý na histiocyty a T lymfocyty, plazmablastický lymfom a DLBCL s expresí ALK) jsou nyní samostatnými jednotkami. Nově vznikly jednotky: „primary DLBCL of the CNS“, „primary DLBCL – leg type“, „EBV-positive DLBCL of the elderly“, „DLBCL associated with chronic inflammation“ a konečně „large B-cell lymphoma arising in HHV-8 associated multicentric Castleman disease“. Zachovány zůstaly další, např. mediastinální či intravaskulární B lymfom nebo lymfomatoidní granulomatóza. Lymfomy z velkých B lymfocytů, které nesplňují kritéria shora uvedených jednotek, spadají pod diagnózu DLBCL-NOS (not otherwise specified). V rámci této stále velké skupiny je zmiňována molekulární (GCL a ABC) a imunofenotypizační (GCB-like a non-GCB-like) klasifikace. Nejsou ale vyžadovány, neboť v současnosti nemají terapeutické dopady.

Burkittův lymfom (BL): Zůstal beze změn včetně plazmocytární varianty, případy tzv. atypické varianty zůstávají pod hlavičkou BL, pokud kromě větší variability jader splňují striktní kritéria pro diagnózu BL. Ty případy, které jsou hraniční mezi DLBCL a BL, mají být propříště zařazeny do skupiny s poetickým názvem: „B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma“ (BCLUWFIBDLBCLABL). Tyto lymfomy s vysokou proliferací byly dosud „z pozice síly“ přiřazeny do jedné nebo druhé kategorie. Od nynějška budou separovány, aby mohly být podrobeny zkoumání a přitom nezkraslovaly hodnocení DLBCL a BL.

Hodgkinův lymfom: Je beze změn. Vzácné případy, kdy nelze odlišit klasický Hodgkinův lymfom od DLBCL, budou analogicky předchozímu klasifikovány jako „B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma“ (BCLUWFIBDLBCLACHL).

Mezi T lymfomy přibýly tři jednotky vzácnějších kožních T lymfomů a dvě jednotky pod hlavičkou „EBV-positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood“. Další novou provizorní kategorií jsou „chronic lymphoproliferative disorders of NK cells“ – chronická NK lymfocytóza s indolentním průběhem. Od systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu (ALCL-ALK positive) se jako provizorní odštěpil ALCL-ALK-negative, pohříchu již z definice obtížně odlišitelný od periferního T-lymfomu NOS. Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom jsou nyní po zásluze každý oddělenou jednotkou, byť byly tradičně kategorizovány společně pro téměř shodný histologický obraz.

Literatura

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press 2008.
2. Jaffe ES, Hartus NL, Stein H et al (eds). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 3rd ed. Lyon: IARC Press 2001.

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 22. 5. 2009 na MOÚ Brno

Přítomni: Vorlíček, Vyzula, Petruželka, Aschermannová, Fínek, Feltl, Bartoš, Petera, Příbylová, Cwiertka

Omluveni: Žaloudík, Abrahámová, Stáhalová

Host: doc. Dušek, prof. Duda

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a zahájil schůzi výboru ČOS.
2. Prof. Vorlíček překontroloval zápis z minulé schůze.
3. Využití grantu společnosti BMS navrženého České onkologické společnosti – doc. Dušek navrhuje požádat o prostředky pro NOR či screening kolorektálního karcinomu. Doc. Fínek navrhuje projekt sebeevaluační onkologických pracovišť – diskutuje prof. Vyzula, prof. Duda, doc. Dušek. Výbor ČOS souhlasí s projektem pro zkvalitnění sítě a sebeevaluační onkologických center a posílení vlivu ČOS na tvorbu sítě pracovišť.
4. Výtěžek z TESCO Běhu pro život věnovaný ČOS: o podporu projektu přišla zatím jedna žádost.
5. Prof. Vyzula: Připravují se nové Zásady cytostatické léčby, tvoří se jednotlivé týmy, hledají se garanti jednotlivých diagnóz. Vedoucí KOC byli osloveni se žádostí o spolupráci. U hlavních diagnóz budou uvedeny zásadní studie, ze kterých doporučení vycházejí.
6. Národní referenční centrum, zástupcem ČOS je doc. Fínek a doc. Dušek.
7. V březnu 2010 vyjde onkologické číslo Postgraduální medicíny. Výbor ČOS doporučuje vytvořit číslo ve spolupráci s chirurgickou společností. Výbor navrhuje dva editory – prof. Rysku, prim. Cwiertku, výbor ČOS vyzve ke spolupráci ostatní chirurgické obory.
8. Časná diagnostika onkologických onemocnění v ordinaci praktického lékaře. Spolupracuje prof. Petruželka, doc. Dušek.
9. Akreditační komise klinické onkologie – rozdělení rezidentských míst bere výbor ČOS na vědomí.
10. Výbor ČOS nesouhlasí s hrazením Vectibixu zvláštní smlouvou pouze na dobu 3 měsíců. Doc. Fínek – dopis VZP byl odeslán.
11. Konference Hypertermické chemoterapie, členové výboru ČOS se omlouvají z účasti, koliduje s konferencí ASCO.
12. Podání Lapatinibu u karcinomu prsu, z 21 žádostí schváleno podle paragrafu 16 za celou ČR jen 9 žádostí.
13. Prim. Gatěk je předsedou mamologické sekce České chirurgické společnosti. Výbor ČOS blahopřeje.
14. Prof. Starý a prof. Štěrba protestují v pediatrické společnosti proti revizi referenčních skupin znemožňující léčbu dětských onkologických pacientů. Výboru ČOS byl zaslán na vědomí dopis adresovaný MZ.
15. Noví členové ČOS: Kateřina Nekolná, Praha, Marek Mráz, Brno, Tomáš Novák, Praha, Martin Majirský, Praha, Jana Bucharová, Praha.
16. Prof. Duda referoval o stavu jednání, které vede Česká chirurgická společnost o zahájení pilotního projektu nového způsobu úhrady onkochirurgických operací, který by odpovídal skutečným nákladům na tyto operace. Dosud nebylo dosaženo konečné dohody o výši úhrady, jednání však pokračují a ze strany VZP je příslib brzkého podpisu dohody, která měla vstoupit v platnost od května 2009. Výbor ČOS plně podporuje požadavek ČCHS, aby výše úhrady plně odpovídala skutečným nákladům na tyto náročné operace a aby pilotní projekt byl zahájen co nejdříve.
17. 16. 6. 2009 se koná výbor ČOS v Hradci Králové.
18. Prof. Vyzula anoncuje založení Klubu onkologických juniorů.
19. Prof. Petruželka – atestace z klinické onkologie proběhly 21. 5. 2009. V průběhu června 2009 budou vypsány podzimní termíny.
20. Doc. Dušek informoval o rozvoji informačního zázemí programu screeningu kolorektálního karcinomu ČR. Ve spolupráci se všemi relevantními subjekty (komise MZ ČR pro kolorektální screening, odborné společnosti – gastroenterologická, gynekologická, praktičtí lékaři) je připravován celostátní program odborné propagace prevence tohoto onemocnění. Projekt s pracovním názvem „Časná diagnostika a prevence kolorektálního karcinomu“ podpořila výzkumným grantem společnost Roche. Prvním vznikajícím výstupem je portál zajišťující komunikační zázemí (www.kolorektum.cz). Cílem projektu je dosáhnout u propagace a datového zázemí tohoto screeningu minimálně stejné úroveň, jakou již má screening mamární, a dále také podpořit standardy péče o již diagnostikované pacienty. Projekt plánuje sérii regionálních seminářů s adekvátními vstupy do médií, již byla přislíbena mediální záštita Českého rozhlasu. Výbor ČOS vyslovil projektu podporu a souhlasí s uváděním loga ČOS a záštity ČOS u regionálních seminářů. Detailní plán akcí předloží doc. Dušek výboru ČOS do 2 měsíců.
21. 21. seminář Dobrá onkologie se neobejde bez dobré paliativní péče se koná dne 5. 6. 2009 od 10 do 13 hod., Charvátova síň, III. interní klinika, U nemocnice 1, Praha 2, 1. p.
22. Prim. Aschermannová přednesla zprávu Revizní komise.

Instructions for Authors

Klinická onkologie (*The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies*) is the official professional journal of the Czech Society for Oncology of the Czech Medical Society of J. E. Purkyně and the Slovak Society for Oncology published by the Czech Medical Society of J. E. Purkyně. The journal focuses on the entire range of oncological issues and its objective is to participate in reader education and increase efficiency in the area of prevention, diagnostics and treatment of tumorous conditions. The journal is intended for doctors, researchers and academics whose practice involves the study of tumorous conditions and their treatment. It has also become a useful complementary tool for students of the respective undergraduate, graduate and postgraduate fields of studies. The journal is published six times a year and is accessible on the website of the Czech Society for Oncology (www.linkos.cz) and of the Masaryk Memorial Cancer Institute (www.mou.cz). The journal is indexed in Czech and international bibliographic databases, including the MEDLINE/PubMed database.

- The **Klinická onkologie** journal **accepts for publication** original reports, review articles, case reports and other manuscripts (letters to the editor, discussions, communications, reports from congresses, book reviews and other announcements).
- Articles should be original and contain facts not published anywhere else. Findings published in non-reviewed form and/or in the form of an abstract can be published conditionally.
- Articles in Czech, Slovak or English are accepted in electronic form in MS Word and RTF formats.
- **Send articles to the e-mail address of the editorial office** (klinickaonkologie@mou.cz). Receipt of an article is confirmed by the editorial office within 5 workdays. If this should not be the case, please contact the editorial office to verify the situation.
- Materials **taken from other sources** and publications can be published only with

the written consent of the owner of the copyrights (most commonly the publishing house that published the work).

- Articles are selected for publication by the executive editorial board once a month. Each manuscript (except for reports, announcements, reviews and correspondence) is **assessed in a review procedure** (*peer review*), with mutual anonymity being maintained. In order to accept a manuscript for publication, the editorial board requires a positive evaluation by two evaluating experts in the relevant field. If the opinions are controversial, a further independent opinion is sought or a decision is taken by the executive editorial board. At the end of the review procedure, the authors are asked to react to the evaluation of the reviewers and in case of acceptance of an article for publication, are also asked to fill in and send the following forms: 1. statement of authenticity of the work and co-authors' contributions, 2. statement of conflict of interests, 3. statement of transfer of copyrights. The forms are available on the website of the journal.
- Authors receive the article in a pdf file for **correction of mistakes** from the Medica Healthworld publisher before final printing according to ČSN 88 0410. It is essential to respect the deadline for return of the author's proof determined by the editor responsible for the respective issue.

The preparation of a manuscript is based on the relevant Czech National Standards (ČSN) and the procedure recommended by ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Title Sheet

The title sheet must contain the following information:

1. **Title of the work** – Short and apt
2. **English translation of the title**
3. **List of authors** – Indicate surname, name, contact e-mail address, official name and address of workplace

4. **Main author** – Main author's surname and name, including all his or her degrees, official name of his or her workplace, mailing address, e-mail address, telephone

5. **Corresponding author** – Corresponding author's surname and name, including all his or her degrees (if different from the main author), official name of his or her workplace, mailing address, e-mail address, telephone

6. **Key words** – A maximum of **8 key words**, please use the thesaurus of descriptors of **Medical Subject Headings (MeSH)** and their Czech translation **MeSH-CZ**. A link to the MeSH database is available on the website of the journal.

7. **Summary** – For original reports, review articles and case reports, a summary of **200–300 words** is required, divided into: a) *Backgrounds*, b) *Patients and Methods* or *Material and Methods*, for review articles *Aim*, for case reports *Observation or Case*, c) *Results* (for original reports only), d) *Conclusion*.

8. Czech translation of the Summary with the above-mentioned division into: a) *Východiska*, b) *Soubor pacientů a metody*, or *Materiál a metody*, or *pozorování nebo případ*, c) *Výsledky*, d) *Závěr*.

9. **Acknowledgments** to colleagues and project sponsors, including grant numbers if relevant.

In case of need and when asked, the editorial office is capable of providing an English/Czech translation of the title and summary.

Manuscript Text

Structured and apt text of the manuscript should be in double-spacing and all pages should be numbered. The text should be written by means of a common text editor in .doc or .rtf formats, recommended font: Times New Roman, 12 points. Format the text using the built-in functions of your text editor, such as "Bold", "Italic", etc. **only**. Never use the spacebar for for-

matting (!) and do not end each line by hitting Enter. When writing, do not use the „O“ character instead of the „0“ number, or the „l“ character instead of the „1“ number, etc.; while these characters may appear similar when using certain fonts, once exported to a different font, these similarities may disappear.

The maximum extent for case reports is limited to 5 pages (with the possibility of 5 different appendices besides the text, for instance: pictures, tables), for other manuscripts to 3 pages (using 1 photograph or table only). No manuscript extent limitation applies to original reports or review articles, however, the manuscript of an original report must be further divided into: a) *Backgrounds*, b) *Patients and Methods* or *Material and Methods*, c) *Results*, d) *Discussion*, e) *Conclusion*. In part (b), informed consent and/or approval of an ethics committee must be mentioned. In case of work with laboratory animals, it must further be mentioned that the project conformed to the standards for work with laboratory animals and was approved by the relevant committee for work with laboratory animals. The manuscript of a review article and a case report does not have to conform to obligatory internal division, however, we suggest that it begin with "Introduction" and be further divided into logical chapters.

The text must further contain references to any graphs, pictures, photos or tables in the following format: (graph No. 1), (picture No. 1), (table No. 1). In the text of the manuscript mention citations uniformly, using Arabic digits in square brackets [], in consecutive order. Explain

any non-standard abbreviations when first using them.

Literature

Only works closely related to the published work should be cited. The bibliographic references format is based on the ISO 690 standard and is modified to the citation formats in the **MEDLINE/PubMed** database. Align citations in ascending numerical order matching the order of citations in the text. Mention in the citation all authors when there are three or fewer. If there are more than three authors, indicate the first three and use the abbreviation "et al." Specify the pages at the end of each citation. Works that are being printed and/or that have been sent for publication can be included in the citation list.

Citation format:

Original reports and review articles:

Zitterbart K, Kadlecová J, Závělová I et al. Pilotní studie exprese izoform proteínu p73 u meduloblastomu: možný podíl p53-homologního proteínu s potenciálním prognostickým významem v tumorigenezi embryonálních nádorů CNS. *Klin Onkol* 2006; 19(4): 228–233.

Chapters from books:

Adam Z, Tomáška M, Vorlíček J. Další primárně kožní lymfomy. In: Adam Z, Vorlíček J. *Hematologie II*. 1. vyd. Praha: Grada 2001: 303–310.

Further examples can be found on the website of the *Klinická onkologie* journal (www.linkos.cz).

The editorial office recommends that Czech and Slovak works dealing with the issue are mentioned in the citations. Their overview is available from the National Medical Library Database, *Bibliographia Medica Českoslova*. The editorial board also asks authors to cite

articles published in the *Klinická onkologie* journal as well. The citing of articles from *Klinická onkologie* is recognition of the professional level of the journal.

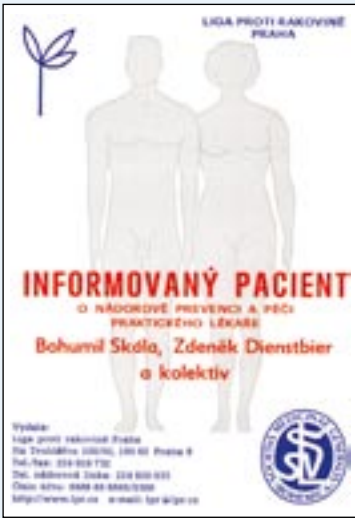
A detailed database of articles published in the *Klinická onkologie* journal since 1988 can be found at www.linkos.cz. These requirements will be taken into consideration when the articles are reviewed.

Pictures, graphs, tables, schemes, photographs

Please send graphic files separately in tiff, eps or jpg format with the minimum compression (do not insert them in Word or Power Point) and with the consecutive numbering matching the order in which they are cited in the text. Pictures must be supplied in the necessary print quality with a minimum resolution of 300 dpi, with a minimum width of 700 pixels. Tables must be created using **MS Word** or **MS Excel**. Similarly, graphs and schemes need to be supplied in an editable format (MS Excel), **including the source data**. Graphic files created using statistical software (for instance, Statsoft STATISTICA or others) should be sent in common **vector formats** (for instance, emf, wmf, svg, etc.); never send them in MS Word format! When the size of all pictures exceeds 15 megabytes, it is necessary to arrange exchange of the file(s) with the editorial office. Titles and more detailed descriptions of pictures, graphs, tables, schemes and photos must be provided in a separate file, in the text format. If symbols, arrows, figures or letters are used to describe certain parts of a picture, explain them in the legend.

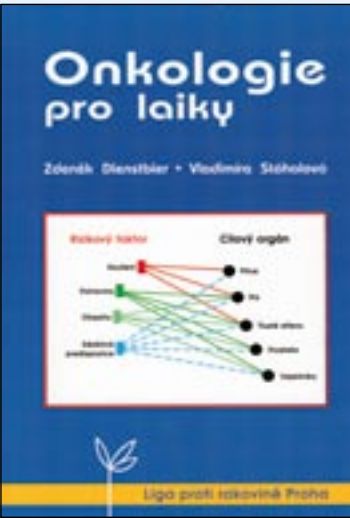
Liga proti rakovině Praha

Liga proti rakovině Praha nabízí populárně-naučné publikace:



Skála B, Dientsbier Z a kol.
Informovaný pacient

Publikace odpovídá na většinu dotazů onkologického pacienta a díky tomu se může stát vítaným pomocníkem jak onkologa, tak lékařů, kteří sice onkology nejsou, ale s onkologickými pacienty se v praxi setkávají, pro zvědavějšího pacienta je pak cenným zdrojem informací.



Dientsbier Z, Stáhalová V.
Onkologie pro laiky

Kniha Onkologie pro laiky je stručným shrnutím problematiky onkologie včetně epidemiologických jevů a stručného popisu jednotlivých hlavních onkologických diagnóz. Může být tedy zdrojem informací jak pro pacienty, tak např. pro mládež.



Alatuer Č.
Buněčná a molekulární biologie rakoviny

Kniha Buněčná a molekulární biologie rakoviny je velmi povedeným shrnutím problematiky na poměrně malém prostoru. Je tedy schopna poskytnout zásadní informace z této oblasti nejen pacientům, ale může být zajímavá i pro středoškolské učitele a studenty. Neurazí však ani odborníka a pro mnoho lékařů, kteří se touto problematikou nezabývají, může být zdrojem základních informací.

Všechny publikace poskytuje Liga proti rakovině Praha zdarma a je možno je objednat i ve více výtiscích.

Kontaktní adresa:

Liga proti rakovině Praha

Na Truhlářce 100/60

180 81 Praha 8

tel.: +420 224 920 936

fax: +420 224 919 732

e-mail: lpr@lpr.cz

<http://www.lpr.cz>



Jistější cesta s nižším rizikem

Zkrácená informace o přípravku Arimidex®

Léčivá látka: anastrozolum (anastrozol) 1 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** léčba pokročilého stadia karcinomu prsu u postmenopauzálních žen. U pacientek s negativními estrogenovými receptory nebyla účinnost léčiva prokázána, pokud v předešlé době nereagovaly pozitivně na tamoxifen. Adjuvantní léčba časného stadia karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s pozitivními hormonálními receptory. Adjuvantní léčba časného stadia karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s pozitivními hormonálními receptory, které jsou již adjuvantně léčeny 2-3 roky tamoxifenem. **Dávkování:** 1 tableta denně per os. **Kontraindikace:** Arimidex se nesmí podávat dětem, premenopauzálním ženám, v těhotenství nebo během kojení, při známé přecitlivělosti na přípravek, při těžkém poškození ledvin (clearance kreatininu < 20ml/min), při středně těžkém a těžkém poškození jater. **Zvláštní upozornění:** u všech pacientek, kde existuje o hormonálním stavu pochybnost, musí být biochemicky ověřena menopauza. Pacientkám s osteoporózou nebo s podezřením na tuto nemoc je třeba měřit densitu kostní hmoty na začátku a během léčby anastrozolem. **Interakce:** Nesmí se současně podávat přípravky obsahující estrogeny nebo tamoxifen, protože ruší jeho farmakologický účinek. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: návaly horka. Časté: slabost, bolest nebo ztuhlost kloubů, sucho v pochvě, řídnutí vlasů, vyrážka, nevolnost, průjem, bolesti hlavy. Občas: vaginální krvácení, anorexie, zvracení, hypercholesterolemie, somnolence, změny jaterních parametrů (zvýšení GGT a ALP). **Velikost balení:** 28 tablet **Skladování:** do 30 °C **Držitel registračního rozhodnutí:** AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie **Registrační číslo:** 44/1296/97-C **Datum revize textu:** 4. 7. 2007 **Referenční číslo dokumentu:** 04072007API. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej léku na lékařský předpis. Předtím než přípravek předepíšete, přečtěte si úplnou informaci o přípravku. Bližší informace najdete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 807 221, nebo na www.astrazeneca.cz **Reference:** ATAC Trialists' Group. Lancet Oncol 2008; 9: 45-53

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

Širší redakční rada

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

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

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

Nakladatel:

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

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

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

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá:

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

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:

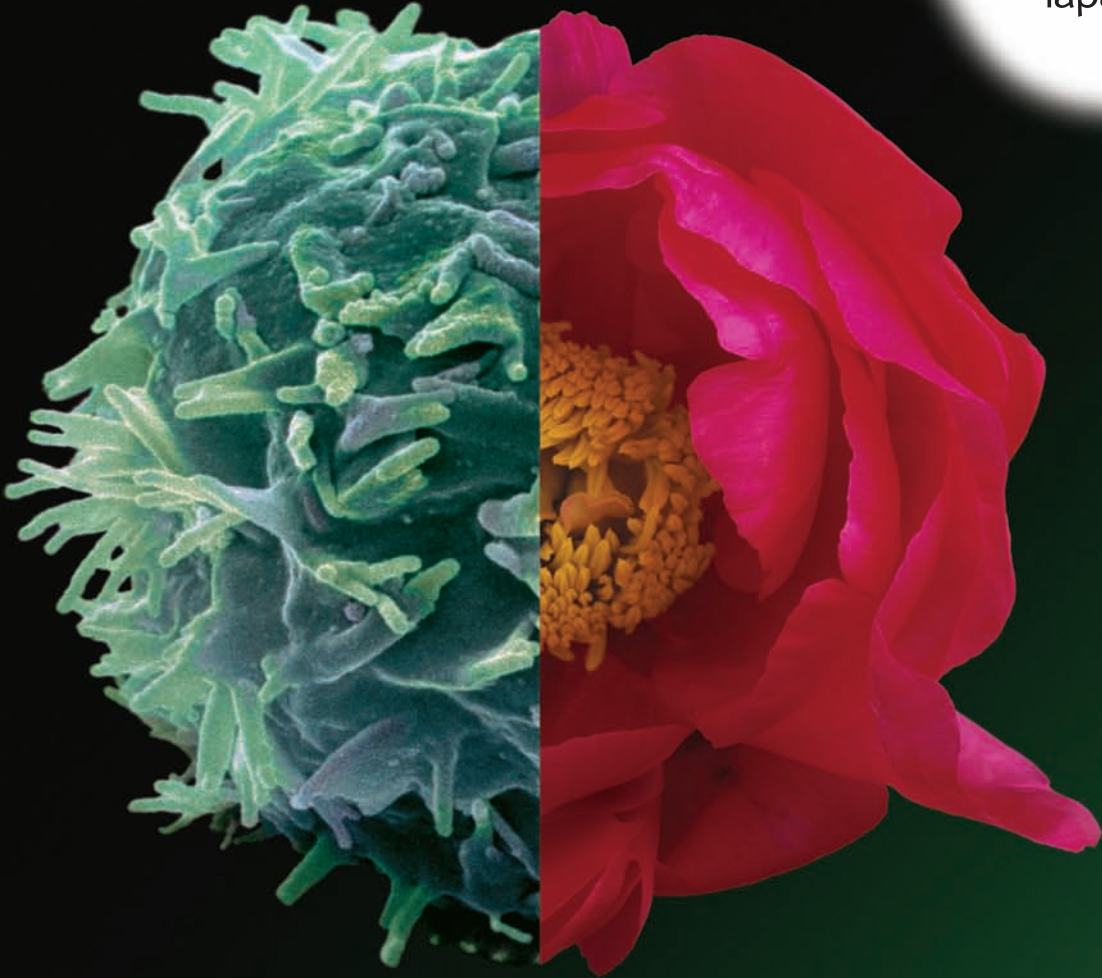
Medica Healthworld, a. s., Ing. Peter Medvec, e-mail: peter.medvec@mhw.cz, tel.: 731 104 666.

Rukopisy zasílejte na adresu:

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

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

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



Inhibice receptorů uvnitř buňky přináší naději na život

Tyverb® v kombinaci s kapecitabinem představuje NOVÝ léčebný režim ErbB2 (HER2)-pozitivního pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu.



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: TYVERB 250 mg, potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Lapatinibum ditosylatum monohydricum v množství odpovídajícím 250 mg lapatinibu. **INDIKACE:** Tyverb je v kombinaci s kapecitabinem indikován k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují ErbB2 (HER2) a u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat anticykliny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ:** Lapatinib se užívá v kombinaci s kapecitabinem. Doporučená dávka lapatinibu je 1250 mg (tj. pět tablet) užíváných jedenkrát denně kontinuálně. Denní dávka se nemá dělit. Lapatinib se užívá buď nejméně jednu hodinu před nebo nejméně jednu hodinu po jídle. Ke snížení variability u každého jednotlivého pacienta by mělo být užívání lapatinibu vzhledem k podání jídla standardizováno, např. vždy před jídlem. Doporučená dávka kapecitabinu je 2000 mg/m²/den užíváných ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1 – 14 v průběhu 21denního cyklu. Kapecitabin se užívá s jídlem nebo během 30 minut po jídle. **Odložení nebo snížení dávky u srdečních příhod, intersticiální plicní nemoci/pneumonie a jiné toxicity viz SPC.** Doporučení týkající se odložení nebo snížení dávky kapecitabinu jsou uvedena v informacích o použití kapecitabinu. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se doporučuje zvýšená opatnost, u těchto pacientů nejsou žádné zkušenosti s podáváním lapatinibu. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lapatinib podáván se zvýšenou opatností. Podávání dětem se nedoporučuje. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání lapatinibu. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. Kontraindikace a údaje o bezpečnosti při užívání lapatinibu v kombinaci s kapecitabinem - viz informace o použití kapecitabinu. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je před léčbou v rozmezí stanovených normálních hodnot. V průběhu léčby lapatinibem je třeba průběžně hodnotit LVEF. Pacienty je třeba sledovat s ohledem na možný rozvoj příznaků plicní toxicity. Opatnost je nezbytná při podávání lapatinibu pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Jaterní funkce (transaminázy, bilirubin a alkalická fosfatáza) mají být zhodnoceny před zahájením léčby a dále jednou měsíčně nebo podle potřeby na základě klinických příznaků. Při léčbě lapatinibem byl hlášen průjem, včetně průměru těžkého. Důležitá je preventivní léčba průměru pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout současnému podávání lapatinibu se známými induktory anebo se silnými inhibitory CYP3A4.

Grapefruitová šťáva se nemá v průběhu léčby konzumovat. Přípravek se nemá podávat s látkami zvyšujícími pH žaludku. Při užívání lapatinibu v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) se může objevit těžká neutropenie s průjemem. Současné podávání lapatinibu s kapecitabinem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto látek (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Potenciální riziko pro člověka není známo. Lapatinib se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U žen, které jsou léčeny lapatinibem, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté a současně nejčastější: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestázie [PPE] a vyrážka včetně akneiformní dermatitidy. Incidence PPE ve skupině užívající lapatinib s kapecitabinem byla podobná incidenci zaznamenané ve skupině užívající samotný kapecitabin. Další velmi časté nežádoucí účinky: dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, bolesti končetin a zad, nespavost, únava. **Časté:** snížení ejekční frakce levé srdeční komory (přibližně u 1 % pacientů), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita. **Méně časté:** Intersticiální plicní nemoc (pneumonie). **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor intracelulární tyrozinokinázové domény receptorů EGFR (ErbB1) a ErbB2 (HER2). **UCHOVÁVÁNÍ:** při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** Jedna krabička obsahuje 70 tablet v blistru po 10 tabletách. Vícečetné balení obsahuje 140 potahovaných tablet a skládá se ze 2 balení o obsahu 70 tablet ve vnějším obalu. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. ČÍSLO: EU/1/07/440/001-002. REGISTRACE: 10. 6. 2008. REVIZE TEXTU: 26. 2. 2009. DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a dosud nemá stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhřm údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. Zkrácená informace je platná ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 8. 2008.

HERCEPTIN® 150 mg

Základní informace o přípravku

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

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.emea.europa.eu.



Herceptin®

trastuzumab

Precision • Power • Promise



Herceptin je základem péče pro ženy s HER2 pozitivním časným i metastatickým karcinomem prsu

- 1/ Herceptin dává ženám s časným HER2 pozitivním karcinomem prsu **nejlepší šance na vyléčení**
- 2/ Herceptin **prodlužuje přežití** napříč všemi stádii HER2 pozitivního karcinomu prsu.
- 3/ Herceptin **změnil prognózu** žen s HER2 pozitivním karcinomem prsu

