

ČTVRTLETNÍK VYDÁVÁ ČESKÁ ASOCIACE SESTER

SEKCE ONKOLOGICKÁ

POD ZÁŠTITOU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

Onkologická peče

4/2008

TÉMA: NÁDORY PLIC, PLEURY A THYMU

SATURÁCIA SPIRITUÁLNYCH POTRIEB U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA

RECENZE: PROČ NE EUTANAZII





EDITORIAL

ODBORNÉ ČLÁNKY

1

Bronchogenní karcinom

Malobuněčný karcinom plic

Nemalobuněčný karcinom plic

Paliativní léčba malobuněčného i nemalobuněčného karcinomu plic

Maligní pleurální mezoteliom

Thymom

Metastatický kolorektální karcinom

Cetuximab v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu

Prediktivní markery

Saturácia spirituálnych potrieb u onkologického pacienta

PŘEČTĚTE SI

25

Marta Munzarová a kol.: Proč NE eutanazii aneb Být, či nebýt?

editorial

Vážené čtenářky a čtenáři,

nádory plic, pleury a thymu jsou uvedeny v tomto čísle společně, protože jejich diagnostika a léčba má řadu podobných rysů. Společným znakem těchto nádorů je i přes pokroky v onkologii – například ve srovnání s karcinomem prsu – krátká doba přežití.

Bronchogenní karcinom zaujímá v současnosti v celosvětovém měřítku 2. místo a je na 1. místě mezi příčinami úmrtí na zhoubný nádor. V České republice je na 1. místě ve výskytu zhoubných nádorů u mužů a na 3. místě u žen. ČR patří k zemím s vysokou incidencí bronchogenního karcinomu. Incidence u žen má trvale vzestupný trend v počtu nově zjištěných onemocnění.

S těmito nemocnými se setkávají nejčastěji pneumologové a pneumo-onkologové. Nemoc bývá obvykle diagnostikována ve věku 35–85 let, nejčastější výskyt je mezi 55. až 80. rokem života. Se stoupající střední délkou života populace stoupá i věk nemocných s karcinomem plic.

Nejčastější příčinou jeho vzniku je kouření. Cigaretový kouř obsahuje více jak 300 chemických látek, z nich nejméně 40 je považováno za karcinogeny. V úzkém vztahu k riziku onemocnění je délka a intenzita kouření. Trvalé kouření zvyšuje kumulativní riziko vzniku nádoru šestnáctkrát, a toto riziko se zdvojnásobuje, jestliže se začátek kouření objevuje před 15. rokem věku.

Termínem *karcinom plic* se označují jak nádory průdušek, tak nádory, které vznikají v plicním parenchymu. Přesné stanovení, zda nádor pochází z oblasti průdušek, nebo z plicního parenchymu, není vždy možné a ani nemá pro další léčbu význam. Pro praxi má největší význam dělení karcinomu plic na skupinu malobuněčných karcinomů a skupinu nemalobuněčných karcinomů – každá má rozdílné biologické vlastnosti a z nich také vyplývá i rozdílný přístup k léčbě.

Malobuněčné bronchogenní karcinomy se vyznačují rychlým růstem, výrazným sklonem k časnému metastazování do kostí, jater, centrálního nervového systému, nadledvin. Jsou zpočátku velmi senzitivní na radioterapii a chemoterapii, jejich chemo- a radiosenzitivita však po čase přejde v chemo- a radiorezistenci.

Nemalobuněčné bronchogenní karcinomy rostou pomaleji, metastazují později, k radioterapii a protinádorové chemoterapii jsou však málo citlivé. Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl nádor diagnostikován v operabilním stadiu a provedena úspěšná resekce plicního tumoru. I v případě, že je provedena radikální resekce nádoru a postižených uzlin, u většiny nemocných dochází k recidivě (lokální nebo vzdálené) do 2 let. Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokročilým onemocněním či generalizovaným onemocněním je i přes pokroky, které byly v posledních 20 letech dosaženy v oblasti konvenční chemoterapie a radioterapie, špatná.

Léčebné výsledky posledních let ukazují, že možnosti konvenční chemoterapie jsou vyčerpány a nepředpokládá se, že by další kombinace konvenčních cytostatik mohly nemocným s NSCLC zásadně prodloužit život. A právě z tohoto důvodu je v posledním desetiletí intenzivně studována léčba biologická (cílená). Na rozdíl od konvenční cytostatické léčby se jedná o přístup na subcelulární úrovni. Biologická léčba při ovlivňování přirozených regulačních mechanismů řídících metabolismus, proliferaci a migraci nádorových buněk využívá nízkomolekulární preparáty, makromolekuly i buněčné efekторы imunitního typu.

Maligní mezoteliom je nádor, který vzniká z mezodermu, výstelky tělních dutin, proto může nabývat jak epitelální tak mezenchymální podoby,



a může být tvořen i směsí obou tkání či přechodnou formou mezi oběma tkáněmi. Nejčastěji vycházejí z pleury. Rizikovým faktorem pro vznik mezoteliomu je práce s azbestem. Muži mají asi 3krát větší pravděpodobnost onemocnění než ženy. Choroba se vyskytuje nejčastěji mezi 50. až 70. rokem. V poslední době dochází k dalšímu vzestupu, maximum výskytu onemocnění předpokládáme kolem roku 2020.

Stále platí, že toto onemocnění je relativně chemorezistentní. Chemoterapie nebo chemoterapie společně s radioterapií mohou vést k mírnému prodloužení přežití u pacientů s léčebnou odpovědí. Rozhodnutí o použití chemoterapie, ale i radioterapie musí být proto u pacientů s touto diagnózou vždy individuální a musí brát v úvahu jak celkový stav nemocného, tak i jeho osobní přání, jak v léčbě postupovat.

Thymom je nádor uložený v horním předním mediastinu (vzácně může být postiženo mediastinum celé), který vzniká maligní transformací epitelálních buněk thymu. Nádor obsahuje také lymfocyty, obvykle T typu, ty však nejsou považovány za maligní. Jedná se o pomalu rostoucí tumor, který většinou netvoří vzdálené metastázy. Thymomy jsou jedny z nejčastějších nádorů mediastina. Nejčastější výskyt je uváděn ve čtvrté až páté

dekádě života, poněkud častěji u žen. Přímá etiologická souvislost se zevními faktory nebyla prokázána a endogenní vlivy vedoucí ke vzniku thymomu nejsou známy.

Zásadní léčebnou modalitou pro léčbu thymomu je operace, která má potenciální možnost dosáhnout úplného uzdravení, podaří-li se odstranění celého ložiska. U thymomů, které v době stanovení diagnózy nelze zcela chirurgicky odstranit, to někdy bývá možné po zmenšení nádoru neoadjuvantní léčbou. Radioterapií můžeme docílit výrazné zmenšení, nikoliv však úplné zničení tumoru. Chemoterapie je metodou volby v případě diseminovaného thymomu, ale i v kombinaci s radioterapií v rámci neoadjuvantní léčby u lokalizovaného, avšak invazivního thymomu.

Články, které najdete v tomto čísle, se věnují epidemiologii, etiologii, příznakům a vyšetřovacím metodám u karcinomu plic. Samostatně jsou rozebrány léčebné možnosti u malobuněčného karcinomu plic, nemalobuněčného karcinomu plic, samostatně je zpracována i paliativní léčba používaná u obou typů nádorů. Následují články věnované problematice maligního pleurálního mezoteliomu a thymomu.

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc. ■

odborné články

BRONCHOGENNÍ KARCINOM

*MUDr. Lenka Babičková, PhD, prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.,
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN, Brno*

Ve sdělení jsou popsány rizikové faktory pro vznik a vývoj plicní rakoviny, obecná epidemiologie a klinické příznaky onemocnění. Stručně je zmíněna i diagnostika bronchogenního karcinomu.

Definice

Termínem *bronchogenní karcinomy* se označují jak nádory průdušek, tak nádory, které vznikají v plicním parenchymu. Jejich klinický obraz je velmi podobný, a proto je nelze od sebe přesně oddělit. Nádory průdušek obvykle později prorůstají do plicního parenchymu, nebo průdušku, ve které vznikly, uzavírají, což vede k následným změnám v plicním parenchymu. Naopak nádory, které původně vznikly v plicním parenchymu, často později prorůstají do průdušek. Bronchogenní karcinomy dělíme podle biologického chování, podle histologického složení a podle lokalizace.

Pro praxi má největší význam dělení na skupinu malobuněčných karcinomů (25–30 %) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (přibližně 70–75 %), protože z rozdílných biologických vlastností malobuněčných a nemalobuněčných karcinomů vyplývá i rozdílný přístup k léčbě. V anglické terminologii se používá termín *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) pro malobuněčné bronchogenní karcinomy, a *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) pro skupinu nemalobuněčných bronchogenních karcinomů.

Malobuněčné bronchogenní karcinomy se vyznačují rychlým růstem, výrazným sklonem k časnému metastazování do kostí, jater, centrálního nervového systému, nadledvin. Jsou zpočátku velmi senzitivní na radioterapii a chemoterapii, jejich chemo- a radiosenzitivita však po čase přejde v chemo- a radiorezistenci, takže ačkoliv chemoterapie zprvu dosáhne výrazného úspěchu, tumor se časem stane rezistentním a jeho průběh již dále není chemoterapií a radioterapií ovlivnitelný. Nemalobuněčné bronchogenní karcinomy rostou pomaleji, metastazují později, k radioterapii a protinádorové chemoterapii jsou však málo citlivé.



Epidemiologie

Podle údajů z roku 2005 v České republice bronchogenní karcinom vykazuje u mužů nejvyšší incidenci (93/100 tisíc) ze všech maligních onemocnění a je u nich nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné nádory (mortalita u mužů 90/100 tisíc). U žen se v roce 2005 karcinom plic s incidencí 30/100 tisíc dostal na 3. místo. Celková incidence v roce 2005 byla v ČR 60/100 tisíc. Pro zajímavost: incidence byla v roce 1998 u mužů 96,1/100 tisíc obyvatel (94,2 v roce 1995) a u žen 24,5 (21,1 v roce 1995).

U žen pozorujeme trvale vzestupný trend v počtu nově zjištěných onemocnění. Od roku 1980 (incidence 10,6/100 tisíc) do roku 1998 se počet nově zjištěných případů rakoviny plic u žen více než zdvojnásobil.

U mužů byl v těchto letech počet nově zjištěných případů trvale na vysoké úrovni (97,6/100 tisíc v roce 1980). Četnost výskytu bronchogenního karcinomu u mužů v ČR odpovídá výskytu tohoto onemocnění ve Velké Británii (100/100 tisíc). Bronchogenní karcinom bývá obvykle diagnostikován ve věku 35–85 let, nejčastější výskyt je mezi 55. až 80. rokem života.

Etiologické faktory

Endogenní faktory

Familiární kumulace neoplazií a asociace bronchogenního karcinomu s některými afekcemi, např. sklerodermií, svědčí o možnosti genetické predispozice. Z endogenních příčin byla popsána souvislost se zvýšenou aktivitou cytochromu P450, která způsobuje zvýšenou tvorbu kancerogenů z cigaretového kouře, dále se sníženou aktivitou glutathion S-transferázy důležité pro detoxikaci aromatických uhlovodíků a sníženou aktivitou buněčných mechanismů opravujících DNA. Podstatnou úlohu při vzniku bronchogenního karcinomu hrají onkogen supresorové geny a onkogeny.

Nádorově supresorové geny prostřednictvím svých proteinových produktů omezují buněčnou transformaci a proliferaci, mají tedy opačný účinek než onkogeny. Inhibice a potlačení jejich funkce se projeví usnadněním buněčné transformace a proliferace. Jednu z hlavních rolí v apoptóze tedy v přirozeném zániku buněk má onkosupresorový protein P53 kódovaný genem p53 lokalizovaným na 17. chromosomu. Tento protein je důležitým regulátorem apoptózy a buněčného cyklu, většina studií prokazuje horší prognózu nemocných s mutací genu p53. Jako onkogeny označujeme geny, které prostřednictvím svých proteinových produktů působí transformaci buňky v nádorový genotyp. Jedním z důležitých onkogenů uplatňujících se u plicní rakoviny je K-ras a myc onkogeny.

Exogenní faktory

Hlavní roli při vzniku onemocnění nepochybně hrají faktory exogenní: biologické (viry), fyzikální (ionizující záření) a zejména chemické (karcinogeny).

Epidemiologické studie neztratně prokázaly zvýšené riziko bronchogenního karcinomu u kuřáků. Jako „těžký kuřák“ je definován ten, kdo kouřil alespoň 20 cigaret denně po dobu alespoň 20 let, nebo 40 cigaret denně po dobu 10 let atd. Těžký kuřák má 10–15% pravděpodobnost, že se u něj rozvine plicní karcinom. Kuřáci, kteří kouřili více než 20 cigaret denně po 20 let, mají 20krát vyšší riziko vzniku bronchogenního karcinomu než nekuřáci (riziková hranice je 200 tisíc vykouřených cigaret); záleží také na způsobu kouření a hloubce inhalace cigaretového kouře. Relativní riziko kuřáků proti nekuřákům je 13,3 (17,4 u mužů, 10,8 u žen).

Na druhé straně však je pravda, že k rozvoji plicního karcinomu může dojít i u celoživotního nekuřáka; jde o tzv. spontánní karcinom. Většinou u mladých žen se objevuje specifický typ plicního karcinomu (bronchoalveolární karcinom, BAC). Pokud jde o tzv. pasivní kouření, existuje dostatek přesvědčivých dat svědčících o tom, že významná expozice může vést ke zvýšenému riziku plicní rakoviny i u nekuřáků. Největšímu riziku jsou vystaveny děti chronicky exponované cigaretovému kouři doma, nebo

zaměstnanci pracující v zakouřeném prostředí. Příležitostná expozice cigaretovému kouři například v restauraci naproti tomu plicní karcinom nevyvolává. Relativní riziko pasivních kuřáků oproti nekuřákům je 1,5.

Existují však expozice v pracovním prostředí, které mohou riziko karcinomu zvyšovat: azbest, těžké kovy jako rtuť, nikl, chrom, arzén, nikl; chlovaná uhlovodíky, polycyklické aromatické uhlovodíky, nitrozoaminy, ionizující záření (u horníků v uranových dolech je karcinom plic uznáván jako choroba z povolání) a UV záření, chronická expozice různým prachům či radonu. Expozice azbestu a radonu se neomezují jen na profesionální příležitosti. Azbest býval a stále je součástí stavebních a izolačních materiálů i v některých současných velkých nemocnicích. Relativní riziko exponovaných osob je 1,4–2,6. Radon²² je inertní plyn, vznikající jako rozpadový produkt uranové řady. Rozpadem radonu vznikají radioaktivní prvky. Radon může pronikat do obytných domů z geologického podloží i z nevhodně použitých stavebních materiálů. Koncentrace v bytových nebo pracovních prostorách závisí na konstrukci budov a na kvalitě odvětrávání. Asi 2 % populace ČR bydlí v domech se zvýšenou koncentrací radonu.

Klinické příznaky onemocnění plicním karcinomem

Všechny symptomy již znamenají nemoc relativně pokročilou; neexistují časné varovné signály, které by umožnily zachycení choroby v počátečním stadiu. Jakmile se příznaky nemoci objeví, je už karcinom v pokročilém stadiu. Pro přehlednost dělíme příznaky do tří skupin:

Intratorakální neboli lokální plicní příznaky

Výskyt lokálních příznaků závisí především na lokalizaci nádoru. Nejběžnějším symptomem primárního karcinomu plic je kašel. Jde-li o kašel nově vzniklý u osoby netrpící chronickou bronchitidou či jinými respiračními chorobami a přetrvává-li déle než 3–4 týdny i přes léčbu bronchitidy, je to indikací k rentgenovému snímku hrudníku. Kašel bývá zpravidla suchý, pouze u bronchioloalveolárního karcinomu se může vyskytovat kašel s expektorací vazkého hlenovitého sputa. V době stanovení diagnózy bronchogenního karcinomu trpí kašlem asi 80 % nemocných.

Dalším symptomem, který zřídka bývá přehlédnut, je hemoptýza, k níž dochází, jakmile primární tumor eroduje bronchiální cévu. Hemoptýza se v době stanovení diagnózy vyskytuje asi u 20 % nemocných. Spíše než v masivní podobě přichází hemoptýza v podobě drobných krvavých nitek ve sputu. Obvykle se jedná jen o nepatrné nitky, nikoliv o masivní vykašlávání krve.

Běžným příznakem, jímž se plicní karcinom projevuje, je pneumonie, která neregreduje po antibiotické léčbě, nebo má tendenci k obnovování ve stále stejné lokalizaci. K této tzv. retenční pneumonii dochází, je-li bronchus buď utlačen zvenčí nebo obturován ve svém lumen; za překážkou pak snadno dochází k rozvoji infekce. Pneumonie se může projevat klasickými symptomy – zvýšenou teplotou a kašlem s produkcí purulentního sputa.

Invaze nádoru do parietální pleury, svalstva, žeber nebo kůže se ohlašuje bolestí. Bolest na hrudníku zjistíme při správně odebrané anamnéze

u 40 % nemocných. Je neurčitěho charakteru, často je vázána na kašel a nádech. Většinou souvisí s postižením pleury nebo nervových vláken, ale může být podmíněna i osteolýzou žebor. Bolest hrudní stěny je nejčastějším příznakem regionálního šíření plicního karcinomu.

Zvláštní lokalizaci představuje plicní hrot – zde dochází k postižení nervových struktur v *plexus brachialis* prorůstajícím nádorem nebo infiltrovanými uzlinami, a nemocnému může tento stav způsobit kruté bolesti horní končetiny. Pacienti s tímto typem plicního karcinomu, zvaným Pancoastův tumor, jsou někdy zpočátku vyšetřováni a léčeni ortopedicky nebo neurologicky. Lokální nitrohruďní progresse tumoru někdy může indukovat i perikarditidu, poruchy srdečního rytmu, známky srdeční tamponády nebo srdečního selhávání, vznikající při prorůstání nádoru do perikardu a myokardu.

Šíří-li se karcinom do mediastina, objevuje se především chrapot a syndrom horní duté žíly. Chrapot je jedním z nejčastějších symptomů spojených s lokálním šířením karcinomu. *Nervus laryngeus recurrens*, ovládající hlasivky, vychází z krční míchy, obtáčí velké cévy a vrací se k hlasivkám; ve svém mediastinálním úseku tedy může být ohrožen rostoucím nádorem nebo i zvětšenými uzlinami. Chrapot, způsobený útlakem rekurentu a parézou hlasivky, není doprovázen známkami infekce horních cest dýchacích ani bolestí v krku.

Na opačné straně hrudníku probíhá *v. cava superior*, drenující hlavu a horní končetiny. Dojde-li k invazi tumoru na pravou stranu krku nebo zvětšení tamějších uzlin, může dojít k syndromu horní duté žíly, jenž se projevuje nejprve distenzí krčních žil a následným otokem obličeje a krku s cyanózou. Regionální progresse může způsobit i stenózu průdušnice se stridorem, kompresi jícnu s polykacími obtížemi (obtížné či bolestivé polykání), již zmíněné poškození *n. recurrens* s chrapotem nebo parézu *n. phrenicus* (a příslušné poloviny bránice).

Dušnost bývá přítomna u 30 % nemocných. Může být podmíněna růstem samotného nádoru a/nebo vznikem pleurálního výpotku, který je takového rozsahu, že utlačuje plicní parenchym. Pleurální výpotek může být vyvolán prorůstáním nádoru do pleurální dutiny, postižením pleury metastázami nebo obstrukcí lymfatických cév. Dušnost může být i důsledkem sekundární anémie.

Mimoplicní metastatické příznaky

Mimoplicní příznaky jsou vždy projevem rozsáhlého onemocnění. I když bronchogenní karcinom může metastazovat do kteréhokoli orgánu, nejzávažnější projevy vyvolávají metastázy do mozku (neurologické či psychické poruchy), do kostí (bolesti, patologické fraktury) a do kostní dřene (anémie). Naproti tomu metastázy do jater, jež bývají časté i četné, mohou dlouho zůstat klinicky němé, a to i tehdy, když už je zřetelně hmatná hepatomegalie. Mnohočetné metastázy do jater se mohou projevit žloutenkou (ikterem) a dalšími jaterními potížemi.

Paraneoplastické syndromy

Paraneoplastické syndromy lze očekávat u 10–20 % nemocných s rakovinou plic. Jsou tak označovány vzdálené projevy, které nejsou způ-

sobeny přímou invazí primárního tumoru nebo metastáz, ale tvoří heterogenní skupinu příznaků a projevů sdruženou s maligním nádorem. V patogenezi paraneoplastických syndromů zřejmě jde o reakci organismu na produkci biologicky aktivních proteinů nebo polypeptidů a hormonů.

Paraneoplastický syndrom zahrnuje specifické metabolické, hematologické, kardiovaskulární, endokrinologické, kožní a neuromuskulární projevy, které jsou s nádorem v nepřímém vztahu. Nález vlastního nádoru mohou předcházet o řadu měsíců, jindy se objeví až v průběhu choroby.

Fyzikální (klinické) vyšetření

Při objektivním vyšetření může být fyzikální nález na hrudníku u nemocných s bronchogenním karcinomem často normální. Někdy se však můžeme setkat s oslabeným až vymizelým dýcháním, nepříliš vzácným jsou i pískoty a vrzoty, které mohou být asymetricky slyšitelné. Mohou být zvětšené periferní lymfatické uzliny, především nadklíčkové, za kývači a v podpažních jamkách. Při metastatickém postižení jater může být tento orgán zvětšený a pohmatově citlivý, rovněž barva kůže nemocného s tímto postižením může být žlutá (žloutenka – ikterus).



Obr. 1. Zadopřední skiagram hrudníku s nádorovou infiltrací malobuněčným karcinomem horního laloku pravé plic



Obr. 2. Pravý boční skiagram hrudníku (boční od obr. 1) s nádorovou infiltrací horního laloku pravé plic malobuněčným karcinomem

Zobrazovací vyšetření

Při zobrazovacích metodách vhodných k diagnostice plicní rakoviny se užívá zadopřední a boční skiagram hrudníku (obr. 1, 2), CT (počítačová tomografie) hrudníku, ultrazukové vyšetření břicha, scintigrafické vyšetření skeletu, a zejména u pacientů s nemalobuněčnou plicní rakovinou před indikací k operačnímu řešení PET vyšetření (pozitronová emisní tomografie). U stadia III je v zahraničí běžně indikována MR (magnetická rezonance) mozku, zejména u adenokarcinomů, v našich

podmínkách většinou indikujeme jen CT mozku s rizikem menšího rozlišení a nižší detekce možného metastatického postižení mozku. Bronchoskopie (endoskopické vyšetření průdušnice a bronchů) umožňuje odebrání materiálu na histologické vyšetření speciálními klíšťkami nebo odebrání materiálu k cytologickému hodnocení pomocí speciálního kartáčku.

Literatura: Ginsberg RJ: Lung Cancer. BC Decker Hamilton, London 2002: 175 s. • Zatloukal P, Petruželka L: Karcinom plic. Praha 2001, Grada, 367 s. • Pešek M et al.: Bronchogenní karcinomy. Praha 2002, Galén, 235 s. • <http://www.svod.cz> • Goldstraw P, Crowley J, Chanski K et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours), J Thorac Oncol, 2007, 2, 706–714 • Marel M, Skácel Z, Špásová I et al.: Diagnostika a léčba nemocných s plicním karcinomem na oddělení TRN ve FN Motol v letech 1998–2003. Stud Pneumol Phtiseol, 2004, 64, 289–294 • Martins SJ, Pereira JR: Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol, 1999, 22, 453–457 • Martins SJ, Pereira JR: Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol, 1999, 22, 453–457 • Balducci L, Extermann M: Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. The Oncologist, 2000, 5, 224–237, 2001, 400 s.

MALOBUNĚČNÝ KARCINOM PLIC

MUDr. Lenka Babičková, PhD, prof. MUDr. Jana Skřičková, CSc.,
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN, Brno

V článku je vysvětlena histologická stavba tohoto typu onemocnění, obecné projevy onemocnění, cytostatická léčba i možnosti radioterapie.

Malobuněčné bronchogenní karcinomy se vyznačují rychlým růstem, výrazným sklonem k časnému metastazování do kostí, jater, centrálního nervového systému, nadledvin. Jsou zpočátku velmi senzitivní na radioterapii a chemoterapii, jejich chemo- a radiosenzitivita však po čase přejde v chemo- a radiorezistenci, takže ač chemoterapie zprvu dosáhne výrazného úspěchu, tumor se časem stane rezistentním a jeho průběh již dále není chemoterapií a radioterapií ovlivnitelný. Představuje 20–25 % z celkového počtu histologických typů plicní rakoviny. Toto zastoupení se nijak výrazněji nemění, ačkoliv je v posledních letech zaznamenáván pokles výskytu tohoto histologického typu a nárůst adenokarcinomů v plicích. V anglické terminologii se používá pro malobuněčné plicní karcinomy označení *Small Cell Lung Cancer* (SCLC).

Výrazným rizikovým faktorem je kouření a v poněkud menší míře i radioaktivní záření. Ve vyšší míře se vyskytuje u osob, které byly ve styku s radonem, nebo u horníků v uranových dolech.

Jde o epiteliální nádor charakterizovaný přítomností kulatých nebo oválných malých buněk s výrazným jádrem a malým množstvím cytoplazmy. Malobuněčný karcinom má již v počátečních stádiích onemocnění výraznou tendenci vytvářet lymfogenní i hematogenní metastázy. Podle upravené klasifikace z roku 1999 se rozlišuje čistě malobuněčný karcinom bez nemalobuněčné komponenty, kombinovaný (malobuněčný s podílem adeno- nebo spinocelulárního karcinomu) a intermediální malobuněčný (malobuněčný s velkobuněčnou komponentou) karcinom, tato poslední varianta má ještě horší prognózu než předchozí.

Klinická stadia malobuněčného karcinomu

Pro malobuněčný bronchogenní karcinom se v klinické praxi používá zjednodušené klasifikace, i když i zde princip TNM klasifikace zůstává stejný. Malobuněčný karcinom je dělen do dvou skupin:

nom. Praha 2002, Galén, 235 s. • <http://www.svod.cz> • Goldstraw P, Crowley J, Chanski K et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours), J Thorac Oncol, 2007, 2, 706–714 • Marel M, Skácel Z, Špásová I et al.: Diagnostika a léčba nemocných s plicním karcinomem na oddělení TRN ve FN Motol v letech 1998–2003. Stud Pneumol Phtiseol, 2004, 64, 289–294 • Martins SJ, Pereira JR: Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol, 1999, 22, 453–457 • Martins SJ, Pereira JR: Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol, 1999, 22, 453–457 • Balducci L, Extermann M: Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. The Oncologist, 2000, 5, 224–237, 2001, 400 s.

- limitované stadium (*Limited disease*, LD). Jde o onemocnění ohraničené na jedno plicní křídlo s/bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních uzlin mediastinálních nebo supraklavikulárních a s/bez ipsilaterálního výpotku, které může být zavzato do jednoho ozařovacího pole
- extenzivní stadium (*Extensive disease*, ED) – všechny ostatní formy onemocnění

Prognóza pacientů s malobuněčným bronchogenním karcinomem

Prognóza nemocných závisí na stadiu onemocnění v době stanovení diagnózy. Léčebná odpověď na chemoterapii bývá dosahována u 80–90 % léčených pacientů bez ohledu na původní rozsah nemoci. Je však jen dočasná, u většiny nemocných dojde ke vzniku recidivy. Další léčba již bývá problematická, na další linii chemoterapie reaguje vždy na přechodnou dobu jen malá část nemocných.

Limitované stadium onemocnění

Bez léčby: medián přežití 3 měsíce

Chemoterapie: medián přežití 12–14 měsíců

Chemoterapie + radioterapie: medián přežití 14–16 měsíců

Přežití 1 rok 83 %, 2 roky 44 %, 5 let 23 % pacientů

Extenzivní stadium onemocnění

Bez léčby: medián přežití 6 týdnů

Chemoterapie: medián přežití 7,8 měsíců

Chemoterapie PE + nové léky: medián přežití 10,6 měsíců

Přežití 2 roky 5 % pacientů

Léčba malobuněčného bronchogenního karcinomu

Doporučení pro léčbu se odvíjí od klinických stadií.

Základními postupy léčby malobuněčného karcinomu je:

- chemoterapie
- radioterapie cílená na tumor a metastázy
- preventivní ozáření mozku
- chirurgické zákroky

Léčba by se měla principiálně lišit ve své intenzitě u pacientů se vzdálenými metastázami, kde má jen vysloveně paliativní potenciál, od

léčby pacientů s limitovaným onemocněním, kde může mít cíl kurativní tzn. radikální s možností vyléčení.

Za standardní chemoterapeutický režim je považována kombinace cisplatinu nebo karboplatiny a etoposidu. Jiné chemoterapeutické režimy ale vykazují srovnatelnou účinnost. Resekce primárního nádoru je zcela výjimečně indikována u malých primárních nádorů bez postižení lokálních lymfatických uzlin, což představuje velmi málo pacientů s tímto lokálně nepokročilým rozsahem onemocnění. Po léčbě mají nemocní i po dosažení úplného vyléčení (kompletní remise) vysoké riziko (až 60%) vzniku mozkových metastáz v průběhu 2–3 let po ukončení léčby

primárního nádoru. Profylaktické tzn. preventivní ozáření mozku u pacientů v kompletní remisi nebo u pacientů s výraznou parciální remisí snižuje riziko vzniku metastáz v CNS až o 50 %.

U limitované formy malobuněčné plicní rakoviny se standardně používá kombinace chemoterapie etoposid + cisplatinu se současnou zevní radioterapií na oblast primárního nádoru a lymfatických uzlin podle doporučení ESMO 2008. V případě metastatického postižení kostí nebo mozku lze využít paliativní účinek zevní radioterapie na zmenšení metastáz v těchto oblastech.

Literatura: viz předcházející článek

NEMALOBUNĚČNÝ KARCINOM PLIC

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., MUDr. Marcela Tomášková,
MUDr. Jana Kaplanová,

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN, Brno

Nemalobuněčné karcinomy plic jsou poměrně málo citlivé k radioterapii a protinádorové chemoterapii. Nejlepší prognózu mají ti pacienti, u nichž byl nádor diagnostikován v operabilním stadiu a mohla být provedena jeho radikální resekce. U většiny nemocných však dochází k lokální nebo vzdálené recidivě.

Úvod

Bronchogenní karcinomy dělíme podle biologického chování, podle histologického složení a podle lokalizace. Pro praxi má největší význam dělení na skupinu malobuněčných karcinomů (20–25 %) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (přibližně 75–80 %), protože z rozdílných biologických vlastností malobuněčných a nemalobuněčných karcinomů vyplývá i rozdílný přístup k léčbě. Nemalobuněčné bronchogenní karcinomy (NSCLC, *non-small lung cancer*) rostou pomaleji, metastazují později, k radioterapii a protinádorové chemoterapii jsou však málo citlivé.

Morfologická klasifikace

Morfologická klasifikace bronchogenního karcinomu byla vypracována v roce 1982 Světovou zdravotnickou organizací. Tato klasifikace již byla revidována. Současná klasifikace používaná americkým National Cancer Institute (NCI) je uvedena v tab. 1.

Spinocelulární karcinom představuje 30–40 % epitelálních nádorů bronchiální sliznice. Jeho incidence v současnosti nevrůstá. Předstupněm jeho vzniku je dlaždicobuněčná metaplasie bronchiální sliznice. V časném stadiu *carcinoma in situ* nevykazuje invazivní růst přes bazální membránu epitelu. Často obsahuje maligní buňky v různém stupni

Nemalobuněčný karcinom (výskyt v %)	Muži	Ženy
spinocelulární karcinom	40	20
adenokarcinom	24	46
• acinární		
• papilární		
• brochoalveolární		
• solidní hlenotvorný		
velkobuněčný karcinom	7	8
• obrovskobuněčný karcinom		
• karcinom z jasných buněk		
smíšené karcinomy	7	6
• adenoskvamózní karcinom		
• mukoepidermoidní karcinom		
• adenoidně cystický karcinom		
nediferencovaný karcinom		

Tab. 1. Histologické typy bronchogenního karcinomu

diferenciace, což svědčí o heterogenitě nádoru. Spinocelulární karcinom je pomalu rostoucí nádor. Odhaduje se, že stadium invazivního růstu nastává až za 3–4 roky. Podle některých studií vykazuje menší potenciál vytvářet vzdálené metastázy a má příznivější prognózu než jiné typy nemalobuněčného karcinomu, je-li v časném klinickém stadiu provedena radikální resekce tumoru.

Adenokarcinom tvoří asi 40 % bronchiálních nádorů. V poslední době vykazuje vzrůstající incidenci. Stále častěji bývá diagnostikován i u nekuřáků a u žen. Adenokarcinom je charakterizován přítomností glandulárních elementů nebo hleu. Jedná se o výrazně heterogenní nádor, takže určení jednotlivých typů adenokarcinomu může být obtížné.

Bronchoalveolární karcinom (BAC) se svým biologickým chováním odlišuje od ostatních typů adenokarcinomu. Jeho charakteristickým rysem je růst podél stěn plicních alveolů. Nevykazuje invazivní růst do

Tab. 2. TNM klasifikace bronchogenního karcinomu podle UICC a AJCC, revize z roku 1997

T	
TX	Primární tumor nelze hodnotit nebo byla prokázána přítomnost maligních buněk ve sputu či bronchiálním výplachu, ale nádor nebyl prokázán zobrazovacími vyšetřeními nebo bronchoskopicky
T0	Primární tumor neprokázán
TIS	Karcinom <i>in situ</i>
T1	Tumor dosahující maximální velikosti 3 cm nebo méně v největším rozměru. Tumor je obklopen plicní tkání či viscerální pleurou. Bronchoskopické šíření proximálním směrem nepřesahuje lobární bronchus (tzn. tumor se nešíří do hlavního bronchu)
T2	Tumor, který má jednu z následujících charakteristik, co se týká velikosti či rozsahu: <ul style="list-style-type: none"> • dosahuje větší velikosti než 3 cm v největším rozměru • postihuje hlavní bronchus do vzdálenosti maximálně 2 cm nebo větší od kariny • postihuje viscerální pleuru • podmiňuje atelektázu nebo obstrukční bronchopneumonii šířící se do hilové oblasti, ale nepostihuje kompletně celou plíci
T3	Nádor jakékoliv velikosti, jenž přímým invazivním růstem postihuje následujících struktury: <ul style="list-style-type: none"> • hrudní stěnu, bránici, viscerální pleuru, perikard • hlavní bronchus ve vzdálenosti bližší než 2 cm ke karině, ale nepostihuje karinu Nebo tumor podmiňuje atelektázu nebo obstrukční bronchopneumonii kompletně celé plíce
T4	Tumor jakékoliv velikosti, který prorůstá do následujících struktur: <ul style="list-style-type: none"> • srdce, velkých cév, průdušnice, jícnu, obratlových těl Nebo tumor vytváří oddělené (satelitní) nádorové uzly ve stejném laloku, nebo je přítomen maligní pleurální výpotek
N	
NX	Postižení regionálních uzlin nelze nestanovit
N0	Bez přítomnosti metastáz v regionálních uzlinách
N1	Metastázy v ipsilaterálních peribronchiálních a/nebo ipsilaterálních hilových uzlinách a intrapulmonálních uzlinách včetně postižení přímým prorůstáním primárního tumoru
N2	Metastázy ipsilaterálních mediastinálních a/nebo subkarinálních lymfatických uzlin
N3	Metastázy kontralaterálních mediastinálních a/nebo hilových uzlin. Metastázy ipsilaterálních nebo kontralaterálních skalenových nebo supraklavikulárních lymfatických uzlin
M	
MX	Vzdálené metastázy nelze prokázat
M0	Vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1	Vzdálené metastázy jsou přítomny

nádorového stromatu. Z hlediska způsobu šíření se lze setkat se solitárním nádorem, multifokální přítomností plicního tumoru nebo s rychle progredující difuzní pneumonickou formou, jež často postihuje obě plíce. Rozlišuje se hlenotvorná a nehlenotvorná varianta BAC. Nehlenotvorná varianta bývá obvykle spojována s příznivější prognózou. Velmi příznivá prognóza bývá u solitárního, nehlenotvorného BAC, jehož průměr nepřesahuje 3 cm.

Velkobuněčný karcinom se vyskytuje v 10–15 %. Charakteristickým rysem tohoto nádorového typu je nepřítomnost diferenciace nádorových buněk ať už dlaždicového nebo glandulárního typu. Podle WHO klasifikace se rozlišují dvě histologické varianty (obrovskobuněčný karcinom a karcinom ze světlých buněk). Některé z velkobuněčných karcinomů obsahují neurosekreční granula. Tento rys je společný i některým malobuněčným karcinomům. Prognóza velkobuněčného karcinomu se přibližuje adenokarcinomu.

LÉČBA

Před zahájením léčby je zapotřebí znát rozsah nádorového onemocnění, který se hodnotí podle mezinárodně platného systému TNM klasifikace a z něho odvozených klinických stadií. Klasifikace TNM používaná pro nemalobuněčný karcinom je uvedena v tab. 2, 3. V poslední době je diskutována její revize, která by více zohledňovala prognózu, ale v platnosti ještě není.

Léčba stadia II (T1–2 N0–1 M0)

Kurativní léčbou je chirurgická resekce. Za radikální zákrok je nutno považovat resekci alespoň v rozsahu anatomické lobektomie. Klínovitou resekci (segmentektomií) lze použít v případě kontraindikací rozsáhlejšího operačního výkonu. U nemocných po segmentektomií byla prokázána vyšší incidence lokálních recidiv. Kratší přežití bylo zaznamenáno jen u nádorů > 3 cm (T2).

Radioterapie s kurativním záměrem je indikována u nemocných s kontraindikacemi k resekci plicního nádoru. Celková aplikovaná dávka by měla činit alespoň 60 Gy při konvenční frakcionaci. U 32–60 % pacientů s nádory T1 N0 bylo v klinických studiích zaznamenáno pětileté přežití. Adjuvantní radioterapie (zařazená po radikálním chirurgickém výkonu) vedla podle randomizované studie u pacientů ve stadiích II nebo IIIA ke snížení četnosti lokálních recidiv, ale ne k prodloužení přežití. S ohledem na dosud dostupné důkazy není adjuvantní radioterapie u pacientů po resekci nádoru ve stadiu I/II indikována.

Léčba lokálně pokročilého, operabilního onemocnění

T3 N0–1 M0, apikálně lokalizovaný (Pancoastův tumor)

Onemocnění vykazuje menší tendenci k systémovému metastazování. Kurativní léčba nádorů nepostihující okolní tkáň sestává buď ze samotné radioterapie, nebo chirurgické resekce po předchozí radioterapii.

Tab. 3. Klinická stadia podle UICC a AJCC, revize z roku 1997

Okultní karcinom	TX	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2, T3	N0, N1	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIB	jakékoliv T	N3	M0
	T4	jakékoliv N	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1

Samostatnou resekci lze zvažovat ve speciálně vybraných případech. U nádorů prorůstajících do okolních struktur (T4) není většinou chirurgická resekce nádoru přínosná. Onemocnění je léčeno radioterapií a chemoterapií. U vybraných nemocných lze zvažovat konkomitantní chemoradioterapii s následnou resekci reziduálního onemocnění.

Léčba stadia T3–4 N0–1 M0

U indikovaných nemocných je možné zvažovat radikální resekci primárního tumoru. Za potenciálně resekabilní lze považovat následující rozsah onemocnění:

- satelitní tumor ve stejném laloku (při N0 nebo N1)
- postižení kariny, srdeční síně, velkých cév
- prorůstání do hrudní stěny
- prorůstání do obratle
- prorůstání do bránice

Operace se obvykle indikuje až po pečlivém individuálním zvážení rozsahu nádoru a klinického stavu nemocného. Chirurgickou léčbu je vhodné doplnit o chemoterapii nebo radioterapii. Vzájemné časování (konkomitantní, sekvenční) chemoterapie a radioterapie je individuální. U nemocných nevhodných k chirurgické operaci je indikována léčba chemoterapií a radioterapií. Používá se stejných chemoterapeutických režimů jako u stadia IV. Chemoterapie by měla obsahovat platinový derivát. Kombinace chemoterapie a radioterapie vede k delšímu přežití ve srovnání se samostatnou radioterapií.

Léčba stadia IIIA (N2 M0)

Léčba závisí na rozsahu postižení mediastinálních uzlin N2. Je možné rozlišovat tyto stupně postižení N2 uzlin:

- minimální N2 onemocnění – mikroskopické metastatické postižení

pouze v jedné etáži lymfatických uzlin ověřené histologickým vyšetřením. Obvykle nelze prokázat zobrazovacími vyšetřeními před operačním zákrokem

- klinické N2 onemocnění – mediastinální lymfadenopatie prokazatelná zobrazovacími vyšetřeními (CT, NMR, PET)
- „bulky“ N2 onemocnění – masivní metastatické postižení mediastinálních uzlin zřetelné na RTG hrudníku

Minimální N2 postižení uzlin bývá většinou diagnostikováno histologicky v resekátu. Operace může být následně doplněna radioterapií, která snižuje četnost lokálních recidiv, ale neprodlužuje celkové přežití. Zatím nejsou k dispozici důkazy o přínosu adjuvantní chemoterapie, která by měla být indikována v rámci klinických studií.

Dlouhodobé přežití resekovaných nemocných s N2 onemocněním je nízké. Pětileté přežití všech resekovaných nemocných s N2 postižením se udává v rozmezí 2–5 %. V případě resekovaných nemocných s minimálním N2 postižením činí pětileté přežití 15–30 %. U potenciálně operabilních pacientů bývá zvažována neoadjuvantní chemoterapie s platinovým derivátem, i když výsledky studií nejsou jednoznačné. Adjuvantní radioterapie snižuje četnost výskytu lokálních recidiv, ale nebylo prokázáno prodloužení celkového přežití. U operabilních nemocných v dobrém klinickém stavu je možné aplikovat konkomitantní chemoradioterapii před operací tumoru. Při kombinované neoadjuvantní léčbě lze očekávat lepší léčebnou odpověď, ale současně i závažnější toxicitu. Příznivý efekt neoadjuvantní léčby na přežití a čas do progresu lze očekávat jen tehdy, jestliže došlo k jednoznačnému ponížení klinického stadia primárního nádoru a uzlin.

U neradikálně resekovaných nemocných (mikroskopické nebo makroskopické reziduum – R1, R2) je vhodná lokální radioterapie anebo chemoterapie, pokud již nebyla podána před vlastní operací. Masivní „bulky“ postižení N2 uzlin nebo postižení N3 uzlin je považováno za inoperabilní onemocnění. Léčebný postup je shodný jako ve stadiu IIIB.

Adjuvantní chemoterapie po radikální resekci primárního tumoru

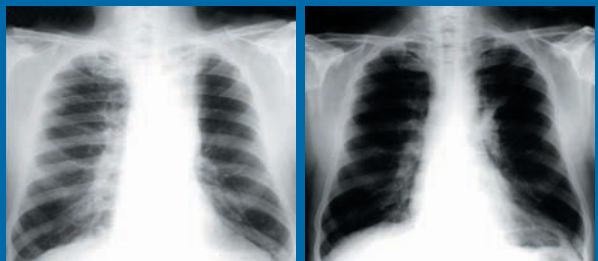
Až do roku 2004 nebyly k dispozici dostatečné důkazy z randomizovaných klinických studií, které by prokazovaly příznivý vliv adjuvantně podávané chemoterapie. V roce 2004 byly publikovány výsledky několika randomizovaných studií fáze 3, které prokázaly zlepšení přežití a času do relapsu nemoci u pacientů léčených adjuvantní chemoterapií. Proto je nyní doporučována u stadií IB, IIA, IIB a III. Na základě publikovaných studií je doporučována chemoterapie ve složení platinový derivát a vinorelbin, a karboplatina s paklitaxelem.

Léčba stadia IIIB (jakékoliv T N3 M0, T4 jakékoliv N M0)

Ve stadiu IIIB nebyl prokázán přínos resekce tumoru ve vztahu k celkovému přežití. Pouze ve výjimečných případech lze zvažovat resekci nádoru, pokud se jedná o T4 N0–1 M0 (viz výše). Kombinovaná chemoterapie s následnou (nebo souběžnou) radioterapií vede k delšímu přežití ve srovnání se samotnou radioterapií. Samotná radioterapie by měla

NSCLC (spinoceleulární) horního laloku levé plicé

- před léčbou a po léčbě
- kombinovanou terapií
- cisplatina + vinorelbin



být vyhrazena těm nemocným, u nichž není chemoterapie vhodná. Nemocní s maligním pleurálním výpotkem nejsou obvykle vhodní k léčbě radioterapií, pokud výpotek během chemoterapie neustoupil nebo se nezmírnilo jeho doplňování. U těchto pacientů platí stejné zásady pro léčbu chemoterapií jako ve stadiu IV.

Léčba klinického stadia IV

Kombinovaná chemoterapie obsahující cisplatinu nebo karboplatinu vede k mírnému prodloužení přežití a lepší kontrole symptomů nemoci ve srovnání se symptomatickou léčbou. Chemoterapie je přínosem jen u nemocných v dobrém klinickém stavu, bez výrazného váhového úbytku (< 10 % původní hmotnosti). Za standardní režim je považována dvojkombinace platinového derivátu (cisplatinu nebo karboplatinu) s jedním z následujících cytostatik 3. generace:

- docetaxel
- gemcitabin
- paklitaxel
- vinorelbin

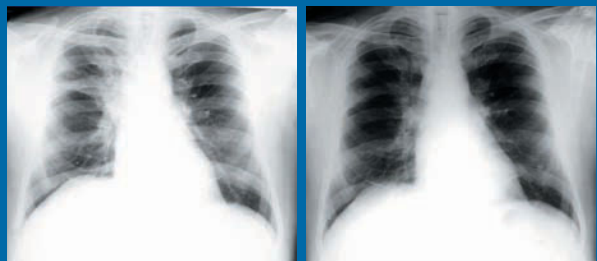
Účinnost jednotlivých režimů s cisplatinou nebo karboplatinou byla studována v různých randomizovaných studiích fáze III. Jejich účinnost je vzájemně srovnatelná. Monoterapii preparátem 3. generace je vhodné zvažovat u pacientů s kontraindikacemi k podání karboplatinu nebo cisplatinu a také u starších nemocných (70–75 let věku). V monoterapii jsou používána stejná cytostatika jako v kombinaci s platinovými deriváty. Předpokládá se, že v roce 2009 dojde v České republice k zařazení kombinace cisplatinu s pemetrexedem (Alimtu) do I. linie léčby NSCLC jiného než dlaždícobuněčného morfologického typu.

Chemoterapie 2. linie (2. řady)

Chemoterapie 2. linie u nemocných v dobrém klinickém stavu zlepšuje symptomatickou kontrolu onemocnění. V randomizovaných klinických studiích bylo ve srovnání s podpůrnou léčbou prokázáno delší přežití. V současné době se jako nejvhodnější preparáty jeví docetaxel, pemetrexed.

NSCLC (spinoceleulární) horního laloku levé plicé před a po léčbě kombinovanou chemoterapií

- paclitaxel + karboplatina + etoposid a souběžnou radioterapií



Doba trvání chemoterapie

U pacientů s lokoregionálně pokročilým onemocněním, kde se používá chemoterapie a radioterapie v jakémkoliv časování, by neměly být podány více než 4 cykly chemoterapie. U nemocných s pokročilým onemocněním, kde není součástí léčebného plánu radioterapie, by nemělo být podáno více jak 6 cyklů chemoterapie.

Biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic

Preparáty biologické léčby působí na nádorové buňky jiným mechanismem než standardní chemoterapie. Ukazuje se totiž, že v chemoterapii již bylo dosaženo maximum a žádná nová cytostatika ani nové kombinace již nepřispějí k významnému zlepšení léčebného efektu a přežívání nemocných. Biologická léčba se také někdy označuje jako tzv. cílená molekulární terapie, protože lépe vyjadřuje skutečnost, že zasahuje selektivněji do intracelulárních pochodů v nádorové buňce.

Většinou se jedná o nízkomolekulární látky, které vazbou např. na receptory pro epitelální růstový faktor (EGFR), jež jsou ve vysokém procentu exprimovány na povrchu nádorových buněk, blokují signální dráhy do buněčného jádra. Ty ve svém důsledku ovlivňují následující vlastnosti buňky, které ji činí maligní:

- inhibice apoptózy (u nádorové buňky nedochází ke kontrolované buněčné smrti tak jako u fyziologické buňky)
- schopnost novotvorby cév a vlastního zásobování nádoru živinami
- nekontrolovaná proliferace nádorové buňky
- schopnost nádorové buňky metastazovat

V léčbě pokročilého NSCLC byly z této skupiny zkoušeny inhibitory tyrozinkinázy erlotinib a gefitinib. Zdá se, že prospěch z této léčby mají jen určití nemocní, u nichž na povrchu nádorové buňky je nejen tento receptor pro epitelální růstový faktor exprimován ve vysokém procentu, ale navíc je nositelem určitých mutací. V klinických studiích byly nalezeny čtyři klinické faktory, které naznačují dobrou léčebnou odpověď. Je to asiatská rasa, ženské pohlaví, nekuřáctví a histologický typ adenokarcinom. Jednoznačné prediktivní faktory pro léčebnou odpověď jsou však stále ve fázi usilovného výzkumu.

Na základě výsledku randomizované studie s placebem je v naší republice kategorizován pro II. a III. linii léčby NSCLC erlotinib (Tarceva). Je indikován u nemocných v dobrém klinickém stavu (PS 0,1) s pokročilým NSCLC po selhání první nebo druhé linie chemoterapie. Současně je vhodné, aby nemocný splňoval alespoň dva z výše uvedených předpokládaných prediktivních faktorů. Jedná se o léčbu perorální, která je ve srovnání s konvenční chemoterapií velmi dobře tolerována, především staršími nemocnými. Byla dokumentována i účinnost erlotinibu u nemocných s mozkovými metastázami.

Dalším biologickým preparátem nadějným v léčbě NSCLC je bevacizumab (Avastin), protilátka, která blokuje receptor vaskulárního endotelálního růstového faktoru VEGFR, jehož zvýšená exprese je považována za negativní prognostický faktor pro přežívání. V klinických studiích byly prokázány slibné léčebné výsledky v kombinaci s konvenční chemoterapií u nemocných s pokročilým nedřáždicobuněčným NSCLC již v první linii po stanovení diagnózy. Tato léčba však není doporučována u nemocných s metastatickým postižením mozku. Předpokládá se, že v ČR by pro nemocné s NSCLC měla být dostupná v roce 2009.

Prognóza

Nejlepší prognózu mají ti nemocní, u nichž byl nádor diagnostikován v operabilním stadiu a provedena úspěšná resekce plicního tumoru. Podíl radikálně operovaných nemocných ze skupiny všech pacientů s NSCLC je poměrně nízký a v jednotlivých regionech může být odlišný. V celé České republice nepřesahuje 20 %. Podle zahraničních údajů činí podíl operovaných 25–30 %, ale jde o publikace z center, což znamená, že se nejedná o po sobě jdoucí diagnostikované nemocné. U menšího radikálně operovaných pacientů je prognóza závislá na TNM klasifikaci. Nejlepší prognózy dosahují nemocní, jejichž nádor byl klasifikován jako T1 N0, u nichž bývá zaznamenáno 5leté přežití ve více než 60 %. Avšak i v případě, že je provedena radikální resekce nádoru a postižených uzlin, dochází u většiny nemocných k recidivě (lokální nebo vzdálené) do 2 let. Prognóza u pacientů s neoperabilním lokoregionálně pokročilým onemoc-

Erlotinib ve 2. linii léčby NSCLC

Žena, 1927, bývalá kuřačka, I. linie, NSCLC T4, N3, M1

Před zahájením léčby (23.11.2005) dráždivý, kašel, namáhavá dušnost
Po dvou měsících léčby (21.1.2006) RTG, částečná regrese (CT, bronchoskopie), zmírnění dráždivého kašle, namáhavé dušnosti



něním či generalizovaným onemocněním je i přes aplikovanou léčbu špatná. Medián přežití těchto nemocných obvykle nepřesahuje 18–24 měsíců, jedná-li se o místně pokročilý nádor, a 12–18 měsíců, byl-li v době stanovení diagnózy plicní nádor již se vzdálenými metastázami.

Literatura: Ginsberg RJ: Lung Cancer. London 2002, BC Decker Hamilton, 175 • Zatloukal P, Petruželka L: Karcinom plic. Praha 2001, Grada, 367 s. • Pešek M et al.: Bronchogenní karcinom. Praha 2002, Galén, 235 • Martins SJ, Pereira JR: Clinical Factors and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol 22, 1999, 453–457 • Sirohi B, Ashley S, Bortin A. et al.: Early Response to Platinum – Based First – Line Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer May Predict Survival. J Thorac Oncol, 2007, 2, 735–740 • Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG et al.: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004, 22, 330–363 • Altuang O, Stewart D, Fossella FV et al.: Many Patients over 80 Years and Older with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Can Tolerate Chemotherapy. J Thorac Oncol 2007, 2, 141–146 • Molina JR, Dusi AA, Jett JR: Advances in Chemotherapy of Non-small Cell Lung Cancer. CHEST 2006, 130, 1211–1219 • Hanna NH, Shepherd FA, Rosell R: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004, 22, 1589–1597 • Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005, 353, 123–132 • Skříčková J, Babičková L, Tomíšková M a kol.: Bronchogenní karcinom (41–62). In: Z. Adam, J. Vorlíček, J. Vaníček a kol.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Druhé, aktualizované a doplněné vydání. Praha 2004, Grada Publishing, 692 s. • Lynch TJ, Bell DW, Sordella R et al.: Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J Med 2004, 350, 2129–2139

PALIATIVNÍ LÉČBA MALOBUNĚČNÉHO I NEMALOBUNĚČNÉHO KARCINOMU PLIC

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., MUDr. Marcela Tomíšková,
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN, Brno

Paliativní léčba nemocných s bronchogenním karcinomem se řídí stejnými zásadami jako u jiných nádorových onemocnění. U nemocných s rakovinou plic indikujeme paliativní léčbu především kvůli potížím, které jsou spojeny se syndromem horní duté žíly, s maligním pleurálním výpotkem a bronchiální obstrukcí.



Paliativní léčba syndromu horní duté žíly

U malobuněčného bronchogenního karcinomu je indikována systémová chemoterapie, u nemalobuněčného bronchogenního karcinomu

především radioterapie. Ještě před zahájením uvedené léčby lze zmírnit potíže nemocného antiedematózní léčbou, která spočívá v podávání vysokých dávek dexametazonu (24–40 mg/den) a v podávání diuretik.

Paliativní léčba maligního pleurálního výpotku

Tvorbu plicního výpotku lze v principu zpomalit dvěma postupy:

- Aplikace cytostatik do pleurální dutiny. Od této léčby se očekává zpomalení či zastavení tvorby výpotku. Nejčastěji se podává bleomycin, v literatuře lze najít údaje o účinku intrapleurálního podání jiných cytostatik.
- Dalším řešením je sklerotizace pohrudniční dutiny po chemickém zánětu navozeném intrapleurální aplikací některých látek. K navození chemické pleuritidy se používají tetracykliny (v současné době je k dispozici injekční doxyklylin – Doxyhexal) a dále talek. Se stejným cílem podávají některá pracoviště vakcínu *Corynebacterium parvum*. Podstatou úspěchu je podání sklerotizující látky do prázdné (dobře vydrénované) pleurální dutiny a dobrá distribuce látky v celém prostoru, aby chemický zánět proběhl v celém rozsahu pleury a způsobil její srůst. Uměle vyvolaná pleuritida může být provázena bolestí.

Pokud se výpotek, i přes intrapleurální léčbu, doplňuje, zvažujeme trvalé zavedení drénu. Jedná-li se o nemocné s předpokládanou délkou života dnů až týdnů, je vhodnější provádět opakované pleurální punkce než časově náročné sklerotizace pleury. Teoretickými možnostmi, které se málo používají, je dekortikace, nebo zavedení shuntu (zkratu).

Pro tyto výkony je vhodný nemocný v dobrém biologickém stavu s předpokládanou délkou života v řádu měsíců.

Paliativní léčba nádorové obstrukce dýchacích cest

V případě obstrukce dýchacích cest endobronchiálně rostoucím nádorem můžeme kvalitu života zlepšit rekanalizací pomocí laseru a elektrokauteru. Popisuje se i použití kryoterapie, nelze ji však zavádět flexibilním bronchoskopem. K rekanalizaci lze použít také brachyterapii – zavedení zářiče přímo do bronchiálního stromu. Ta je indikována především tam, kde je zúžení bronchu způsobeno extramurálním tlakem. Další možností řešení extramurálních stenóz je zavedení stentu.

Všechny uvedené metody patří mezi intervenční bronchologické výkony, pro jejichž provedení je třeba zkušeného bronchologa a také odpovídajícího technického vybavení. Nutná je i spolupráce se zkušeným anesteziologem, především u starších nemocných. Věk není v žádném případě kontraindikací endobronchiální léčby. V případě, že je kontraindikována celková anestézie, lze provést výkon v místním znecitlivění v analgosedaci (opět ve spolupráci se zkušeným anesteziologem).

Literatura: Balducci L, Extermann M: Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. The Oncologist 2000, 5, 224–237 • Ginsberg RJ: Lung Cancer. London 2002, BC Decker Hamilton, 175 • Montes JF, Garcia-Valero J, Ferrer J: Evidence of Intervention in Talc-Induced Pleural Adhesions. CHEST 2006, 130, 702–709 • Pešek M a kol.: Bronchogenní karcinom. Praha 2002, Galén, 235 • Pfister DG et al.: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004, 22, 330–363 • Skříčková J a kol.: Bronchogenní karcinom (41–62). In: Z. Adam, J. Vorlíček, J. Vaníček a kol.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Druhé, aktualizované a doplněné vydání. Praha 2004, Grada Publishing, 692 s. • Zatloukal P, Petruželka L: Karcinom plic. Praha 2001, Grada, 367 s.

MALIGNÍ PLEURÁLNÍ MEZOTELIOM

MUDr. Stanislav Špelda, prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.,
MUDr. Mgr. Yvonne Staňková, PhD.,
MOÚ, Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN, Brno

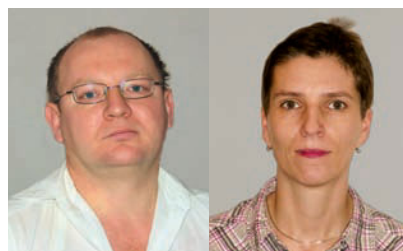
Rizikovým faktorem pro vznik mezoteliomu je práce s azbestem. Možná i proto mají muži asi třikrát větší pravděpodobnost onemocnění než ženy. I když tvoří zatím jen malý zlomek všech maligních tumorů, jeho incidence neustále roste.

Úvod

Maligní mezoteliom (MM) je nádor, který vzniká z mezodermy, výstelky tělních dutin, proto může nabývat jak epitelální tak mezenchymální podoby. Může být tvořen i směsí obou tkání či přechodnou formou mezi oběma tkáněmi. Nejčastěji vycházejí z pleury. Kromě pleury mezoteliom vzniká v mezenchymální tkáni dalších orgánů: perikardu, perito-

neu, *tunicae vaginalis testis*, ovariu. Asi 80 % maligních mezoteliomů má pleurální původ. Hovoříme

o maligním pleurálním mezoteliomu (MPM).



Epidemiologie a etiologické faktory

V roce 1960 publikovali Wagner a spol. výskyt maligního mezoteliomu u 33 pacientů, kteří pracovali při těžbě azbestu. Od té doby byly publikovány soubory nemocných s MM v USA, v západní i východní Evropě.

Maligní mezoteliom představuje 0,16 % všech maligních tumorů. Jeho incidence v evropských zemích se pohybuje kolem 1,2–1,4/100 tisíc obyvatel. U 75 % pacientů postihuje primárně pleurální dutinu, primární vznik v peritoneální, perikardiální a tunica vaginalis testis činí dohromady 25 %. Incidence (počet případů za rok) je v současnosti u mužů odhadována na 10–66/1 milion, u žen 1–25/1 milion.

Rizikovým faktorem pro vznik mezoteliomu je práce s azbestem. Muži mají asi 3krát větší pravděpodobnost onemocnění než ženy. Choroba se vyskytuje nejčastěji mezi 50.–70. rokem. Od 60. do 80. let minulého století se výskyt MM zvýšil u mužů 3,5krát a u žen 1,4krát. V poslední době dochází k dalšímu vzestupu výskytu onemocnění, maximum předpokládáme kolem roku 2020. Nejohroženější jsou osoby v přímém, především profesionálním kontaktu s azbestem. Zde se celoživotní riziko vzniku nádoru odhaduje na 20 %. K ohroženým osobám však patří i lidé, kteří mají dlouhodobý nepřímý kontakt s azbestem. Jsou to třeba lidé pobývající v budovách, v nichž byl použit azbest např. k izolaci přiček mezi pokoji, zvláště pokud se tyto azbestové povrchy dále mechanicky narušují. Mezoteliomem bývají postiženi i rodinní příslušníci osob zpracovávajících azbest, zde je však riziko vzniku výrazně menší. Doba latence mezi expozicí azbestu a rozvojem MM dosahuje 20–40 let. Vznik MM je v literatuře popisován i ve spojitosti s předchozím terapeutickým ozařením hrudníku. Kouření, na rozdíl od bronchogenního karcinomu, riziko MM nezvyšuje. U nemocných s mezoteliomem bývají často přítomny poruchy na chromosomální úrovni. Je popisována delece 1p, 3p, 9p a ztráta chromosomu 22.

Klinická manifestace

Nejčastějšími místními příznaky MPM bývá bolest hrudníku, dráždivý kašel, dušnost. Asi u 3/4 pacientů dochází ke vzniku maligního pleurálního výpotku na postižené straně hrudníku. Zřídka (asi v 5 %) může být mezoteliom přítomen oboustranně. Někdy může dojít i ke vzniku pneumotoraxu. Mezoteliom se může rozšířit nebo vzniknout primárně i v dutině břišní, a v takovém případě se k plicním příznakům přidávají příznaky ascitu. Mezoteliom má výraznou tendenci k lokálnímu invazivnímu růstu. Častá je tvorba implantačních metastáz vznikajících následkem invazivních zákroků (punkce nebo drenáž pleurální dutiny, torakoskopie). Mezoteliom svým invazivním růstem často poškozuje okolní orgány: páteř, jícen, horní dutou žílu způsobující syndrom horní duté žíly. Postižení brachiálního plexu může způsobit Hornerův syndrom. Dochází i k prorůstání tumoru do hrudní stěny nebo bránice s možným prorůstáním do břišní dutiny. Jen ojediněle se v době diagnózy MM nevyskytují potíže. Pleurální výpotek v takovém případě bývá často konstatován jako „náhodný nález“ při rentgenovém vyšetření. V důsledku nádoru se mohou vyskytovat i celkové příznaky nádorového onemocnění: zvýšené teploty, pokles hmotnosti, anémie aj.

STANOVENÍ DIAGNÓZY

Pacienti přicházejí k lékaři s příznaky maligního procesu postihujícího pleuru, a proto je základním zobrazovacím vyšetřením skiagram hrudníku. Běžným snímkem hrudníku lze dokumentovat tekutinu v pohrudniční dutině, avšak nemusí vždy být zobrazen nádor vyrůstající z pleury. Proto, nemá-li pacient již dříve stanovenou diagnózu jiného maligního onemocnění, které by mohlo vytvořit maligní výpotek, je nutno vždy mít podezření

na mezoteliom a provést zobrazení pomocí CT či MR, které velmi dobře zobrazí procesy vyrůstající z pleury. Tato vyšetření zároveň stanoví lokální rozsah nemoci a postižení regionálních uzlin.

CT či MR zobrazení jsou základem pro další diagnostický postup – transparietální punkci pod CT kontrolou, videoasistovanou torakoskopii a za určitých okolností i torakotomii, jejichž cílem je stanovení histologické diagnózy a také stanovení klinického stadia. Cytologické vyšetření materiálu získaného pleurální punkcí není většinou dostačující.

Úlohou histologa je pak imunohistochemicky potvrdit maligní mezoteliom a odlišit jej od metastáz jiných nádorů, jak je uvedeno v odstavci o morfologii.

Součástí vyšetření k určení rozsahu nemoci by mělo být i bronchoskopické vyšetření, protože MPM vzácně způsobuje i endobronchiální postižení, a rovněž vyloučení vzdálených metastáz, byť v době stanovení diagnózy je hematogenní diseminace velmi vzácná. K metastazování dochází až v průběhu onemocnění. Přítomnost orgánových metastáz bývá pitevně konstatována asi u poloviny pacientů.

Základní laboratorní vyšetření jsou obvykle normální. Někdy dochází k trombocytóze nebo k hyperkoagulaci (trombotická diatéza), které mohou způsobit žilní trombózy a plicní embolizace či výjimečně syndrom diseminované koagulopatie. Zatím není znám nádorový marker specifický pro mezoteliom. Zvýšení koncentrace CEA (v séru nebo i v pleurálním výpotku) svědčí pro adenokarcinom a činí diagnózu mezoteliomu nepravděpodobnou.

Morfologická diagnóza maligního mezoteliomu

Existují tři histologické varianty maligního mezoteliomu:

- epitelální typ (50 %), který má podtypy tubulární, papilární, velkobuněčný, malobuněčný, myxoidní, a další (podle místa, ze kterého vychází)
- sarkomatoidní typ (15 %)
- smíšený typ (35 %), který obsahuje komponenty epitelálního i sarkomatoidního mezoteliomu

Nejhorší prognózu má varianta sarkomatoidní. Poměrně obtížné může být rozlišení epitelální formy MM od buněk adenokarcinomu. Diferenciálně diagnostickým problémem při histologickém hodnocení jsou metastázy adenokarcinomů z plic, prsou, vaječníků, žaludku, ledvin či prostaty. Při odlišení těchto metastáz pomohou vyšetření ultrastrukturální, karyotypická a imunohistochemická. Přesná histopatologická diagnóza je základem pro přiznání choroby z povolání.

Stanovení klinického stadia (staging)

Bylo vypracováno několik stagingových systémů mimo klasickou TNM klasifikaci, žádný z nich však nebyl přijat jako univerzální. V tab. 1 a 2 uvádíme klasickou TNM klasifikaci. Maligní mezoteliom se pouze výjimečně diagnostikuje ve stadiu, kdy je možná radikální resekce tumoru.

Tab. 1. TNM klasifikace maligního mezoteliomu podle UICC

T	
TX	Primární tumor nestanoven
T0	Primární tumor neprokázán
T1	Primární tumor omezen na ipsilaterální parietální nebo viscerální pleuru
T2	Primární tumor postihuje kteroukoliv z následujících struktur: ipsilaterální plíci, perikard, bránici, endotorakální fascii
T3	Primární tumor prorůstá do svaloviny nebo žeber ipsilaterální hrudní stěny, orgánů nebo tkáně mediastina
T4	Primární tumor se kontinuálně šíří do kontralaterální pleury, plíce nebo intraabdominálních orgánů. Tumor postihuje tkáň krku
N	
NX	Postižení regionálních uzlin nelze stanovit
N0	Bez přítomnosti metastáz v regionálních uzlinách
N1	Metastázy ipsilaterálních bronchopulmonálních hilových uzlin
N2	Metastázy ipsilaterálních mediastinálních uzlin
N3	Metastázy kontralaterálních mediastinálních nebo supraklavikulárních či skalenových uzlin
M	
MX	Vzdálené metastázy nelze prokázat
M0	Vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1	Vzdálené metastázy jsou přítomny

LÉČBA

Stále platí, že onemocnění je relativně chemorezistentní. Chemoterapie nebo chemoterapie společně s radioterapií mohou vést k mírnému prodloužení přežití u pacientů s léčebnou odpovědí. Rozhodnutí o použití chemoterapie ale i radioterapie musí být proto u pacientů s touto diagnózou vždy individuální a brát v úvahu jak celkový stav nemocného, tak i jeho osobní přání jak postupovat v léčbě této nemoci.

Neuspokojivé výsledky léčby vedly ke vzniku protokolů kombinujících jednotlivé léčebné modalit. Mezoteliom je onemocnění poměrně vzácné, a proto je i málo velkých klinických studií, které by byly základem pro terapeutická rozhodnutí.

Operativní léčba

Léčebná strategie závisí na rozsahu nemoci v době diagnózy. U vhodných pacientů je možné provést radikální chirurgické odstranění lokalizovaného nádoru. Provádí se buď pleuroektomie nebo extrapleurální pneumonektomie. Při extrapleurální pneumonektomii je pečlivě odseparována parietální i viscerální pleura, poté je resekována bránice a plíce. Pleuroektomie vykazuje výrazně nižší pooperační komplikace než extra-

pleurální pneumonektomie. Operační řešení připadá v úvahu pouze pro pacienty v I. klinickém stadiu, v dobrém celkovém stavu, bývá uváděn i věk do 60 let. Výsledkem této operační léčby příp. doplněné o chemoterapii nebo radioterapii je dosažení tříletého přežití u 20–35 % pacientů.

Pleuroektomie může představovat paliativní zákrok u pacientů s recidivujícími výpotky, obvykle se používá ve spojení s chemoterapií a radioterapií. Ve velké kanadské studii však nebylo dosaženo zásadního rozdílu v mediánu přežití mezi pacienty s pleuroektomií (9,8 měsíce), extrapleurální pneumonektomií (9,3 měsíce) a pacienty bez operace (8 měsíců). Malé úspěchy operační léčby lokalizovaného onemocnění jsou způsobeny časným a v době operace nerozpoznaným rozsevem.

Chemoterapie

Chemoterapie má místo v paliativní léčbě pacientů s inoperabilním onemocněním. Nejčastěji používaným režimem byla v 90. letech kombinace cisplatin s doxorubicinem (Adriamycin), který dosahuje 30 % léčebných odpovědí, nikoliv však kompletních remisí. Medián trvání léčebných odpovědí byl 10 měsíců. V literatuře lze najít informace o použití dalších cytostatik, z nichž některá v malých studiích dosáhla vyšší léčebné odpovědi – až 45 %. Většinou šlo o kombinace cisplatin s následujícími cytostatiky: vinorelbinem, gemcitabinem, paclitaxelem, docetaxelem, irinotecanem, topotecanem.

V současnosti je za standardní režim pro léčbu MPM považována kombinace cisplatin s pemetrexedem. Pemetrexed (Alimta) je nový antifolát působící najednou na více enzymatických cílů (*multitargeted antifolate*), který inhibuje syntézu jak purinů tak pyrimidinů a je účinný u řady solidních nádorů. Medián přežití při léčbě kombinací cisplatin s pemetrexedem byl ve studii III. fáze 12,1 měsíce.

Podávání pemetrexedu je pohodlné – aplikuje se v desetiminutové infuzi. Léčba pemetrexedem v kombinaci s cisplatinou se vyznačuje přijatelnou úrovní toxicity, zvláště tehdy, pokud je zároveň aplikována vitaminová suplementace kyselinou listovou a vitamínem B12. Podávání vitaminové suplementace, jak ukazují výsledky klinických studií, neovlivňuje účinnost pemetrexedu, ale výrazně snižuje jeho toxicitu.

Ve druhé linii léčby lze zvažovat podání gemcitabinu či doxorubicinu.

Radioterapie

Buňky MM jsou středně senzitivní k radioaktivnímu záření. Toho lze v praxi obtížně využít, protože většinou je nemožné ozářit celý rozsah nádorové tkáně a zároveň uchránit sousední orgány (mícha, plíce, játra, srdce, jícn). V posledních letech vzhledem k možnostem plánování radioterapie tak, aby co nejvíce okolní orgány šetřila, podíl ozařovaných stoupá.

Ojedinele jsou publikovány případy, kdy zevní radioterapií (55 Gy) bylo dosaženo lokální kontroly onemocnění. Radioterapie může mít i dobrý analgetický efekt u pacientů se silnými bolestmi.

Zevní ozáření je účinnou prevencí tvorby implantačních metastáz v případě, že byl proveden nějaký invazivní zákrok (drenáž pleurální dutiny, torakoskopie).

Tab. 2. Klinická stadia podle TNM klasifikace

Stadium I	T1–2	N0	M0
Stadium II	T1–2	N1	M0
Stadium III	T1–2, T3	N2, N0–2	M0, M0
Stadium IV	T4, jakékoliv T, jakékoliv T	jakékoliv N, N3, jakékoliv N	M0, M0, M1

Paliativní léčba

U naprosté většiny nemocných je indikována paliativní léčba. Jde především o kontrolu pleurálního výpotku. Nejméně invazivním zákrokem je intrapleurální instilace sklerotizujících látek po předchozí drenáži. Jako analgetické léčby lze využít i paliativní radioterapie (viz výše).

Tab. 3. Faktory příznivě ovlivňující přežití pacientů s maligním mezoteliomem

Epiteliální typ nádoru
Lokalizované onemocnění (stadium I)
Dobry celkový stav PS 0–1
Věk < 35 roků
Nepřítomnost bolesti hrudníku v době diagnózy
Normální počet trombocytů v periferní krvi
pH pleurální tekutiny > 7,3; vyšší poměr pleurální/sérové glukózy

Prognóza

Počet pacientů s dlouhodobým přežitím je neuspokojivě nízký i v případech, že byla provedena extrapleurální pneumonektomie – dosud nebylo prokázáno, že by vedla k zásadnímu prodloužení života. Podle publikovaných studií medián přežití nemocných s MM dosahuje 8–15 měsíců. Výjimečně jsou publikovány ojedinělé případy s mnohaletým přežíváním. Příznivé prognostické faktory uvádí tab. 3. Maligní mezoteliom je v naprosté většině případů nevléčitelným onemocněním. Důležitým opatřením je eliminace azbestu z životního prostředí.

Literatura: Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos in the North Western Cape Province. *Br J Industr Med* 17, 1960, 17, 260–271 • Pass IH, Mitchell BI et al.: Lung Cancer: principles and practice. Philadelphia 1996, Lippincott-Raven, 982 s. • DeVita TV, Hellman S, Rosenberg AS: Cancer: principles and practice of oncology. 5th edition, 1997, version 5.5 on CD – ROM • Klener P: Protinádorová chemoterapie. Praha 2000, Galén, 614 s. • Beržinec P, Kuzmová E: Chemoterapie při maligním mezotelióme, pokrok s novými liekmi. *Respiro*, 1, 2000, s. 19–21 • Nicholas J, Vogelzang JJ, Rusthoven J et al.: Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 2003, 2636–2644 • Pistole M, James Rusthoven J: Malignant Pleural Mesothelioma. Update, Current Management, and Newer Therapeutic Strategie. *Chest*, 126, 2004, 1318–1329

THYOMOM

MUDr. Jana Kaplanová, prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.,
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN, Brno

Thymom patří mezi zřídka se vyskytující nádorová onemocnění. Sdělení se zabývá diagnostikou a léčbou nemocných s tímto nádorovým onemocněním.

Definice

Thymom je nádor uložený v horním předním mediastinu, který vzniká maligní transformací epiteliálních buněk thymu. Jedná se o pomalu rostoucí tumor, který většinou netvoří vzdálené metastázy.

Epidemiologie

Nádory thymu patří mezi vzácně se vyskytující onemocnění. V roce 1998 činila incidence v České republice 0,1 případů na 100 tisíc obyvatel. Mezi pohlavími není významný rozdíl ve výskytu nádorů thymu.

Dle zahraničních údajů představují tyto nádory 0,2–1,5 % ze všech nádorových onemocnění.



Etiologické faktory

Přímá etiologická souvislost se zevními faktory nebyla prokázána a endogenní vlivy vedoucí ke vzniku thymomu nejsou známy.

SYMPTOMY NEMOCI

Lokální symptomy

Vlastní nádorová masa může infiltrovat nebo utlačovat okolní struktury v předním mediastinu. Lokální šíření tumoru může způsobovat bolest, kašel, dušnost, syndrom horní duté žíly, chrapot v důsledku parézy *nervus recurrentis*. Nekrózy uvnitř tumoru mohou způsobovat krvácení.

Paraneoplastické příznaky

Thymom vede až v 71 % případů k rozvoji přidružených autoimunitních nemocí, endokrinologických a systémových onemocnění (hypogamaglobulinemie, aplazie červené krevní řady, lupus erytematoses, revmatoidní artritida, nemoci štátnice). Nejčastějším paraneoplastickým syndromem je *myasthenia gravis*. Vyskytuje se u 30–50 % pacientů s thymomem. Častější je výskyt u žen. Jedná se o autoimunitní onemocnění, při kterém dochází k tvorbě autoprotilátek proti postsynaptickému nikotin acetylcholinovému receptoru nervosvalové junkce. Dominujícím příznakem je postupný vznik svalové slabosti.

U téměř 15 % pacientů s diagnostikovaným thymomem byl zaznamenán vznik sekundárních tumorů. Ve spojitosti s thymomem byly popsány následující malignity: Kaposiho sarkom, mnohočetný myelom, akutní leukemie, non-hodgkinský lymfom, sarkomy a jiné karcinomy (plicní, kolorektální).

DIAGNOSTIKA

Fyzikální vyšetření

Klinické projevy thymomu jsou zřejmě až při značně pokročilé chorobě. Podezření na thymom bychom měli získat spíše z anamnestických příznaků kašle, dušnosti, bolestí hrudníku, na které si pacienti stěžují dříve, než vzniknou následující projevy: při syndromu horní duté žíly je patrný otok krku (Stokesův límec), lehká cyanóza rtů, dutiny ústní a očních spojivek, kůže obličeje, krku a horní poloviny krku, rozšířené a výrazně vystupující žíly na hlavě, krku, pažích a horní části hrudníku. Při útlaku průdušnice poslechem zjišťujeme stridorózní dýchání.

Zobrazovací vyšetření

Asi u poloviny pacientů se thymom diagnostikuje jako „náhodný nález“ při zobrazovacím vyšetření hrudníku. K posouzení velikosti primárního tumoru a jeho šíření do okolních cév, perikardu nebo plicního parenchymu je vhodným vyšetřením CT nebo MRI hrudníku.

Histologická verifikace

Thymomy nejsou jediným typem nádorů vyskytujících se v předním mediastinu. V mediastinu se mimo thymomů mohou vyskytovat i jiné patologické rezistence různých typů. Lze se setkat s jinými primárními nádory, nádorovými metastázami, zánětlivými procesy, cystami a herniemi. K jednoznačnému potvrzení diagnózy je nezbytné provést histologické vyšetření tkáně. Tkáň k vyšetření lze získat transbronchiální biopsií nebo chirurgickým zákrokem.

Laboratorní vyšetření

U pacientů s resekalitelným onemocněním jsou laboratorní vyšetření součástí interního předoperačního vyšetření. U neoperabilních pacientů je indikováno vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu,

biochemické vyšetření krve. Při podezření na současně se vyskytující myasthenii gravis může být diagnostickým testem tohoto autoimunitního onemocnění vyšetření protilátek proti acetylcholinovému receptoru (Anti-AChR).

Klinická stadia

Na základě diagnostických vyšetření lze určit stupeň pokročilosti onemocnění. Pro thymom nebyl definován systém TNM klasifikace a používá se dělení podle Masaoky. Nejdůležitějším kritériem stagingového systému je ohraničení nádorů vůči okolí nebo jeho šíření do okolí přes pouzdro. Stadia thymomu podle Masaoky jsou uvedena v tab. 1.

Tab. 1. Klinická stadia thymomu definovaná Masaokou

Stadium	Charakteristika
I	makroskopicky kompletně opouzdřený nádor, mikroskopicky bez kapsulární invaze
II	makroskopicky invaze do okolní tukové tkáně nebo mediastinální pleury, mikroskopicky kapsulární invaze
III	makroskopicky invaze do sousedních orgánů (perikard, velké cévy, plíce)
IVa	rozsev na pleuru nebo perikard
IVb	lymfogenní nebo hematogenní metastázy

Léčba thymomu

Chirurgická resekce je u nemocných s thymomem základním kurativním postupem. Radikální chirurgické odstranění thymomu umožňuje dlouhodobé přežívání pacientů. Resekabilita tumoru závisí na rozsahu nemoci v době stanovení diagnózy a celkovém klinickém stavu pacienta. O radioterapii lze uvažovat jako o vhodné alternativě pokud je operace primárního tumoru v nízkém stadiu z jakýchkoliv důvodů kontraindikována.

Není-li radikální resekce možná z důvodu pokročilosti primárního nádoru nebo celkového stavu nemocného, je vhodné uvažovat o aplikaci chemoterapie, radioterapie nebo kombinaci obou léčebných modalit. Volba jednotlivých metod je obvykle individuální se zřetelem k celkovému stavu pacienta. Thymom je radiosenzitivní nádor. Radioterapii lze použít v léčbě všech stadií onemocnění. Další indikací je následná radiotherapie po resekcii lokálně pokročilého thymomu – adjuvantní radiotherapie, která snižuje riziko recidiv a zlepšuje čas do progresu u invazivních nádorů ve stadiích III–IVa. Systémová chemoterapie je metodou využívanou v léčbě lokoregionálně pokročilých a generalizovaných thymomů. Byla používána monoterapie i kombinovaná léčba. V monoterapii byla používána tato cytostatika: doxorubicin, cisplatina, cyklofosamid, kortikosteroidy.

Prognóza

Je znám případ, kdy byla recidiva thymomu zaznamenána až za 32 let po resekci primárního tumoru. Proto je doporučováno u nemocných po radikální resekci primárního thymomu doživotní sledování.

Dlouhodobá prognóza se u individuálních nemocných liší. Za jeden z nejdůležitějších nezávislých prognostických faktorů dlouhodobého přežití a rizika recidivy je považováno stadium nemoci. Pětileté přežití v závislosti na stadiu je > 90 % pro stadium I, 86 % pro stadium II, 70 % pro stadium III a 50 % pro stadium IV.

Myasthenia gravis není sama o sobě považována za nepříznivý prognostický faktor, který by zhoršoval dlouhodobé přežití.

Za nejdůležitější prognostický faktor lze považovat možnost provedení radikální resekce primárního tumoru, což přímo souvisí se stadiem nemoci v době stanovení diagnózy.

Literatura: Klener P: Klinická onkologie. Praha 2002, Galén • Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C et al.: Chemotherapy of invasive thymoma. J Clin Oncol 8 (8), 1419–1423, 1990 • Davis RD,

Oldham HN, Sabiston DC: Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. Ann Thorac Surg 1987, 44, 229 • Azarov KS, Pearl RH, Zurcher R, Edwards FH, Cohen AJ: Primary mediastinal masses: a comparison of adult and pediatric populations. J Thorac Cardiovasc Surg 1993, 106, 67 • Rosai J: Histological Typing of Tumours of the Thymus. New York 1999, NY: Springer-Verlag, 2nd ed. • Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 1981, 48, 2485 • Okumura M, Ohta M, Tateyama H et al.: The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. Cancer 94 (3), 624–632, 2002 • Gamondes JP, Balawi A, Greenland T et al.: Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. Eur J Cardiothorac Surg 1991, 5, 124 • Patterson GA: Thymomas. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1992, 4, 39 • Cameron RB, Loehrer PJ Sr, Thomas CR Jr: Neoplasms of the mediastinum. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 845–858 • Rendina EA, Venuta F, Ceroni L et al.: Computed tomographic staging of anterior mediastinal neoplasms. Thorax 43 (6), 441–445, 1988 • Sperling B, Marschall J, Kennedy R et al.: Thymoma: a review of the clinical and pathological findings in 65 cases. Can J Surg 46 (1), 37–42, 2 • Camera L, Brunetti A, Romano M et al.: Morphological imaging of thymic disorders. Ann Med 1999 Oct; 31 Suppl 2, 57–62 • Sasaki H, Ide N, Fukai I et al.: Gene expression analysis of human thymoma correlates with tumor stage. Int J Cancer 2002, 101, 342 • Johnson S, Eng T, Giaccone G and Thomas C Jr.: Thymoma: Update for the New Millennium. Oncologist, June 1, 2001, 6(3), 239–246 • Leblanc J, Wood D: Diagnosis of mediastinal masses. In: Wood DE, Thomas CR Jr, eds. Mediastinal Tumors: Update 1995, Medical Radiology-Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1995, 1–10

METASTATICKÝ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc., a kolektiv,
Chirurgická klinika LF MU a FN, Brno

V léčbě KRK se postupně vyvíjejí cytostatika a možnosti biologické léčby, zdokonaluje se diagnostika, chirurgické, endoskopické a inter-venčně radiologické terapeutické postupy, a to je naděje pro pacienty s pokročilým onemocněním.

Maligní nádory a karcinom tlustého střeva není výjimkou, mají tendenci vytvářet dceřiné nádory, tzv. metastázy, jak v přilehlých lymfatických uzlinách, tak ve vzdálených orgánech. Nádorové buňky se mohou šířit krevní a lymfatickou cestou a volným rozsevem po dutinách (v rámci lumen GIT, ve volné dutině břišní či hrudní).

Přesný mechanismus vzniku metastáz není dosud přesně objasněn. Vždy však je nutná přítomnost nádorové buňky, která má schopnost přežít i mimo vlastní tkáň nádoru a udržet se v agresivním prostředí krve nebo lymfy, a která má vhodné receptory pro zachycení v cílové tkáni. Tato buňka také musí být schopna produkce cytokinů, které jí umožní vybudovat v cílovém orgánu nezbytnou infrastrukturu, tedy vazivové stroma a cévy.

Z orgánů jsou metastázami nejčastěji postižena játra. Počet metastáz je zpravidla vyšší a jejich rozložení v játrech difuzní.

Podle stagingového systému TNM klasifikujeme uzlinové metastázy N0, Nx, N1 a N2, orgánové metastázy Mx, M0, M1. Orgánové metastázy odpovídají vždy nejpokročilejšímu, IV. klinickému stadiu onemocnění.

Metastázy je možné objevit v době diagnózy primárního nádoru (synchronní metastázy). U většiny maligních nádorů z oblasti GIT se synchronní

metastázy objevují ve formě mnohočetných metastáz postihujících difuzně játra, často i další orgány, což prakticky vylučuje jakoukoliv kurativní léčbu. Difuzní forma metastatického rozsevu je běžná především u malignit slinivky břišní, žlučníku, žaludku a jícnu. Postižení mají velmi špatnou prognózu a léčba se soustředí většinou na eliminaci nejzávažnějších symptomů onemocnění (ikterus, porucha pasáže GIT, bolesti atd.). U pacientů s difuzním metastatickým postižením vede šetná paliativní terapie ke zlepšení kvality a někdy i délky života.



Některé malignity však mají relativně dobrou prognózu i ve své metastatické podobě. Jedná se především o kolorektální karcinom, lepší prognózu mohou mít pacienti s metastatickou formou Grawitzova nádoru, malignit nadledvin a také pacientky s metastatickým karcinomem prsu.

Zvláštní skupinu tvoří metastázy neuroendokrinních nádorů, které se svou prognózou zcela vymykají jiným malignitám. V případě resekabilního extrahepatálního postižení je u nich v případě metastáz v játrech indikována maximální terapie včetně chirurgické resekce a v určitých případech i transplantace jater. U hormonálně aktivních neuroendokrinních nádorů může pacient profitovat i z neradikální resekce, protože snížená sekrece hormonů může vést ke zmírnění klinických symptomů daných nadprodukcí hormonu. Toto je výjimka z obecného pravidla. V ostatních případech je indikací k chirurgickému odstranění metastáz jen možnost kompletního odstranění všech ložisek nádoru.

Metastázy se mohou objevit jednak v době diagnózy primárního nádoru (synchronní metastázy), jednak po určité době latence po odstranění primárního nádoru (metachronní metastázy). Je jasné, že po kompletním odstranění primárního nádoru nemohou metastatická ložiska vzniknout *de*

novo, ale že musela být přítomna v těle již v době prvotní operace. Délka latentní periody do objevení metastáz ve vztahu k velikosti primárního nádoru vypovídá o agresivitě onemocnění a souvisí s prognózou. Dokonce i po chirurgickém odstranění těchto metastáz mají pacienti s delší dobou latence lepší prognózu.

Přestože většina metastatických onemocnění GIT není indikací k potenciačně kurativní chirurgické léčbě, nelze *a priori* z této léčby nikoho předem vyloučit. Za kritérium hodnocení indikace chirurgické léčby ve prospěch radikálního řešení je třeba považovat věk pacienta pod 60 let (Nordlinger, 1996), u metachronních metastáz délka odstupu od odstranění primárního nádoru.

Metastázy u KRK

V době diagnózy kolorektálního karcinomu se podaří prokázat u 20 % postižených synchronní metastázy (Kune 1990, Faivre 1992), u dalších 25–30 % postižených se metastázy objeví jako metachronní (Cohen 1993). Nejčastějším postiženým orgánem jsou játra, následují plíce, ostatní orgány bývají postiženy výjimečně. Někdy se metastázy vyskytují ve více orgánech. Biologické chování metastatického KRK je zcela výlučné: asi v jedné třetině metastazuje ve formě solitární metastázy jater.

V souvislosti s prognózou odlišnou od jiných maligních nádorů GIT ve IV. stadiu a především s rozdílnou prognózou resekabilního a neresekabilního metastatického KRK se uvažuje o změně dosud užívaného stagingového hodnocení. U jaterních metastáz KRK je třeba odlišit postižení jater samotných od postižení jater s přítomností extrahepatických metastáz, a především rozlišit postižené s resekabilními metastázami od neresekabilních. V *Journal of Clinical Oncology*, 2007, (článek Comments and Controversies) byl publikován následující návrh pro IV. stadium KRK:

Stadium IV R (R – resekabilní)	Stadium IV R a (játra) Stadium IV R b (extrahepatické) Stadium IV R c (obojí)
Stadium IV U (U – neresekabilní)	Stadium IV U a (játra) Stadium IV U b (extrahepatické) Stadium IV U c (obojí)

Resekabilní metastatický KRK

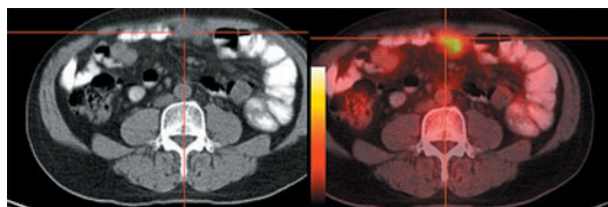
Kurativní potenciál má ve všech případech pouze kompletní odstranění nádoru i jeho metastáz v játrech, plicích, popř. v jiných orgánech. U primárně resekabilních synchronních metastáz se vedou diskuse, zda odstranit nejprve primární ložisko a metastázy ve druhé době, či zda odstranit obojí resekčním zákrokem v jedné době. Ačkoli je simultánní odstranění onkologicky velmi lákavé, ne vždy je možné. V podstatě žádná z možností není preferenční, postup bývá určován individuálně s ohledem na snadnost resekce primárního origa, a také s ohledem na typ resekčního zákroku na játrech, plicích, event. jiném orgánu (Tanaka 2004, Weber 2003, Hao 2006). V literatuře se objevily reference o úspěšném postupu, kdy autoři preferují dokonce inverzní postup: nejprve resekční výkon na jaterních metastázách, a odstranění origa až ve druhé době.

Bohužel chirurgická resekce je možná pouze u 20 % postižených s metastatickým KRK (Cady 1998, Fong 1997), a proto se hledají možnosti jak toto neuspokojivé procento zvýšit. Jde o to, že při kurativní resekci mají pacienti s metastatickým KRK bez stratifikace podle rozsahu onemocnění šanci na 5leté přežití více než 25–45 %, tedy mnohem vyšší než u některých jiných nemetastazujících malignit ve včasnějším stadiu choroby! Ke zvýšení resekability vedou:

- zvýšení citlivosti diagnostických metod, zavedení vhodných screeningových metod do praxe s detekcí častějšího, ještě resekovatelného onemocnění
- zařazení nových neoadjuvantních režimů včetně biologické léčby do standardních algoritmů, které mají potenciál dosáhnout resekability zmenšením rozsahu onemocnění
- embolizace portální žíly navozující hypertrofii neresekované části jater umožňuje odstranit jinak neodstranitelný rozsah jater (pozn.: resekovatelná léze jater je definovaná jako kompletní odstranění nádoru s dostatečným ochranným lem zdravé tkáně při zachování více než 25 % funkčního jaterního parenchymu)
- možnost kombinace resekce s ablací malého kontralaterálního metastatického ložiska pomocí RFA (radiofrekvenční ablace)
- technika víceetapových resekcí
- možnost resekovat játra (plíce) i v případě resekabilní recidivy (každá další kompletní resekce metastáz dává prakticky stejnou šanci na další 5leté přežití jako první resekce)

Za resekabilní jaterní metastázy se považují i případy, kdy postižení mají resekabilní extrahepatické metastázy, nejčastěji v podobě solitární metastázy nadledviny či resekabilních plicních metastáz.

V bilancinádorového postižení u pacientů před plánovanou kurativní resekci hraje významnou roli pozitronová emisní tomografie (PET), která odhalí dosud neodhalené metastázy u jednoho z 6 pacientů negativně vyšetřených standardními zobrazovacími metodami (obr. 1).



Obr. 1. Metastáza na peritoneu. Na samotném CT vyšetření nemusí být pro velikost metastáza diagnostikovatelná, fuze obrazů vyšetření počítačovou tomografií a pozitronovou emisní tomografií lokalizuje místo zvýšené konzumpce značené glukózy

Uzlinové metastázy jsou znakem špatné onkologické prognózy. Špatnou prognózu (nikoliv však kontraindikaci resekce) v případě nálezu resekabilního KRK podporují také následující charakteristiky (Nordlinger 1996, Fong 1999):

- věk nad 60 let
- počet jaterních ložisek vyšší než 4

- interval od primární operace kratší než 2 roky
- velikost metastázy nad 5 cm
- CEA vyšší než 30 mikrog/l
- stadium primárního nádoru
- postižení lymfatických uzlin

V současnosti se stále diskutuje, jaký postup volit u synchronních jaterních metastáz. Jde o velký medicínský problém v léčbě KRK, protože v době diagnózy KRK má přibližně 15–20 % pacientů synchronní metastázy.

U vícečetných ložisek se prosadil názor, že při přítomnosti více než 4 metastáz nabízí neoadjuvantní chemoterapie a následná chirurgie lepší přežití než okamžitá operace. Naopak se zdá, že u solitární metastázy nemá neoadjuvantní chemoterapie na přežití vliv.

Samotná chirurgická resekce – nejčastěji jater či plic – je při současné standardizaci technických chirurgických postupů a zlepšení perioperační péče výkonem s nízkou mortalitou i morbiditou.

U metastáz jsou preferovány neanatomické resekce s maximálním šetřením funkčního parenchymu postiženého orgánu, se zachováním bezpečnostního lemu zdravé nepostižené tkáně.

Neresekabilní metastatický KRK

Kurativní resekci jaterních metastáz bohužel nelze nabídnout všem pacientům. Ani zde však nejsou léčebné možnosti vyčerpány a s úspěchem lze využít několika dalších modalit. Jde zejména o paliativní systémovou chemoterapii (popř. její lokoregionální formu, kdy je cytostatikum ve vysoké koncentraci podáváno přímo do hepatického arteriálního řečiště v případě jaterních metastáz). Cévkou k lokoregionální aplikaci je zaváděna operačně chirurgem nebo seldingerovsky invazivním radiologem. S příchodem moderních cytostatik jako oxaliplatinu a irinotekanu a metod biologické léčby se prostor pro podání lokoregionální chemoterapie významně zúžil.

Biologická léčba

V posledních letech došlo v terapii metastatického KRK k významnému zvýšení účinnosti protinádorové chemoterapie, především v kombinaci s tzv. cílenou léčbou (*targeted therapy*), nazývanou také léčba biologická. Chemoterapie ovlivňuje buněčné struktury, které jsou společné všem buňkám, tedy i těm zdravým. Cílená biologická léčba je naopak zaměřena na molekuly a buněčné pochody specifické pro buňky nádorové. Tím je dána menší četnost a závažnost nežádoucích účinků ve srovnání s chemoterapií.

Do poloviny 90. let byla chemoterapie omezena především na režimy na bázi 5-fluorouracilu a leukovorinu. Zavedení nových cytostatik (oxaliplatinu, irinotekanu, kapecitabinu) do praxe rozšířilo výrazným způsobem léčebné možnosti. Oxaliplatinu v kombinaci s fluorouracilem a leukovorinem (FOLFOX) a irinotekanu ve stejné kombinaci (FOLFIRI) mají vyšší účinnost vyjádřenou prodlouženým přežitím než samotná kombinace FUFA. Tyto režimy jsou účinné také v druhé linii chemoterapie metastatického KRK. Oba režimy lze podat sekvenčně (FOLFOX/FOLFIRI nebo FOLFIRI/FOLFOX), pořadí režimů neovlivňuje celkový výsledek léčby. Kapecitabin (Xeloda)

může nahradit fluorouracil a leukovorin v kombinovaných režimech s oxaliplatinou a irinotekanem.

Výrazným zlomem (i farmakoekonomickým) v léčbě KRK je zavedení biologické léčby do terapeutických algoritmů. Do klinické praxe se dostaly preparáty bevacizumab a cetuximab, v dohledné době bude v ČR dostupný také panitumumab.

Bevacizumab (Avastin) je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). Zabraňuje vazbě VEGF na receptor, normalizuje strukturu a funkci cévního řečiště v nádoru, zabraňuje růstu primárního nádoru a jeho metastáz, způsobuje regresi cévní sítě nádoru a snížení intersticiálního tlaku v nádoru, zvyšuje přísun cytostatik do nádoru. Bevacizumab v první linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu signifikantně zlepšuje léčebné výsledky již zmíněných režimů kombinované chemoterapie s irinotekanem, oxaliplatinou, ale také základní kombinace FUFA. Bevacizumab by měl být podáván po ukončení chemoterapie až do progresu onemocnění.

Cetuximab (Erbix) je monoklonální protilátka proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Nadprodukce EGFR je popisována ve více než 85 % nádorů tlustého střeva a konečníku. Cetuximab blokuje a inhibuje funkci EGFR receptoru čímž inhibuje buněčnou proliferaci a indukuje apoptózu. V současné době je na základě klinických studií indikace cetuximabu omezena na II. nebo III. linii léčby metastatického KRK po selhání kombinace s irinotekanem. Probíhá několik studií III. fáze, jejichž cílem je prokázat účinnost cetuximabu v I. linii metastatického kolorektálního karcinomu.

Další monoklonální protilátkou proti EGFR je **panitumumab** (Vectibix). Je účinný u KRK rezistentního na oxaliplatinu a irinotekanu a fluorouracil. Je podáván v monoterapii, ne v kombinaci s chemoterapií. Podmínkou podání panitumumabu je průkaz exprese EGFR, exprese nemutovaného (*wild type*) onkogenu KRAS a selhání chemoterapie na bázi fluoropyrimidinů, oxaliplatinu a irinotekanu.

Největší prospěch z intenzivních a finančně náročných režimů mají nemocní, u kterých je dosaženo po regresi nemoci operability metastáz a kteří se tak dostanou do kompletní remise.

Lokálně ablační metody

V případě, že se pacienti ani pak nedostanou do resekabilního stadia, lze využít také lokálně ablačních technik, ničících nádor lokálně bez jeho resekce:

- ischemizace – embolizace, příp. v kombinaci s cytostatiky, kdy drobný embolizační materiál aplikovaný cévkou do výživné cévy metastázy způsobí ischemizaci nádoru. Efekt ischemizace bývá obvykle větší než efekt lokoregionální chemoterapie, obě metody se vzájemně potencují
- ničení teplem
 - a) sondou aplikovanou perkutánně nebo peroperačně do místa ložiska. Ke generování tepla v ložisku se využívá – radiofrekvenčního elektrického proudu (radiofrekvenční ablace, RFA)

- mikrovln
- laseru (*laser induced thermal therapy*, LITT)
- b) zcela neinvazivně; ke generování tepla v místě ložiska se využívá energie
 - ultrazvukového vlnění
 - proměnlivým magnetickým polem jako při MRI vyšetření. K cílení této energie se využívá nanotechnologiemi vyrobených částic s paramagnetickým oxidem železato-železitým
- ničení chladem – sondou, která je chlazená většinou kapalným dusíkem. Aplikace chladu vede k významné celkové reakci organismu, která může vést až k šoku s multiorgánovým selháním
- fotodynamická terapie – nádor je ničen indukovanými volnými radikály. K jejich indukci se používá v neaktivním stavu netoxické fotosenzibilizující látky, která je díky metabolickým změnám přednostně vychytávána nádorovými buňkami. Vlastní aktivace se pak děje perkutánně zavedeným světlovodným vláknem a aplikací světla, většinou laseru patřičné vlnové délky. K destrukci nedochází produkcí tepla, ale chemickou reakcí buněčných membrán a DNA se vzniklými volnými radikálem
- lokoregionální radioterapie
 - a) na embolizačních mikročasticích aplikovaných endovaskulárně je navázán radionuklid 90Y (Sirspheres – Sirtex, Terraspheres)
 - b) na specifickou protilátku je navázán radionuklid 131I (lebotzumab – protilátka proti karcinoembryonálnímu antigenu CEA)

Účinnost termických lokálně ablačních metod je téměř stejná, ideální jsou k ničení ložisek do 3 cm, kde lze očekávat dokonce kurativní efekt. Nárůst velikosti metastáz vyžaduje složitější metodiku aplikace. Metody se liší převážně v ceně zařízení, v rychlosti a jednoduchosti aplikace. Současnou nejčastěji používanou metodou je radiofrekvenční ablace.

O úloze těchto technik v léčbě jaterních metastáz se vedou stále diskuse. Využívají se jak instrumentarium, tak metodika aplikace. Při využití těchto metod (a samozřejmě systémové chemoterapie) je publikováno 5leté přežití od 30 do 58 %, v závislosti na průměrné velikosti a počtu metastáz v příslušném souboru. I když jsou výsledky slibné, standardní léčbou zůstává chirurgická resekce, je-li uskutečnitelná. Na RFA není možno nahlížet jako na ekvivalent resekční léčby. Problémem je totiž okraj metastázy. Pouze chirurgická resekce je schopna zajistit dostatečný bezpečnostní lem zdravé tkáně. Mikroskopická hranice nádoru se liší oproti makroskopické až o více než 5 mm a mikrosatelitní ložiska lze nalézt až do 4 cm od okraje metastázy. Při chirurgické resekci i při použití ablačních metod je tak požadováno ošetření minimálně 5 mm zdravého jaterního parenchymu v okolí metastázy. Lokálně ablační techniky, především RFA, jsou indikovány ve spojení s resekci k rozšíření jejich indikací.

Výše uvedené metody lze nejen kombinovat, ale jejich indikaci je nutné velmi pečlivě posuzovat na podkladě celkových i funkčních schopností postiženého pacienta s KRK.

V současnosti se sjednotily názory na postup u metastatického KRK s neresekabilními metastázami.

Neresekabilní metastatický tumor tračnicku

O dalším postupu rozhoduje, zda je nádor symptomatický či minimálně symptomatický:

- indikace k primární systémové chemoterapii s eventuálním následným restagingem
- v případě sekundární resekability postup, který byl popsán výše

Při okluzi či perforaci primární chirurgie. Jedná se o NPB. U významných stenóz s poruchou pasáže či významných krevních ztrátách se také zvažuje primární chirurgie. Ta však není jedinou modalitou, stenózu je možné ovlivnit kolickým stentem, krvácení snížit selektivní embolizací tumoru. Výhodou těchto výkonů je umožnění bezodkladného zahájení systémové chemoterapie k léčbě jaterních metastáz, které postižené ohrožují nejvíce.

Neresekabilní metastatický (synchronní) tumor rekta

Nejsou jednoznačná doporučení. Obecně mají postižení špatnou prognózu. Je třeba se vyvarovat mutilujících chirurgických výkonů.

Symptomatický tumor rekta: Provádí se kolostomie, kterou je možné založit i laparoskopicky, tj. minimálně invazivně. Alternativou je rektální stent (pokud je dolní pol tumoru výš než 6 cm od análního okraje). Při krvácení nádoru je možné použít plazma argon nebo laser.

U pacientů v dobrém biologickém stavu s příznivě uloženým nádorem lze uvažovat i o resekci (+ implantace portu pro intraarteriální regionální chemoterapii jater), potom systémová chemoterapie, při úspěchu pak event. chirurgie jaterních metastáz.

U *asymptomatického tumoru rekta* může být indikována radiochemoterapie a chemoterapie, za 2 měsíce restaging, potom další postup.

Alternativy po 2 měsících:

- je-li dobrá lokální kontrola, ale progresí metastáz, pak CHT druhé linie
- při dobré lokální kontrole a regresí nebo stabilitě metastáz pokračování CHT. Diskuse ohledně resekce nádoru i metastáz na specializovaném pracovišti!
- při lokální progresi a celkové progresi zvážit CHT druhé linie, pokud to nedovolí celkový stav pak stent rektální nebo kolostomie při stenotizaci, endoskopická koagulace plazma argonem nebo laserem při krvácení

Literatura: Adam Z, Vorlíček J, Vaniček J et al.: Diagnostické a léčebné postupy maligních chorob. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha 2004, Grada • Čapov I et al.: Chirurgie orgánových metastáz. Galén Karolinum 2008 • Skalický T, Třeška V, Šnajdauf a kol.: Chirurgie jater. Praha 2004, Grada Publishing • Steele SR, Brown TA: Rush RM Laparoscopic vs open colectomy for colon cancer: results from a large nationwide population-based analysis. *J Gastrointest Surg.*, 2008, 12 (3), 583–591 • Šlampa P a kol.: Radiační onkologie v praxi. Brno 2004, Masarykův onkologický ústav • Válek V, Kala Z, Kiss I et al.: Maligní ložiskové procesy jater. Praha 2006, Grada Publishing • Vysloužil K: Komplexní léčba nádorů rekta. Praha 2005, Grada Publishing • Vyzula R, Žaloudík J a kol.: Rakovina tlustého střeva a konečníku. Jessenius Maxdorf 2007 • Wright RC, Kim CA: Horner I Superior lymph node resection is achievable with laparoscopic colectomy: even in initial 30 cases. *Am Surg.*, 2008, 74 (3), 243–249

CETUXIMAB V LÉČBĚ METASTATICKÉHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

MUDr. Dagmar Brančíková, MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.,
Komplexní onkologické centrum FN U sv. Anny, Brno

Léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu zaznamenala v poslední době výrazný posun v léčebných schématech související se zavedením nových kombinací cytostatik a biologických látek. Ve srovnání s konvenční chemoterapií přináší biologická léčba mnohem příznivější spektrum nežádoucích účinků. Cetuximab je chimerická monoklonální protilátka, zaměřená proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

Záměrem paliativní chemoterapie metastatického kolorektálního karcinomu (mKRK) je prodloužení přežití, při zachování co nejvyšší kvality života léčených nemocných. V současné době jsou tři účinná cytostatika, která prokázala účinnost v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu: 5-fluoro-uracil v kombinaci s foliniovou kyselinou (5-FU/FA), irinotekan a oxaliplatin. Použití sekvenčních kombinačních režimů zlepšilo medián přežití pro tyto nemocné s pokročilým onemocněním z 6–9 na 20 měsíců. Kombinace FOLFOX (oxaliplatin + infuzní FU/FA) a FOLFIRI (irinotekan + infuzní FU/FA) jsou v termínech účinnosti ekvivalentní.

Zatímco pokračuje hledání optimálního použití tradiční chemoterapie, nové biologické přípravky si vybojujávají své místo v protinádorové zbrojnici. Vývoj se zaměřuje na látky postihující molekuly, které jsou výrazně exprimovány na povrchu nádorových buněk, jako receptor epidermálního růstového faktoru, který je u nádorů kolorekta exprimován ve vysokém procentu.

Cetuximab (Erbitux®) je imunoglobulin G1 mAb, který se specificky váže s velkou afinitou na extracelulární doménu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Blokuje funkci receptoru E GFR, čímž inhibuje buněčnou proliferaci a indukuje apoptózu. Inhibuje progresi buněčného cyklu a nádorovou invazivitu a snižuje regulaci růstových faktorů. Definování nových kombinací biologické terapie s cytostatiky se stalo předmětem celé řady studií, což dokumentuje např. 108 prací s tematikou cetuximab v léčbě mKRK, prezentovaných na jednání ASCO 2008.

Klinické zkušenosti s léčbou cetuximabem u metastatického karcinomu kolorekta

V prvních klinických studiích byla prokázána účinnost cetuximabu v léčbě mKRK po selhání léčby irinotekanem.

Tab. 1. Cetuximab v monoterapii v druhé linii mKRK

	Saltz, 2004	Cunningham, 2004	Lenz, 2004
Počet pacientů	57	111	346
Procento remisí	9 %	11 %	12 %
Medián přežití	6,4 měsíce	6,9 měsíce	neudáno

V léčbě druhé nebo třetí řady bylo cetuximabem dosaženo 10 % objektivních remisí v monoterapii a 23 % v kombinaci s irinotekanem. Zjevná schopnost cetuximabu překonat rezistenci irinotekanu a dosáhnout léčebné odpovědi u nemocných i po selhání léčby tímto cytostatikem v první linii vzbudila velkou pozornost (tab. 1).



Účinnost cetuximabu v kombinaci s irinotekanem v druhé linii léčby mKRK byla doložena řadou klinických studií (tab. 2).

Tab. 2. Cetuximab + irinotekan ve druhé linii léčby mKRK

	Saltz, 2001	Cunningham, 2004
Počet pacientů	138	218
Procento remisí	15 %	23 %
Medián doby do progresu	2,9 měsíců	4,1 měsíce
Medián doby přežití	8,4 měsíců	8,6 měsíců

Ve studii BOND (Cunningham, 2004) byla srovnávána léčba cetuximabem s kombinací cetuximab plus irinotekan. Do klinické studie byli zařazeni nemocní s progresí onemocnění během tří měsíců léčby irinotekanem. Výsledky vyzněly ve prospěch kombinované léčby irinotekanu s cetuximabem. Statisticky významně vyšší byl počet objektivních léčebných odpovědí u kombinované léčby: 23 % vs 11 % ($p=0,0074$). Obdobně byl lepší výsledek pro kombinovanou léčbu při hodnocení doby do progresu onemocnění.

MABEL (Wilke, 2006) je multicentrická studie hodnotící účinek kombinace cetuximab + irinotekan u mKRK progredujícího po irinotekanu. V této indikaci jde o největší studii s 1690 pacienty z devíti zemí, s režimy různého dávkování irinotekanu. Bylo demonstrováno 61 % objektivních remisí, bez ohledu na použité dávkování.

Pro cetuximab v léčbě druhé řady je demonstrováno v monoterapii 9–11 % objektivních remisí, s mediánem přežití 6,4–6,9 měsíců. V kombinaci s irinotekanem bylo dokumentováno 15–23 % remisí, s mediánem přežití 8,4–8,6 měsíců.

Tab. 3. Cetuximab v první linii mKRK, studie fáze I/II

Cetuximab + FU/FA	Rosenberg 2002	Folprecht 2004	Rougier 2004	Van Cutsem 2004
irinotekan/oxaliplatin	irinotekan	irinotekan	irinotekan	oxaliplatin
Počet pacientů	29	19	22	43
Procento remisí	48 %	74 %	46 %	81 %

Studie fáze I/II hodnotily účinek kombinace cetuximabu s irinotekanem nebo oxaliplatinou v první linii léčby mKRK (tab. 3).

EORTC trial (2003): kombinace cetuximab + infuzní 5-FU/FA + irinotekan (AIO) je jedním z nejučinnějších režimů s 62 % objektivních odpovědí a 20 měsíci mediánu celkového přežití.

Studie *AIO GI Group*: cetuximab v kombinaci s týdenním podáním 5-FU/FA a oxaliplatinou (FUFOX) u dosud neléčených nemocných s mKRK. Ve studii bylo prokázáno, že cetuximab podaný s kombinací FUFOX u dosud neléčených nemocných s mKRK je bezpečným a dobře tolerovaným režimem. Ve studii bylo léčeno 49 pacientů, zaznamenaný medián přežití 8,1 měsíce a celkové přežití 28,2 měsíce.

Studie *ACROBAT* hodnotila kombinaci cetuximab + FOLFOX-4 u 543 dosud neléčených nemocných s pokročilým KRK. Zjištěná doba bez progresu onemocnění byla 12,3 měsíce, medián celkového přežití 30 měsíců.

Podobná je studie *OPUS*, která randomizovala 337 nemocných, u kterých bylo dosaženo kombinačním režimem 46 % objektivních remisí a 7,2 měsíců doby bez známek progresu.

Dvě nedávno publikované velké randomizované studie prokázaly absolutní zvýšení léčebné odpovědi o 8–10 %, když cetuximab byl kombinován v léčbě první linie s chemoterapií se základem oxaliplatinou nebo irinotekanu, a srovnán se samotnou chemoterapií (Van Cutsem, Bokemeyer).

CRYSTAL je randomizovaná studie fáze III: FOLFIRI + cetuximab versus FOLFIRI u pacientů s mKRK, exprimující EGFR, s vysokým počtem zařazených pacientů (1221). Přidání cetuximabu k režimu FOLFIRI bylo spojeno nejen se signifikantním navýšením léčebných odpovědí ($p=0,0038$), ale vedlo i k výrazně vyššímu počtu radikálních resekcí pro primárně inoperabilní jaterní postižení ($p=0,0034$). Jednoleté přežití bez známek progresu onemocnění vyznělo ve prospěch režimu s cetuximabem (34 % vs 23 %, $p=0,0479$). Režim FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem prokázal ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni pouze chemoterapií FOLFIRI, 15% redukcii rizika progresu onemocnění.

Studie *EPIC* srovnávala kombinaci irinotekanu + cetuximab proti samotnému irinotekanu. U pacientů, u nichž nezabrala léčba první linie na základě oxaliplatinou, se ukázalo, že přidání cetuximabu vedlo k významně vyšší léčebné odpovědi (16,4 % vs 4,2 %).

Ve všech studiích, kdy v léčbě první linie mKRK byl ke kombinaci FU/FA + irinotekanu nebo oxaliplatinou přidán cetuximab, došlo k prodloužení doby bez známek progresu, zvýšení celkového procenta remisí a celkového přežití.

Predikce léčebné odpovědi

Příznivé výsledky některých studií (*ACROBAT*) jsou dosaženy zřejmě díky výběru nemocných s příznivými prognostickými faktory. Vedle klinických faktorů, jako je např. malý rozsah metastáz, může být souvislost s molekulárními prognostickými nebo prediktivními faktory. Léčebný přínos cetuximabu však není závislý na hladině exprese nádorového EGFR.

V hledání biologických markerů pro prognózu mKRK nebo predikci výsledků antiEGFR léčby řada prací prokázala, že pacienti s nádory, které prokázaly objektivní odpověď na léčbu s cetuximabem, měli téměř vždy tzv. wild-type genu KRAS. Možná role mutace KRAS jako prediktoru klinické odpovědi na EGFR cílenou terapii byla doložena v celé řadě prací.

KRAS je gen kódující protein, který je součástí kaskády patologických dějů zahrnující receptory pro růstový faktor. Pokud je mutovaná dráha,

na jejímž počátku stojí receptor pro růstový faktor (EGFR), trvale stimulována, zablokování vlastní molekuly receptoru nezastaví proliferaci nádorové buňky a šíření nádoru. Naopak buňky s nemutovaným, přirozeným (*wild type*) KRAS mají tuto signální dráhu funkční a lze ji cetuximabem zastavit. Wild-type KRAS je u pacientů s metastatickým karcinomem kolorekta přítomen v 65 %.

Jako příklad lze uvést studii De Roocka a spol. (2008), kteří studovali mutace KRAS u 113 pacientů s mKRK refrakterních na irinotekanu a léčebných cetuximabem. Objektivní odpověď byla dosažena u 27 z 66 pacientů s KRAS wild-type, ve srovnání s žádným ze 42 pacientů s mutací KRAS.

Podobné výsledky byly popsány ve studii OPUS. U pacientů s KRAS wild-type byl cetuximab přidán k režimu FOLFOX. U 71 % z těchto nemocných došlo k výraznému zvýšení procenta objektivních remisí, na rozdíl od 37 % bez wild-type KRAS. U pacientů s mutacemi KRAS nepřineslo přidání cetuximabu žádný benefit.

Zjištění wild-type KRAS je spojeno u nemocných s mKRK léčených cetuximabem s prodloužením přežití.

Nežádoucí účinky

Cetuximab je v týdenním podání dobře snášen jak v monoterapii, tak v kombinaci s radioterapií. Nejčastějším vedlejším projevem je kožní reakce, označovaná jako akneiformní folikulární *rash*. Vyskytuje se nejčastěji během prvních 3 týdnů v obličeji, horní části trupu a končetinách. Jde o lymfocytární perifolikulitidu nebo supurativní superficiální folikulitidu. Výskyt je 60–80 %, ve většině případů intenzita nepřesahuje stupeň 1–2. Závažný stupeň 3–4 je uváděn u 5–10 % pacientů. Příčinou je vysoká exprese EGFR v epidermis. V několika studiích byl dokumentována korelace mezi výskytem kožní reakce a léčebným efektem. Např. ve studii fáze III Burtessové a spol. bylo u 116 pacientů s mKRK zjištěno výrazné zlepšení mediánu doby bez progresu, a mediánu přežití pro pacienty s výraznou kožní reakcí ($p=0,0022$ a $0,013$). Kožní projevy vymizí bez následků po ukončení terapie.

Léčba je poměrně jednoduchá, doporučuje se postupovat podle směrnic ESMO, uvedených v *Annals of Oncology* 2008, 109, 142–149.

Klinická praxe

Podle České onkologické společnosti ČLS JEP je cetuximab doporučován pro léčbu tumoru s pozitivitou EGFR nebo vykazujícího KRAS divokého typu v kombinaci s chemoterapií, nebo i samostatně pokud selhala léčba irinotekanem a oxaliplatinou, nebo u pacientů netolerujících irinotekanu. Podkladem pro toto doporučení jsou údaje z randomizovaných, kontrolovaných studií fáze II a III, které prokázaly vyšší účinnost cetuximabu v kombinaci s chemoterapií v první linii léčby pacientů s mKRK ve srovnání se samotnou chemoterapií. Je doporučeno, aby detekci mutačního stavu genu KRAS prováděla laboratoř, která má zkušenosti s prováděním tohoto testování. Schválení úhrady pro použití cetuximabu pro 1. linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu se očekává do konce roku.

Cetuximab musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků. Stejně jako u ostatních biologických protinádorových prostředků je jeho použití povoleno jenom v komplexních onkologických centrech (KOC), kterých je v současné době celkem 18.

V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení je vyžadováno pečlivé monitorování pacienta. Musí být zajištěna dostupnost resuscitačního vybavení. Před zahájením infuze musí být pacient premedikován s použitím antihistaminik a kortikosteroidů. U všech indikací se cetuximab podává jednou týdně. Úplně první dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Léčbu cetuximabem se doporučuje provádět do progresu základního onemocnění.

Závěr

Cetuximab (Erbix[®]) se stává významnou součástí standardní protinádorové léčby pokročilého kolorektálního karcinomu. U pacientů s karcinomy kolorekta KRAS wilde-type je účinnost cetuximabu zvyšována. Určení

stavu KRAS má proto fundamentální význam u všech pacientů s metastatickým nádorem kolorekta pro selekci optimální léčebné strategie.

Literatura: Adam Z, Vorlíček J, Táborská E et al.: Protinádorová chemoterapie. Obecná onkologie a podpůrná léčba. Grada, 2003, 311–345 • Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN, et al.: Erbitux plus weekly irinotecan, fluorouracil, leucovorin in colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. ASCO, 2002, Abstr 536 • Rougier P, Raoul JL, Van Laethem E et al.: Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. ASCO, 2004, Abstr 3513 • Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I et al.: Randomized phase III study of irinotecan and FUFA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mKRC): The CRYSTAL trial. J Clin Oncol, 2007, Suppl 18, Abstr 4000 • Arnold D, Höher T, Ditrich C et al.: Cetuximab in combination with weekly 5-fluorouracil/folinic acid and oxaliplatin (FUFOX) in untreated patients with advanced colorectal cancer: a phase Ib/II study of AIO GI Group. Ann Oncol, 2008, 19, 1442–1449 • De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J et al.: KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. Ann Oncol, 2008, 19, 508–515 • Finocchiaro G, Cappuzzo F, Toschi L et al.: Molecular predictor of cetuximab resistance in colorectal cancer patients. Ann Oncol, 2008, 19 (Suppl5), 42PD • Bernier J, Bonner J, Vermorken JB et al.: Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol, 2008, 19, 1542–1549

PREDIKTIVNÍ MARKERY

*MUDr. Jana Neuwirthová, prof. MUDr. Rom Kostřica, CSc.,
Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku,
FN U sv. Anny, Brno*

Současně se zaváděním cetuximabu do praxe jsou hledány prediktivní markery odpovědi na tuto léčbu. Detekce exprese EGFR pro prediktivní účely přinesla nepokázala, slibnými se však zdají některé genetické alterace v EGFR signální cestě. V ČR je nyní před terapií cetuximabem u kolorektálních karcinomů stanovována mutace k-ras. Zavádění molekulárněgenetických markerů do praxe může v této indikaci výrazně zlepšit výsledky léčby a také přispět k její ekonomizaci.

Kromě volby méně toxických postupů je trendem současné onkologie i individualizace terapie, s čímž souvisí výzkum prediktivních markerů. Jejich cílem je volba nejhodnější metody léčby u konkrétního pacienta. Na to, aby mohl být prediktivní marker zaveden do běžné praxe, musí splnit přísné podmínky. Samozřejmostí je dostatečná senzitivita (korelace mezi výskytem markeru a výsledkem léčby), specifita a v neposlední řadě musí pro klinickou praxi překonat spoustu technických problémů jako je reprodukovatelnost, finanční a technická dostupnost apod. Přestože je celosvětově předmětem výzkumu velké množství markerů, tyto podmínky splňuje a tím pádem přínos pro praxi má ve výsledku jen malé procento z nich.

Expres EGFR proteinu

Imunohistochemická detekce intenzity exprese EGFR

proteinu je metoda, která v rámci predikce účinnosti cílené léčby neprokázala výtečnost. Bylo prokázáno, že účinnost cetuximabu není přímo úměrná expresi EGFR. Imunohistochemická detekce je navíc spojována s vysokým rizikem falešně negativních výsledků, z čehož vyplývá, že detekce positivity exprese nemůže být považována za kritérium pro podání inhibitorů EGFR. Hledání prediktivních markerů se přesunulo na úroveň genetických alterací v EGFR signální cestě, nejvíce pozornosti v tomto smyslu upoutala mutace k-ras.

Mutace k-ras genu

Protein k-ras je jedním z přenašečů v EGFR signální cestě a při jeho mutaci dochází ke kontinuální aktivaci signální cesty nezávisle na aktivaci nebo inhibici receptoru. Nemutovaný ras protein má schopnost inaktivace ze stavu GDP do GTP pomocí enzymu GTPasa. Přítomnost mutace k-ras je u mnoha typu nádorů spojována s horší prognózou onemocnění, a jde o negativní prediktivní marker v souvislosti s terapií extra- i intracelulárními inhibitory EGFR. V současné době se v mnoha zemích včetně ČR detekuje v rámci predikce účinnosti cetuximabu u kolorektálních karcinomů, u kterých se udává relativně vysoký výskyt (40–45 %). U tumorů s mutova-



nými formami k-ras nebyl prokázán léčebný efekt. Na 44. mítnku ASCO (2008) byl potvrzen negativně prediktivní význam mutace k-ras při léčbě extracelulárnými inhibitory EGFR: studie CRYSTAL a studie OPUS fáze III na kolorektálních karcinomech zaznamenaly signifikantně zlepšené přežití bez progresu onemocnění při přítomnosti nemutovaného k-ras genu. Výběr vhodných pacientů s nemutovanou formou (wild typem) k-ras tedy významně zlepšuje výsledky cílené terapie. Navíc byla nalezena vysoká shoda stavu k-ras genu mezi primárním tumorem a metastázami. Na základě těchto výsledků bylo doporučeno rutinní testování kolorektálních karcinomů před léčbou cetuximabem.

Literatura: De Rock W, Piesseaux H, De Schutter J et al.: KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008, 19, 508–551 • van Cutsem E, Lang I, D'Haens G et al.: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *ASCO Annual Meeting 2008* • Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann J et al.: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with mCRC treated with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *ASCO Annual Meeting 2008* • Etienne-Grimaldi, Francoual M, Formento, et al.: K-ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving fluoropyrimidine (FU) therapy. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2008*, Abst 427

SATURÁCIA SPIRITUÁLNYCH POTRIEB U ONKOLOGICKÉHO PACIENTA

*PhDr. Ludmila Majerníková, PhDr. Anna Jakobovičová,
Katedra klinickej a komunitnej praxe v ošetrovatelstve, Fakulta
zdravotníctva Prešovskej univerzity, Prešov, Fakulta zdravotníctva
Katólickej univerzity v Ružomberoku, detašované pracovisko
Košice, Slovensko*

Vážne ochorenie je niekedy obdobím zvýšenej sebareflexie života, prehodnocovaním vlastných skutkov, kedy človek hľadá zmysel svojho života. Preto v tomto období vystupujú do popredia z hľadiska priorit práve spirituálne potreby, ktorých uspokojovanie je špecifické nielen v tomto období, ale hlavne v závere života, vo fáze umierania. Príspevok sa zameriava na jednotlivé dimenzie spirituálnych potrieb u onkologického pacienta a saturáciu duchovných potrieb prostredníctvom ošetrovateľskej starostlivosti, teda aj možnosti zlepšenia kvality života týchto nemocných.

Úvod

Holistický pohľad na človeka dáva starostlivosti o pacienta nový rozmer. Vníma človeka ako ľudskú bytosť so svojimi potrebami a požiadavkami, ktoré sú veľmi individuálne. Spirituálne potreby sú však vysoko špecifické a neraz majú vysoko intimný charakter. Aj keď zdravotníci vnímajú potrebu celostného prístupu k človeku (1). Holistický pohľad zahŕňa telesné, psychické, spirituálne, sociálne, ekonomické aspekty ľudského života.

Kvalita života je u onkologického pacienta opísaná rôznymi definíciami. Svetová zdravotnícka organizácia považuje za základné indikátory kvality života:

- fyzické zdravie – od neho závisí energia a únava, bolesť a diskomfort, spánok a rozvoj
- psychologické zdravie – vyjadruje image, negatívne a pozitívne city, sebahodnotenie, spôsob myslenia, učenie, pozornosť (sústredenosť)



- úroveň nezávislosti: pohyb, denné aktivity, pracovná kapacita, závislosť na liekoch
- sociálne vzťahy – osobné vzťahy, sociálna opora, sexuálna aktivita
- prostredie – prístup k finančným zdrojom, sloboda, bezpečie, zdravé prostredie a sociálna starostlivosť, domov, prístup k informáciám, účasť na rekreácii, cestovanie, fyzické prostredie
- spiritualita – osobná viera a presvedčenie, hodnotová orientácia (8)

Spirituálne potreby pacienta

U onkologického pacienta je pre kvalitu života dôležité uspokojenie všetkých týchto potrieb. Duchovné potreby sú veľmi náročné na odhad, pretože nie je jednoduché ich merať a tiež sa im často prikladá menší význam. Často sa posudzuje iba pacientova príslušnosť k cirkvi, čo je nedostatočné. Spirituálne potreby ľudí, ktorí stoja mimo náboženský systém cirkvi a náboženských spoločností, sú v bežnom kontakte ťažko zaznamenateľné.

Spiritualita ako taká je ťažko definovateľná. Govier sumarizoval spirituálnu starostlivosť do koncepcie „piatich R spirituality“. Pod päť dôležitých bodov zahrnul:

- zmysel, dôvod, príčina, motivácia (**R**eason)
- reflexia, úvaha, rozmýšľanie (**R**election)
- náboženstvo (**R**eligion)
- vzťahy, priateľstvá, väzby, putá (**R**elationships)
- uzdravenie, regenerácia, návrat do počiatočného stavu (**R**estoration)

Zmysel (dôvod, príčina, motivácia) a reflexia (úvaha, rozmýšľanie) je charakterizovaná ako hľadanie zmyslu života, jeho naplnenia, či samotná reflexia a meditácia o dôvodoch, vôle a motivácii prečo žiť a akým spôsobom, usporiadanie hodnôt a ich priorita v živote.

V náboženstve je dôležité vyjadrenie duchovných hodnôt a presvedčení, viery, prípadne nádeje v niečo. Často sa môže prejavovať v náboženských rituáloch, náboženských praktikách, pri čítaní duchovných textov atď. Náboženstvo môže byť inštitucionalizované, ale vnímané samotným človekom aj neformálne.

Vzťahy (priateľstvá, väzby, putá) môžu byť vyjadrené k Bohu, ale aj k blízkym dôležitým osobám. Boh je väčšinou v centre tejto spirituálnej dimenzie, môže byť vnímaný ako absolútno, pacient ho nemusí definovať ako osobu (Boh). Dôležité sú aj podporné osoby, ktoré sú zvyčajne dôležitou súčasťou v živote každého z nás, avšak tieto putá, väzby môžu byť narušené a to sa môže prejaviť duchovnou tiesňou.

Uzdravenie (regenerácia, návrat do počiatočného stavu) ako dimenzia spirituálnej oblasti je odrazom reálnych životných udalostí na spirituálnu oblasť a celkové prežívanie pacienta. Táto dimenzia má schopnosť pozitívne vplývať na telesný aspekt starostlivosti.

Za základné spirituálne potreby sú považované:

- potreba zmyslu života
- potreba významu vlastnej existencie
- potreba vzťahu s transcendentnom
- potreba lásky
- potreba nádeje
- potreba viery
- potreba realizácie duchovných rituálov a praktík (1)
- potreba odpustenia (2)

Neraz práve potreba duchovných požiadaviek súvisí s onkologickým pacientom, ktorý zomiera alebo je vo veľmi zložitej životnej situácii, a preto je dôležité, aby zdravotník, ktorý pracuje s takýmto pacientom, sa snažil:

- lepšie spoznať postoj k sebe samému, čo si vyžaduje emocionálne schopnosti (najmä citovú účasť), a nielen odborné vedomosti
- zaujať postoj k smrti, smrteľnosti, a ak je to možné zaujať postoj k vlastnej smrti, čo je veľmi náročné
- o úprimnosť; vnímať vlastné city počas opatrovania umierajúcich, učiť sa s nimi narábať, neodovzdávať ich chorému bez kontroly a spracovania
- o pravdivosť; podľa okolností nemusí povedať celú pravdu, ale to, čo povie, by mala byť pravda
- akceptovať umierajúceho – zriecť sa hodnotenia, tolerovať svojráznosť pacienta a prijať jeho spôsob prežívania a reagovania (3)

Dôležité je aby si personál odpovedal na otázky pohľadom osobnej spirituality. Napríklad čo je to spiritualita, spirituálny, v čo verím, čo dáva môjmu životu zmysel, význam, v čo dúfam, aké hodnoty sú dôležité pre môj život, moje osobné vzťahy a i. Teda snažiť sa zaujať postoj k vlastnej spiritualite a spirituálnemu pohľadu na život, aj keď to nie je jednoduché a človek počas života, v súvislosti so svojimi skúsenosťami, k tomuto postojú dozrieva a samozrejme, že tento postoj sa aj zvyčajne časom mení.

Duchovnú oporu si zvyčajne vyžadujú okrem onkologických pacientov aj ľudia v staršom veku, osamelí, trpiaci strachom, úzkosťou, pred ťažším invazívnym zákrokom (operácia, diagnostické vyšetrenie), smrteľne chorí, pacienti, ktorí majú porušené spirituálne zvyky, rituály, požiadavky.

ODHAD V SPIRITUÁLNEJ DIMENZII

Zmysel a reflexia

V tejto dimenzii sa zameriavame na to, čo pacient prežil, ako hodnotí svoj život, čo je pre neho hybnou silou a motívmi jeho konania a správania sa, aká je jeho hierarchia hodnôt a i. V oblasti zmyslu a reflexie vlastného života sa snažíme pochopiť pacienta ako rozmýšľa nad svojím životom, ako ho hodnotí, bilancuje, čo v ňom považuje za dôležité, hodnotné. Snažíme sa zistiť, čo bolo hlavným motívom jeho konania, prečo sa snažil žiť daným spôsobom, aké hodnoty preferoval a čo naplňalo zmysel jeho života.

Dimenzia náboženstva

Táto dimenzia je väčšinou orientovaná na náboženstvo, porušené či ohrozené možnosti napĺňania spirituálnych potrieb súvisiacich s duchovnými praktikami, ktoré sú často zmenené vplyvom hospitalizácie či samotným charakterom ochorenia. U nás na Slovensku prevláda kresťanstvo, avšak v praxi sa môžeme stretnúť aj s vyznaniami inej viery. Je preto dôležité aby sa zdravotníci snažili rešpektovať pacienta ako individualitu so svojimi názormi a praktikami (diétne obmedzenia, modlitba, možnosť odmietnutia zákrokov a i.), ktoré sú samozrejme v súlade s obecnými mravnými zásadami a ochranou života a zdravia.

Netreba zabúdať ani na ľudí, ktorí nepatria do určitej cirkevnej inštitúcie alebo sa nestotožňujú s konkrétnym vyznaním, pretože aj oni môžu v tejto oblasti vykazovať duchovné požiadavky (rozhovor s kňazom, iným duchovným vodcom a i.).

Dimenzia vzťahov

Vzťahy, ich charakter, intenzita voči absolútnu (Bohu) ale aj ľuďom je dôležitý atribút v pochopení pacientovej spirituality. Pre správne porozumenie pacienta v tejto oblasti vzťahov, väzieb sa snažíme zistiť, ktorá osoba (osoby) sú (boli) pre pacienta v jeho živote dôležité. Túto časť spirituality nazývame horizontálnou. Vertikálna časť spirituality je charakterizovaná vzťahom k transcendentnu, čiže k bohu, niečomu absolútnemu. Každý človek, ktorý verí v jeho existenciu, si zvyčajne túto „bytosť“ predstavuje inak a má k nej svoj zvláštny vzťah. Môže byť vnímaná ako bytosť nekonečne milujúca, trpezlivá, milosrdná, ale aj ako trestajúca, nahnevaná a pod.

Dimenzia uzdravenia

Otázky a témy ťažkej choroby či údravy sú často súčasťou problematiky duchovna, a tieto problémy môžu veľmi ovplyvniť pohľad chorého človeka na zmysel života, hierarchiu hodnôt, celkový pohľad na svoj život. Môžeme

DIMENZIA			
ZMYSEL A REFLEXIA	NÁBOŽENSTVO	VZŤAHY	UZDRAVENIE
1. Rozmýšľali ste nad svojim životom? 2. Bilancovali ste svoj život? 3. Ak áno, ako by ste ho opísali? 4. Čo Vás najviac motivuje žiť? 5. Kládiate si otázku, prečo sa to stalo práve Vám (choroba, úraz, smrť blízkeho)? 6. Ak áno, akým spôsobom si ju kládiate?	1. Veríte v niečo? 2. Ste veriaci? 3. Pomáha Vám vaša viera (v chorobe, iných ťažkostiach)? 4. Je niečo v náboženstve (Vašej viere), čo Vám najviac pomáha? 5. Chcete sa stretnúť s Vaším duchovným vodcom počas hospitalizácie? 6. Je pre Vás dôležité vykonávať náboženské rituály, praktiky súvisiace s Vašou vierou? 7. Je pre Vás dôležité vykonávať náboženské rituály, praktiky súvisiace s Vašou vierou počas hospitalizácie?	1. Aký vzťah je vo Vašom živote najdôležitejší? 2. Veríte v Boha alebo niečo nadpozemské / vyššiu existenciu? 3. Ak áno, skúste to opísať. 4. Ako sa bytie Boha / niečoho vyššieho premieťa vo Vašom živote?	1. Má Vaša choroba vplyv na Vašu vieru? 2. Ak áno, akým spôsobom? 3. Cítite duchovný pokoj? 4. Ak nie, čo môže byť dôvodom Vášho nepokoja? 5. Sú prítomné nejaké známky Vašej duchovnej tiesne?

Tab. 1. Okruhy otázok na oblasť problematiky jednotlivých spirituálnych dimenzií

sa zamerať napríklad na nasledujúce oblasti dimenzie uzdravenia. Ovplyvnenie pohľadu na vieru, či samotnú vieru v zmysle posilnenia alebo naopak ohrozenia, či úplnu stratu. Táto zmena (ochorenie) môže navodiť pocit duchovnej pohody, pokoja, nepokoja, duchovnej tiesne a i.

V tab. 1 uvádzame okruhy otázok na oblasť problematiky jednotlivých spirituálnych dimenzií. Tieto otázky majú byť vnímané ako pomôcka pre zdravotníckych pracovníkov, nie ako návod, prípadne dotazník pre zisťovanie spirituálnej anamnézy u pacienta, jeho rodiny, prípadne podporovaných osôb.

Podľa Massovej a kol. sú indikátormi duchovného zdravia, podľa ktorých môžeme posudzovať saturáciu spirituálnych potrieb, nasledujúce znaky:

- prejavy viery
- vyslovenie nádeje
- vyslovenie významu a zmyslu života
- vyslovenie duchovného svetonázoru
- prejavy pokoja, lásky, odpustenia
- modlitba
- uctievanie
- účasť na duchovných obradoch
- kontakty s duchovnými vodcami
- meditácia
- duchovné čítanie
- iné (špecifikovať) (4)

U pacienta môžeme stanoviť problémy v zmysle duchovnej tiesne prejavujúcej sa/súvisiacej s:

- otázkami o zmysle života
- otázkami o význame vlastnej existencie
- vyjadrením pocitov samoty, bezmocnosti a bezcennosti

- obmedzeniami vo zvyčajných náboženských rituáloch alebo praktík vzhľadom na prostredie, chorobný proces, liečebný režim
- morálnymi/etickými otázkami dodržiavania liečebného režimu
- nezáujmom o zmysel života
- nezáujmom o zmysel smrti
- verbalizáciou o vnútorných konfliktoch viery
- vyjadrením hnevu voči Bohu
- hľadaním duchovnej podpory
- zmenou v správaní (hnev, plač, predsudky, nepriateľstvo a i.) (5)

Záver

Každá oblasť ľudskej bytosti je dôležitá a hodná rovnakej úrovne starostlivosti aj v rámci poskytovanej zdravotnej opatery. Naš príspevok sme preto zamerali na reflexiu jednej z týchto oblastí, oblasť spirituálnu, ktorej uspokojovanie u ktoréhokoľvek pacienta má zlepšiť kvalitu života prostredníctvom vysoko odborne poskytovanej ošetrovateľskej starostlivosti aj v tejto sfére. Tady sa potvrdzuje definícia ošetrovateľstva ako vedy a umenia zároveň, pretože uspokojovanie tak špecifických potrieb ako sú potreby duchovné si vyžaduje nielen vedomosti, ale aj duševný a spirituálny takt i duchovnú osobnú zrelosť zdravotníka.

Použitá literatúra: 1) Zeleníková R: Úloha sestry v saturácii spirituálnych potrieb u chorých. In Ošetrovateľství. Hradec Králové 2003, LF, s. 3–7 • 2) Prádllová S. Mišániová R: Komfort pri umieraní – hospicová starostlivosť. In Edukačný zborník XXXI. BOD, Brno 2007, MOÚ • 3) Lepěšková A a kol.: Psychologické aspekty starostlivosti o umierajúceho. In Človek medzi životom a smrťou, Martin 2006, JLF UK • 4) Maas ML et al.: Nursing care of old adults. St. Louis 2001, Mosby, 834 s. • 5) Svatošová M: Potreba duchovného vedení veřících zdravotníkŭ. (1. 9. 2007), <http://hospice.cz/svatosova/potreba/hm> • 6) Beránková B a kol.: Lze standardizovat postupy v péči o umirajících pacienta? In Edukačný zborník XXXI. BOD, Brno 2007, MOÚ • 7) Prokop JM: Diskomfort umirajících a možnosti duchovní služby. In Edukačný zborník XXXI. BOD, Brno 2007, MOÚ • 8) Magurová D, Longauerová A, Obročníková A: Uspokojovanie potrieb umierajúceho klienta v rámci hospicovej a paliatívnej starostlivosti. Onkológia 2007, 4, s. 246–252

MARTA MUNZAROVÁ A KOLEKTIV: PROČ NE EUTANAZII ANEB BÝT, ČI NEBÝT?

Kostelní Vydří 2008, Karmelitánské nakladatelství, 87 s.

V současné době se opakovaně, pouze s menší či větší intenzitou, diskutuje problematika eutanazie. Různé ankety se soustřeďují na otázku, zda má být eutanazie uzákoněna či nikoliv, aniž by zároveň byla objasněna složitá terminologie a probrána náročnost celé problematiky. Zatímco odborníci, kteří jsou si vědomi složitosti celé věci a problematičnosti případných kritérií, za jakých by bylo možné eutanazii provést, jsou ve svých stanoviscích spíše zdrženliví (i když část lékařů je pro), laická veřejnost se výrazněji vyjadřuje ve prospěch eutanazie. Zejména mladí lidé bývají radikální a většinou se domnívají, že uzákonit eutanazii by bylo správné řešení pro celou řadu trpících lidí.

Toto razantní stanovisko se projevilo mj. v roce 2007, kdy Mladá fronta Dnes realizovala projekt Studenti čtou a píšou noviny. Studenti středních škol si mohli vybrat některé z témat, které se pak pokusili novinařsky zpracovat. Jedno z nich se týkalo eutanazie: Máme druhým pomáhat zemřít na jejich žádost? Můžeme rozhodovat o životě a smrti? Písemná část byla doplněna sérií krátkých odpovědí jiných studentů na otázku: Měla by se v Česku legalizovat eutanazie?

Ačkoliv studenti poctivě přiznali, že se vlastně ještě nezamýšleli nad otázkou konečnosti lidského života, že o problematice eutanazie nemají žádné znalosti, ba ani zkušenosti s lidmi, kteří se nacházejí v obtížném závěru života, většinou s eutanazií souhlasili jako s aktem milosrdenství a dobré smrti, a souhlasili by i s jejím uzákoněním. Takový výsledek zaujal a zneklidnil dvě české odbornice, které se dlouhodobě teoreticky i prakticky zabývají paliativní medicínou a péčí, takže se rozhodly, že právě pro tyto studenty napíše stručný, srozumitelný a poučný text. Díky tomu si dnes každý student střední školy může přečíst knížku Marty Munzarové, emeritní profesorky lékařské etiky na Masarykově univerzitě v Brně, a lékařky Marie Svatošové, zakladatelky společnosti Ecce homo a iniciátorky zřízení prvního českého hospice Anežky České v Červeném Kostelci. Ke spolupráci si přizvaly lékařky Marii Blažkovou, Violu Svobodovou a Moniku Markovou, které se angažují v hospicové nebo paliativní péči.

Útlá knížka je rozdělena na několik kapitol. Po vysvětlujícím úvodu je prezentováno téma trpení a bolesti v kontextu celostního pohledu na člověka. Následuje pojednání o tom, co je vlastně dobrá smrt a co naopak rozhodně za dobrou smrt považovat nelze. Poté je popsán vztah lékaře a nemocného v kontextu eutanazie. Nechybí varovná zmínka o nacistickém programu eutanazie a problematika současného tzv. kluzkého svahu. Logicky následuje nástin paliativní a hospicové péče, která je právem prezentována jako „jediná cesta k dobré a skutečně důstojné smrti“, a odpovědi na otázku, jak může každý z nás pomoci trpícím a umírajícím lidem. Závěr stati autorky Marty Munzarové obsahuje kategorické odmítnutí legalizace eutanazie s příslušnou argumentací.

Další tři kapitoly napsala Marie Svatošová, která uvádí především příklady ze své praxe v hospicích. Marie Blažková se na stejné ploše zabývá problematikou rozhodování ve stresu a v depresi. Tématy Violy Svobodové jsou „bolest, na kterou neplatí opiáty“, hodnoty člověka (mj. důstojnost) a „čas jako dar“. Autorka se zamýšlí také nad povzdechem jedné příbuzné po úmrtí své matky: „Proč se o tom (tj. o paliativních formách pomoci) víc nepíše?“ Monika Marková závěrem přináší kazuistiku – příběh muže, jehož manželka byla v péči Mobilního hospice sv. Štěpána. Na závěr je uveden stručný seznam doporučené literatury, která je k dispozici v češtině. Je škoda, že nejsou uvedeny profese a adresy pracovišť všech autorek.

Dílo Marty Munzarové a kol. je mimořádně pěknou popularizační knížkou, vhodnou nejen pro studenty středních škol. Text by měl být dostupný zájemcům z řad laiků, a také mladým zdravotním sestřám či medikům z prvních ročníků. To je ostatně také důvod, proč na něj upozorňuji v časopise Onkologická péče, s nadějí, že její čtenáři upozorní na knížku své mladé spolupracovnice a že se textu ujme některý z nakladatelů zdravotnické literatury.

Zbývá dodat, že každý má samozřejmě právo na svůj názor. I když autorky recenzované knihy eutanazii jednoznačně odmítají, jistě budou dál existovat její zastánci. Jde o to, aby každý reprezentant mnohdy až nesmiřitelných táborů opíral své postoje o fakta, aby věci rozuměl a jeho stanovisko bylo poučené, nikoliv jen „pocitové“ a často neuvážené. V tomto smyslu může kniha sehrát kladnou úlohu. Souhlasím s autorkami, že poučení lidí budou méně radikální a své ANO pro eutanazii přehodnotí. Mnozí se pak třeba připojí k těm, kteří odmítají aktivní eutanazii jako dobrou smrt, a budou se více zajímat o paliativní formy péče o umírající.

prof. PhDr. RNDr. Helena Haškovcová, CSc. ■

Vydavatel: Česká asociace sester, sekce onkologická, pod záštitou České onkologické společnosti ČLS JEP,

Redaktorka: Ludmila Podešvová (ludmila.podesvova@seznam.cz),

Redakční rada: předsedkyně Hilda Vorlíčková (hvorlickova@centrum.cz), členové prim. MUDr. Jiří Bartoš (jiri.bartos@nemlib.cz),

Bc. Eva Bystřická (bystricka@fnplzen.cz), Dana Hrstková (dana.hrstkova@nemlib.cz), Jana Koželská (jana.kozelska@arcus-oc.org),

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc. (zdenekmechl@atlas.cz), PhDr. Alena Mellanová, CSc. (amell@lf1.cuni.cz),

doc. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. (petruzelka.lubos@vfn.cz), MUDr. Samuel Vokurka (vokurka@fnplzen.cz)

Rozšířená redakční rada: prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., Praha; Jitka Brožková, Jihlava; Eva Faktorová, České Budějovice;

doc. MUDr. Jindřich Fínek, PhD, Plzeň; prim. MUDr. Vladimír Koza, Plzeň; Kateřina Křížová, Ústí nad Labem; prim. MUDr. Milan Lysý, Ústí nad Labem; Marie Mrříčková,

Olomouc; Eva Němcová, Ostrava; doc. MUDr. Tomáš Papajík, CSc., Olomouc; doc. MUDr. Jiří Petera, PhD, Hradec Králové; MUDr. Vladimír Spurný, CSc., Brno; Jana

Ščudlová, Olomouc; Dagmar Šnydrychová, Brno; MUDr. Pavel Vodvářka, PhD, Brno; Dagmar Voženilková, Hradec Králové, Milena Zachardová, Plzeň

Internetová adresa časopisu: http://www.linkos.cz/vzdelavani/onko_pece.php

Noví zájemci o bezplatné odebrání časopisu Onkologická péče se mohou přihlásit na: hvorlickova@centrum.cz

Registrační číslo MK ČR 7768, ISSN 1214–5602 (print), ISSN 1802–7407 (online). Fotografie z archivu autorů

Design a realizace: © Graphico (www.graphico.cz)

Prokazatelně prodlužuje život Vašich nemocných

 **Tarceva**[®]
erlotinib



Tarceva je v ČR registrována:*

- 1) k léčbě nemalobuněčného karcinomu plic
- 2) v kombinaci s gemcitabinem v 1. linii léčby metastazujícího karcinomu pankreatu

*více viz. základní informace o přípravku

Základní informace o přípravku Tarceva[®]

Držitel rozhodnutí o registraci: Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Velká Británie. **Léčivá látka:** erlotinibum. **Schválená indikace pro použití:** Léčba pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. V kombinaci s gemcitabinem léčba pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití. **Kontraindikace:** Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. **Zvláštní upozornění:** Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože jinak může dojít ke snížení plazmatických koncentrací erlotinibu. Při akutním výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu. Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalémie a renálního selhání (včetně fatálního) jako následek těžké dehydratace, především u pacientů současně léčených chemoterapií. Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Tarceva se nedoporučuje podávat současně s léky ovlivňujícími pH v horní části trávicího traktu. **Klinicky významné interakce:** Viz platné Souhrny údajů o přípravku Tarceva. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly únava, vyrážka a průjem. Další nežádoucí účinky: infekce, anorexie, dyspnoe, paronychie, xerodermie, krvácení do zažívacího traktu, abnormální funkční jaterní testy, keratitida. **Dávkování a způsob podávání:** Viz platné Souhrny údajů o přípravku Tarceva. **Dostupná balení přípravku:** Potahované tablety 30 × 150 mg erlotinibu a 30 × 100 mg erlotinibu. **Datum poslední revize textu:** 18.1.2008. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky uchování:** Žádné zvláštní podmínky nejsou vyžadovány. Další informace o přípravku získáte z platných Souhrnů údajů o přípravcích Tarceva nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111.