

XX. JIHOČESKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

Český Krumlov

17. – 19. října 2013



SBORNÍK PŘEDNÁŠEK

DIAGNOSTIKA A LÉČBA NÁDORŮ PRSU

ISBN 978 – 80 – 905041-3-4

OBSAH

EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIKA

SCREENING NÁDORŮ PRSU, ÚLOHA ZOBRAZOVACÍCH METOD.....	5
---	---

Skovajsová M.

Breast Unit Prague, Mamma centrum Háje, Praha

MAGNETICKÁ REZONANCE PRSU V DETEKCI KARCINOMU PRSU.....	6
---	---

Schneiderová M.

Oddělení radiologie MOÚ, Brno

POSTAVENÍ PET/CT U KARCINOMU PRSU.....	9
--	---

Bělohávek O., Skopalová M.

PET centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

PATOLOGIE, GENETIKA

INVAZIVNÍ A IN SITU KARCINOM PRSU Z POHLEDU PATOLOGA.....	11
---	----

Skálová A.

Šiklův patologicko – anatomický ústav LF UK a FN Plzeň

KLADY A ZÁPORY NOVÉ MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE NÁDORŮ PRSU.....	12
--	----

Ryška A., Hovorková E., Sobande F., Rozkoš T., Laco J., Hornychová H.

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

SYNDROM HEREDITÁRNÍHO KARCINOMU PRSU A OVARIÍ.....	16
--	----

Štěpánková H.¹, Macháček E.²

¹Oddělení lékařské genetiky Nemocnice České Budějovice, a.s., ²Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ, Brno

CHIRURGIE

CHIRURGIE KARCINOMU PRSU – SOUČASNÝ POHLED.....	18
---	----

Chromý M.

Chirurgické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

ČASNÝ KARCINOM PRSU

CHEMOTERAPIE, RADIOTERAPIE, CÍLENÁ LÉČBA

SYSTÉMOVÁ LÉČBA ČASNÝCH STADIÍ KARCINOMU PRSU.....	20
--	----

Melichar B.

LF UP a FN Olomouc

STANDARDY A NOVINKY V RADIOTERAPII KARCINOMU PRSU.....	21
--	----

Šlampa P., Burkoň P., Čoupek P., Princ D., Slávik M.

Klinika radiační onkologie LF MU MOÚ, Brno

INTERSTICIÁLNÍ BRACHYTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU.....	27
--	----

Petera J¹, Sirák I¹, Jandík P².

¹Klinika onkologie a radioterapie FN a LF Hradec Králové, ²Chirurgická klinika FN a LF Hradec Králové

LOKÁLNĚ POKROČILÝ A METASTATICKÝ KARCINOM PRSU

CHEMOTERAPIE, RADIOTERAPIE, CÍLENÁ LÉČBA

LOKÁLNĚ POKROČILÝ KARCINOM PRSU A JEHO LÉČBA?.....	29
--	----

Petráková K., Palácová M.

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno

STANDARDNÍ A SPECIÁLNÍ TECHNIKY PALIATIVNÍ RADIOTERAPIE U KARCINOMU PRSU.....	29
---	----

Hynková L., Krupa P., Šlampa P.

Klinika radiační onkologie LF MU MOÚ, Brno

ROZSAH SLEDOVÁNÍ PO PRIMÁRNÍ LÉČBĚ NÁDORU PRSU S KURATIVNÍM ZÁMĚREM

- PRO A PROTI.....	35
--------------------	----

Šiffnerová H.¹, Fínek J.²

¹Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., ²Onkologické oddělení FN Plzeň

DUKTÁLNÍ IN SITU A MULTIOKULÁRNÍ KARCINOM Z POHLEDU CHIRURGA, SPECIFIKA LÉČBY.....	35
--	----

Polanka F.

Chirurgické oddělení FN Plzeň

PRIMÁRNÍ SARKOMY PRSU - VZÁCNÁ A OBTÍŽNÁ REALITA DIAGNOSTIKY PATOLOGA.....	36
--	----

Kinkor Z.

Biopstická laboratoř, s.r.o., Plzeň

BOOST FORMOU PERIOPERATIVNÍ INTERSTICIÁLNÍ 3D BRACHYTERAPIE U VYSOCE RIZIKOVÝCH PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU – PĚTILETÉ VÝSLEDKY.....	43
Doležel M. ¹⁻³ , Šťastný K. ⁴ , Kohlová T. ⁵ , Dvořáková D. ⁶ , Kolářová I. ¹ , Vaňásek J. ¹ , Odrážka K. ^{1,2,7,8} , Kroulík T. ¹ , Jalcová L. ¹ , Kohoutková G. ¹	
¹ Odd. klinické a radiační onkologie, Multiscan s.r.o., PKN a.s., Pardubice; ² 1. LF UK, Praha, ³ LF UP, Olomouc, ⁴ Mamologie s.r.o., Poliklinika KOLF, Pardubice; ⁵ Odd. nukleární medicíny, FN Hradec Králové; ⁶ Onkologická ambulance, Oblastní nemocnice Náchod; ⁷ 3.LF UK, Praha, ⁸ Katedra radiační onkologie IPVZ, Praha	
CHIRURG A RADIAČNÍ ONKOLOG U JEDNOHO OPERAČNÍHO STOLU.....	45
Jandík P., Petera J., Asqar A., Motyčka P., Sirák I. <i>Chirurgická klinika, Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové</i>	
ALTERNATIVNÍ FRAKČIONAČNÍ REŽIMY V RADIOTERAPII KARCINOMU PRSU. ZHODNOCENÍ AKUTNÍ A POZDNÍ TOXICITY V ADJUVANTNÍ RADIOTERAPII KARCINOMU PRSU U PACIENTEK LÉČENÝCH ALTERNATIVNÍM FRAKČIONAČNÍM REŽIMEM VE FN MOTOL ZA ROK 2009 – PRVNÍ ZKUŠENOSTI.....	45
Hlaváčová A., Malinová B., Prausová J. <i>Onkologická klinika FN v Motole, Praha</i>	
PROJEKT 35.....	47
Tesařová P. ¹ , Petraková K. ² , Palácová M. ² , Zimovjanová M. ¹ , Macková D. ² , Barkmanová J. ¹ , Konopásek B. ¹ , Krásenská M. ² , Petruželka L. ¹ , Vyzula R. ²	
¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha, ² Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno	
LIEČBA FERTILITY, HORMONÁLNA ANTIKONCEPCIA A HORMONÁLNA SUBSTITUČNÁ TERAPIA A RIZIKO VZNIKU KARCINÓMU PRSNÍKA.....	50
Bella V., Zámečníková E. <i>Mamologické oddelenie Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava</i>	
GYNEKOLOGICKÉ VÝKONY U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU (KASTRACE VS ZACHOVÁNÍ FERTILITY).....	50
Bendová M. ¹ , Pavlásek J. ¹ , Malina R. ¹ , Kučera E. ¹ , Kubecová M. ² , Brychta M. ²	
¹ Gynekologicko - porodnická klinika, ² Onkologická klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha	
PATOLOGICKÁ MASA PRSU U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ.....	51
Bajčiová V. ¹ , Skotáková J. ² , Hušek K. ³	
¹ Klinika dětské onkologie FN Brno, ² Klinika dětské radiologie FN Brno, ³ Ústav patologické anatomie FN Brno	
VÝSLEDKY LÉČBY METASTATICKÉHO HER2+ KARCINOMU PRSU DLE DAT ČESKÉHO REGISTRU BREAST.....	52
Slaviček L. ¹ , Benešová V. ¹ , Hejduk K. ² , Dušek L. ²	
¹ Onkologické oddělení a KOC Nemocnice Jihlava, ² Ústav biostatistiky a analýz MU, Brno	
NOVÉ HORIZONTY LÉČBY S BMA (MODE MODIFYING AGENTS).....	54
Holoubek J., Neumanová R. <i>Odd. radiační a klinické onkologie Nemocnice Znojmo p. o.</i>	
VARIA	
ÚSKALÍ PŘI PRS ZÁCHOVNÝCH VÝKONECH U NEHMATNÝCH TUMORŮ.....	59
Motyčka P. ¹ , Jandík P. ¹ , Asqar A. ¹ , Urmínská H. ² , Kohoutová J. ² , Ryška A. ³ , Hadži N. D. ³ , Hovorková E. ³	
¹ Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ² Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ³ Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové	
ČASNÉ A POZDNÍ KOMPLIKACE INTRAVENÓZNÍCH PORTŮ.....	61
Fricová J., Střítecký M. <i>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1.LF UK a VFN Praha</i>	
OBNOVENÍ FUNKCE INTRAVENÓZNÍHO PORTU NÍZKODÁVKOVOU TROMBOLÝZOU.....	62
Chovanec V. ¹ , Renc O. ¹ , Žák P. ² , Slováček L. ³ , Vacková J. ⁴ , Raupach J. ¹	
¹ Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ² IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, ³ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové, ⁴ Nemocniční lékárna FN Hradec Králové	
VASKULÁRNATOXICKOSTĚ.....	63
Jurga Ľ. <i>Onkologická klinika FN a Trnavskej univerzity v Trnave</i>	
POSTERY	
KARCINOM PRSU JAKO SOUČÁST VÍCEČETNÉ MALIGNITY – KAZUISTIKA.....	67
Brančíková D. ¹ , Protivánková M. ¹ , Jandáková E. ² , Dvořák K. ⁴ , Minář L. ³ , Ostřížková L. ¹ , Bednařík O. ¹ , Szturz P. ¹	

¹ Interní hematoonkologická klinika FN Brno, ² Ústav patologie FN Brno, ³ Gynekologicko – porodnická klinika FN Brno, ⁴ Radiodiagnostická klinika FN Brno	
NEOAJUVANTNÍ LÉČBA CA PRSU - RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA JEDNOHO CENTRA.....	69
Brančíková D. ¹ , Protivánková M. ¹ , Jandáková E. ² , Dvořák K. ⁴ , Minář L. ³ , Ostřížková L. ¹ , Bednařík O. ¹ , Szturz P. ¹	
¹ Interní hematoonkologická klinika FN Brno, ² Ústav patologie FN Brno, ³ Gynekologicko porodnická klinika FN Brno, ⁴ Radiodiagnostická klinika FN Brno	
LÉČEBNÉ ZAŘAZENÍ AVASTINU U PACIENTEK S GENERALIZOVANÝM KARCINOMEM PRSU....	71
I.Bustová	
Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.	
ODHALENÍ ONKOLOGICKÉ DIAGNÓZY DÍKY BENIGNÍ LÉZI PRSU – KAZUISTIKA.....	75
Černá M. ¹ , Zedníková I. ¹ , Hes O. ² , Svoboda T. ³ , Hlaváčková M. ⁴	
¹ Chirurgická klinika FN a LF UK, Plzeň, ² Šiklův patologicko – anatomický ústav FN a LF UK, Plzeň, ³ Oddělení onkologické a radioterapeutické FN a LF UK, Plzeň, ⁴ Klinika zobrazovacích metod FN a LF UK, Plzeň	
AVASTIN V 1. LINII LÉČBY METASTATICKÉHO KARCINOMU PRSU – NAŠE ZKUŠENOSTI.....	76
Čmejlová V., Šustrová D., Kubáčková K., Prausová J.	
Onkologická klinika FN v Motole, Praha	
KDY POUŽÍT BOLUS PŘI OZAŘOVÁNÍ PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU?.....	78
Dolečková M., Chourová A., Kutová J., Berkovský P., Kučera P., Kostohryzová Š., Králová D.	
Onkologické odd. Nemocnice České Budějovice, a.s.	
SPOLUPRÁCE RADIOLAGICKÉHO ASISTENTA A LÉKAŘE PŘI PLÁNOVÁNÍ LÉČBY A V PRŮBĚHU RADIOTERAPIE U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU.....	85
Koukalová B., Kovalovská E., Neumanová R., Číberová J., Holoubek J., Křížan K., Coufalová J., Bětíková L.	
Oddělení radiační a klinické onkologie Nemocnice Znojmo, p.o.	
MOŽNOSTI VYNECHÁNÍ ADJUVANTNÍ RADIOTERAPIE U PACIENTEK STARŠÍCH 70 LET.....	87
Lukešová L. ¹ , Vrána D. ¹ , Gatěk J. ² , Melichar B. ¹ , Švach I. ³ , Šrámek V. ¹	
¹ Onkologická klinika FN Olomouc, ² Chirurgické oddělení Nemocnice Atlas, Zlín, ³ Chirurgická klinika FN Olomouc	
VLIV INTERSTICIÁLNÍHO BOOSTU NA LOKÁLNÍ KONTROLU TUMORU A KOSMETICKÉ VÝSLEDKY ČASNÝCH STADIÍ KARCINOMU PRSU.....	88
Neumanová R.	
Oddělení radiační a klinické onkologie Nemocnice Znojmo, p. o.	
TAXANY V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU.....	95
Richter I. ¹ , Dvořák J. ² , Chalupa J. ¹ , Bartoš J. ¹	
¹ Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., ² Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové	
PROJEKT OSOBNOST PACIENTA JAKO SPOLUDETERMINANTA ÚSPĚŠNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY, SOUČASNÝ STAV A VÝHLEDY.....	108
Skřivanová K. ¹ , Brančíková D. ^{1,2} , Peterková H. ^{1,6} , Bendová M. ^{1,3} , Minář L. ³ , Dušek L. ⁴ , Elfmáková N. ^{1,5} , Gregor J. ⁴	
¹ Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU Brno, ² Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno, ³ Gynekologicko-porodnická klinika, LF MU a FN Brno,	
⁴ Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno, ⁵ CEITEC – Středoevropský technologický institut, Brno, ⁶ Katedra psychologie, FF UP, Olomouc	
RECIDIVY ONEMOCNĚNÍ U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU PO PRS ŠETŘÍCÍCH ZÁKROCÍCH LÉČENÝCH NA I. CHIRURGICKÉ KLINICE FN OLOMOUC V LETECH 2004 – 2008.....	110
¹ Švach I., ¹ Zlámalová N., ² Vrána D., ² Čwierka K., ¹ Neoral Č. ¹	
¹ I. chirurgická klinika FN Olomouc a LF UP v Olomouci, ² Onkologická klinika FN Olomouc a LF UP v Olomouci	
NÁDORY PLIC U PACIENTEK PO OZÁŘENÍ PRO KARCINOM PRSU.....	110
Vančurová J.	
Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.	
JAKÁ JE OPTIMÁLNÍ VZDÁLENOST RESEKČNÍHO OKRAJE V CHIRURGICKÉ LÉČBĚ KARCINOMU PRSU PO PRS ZÁCHOVNÉM VÝKONU?.....	111
Vrána D. ¹ , Gatěk J. ² , Čwierka K. ¹ , Lukešová L. ¹ , Šrámek V. ¹	
¹ Onkologická klinika FN Olomouc, ² Chirurgické oddělení, Nemocnice Atlas, Zlín	
KAZUISTIKY POKROČILÝCH INOPERABILNÍCH CA PRSŮ.....	111
Zábojníková M., Kohoutek M., Pospíšková M.	
Komplexní onkologické centrum Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín	
SARKOM HRUDNÍ STĚNY PO OZÁŘENÍ PRO KARCINOM PRSU - KAZUISTIKA.....	1131
Zedníková I. ¹ , Šafránek J. ¹ , Hlaváčková M. ¹ , Hes O. ² , Svoboda T. ³	

EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIKA

SCREENING NÁDORŮ PRSU, ÚLOHA ZOBRAZOVACÍCH METOD Skovajsová M.

Breast Unit Prague, Mamma centrum Háje, Praha

Český celonárodní screening nádorů prsu je úspěšný: Prokázal snižování úmrtnosti českých žen, které ho navštěvují.

Bez pozornosti médií a zpočátku i laické veřejnosti byl koncem roku 2002 spuštěn program screeningové (preventivní) mamografie. Po deseti letech můžeme na existujících prověřených datech Národního onkologického registru (dále NOR) sledovat snižování úmrtnosti na karcinom prsu u žen, které docházejí pravidelně do akreditovaných screeningových center jednou za dva roky na preventivní mamografii.

Preventivní program si klade za cíl nacházet u žen bez příznaků minimální známky nádorového ložiska viditelné pouze v zobrazovacích metodách, ideálně v době, kdy jde jen o nemoc lokální. K nálezu malého zhoubného ložiska se obvykle váže pro pacientku další příznivá zpráva, a to, že se nemoc nerozšířila do spádových uzlin ani jiných orgánů. Výhodnost této kombinace si obvykle v počátku uvědomuje jen diagnostikující lékař, během času jej docení i pacientka, která se plně uzdravená často po nenáročné léčbě vrací zpět do života o plné kvalitě.

V posledních letech onemocní v ČR nově invazivním nádorem prsu přibližně 6 600 žen ročně, k tomu je zapotřebí přičíst dalších minimálně 400 případů neinvazivní formy nádoru prsu, tzv. *carcinoma in situ*. Každoroční biologický nárůst incidence karcinomu prsu v 5milionové populaci žen se podle každoroční publikace ÚZIS průměrně pohybuje okolo 150 nových případů. V devadesátých letech však nastoupil trend vyššího nárůstu incidence než v předchozích osmdesátých letech. Vysvětlením bylo a je provádění preventivních mamografií u žen bez klinických příznaků nádoru prsu, z důvodu užívání hormonální substituční terapie, kdy negativita mamografie byla a zůstala požadavkem k předepisování léčby pro ženy s obtížemi v menopauze. Trend vysokého nárůstu přetrvává i po roce 2000 a dále se zvyšuje souběžně s probíhajícím screeningem, kdy jsou vyšetřovány ženy bez příznaků nádorové nemoci z důvodu prevence mamografem. Vysoký nárůst nových případů zhoubných nádorů prsu se může jevit jako fatální a obtížně řešitelná situace. Pravda je však opačná. Při screeningové mamografii žen bez klinických příznaků jsou odhalovány nádory v prognosticky příznivých stadiích. V osmdesátých letech byl karcinom prsu ve stadiu T1 diagnostikován v 15 – 17 % ze všech nových případů, v průběhu devadesátých let došlo k navýšení na 30 %, screening po roce 2002 přinesl další navýšení na více, než 40 %. V tomto bodě je však třeba zdůraznit, že u žen, které přicházejí pravidelně do screeningu, jsou T1 stadia zachycována ve více, než 70 %.

Sledování dat NOR potvrdilo, že preventivní mamografie, nejprve prováděná v devadesátých letech v rámci neorganizovaných vyšetření a od ledna 2003 v akreditovaných centrech (www.mamo.cz) v rámci screeningu, je důvodem proč se úmrtnost českých žen

na nádor prsu začala rapidně snižovat. Screeningový program trvá deset let, proto můžeme poprvé vyhodnocovat pětileté přežití, každý další rok přinese nová data. Přestože se pravidelného screeningu zatím účastní nanejvýš 54 % žen ve věku od 45 do 69 let, došlo k navýšení pětiletého přežití o 30 % ve srovnání se situací před 30 lety. Jde o převratný úspěch, kterému se zatím v jiných nádorových diagnózách nepodařilo přiblížit i přesto, že stále téměř 50 % žen na screening nedochází. Ženy ve screening, kterým byl nalezen nádor T1 velikosti bez postižení spádových uzlin, totiž v průměru dosahují pětiletého přežití v 97 %. Je možno očekávat, že toto vysoké číslo se bude bezmála týkat i desetiletého a víceletého přežití. Český celonárodní organizovaný program screeningu nádorů prsu totiž jen potvrzuje již třicetiletou severskou zkušenost, že při včasné diagnóze se dá z nádoru prsu zcela uzdravit.

Základní modalitou vyšetření žen bez klinických příznaků ve screeningovém programu od 45 let je mamografie provedená v akreditovaném centru, kde je jistota nejen kvality přístroje, ale především kvality vyhodnocení erudovaným radiologem. Vyšetření ultrazvukem je doplňující a žádané zejména u žen, které podle typologie profesora Tabára mají vysoce denzní žlázu, což je typ 5, kdy v převažující „bílé“ složce mamografického obrazu zanikají „bílá“ ložiska minimálních nádorů. Ultrazvukové vyšetření „scanující“ žlázu po vrstvách je významným doplňkem mamografie také v případech, kdy se jedná o typ žlázy dle Tabára 4: denzní a strukturálně velmi složitý mamogram, který činí problémy v hodnocení zejména v prvním kole screeningu, kdy radiolog ještě nemá předchozí mamografii pro porovnání. Rutinně prováděné *core* biopsie za kontroly ultrazvuku jsou zásadním prvkem v léčebném managementu. Znalost histochemických vlastností nádoru spolu s popisem nádorového ložiska v zobrazovacích metodách, kdy se terapeut dozví jak je ložisko velké, solitární či vícečetné, do jakých okolních struktur infiltruje a zda jsou viditelně postiženy spádové uzliny, jsou jedinečné informace, které jsou základem personalizovaného léčebného přístupu. Vyšším stupněm biopsií, při kterých získáváme objemné bloky nádorového ložiska, jsou vakuové biopsie. Provádějí se jak za ultrazvukové, tak především za stereotaktické kontroly. Ze stereotakticky zaměřených biopsií shluků tvarově a původem nejasných mikrokalcifikací se generují prognosticky příznivé diagnózy *carcinoma in situ*. V českém screeningovém programu narůstají počty i těchto neinvazivních karcinomů. Pohybují se kolem 10 % ze všech nově nalezených malignit v prsu.

Další cíle plně fungujícího screeningového programu jsou v podstatě jen dva. Je třeba vysvětlit všem ženám, že preventivní mamografie je jedinou ověřenou účinnou metodou snižování úmrtnosti na rakovinu prsu. Mamografický screening má nejlepší dopad na populační data při účasti 80 – 90 % žen. Šířením osvěty jsou povinni všichni zdravotníci bez rozdílu specializace. Druhý úkol směřuje do řad radiologů - diagnostiků a radiologických asistentů. Je to neúnavné sledování kvality screeningového programu a z toho vyplývající diagnostiky. Od roku 2001 dohlíží na tento úkol Komise odborníků pro mamární diagnostiku Radiologické společnosti ČLS JEP (KOMD) a Asociace mamodiagnostiků ČR (AMA - cz).

MAGNETICKÁ REZONANCE PRSU V DETEKCI KARCINOMU PRSU **Schneiderová M.**

Oddělení radiologie MOÚ, Brno

Přestože se magnetická rezonance (MR) prsu používá více jak 15 let a je dnes obecně přijímanou mamární diagnostickou metodou, v indikacích a tím i interpretaci výsledků tohoto vyšetření jsou stále nejasnosti.

Magnetická rezonance prsu vykazuje ze všech mamodiagnostických metod nejvyšší senzitivitu pro zobrazení invazivního karcinomu prsu a high grade DCIS, téměř 100%. Specifita je udávána v širokém rozmezí 50 - 80%. Hodnoty v horní hranici rozmezí jsou srovnatelné s ultrasonografií (UZ) i mamografií (MG) a dlouhodobě užívaná „mantra“ o MR prsu „vysoká senzitivita, ale nízká specifita“ není přesná. Jde spíše o rozdíl vysoké senzitivity a srovnatelné specifity (ve vztahu k MG a UZ).

Magnetická rezonance prsu v detekci karcinomu prsu je vždy kontrastní vyšetření s intravenózní aplikací paramagnetické kontrastní látky. A všechny klady i úskalí magnetické rezonance prsu vyplývají z této „kontrastní podstaty“ metody.

Zcela zásadním faktem je, že v obrazu MR prsu nehledáme a nehodnotíme patologická ložiska a nepravidelnost žláзовé struktury jako v MG a UZ, ale cílem je fokus patologického sycení.

Podstatou je fenomén patologické neoangiogeneze - i minimální invazivní karcinom a high grade DCIS má již poměrně velkou patologickou neovaskularizaci z patologických novotvořených cév. To dává předpoklad zobrazit mamograficky a sonograficky němé léze, které pro malou velikost, charakter růstu nebo denzní žlázu, nevyvolají změny v morfologickém (nativním) obraze mléčné žlázy (MG a UZ jsou negativní), ale v kontrastním MR obraze se zobrazí jeho patologická neovaskularizace (fokus patologického sycení).

Druhým zásadním faktem je, že každý fokus sycení NENÍ maligní.

Mléčná žláza vykazuje své fyziologické (bazální) sycení kolísající s menstruačním cyklem (hormonální dependence). A logicky se sytí i benigní proliferativní a zánětlivé léze mléčné žlázy. To je příčinou nižší specifity metody – v terénu výrazného fyziologického a benigního sycení nemusí být patologické sycení (byť přítomné) dobře odlišitelné a detekovatelné (falešná negativita). Nebo naopak je benigní sycení označeno jako patologické (falešná pozitivita).

Za třetí je nutné zdůraznit vysokou negativní prediktivní hodnotu magnetické rezonance prsu – úplná absence sycení (patologického i fyziologického) umožňuje s vysokou pravděpodobností vyloučit přítomnost invazivního karcinomu a high grade DCIS ve vyšetřovaném prsu.

Výše uvedené fakty jsou základem pro správnou indikaci MR prsu a správnou interpretaci výsledků a následný optimální postup.

MR prsu nenahrazuje mamografii ani sonografii, je vždy doplňující a nadřazenou metodou. Až na přísně indikované případy, nemá místo v hodnocení biologické povahy lézí nejasných, ale detekovatelných (viditelných) v MG a UZ - zde je metodou volby punkční biopsie. Optimální indikace žádá oproti MG a UZ novou informaci – otázka zní „Je v prsu jiná (nová) léze, kterou nezobrazila MG a/nebo UZ?“, nikoli „Jaká je biologická povaha léze, kterou zobrazila MG a/nebo UZ?“

Každý fokus patologického sycení je nutné histologicky ověřit. Obraz patologického sycení nelze brát jako jednoznačný obraz malignity, ale jako zobrazení a vymezení biologicky aktivní oblasti, která nevylučuje malignitu a kterou je nutné histologicky potvrdit nebo vyloučit.

Indikace magnetické rezonance prsu:

I. Dispenzarizace žen s vysokým rizikem karcinomu prsu – (1) nosičky mutací genů BRCA1, BRCA2, P53, PTEN a CHEK2, (2) ženy se stanoveným empirickým rizikem 20 % a více, (3) ženy po radioterapii mediastina pro morbus Hodgkin ve věku 10 -30 let (ACS 2007, EUSOMA 2010).

Dnes jednoznačně uznávaná a „ukotvená“ indikace MR prsu. Jediná indikace MR prsu jako preventivního (dispenzárního) vyšetření. Publikované studie (Kuhl, Leach, Warner, Kriege, Sardanelli, Lehman) shodně udávají, že senzitivita mamografie (MG) pro detekci karcinomu

prsu klesá u nosiček BRCA mutací až na 25 – 30 %, sensitivita MR je ale mezi 80 – 90 %). Meta - analýza zahrnující 3.571 žen a 9. 652 MR vyšetření prsu s detekcí 168 karcinomů prsu udává sensitivitu MG 40 % a MR 86 % (*Berg 2009*). Shodně je uváděno, že nízkou sensitivitu mamografie nelze jednoduše vysvětlit jen vyšší mamografickou denzitou neredukované mléčné žlázy mladých rizikových žen, ale že jistě existují i jiné, zatím nedefinované vlastnosti rizikového „BRCA- parenchymu“ – Warner dokladuje sensitivitu MG i u nízké denzní (involuční) žlázy 33 % (*Warner 2008*). Dalším důvodem nízké sensitivity MG a UZ je i „benigní“ vzhled BRCA tumorů – homogenní struktura, hladká kontura – zde MR vedle morfologického nativního obrazu poskytuje i funkční informaci o charakteru sycení ložiska po aplikaci paramagnetické kontrastní látky. MR má proti mamografii nižší specifitu - ale je jistě výhodnější vědět o 80 – 90 % ložisek, i když ne jednoznačně zda jsou benigní či maligní (lze je ale sledovat, biopticky verifikovat), než detekovat pouze 25 – 30 % ložisek a o zbývajících 80 – 70 % vůbec nevědět. Na základě těchto studií vydala American Cancer Society v květnu 2007 a EUSOMA v březnu 2010 oficiální doporučení pro každoroční MR prsu jako metody první volby pro sledování (screening) žen s vysokým rizikem karcinomu prsu. Zatím však nelze doporučit pravidelné MR prsu u žen s rizikem menším než 20 %, po terapii sporadického karcinomu prsu, po detekci rizikových lézí ADH a ALH, s denzní žlázou.

II. Předoperační staging nově diagnostikovaného karcinomu prsu – cílem je stanovit případnou multicentricitu/ multifokalitu, přesnější rozsah nádorového postižení (invazivní lobulární karcinom, DCIS high grade, denzní žláza), případně okultní druhostranný karcinom.

V posledních dvou letech živě diskutovaná indikace s množstvím kontroverzních názorů. – Práce, že zatím nejednoznačné, zda MR staging přinese (1)delší přežití, (2)snížení počtu recidiv, (3)zvýšení počtu čistých okrajů a (4)snížení počtu re - operací, ale jen zbytečnou radikálnější chirurgii (*Houssami, Solin, Schnall, Bilimoria, Morrow, Turnbull*). Že, konzervativní chirurgie prsu a radioterapie je „zlatým“ standardem terapie ca prsu pro posledních 20 let, s únosným počtem recidiv ca prsu do 10 % do 10 let, což je srovnatelné s výsledky mastektomie a je dlouhodobě potvrzeno randomizovanými studiemi (*Meta-analýza, Jatoi 2005*). Že, těchto 20 let udržovala radioterapie (RT) „únosný“ počet recidiv 10 % i bez MR a při znalosti výsledků studie, že v prsu multicentricita ca až v 63 % (*282 ME preparátů, Holand 1985*). Že, dnes navíc účinnější adjuvantní terapie (chemoterapie, hormonoterapie, biologická léčba). - Je tedy nutné hledat další „MR - only“ fokusy invazivního karcinomu nebo DCIS, když počet recidiv je únosný? A tedy se dá předpokládat, že většinu těchto dalších lézí zvládne RT a další adjuvantní léčba (CHT, HT)? Že, snad tyto léze jiné biologické aktivity a neprojeví se a neovlivní další průběh a prognózu nemoci?.

Ze všech prací zatím však jen jediná randomizovaná studie – *COMICE (Turnbull, 2010)*. V předoperačním MR stagingu karcinomu prsu ale nejde o delší přežití a nejspíše ani o snížení počtu recidiv – to finálně nejspíše stejné, ale s pomocí MR za cenu jedné operace, namísto více operací a reoperací bez MR (jen na podkladě MG a USG). I dnes sledována „čistota“ operačních okrajů (i při RT nejdůležitější risk faktor recidivy ca prsu) a při nedostatečně čistém okraji i dnes indikace re - operace! Pokud tedy bude pomocí MR detekován (a histologicky ověřen!) další fokus invazivního karcinomu nebo DCIS, je možné mu nevěnovat pozornost a předpokládat jinou biologickou povahu („biologickou neaktivitu“)? Výsledky prací MR stagingu ca prsu mohou být nejednoznačné i pro kontroverzní design studií – zahrnuty všechny detekované karcinomy, s jen malým podílem ILC a DCIS (*Bilimoria 2007 - ILC 2,6 % a DCIS 21 %, Adkisson 2010 – ILC 5 %, DCIS 19 %*). Ale, dle našich zkušeností, právě invazivní lobulární karcinom (ILC) a DCIS high grade jsou nejvhodnější objekty MR vyšetření – ILC pro častou multicentricitu a DCIS high grade k detekci mamograficky „němé“ porce bez mikrokalcifikací. MR nové suspektní léze je nutné vždy

histologicky verifikovat a na tomto podkladě případně měnit rozsah operace (*Bilimoria uvádí 9 verifikovaných malignit, ale změnu chirurgie u 36 žen!, Adkisson uvádí 67 žen s provedenou mastektomií i v situaci, kdy MR nesuspikovala další fokus ca a doporučila jen kontrolu za 6 měsíců pro pravděpodobně benigní změny!*). – Tedy MR předoperační staging karcinomu prsu jednoznačně ANO, ale NE pro všechny detekované karcinomy, ale především pro invazivní lobulární karcinom a DCIS high grade, případně terén denzní žlázy. Cílem je snížení počtu pozitivních okrajů a tedy snížení počtu re-operací a snížení stresu pacientky (řešení v jedné operaci).

III.Hodnocení efektu neoadjuvantní chemoterapie – MG a/nebo UZ poskytují „jen“ změnu velikosti tumoru a přesné zhodnocení může být obtížné (terén denzní žlázy, fibrozní změny) - MG a UZ obraz může být stacionární i přes skutečnou přes regresi tumoru. MR poskytuje i možnost funkčního hodnocení neovaskularizace tumoru, změnu charakteru sycení i při stacionární velikosti. - MR tak poskytuje možnost hodnotit (1)*konečný efekt* chemoterapie (residuum tumoru), ale též (2)*časný efekt* chemoterapie (responder / non-responder).

IV.CUP syndrom (Carcinoma Unknown Primary) - detekce primárního Tu při MTS karcinomu prsu v axilárních uzlinách a negativní MG a UZ.

V.Hodnocení po léčbě ca - pozitivní pooperační okraje, jizva versus recidiva ca - omezeno vývojem změn po terapii, nejdříve 2-3 měsíce po operaci a 6-12 měsíců po radioterapii.

VI.Nejasný nález v MG nebo UZ – cílem není přesné stanovení biologické povahy (nižší specifita MR) ale vyloučení nebo potvrzení nutnosti biopsie sledované léze – zde i v předchozí indikaci lze využít *vysoké negativní prediktivní hodnoty MR prsu* – při absenci patologického sycení, lze s velkou pravděpodobností vyloučit invazivní karcinom i DCIS high grade. Pokud se sledovaná léze sytí, je nutné ji histologicky verifikovat (může jít o jizvu po terapii, ale recidivu ca nelze vyloučit). Dalším výsledkem (a výhodou) MR obrazu může být vymezení oblasti zájmu – místo patologického sycení nutné chápat jako oblast s minimálně „zvýšenou aktivitou- proliferací“, tedy vhodné k cílení biopsie – výhoda u (1)nepřehledné, denzní, nepravidelné žlázy (kde bioptovat?), (2)více ložisek (i benigního vzhledu, které bioptovat?), (3)více shluků nebo difúzní mikrokalcifikace (kde bioptovat?).

Závěr:

Magnetická rezonance prsu má dnes, i přes kontroverze, právem své pevné místo v diagnostice karcinomu prsu. Pouze však, ve správně definovaných indikacích, aby nedošlo ke snižování kreditu metody. – „Jen na správnou otázku, dostanu správnou odpověď.“

POSTAVENÍ PET/CT U KARCINOMU PRSU

Bělohávek O., Skopalová M.

PET centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

Podobně jako u většiny jiných zhoubných nádorů i u karcinomu prsu lze využít FDG-PET/CT vyšetření do určité míry ke vstupnímu stagingu, k posouzení efektu terapie, k pravidelnému restagingu a k průkazu recidivy. Další užitečnou indikací je odhalení dosud neidentifikovaného karcinomu prsu při přítomných metastázách z neznámého zdroje.

Pro screening a ani pro určení diagnózy karcinomu prsu se však PET/CT nehodí.

Intenzita konzumpce glukózy je závislá na biologické a histologické charakteristice tumoru. Invazivní duktální karcinomy stejně jako trojně negativní tumory obvykle mívají vysokou akumulaci FDG a lze je dobře zobrazit, naopak lobulární karcinomy takových intenzit nedosahují. Při zobrazení lymfatických uzlin vyniká FDG-PET/CT vysokou specificitou, není však dostatečně citlivou metodou pro vyloučení jejich postižení. Hlavní předností PET/CT je odhalení vzdálených metastáz prakticky kdekoli v těle s výjimkou mozku.

PET a PET/CT zaznamenala v posledních dvou dekáдах prudký technologický rozvoj s pozitivním dopadem na kvalitu zobrazení a snížení dávky radiace, výrazně se také zvýšila dostupnost metody. Indikace k vyšetřením byly a dodnes ještě jsou z nemalé části postaveny na názorech expertů, spíše než na literárně dostupných skutečných důkazech. Doporučení odborných společností vycházejí obvykle z dat, která byla pořízena na přístrojích o dekádu zpět.

V aktuálních doporučeních NCCN [1] je např. uvedeno, že u invazivního neinflamatorního karcinomu má být FDG-PET/CT zváženo jako volitelné vstupně stagingové vyšetření klinického stadia III a IV nebo v případech, že jsou pozitivní 4 a více axilárních uzlin. U metastatického onemocnění je PET/CT doporučeno jako volitelné před zahájením terapie a při podezření na progresi. U inflamatorního karcinomu je vstupně stagingové FDG-PET/CT vyšetření doporučeno přímo, tj. nikoliv jako volitelné.

Jak budou přibývat literární důkazy, lze očekávat další posun v doporučeních směrem k FDG-PET/CT. Spolu s tímto vyšetřením jsou dnes doporučována mnohá další, nikoliv volitelná vyšetření. Za zmínku stojí např. CT a kostní scintigrafie. Již dnes NCCN uvádí, že je-li provedeno FDG-PET/CT vyšetření, lze využít jeho CT složku a není třeba CT opakovat. Podobně, je-li PET i CT složka pozitivní z hlediska přítomnosti kostní metastázy, není třeba doplňovat kostní scintigrafii. S ohledem na potenciál FDG-PET/CT je dle našeho názoru jen otázkou času, kdy se FDG-PET/CT v doporučeních stane mandatorním vyšetřením u pokročilejších karcinomů prsu a ostatní zobrazovací metody se posunou do role volitelného vyšetření při nejasném FDG-PET/CT nálezu.

U karcinomů prsu stadia I a II NCCN nedoporučuje provádět FDG-PET/CT pro nízkou předtestovou pravděpodobnost výskytu vzdálených metastáz a vyšší frekvenci falešně pozitivních nálezů. Vůči tomuto názoru je ovšem nekonzistentní doporučení NCCN provádět obligátně kostní scintigrafii u všech stádií, je-li přítomna kostní bolest nebo zvýšená hladina alkalické fosfatázy. Nekonzistence spočívá v tom, že kostní scintigrafie je pro průkaz kostních metastáz karcinomu prsu méně citlivá než FDG-PET/CT [2], protože na rozdíl od ní nezobrazuje metabolickou aktivitu metastázy implantované v kostní dřeni, ale až se zpožděním sekundární reakci okolních osteoblastů na její přítomnost; to také v důsledku vede ke scintigrafickému zobrazení pouze metastáz osteoplastických a nikoliv osteolytických. Navíc je kostní scintigrafie rovněž zatížena vysokou frekvencí falešně pozitivních nálezů. Doposud chybí průkazné literární údaje zabývající se využitím FDG-PET/CT cíleně u stádií I a II. V našem malém souboru 33 pacientů se stádiem II jsme odhalili pomocí FDG-PET/CT 12 abnormálních vzdálených nálezů, z nichž ve 3 případech se jednalo o neočekávané zhoubné tumory (1 metastáza, 2 duplicitní neoplazie), ve 2 případech o thyreopatii s předáním do péče endokrinologa, v 5 případech o plicní uzly vyžadující další sledování, v 1 případě o doposud neobjasněný hypermetabolismus v obratli a v 1 případě o histologicky ověřenou benigní krční lymfadenopatii. Dle našeho názoru je komplexní FDG-PET/CT vyšetření pacientky i ve stádiu II velmi důležité.

Za zmínku stojí doporučení britské RCR [3] z roku 2012, které spatřuje indikaci k PET/CT za podloženou důkazy u multifokálního onemocnění nebo u podezření z recidivy v terénu denzního prsu; při odlišení léčbou indukované brachiální plexopatie od tumorózní infiltrace u symptomatických pacientek s nejednoznačnou nebo negativní MRI; u vybraných pacientek s diseminovaným onemocněním před zahájením léčby a při hodnocení léčebné

odpovědi tam, kde jiné metody nejsou schopny dobře zobrazit nádorovou tkáň (např. kostní metastázy).

Závěrem lze říci, že doporučení odborných společností jsou jistě použitelným vodítkem, nelze je ale přeceňovat a v konkrétních klinických případech je třeba postupovat individuálně a s ohledem na místní možnosti. Z dostupných publikací je patrné, že FDG-PET/CT má potenciál změnit stage až u 40 % patientek s dopadem na změnu léčebného postupu u 15 %; záleží však na výběru patientek do souboru.

Literatura:

- 1) National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer, version 3.2013. www.nccn.org.
- 2) Cheng G, Kwee TC, Basu S, Alavi A. Critical considerations on the combined use of ^{18}F -FDG and ^{18}F -fluoride for PET assessment of metastatic bone disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;**40**:1141-5.
- 3) The Royal College of Radiologists. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2012. [www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/bfcr\(12\)3_petct.pdf](http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/bfcr(12)3_petct.pdf).

PATOLOGIE, GENETIKA

INVAZIVNÍ A IN SITU KARCINOM PRSU Z POHLEDU PATOLOGA Skálová A.

Šiklův patologicko – anatomický ústav LF UK a FN Plzeň

Karcinom prsu představuje heterogenní spektrum nádorů lišících se v morfologii, imunoprofilu, biologických vlastnostech, prognóze a odpovědi na terapii. Léčba patientek s karcinomem prsu je založena na lokální kontrole (chirurgické odstranění nádoru) buď bez nebo se systémovou terapií (hormonální, cytotoxická chemoterapie, imunoterapie nebo biologická léčba), která je aplikována buď jako neoadjuvantní, adjuvantní nebo u metastatické nemoci. Dostupnost širokého spektra léčebných modalit představuje benefit pro pacientku, které může být léčba určena individuálně „na míru“, ale je současně velkou výzvou pro patology, kteří musí poskytnout přesnou a rychlou diagnózu včetně validované metodiky detekce prognostických a prediktivních faktorů.

Prognostické faktory jsou definovány jako charakteristiky nádoru nebo pacientky ovlivňující přímo biologické chování karcinomu bez ohledu na terapii, zatímco prediktivní faktory určují odpověď na léčbu. Prognostické faktory u karcinomu prsu jsou dvojího typu; „time-dependent“, závislé na čase, zahrnující velikost nádoru, status lymfatických uzlin a rozsah vzdálených metastáz (TNM systém) a biologické prognostické faktory, zahrnující histologický typ nádoru, grade (stupeň diferenciaci), proliferační a hormonální status, HER-2/neu a expresi dalších genů/proteinů. Je zodpovědností histopatologické laboratoře, aby poskytovala rychlou, přesnou a komplexní diagnostiku včetně prediktivních a prognostických markerů tak, aby mohly být užity k optimálnímu plánování léčby pacientky.

Základem histopatologické diagnostiky je přesné určení typu karcinomu prsu, odlišení invazivního a neinvazivního (in situ) karcinomu od prekancerózních a pseudotumorózních lézí. Dále je třeba provést vyšetření parametrů nutných ke stagingu TNM, především určit

velikost primárního nádoru a infiltraci axilárních lymfatických uzlin. Součástí rutinní diagnózy je určení gradu invazivního karcinomu prsu dle Nottinghamské klasifikace a gradu (in situ) neinvazivního karcinomu dle Van Nuyské klasifikace. Histologický grading je semikvantitativní metoda stanovení stupně diferenciace nádoru, která využívá 3 morfológické znaky; procento tubulárně/glandulárních struktur, stupeň jaderné polymorfie a mitotický/proliferací MIB1 index u invazivního karcinomu a 2 morfológické znaky; stupeň jaderné polymorfie a přítomnost nekróz u in situ karcinomu. Povinností je vždy vyšetřit imunohistochemicky expresi hormonálních receptorů (estrogenních a progesteronových) a status HER-2/neu imunohistochemicky a metodou ISH (in situ hybridizace) u všech invazivních karcinomů. Pokrok v diagnostice a především rozvoj mamografického skríníngu vedly v posledních letech k podstatnému zvýšení zachytu časných forem karcinomu prsu. Především pacientky s karcinomem v časně fázi (menším než 1 cm) bez axilárních metastáz mohou profitovat z biologické léčby.

KLADY A ZÁPORY NOVÉ MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE NÁDORŮ PRSU

**Ryška A., Hovorková E., Sobande F., Rozkoš T., Laco J.,
Hornychová H.**

Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

Tradiční histopatologická diagnostika karcinomu prsu využívala – a stále využívá – posouzení vzhledu a charakteru růstu nádorových buněk a v histopatologickém závěru na základě zhodnocení těchto parametrů figuruje histologický typ nádoru (duktální, lobulární, mucinózní, tubulární, atd.), charakter růstu nádoru (in situ, invazivní), histopatologický stupeň diferenciace (grade 1 - 3), vztah nádoru k cévám (lymfangioinvaze, invaze krevních cév) a k okolním strukturám (kůže, pectorální svaly). Na základě syntézy těchto údajů je vytvořena „tradiční“ histopatologická diagnóza.

Nicméně, pouhé morfológické zhodnocení není schopno poskytnout všechny relevantní informace, které jsou nutné pro volbu optimální léčebné strategie. Z morfológie není možné předpovědět předpokládanou odpověď na některé (zejména cílené) typy léčby, jako jsou blokáda hormonální osy či HER-2/neu signální dráhy. Z tohoto důvodu jsou dnes nedílnou součástí histopatologické diagnózy rovněž výsledky vyšetření exprese některých prognostických a prediktivních markerů rozhodujících o biologickém chování nádoru a odpovědi na léčbu – jmenovitě hormonálních receptorů (estrogenových – ER a progesteronových – PR), proteinu HER-2/neu a proliferacího antigenu Ki67.

Výsledky studií zabývajících se analýzou genových expresních profilů nádorů ukázaly, že naše porozumění biologii karcinomu prsu je teprve na začátku. První práce, která se objevila v roce 2000 a identifikovala celkem 4 základní skupiny karcinomů (viz níže) a prokázala, že „profil“ nádoru je identický v různých oblastech téhož nádorového ložiska a nemění se ani během metastazování (tj. profil primárního nádoru a metastázy je prakticky identický). Autoři však upozorňují, že jsme ještě velmi daleko od získání kompletního obrázku o heterogenitě karcinomů prsu. Následovala celá řada dalších studií, které se lišily nejen počtem a spektrem analyzovaných nádorů, ale rovněž v metodice, jakým byl expresní profil zjišťován.

Přes řadu diskrepancí a rozporných závěrů z těchto studií poměrně konsenzuálně vyplývá, že karcinomy prsu tvoří několik skupin, které se od sebe navzájem signifikantně liší. Nádory lze schématicky klasifikovat na tzv. luminální (dělené různými autory do dalších podskupin, nejčastěji na luminální A a B, méně často i C či další), bazální (basal-like), a

HER2 pozitivní. Existuje celá řada dalších podskupin, na kterých však mezi jednotlivými studiemi neexistuje shoda, některé je vyčleňují samostatně (např. normal - like, claudin - low, interferon - rich, apokrinní, atd.), jiné je zahrnují jako součást jedné z výše uvedených množin.

Výsledky těchto molekulárně genetických studií nejsou zcela zásadně překvapivé, neboť již v minulosti byla vyslovena hypotéza podpořená i imunofluorescenčními studiemi, která tvrdila, že kmenové buňky prsní žlázy, ze kterých mohou vznikat i karcinomy prsu, mají schopnost multidivergentní diferenciaci. Dva základní směry, kterými se může kmenová buňka diferencovat je směr myoepiteliální (neboli bazální) a směr lumenální. Zatímco lumenální buňky vykazují expresi některých typů cytoskeletálních proteinů (cytokeratiny 7, 8, 18, 19), myoepiteliální elementy exprimují markery bazálních buněk (cytokeratiny 5/6, 14, protein p63, hladkosvalový aktin, calponin apod.). Kmenová buňka se může diferencovat nejen do obou zmíněných buněčných typů, ale v rámci benigních lézí (např. duktální hyperplázie) se lze setkat i s různými přechodnými stádii, kde lze v buňce prokázat dílčí charakteristiky obou pólů spektra.

Lumenální buňky hrají stěžejní roli v produkci součástí mléka, proto jsou přímo ovlivňovány pohlavními hormony a exprimují ve svém jádře hormonální receptory, zatímco buňky bazální expresi těchto receptorů postrádají. Není tedy překvapivé, že jedním z hlavních znaků lumenálních karcinomů je právě exprese ER a PR, zatímco karcinomy bazální spadají prakticky výhradně do kategorie tzv. triple negativních nádorů (tedy ER-, PR- a HER2-).

Pro některé kategorie karcinomů prsu (např. HER2 pozitivní) ale neexistuje protipól v oblasti benigních lézí a tento fenotyp je pozorován výhradně v rámci maligních nádorů.

Pro klinickou praxi všedního dne vyplývají z těchto studií některé zásadní závěry:

1) jen naprosto výjimečně dochází k tomu, aby nádor původně spadající do jedné ze subkategorií „konvertoval“ v recidivě či metastáze do subkategorie jiné. To však neznamená, že se nádory během svého vývoje nijak nemění – je známo, že v důsledku terapeutického ovlivnění dochází ke změnám v proliferační aktivitě (ta je po systémové léčbě výrazně nižší), v rámci dediferenciaci mohou nádory původně hormonálně dependentní ztrácet expresi hormonálních receptorů, apod.

2) Super sofistikovanou a stále ještě velmi nákladnou klasifikaci pomocí analýzy expresních profilů několika desítek genů lze v běžném životě velmi dobře nahradit imunohistochemickým vyšetřením několika málo klinicky relevantních markerů – ER, PR, Ki67, HER-2/neu, p53. Výsledek tohoto vyšetření není ekvivalentní stanovení genového expresního profilu, pokud je však imunohistochemie provedena v dobře fungující laboratoři a z reprezentativního vzorku tkáně, postačují získané informace pro kvalifikované terapeutické rozhodnutí.

3) spolehlivost molekulárně-genetické analýzy specializovanými testy (OncotypeDX, MammaPrint, apod.) je ohrožena důsledky neadekvátního zacházení s odebranou nádorovou tkání naprosto stejně, jako výše uvedené imunohistochemické vyšetření. Alfou a omegou pro získání validních informací z nádoru je dodržení tzv. preanalytické fáze – tedy zejména rychlé a optimální fixace tkáně.

V histopatologické diagnostice karcinomu prsu existuje stále řada velmi ožehavých témat, která souvisejí s několika fakty. Prvním z nich je skutečnost, že nádorová tkáň je velmi nestabilní a vyžaduje přísné dodržování šetrného zacházení během tzv. preanalytické fáze – tedy dobou mezi odběrem (punkcí biopsie, chirurgickým zákrokem) a vlastním histologickým zpracováním. Čas mezi odběrem a fixací, dostatečné množství a správný typ fixační tekutiny i celková délka fixace mají zásadní vliv na zachování tkáňových antigenů detekovaných pomocí imunohistochemie, jako jsou hormonální receptory, proliferační antigen Ki67 či onkoprotein HER-2/neu či in situ hybridizace (amplifikace HER-2/neu či topoizomerázy 2alfa). Nedodržení postupů preanalytické fáze tak může i při následném bezchybném

histologickém zpracování vést k naprosto zavádějícím falešně negativním závěrům. Např. z prognosticky příznivého hormonálně dependentního nádoru (ER+/PR+/HER2-) se tak kvůli falešné negativitě průkazu steroidních receptorů rázem stává prognosticky velmi nepříznivý karcinom triple negativní (ER-/PR-/HER2-)!

Druhou velmi kontroverzní oblastí je limitace vyšetření prognostických a prediktivních markerů v malých biotických vzorcích (typicky core cut biopsie) v důsledku heterogenity nádorové populace. Typickým příkladem může být detekce proliferačního antigenu Ki67. Vyšetření proliferační aktivity pomocí tohoto markeru je v dnešní době považováno za jeden z klíčových faktorů při rozhodování o volbě terapie, Ki67 je prokazatelně nejen markerem prognostickým (nádory s vyšším Ki67 indexem se chovají agresivněji), ale rovněž prediktivním (lepší odpověď na chemoterapii i hormonální léčbu lze předpokládat u nádorů s vyšší proliferací). Přitom proliferační aktivita nádoru (potažmo exprese Ki67) je velmi nehomogenní, s maximem na periférii nádorového ložiska.

Publikované studie ukazují, že konkordance ve stanovení Ki67 je i mezi experty na mamární patologii nízká, a to zejména u nádorů středně diferencovaných (G2), kde má přitom správné zhodnocení proliferační aktivity největší význam při klinickém rozhodování. Pokud k metodickým úskalím, jež jsou vlastní hodnocení tohoto parametru jako takového (dodržení všech požadavků preanalytické fáze, volba vhodné imunohistochemické metody, zkušenost při vyhodnocení), přibude ještě další faktor nejistoty způsobený limitovanou velikostí vzorku, lze brát výpovědní hodnotu Ki67 indexu jako pouze hrubě orientační a nelze do tohoto parametru vkládat nepřiměřená očekávání. V tomto kontextu působí jako velmi naivní snaha o stanovení jedné plošně platné prahové hodnoty (20%) na odlišení nízce a vysoce proliferujících nádorů, tak jak k tomu došlo na letošním kongresu v St. Gallen. Při znalosti úskalí, která provázejí stanovení Ki67 indexu, je třeba si uvědomit, že v době medicíny založené na důkazech se biologický potenciál nádoru opravdu nedá stanovit na základě arbitrární hodnoty cut - off určené hlasováním expertů.

Obdobně nehomogenní je také exprese hormonálních receptorů v některých nádorech, více toto platí pro receptory progesteronové, než estrogení. Naproti tomu exprese HER-2/neu je podstatně více homogenní, i když i zde se lze ojediněle setkat s nádory s heterogenní populací neoplastických buněk. Proto je obecně doporučováno v případech, kde je to možné, v případě negativy některého markeru (ať již ER/PR či HER2) v biotickém vzorku, zopakování vyšetření z definitivního resekátu.

Závěrem lze tedy shrnout, že kvalifikovaně se rozhodnout o optimálním typu péče pro pacientku s karcinomem prsu je možné pouze tehdy, pokud je splněno několik základních podmínek. Na prvním místě musí fungovat kvalitní mezioborová spolupráce a zcela hladká komunikace, která zajistí přenos informací v plném rozsahu (tedy nikoli pouze „hodnotu“ ve výsledkovém protokolu, ale zasazení jednotlivých parametrů do celkového kontextu s vědomím si všech možných limitací vyšetření). Druhým nezbytným předpokladem je optimalizace zpracování nádorové tkáně jak na straně klinické (dodržení preanalytické fáze), tak na straně patologa (kontrola kvality práce laboratoře, validace všech použitých metod, používání certifikovaných kitů tam, kde je to možné). Třetím předpokladem je uvědomění si, že přes všechn rozvoj moderních technologií a laboratorních metod, je patologie stále oborem do velké míry expert - dependentním, tedy zatíženým značnou mírou subjektivity. Z tohoto důvodu je vhodné v případě nálezů, které jsou z jakéhokoli důvodu nějakým způsobem kontroverzní/nejisté/pochybné, využívat institutu „druhého čtení“ – tedy opakovaného vyšetření na jiném pracovišti patologem, který má s danou problematikou pokud možno co největší zkušenosti. Na tomto místě je třeba s potěšením konstatovat, že tato praxe je na většině pracovišť patologie v České republice zcela běžným standardem.

Literatura:

1. Bussolati G, Leonardo E: Technical pitfalls potentially affecting diagnoses in immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 2008, 61:1184-1192.
2. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al: Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A TransATAC study. *J Clin Oncol* 28:1829-1834, 2010
3. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, et al. (2011) Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 103: 1656–1664.
4. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, et al. (2007) Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99: 167–170.
5. Marchio et al.: Revisiting the technical validation of tumour biomarker assays: how to open a Pandora's box. *BMC Medicine* 2011 9:41.
6. Miller K, Ibrahim M, Barnett S, Jasani B: Technical aspects of predictive and prognostic markers in breast cancer: what UK NEQAS data show. *Curr Diagn Pathol* 2007, 13:135-149.
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
8. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist* 2006; 11; 868–877.
9. Sorlie T, Perou C, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98; 10869–10874. 13. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100; 8418–8423.
10. Sorlie T, Wang YL, Xiao CL et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics* 2006; 7; 127.
11. Sotiriou C, Pusztai L: Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009, 360:790-800.
12. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, et al. (2006) Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 98: 262–272.
13. van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999–2009.
14. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415; 530–536.
15. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, et al. (2012) How Reliable Is Ki-67 Immunohistochemistry in Grade 2 Breast Carcinomas? A QA Study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PLoS ONE* 7(5): e37379. doi:10.1371/journal.pone.0037379
16. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, et al. (2008) Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-

SYNDROM HEREDITÁRNÍHO KARCINOMU PRSU A OVARIÍ

Štěpánková H.¹, Macháčková E.²

¹Oddělení lékařské genetiky Nemocnice České Budějovice, a.s.,

²Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ, Brno

Karcinomy prsu vzniklé na základě dědičné dispozice – mutací genů BRCA1 nebo BRCA2 – tvoří jen 5 – 10 % z celkového počtu nádorů prsů, ale vzhledem k vysokému riziku s častým výskytem ve velmi mladém věku, zasluhuje tato skupina žen patřičnou pozornost.

RIZIKO ONEMOCNĚNÍ NÁDOREM		
	<i>riziko ca prsu</i>	<i>/ ovaria</i>
- BRCA1	<i>až 85%</i>	<i>až 60%</i>
- BRCA2	<i>až 85%</i>	<i>až 20%</i>
<i>vyšší i riziko ca jiných orgánů, zejména GIT</i>		
- populační riziko	<i>6,4%</i>	<i>1,5%</i>
<i>- CHEK2 (gen se středním rizikem)</i>		
<i>- jako součást jiných hereditárních syndromů: Li Fraumeni, Cowden, Lynch....</i>		

Molekulárně genetické vyšetření genů BRCA1 a BRCA2 je indikováno podle kritérií:

INDIKACE K DNA VYŠETŘENÍ u ca prsu / ovaria
1.familiární formy:
- 3 a více příbuzných s ca prsu/ovarيا bez ohledu na věk
- 2 příbuzní I.st. / 1 do 50 let
2.sporadické:
- věk do 40 let
- medulární ca (do 50 let)
- bilaterální ca prsu nebo ca prsu/ovarيا první do 50 let
- ca prsu u muže
- triple negativní ca (do 50 let)

Po konzultaci s klinickým genetikem s vysvětlením výskytu sporadických a hereditárních nádorů, o možnostech a limitech DNA vyšetření, rizicích v případě nálezů mutace

(pro vyšetřovanou ženu i příbuzné,) o autozomálně dominantní dědičnosti predispozice k nádorovému onemocnění.

Molekulárně genetické vyšetření se provádí od 18 let, s informovaným souhlasem.

Analýza zahrnuje kompletní testování všech exonů včetně přilehlých intronových oblastí, postupuje se od oblastí s výskytem nejvíce frekventovaných mutací k těm méně častým. V případě detekce mutace je tento nález potvrzen z druhého vzorku DNA, ve výsledné laboratorní zprávě je popsán charakter a význam nalezené mutace.

V laboratoři Odd. epidemiologie a genetiky nádorů Masarykova onkologického ústavu, v Brně bylo vyšetřování zahájeno v r. 1999, do konce r. 2012 zde bylo vyšetřeno 3946 rodin, prokazatelně patogenní mutace byla detekována u 928 rodin, tj. 23, 5%.

Ke genetické konzultaci a vyšetření rizika nádoru prsu a ovaria byly pacientky na Odd. lékařské genetiky Nemocnice České Budějovice, a.s. odesílány od r. 2003, většina vzorků byla odeslána na pracoviště MOÚ Brno. Do června 2013 bylo dokončeno vyšetření 167 rodin, patogenní mutace byla detekována u 31 rodin, tj. 22,6 %.

V případě detekce mutace je probandka opakovaně informována o rizicích nádorového onemocnění, o možnostech profylaktických operací (adnexectomie, mastektomie), jsou doporučena preventivní vyšetření. Dále je jí doporučeno informovat o 50% riziku nosičství této mutace a o možnosti prediktivního (nesymptomatického) vyšetření nejbližších příbuzných. Tyto informace a doporučení jsou obsaženy i v písemné zprávě. Nosiči patogenních mutací (nemocní i zdraví), mají možnost sledování v onkogenetické ambulanci onkologického oddělení. U mladých žen je prováděno statim vyšetření, během neoadjuvantní chemoterapie je k dispozici výsledek DNA vyšetření a podle toho je indikován rozsah chirurgického zákroku.

Jednou z prvních žen s detekcí mutace v BRCA1 genu byla probandka, která onemocněla karcinomem prsu ve 26 letech, u její matky byl diagnostikován karcinom prsu ve 32 letech. Vyšetřením příbuzných bylo zjištěno, že u matky se jednalo o fenokopii, mutaci zdědila probandka od zdravého otce. V průběhu dalších let byl při preventivních vyšetřeních dg. u otce karcinom prostaty, sama probandka onemocněla ve 35 letech karcinomem druhého prsu. U zdravých příbuzných bylo provedeno prediktivní vyšetření, jsou sledováni v onkogenetické ambulanci na onkologickém oddělení.

Po vyšetření probandky se záchytem kauzální mutace je při spolupráci rodiny zachyceno vždy několik nosičů mutace, kteří mají možnost včasného komplexního sledování.



Při vyhledávání rodin se zvýšenou predispozicí k nádorům a k jejich další dispenzarizaci je nezbytná mezioborová spolupráce.

Doporučené info: www.linkos.cz

CHIRURGIE

CHIRURGIE KARCINOMU PRSU – SOUČASNÝ POHLED

Chromý M.

Chirurgické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

Karcinom prsu je s aktuální incidencí přibližně 90 případů/100 000 obyvatel a rok a prevalencí 259 případů na 100 000 obyvatel nejčastějším malignomem ženské populace. Jeho prevalence se dle Národního onkologického registru od roku 1989 zvýšila ze 121 na 259/100000, což svědčí jednak o absolutním nárůstu výskytu, jednak o úspěšné léčbě, v jejímž důsledku se zvyšuje počet dlouhodobě přežívajících patientek. Nedílnou součástí komplexní léčby této malignity je léčba chirurgická.

Do konce 19. století, v němž začal výskyt karcinomu prsu narůstat, byla chirurgie prakticky bezmocná. Zavedení éterové narkózy umožnilo provádění prvních radikálních výkonů. Roku 1894 provedl Halsted ve Spojených státech první radikální operaci prsu, která nese jeho jméno. Šlo z dnešního hlediska o značně mutilující výkon, spočívající v odstranění nejen prsu a veškeré intersticiální tkáně axilly se spádovými lymfatickými uzlinami, ale i obou pectorálních svalů. Od velkého rozsahu odstraněné tkáně očekával Halsted vysokou radikalitu, prevenci místních recidiv a s tím spojené dlouhodobé přežívání, neboť karcinom prsu s postižením spádových uzlin považoval za lokoregionální onemocnění a uzliny za bariéru proti šíření malignity. Halstedovi následovníci, například Urban a Wangenstein šli v radikalitě ještě dále a prováděli rovněž disekci mediastinálních uzlin. Vyhodnocení dlouhodobého přežívání po ultraradikálních výkonech však nepotvrdilo přímou úměrnost doby přežívání a radicality výkonu. V roce 1947 publikoval Patey svou modifikaci radikální mastektomie, spočívající v odstranění 2 etáží axilárních uzlin s odstraněním malého prsního svalu. Rok 1970 je spojen se zavedením modifikované radikální mastektomie dle Auchinclose. Výkon spočívá v disekci axilly bez intervence na pectorálních svalech. Tento výkon má několik označení dle autorů, například chirurgové z MOÚ pro něj používají označení Pickren - Stewart, v EORTC manuálu je označován jako mastektomie dle Maddena. V 80. a 90. letech minulého století došlo v souvislosti s rozšířením radioterapie prsu a po vyhodnocení dalších studií přežívání k zavedení tzv. prs zachovných výkonů. Po roce 2000 se začaly prosazovat takzvané onkoplastické výkony na prsu, spočívající v excizi malignomu s dostatečným lemem a přesunu tkání s cílem vylepšení kosmetického efektu výkonu. Dále pak došlo k rozšíření kompletních rekonstrukcí prsů.

Podívejme se na jednotlivé typy výkonů. Halstedova operace byla z pochopitelných důvodů opuštěna. Výjimečně se tomuto výkonu přibližujeme, pokud je nutno pro zachování resekčních okrajů částečně nebo totálně resekovat velký prsní sval.

Mastektomie sleduje dvojí cíl: Jednak odstranění malignomu, přičemž nebývá problémem dodržet uspokojivý resekční okraj, jednak odstranění veškeré žlazové tkáně prsu, která je považována za potenciálně rizikovou pro novou kancerogenezu. Skutečně radikální

odstranění tkáně prsu bývá někdy problematické u žláz tukově přeměněných, kde je přestavěnou tukovou tkání prsu obtížné odlišit od podkožní tukové tkáně. Exaktní odstranění veškeré tkáně prsu pak vyžaduje velmi trpělivou preparaci. V opačném případě je nechtěné ponechání reziduí velmi snadné.

Parciální mastektomie, neboli prs zachovný výkon, má za cíl odstranění malignomu s dostatečným lemlem zdravé tkáně. Původní koncepce kompletní resekce kvadrantu prsu byla již konsensuálně opuštěna a dochází de facto k prolínání výkonů od široké excise po kvadrantektomii. Z původních absolutních kontraindikací prs zachovného výkonu, konsensuálně stanovených v 90. letech minulého století zůstaly v podstatě dvě, a to nepříznivý poměr velikosti tumor - prs a nemožnost dosažení uspokojivých resekčních okrajů, zejména při centrální lokalizaci malignomu a s tím spojené nutnosti excise bradavky. Při indikaci prs zachovávajícího výkonu je zejména u mladých patientek nutno zohlednit potřebu následné ablace onkologicky rizikové žlázoové tkáně pomocí iradiace a brát v úvahu možné pozdní vedlejší účinky radioterapie, zejména plicní fibrózu a postiradiační kardiomyopathii. U mladých patientek proto stále častěji upřednostňujeme provedení mastektomie s výhledem následné rekonstrukce prsu. Na našem oddělení jsme v roce 2012 provedli 145 operací prsu, z toho parciální výkony tvořily přesně 66 %. Tento podíl je dlouhodobě stacionární. Vyšší podíl parciálních výkonů se nám jeví jako forsáž metody, která nemusí být vždy benefitem pro pacienta.

Onkoplastické výkony se snaží spojit onkologickou radikalitu s uspokojivým kosmetickým efektem. Jejich principem je přesun tkáňových laloků, mající za cíl redukci dutiny vzniklé po excisi malignomu. Tento přesun má za cíl zejména zabránění propadnutí areolomamilárního komplexu a jeho nežádoucí přetažení do excentrické polohy. Pozitivem onkoplastického výkonu je menší psychická alterace pacientky v důsledku menšího mutilačního efektu výkonu, negativem větší ranná plocha a z ní vyplývající jednak větší riziko komplikací, jejichž řešení může oddálit nasazení adjuvantní léčby a snížit tak její efekt, jednak větší riziko akcelerace růstu případných okultních metastáz v důsledku intenzivnějšího spuštění proliferací cytočinové kaskády.

Samostatnou kapitolou v oblasti onkoplastických výkonů jsou výkony rekonstrukční, a to rekonstrukce prsu buďto vlastní tkání, nebo s použitím implantátu. Rekonstrukční výkon může být buďto primární, navazující bezprostředně na odstranění malignity, nebo odložený, po kompletní restituci po proběhnutí komplexní onkologické léčby. Primární rekonstrukce jsou velmi náročné jak pro pacientku, tak pro operátora, neboť jde o výkony několikahodinové a rizika onkoplastických výkonů, zmíněná výše, pro ně platí v ještě vyšší míře. Proto jsou tyto výkony doménou speciálních onkochirurgických pracovišť.

Nedílnou součástí operativy karcinomu prsu jsou výkony na lymfatickém systému – lymfadenektomie, jejíž terapeutický potenciál je dodnes v omezené míře diskutován. Do konce minulého století byla v této oblasti standardem disekce axilly „ve dvou etážích“, tedy odstranění tukové lymfatické tkáně v průběhu malého prsního svalu a laterálně od něho, tedy odstranění skupin uzlin paramamárních, subskapulárních, axilárních centrálních, brachiálních a dle možností apikálních. Tento výkon byl zatížen vysokou časnou i pozdní pooperační morbiditou. Nejobávanejší pozdní komplikací je lymfedém horní končetiny.

V souvislosti s časnější diagnózou a tím snižováním podílu onkologicky pozitivních uzlin v okamžiku diagnózy, v souvislosti s pokroky v onkofarmakologické léčbě uzlinového postižení a trendu v extenzifikaci adjuvantní radioterapie lymfatických oblastí, a konečně v souvislosti s pokrokem v oblasti zobrazovacích metod, umožňujícím časnější detekci případných uzlinových relapsů, je diskutována možnost selektivní, limitované lymfadenektomie a odstranění případného metachronního postižení reziduálních uzlin

ve druhé operační době.

V posledním desetiletí 20. století se stala standardem v diagnostice uzlinového postižení sentinelová lymfadenektomie, kterou můžeme nazvat superselektivní lymfadenektomií. Tato metoda se podílí na dalším snížení morbidity po výkonech na lymfatickém systému.

Po zhodnocení možností metody je dospíváno ke konsensu netrvat na striktně sentinelové lymfadenektomii, tedy odstranění jedné strážní uzliny, ale provést odstranění všech uzlin označených lymfoscintigraficky, tedy spíše selektivní spádovou lymfadenektomií. Chirurgická léčba metastáz karcinomu prsu je vzhledem k obvyklé multiplicitě metastatických ložisek poměrně limitovanou záležitostí. Doménou chirurgické léčby jsou metastázy jaterní, v menší míře plicní. V sestavách ze specializovaných pracovišť je po kompletním odstranění detekovatelných ložisek udáváno pětileté přežití kolem 40 %. Je však nutno zohlednit, že desetileté přežití je stále nulové, a proto je třeba indikaci k metastasektomii vždy pečlivě vážit v souvislostech potenciálu komplementární onkologické léčby a vždy individuálně, s ohledem na benefit pro pacientku.

Závěrem lze říci, že přes všechny pokroky v komplexní onkologické léčbě, ať již onkofarmakologické nebo radiační, je chirurgická léčba karcinomu prsu stále nezastupitelnou modalitou. V budoucnu nás zřejmě čeká rozšíření rekonstrukčních výkonů a modifikace přístupů k chirurgii lymfatického systému, otázkou je případná extenzifikace operativy metastatického postižení. Rozsáhlejší limitace chirurgie na úkor onkofarmakologie zřejmě v nejbližší budoucnosti nehrozí. Aktuálním úkolem je eufunkční integrace chirurgie do procesu komplexní onkologické léčby, tedy tailoring. Předpokladem tohoto je funkční mezioborová spolupráce.

Literatura:

1. Oxford Textbook of Surgery, Oxford University Press, 1994
2. J.Černý: Speciální chirurgie díl 3, Osveta, 1996
3. J.Gatěk et al.: Význam disekce axily v diagnostice a léčení karcinomu prsu, in: *Vybrané otázky onkologie V. (sborník)*, Galén, 2001
4. L.Dražan, J.Měšťák: Rekonstrukce prsu po mastektomii, Grada Publishing, 2006
5. O. Coufal, V. Fait: Chirurgie karcinomu prsu, Grada Publishing, 2011

ČASNÝ KARCINOM PRSU CHEMOTERAPIE, RADIOTERAPIE, CÍLENÁ LÉČBA

SYSTÉMOVÁ LÉČBA ČASNÝCH STADIÍ KARCINOMU PRSU

Melichar B.

LF UP a FN Olomouc

V souvislosti s pokroky v diagnostice je v současné době karcinom prsu diagnostikován většinou v časném stadiu. Včasná diagnosa je sice spojena s lepší prognózou, nicméně i u nemocných s časným karcinomem prsu není riziko pozdější recidivy a diseminace, které vedou k úmrtí, zanedbatelné. Léčba karcinomu prsu prezentujícího v časném stadiu je vždy multidisciplinární záležitostí a zahrnuje téměř vždy jak chirurgickou léčbu tak nějakou formu léčby systémové, ve velké části případů i radioterapii. Data jednotlivých klinických studií i meta - analýz jednoznačně prokazují, že systémová léčba

významně snižuje riziko recidivy i úmrtí. U nemocných s časným karcinomem prsu je přitom systémová léčba z hlediska parametrů přežití srovnatelně účinná bez ohledu na to, zda je podána po operaci (adjuvantně) nebo před operací (neoadjuvantně). Zatímco ve většině případů je léčba podávána adjuvantně, neoadjuvantní podání může v případě chemoterapie vést ke zvýšení procenta prs zachovávajících výkonů.

V současné době je zároveň zřejmé, že karcinom prsu není jediným onemocněním, ale spektrem různých nádorů postihujících jeden orgán. Podobně diverzifikována je i systémová léčba. Hormonální léčba je nejstarší cílenou léčbou používanou v onkologii a u nemocných s nádory exprimujícími hormonální receptory (tedy přibližně u dvou třetin nemocných s časným karcinomem prsu) je hormonální léčba základem systémové terapie. Hormonální léčba je naopak neúčinná u nemocných s nádory, které hormonální receptory neexprimují. Přibližně u 15 % nemocných s karcinomem prsu jsou nádory charakterizovány vysokou expresí onkoproteinu HER-2. U nemocných s těmito nádory hraje naprosto zásadní roli léčba cílená na HER-2, kterou v současné době představuje monoklonální protilátka trastuzumab. Rovněž u nemocných s časným HER-2 pozitivním karcinomem prsu byla prokázána výrazná redukce recidiv při přidání trastuzumabu k standardní adjuvantní chemoterapii. Chemoterapie je základní a zatím jedinou modalitou adjuvantní léčby u nemocných s nádory, které neexprimují ani hormonální receptory ani HER-2 (takzvané triple negativní nádory). Triple negativní nádory sice mají špatnou prognózu, ale vyznačují se zároveň výraznou chemosensitivitou (triple negativní paradox). Chemoterapie však hraje důležitou roli u nádorů exprimujících HER-2, i u nádorů exprimujících hormonální receptory.

Podání systémové léčby statisticky významně a, z klinického pohledu zásadním způsobem, zlepšuje prognózu nemocných s časným karcinomem prsu a hraje nezastupitelnou roli v péči o nemocné s tímto nádorem.

STANDARDY A NOVINKY V RADIOTERAPII KARCINOMU PRSU

Šlampa P., Burkoň P., Čoupek P., Princ D., Slávik M.

Klinika radiační onkologie a LF MU MOÚ, Brno

Léčebná strategie u pacientek s karcinomem prsu je určena na základě multidisciplinární spolupráce oborů (chirurgie, patologie, radiační onkologie, klinická onkologie, radiodiagnostika, event. další). Léčebný postup je volen v závislosti na rozsahu onemocnění, prediktivních a prognostických faktorech, přidružených onemocněních a celkovém stavu pacientky. Dále léčebná strategie musí respektovat rozhodnutí nemocné.

Kurativní radioterapie

Provádí se u inoperabilní stadia u lokálně pokročilého onemocnění (IIIA-C), inflamatorního karcinomu, při nedostatečné odpovědi na neoadjuvantní chemoterapii či hormonoterapii nebo při jiných kontraindikacích operace, event. jiná stadia při kontraindikaci operace či odmítnutí operace ze strany pacientky.

Dávky záření

Standardní frakcionace 5x2,0 Gy/týden

- oblast mammy 50 Gy (individuálně lze zvolit při rozsáhlém, např. inflamatorním tumoru, až 60-64 Gy bez cíleného ozáření tumoru) a poté cíleně oblast reziduálního tumoru 20-24 Gy s přihlédnutím k ozařovanému objemu (event. po dávce 20 Gy další zmenšení velikosti pole), do celkové dávky 60-70 (74) Gy,
- oblast regionálních uzlin (axila, nadklíček dle původního uzlinového postižení, rozsahu primárního nádoru) 48-50 Gy s cíleným ozářením malým polem na oblast palpačně či na CT obraze reziduálních metastatických uzlin 10-20 Gy; celková dávka na oblast axilárních uzlin je 56-60 Gy (příp. 64-66 Gy; boost).

Hypofrakcionace a akcelerovaná radioterapie (individuální indikace)

Lze indikovat u pacientek s významnými interkurentními chorobami, event. s paliativním záměrem. Možné frakcionace při ozařování celé mammy (alfa/beta 3,6 Gy); ekv. dávka 50 Gy/5x2,0 Gy/týden): 19-20x2,3 Gy do celkové dávky 43,7-46,0 Gy, 15x2,67 Gy do celkové dávky 40,05 Gy, 13-14x3,0 Gy do celkové dávky 39,0-42,0 Gy (ob den).

Adjuvantní radioterapie

Radioterapie je indikována po konzervativním prs zachovávajícím chirurgickém výkonu (parciální mastektomii) s výkonem v axile nebo bez něj či po odstranění celého prsu (totální mastektomii) s výkonem v axile nebo bez něj.

Duktální karcinom in situ (DCIS) (neinvazivní karcinom)

K indikaci adjuvantní radioterapie je možno použít modifikovaný Van Nuysův prognostický index, který kombinuje signifikantně nezávislé prediktory lokální recidivy.

Modifikovaný Van Nuys prognostický index/USC: (VNPI) + věk

Skóre	1	2	3
Věk	> 60 let	40-60 let	< 40 let
Velikost v mm	≤ 15	16-40	≥ 41
Okraje v mm	≥ 10	1-9	< 1
Grading, nekrózy	G1, G2, bez nekróz	G1, G2, nekrózy	G3

Nízké riziko (skóre 4, 5) - není adjuvantní radioterapie zpravidla indikována.

Střední riziko (skóre 6, 7, 8, 9) je indikována adjuvantní radioterapie na oblast prsu, v případě pozitivních okrajů je indikována reoperace. Cílené ozáření lůžka tumoru je indikováno u mladých žen do 50 let a u těsných okrajů (1-2 mm; při okraji 3-5 mm bude indikace ozáření lůžka tumoru hodnocena individuálně).

Vysoké riziko (skóre 10, 11, 12) - je namísto radioterapie zvažována totální mastektomie.

Disekce axily není u DCIS standardně indikována, některé práce doporučují provést sentinelovou biopsii u rizikových skupin pacientek.

Dávky záření: Oblast celé mammy: 46-50 Gy standardní frakcionací; cílené ozáření na oblast lůžka tumoru (boost) 10-16 Gy dle prognostických faktorů (zejména velikost neg. okraje).

Resekční okraj: Neexistuje jednoznačný názor na velikost bezpečného resekčního okraje. Za volné okraje je považována vzdálenost více než 5 mm, za těsné okraje vzdálenost menší než 2 mm.

Lobulární karcinom in situ (neinvazivní karcinom)

Standardní způsob léčby je kontroverzní, primárně chirurgický. Nejsou zatím validní informace o prospěšnosti radioterapie u tohoto onemocnění.

Invazivní karcinomy stadia I, IIA, IIB nebo T3 N1 M0

Indikace radioterapie

- po parciální mastektomii s biopsií sentinelové uzliny (SNB) nebo s axilární disekcí,
- po totální mastektomii s biopsií sentinelové uzliny (SNB) nebo s axilární disekcí.

Stav po konzervativní (prs zachovávající) operaci, při negativní SNB

Je indikována zevní radioterapie na oblast mammy spolu s cíleným ozářením lůžka tumoru (boost). Lze zvážit i indikaci akcelerované parciální brachyterapie (APBI); indikační kritéria viz dále.

Adjuvantní radioterapii prsu možno *individuálně vynechat u biologicky starších pacientek* (s vícečetnými závažnými interkurentními chorobami) zvl. s pozitivními estrogenovými receptory, u nichž je plánována adjuvantní hormonální terapie nebo s T1 tumorem a s dostatečným resekčním okrajem. Dále je pak nutné pečlivé sledování a v případě relapsu zvažovat reoperaci – mastektomii.

Dávky záření

- *oblast celé mammy*: 46-50 Gy standardní frakcionací 5x2,0 Gy/týden; na základě provedených studií (START 1, START 2) lze s výhodou použít akcelerované režimy ozáření: 15x 2,67 Gy = 40,05 Gy nebo 16x 2,66 Gy = 42,56 Gy;

dle stavu pacientky možno zvážit jiný akcelerovaný režim, např.: 20-22x 2,2 Gy do celkové dávky 44,0-48,4 Gy, 19-20x 2,3 Gy do celkové dávky 43,7-46,0 Gy,

- *cílené ozáření na oblast lůžka tumoru (boost)*:

elektronový svazek, brzdné záření - standardní frakcionace 10-20 Gy, 5x2,0 Gy/týden,
v případě T1-2 bez rizikových faktorů 10 Gy/5x2,0 Gy/týden,

v případě neg. okraje (definice - viz výše) + rizikové faktory:
(lobulární, G3, věk pod 50 let, pT3, lymfangioinvaze) 16 Gy/5x2,0 Gy/týden,

v případě pozit. okraje 20 Gy/5x2,0 Gy/týden,

- při využití akcelerovaného režimu ozáření celého prsu je dávka záření na oblast lůžka tumoru (boost) 10 Gy/5x2,0 Gy/týden,

- dle stavu pacientky možno zvážit akcelerovaný režim, pro biologicky ekvivalentní dávku Event. HDR brachyterapie 9,0-10,0 Gy/1 frakce; BRT je aplikována před zevní radioterapií.

Stav po konzervativní (prs zachovávající) operaci, při pozitivní SNB bez další operace v axile (bez disekce axily)

Indikace ozáření regionálních lymfatických uzlin se řídí stupněm rizika postižení dalších (neodstraněných) uzlin (dle doporučení ESTRO 2013):

nízké riziko: ITC vždy nebo mikroMTS v sentinelové uzlině/uzlinách (SLN) bez rizikových faktorů (RF)

- indikována adjuvantní radioterapie na oblast mammy

střední riziko: mikroMTS s ≥ 1 RF nebo makroMTS ≤ 2 SLN bez RF

- indikována adjuvantní radioterapie na oblast mammy a regionálních lymfatických uzlin I. a II. etáže axily. Obě etáže axily je nutno konturovat, nestačí jen „prodloužení“ tangenciálních polí. Konturace podle doporučení ESTRO 2013.

vysoké riziko: makroMTS ≤ 2 SLN a ≥ 1 RF nebo 3 makroMTS nebo 2 makroMTS/1 mikroMTS nebo 1 makroMTS/2 mikroMTS

- indikována adjuvantní radioterapie na oblast mammy a celé axily (I., II., III. etáž), nadklíčkových a podklíčkových uzlin.

Rizikové faktory (RF):

grade 3, tumor > 3cm, lymfangioinvaze (doporučení ESTRO 2013).

Dalšími pomocnými rizikovými faktory, které mohou ovlivnit rozhodnutí o ozařovaném objemu, jsou multifokalita, lobulární typ, přítomnost extranodální extenze, celkový počet vyšetřených SLN, nepříznivý poměr počtu pozitivních a vyšetřených SLN.

Tabulka s určením cílového objemu pro radioterapii u pacientek po odběru pozitivní sentinelové uzliny bez následné disekce (MOÚ – KRO, VII / 2013)

Riziko	nízké	střední	vysoké
Nález	ITC nebo mikroMts bez RF	mikroMts + RF 1-2 Mts bez RF Mts + 1 mikroMts	3 Mts 1-2 Mts + RF 2 Mts + 1 mikroMts 1 Mts + 2 mikroMts
Ozařovaný objem	mamma	mamma + 1. a 2. etáž axily	mamma + 1. až 3. etáž axily + nadkl. a podklíček
Rizikové faktory (RF):	stadium T3; grading G3; lymfangioinvaze		

ITC – izolované nádorové buňky v lymf. uzlině, Mts – metastáza, RF – rizikové faktory

Nomogramy

K posouzení míry rizika lze použít nomogram MOU (na ambulanci KRO, u pacientek operovaných v MOU zhodnocení na chirurgické ambulanci), popřípadě nomogram MDACC. Při rozhodování je nutné vzít v úvahu také individuální preference pacientky.

Nomogram MOU: Coufal O. et al. Predicting Non-Sentinel Lymph Node Status After Positive Sentinel Biopsy in Breast Cancer: What Model Performs the Best in a Czech Population ? Pathol. Oncol. Res. (2009) 15:733-740.

Nomogram MDACC (M. D. Anderson Cancer Center, University of Texas, USA)

http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/bc_nomogram2/index.cfm?pagename=nsln

Dávka záření na oblast regionálních lymfatických uzlin je 25x 2 Gy do celkové dávky 50 Gy. V indikovaných případech (viz výše) lze zvážit akceleraci.

Stav po konzervativní (prs zachovávající) operaci, při disekci axily

Je indikována radioterapie na oblast mammy spolu s cíleným ozářením lůžka tumoru (boost). Adjuvantní radioterapii prsu možno *individuálně vynechat u biologicky starších pacientek* (s vícečetnými závažnými interkurentními chorobami) zvl. s pozitivními estrogenovými receptory, u nichž je plánována adjuvantní hormonální terapie nebo s T1 tumorem a s dostatečným resekčním okrajem. Dále je pak nutné pečlivé sledování a v případě relapsu zvažovat reoperaci – mastektomii.

Indikace radioterapie regionálních uzlin po disekci uzlin u konzervativního výkonu

Za adekvátní axilární disekci se považuje odstranění uzlin I. a II. etáže v počtu 6-(10) vyšetřených uzlin. Většina autorů považuje disekci axily za diagnostický výkon a netrvá striktně na počtu 10 vyšetřených uzlin.

Pokud je provedena kompletní disekce axily (I., II. etáž), není doporučena radioterapie na oblast celé axily.

Ozáření celé axily se zvažuje při neadekvátní disekci axily.

Dále indikace radioterapie se určuje podle stavu *regionálních uzlin*; v případech:

- *4 a více pozitivních uzlin* - ozáření oblasti apexu axily a oblastí nadklíčkových a podklíčkových uzlin,

- *1-3 pozitivní uzliny* - ozáření oblasti apexu axily a oblastí nadklíčkových a podklíčkových uzlin zvažujeme při přítomnosti *rizikových faktorů*:

věk pod 50 let, stupeň diferenciacie nádoru G3, pozitivní okraj chirurgického preparátu, lymf-angioinvaze, velikost tumoru nad 5 cm, event. individuální zvážení ozáření apexu axily, nadklíčkových a podklíčkových uzlin

- *negativní uzliny* - radioterapie na oblast regionálních lymfatických uzlin se neprovádí.

Stav po totální mastektomii s disekcí axily

Cílový objem po mastektomii zahrnuje hrudní stěnu +/- supraklavikulární, infraklavikulární oblast a apex axily. Pokud je provedena kompletní disekce axily (I., II. etáž), není doporučena radioterapie na oblast celé axily. Ozáření celé axily se zvažuje při inadekvátní disekci axily.

Hrudní stěna je vždy ozařována: u pozitivních a těsných okrajů chirurgického preparátu, u tumoru stadia pT3, pT4.

Dále indikace radioterapie se určuje podle stavu *regionálních uzlin* (viz výše).

Lokálně pokročilé invazivní karcinomy po neoadjuvantní chemoterapii

Po provedeném chirurgickém výkonu se adjuvantní radioterapie řídí předléčebnou TNM klasifikací, ozařované objemy jsou stejné jako u invazivních karcinomů st. I, IIA, IIB nebo T3 N1 M0 - viz výše.

Radioterapie a rekonstrukční operace

V případě rekonstrukčního zákroku na prsu - provedeného současně s mastektomií nebo až po ukončení ozařování, se indikace a stanovení cílových objemů provádí individuálně a se souhlasem pacientky. V případě odložené rekonstrukce se doporučuje cca 12-18ti měsíční interval mezi radioterapií a rekonstrukčním výkonem.

Z technického hlediska připadá v úvahu rekonstrukce vlastní tkáně (autologní), pomocí cizího materiálu (aloplastická), nebo kombinace obou metod. Nedoporučujeme okamžitou autologní rekonstrukci těm pacientkám, u nichž předpokládáme indikaci adjuvantní radioterapie na oblast hrudní stěny. Okamžitá rekonstrukce se preferuje u pacientek s rekonstrukcí pomocí implantátu u kterých bude indikována adjuvantní radioterapie

Brachyradioterapie

Cílené ozáření na oblast lůžka tumoru - boost k zevní radioterapii

Ozáření lůžka tumoru brachyterapií se provádí u pacientek s objemnějšími prsy a tumory v hloubce více než 3-4 cm pod kůží po parciální mastektomii. Tato technika je vhodná zvl. U mikroskopicky pozitivního onemocnění v okraji resekátu nebo neznámými okraji nebo u extenzivní intraduktálního karcinomu (EIC).

Aplikace není vhodná u tumoru v blízkosti žebírek a kůže. Vzdálenost od těchto kritických orgánů musí být minimálně 1-2 cm. Cílené ozáření lůžka tumoru (9-10 Gy) intersticiální aplikací je součástí kombinované léčby se zevní radioterapií.

Ozáření části prsu po konzervativní (prs zachovávající) operaci

(PBI = partial breast irradiation, APBI = accelerated partial breast irradiation)

Na základě doporučení ESTRO a ASTRO patří tato metoda na vybraných pracovištích k standardním způsobům adjuvantní radioterapie po konzervativním chirurgickém výkonu.

Indikační kritéria: Věk > 50; velikost tumoru ≤ 3 cm (stadium T1-2); negativní okraje (nejméně 2 mm); unicentrická léze; unifokální léze; jakýkoliv grade; jakýkoliv status receptorů (ER, PR); invazivní duktální, mucinózní, tubulární, medulární, koloidní karcinom, může být přítomen asociovaný LCIS; pN0 (SNB nebo disekce); M0.

Vylučovací kritéria: Invazivní lobulární karcinom (ILC); čistý DCIS; EIC (extenzivní intraduktální komponenta); LVI (lymfovaskulární invaze); neoadjuvantní léčba; předchozí radioterapie na oblast prsu; těhotenství nebo kojení; histologicky nepopsané resekční okraje; Pagetův karcinom nebo postižení kůže karcinomem; kolagenní vaskulární nemoci, vrozené nemoci se zvýšenou radiosenzitivitou (např. ataxia teleangiectatica); pacientky s prsy technicky nevhodnými pro brachyterapii (menšího objemu a fibrotického charakteru).

Cílový objem (PTV) zahrnuje lůžko tumoru s bezpečnostním lemem minimálně 2 cm všemi směry.

Při intersticiální aplikaci minimální vzdálenost mezi implantovanými katetry a přilehlými žebry má být pokud možno 1 cm, stejně tak vzdálenost od kůže. Objem referenční izodózy závisí na velikosti tumoru a velikosti resekčních okrajů.

Plánování intersticiální brachyterapie se provádí pomocí CT v 3 mm řezech a s identifikací katetrů v CT obraze.

Dávka je obvykle předepisována na 85% MCD (mean central dose). Pokud není dosaženo optimálního pokrytí cílového objemu, je možné dávku předepsat na nižší izodózu za předpokladu, že DNR zůstane <0,35 (DNR, dose-nonuniformity ratio hodnotí dávkovou homogenitu. Ta je považována za vyhovující, pokud DNR <0,35; lépe <0,3).

Pro HDR je předepsána frakcionace: 32,0 Gy/8 frakcí (8 x 4 Gy, 2x denně) nebo 30,3 Gy/7 frakcí (7 x 4,3 Gy, 2x denně); interval mezi frakcemi: min. 6 hod.; 100% předepsané dávky pokrývá více než 90% objemu PTV (V100 resp. CI > 90%); homogenní dávková distribuce – DNR < 0,35; maximální dávka na kůži < 70% předepsané dávky

PBI pomocí zevní radioterapie (ozáření lůžka tumoru)

Po individuálním zvážení a souhlasu pacientky lze PBI provést též pomocí zevní radioterapie. U pacientek, u kterých nelze provést ozáření celého prsu (anatomické poměry, omezená hybnost ramene, klenutý hrudník, atd.) je PBI vhodnou alternativou standardních technik.

Indikační kritéria: Věk > 60, bez BRCA 1/2 mutace, po parciální mastektomii s negativními okraji (minimálně 2 mm), unifokální tumor velikosti T1 (do 2 cm), bez postižení uzlin či vzdálených metastáz (N0, M0), histologicky invazivní duktální karcinom nebo příznivý histologický typ (mucinósní, tubulární, medulární, koloidní karcinom) bez asociace s EIC (extenzivní intraduktální komponentou) nebo LCIS (lobulární karcinom in situ), ER pozitivní. Vylučovací kritéria jsou shodná jako u intersticiální brachyterapie.

Pro PBI je doporučena frakcionace: 38,5 Gy/10 frakcí (10 x 3,85 Gy, 2x denně); interval mezi frakcemi minimálně 6 hodin. V případě, že nelze využít ozařování se dvěma frakcemi denně, lze použít akcelerované frakcionační režimy, např. 40,05 Gy/15 frakcí (15x2,67 Gy, 1x denně); 90% předepsané dávky pokrývá více než 90% objemu PTV; ne více než ¼ celého prsu pokryta předepsanou dávkou; ne více než ½ celého prsu pokryta ½ předepsané dávky.

Načasování radiační léčby (timing)

Adjuvantní radioterapie má být zahájena do 6 týdnů od operace, pokud není plánována chemoterapie. Zahájení adjuvantní radioterapie s odkladem 2-6 (7) měsíců je možné u pacientek absolvujících adjuvantní chemoterapii.

Zevní ozáření může být zahájeno 1-3 dny po aplikaci brachyradioterapie. Brachyterapie následující zevní ozáření se provádí po zklidnění kožní reakce.

Práce byla podpořena Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem ČR OP VaVpI - RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101

Literatura

Buchholz, TA. Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer after Breast-Conserving Surgery. N Engl J Med, 2009, 360, pp. 63-70

Burkoň, P., Čoupek, P., Princ, D., Slávik, M. Radiologický standard – radioterapie. Zhoubné nádory prsu. Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, 2013

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, V.3.2013

Offersen, BV., Overgaard, M. Kroman, N., et al. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: A systematic review. Rad Oncol, 2009, 90, pp.1-13

Růžičková, J., Coufal, O. Okamžitá rekonstrukce prsu a radioterapie. Klinická onkologie, 21, 2008, 4, s. 154-158

Šlampa, P., Soumarova, R., Ruzickova, J., Chrenko, V., Fait V., Bartlova, R., Ticha, H., Zaloudik, J. Pilot study of sole conformal peroperative interstitial brachyradiotherapy of early stage breast carcinoma using high-dose rate afterloading. Neoplasma, 52, 2005, 4, pp. 292-296

Šlampa, P. a kol. Radiační onkologie v praxi. MOÚ, Brno, 2011, s. 120-137

INTERSTICIÁLNÍ BRACHYTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU

Petera J¹, Sirák I¹, Jandík P².

¹*Klinika onkologie a radioterapie FN a LF Hradec Králové*

²*Chirurgická klinika FN a LF Hradec Králové*

Intersticiální brachytherapie je efektivní metoda navýšení dávky na lůžko tumoru po prs šetřících chirurgických výkonech a zevním ozáření (boost). Stále více se užívá jako alternativa zevní radioterapie u karcinomu prsu s nízkým rizikem recidivy (accelerated partial breast irradiation – APBI). Může být rovněž užita při léčbě lokálních recidiv po předchozí parciální mastektomii a ozáření.

Intersticiální boost má výhodu 2x – 3,25x nižšího výskytu lokálních recidiv v porovnání s boostem aplikovaným zevní radioterapií (1). Indikací jsou zejména nádory lokalizované více než 28 mm pod kůží a nádory s vyšším rizikem lokální recidivy, kde je nutné navýšení dávky (zejména těsné nebo pozitivní okraje, pokud pacientka odmítne reoperaci). Intersticiální boost není vhodný, pokud je cílový objem větší než 150 – 200 cm³, nádor je v blízkosti kůže nebo hrudní stěny.

Samostatná pooperační intersticiální brachytherapie je testována v řadě klinických studií. Lze ji akceptovat i mimo klinické studie, pokud pacientky splňují mezinárodní indikační kritéria (tab. 1).

Faktor	ASTRO	GEC-ESTRO	ABS/ASBS
Věk	≥ 60 let	≥ 50 let	≥ 50 let
BRCA mutace	Nepřítomna	-	-
Velikost tumoru	≤ 2 cm	≤ 3 cm	≤ 3 cm
Resekční okraje	≥ 2 mm	≥ 2 mm	Negativní
Grade	Nezáleží	Nezáleží	-
Lymfangioinvaze	Nepřítomna	Nepřítomna	Nepřítomna
Estrogenní Receptory	Pozitivní	Pozitivní	Pozitivní/negativní
Multicentricita	Unicentrický	Unicentrický	-
Multifokalita	Unifokální	Unifokální	-
Histologie	Invazivní duktální	Invazivní duktální	Všechny invazivní, DCIS
DCIS (samotný)	Nedovoleno	Nedovoleno	Dovoleno
EIC	Nedovoleno	Nedovoleno	-
Spolunález LCIS	Dovoleno	Dovoleno	-
Stav uzlin	pN0 (SN nebo ALND)	pN0 (SN nebo ALND)	pN0 (SN nebo ALND)
Neoadjuvantní terapie	Nedovoleno	Nedovoleno	-

Smith IJROBF 2009

Polgár RO 2010

Shah Brachytherapy 2013

Tab. 1: Indikace APBI

Výhodou APBI je zkrácení doby radioterapie na 4 – 5 dní a lepší kosmetický výsledek v porovnání se zevní radioterapií. APBI může být vložena mezi cykly adjuvantní chemoterapie. V současné době jsou k dispozici výsledky randomizované studie

Polgárovy(2), která zahrnovala 258 pacientek randomizovaných do ramene se samostatnou brachyterapií a do ramene se zevní radioterapií. S mediánem sledování 66 měsíců nebyl pozorován rozdíl ve výskytu lokálních recidiv, kosmetické výsledky byly lepší ve skupině se samostatnou brachyterapií.

Samostatná intersticiální brachyterapie umožňuje reozáření v případě lokální recidivy řešené opakovanou prs šetřící operací. Lokální kontrola dosažená tímto postupem je 80 - > 90%.

Technika brachyterapie: užívá se technika dutých ocelových jehel, ty však neumožňují CT plánování, proto se dává přednost plastickým trubičkám. K zajištění optimální geometrie aplikace se zavádějí pomocí šablony, která zajišťuje jejich paralelismus a konstantní vzdálenost (10 – 18 mm). K lokalizaci lůžka tumoru je velmi důležité zavedení chirurgických svorek během operace, optimálně šesti (ventrální, dorzální, mediální, laterální, kraniální, kaudální). Aplikace brachyterapie se obvykle provádí v odstupu od operace, kdy je známa definitivní histologie tumoru. Pomocí projekce svorek dle C ramene nebo CT a na základě údajů z mammografie se zakreslí průmět lůžka tumoru na kůži a místa vstupu a výstupu jehel. Zavedení jehel lze provést v celkové či lokální anestezii, nejčastěji se užívají 2 – 3 roviny. Povrchová rovina musí být vzdálena alespoň 10 – 15 mm od kůže a hluboká rovina > 5 mm od stěny hrudní. Jehly jsou poté nahrazeny plastickými trubičkami, pokud se provádí plánování dle CT. Pokud byla provedena „open cavity surgery“, je cílovým objemem (CTV) oblast seromu (seroma target volume – STV) + 10 mm okraj ve všech směrech v případě chirurgických okrajů > 1 cm. Pokud je chirurgický okraj užší, je třeba rozšířit okraj tak, aby CTV zaujímal STV + celkem 2 cm okraj. Tj. při chirurgickém okraji 5 mm je CTV v příslušném směru STV + 15 mm. Při „closed cavity surgery“ je nutné v CT vyznačit jizvu a do ní dle předoperační mammografie průmět tumoru v příslušné hloubce. Je při tom nutné provést korekci komprese prsu při mammografii. Pro lem platí stejná pravidla jako u „open cavity surgery“. V tomto případě se však zavádí koncept PTV = CTV + 8 – 10 mm pro korekci nejistoty v přednosti zavedení chirurgických svorek. Předepsaná dávka má pokrývat 90 – 95% CTV/PTV. Při brachyterapii s nízkým dávkovým příkonem se užívá dávka 16 – 25 Gy pro boost a 50 Gy pro APBI. Pro brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem dávka 8 – 10 Gy/1 – 2 frakce pro boost a 10 x 3,4 Gy nebo 8 x 4 Gy pro APBI. Pro hodnocení homogenity dávkové distribuce se užívá Dose-Non- Homogeneity Radio (DNR) a Homogeneity Index (HI). DNR má být $\leq 0,25 - 0,30$, HI > 0,8, proto je nutné zavést dostatečné množství jehel/plastických trubiček a to i vně CTV/PTV. Objem 150% isodózy (V_{150}) má být < 50 cm³ a nesmí být splývající.

Alternativou intersticiální brachyterapie je brachyterapie balónovým aplikátorem (MammoSite), která je jednodušší, avšak méně konformní, zatím publikované studie mají kratší dobu sledování a vyšší toxicitu.

Další možností je intraoperační terapie Intrabeamem užitá v jedné frakci jako alternativa ozařování celého prsu nebo jako boost k zevní radioterapii. Výsledky milánské studie TARGIT (3) prokázaly stejnou lokální kontrolu a nižší toxicitu této léčby v porovnání s frakcionovanou zevní radioterapií celého prsu, byť s poměrně krátkou dobou sledování.

Literatura:

1. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al.: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 2001, 345, 1378 – 1387
2. Polgár C, Fofor J, Major T, et al.: Breast conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma – 5 year result of a randomised trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007, 69, 694 – 702.
3. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al.: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT – A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet 2010, 376, 91 - 102

LOKÁLNĚ POKROČILÝ A METASTATICKÝ KARCINOM PRSU

CHEMOTERAPIE, RADIOTERAPIE, CÍLENÁ LÉČBA

LOKÁLNĚ POKROČILÝ KARCINOM PRSU A JEHO LÉČBA?

Petráková K., Palácová M.

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno

Na základě genové analýzy dnes rozlišujeme několik podtypů karcinomu prsu. Přínos různých chemoterapeutických režimů u různých podtypů není stejný. Přínos adjuvantní chemoterapie u Luminal A podtypu je minimální a proto se doporučuje zvážit pouze u pacientek s 4 a více pozitivními axilárními uzlinami. Nádory typu luminal B mají vyšší riziko relapsu a proto je adjuvantní chemoterapie přínosná. Není však režim, který by byl u této skupiny preferován. Proto se doporučuje při rozhodování zvažovat i klinicko -patologické znaky nádoru (velikost nádoru a postižení axilárních uzlin). Pacientky s vyšším rizikem relapsu by měly být léčené sekvenčním podáním antracyklinu a taxánu, pacientky s nižším rizikem relapsu méně intenzivnější chemoterapií (AC, TC, CMF). Triple negativní karcinomy prsu asociované se špatnou prognózou (tedy kromě medulárního, adenoidně cystického) by měly být léčené intenzivní sekvenční chemoterapií v kombinaci antracyklin a taxan, vhodné je zvážit denzní podání AC a následně paclitaxel weekly. Nejsou podklady pro použití méně intenzivní chemoterapie u pacientek bez postižení axilárních uzlin a malými nádory. Režim by měl obsahovat i alkylační látku. U pacientek s TNBC asociovaným s mutací BRCA1 dosahuje monoterapie cisplatinou vysokého procenta pCR v neoadjuvantním použití. U sporadických TNBC se však nedoporučuje preferovat cisplatinu před antracyklíny a taxany.

STANDARDNÍ A SPECIÁLNÍ TECHNIKY PALIATIVNÍ RADIOTERAPIE U KARCINOMU PRSU

Hynková L., Krupa P., Šlampa P.

Klinika radiační onkologie LF MU MOÚ, Brno

Radioterapie má důležitou roli v paliativní, symptomatické léčbě metastatického karcinomu prsu.

Kostní metastázy

Kostní metastázy jsou nejčastější indikací zevní radioterapie u karcinomu prsu. Jejich výskyt se pohybuje v rozmezí 10–47 %, s převahou osteolytických lézí, které zvyšují riziko skeletových komplikací^(1,2).

Paliativní ozáření metastatického kostního postižení je prováděno z několika důvodů:

- a) příznivě ovlivnit – odstranit bolest,
- b) dosáhnout kostní stabilizace – snížit riziko patologické fraktury, míšní komprese,
- c) zachovat anatomickou funkčnost⁽³⁾.

Nejčastějším symptomem je bolestivost, s kostní bolestí se setkává 50–90 % pacientek⁽⁴⁾. Zevní radioterapie je v léčbě používána již několik desetiletí a přináší úlevu od bolesti u vysokého procenta pacientů (50–80 %) a k jejímu úplnému vymizení dochází až u třetiny pacientů⁽⁵⁾. K nejčastěji používaným schémátům patří frakcionační schéma 10×3 Gy (tzv. „dlouhý“ režim), 5×4 Gy („krátký“ režim) a 1×8 Gy (jednorázové ozáření). Více než čtyři tisíce pacientů bylo randomizováno v mnoha studiích, které srovnávaly kratší a delší frakcionační režimy léčby. Tři metaanalýzy^(6,7,8) a nedávno aktualizovaný systematický přehled (Chow a kol.)⁽⁹⁾, srovnávající efektivitu jednorázového ozáření oproti režimům ve více frakcích, nezaznamenaly rozdíl v celkové a kompletní odpovědi v úlevě od bolesti u nekomplikovaných kostních metastáz (celková odpověď byla v 60 % a 61 % a kompletní odpověď byla ve 23 % a 24 % u jedné a více frakcí). V ramenech s jednorázovým ozářením však bylo 2,5× častěji indikováno opakované ozáření kostních metastáz pro perzistující nebo recidivující bolesti (20 % versus 8 %). Cochranův přehled přinesl podobné kvalitativní i kvantitativní informace o analgetické účinnosti ozáření v jedné či více frakcích. Úleva od bolesti dosažena u 59–60 % pacientů, úplné vymizení bolesti u 32–34 % pacientů nezávisle na frakcionaci. U jednorázového ozáření 8 Gy byla opět zhodnocena vyšší míra opakovaného ozáření (21,5 % versus 7,4 % u frakcionovaného ozáření), nesignifikantně vyšší výskyt patologických fraktur (3 % versus 1,6 % u frakcionovaného ozáření). Riziko vzniku míšní komprese bylo v obou ramenech srovnatelné⁽¹⁰⁾.

Studie RTOG 97-14 randomizovala 949 pacientů pouze s kostními metastázami nádoru prsu a prostaty indikovaných k paliativnímu analgetickému jednorázovému ozáření 8 Gy nebo k ozáření 30 Gy v 10 frakcích. Většina pacientů (75 %) mělo KI $\geq$ 70. Úleva od bolesti byla v obou režimech srovnatelná: jednorázové ozáření – kompletní odpověď 15 %, částečná v 50 %, frakcionované ozáření – kompletní odpověď 18 %, částečná odpověď 48 %. Akutní toxicita II.–IV. stupně byla častější v rameni frakcionovaného ozáření (17 % versus 10 %, $p = 0,002$). Pozdní toxicita byla nízká (4 %) v obou ramenech⁽¹¹⁾.

Randomizovaná studie německých autorů hodnotila kromě úlevy od bolesti také rekalcifikaci postiženého skeletu. Vzestup kostní denzity na 173 % byl dosažen při frakcionaci 10×3 Gy oproti 120 % při jednorázovém ozáření ($p < 0,0001$)⁽¹²⁾. V klinické praxi je dnes častá kombinace ozáření a léčbou bisfosfonáty. Preklinické práce na buněčných liniích ukázaly, že kombinace kyseliny zoledronové a ozáření dosahuje synergicky vyšší inhibice růstu buněk karcinomu prsu oproti těmto modalitám samotným^(13,14). V pracích charakteru prospektivních studií bylo zjištěno, že rekalcifikace poškozené kosti je akcelerována konkomitantní terapií bisfosfonáty^(15,16). Rekalcifikace a stabilizace je detekovatelná na rentgenovém snímku nejdříve za 6 týdnů, obvykle za 10–12 týdnů po ozáření.

Závěry uvedených studií a analýz celkově hovoří ve prospěch jednorázového ozáření, které přináší srovnatelnou úlevu od bolesti, nižší náklady a větší komfort pro pacienta a jeho okolí. Toto je i závěr doporučení Americké společnosti pro radiační onkologii (ASTRO) z roku 2011⁽¹⁷⁾. Autoři doporučení zároveň nenašli žádný důkaz, že by jednorázové ozáření v oblasti páteře nebo jiných lokalizací kostních metastáz vedlo k nižšímu ovlivnění bolesti nebo zvýšení chronické toxicity.

pacienty s nově diagnostikovaným nebo rekurentním postižením v oblasti páteře. Pracovní skupina v rámci ASTRO doporučuje její provádění v rámci studií a navrhla kritéria pro zařazení pacientů⁽¹⁷⁾. Při mnohočetném postižení skeletu je obtížné zacílit paliativní analgetickou radioterapii. Za tímto účelem byla studováno využití speciálních technik ozáření – polotělové ozařování (hemibody irradiation) horní nebo dolní poloviny těla dle lokalizace metastatického postižení, s různými frakcionačními schémata. Nástup analgetického efektu byl velmi časný, s odpovědí u většiny pacientů (75–91 %), avšak léčba byla provázána nezanedbatelnou akutní toxicitou^(25,26).

Míšní komprese

Karcinom prsu tvoří nejčastější příčinu míšní komprese, tvoří až 29 % ze všech případů⁽²⁷⁾. Míšní komprese vzniká obvykle pozdě v průběhu onemocnění a je obecně spojena se špatnou prognózou. Prognóza obecně souvisí se včasnou diagnózou a včasné zahájenou léčbou⁽²⁸⁾. Stejně jako v případě kostních metastáz i zde byla studována různá frakcionační schémata. V nerandomizovaných retrospektivních a prospektivních studiích byly srovnávány kratší a delší frakcionační schémata (1×8 Gy, 5×4 Gy, 10×3 Gy, 15×2,5 Gy, 20×2 Gy). Všechny frakcionační schémata dosahovaly stejného zlepšení motoriky, avšak pacienti léčení 1×8 Gy nebo 5×4 Gy měli častěji lokální progresi^(29,30). Dvě randomizované italské studie se zaměřily na pacienty s krátkou dobou přežití (6 měsíců). Srovnávaly ozáření v jedné frakci se „split-course“ radioterapií (1×8 Gy versus 2×8 Gy s týdenní pauzou a 1×8 Gy versus 3×5 Gy se čtyřdenní pauzou a následnými 5×3 Gy) bez rozdílu v léčebné odpovědi^(31,32).

Rades publikoval skóre k odhadu přežití pacientů s míšní kompresí na základě retrospektivního hodnocení 2096 pacientů a skóre bylo prospektivně testováno na 653 pacientech. U pacientů s předpokládaným přežitím do 6-ti měsíců je vhodné jednorázové ozáření nebo kratší režim. U pacientů s předpokládaným přežitím nad 6 měsíců, u kterých hrozí riziko rekurence event. progresu nádoru v ozařované oblasti, se preferují delší frakcionační režimy⁽³³⁾.

Rekurence se častěji, až v 64 % případů, objevuje v rozmezí dvou obratlů od původního postižení a tedy ozařované pole zahrnuje dva obratle nad a pod místem komprese. V plánování je vhodné využití magnetické rezonance a v léčbě 3D-konformní radioterapii⁽²⁸⁾.

Mozkové metastázy

Výskyt mozkových metastáz je u karcinomu prsu popisován v rozmezí od 5 do 10–20 %^(34,35).

Biologická charakteristika nádoru (negativní hormonální receptory, nadměrná exprese HER2/neu) a nižší věk jsou spojeny se zvýšeným rizikem rozvoje mozkových metastáz^(34,35).

Karcinom prsu tvoří druhou nejčastější příčinu metastatického postižení mozku. Ve srovnání s dalšími primárními nádory metastazujícími do mozku vykazuje nižší výskyt solitárního postižení a častou přítomnost extrakraniálních metastáz⁽³⁶⁾.

Volba lokální léčebné strategie zahrnuje chirurgii, radioterapii nebo jejich kombinaci. Jejich volba závisí na:

- a) počtu, velikosti a lokalizaci metastáz,
- b) neurologické symptomatologii,
- c) celkovém stavu,
- d) rozsahu extracerebrálního postižení,
- e) možnostech systémové léčby.

Cílem léčby je lokální kontrola onemocnění, zlepšení/stabilizace neurologického stavu, zlepšení či udržení dobré kvality života a optimálně i zlepšení přežití.

Konvenční zevní radioterapie mozkovny (WBRT – whole brain radiotherapy) je nejdéle používanou léčebnou metodou u mozkových metastáz karcinomu prsu. Je prováděna jednoduchou technikou dvou protilehlých polí. Bohužel dosahuje limitované lokální kontroly s mediánem přežití 3–5 měsíců^(37,38). Nejčastěji používaným frakcionačním režimem je 10×3 Gy, další frakcionační schémata 15×2,5 Gy, 5×4 Gy (u pacientek ve špatném celkovém stavu), 20×2 Gy. V rozsáhlé studii RTOG z osmdesátých let srovnávající různá frakcionační schémata byla celková odpověď a medián přežití ekvivalentní⁽³⁹⁾.

Kanadští autoři nedávno publikovali přežití pacientek po ozáření mozkovny v době “před-trastuzumabem (preT-era)” a v době “trastuzumabu (T-era)”. Poměr HER2 positivity byl 40 % u skupiny “preT-era” a 26 % u “T-era”. U pacientek s HER-2 negativní histologií bylo roční celkové přežití 20 % v obou sledovaných dobách, naopak u pacientek s HER-2 pozitivní histologií bylo roční celkové přežití 5 % v době, kdy nebyla používána biologická léčba oproti 40 % v době léčby trastuzumabem ($p < 0,001$)⁽⁴⁰⁾.

S rozvojem zobrazovacích technik, plánovacího a přístrojového vybavení se od 80. let minulého století rozvíjela nová technika radioterapie – stereotaktická radiochirurgie (SRS). Je charakterizovaná vysoce přesným dodáním jednorázové vysoké dávky záření, což ji pro podobnost s chirurgickým výkonem zůstalo v její terminologii. Z radiobiologického hlediska je tato dávka biologicky účinnější, proto se brzy etablovala do léčby mozkových metastáz. K intrakraniální radiochirurgické léčbě se využívají v České republice tři systémy: Leksellův gama nůž, robotický lineární urychlovač (Cyberknife) a lineární urychlovač se sekundárními kolimátory (X–nůž). Poslední dva uvedené mají univerzální použití pro intra i extrakraniální radiochirurgii/radioterapii.

Studie srovnávaly její samostatné léčebné výsledky oproti společné kombinaci s ozářením mozkovny nebo chirurgického výkonu a ozáření mozkovny. Všechny tyto randomizované studie měly ve svých ramenech největší zastoupení metastáz nemalobuněčného plicního karcinomu, zastoupení metastáz karcinomu prsu se pohybovalo v rozmezí 10–13 %. Ve studiích nebyly zařazeni pacienti s KI < 70.

Dvě randomizované studie srovnávaly kombinovanou léčbu SRS+WBRT versus samotnou WBRT a jedna randomizovaná studie srovnávala opět kombinovanou léčbu versus samotnou SRS, v rozmezí počtu 1–4 metastáz. Kombinace SRS a WBRT zlepšila jak lokální kontrolu, tak i prodloužila dobu přežití ve srovnání s WBRT samotnou u pacientů se solitární metastázou a s Karnofského indexem ≥ 70 (medián celkového přežití 6,5 versus 4,5 měsíce, $p = 0,04$). Kromě toho zlepšila kvalitu života (nezměněný nebo zlepšený performance status za půl roku u 43 % pacientů versus 28 % pacientů, $p = 0,03$)^(41,42,43).

Další dvě randomizované studie srovnávaly opět kombinovanou léčbu WBRT+SRS se samotnou SRS. Kombinovaná léčba snižovala intrakraniální relaps choroby, ale přežití ovlivněno nebylo. Studie japonských autorů randomizovala 132 pacientů s KI ≥ 70 , s počtem 1–4 metastáz; lokální kontrola v kombinovaném léčebném rameni dosahovala 89 % a v samostatném SRS rameni 73 %, vzdálený lokální relaps byl signifikantně nižší v kombinovaném rameni (64 % versus 42 %). Nejmladší z těchto studií navíc interpretovala zhoršení neurokognitivních funkcí u pacientů s kombinovanou léčbou^(44,45,46). Čtyři retrospektivní studie popsaly lokální kontrolu samotné stereotaktické radiochirurgie u mozkových metastáz karcinomu prsu v rozmezí 90–94 %⁽⁴⁷⁾. Největší studii, která hodnotila stereotaktickou radiochirurgii na souboru 350 pacientek s 1535 mozkovými metastázami, publikoval Kodziolka. 101 pacientek (33 %) mělo jednu metastázu a 233 pacientek (67 %) mělo metastázy vícečetné. Medián celkového přežití byl 11,2 měsíce, lokální kontrola dosažena u 90 % nemocných. Faktory spojené s delším přežitím zahrnovaly: kontrolované primární onemocnění, nižší RPA třídu, vyšší Karnofského index, malý počet a velikost ložisek, HER2/neu overexpresi a nepřítomnost mozečkových metastáz. Z faktorů, které byly spojeny s delším časem do vzniku nových mozkových metastáz vzešly v multivarietní analýze: kontrolované extrakraniální onemocnění, nižší počet mozkových metastáz v době léčby a nepřítomnost plicních metastáz. Delší čas do progresu onemocnění zahrnoval lepší RPA třídu, méně metastáz, jejich malý objem a vyšší dávku na okrajové izodóze⁽⁴⁸⁾. Práce, která se zabývala vztahem biologického subtypu nádoru a léčbou radiochirurgií, popsala vyšší procento vzdáleného selhání léčby u triple negativního karcinomu⁽⁴⁹⁾.

Studie na zvířecích modelech ukázaly, že šetření hippocampu snižuje poruchu neurokognitivních funkcí a zároveň, že výskyt metastáz je v této oblasti velmi nízký⁽⁵⁰⁾. Pomocí pohybové radioterapie s modulovanou intenzitou je možno ozářit mozkovou tkáň a zároveň šetřit hippocampální oblast s možností navýšit dávku i na metastatická ložiska⁽⁵¹⁾.

Léčebné přístupy: kombinovaná léčba (WBRT+SRS), SRS s pečlivým sledováním a možnou následnou záchrannou léčbou nebo samotná WBRT jsou individuálně voleny podle počtu

mozkových metastáz (solitární × oligometastázy × mnohočetné metastázy), jejich velikosti, symptomatologii, celkovém stavu pacienta a prognóze jeho onemocnění, úzce souvisejícím s biologickým chováním nádoru. Shrnuté možné léčebné přístupy u pacientů s mozgovými metastázami jsou shrnuty v doporučeních ASTRO z roku 2012⁽⁵²⁾.

Paliativní radioterapie se uplatňuje i v léčbě dalších metastatických projevů karcinomu prsu (např. kožních metastáz).

Konvenční radioterapie, využívající jednoduché ozařovací techniky, má stále v paliativní léčbě důležité místo. Moderní, konformní techniky (3D-konformní radioterapie, IMRT, stereotaktická radiochirurgie/radioterapie) přinesly vyšší možnost šetření zdravých tkání a jsou v paliativní léčbě užívány k léčbě lokálně pokročilého, limitovaného metastatického postižení nebo mohou být vhodnou volbou při opakovaném ozaření. V léčbě metastáz zahájila éru moderních technologií stereotaktická intrakraniální radiochirurgie, kdy další technologický vývoj umožnil rozšířit aplikaci vysoké dávky v několika frakcích i na extrakraniální metastatická ložiska (játra, plíce, kosti).

Tato práce byla financována z institucionální podpory výzkumné organizace poskytnuté Ministerstvem zdravotnictví ČR v roce 2013.

Literatura:

1. Miler F, Whitehill R. Carcinoma of the breast metastatic to the skeleton. Clin Orthop 1984; 184: 121–127.
2. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer 1997; 1588–1594.
3. Zhu YJ. Palliative radiotherapy for painful bone metastases: Short-course or long-course? Ann Palliativ Med 2012; 1(1): 78–80.
4. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001; 27(3): 165–176.
5. Chow E, Danjoux C, Wong R, et al. Palliation of bone metastases: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. Radiother Oncol 2000; 56: 305–314.
6. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trial for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55 (3): 594–605.
7. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction - a systematic review of randomised trial. Clin Oncol 2003; 15(6): 345–52.
8. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. Am J Clin Oncol. 2007; 25(11): 1423–36.
9. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases: Clinical Oncol 2012; 24(2): 112–24.
10. Wai MS, Micke S, Ines H, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of the randomised trials. Cochrane Databas Syst Rev 2004; 4: CD004721.
11. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst 2005; 97(11): 798–804.
12. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. Strahlenther Onkol 1999; 175(10): 500–508.
13. Ural AU, et al. In vitro synergistic cytoreductive effects of zoledronic acid and radiation on breast cancer cells. Breast Cancer Res 2006; 8(4): R52.
14. Krempien R, et al. Combination of early bisphosphonate administration and irradiation leads to improved remineralization and restabilization of osteolytic bone metastases in an animal tumor model. Cancer 2003; 98(6): 1318–1324.
15. Kouloulas EV, Kouvaris RJ, Antypas Ch, et al. An intra-patient dose-escalation study of disodium pamidronate plus radiotherapy versus radiotherapy alone for the treatment of osteolytic metastases. Strahlenther and Onkol 2003; 7: 471–479.
16. Dennis K, Vassiliou V, Balboni T, et al. Management of bone metastases: recent advances and current status. J Radiat Oncol 2012; 1: 201–210.
17. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79(4): 965–976.
18. Rades D, Panzer A, Rudat V, et al. Dose escalation of radiotherapy for metastatic spinal cord compression (MSCC) in patients with relatively favorable survival prognosis. Strahlenther Onkol 2011; 187(11): 729–735.
19. Loblaw DA, Wu JS, Kirkbride P, et al. Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy – a randomized control trial. Support Care Cancer 2007; 15(4): 451–455.

20. Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(4): 321–327.
21. Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1730–1737.
22. Huisman M, Marice AAJ, van den Bosch, et al. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): 8–14.
23. Saghal A, Larson DA, Chang EL. Stereotactic body radiosurgery for spinal metastases: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(3): 652–665.
24. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from single institution. *Spine* 2007; 32: 193–199.
25. Skolysyewski J, Sas-Korczynska B, Korzeniovski S, et al. The efficiency and tolerance of half-body irradiation in patients with multiple metastasis. The Krakow experience. *Strahlenther Onkol* 2001; 9: 482–486.
26. Miszyk L, Tukiendorf A, Gaborek A, et al. An evaluation of half-body irradiation in the treatment of widespread, painful metastatic bone disease. *Tumori* 2008; 94(6): 813–821.
27. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
28. Lutz S, Chow E, Hoskin P. *Radiation oncology in palliative care*, 1th ed, John Wiley & Sons, 2013.
29. Rades D, Lange M, Veninga T, et al. Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 524–530.
30. Rades D, Douglas S, Huttenlocher S, et al. Validation of a score predicting post-treatment ambulatory status after radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1503–1506.
31. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized multicentre Italian trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3358–3365.
32. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009; 93: 174–179.
33. Rades D, Douglas S, Huttenlocher S, et al. Validation of a score predicting post-treatment ambulatory status after radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1503–1506.
34. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3608–3617.
35. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol* 2005; 167: 913–920.
36. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52: 1249–1254.
37. Bartsch R, Fromm S, Rudas M, et al. Intensified local treatment and systematic therapy significantly increase survival in patients with brain metastases from advanced breast cancer – a retrospective analysis. *Radiother Oncol* 2006; 80(3): 313–317.
38. Ogura M, Mitsumori M, Okamura S, et al.: Radiation therapy for brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer* 2003; 10(4): 349–355.
39. Bordelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6(1): 1–9.
40. Karam I, Hamilton S, Nichol A, et al. Population-based outcomes after brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer in the Pre-Trastuzumab and Trastuzumab eras. *Radiation Oncology* 2013; 8(12): 1–7.
41. Patil CG, Procola K, Garg SK, et al. Whole brain radiotherapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases (review). 2010; *Cochrane Library*, 6: 1–6.
42. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665–1672.
43. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2): 427–434.
44. Ayoma H, Shirato H, Tago M, et al.: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2483–2491.
45. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009; 10: 1037–1034.
46. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012; 118(9): 2486–2493.
47. Lippitz B, Lindquist Ch, Paddick I, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treatment Reviews* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctvr.2013.05.002>.
48. Kondziolka D, Kano H, Harrison G, et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. *J Neurosurg* 2011; 114: 792–800.
49. Vern-Gross TZ, Lawrance JA, Case LD, et al. Breast cancer subtype affect patterns of failure of brain metastases after treatment with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2012; 110: 381–388.
50. Ghia A, Tomé WA, Thomas S, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus implication for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(4): 971–977.
51. Kazda T, Pospíšil P, Doleželová H, Jančálek R, Šlampa P. Whole brain radiotherapy: Consequence for personalized medicine. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2013; 18(3), 133–138.
52. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Rad Oncol* 2012; 2(3): 210–225.

ROZSAH SLEDOVÁNÍ PO PRIMÁRNÍ LÉČBĚ NÁDORU PRSU S KURATIVNÍM ZÁMĚREM - PRO A PROTI

Šiffnerová H.¹, Fínek J.²

¹*Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.*

²*Onkologické oddělení FN Plzeň*

Sledování po léčbě pro nádor prsu prošlo řadou doporučení a úprav, které měly algoritmus vyšetřování racionalizovat. Poslední doporučení je z letošního ASCA, kde bylo shrnuto 9 systematických přehledů a 5 randomizovaných studií. Cílem bylo vypracovat doporučení pro sledování pacientek s karcinomem prsu, které dokončily primární terapii provedenou s kurativním záměrem.

Klíčová doporučení:

- odebrání anamnézy vždy
- fyzikální vyšetření za 3-6 měsíců v prvních 3 letech, za 6 - 12 měsíců do 5 let, následně jednou za rok
- u pacientek po prs šetřícím výkonu provádět mamografii 1 rok po počátečním mamogramu a nejdříve za 6 měsíců po skončení radioterapie, následně by měla být mamografie prováděna jednou za rok
- provedení krevního obrazu, biochemického vyšetření, scintigrafie kostí, rtg hrudníku, UZ jater, CT či MR vyšetření nebo vyšetření nádorových markerů (CEA, CA 15 - 3, Ca 27.29) není u pacientek bez příznaků a bez specifických nálezů při klinickém vyšetření doporučováno.

Nádory prsu však tvoří velmi heterogenní skupinu a je otázkou, zda zohlednit míru rizika u jednotlivých pacientek léčených s kurativním záměrem. Dále jak se vypořádat s forézními důvody neprovedení vyšetření a někdy i se silným tlakem ze strany nemocných například na odběry markerů.

Literatura:

Khatcheressian J. L. et al. Breast follow up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guideline update. J Clin Oncol 31, No7, 2013, 961-965

DUKTÁLNÍ IN SITU A MULTILOKULÁRNÍ KARCINOM Z POHLEDU CHIRURGA, SPECIFIKA LÉČBY

Polanka F.

Chirurgické oddělení FN Plzeň

Operační léčba je nepostradatelnou součástí komplexní léčby u pacientek s karcinomem prsu. Je snaha o snížení invazivity chirurgického výkonu za pomoci využití přesné diagnostiky. Chirurg se dostává velmi často do situace, kdy operuje nehmotné léze a musí spoléhat na lokalizaci léze předoperačně radiodiagnostikem. Cílem zákroku je dosáhnout radikální resekce s minimalizací rizika lokální rekurence s nezměněnou kvalitou života pacientky. Požadavkem je odstranění nádoru s dostatečným lemem s dosažením dobrého kosmetického výsledku.

U DCIS a multicentrického karcinomu je situace při výkonu náročnější a vzhledem k většímu rozsahu postižení je nutné častěji přistupovat k radikálnějšímu chirurgickému výkonu. Prs zachovná operace není u multilokulárního karcinomu většinou vhodná.

U multicentrického karcinomu naopak není vždy mastektomie nutná.

Z hlediska standardní diagnostiky (mammografie a sonografie) prsní žlázy je výskyt vícečetných nádorových ložisek mírně podhodnocen. Při podezření na multilokulární karcinom a u nejasných nálezů doplňujeme vyšetření magnetickou rezonancí.

Magnetická rezonance (MR) prsu je metoda s nejvyšší sensitivitou pro detekci invazivního karcinomu prsu a duktálního karcinomu in situ (DCIS) grade II. a III. – je udávána téměř 100% sensitivita jejich zobrazení. Metoda je však zatížena zřetelně nižší specificitou. Optimální indikace nepožaduje specifikaci již známého MG nebo USG nálezu, ale novou informaci, s cílem detekovat případnou okultní multifokalitu nebo multicentricitu. Případně stanovit co nejlépe rozsah nádorového postižení a tím poskytnout co nej přesnější informaci pro naplánování rozsahu chirurgického výkonu. Přesná předoperační diagnostika má také snížit počet reoperací pro pozitivní či nedostatečné okraje, ale na druhé straně je schopna i eliminovat zbytečně rozsáhlé výkony při nejasných a podezřelých nálezech.

Při vlastním operačním výkonu využíváme (u nehmavných lézí standartně) stereotaktické označení ložiska Frankeho vodičem, které zpřesňuje výkon a umožňuje menší resekci za dodržení dostatečných okrajů. Nesmírně důležitá je perioperační kontrola odstraněné tkáně. Ověření přítomnosti mikrokalcifikací v resekátu a jejich poloha (specimen mammografie) a následně zhodnocení okrajů resekátu patologem umožňuje případnou reresekci již při primárním výkonu. Standartní metodou je v indikovaných případech doplnění biopsie sentinelové uzliny. U velké části předoperačně vyšetřených DCIS je přítomna v definitivní histologii invaze.

Závěr:

Diagnostika vícečetných ložisek karcinomu prsu a DCIS je stále častější a v našem souboru tvoří nezanedbatelnou skupinu pacientek. Díky multioborové spolupráci je umožněno snížení počtu reoperací. Radiodiagnosticky navigovaný chirurgický výkon je bezpečná metoda, která však vyžaduje technické vybavení pracoviště a dobrou součinnost radiologa s operátérem.

PRIMÁRNÍ SARKOMY PRSU - VZÁCNÁ A OBTÍŽNÁ REALITA DIAGNOSTIKY PATOLOGA

Kinkor Z.

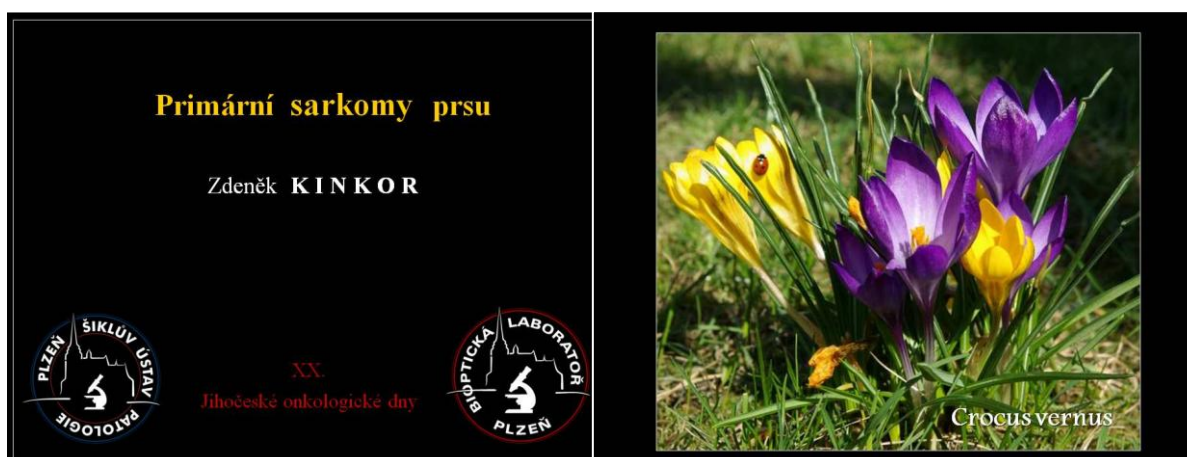
Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

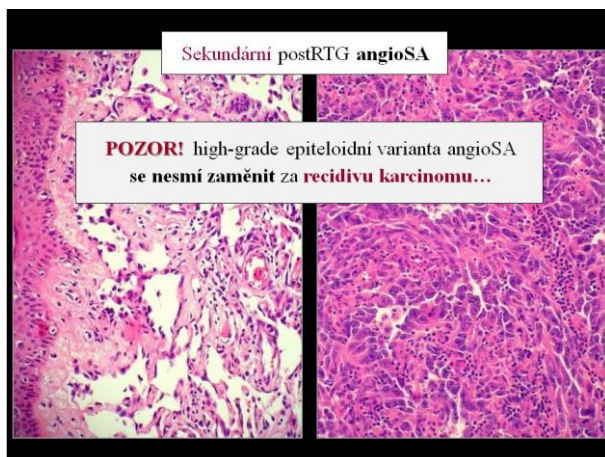
Primární sarkomy prsu představují méně než 1 % všech maligních nádorů prsu a vyjma sekundárního postradiačního angiosarkomu se v písemnictví objevují jen jako sporadické případy dokumentující složitost histologické diagnostiky. Proč právě mléčná žláza, tvořená většinou pojivovou tkání, je výjimečnou lokalitou původu pestré škály maligních měkkotkáňových proliferací, není jasné; důvodem může být např. hormonálně dependentní stroma. Správné rozpoznání mezenchymální histogeneze těchto zde jedinečných lézí navíc komplikuje fakt, že patolog v orgánu, kde karcinom dominuje rutinní diagnostice, s touto ojedinělou morfoloogickou eventualitou prakticky nepočítá. Pakliže mikroskopicky obraz vůbec odpovídá mezenchymálnímu tumoru, je totiž nejpravděpodobnější, že se jedná o heterologní komponentu metaplastického karcinomu či fyloidního tumoru, kde původní evidentní epitelová složka je významně potlačena. Biologie těchto procesů, kde převládá

primitivní vřetenobuněčný/fibrosarkomatózní či osteochondromatózní fenotyp, se však principiálně stále více řídí prvotní/výchozí neoplázií. Morfologická rozmanitost metaplastického karcinomu pak obecně svádí k přeceňování domnělé mezenchymální orientace, zejména při značné plasticitě epitelového imunofenotypu. Např. akantolytický, pseudoangiomatózní karcinom prsu dokáže věrně napodobit diferencovaný primární angiosarkom.

Na druhé straně se v mléčné žláze vyskytují naprosto benigní pojivové nádory, které se nesmějí zaměnit za sarkomy či karcinomy - např. schwanom, myofibroblastom/solitární fibrózní tumor, fibromatóza či nodulární faciitis. V neposlední řadě je potřeba vyloučit šíření sarkomu z okolí nebo jeho metastázu.

Přednáška ukazuje na krátkých, přehledných kazuistikách náročnost a možné omyly v diagnostice primárních sarkomů prsu - např. synoviální sarkom, maligní schwanom, liposarkom, angiosarkom atd. Patolog musí nejen vnímat i často jen jemné strukturální a cytologické detaily, ale především na neobyčejnou alternativní diagnostickou eventualitu pomyslet a tím efektivně směřovat speciální vyšetřovací metodiky. Je potřeba připustit, že přesný a spolehlivý závěr z limitované punkční biopsie někdy prostě možný není. Vyjádření diagnostických rozpaků ve zprávě není tak vždy jen odrazem odborné nejistoty a je namístě. Možné pochybení pak zkresluje prognostický výhled a terapeutický přístup. Totiž, primární sarkom prsu, jakkoliv je unikátní, není totéž jako metaplastický karcinom resp. maligní fylodes tumor.





Primární (stromální) sarkomy prsu - diagnostika

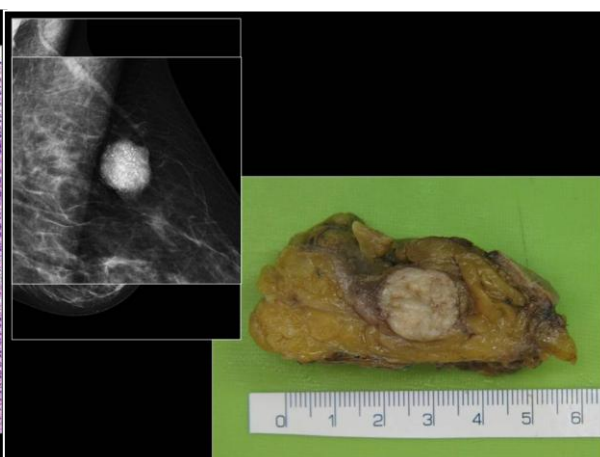
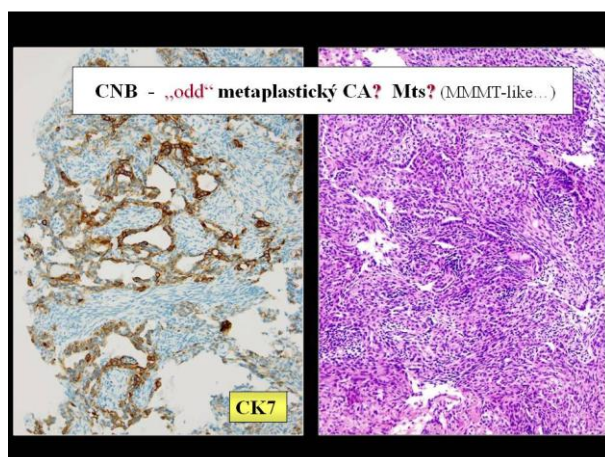
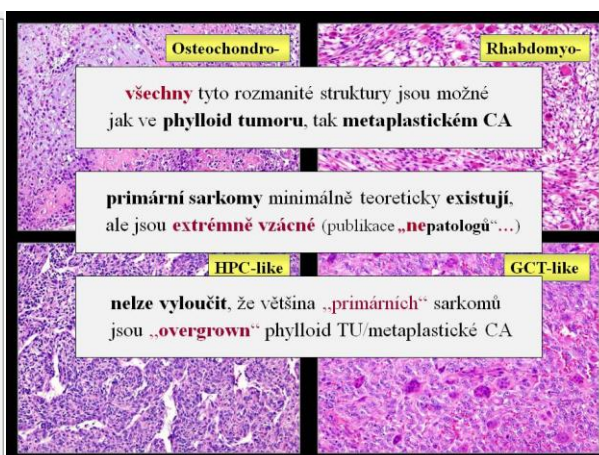
- ❑ velmi vzácné, **ale existují** < 1% (stroma tvoří 3/4 až 4/5 žlázy..?)
- ❑ patolog zde tuto Dg. **neočekává...**
- ❑ **napodobují** phyllodes tumor/sarkomatoidní CA → sampling !

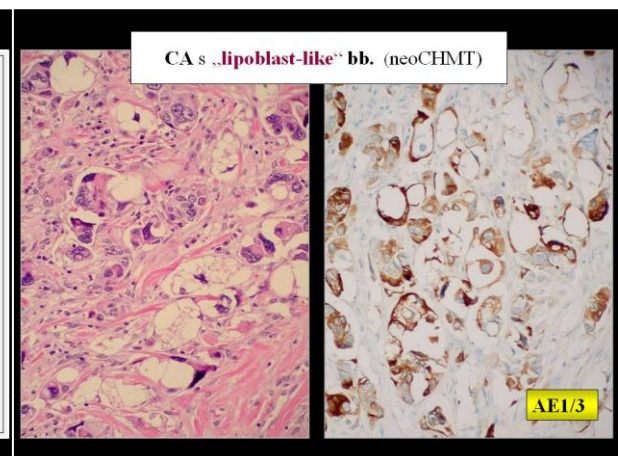
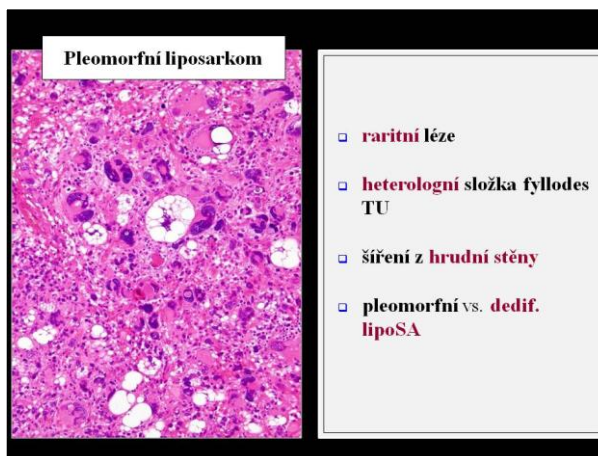
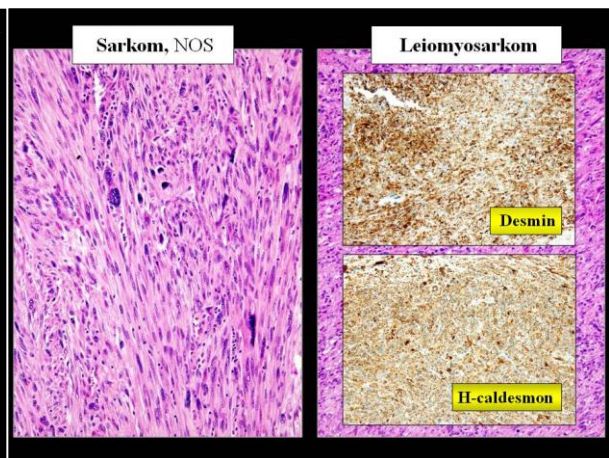
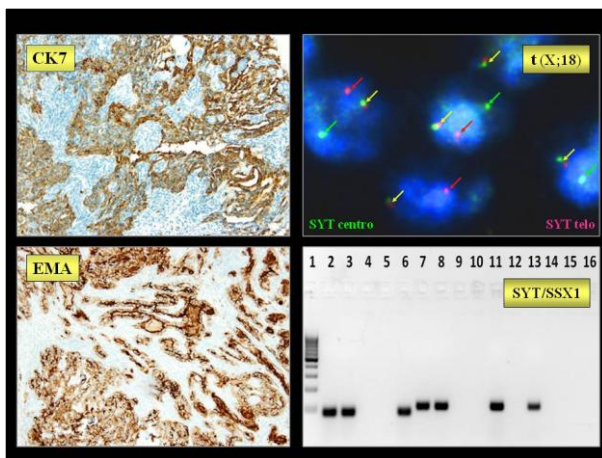
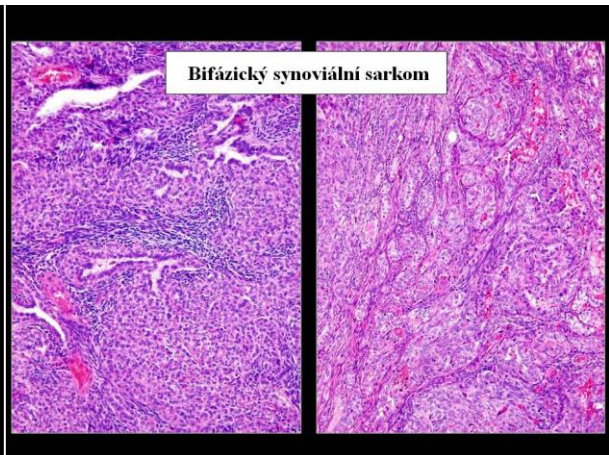
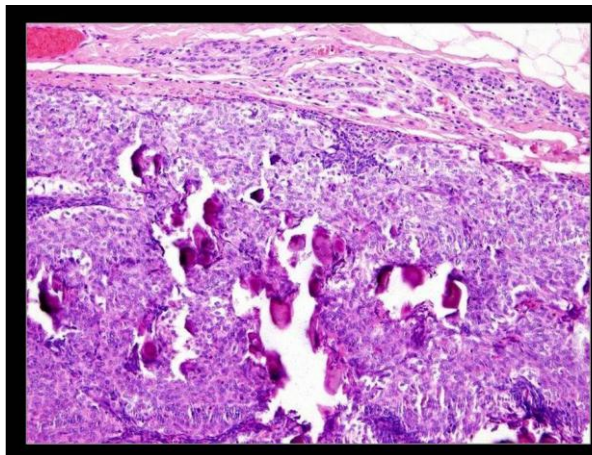
Dg. v CNB těžká až nemožná → omyl !

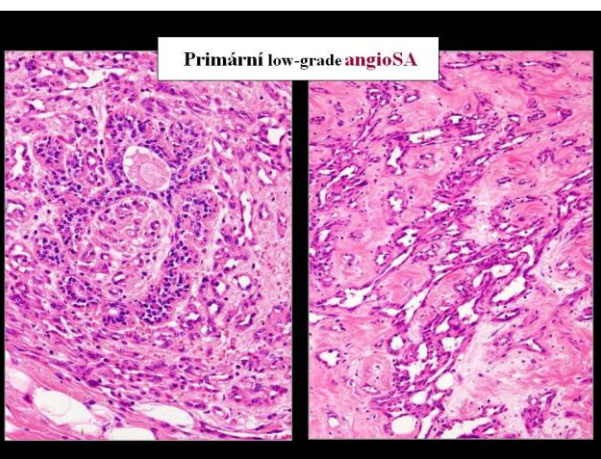
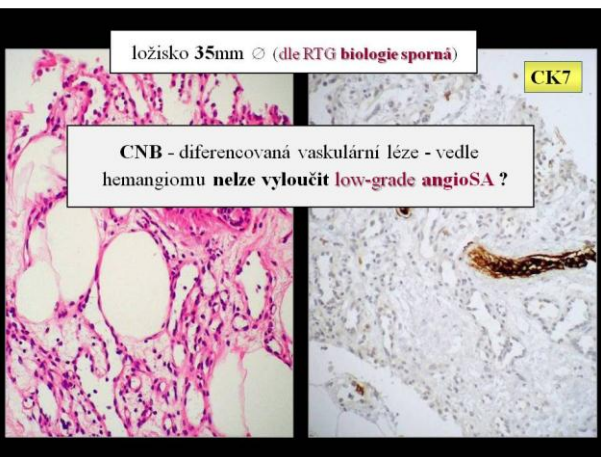
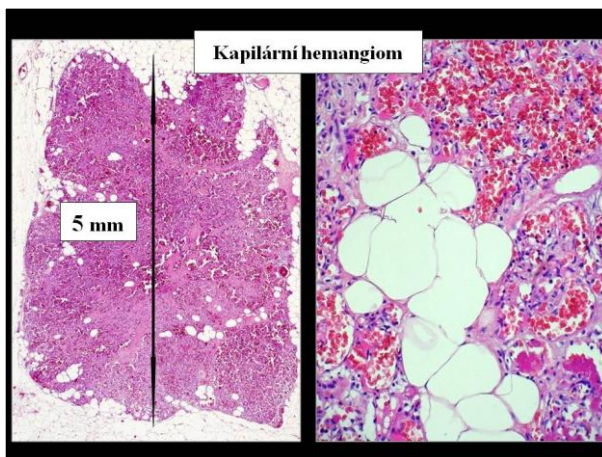
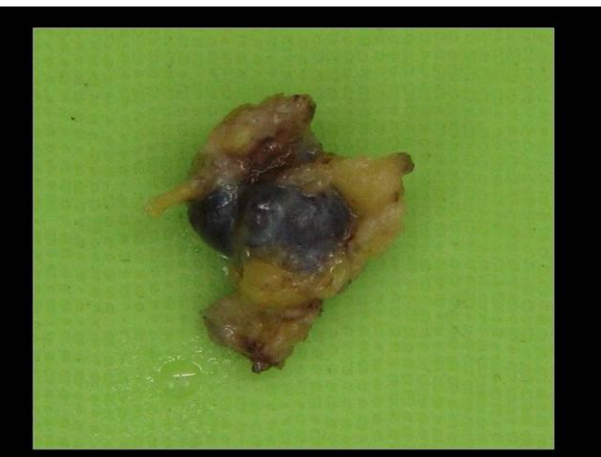
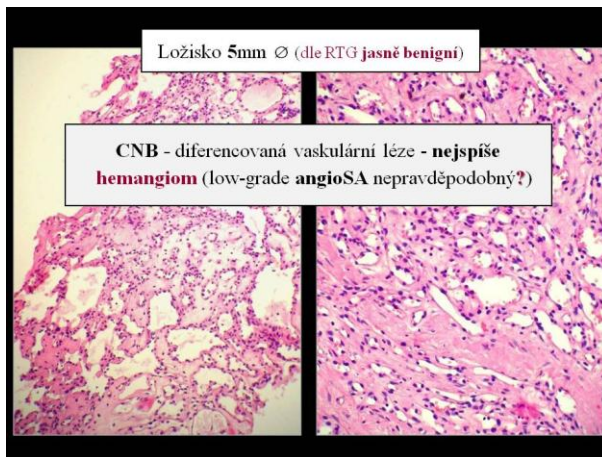
Primární sarkomy prsu - biologie / terapie

- ❑ **analog** konvenčních měkkotkáňových lézí
- ❑ biologie **bona fide** primárního sarkomu **není totožná** s maligním fylodes tumorem
- ❑ heterologní sarkomatoidní CA **není totéž** (např. dysregulace BRCA1 → PARP inhibitory...)

nezahrnují mets / šíření sarkomů z okolí





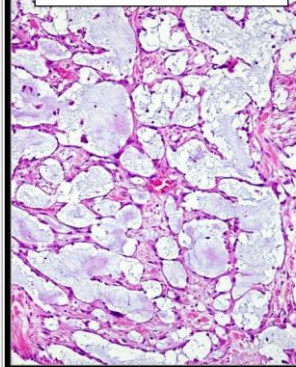


Primární angiosarkom prsu

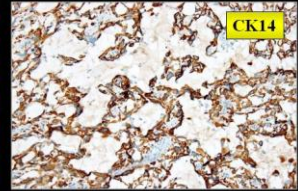
- biologie obdobná jako u **postRTG** angioSA
- biologie obdobná u **low-/high-grade** lézí
- primární** vs. sekundární angioSA (1:10-15)
- absence** amplifikace MYC genu

CNB - hemangiom vs. angioSA - opatrnost !

Pseudoangiomatózni CA



CK14

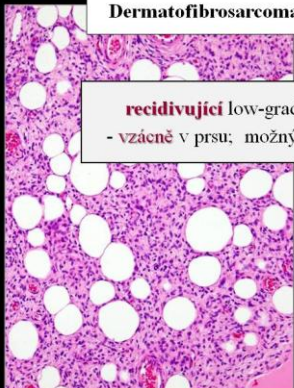


p63



Dermatofibrosarcoma protuberans t(17;22)

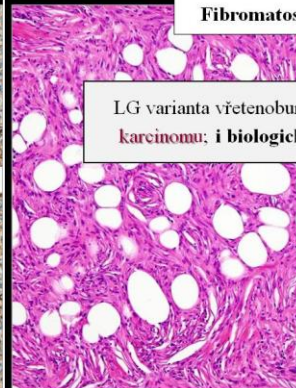
recidivující low-grade měkkotkáňová léze
- vzácně v prsu; možný zvrát do **fibrosarkomu**



CD34

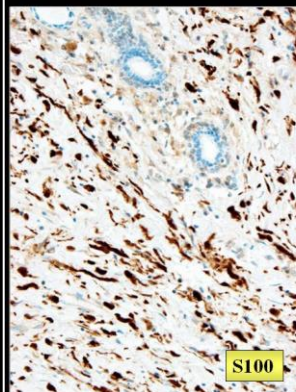
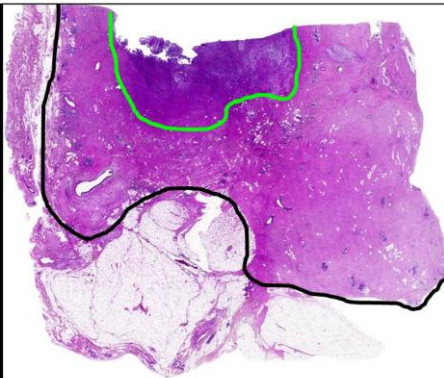
Fibromatosis-like CA

LG varianta vřetenobuněčného metaplastického
karcinomu; i biologicky **relativně indolentní** !?

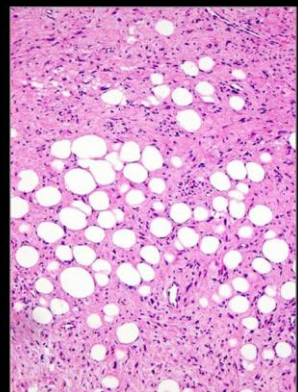


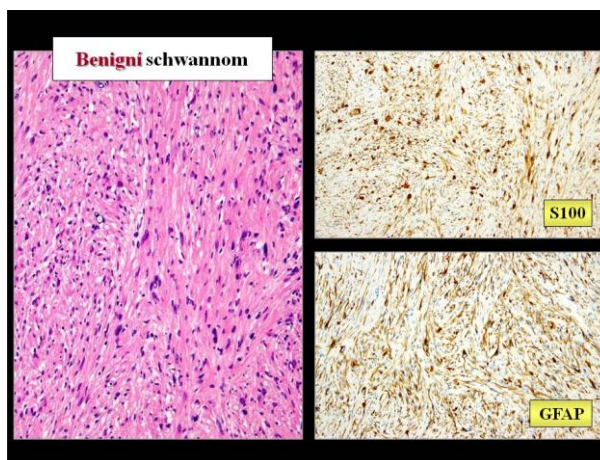
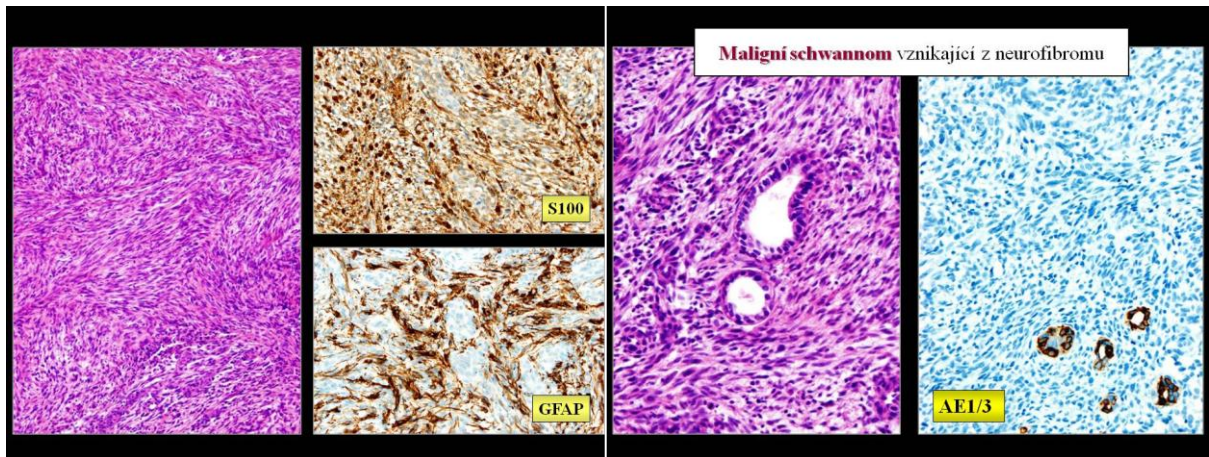
CK14

konzultace: CK⁻ sarkomatoidní CA v terénu **fibromatózy**?



S100

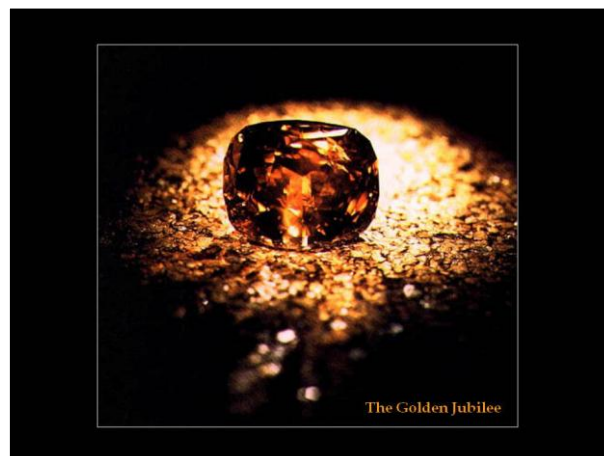




Primární sarkomy prsu - shrnutí

- ❑ Dg. „**per exclusionem**“ - většinou jde o něco jiného
- ❑ jiná **biologie** → odlišná **terapie**
- ❑ **CNB** - diagnóza prakticky nemožná

jedinečné → nápad - sampling - důkaz !



BOOST FORMOU PERIOPERATIVNÍ INTERSTICIÁLNÍ 3D BRACHYTERAPIE U VYSOCE RIZIKOVÝCH PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU – PĚTILETÉ VÝSLEDKY

**Doležel M.^{1 - 3}, Šťastný K.⁴, Kohlová T.⁵, Dvořáková D.⁶, Kolářová I.¹,
Vaňásek J.¹, Odrážka K.^{1, 2, 7, 8}, Kroulík T.¹, Jalcová L.¹, Kohoutková G.¹**

¹*Odd. klinické a radiační onkologie, Multiscan s.r.o., PKN a.s., Pardubice;*

²*1. LF UK, Praha*

³*LF UP, Olomouc*

⁴*Mamologie s.r.o., Poliklinika KOLF, Pardubice;*

⁵*Odd. nukleární medicíny, FN Hradec Králové;*

⁶*Onkologická ambulance, Oblastní nemocnice Náchod;*

⁷*3.LF UK, Praha*

⁸*Katedra radiační onkologie IPVZ, Praha*

Úvod:

Brachyterapie je možností volby aplikace boostu u pacientek s karcinodem prsu podstupujících prs zachovávající léčebnou strategii. Významným faktorem ovlivňujícím výskyt lokální recidivy je věk. Největší benefit eskalace dávky na lůžko tumoru mají dle EORTC 22881-10882 mladé ženy (redukce lokální recidivy u žen do 40 z 19, 3% na 9,5 %, u pacientek starších 60 let z 3,9 % na 2,1 %). Jelikož významná část mladých pacientek v současnosti podstupuje neoadjuvantní systémovou léčbu, je třeba mít na paměti rovněž výsledky NSABP B18 srovnávající podání AC před a po operaci. V této studii při době sledování 9 let měli pacientky do 50 let v rameni s adjuvantní léčbou lokální recidivu v 10,7 % zatímco v rameni s neoadjuvantním režimem v 15,2 %.

Na našem pracovišti provádíme eskalaci dávky na lůžko tumoru u mladých rizikových pacientek podstupujících neoadjuvantní chemoterapii pomocí intersticiální 3D brachyterapie. Vzhledem ke snaze o maximálně přesnou aplikaci dávky do lůžka tumoru je zavádění afterloadingových katetrů prováděno peroperačně přímo na operačním sále.

Metodika:

Perioperační 3D brachyterapie lůžka tumoru byla provedena u 23 pacientek s verifikovaným rizikovým karcinodem prsu. Všechny nemocné podstoupily neadjuvantní chemoterapii (viz tabulka).

Věk (roky)	46	(34 - 59)
Klinická velikost tumoru (cm)	3.9	(3.1 - 4.8)
Patologická velikost tumoru (cm)	1.9	(0 - 3.0)
Klinický status LU		
Pozitivní (%)	82.6	
Patologický status LU		
Pozitivní (%)	43.5	
Grade		
G1 (%)	0	

G2 (%)	52.2
G3 (%)	47.8
Hormonální receptory	
Estrogen pozitivní (%)	27 (0 - 80)
Progesteron pozitivní (%)	32 (0 - 90)
HER2/neu amplifikace	
Pozitivní (%)	14.3
Ki67 (%)	35 (10 - 90)
EIC (%)	38.1
Patologické okraje	
Pozitivní (%)	0
Negativní (%)	100
Neoadjuvantní chemoterapie (%)	100
Disekce axily (%)	100

Tabulka: Charakteristika pacientů

Před zahájením systémové léčby bylo provedeno u všech nemocných kromě detailní specifikace lokalizace a rozsahu primárního tumoru rovněž označení jeho hranic tuší.

Při následné parciální mastektomii po odstranění nádoru s lemem byly aplikovány do lůžka tumoru afterloadingové katetry. Po dokončení aplikace byly do lůžka rovněž zavedeny klipy. Vlastní histologický preparát byl označen smluvenými značkami na 3 standardních místech (ventrálně, mediálně a laterálně).

V odstupu 7-14 dnů od operace bylo provedeno plánovací CT a následně vlastní plán. Brachyterapie byla provedena v odstupu 10-21 dnů od operace po zhojení jizev dávkou 4x3Gy bid. Následně pacientky absolvovaly teleterapii.

Výsledky:

Akutní a pozdní toxicita byla hodnocena dle RTOG Common Toxicity Criteria, kosmetické výsledky dle Harvard Criteria. Nezaznamenali jsme žádné závažné perioperativní komplikace. U jedné pacientky (4,4 %) došlo k infekci jizvy, která byla vyléčena antibiotiky bez nutnosti ukončení brachyterapie či odstranění katetrů. Pouze u 3 nemocných (13 %) jsme pozorovali akutní kožní toxicitu prvního stupně. Při mediánu sledování 51,3 měsíce nebyly zaznamenány teleangiektázie ani pigmentace. Kosmetický efekt při poslední kontrole byl hodnocen jako excellent/good, fair, resp. poor u 82.6 %, 13 %, and 4.4 % žen. U jedné pacientky (s níže diferencovaným hormonálně independentním tumorem) byla v odstupu 11 měsíců od ukončení léčby potvrzena lokální recidiva. U jedné ženy byl diagnostikován duplicitní karcinom kontralaterálního prsu.

Závěr:

Perioperativní intersticiální 3D brachyterapie umožňuje cílenou eskalaci dávky u vysoce rizikových pacientek s karcinomem prsu. Pětileté kosmetické výsledky i lokální kontrola jsou příznivé, další sledování je však nezbytné.

CHIRURG A RADIAČNÍ ONKOLOG U JEDNOHO OPERAČNÍHO STOLU

Jandík P., Petera J., Asqar A., Motyčka P., Sirák I.

Chirurgická klinika, Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Úvod:

Výsledky chirurgické léčby by nebyly zdaleka tak příznivé, pokud by prs šetřící léčba neobsahovala ozáření. Bez RT jsou výkony BCS až v 35 % zatíženy lokoregionální recidivou. Nejvíce recidiv vzniká v nádorovém lůžku. Randomizované studie (Lyon, EORTC) prokázaly efekt při navýšení lokální dávky záření přímo na lůžko nádoru (boost). Lze jej aplikovat intersticiální BT nebo zevně elektronovým či fotonovým svazkem. Redukuje objem ozářené tkáně, má krátký čas aplikace a v dosahovaném objemu dosahuje vysoké dávky záření. Samostatná BT (brachytherapy) – APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation). Metoda je založena na průkazu, že 60 – 80 % lokálních recidiv je v lůžku nádoru. Ozáření celého prsu po BCS u malých karcinomů prsu s příznivým fenotypem se jeví jako zbytečný overtreatment.

Autoři předkládají vlastní soubor 39 pacientek s dg KP. Indikace k peroperačnímu zavedení technologie pro BT respektovala guidelines NCCN. Šlo o tumory do velikosti 20 mm s příznivým fenotypem, bez postižení spárových lymfatických sektorů či vzdálené diseminace.

Je uveden používaný pracovní postup a podrobná stratifikace uvedeného souboru. Práce hodnotí výsledky léčebné, kosmetické a funkční. Nedílnou součástí je i hodnocení benefitu samotnými pacienty.

ALTERNATIVNÍ FRAKČIONAČNÍ REŽIMY V RADIOTERAPII KARCINOMU PRSU. ZHODNOCENÍ AKUTNÍ A POZDNÍ TOXICITY V ADJUVANTNÍ RADIOTERAPII KARCINOMU PRSU U PACIENTEK LÉČENÝCH ALTERNATIVNÍM FRAKČIONAČNÍM REŽIMEM VE FN MOTOL ZA ROK 2009 – PRVNÍ ZKUŠENOSTI

Hlaváčová A., Malinová B., Prausová J.

Onkologická klinika FN v Motole, Praha

Adjuvantní radioterapie má v terapii karcinomu prsu zřetelně definované postavení. Po parciálním chirurgickém výkonu snižuje riziko lokální recidivy a event. nutnosti následné radikální mastektomie. Podle poslední aktualizace velké metaanalýzy EBCTCG z roku 2005 snižuje i mortalitu na toto zhoubné onemocnění.

Incidence karcinomu prsu má trvale stoupající trend. Narůstající počet pacientek léčených pro karcinom prsu představuje nezanedbatelně vyšší nároky na radioterapeutické pracoviště. V případě ozařování celého prsu/hrudní stěny standardní frakcionací (a 2,0Gy do 50Gy+-boost v trvání 5 - 7 týdnů) představuje značné nároky na kapacitu lineárních urychlovačů, prodloužení čekacích dob na léčbu, stejně jako poměrně vysoké nároky na compliance pacientek.

Režimy s kratší dobou ozařovacího cyklu s použitím vyšších denních dávek jsou v některých státech (jako je Velká Británie, Kanada) empiricky používané již několik desetiletí. Právě v těchto zemích proběhly i první velké převážně multicentrické

randomizované studie srovnávající rozličné frakcionační režimy a jejich vliv na výskyt lokálních recidiv a rozsah pozdní toxicity (RMH/GOC, Whelan et al., START A, START B). Výsledky dlouhodobého sledování v těchto studiích (5 - 10 let) jsou velice povzbudivé. Zaznamenaly srovnatelnou míru rizika lokální recidivy i pozdní postradiační morbidity.

Na našem pracovišti jsme zahájili používání akcelerovaného režimu v léčbě karcinomu prsu v roce 2009. Režim 15x2,7Gy, 5fr/ týden, +/- boost 8x2,0Gy byl indikován pro adjuvantní RT na oblast prsu (bez nutnosti ozařování svodné regionální lymfatické oblasti) po parciálním chirurgickém výkonu u pacientek nad 60 let léčených pro nepokročilý karcinom prsu. Vzhledem k tomu že v roce 2009 jsme akcelerovaný režim nově zaváděli, změnilo se později dávkování. T. č. používáme režim 16x2,7Gy +/- boost 8x2Gy dle doporučení NCCN.

Retrospektivně jsem se pokusila zhodnotit soubor pacientek ozařovaných na našem pracovišti v roce 2009 (tj. od 1. 1. 2009 – 31. 12. 2009). Celkově bylo adjuvantně ozářeno 258 pacientek. Z toho standardní frakcionací 233 pacientek a akcelerovaným režimem 25 pacientek. K hodnocení toxicity byla použita škála dle RTOG/EORTC.

Zaznamenaná akutní kožní toxicita byla výrazně příznivější při akcelerovaném RT režimu. Míra jiné akutní toxicity než kožní byla nevýznamná. Pozdní toxicita akcelerovaného RT režimu zaznamenaná v intervale 3 - 12 měsíců po ukončení RT byla srovnatelná s toxicitou standardně frakcionovaného RT režimu. Vzhledem k relativně krátkému intervalu od zavedení akcelerovaného RT režimu má hodnocení pozdní toxicity v některých aspektech obmezený význam.

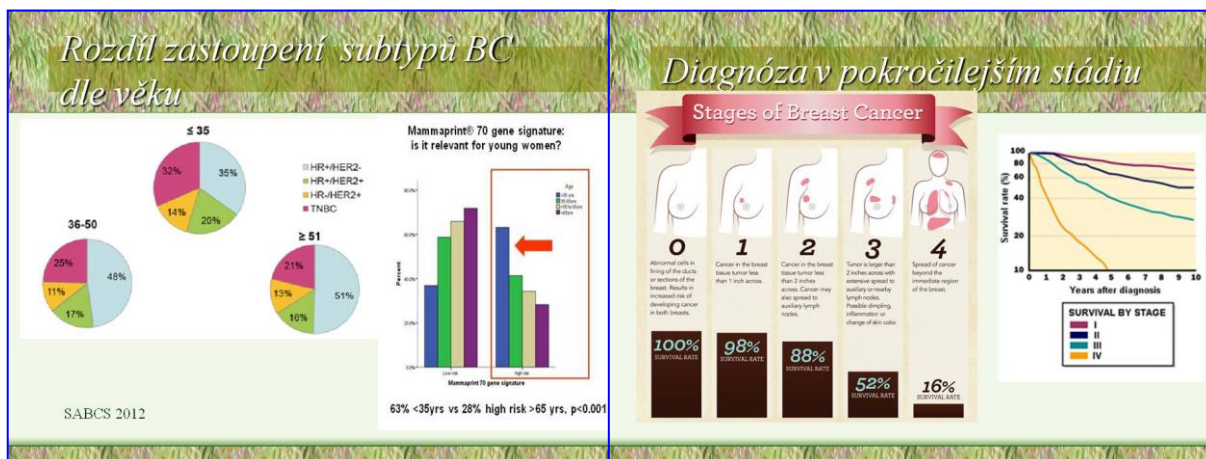
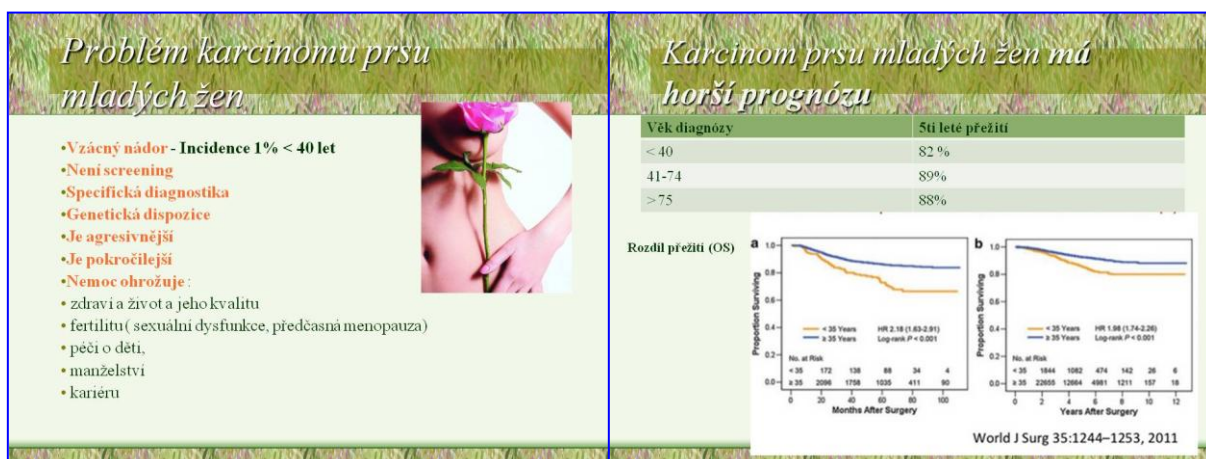
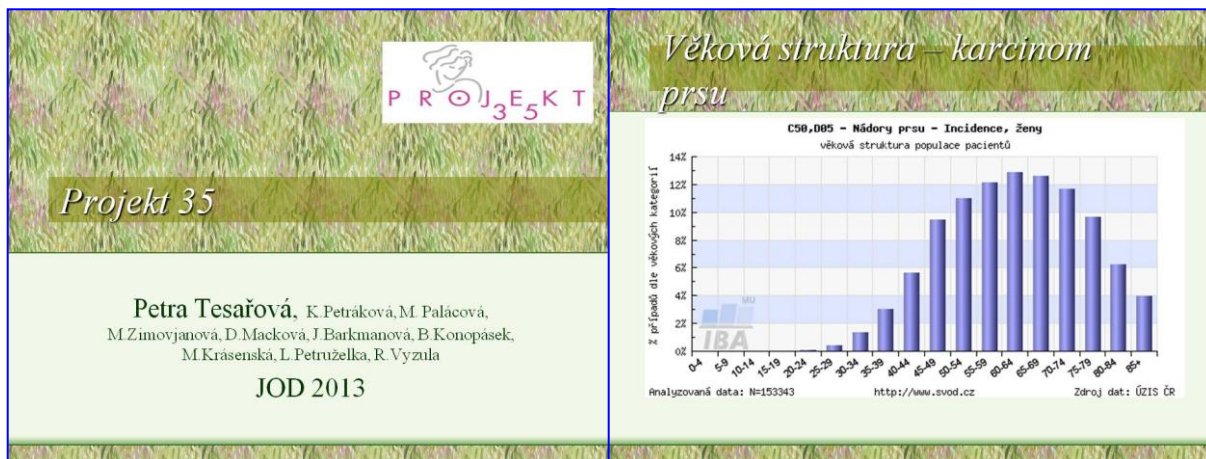
Soubor bude nutně samozřejmě dále rozšiřovat a hodnotit v delším časovém horizontu. Každopádně naše dosavadní zkušenosti s uvedeným režimem jsou prozatím velice příznivé. V neposlední řadě je režim pacientkami velice dobře tolerovaný. Znamená zároveň i nižší nároky na kapacitu lineárních urychlovačů, nižší zátěž ošetřujícího personálu a zkrácení čekacích dob na léčbu zářením. Je ekonomicky výhodnější a dle publikovaných výsledků velkých randomizovaných studií v dlouhodobém sledování i dostatečně bezpečný. Představuje dobrou alternativu k standardnímu RT režimu hlavně u starších pacientek a pro svoje nesporné výhody má potenciál stát se novým trendem adjuvantního ozařování karcinomu prsu.

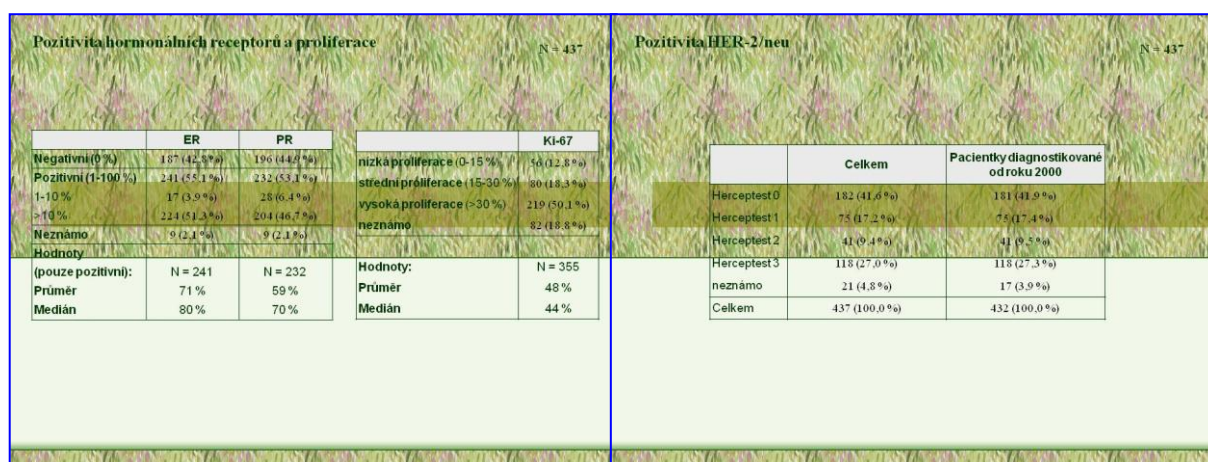
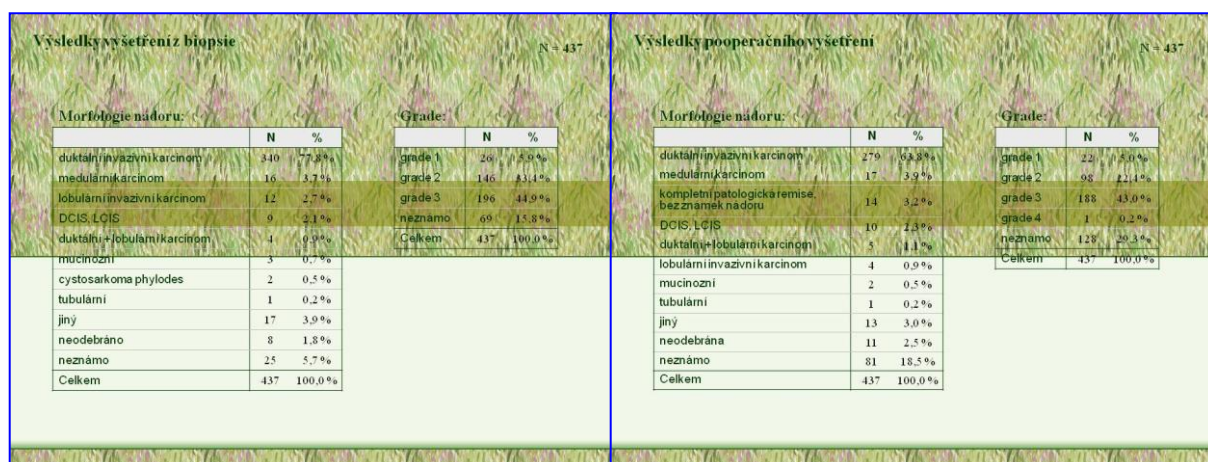
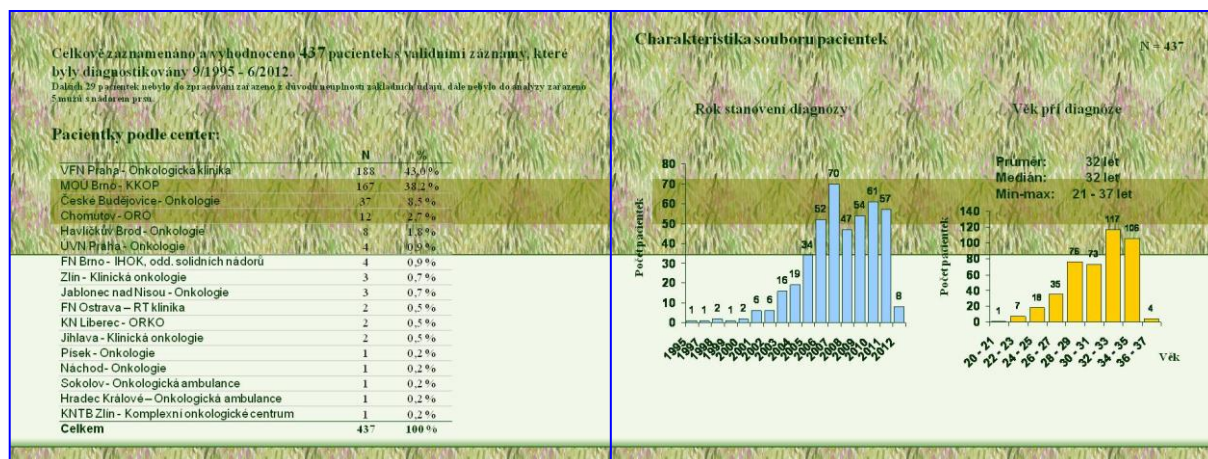
PROJEKT 35

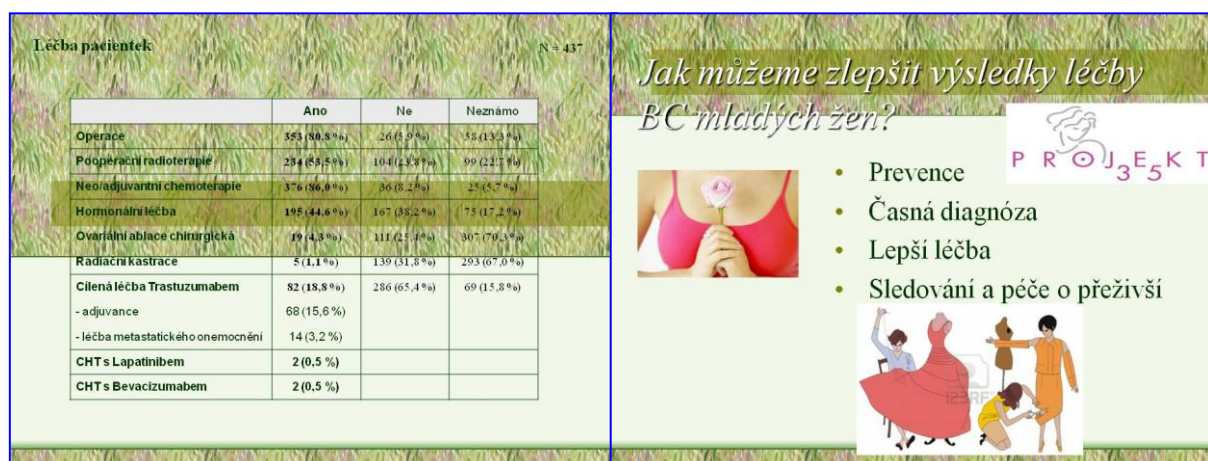
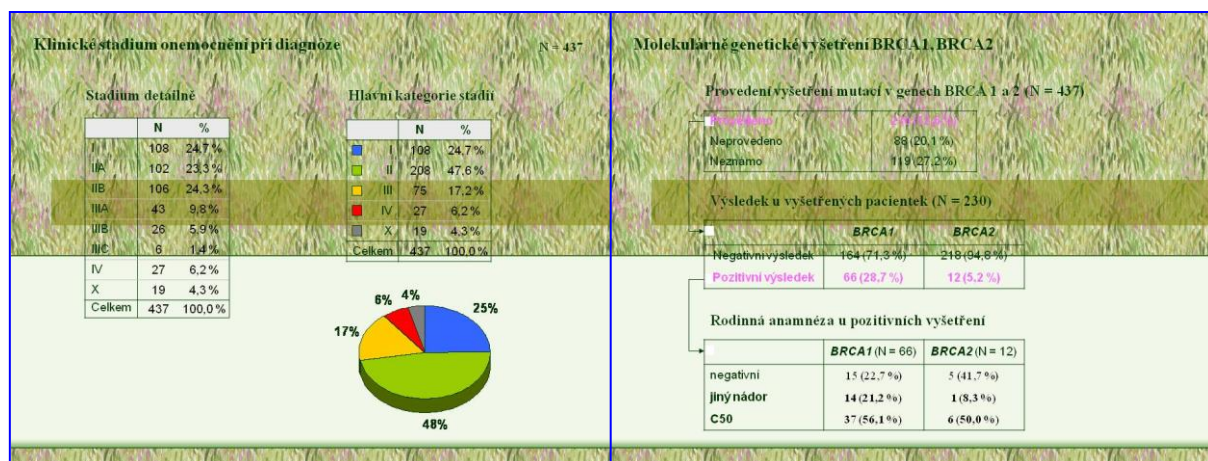
Tesařová P.¹, Petráková K.², Palácová M.², Zimovjanová M.¹, Macková D.², Barkmanová J.¹, Konopásek B.¹, Krásenská M.², Petruželka L.¹, Vyzula R.²

¹Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

²Klinika komplexní onkologické péče MOÚ, Brno







LIEČBA FERTILITY, HORMONÁLNA ANTIKONCEPCIA A HORMONÁLNA SUBSTITUČNÁ TERAPIA A RIZIKO VZNIKU KARCINÓMU PRSNÍKA

Bella V., Zámečníková E.

Mamologické oddelenie Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava

Abstrakt:

Podľa zahraničnej literatúry z posledných rokov sme zhrnuli výsledky štúdií o liečbe fertility, hormonálnej antikoncepcie a hormonálnej substitučnej terapie a riziko vzniku karcinómu prsníka. Liečba fertility podľa štúdií nezvyšuje riziko vzniku karcinómu prsníka. Pri hormonálnej antikoncepcii štúdie nie sú jednoznačné, hlavne pri vysoko rizikových ženách. Prevažná väčšina štúdií neudáva zvýšené riziko vzniku karcinómu prsníka pri dnešných dávkach hormonálnej antikoncepcie. Pri užívaní hormonálnej substitučnej terapie zahraničné štúdie sú ešte viac kontroverzné, hlavne pri užívaní tejto liečby pri onkologických pacientkach.

GYNEKOLOGICKÉ VÝKONY U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU (KASTRACE VS ZACHOVÁNÍ FERTILITY)

**Bendová M.¹, Pavlásek J.¹, Malina R.¹, Kučera E.¹, Kubecová M.²,
Brychta M.²**

¹*Gynekologicko - porodnická klinika, ²Onkologická klinika
3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha*

Pacientky s karcinomem prsu jsou zároveň i klientkami gynekologů. Gynekolog jim poskytuje nejen preventivní gynekologické vyšetření, příp. i vakcinaci proti karcinomu čípku děložního, ale zaměřuje se i na rizikové ženy, tj. ženy s karcinomem prsu. Rizikové faktory pro karcinom prsu jsou podobné jako pro karcinom endometria, resp. i dalších gynekologických malignit ať již v souvislosti s genetickým postižením či nikoliv.

Cílem práce je zmapovat šíři gynekologické péče a možností ovlivnění reprodukčních orgánů i jejich funkčnosti u patientek s karcinomem prsu zejména v souvislosti s onkologickou léčbou a jejími následky a nežádoucími účinky.

Prvním velkým okruhem je pohled na důsledky hormonální onkologické terapie, zejména 1. linie – tamoxifenu. Na souboru 86 patientek Gynekologicko-porodnické kliniky FN KV s C50 léčených tamoxifenem je uveden přehled nežádoucích účinků a vyhodnoceno riziko vzniku karcinomu endometria. Jsou ukázány výsledky biopsie endometria, provedené u souboru na základě příslušné indikace u léčených žen (symptomatických i asymptomatických), včetně obrazové dokumentace. Vzhledem k nejednotnosti doporučených postupů při indikaci invazivních diagnostických metod při suspektním sonografickém nálezů na endometriu je představen návrh algoritmu monitorace patientek s C50 léčených tamoxifenem ve spolupráci gynekologa a onkologa.

Druhým okruhem, kterým se práce zabývá, je vliv hormonální aktivity patientek s karcinomem prsu na průběh a prognózu základního onemocnění. V této části jsou řešeny možnosti ovlivnění hormonální aktivity (ovariální suprese) patientek medikamentózními i chirurgickými metodami. Důraz je kladen na kastrací výkony, jsou představeny možnosti operační kastrace.

Dalším problémem, kterým se práce zabývá, je zachování fertility u mladých pacientek s karcinomem prsu, u nichž se předpokládá a uskutečňuje cytostatická onkologická terapie s předpokládaným nežádoucím efektem na ovariální činnost pacientek, zejména nulipar, tj. možnost sterility. V práci je prezentována možnost zachování fertility těchto žen metodou odběru nestimulovaných oocytů simultánně prováděného per laparoskopiam při základní operační léčbě karcinomu prsu. Toto praktikujeme na Gynekologicko-porodnické klinice FN KV, kde jsou diagnostikovány a operačně léčeny mladé ženy s Ca mammae, ve spolupráci s fertilizačním centrem Gennet, které poskytuje servis kryoprezervace oocytů a následně i fertilizace (spontánní či arteficiální) po dosažení klinické remise postižených žen.

Tím se rozšiřuje paleta klinické a sociální rehabilitace žen s karcinomem prsu a otevírají se možnosti mezioborové spolupráce mezi operujícími onkogynekology s možnostmi další komplexní následné péče a onkology.

PATOLOGICKÁ MASA PRSU U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ

Bajčiová V.¹, Skotáková J.², Hušek K.³

¹*Klinika dětské onkologie FN Brno,*

²*Klinika dětské radiologie FN Brno,*

³*Ústav patologické anatomie FN Brno*

Úvod:

Spektrum patologických útvarů nalezených v prsu u dětí a dospívajících se zásadně liší od spektra útvarů a nádorů typických pro dospělý a starší věk. Mohou se vyskytnout nejen u dívek, ale i u chlapců. Hmatná patologická masa může být výsledkem fyziologických procesů v rámci vývoje prsu, nebo může být důsledkem abnormálního vývoje. U chlapců se většinou patologie prsu projeví jako gynekomastie. Většinou se patologická masa v prsu objeví v období puberty a postpubertálním období, takže hormonální změny hrají v etiologii důležitou roli. Mezi další příčiny může patřit infekce, genetické syndromy, hemihypertrofie, trauma a další příčiny. Většina nálezů v prsu u dětí a dospívajících dívek má benigní charakter. Primární maligní léze dětského prsu jsou extrémně vzácné, většinou v podobě maligního phylloidního karcinomu, incidence kterého je 0.03 : 100 000. Nejčastějším maligním nádorem prsu u dětí a dospívajících je metastatické postižení prsu v rámci generalizace jiného maligního nádoru nebo jako sekundární malignita po léčbě jiné malignity (většinou Hodgkinova lymfomu).

Kromě odlišného spektra patologických útvarů prsu u dětí a dospívajících se liší i diagnostický přístup u dětí a adolescentních dívek. Nález bulky v prsu u adolescentní dívky vede obvykle k panice a strachu a to nejen u rodičů, ale často i u ošetřujícího lékaře. Je nutné odeslat pacientku na pracoviště, kde mají zkušenosti s diagnostikou a diferenciální diagnostikou afekcí, které se mohou v dětském prsu vyskytovat. Kromě osobní i rodinné anamnézy a pečlivého klinického vyšetření je metodou volby ultrazvukové vyšetření, která je dostatečně senzitivní s vysokou výpovědní hodnotou u denzního fibroglandulárního prsu u mladých dívek. Mamografie je indikována zřídka v přísně selektovaných případech.

CT vyšetření se standardně nepoužívá, MRI může být indikována u hluboko uložených lézí.

Vzhledem k jinému spektru nádorů u mladých dívek se liší i terapeutický přístup. U bulky menší než 5 cm nebo menší než 500ml bez klinických příznaků a bez růstové tendence je na místě pouze pečlivé sledování pacientky (watch and wait strategie). U útvarů s aktivním růstem, klinickými příznaky a podezřelým ultrasonografickým nálezem je indikována biopsie a případně extirpace útvaru, většinou ve spolupráci s plastickým chirurgem vzhledem k mladému věku pacientky.

Vlastní soubor pacientů:

Předkládáme retrospektivní analýzu vlastního souboru pacientů – 8 chlapců s gynekomastií (3x pouhá pubertální gynekomastie bez nálezu hormonálně aktivního nádoru, 5 chlapců, u kterých byla gynekomastie projevem paraneoplastické produkce gonadotropinů - 1x HCC, 4x testikulární nádor), 1 chlapec s hmatnou patologickou masou v oblasti areoly (projev boreliózy) a 13 dívek s hmatnou bulkou v prsu. Věkové rozmezí u dívek 10 – 17 let. Délka anamnézy týden až 13 měsíců, medián 1 měsíc. Hormonální antikoncepci užívaly pouze 3 dívky. Pouze jedna pacientka byla z gravidity po IVF. V žádné rodině se neprokázala mutace BRCA1 a BRCA 2.

Velikost bulky se u dívek pohybovala průměrně kolem 2.5 cm (největší nádor měl rozměry 8x6x5cm). Nejčastější lokalizací byl zevní dolní kvadrant pravého prsu, pouze 1 dívka měla nález bilaterální. Operace byla realizována u 5 dívek, důvodem byla velikost, růstová aktivita a subjektivní potíže (bolest). Pouze u 1 dívky byla operace realizována na základě strachu a tlaku rodičů, při negativní rodinné anamnéze. Ve 2 případech operaci předcházela biopsie útvaru pro charakter bulky na ultrazvuku, výsledek biopsie prokázal phylloidní nádor hraniční malignity (borderline), který byl potvrzen pouze v 1 případě definitivní histologií. Všechny ostatní histologie a UZ nálezy svědčí pro juvenilní fibroadenom prsu. U žádné dívky nebyla aplikována adjuvantní onkologická léčba. Žijí všechny dívky, průměrná délka sledování 3.5 roku. Zatím jsme v našem souboru nezaznamenali žádný sekundární karcinom prsu po léčbě předchozí malignity v dětském věku. Zřejmě je to dáno i věkovou hranicí pacientů léčených a sledovaných na pracovišti dětské onkologie.

Souhrn:

Patologická masa prsu u dětí a adolescentů patří mezi vzácné nálezy v populaci a v dětské onkologii. Jejich spektrum a biologické chování se liší od spektra nádorů dospělých žen. Vyšetřovací metody výrazně pomáhají v selekci pacientek, které vyžadují invazivní postup – biopsii a případně operaci. I když jsou maligní nádory prsu u mladé generace pod 20 let extrémně vzácné, je nutné na ně myslet a při suspektním výsledku zobrazovacích vyšetření nebo klinických příznacích přistoupit k histologickému vyšetření. Pro vzácný výskyt je nutná centralizace těchto pacientek.

VÝSLEDKY LÉČBY METASTATICKÉHO HER2+ KARCINOMU PRSU DLE DAT ČESKÉHO REGISTRU BREAST

Slavíček L.¹, Benešová V.¹, Hejduk k.², Dušek L.²

¹Onkologické oddělení a KOC Nemocnice Jihlava, p. o.

Ústav biostatistiky a analýz MU, Brno

Úvod:

Registr BREAST sleduje léčbu pacientek s diagnózou ZN prsu léčených cílenou léčbou již od roku 2004. Analýza se zaměřuje na výsledky cílené léčby u HER2 pozitivních pacientek s metastatickým karcinomem prsu.

Metody:

Analýza byla provedena na datech pacientek, které mají validní záznam o léčbě trastuzumabem a/nebo lapatinibem v registru Breast. Jedná se o data zařazená do registru od roku 2004 do 25. 3. 2013 ve 20 zdravotnických centrech. Retrospektivní analýza byla provedena za účelem posouzení účinnosti a bezpečnosti léčby.

Výsledky:

Celkový počet hodnocených patientek je 1354, z toho 1029 má záznam jen o léčbě trastuzumabem, 292 má záznam o léčbě trastuzumabem i lapatinibem a 33 patientek má záznam jen o léčbě lapatinibem (z nich většina je léčena Herceptinem již v (neo)adjuvanci). Nejčastějším histologickým typem byl duktální karcinom 1181 (87.5 %), dále pak byl zaznamenán lobulární karcinom 76 (5.6 %), smíšený karcinom 27 (2.0 %) a jiný typ karcinomu byl zjištěn u 66 (4.9 %) patientek. Počet patientek se stádiem primárního nádoru 0 je 5 (0.4 %), se stádiem I je 153 (11.8 %), se stádiem II je 432 (33.4 %), se stádiem III je 386 (29.9 %) a počet patientek s primárně IV. stádiem onemocnění je 317 (24.5 %).

Trastuzumabem je léčeno celkem 1321 patientek s průměrným věkem při zahájení léčby 56 let. Mezi nejčastěji zaznamenané lokalizace metastáz patří: 42 % kosti, 35 % játra a 32 % plíce. U většiny patientek je trastuzumab podán již v 1. linii (75 %), dále pak ve 2. linii u 18 % a ve vyšších liniích u 7 %. Celkem u 89 % patientek léčba probíhala alespoň část léčby v kombinaci s chemoterapií či hormonoterapií. Medián trvání léčby trastuzumabem je 10.4 měsíce. Kompletní remise bylo dosaženo u 269 patientek (20.4 %), parciální remise u 436 pacientů (33 %), stabilizace onemocnění u 389 patientek (29.4 %), progresse onemocnění u 133 patientek (10.1 %) a nejlepší dosažená odpověď na léčbu nebyla hodnocena u 94 patientek (7.1 %). Nežádoucí účinky během léčby trastuzumabem jsou zaznamenány u 156 patientek (11.8 %). Medián přežití bez progresse od zahájení léčby trastuzumabem je 13.8 měsíce (95 % IS: 12.3; 15.2). Medián celkového přežití od zahájení léčby trastuzumabem je 35.1 měsíce (95 % IS: 32.2;37.9).

Lapatinibem je léčeno 325 patientek s průměrným věkem při zahájení léčby 55 let. Mezi nejčastěji zaznamenané lokalizace metastáz patří: 45 % kosti, 37 % játra, 36 % plíce a 21 % mozek. U většiny patientek je lapatinib podán ve 2. linii (40 %), dále pak ve 3. linii (27.7 %) a v dalších liniích (24.9 %) patientek. V první linii je lapatinib podán v 7.4 %. Celkem u 91.4 % probíhala alespoň část léčby v kombinaci s kapecitabinem. Medián trvání léčby je 5.3 měsíce. Kompletní remise byla dosažena u 16 patientek (4.9 %), parciální remise u 55 patientek (16.9 %), stabilizace onemocnění u 179 patientek (55.1 %), progresse onemocnění u 43 patientek (13.2 %) a nejlepší dosažená odpověď na léčbu nebyla hodnocena u 32 pacientů (9,8 %). Nežádoucí účinky během léčby lapatinibem jsou zaznamenány u 74 pacientů (22.8 %). Medián přežití bez progresse od zahájení léčby lapatinibem je 6,9 měsíce (95 % IS: 6.2; 7.7). Medián celkového přežití od zahájení léčby lapatinibem je 16.8 měsíce (95 % IS: 15.1;18.4).

Závěr:

Podání trastuzumabu u patientek s metastatickým Her2 pozitivním karcinomem prsu se ukazuje jako velmi dobře fungující cílená terapie v onkologii. Její zavedení do rutinní klinické praxe významně zlepšilo prognózu žen s tímto jinak fatálním onemocněním. Z analýzy českého registru BREAST vyplynulo, že počty dosažených odpovědí na léčbu a parametry přežití (bezrelapsové i celkové) jsou srovnatelné či lepší než v publikovaných klinických studiích vč. studie registrační.

Léčba trastuzumabem je velmi dobře ženami tolerována a ani obávané kardiotoxické účinky nejsou zdaleka tak časté a závažné jak se zpočátku očekávalo.

Následná cílená léčba lapatinibem po progresi na trastuzumab je efektivní i u předléčených patientek a dlouhodobé výsledky této léčby v parametrech odpovědi a přežití jsou srovnatelné s klinickými studiemi.

Výhodou použití obou preparátů je existence prediktivního faktoru (overexprese Her2/neu receptoru), který umožňuje cílené a racionální použití u vybrané skupiny nemocných s vysokou pravděpodobností odpovědi. Bohužel v české populaci se to týká pouze asi 13 % všech případů karcinomu prsu.

NOVÉ HORIZONTY LÉČBY S BMA (MODE MODIFYING AGENTS)

Holoubek J., Neumanová R.

Odd. radiční a klinické onkologie Nemocnice Znojmo p. o.

Východiska:

V posledním desetiletí se bisfosfonáty (BSF) staly lékem volby pro systémovou terapii pacientů s lokalizovaným kostním postižením u maligních chorob. Bisfosfonáty snižují výskyt kostních příhod (SRE) a mají pozitivní vliv na kostní denzitu.

V preklinickém použití vykazují protinádorovou aktivitu ve smyslu inhibice proliferace, adheze, invazivity a angiogeneze. Prokázán synergismus s chemoterapií, aktivace a zvýšení imunitní odpovědi, indukce apoptózy a výrazný účinek na modifikaci mikroprostředí kostní dřeně.

Cíl:

Poukázat na poslední randomizované studie, které prokazují pozitivní vliv BSF v adjuvantním podání u časných stadií karcinomu prsu s cílem oddálení recidivy a podat první informace o denosumabu - plně humanizované monoklonální protilátce proti RANK-L.

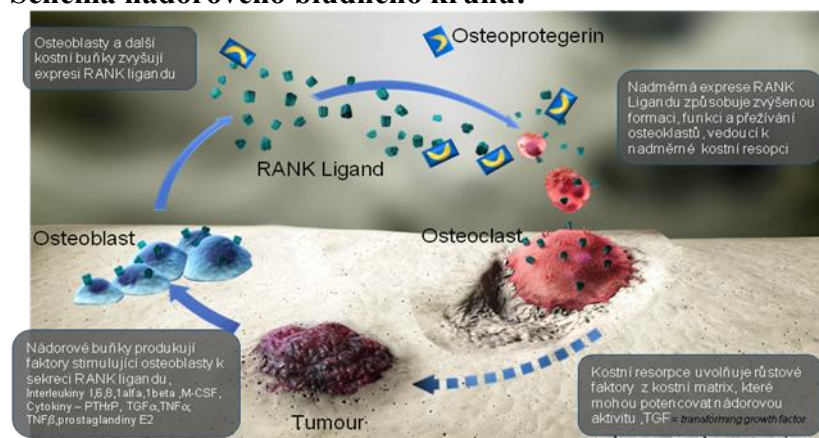
Závěr:

Kyselina zoledronová vykazuje – mimo jiné – i určitou protinádorovou aktivitu. Denosumab dle pilotních studií prokazuje superioritu cca o 8,2 měsíce bez SRE oproti zoledronátu (BSF), při dobré klinické toleranci s možností podávání i u pacientů s poškozenými ledvinnými funkcemi. Další alternativa cílené kostní léčby v uvedené indikaci.

Zdravý skelet vyžaduje rovnováhu mezi odbouráváním kosti a její novotvorbou.

Kostní tkáň je stále v průběhu života přebudována dle potřeb těla. Udržuje se stálá rovnováha mezi osteoblasty a osteoklasty. Metastázy různých nádorů nám významně narušují tuto přirozenou rovnováhu v tomto kostním regionu tím, že produkují své působky zvl. Osteoclast activating Factor, a posunují rovnováhu na svou stranu. Za zásadní regulační faktory jsou považovány: protein zvaný **RANK** - stimuluje osteolýzu a **osteoprotegerin**, který brzdí osteolýzu. Receptor **RANK** se nachází na **osteoklastech**, na něho se pak váže ligand s názvem **RANKL** (*receptor activator of nuclear factor kappaB ligand*) jako *rozhodující mediátor podporující diferenciaci, činnost a přežívání osteoklastů*, a tímto dochází k aktivaci receptoru RANK a k vytváření aktivních mnohojaderných vyzbrojených osteoklastů.

Schéma nádorového bludného kruhu:



Adapted from Roodman GD. N Engl J Med 2004;350:1655–64;

Mundy GR. Nat Rev Cancer 002;2:584–93.

Bisfosfonáty (BSF) jsou součástí komplexní paliativní léčby kostní nádorové choroby. **Primární cíle** - prevence SRE (minimalizovat neschopnost mobility), zlepšení kvality života, ale i možné prodloužení jeho délky?

Sekundární cíle - nízké nežádoucí účinky léčby, akceptace léčby pacientem (compliance)

Klinicky jsou BSF účinné v léčbě nádorové hyperkalcémie, vedou ke snížení rizika a oddálení rozvoje patologických fraktur obratlů, snižují riziko rozvoje míšní komprese (**tzv. skeletal related events – SRE**). Snižují nutnost chirurgického řešení kostních komplikací i nutnost využití paliativní radioterapie, zmírňují bolest působenou kostními metastázami a redukují potřebu analgetik, ale jsou *možné i další kauzální účinky??*

BSF v preklinickém použití prokázaly určitou protinádorovou aktivitu - inhibicí proliferace, inhibicí adheze, inhibicí invazivity, inhibicí angiogeneze, indukci apoptózy, aktivací imunitní odpovědi (cytotoxická reakce zprostředkovaná $\gamma\delta$ T-buňkami s intracelulární vysokou produkcí fosfoantigenu), synergismem s chemoterapií, modifikací mikroprostředí kostní dřeně.

Dosavadní klinické studie se shodují na efektu BSF v prevenci kostních metastáz a úbytku kostní hmoty, nicméně jak bude možné využít i předpokládaného protinádorového účinku BSF? Na základě preklinických údajů byly postaveny klinické studie zkoumající roli BSF na cirkulující nádorové buňky (DTC), při neoadjuvantním podání, při adjuvantním podání a při metastatickém postižení.

Klinické studie dokazující snížení DTC

Studie s kyselinou zoledronovou u časného Breast Cancer -* II.fáze Rack a spol., Aftová prokazující účinnost - redukce DTC cca 35- 50%. Podpořeno i pracemi Solomayera a spol., Kde po 12-ti m léčby u 96 pacientů efekt 35,1% versus 66,7% u kontrolní skupiny.

Klinické studie v adjuvantním podání - fáze III

Rakousko - německá studie ABCSG-12 zolendron.+ hormonoterapie (HT) po dobu 3 let u 1803 premenopauzálních pacientek s časným Ca prsu prokázala v rameni nezávislém na typu HT při mediánu sledování **48m** DFS o 36 % lepší v rameni se zolendronátem a zde i prodloužení přežití bez relapsu. Při mediánu sledování **62 m** DFS lepší o 32 % $p=0,008$.

V **2011** byl **medián 76m a DFS o 27 % $p=0,021$ při OS o 41 % $p=0,042$ v rameni se zolendronátem**. Podskupina pacientek do 40-ti let věku však byla bez efektu na OS, kdežto u starších žen dochází ke zlepšení v obou parametrech DFS a i OS.

NSABP B-34 – Alexander H.G.-Paterson et al, Lancet Oncol.2012;13:734-42 registrovaná jako NCT00009945 z 162 center v Severní Americe je multicentrická, randomizovaná, dvojité slepě zaslepená, placebem ověřovaná studie zahrnující 3323 žen s BC ve stadiu I-III od 22. 1. 2001 - 31. 3. 2004. Po operačním zákroku byly ženy stratifikovány podle věku,

stavu axil. uzlin (3/4 všech žen měly N0) a expresi estrogeních, resp. progesteronových receptorů a následně byly v poměru 1:1 rozděleny náhodně do dvou ramen – v jednom byl p. o. podáván klotronat 1600mg denně a ve druhém rameni jen placebo. Délka léčby 3 roky.

Primární cíl – přežití bez známek onemocnění. Při mediánu sledování 90,7 měsíce byl ale **primární cíl shodný v obou ramenech**. Interval bez výskytu jiných než kostních MTS byl v rameni klotronátem poněkud delší (26%). Ale opět bylo prokázáno, že pozitivní efekt BSF z hlediska intervalu bez známek relapsu (25%), intervalu bez výskytu kostních MTS (38%) a intervalu bez výskytu jiných než kostních MTS (37%) v rameni s BSF platí pro podskupinu žen nad 50-ti let věku. Ve studii byl zaznamenán ale vysoký výskyt nádorových duplicit cca 25%, na který klotronat neměl vliv. Jestliže byl popsán ve studii ABCSG-12 přínos z hlediska přežití bez známek onemocnění při léčbě zoledronátem i u premenopauzálních pacientek, nemusí být toto v rozporu, neboť účastnice studie ABCSG-12 dostávaly zoledronat teprve poté, co byla u nich goserelinem byla navozená menopauza.

Hypopestrogenní stavy v časném i pozdním postmenopauzálním období zvyšují aktivitu osteoklastů a akcelerují resorpci kostní tkáně. U starších žen se setkáváme s jinou regulací kostního metabolického obratu než u mladších věkových skupin. Právě inhibitory superrodiny transformačního růstového faktoru Beta produkované v ovariích hrají klíčovou úlohu v regulaci kostního metabolického obratu v době před nástupem menopauzy. Později pak přebírají tuto funkci lokální autokrinní či parakrinní dráhy. V tomto prostředí pak mohou BSF působit poněkud výrazněji.

Souhrn dalších studií a výsledků:

Studie	Počet pacientů	Nádor. onemocnění	Výsledky	Hodnota p
Neoadjuvantní AZURE	205	BC	Sniž.velikosti tum o 44%, Zvýšení patologické CR 2x	0,006
Adjuvantní Aft	120	BC	Sniž.počtu pacientů s DTC	0,054
Rack	172	BC	Význam.sniž.% pacientů s DTC za 6m	0,099
ZO-FAST	1065	BC	36m: zvýš.DFS o 41% 60m: zvýš.DFS o 34%	0,0314 0,0375
AZURE Pre/postmeno	2258	BC	DFS nesignifikanční OS trend k lepšímu přežití	NR 0,07
AZURE menopauza 5 let	1101	BC	zvýš. DFS o 24% zvýš. OS o 29%	NR 0,017

Klinické studie u metastatického postižení

Mystakidou a spol. 2005 u 40 pacientů dokázal **oddálení vzniku kostních MTS, a snížení morbidity**, jimi zapříčiněné.

David P. Dearnaley et al., Lancet 2009 Adjuvant therapy with sodium clodrobate in locally advanced and metastatic prostat cancer prokazuje na 311 pacientech po 11,5 letech sledování pozitivní efekt OS v rameni s klononátem o cca 8%.

BSF v klinickém použití prokázaly:

- Preventivní účinek na chemoterapií indukovanou kostní ztrátu u pacientek s BC
- V adjuvanci kys. zoledronová zlepšuje OS u pacientek s Ca prsu, pouze u některých skupin zvl.postmenopausálních.
- Kyselina zoledronová zlepšuje OS i u nádorů plic, močového měchýře a myelomu

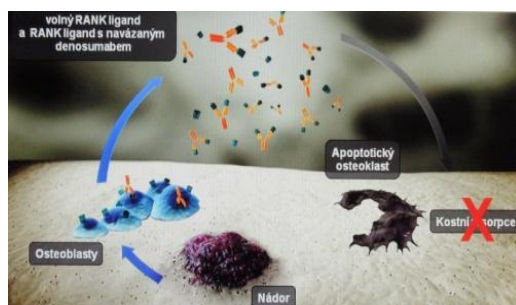
Bisfosfonáty – doporučení pro adjuvanci EBCC 8 Vienna 2012 panel odborníků

Opravdu rutinní adjuvantní podávání všem zatím není doporučeno, protože existují určité skupiny pacientek, které by neměly z uvedené léčby profit. To potvrdily i kontroverzní výsledky velkých klinických trialů (studie Azure). Indikace pro adjuvantní podávání je stále otevřená a diskutována. Vychází z předpokladu - **hypotézy zpětné kolonizace**, která předpokládá, že mobilita nádorových buněk je odpovědná za růst primárního nádoru, za multifokalitu, invazivitu a metastatickou diseminaci. Pokud bychom změnili substrát některého orgánu s největším tropismem pro breast cancer (BC), tj. především kostní tkáň, mohli bychom pak tímto předcházet rozvoji metastázování a celkové diseminaci – studováno ve studii D-CARE.

RANK ligand je klíčový mediátor remodelace, kterou kostní tkáň neustále prochází. Převaha RANK ligandu podporovaná kostními metastázami vede podporou diferenciace a vyzrání osteoklastů ke zvýšené kostní resorpci. Problém je, že někdy nejsou klasické BSF tak účinné, jak bychom si představovali a proto se hledali nové cesty a dráhy, jak dosáhnout účinné

apoptosy osteoklastů. Objev a výzkum dráhy RANK /Rank ligand/OPG vedl k vývoji monoklonální protilátky – denosumabu, která se cíleně váže na RANK ligand a přerušuje tímto bludný kruh kostní destrukce.

Nové BMA: Denosumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka, která vyvazuje RANK-L a brání jeho vazbě na mateřský receptor RANK na osteoklastech a tím inhibuje aktivitu osteoklastů, což vede k jejich neutralizaci, a přerušení tzv.bludného kruhu. Napodobuje účinek endogenního osteoprotegerinu (OPG) na RANK ligand. Inhibicí RANK ligandu přerušuje denosumab bludný kruh kostní destrukce



Adapted from Roodman GD. N Engl J Med 2004;350:1655–64;

Studie u postmenopauzálních žen prokázaly, že terapie denosumabem vede k supresi kostního obratu a zvýšení kostní minerální denzity. Další studie zkoumaly SRE u metastatického postižení. Design byl obdobný – pacienti s kostními MTS v 1 rameni s denosumabem proti rameni se zoledronátem v podání q4w.

Redukce rizika (doba do první SRE) je u denosumabu konzistentně lepší napříč různými typy nádorů. Stopeck a spol. – multicentrická studie III. fáze – 2046 patientek, míra celkového přežití se nelišila, TTP rovněž stejný, ale prokázáno 18% snížení relativního rizika rozvoje SRE v rameni s denosumabem. Henry a spol.- III. fáze 1770 pacientů (mimo Ca prsu a prostaty), prokázal noninferioritu v rameni s denosumabem. **Při analýze těchto pilotních studií byla doba do progresu a celkové přežití – obdobné.**

Nežádoucí účinky. Výskyt diskutované osteonekrosy čelisti byl v těchto studiích (1,8%) nepatrně vyšší jako pro kyselinu zoledronovou (1,3%). O 57% byl nižší výskyt reakcí akutní fáze oproti kyselině zoledronové, hypokalcémie se vyskytovala častěji u denosumabu (9.6%) vs. kyselina zoledronová (5.1 %) a nebyla spojena se symptomy nebo klinickými důsledky, denosumab neměl vliv na renální funkce a nebyla u něj požadována úprava dávky.

Na základě klinických studií je vhodné použít nižší dávku než doporučených 120 mg každé 4 týdny denosumabu **u pacientů s clearancí kreatininu nižší než 30 ml /min nebo u dialyzovaných**, protože **právě tito** jsou vystaveni většímu riziku **závažné hypokalcémie** ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

2letá extenze studie fáze III nezaslepená - pilotní studie s denosumabem u patientek s karcinomem prsu a ověřenými kostními metastázami potvrdila známý bezpečnostní profil denosumabu i při podávání po dobu ~ 5 let i u patientek po předchozí dlouhodobé léčbě intravenózní kyselinou zoledronovou. Stopeck AT, Lipton A, Martín M, et al. SABCs 2011: abstract P3-16-07 and poster presentation.

Nová kapitola v kontrole kostních metastáz - závěr

BMA látky - jsou nedílnou součástí paliativní léčby, k jejich rutinnímu podávání v adjuvanci se zatím nemůžeme jednoznačně vyjádřit, budeme potřebovat další klinické studie na vytitrování skupin pacientů, které budou mít z uvedené terapie profit.

Denosumab má významný klinický benefit ve srovnání s existující léčbou (BSF) v prodloužení doby do první SRE cca o 8,2 měsíce, při menší nefrotoxicitě a jednodušším způsobu podání (aplikace).

Literatura:

1. Česká onkologická společnost ČLS JEP, Praha: Zásady cytostatické léčby MALIGNÍCH ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ – 16. vydání, platné od 1. 2. 2013
2. Adam Z., Vorlíček J., Vaníček J. a kolektiv. 2. vydání, Praha, 2004: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob
3. Mechl Z., Kostřica R., Bisfosfonáty v léčbě metastického kostního postižení Onkologie 2009 - 3(2)
4. Luděk Pour, IHOK FN Brno, Seminář MOU 18. 11. 2009 Bisfosfonáty: výběr preparátu a nežádoucí účinky
5. Mechl Z., Brančíková D., Současný stav a perspektivy terapie cílené na kost Farmakoterapie, 5 /2011, 575-584
6. Aapro M., Abrahamson PA, Body JJ et al., ASCO Guidelines on the use of bisphosphonates in solid tumors recommendation of an international expert panel Ann Oncol. 2008,19,4289-433
7. Costa L., Harper P., Coleman RE, et al. Anticancer evidence for zoledronic acid across the cancer continuum .Oncology-Hematology 2011,77,31-3
8. Morgan G., Lipton A., Antitumor effect and anticancer applications of bisphosphonates ,Semin.Oncol 2010,37 (Suppl 2)30-40
9. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2009 Sep;10(9):872-6.
10. Dranisatis G., Clemons M., et al. Urinary n-telopeptid NTX predicts palliative pain response in metastatic breast cancer patients receiving second line zoledronic acid ASCO 2006, Abstract 3190
11. Solomayer EF,ebauer G.,irnie P. et all. Influence of zoledronic acid on disseminated tumors cell(DTC) in primary breast cancer patients . SABSC 2008,Abstract 2048
12. Rack B.,Juckstock J.,Genss EM et al. Effect of zoledronate on persisting isolated tumor cells in patients with early breast cancer.Anticancer Res. 2010, 30, 1807-13
13. Coleman RE, Winter MC, Cameron D. et all. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumor response exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer.Br. J. Cancer 2010,102,1099-105
14. ESMO Clinical Practice guidelines, Ann.Oncol.2010,21 (Suppl 5),7-20
15. Costa L. Overview of bone targeted therapies in oncology Zenith Meeting 2011, Berlin
16. Coleman R., Highlights of Bisphosphonates as Adjuvant Treatment for Early Breast Cancer
17. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Bjelic-Radisic V, Samonigg H, Tausch C, Eidtmann H, Steger G, Kwasny W, Dubsky P, Fridrik M, Fitzal F, Stierer M, Rucklinger E, Greil R, Marth C (2009) Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 360: 679–691
18. Normanno N., De Luca A., et al. Zoledronic acid in early stage breast cancer, The Lancet Oncology 2011; 12:991
19. Kunzmann V., Wilhelm M., Adjuvant zoledronic acid for breast cancer: mechanism of action ? The Lancet Oncology 2011; 12: 991-992;

20. Firemní materiály fy Amgen – Prolia 2011, Xgeva 2012
21. Roodman GD. N Engl J Med 2004;350:1655-1664. 2. Amgen, data on file.
22. Brown J et al. Presented at CIBD, 2010 [Abstract OC-15].
23. Lipton A et al. Ann Oncol 2010;21(Suppl 8):viii379 [Abstract 1249P];
24. Scagliotti G, Hirsh V, Siena S, et al. WCLC 2011: Abstract 62 and oral presentation.
25. Fizazi K, et al. Lancet 2011; 377: 813–22;
26. Henry DH, et al. J Clin Oncol 2011; 29: 112532.
27. Henry DH, et al. Presentation at: ASCO Annual Meeting. June 4–8, 2010; Chicago, ILL.
28. Pacík D., Kurz Onko-urologie I, 5. 4. 2012 LF MU FN-Brno , Kostní metastatické postižení a SRE
29. Stopeck AT, Lipton A, Martín M, et al. SABCS 2011: Abstract P3-16-07 and poster presentation.
30. Alexander H. G. Paterson et al, Lancet Oncol.2012;13:734-42 Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer
31. Lipton A et al. Poster presented at ESMO 35; Milan, Italy; 8–12 October, 2010 [Abstract 1249P].

VARIA

ÚSKALÍ PŘI PRS ZÁCHOVNÝCH VÝKONECH U NEHMATNÝCH TUMORŮ

**Motyčka P.¹, Jandík P.¹, Asqar A.¹, Urminská H.², Kohoutová J.²,
Ryška A.³, Hadži N. D.³, Hovorková E.³**

¹*Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové*

²*Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové*

³*Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové*

Otázky, které s sebou tato problematika přináší:

1. je provedená excize (parciální mastektomie) dostatečná?
2. je nutná reoperace?
3. nepřinesou opakované chirurgické výkony (reexcize, následná mastektomie) významné oddálení adjuvantní léčby u agresivních tumorů?

Úvod:

Jsou situace, kdy chirurg operuje s pomocí navigace (např. vodičem), ale prakticky bez jakékoliv peroperační palpační kontroly. K těmto případům patří tumory:

- a) velmi malé svou velikostí (T1a a T1b) a tumory malé v objemných prsech
- b) tumory obtížně odlišitelné svou konsistencí od okolní mléčné žlázy či tukové tkáně (lobulární karcinomy, DCIS. ...).
- c) tumory cípáté, jejichž výběžky zasahují různě daleko od svého centra

d) koincidence invazivního karcinomu s okolním (často nepravidelným) postižením DCIS

e) samostatně se vyskytující DCIS

Aby byl chirurgický výkon u nehmavných maligních tumorů dostatečně radikální, je potřeba splnit celý posloupný řetězec podmínek:

1. radiodiagnostik musí tumor správně označit (správné zavedení vodiče, správné zakreslení ve 2 projekcích – mediolaterální a kraniokaudální)
2. chirurg musí správně označený tumor adekvátně radikálně odstranit (extenzivní radikalitou parciální mastektomie nesmí popřít vlastní podstatu parciální mastektomie – excize s okolím zdravé tkáně musí „být akorát“- obecně uznávaná minimální hranice zdravé tkáně od okraje tumoru je 1 mm (viz konsensus ze St. Gallen 2013)
3. patolog musí preparát správně označit tuší, zorientovat jej, makroskopicky prokrájet a histologické vzorky následně správně interpretovat.

Pochybení ve kterémkoliv bodu tohoto řetězce může znamenat nedostatečnou radikalitu výkonu (úplné peroperační „minutí“ tumoru je naštěstí velmi vzácná komplikace a je mimo rámec tohoto sdělení).

Postup rutinně aplikovaný na pracovišti autorů:

Předoperační lokalizace tumoru (radiodiagnostik):

Ve FN Hradec Králové se nám osvědčilo lokalizování nehmavných tumorů pomocí vodičů zavedených radiodiagnostikem do tumoru či k tumoru v den výkonu, vše je doplněno podrobným nákresem v obou základních projekcích (mediolaterální - ML a kraniokaudální – CC). Alternativou může být označení lokalizace tumoru pigmenty minim. ze dvou stran. Není potřeba zdůrazňovat, že tyto výkony musí provádět jen velmi zkušený a erudovaný rentgenolog.

Operace (chirurg):

Nákresy v obou projekcích, popis hloubky uložení tumoru, orientace tumoru ve vztahu k vodiči (pokud není přesně zacílen) to vše musí chirurg nastudovat těsně předoperačně, protože veškeré tyto úkony (podobně jako zobrazování sentinelové uzliny) jsou prováděny v den operace, resp. těsně před ní. Předoperační rozvaha na základě závěrů z multidisciplinárního mamárního týmu je pouze orientační a nedostatečná.

Vlastní postup při operaci:

U maligních ložisek doporučujeme i u hluboce uložených tumorů zahájit výkon kožní excizí (ne pouze incizí) s odstraněním tenkého pruhu kůže, ne z důvodů radicality, nýbrž z důvodů optimální orientace patologa při makroskopickém vyšetření preparátu. V oblasti podkoží a mléčné žlázy odstraňujeme obvykle tkáň kolem tumoru ve tvaru válce s určitým zaoblením hran, ve většině případů takto postupujeme v celé hloubce až na fascii prsního svalu, kterou obvykle též odstraňujeme. Po odstranění preparátu provádí chirurg jeho označení pomocí stehů, obvykle dvěma stehy vedle sebe na jednu delší stranu, dále jedním stehem značí přilehlý pól kožní excize. Vhodný je schematický nákras do histologické žádanky s popisem např. proximální hrana označena 2 stehy, laterální pól 1 stehem. Správná orientace preparátu je vzhledem k potencionální reoperaci naprosto klíčová. Při těsných nebo dokonce pozitivních okrajích musí chirurg vědět, zda tomu tak bylo směrem proximální (kraniální), distální (kaudální), mediální či laterální. Tím směrem může být potom zextenzivněna daná reexcize.

O dostatečnosti excize se můžeme přesvědčit pomocí peroperačního RTG snímku preparátu po výkonu, např. s použitím mobilního přístroje BioVision, kdy digitální snímek může zhodnotit zkušený mamolog

Diskuze a závěr:

U nehmavných maligních tumorů prsu může vzniknout situace, kdy je chirurgické odstranění tumoru neradikální, nedostatečné.

Jednou z příčin nedostatečné radikality operačního zákroku může být lidský faktor. Chyba může být na straně radiodiagnostika (nepřesné označení tumoru), chirurga (neúplné odstranění správně označeného tumoru, nepřesné označení preparátu k orientaci patologa, nevhodná či nedostatečná fixace materiálu), i patologa (chybné zorientování správně označeného preparátu, chyba při makroskopickém zpracování preparátu a odběru reprezentativních tkáňových vzorků pro mikroskopii, interpretační chyba při mikroskopickém vyšetření). Velmi často (věrme, že ve valné většině případů) nemusí udělat chybu nikdo z výše jmenovaných odborníků a přesto je výkon neradikální. Jedná se například o případy s extenzivně rostoucím DCIS, který se může šířit i několik cm od centra ložiska. Na RTG zobrazovacích metodách jsou tyto histologické typy nádoru prakticky nezachytitelné, peroperačně jsou nepalpovatelné a o jejich existenci a přibližném rozsahu se dozvíme až z podrobného histologického vyšetření. Obvykle nezbývá nic jiného, než tyto pacienty reoperovat a zajistit tím R0 resekci. Není výjimkou, že takovéto pacienty musíme reoperovat i opakovaně (okraje jsou nadále nedostatečné) a nakonec jsme donuceni k provedení radikální mastektomie. Je třeba myslet na to, že u agresivních tumorů (vysoký proliferační index Ki67) by opakované výkony neměly časově oddálit zahájení systémové léčby pro riziko diseminace. Je nepochybné, že řada pacientek má po prs zachovných výkonech ve zbylé tkáni prsu (ať už blízko resekční linie nebo dále) nedetekovatelné nádorové buňky či velmi malá ložiska nádorové tkáně. Právě adjuvantní radioterapie po všech prs šetřících výkonech a další adjuvantní léčba významně snižuje riziko recidivy nebo vznik nového nádoru ve zbylé tkáni prsu.

Pro optimální výsledky léčby je naprosto nezbytná úzká mezioborová spolupráce se zpětnou vazbou.

ČASNÉ A POZDNÍ KOMPLIKACE INTRAVENÓZNÍCH PORTŮ

Fricová J., Stráteský M.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

1.LF UK a VFN Praha

Během posledních 10 let jsme na našem pracovišti implantovali 3946 pacientům intravenózní porty, nejčastější indikací k implantaci portu byla aplikace chemoterapie. Během této doby jsme sledovali časně a pozdní komplikace, zaměřili jsme se především na prevenci komplikací, na precizní diagnostiku a vyhledávání komplikací. Nejčastější indikací k implantaci intravenózního portu byla chemoterapie (97 %), aplikace parenterální výživy (2 %) a zajištění permanentního žilního přístupu u astmatických pacientů (0,73 %). Časně komplikace byly zastoupeny pneumotoraxem (1 %), časnými infekcemi (0,73, trombotickými komplikacemi (0,5 %) Pozdní komplikace reprezentovaly nejčastěji infekce (4 %), hematomy (1,2 %), opotřebení systémů (0,5 %), malrotace portů nebo katétrů (0,2 %), dehiscencemi

1,5 %), neprůchodností systémů (2,4 %), extrahován byl port u 8 % pacientů z důvodu ukončení léčby.

Typy a četnost komplikací závisí na diagnóze (solidní nádor nebo hematologické onemocnění), pro které je implantace portu indikována, současný klinický stav, použitá operační technika, zvolený typ port-katétru a následné ošetřování portu. Některé studie neuvádějí větší počet komplikací u začátečníků a méně zkušených chirurgů, zatímco jiné studie ukazují, že počet komplikací je závislý na zkušenostech operátora. Průměrný počet komplikací v různých studiích se pohybuje okolo 1,8 - 14,4 %. Ve srovnání s výsledky jiných klinik se ukazuje, že naše postupy a výsledky jsou plně srovnatelné s centry vyspělých zemí, a že jsme schopni provádět výkony na vysoké úrovni profesionální úrovni. Tyto postupy vyžadují neustálé zdokonalování zdravotníků, zvyšování jejich erudice a průběžný výcvik nových lékařů této techniky. Prevence, včasný záchyt a profesionální řešení každé komplikace v souvislosti s používáním implantabilních intravenózních portů zlepší ve výsledku kvalitu poskytované léčebné péče o onkologického pacienta.

OBNOVENÍ FUNKCE INTRAVENÓZNÍHO PORTU NÍZKODÁVKOVOU TROMBOLÝZOU

Chovanec V.¹, Renc O.¹, Žák P.², Slováček L.³, Vacková J.⁴, Raupach J.¹

¹*Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové,*

²*IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové,*

³*Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové,*

⁴*Nemocniční lékárna FN Hradec Králové*

Úvod:

Analýza zkušeností jednoho centra s nízkodávkovou trombolýzou centrálních žilních portů s použitím zmrazeného roztoku tkáňového aktivatoru plasminogenu (alteplázy).

Materiál a metodika:

Od září 2008 do konce dubna 2013 jsme na našem pracovišti implantovali celkem 1796 portů. Ve stejném období byla ve 74 případech provedena nízkodávková trombolýza u 66 pacientů. Jednalo se o 22 mužů, 44 žen ve věku od 19 do 75 let (průměrně 49,9 let), u kterých byl port systém dysfunkční. Třicet sedm pacientů bylo léčeno pro solidní tumor, 21 pro hematologickou malignitu a 8 pacientů pro nemaligní onemocnění (cystická fibróza, asthma bronchiale, hypoparathyreóza). Nízkodávková trombolýza byla provedena za sterilních podmínek s použitím zmrazeného roztoku rekombinantního tkáňového aktivatoru plasminogenu (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Německo). Dvacet miligramové balení alteplázy bylo sterilně standardně naředěno a roztok byl rozdělen na 4 stejné dávky po 5 ml a následně byl zmrazen na – 20 °C. Při každé trombolýze byla použita pouze jedna dávka zmrazeného rtPA.

Výsledky:

Průměrná dávka rtPA aplikována během trombolýzy byla 3,74 mg (1 mg - 5 mg). Úspěšné zprůchodnění intravenózního portu bylo dosaženo v 91,9 % (68/74) případů. Neměli jsme žádnou těžkou komplikaci. Ve 5,4 % případech (4/74) se vyskytly mírné nežádoucí účinky – 2x třesavka, 2 x nausea.

Záver:

Nízkodávková trombolýza s použitím zmrazeného roztoku alteplázy je bezpečnou a účinnou metódou k obnoveniu funkčnosti centrálného žilného portu.

VASKULÁRNA TOXICKOSŤ

Jurga Ľ.

Onkologická klinika FN a Trnavskej univerzity v Trnave

Protinádorová liečba môže vyvolávať 5 hlavných foriem cievnej toxickosti:

venookluzívna choroba, trombotická mikroangiopatia sprevádzaná hemolyticko-uremickým syndrómom, venózna alebo artérová trombóza, vaskulárna ischémia (môže postihovať cerebrálne, myokardiálne alebo končatinové artérie) a krvácanie; riziko krvácania rastie s vývojom antiangiogénnych agens.

Venózna trombóza pri metastatickej nádorovej chorobe je dávno známa ako Troussay s syndromom. Z cytostatík, irinotekan, zvlášť pri metastatickej chorobe potencuje tendenciu k venóznej trombóze vo forme pľúcnej embólie, respektívne trombózy končatín. Riziko je prítomné dokonca pri neprítomnosti diseminácie. Venózna trombóza niekedy prvá upozorní na možnú prítomnosť lokoregionálnej/metastatickej choroby. Je známe, že v adjuvantnom usporiadaní liečby môže samotná chemoterapia indukovať vznik venóznej trombózy. Tromembolické príhody môžu sprevádzať viaceré nádorové entity nevynímajúc ani včasný karcinóm prsníka, testikulárne nádory a malígne lymfómy. Z cytostatík trombotické epizódy najčastejšie spôsobuje cisplatina; riziková je kombinácia chemoterapie a tamoxifénu. Tiež kombinácia thalidomid plus chemoterapia zvyšuje riziko venóznej trombózy.

Artériálna ischémia bez trombózy môže byť vyvolaná chemoterapiou. Postihuje hlavne koronárne, alebo cerebrálne artérie, tiež malé cievy končatín. Myokardiálna ischémia a srdcový infarkt sa môžu vyskytnúť u chorých, ktorí dostávajú kontinuálnu infúziu 5-fluorouracilu (5-FU); sú popísané prípady prudkého zlyhania a náhlej smrti. Napriek tomu, že v anamnéze nie je koronárna choroba, počas niekoľkých dní po prvej infúzii 5-FU sa môže vyvinúť ťažká koronárna choroba. V patogenéze sa obviňujú 5-FU indukované koronárne spazmy. Prítomné sú symptómy anginy pectoris, ktoré ustupujú po prerušení podávania 5-FU. Prechodné ischemické ataky cerebrálnych ciev sa môžu vyskytnúť po cisplatine; môžu byť vyvolané vazospastickým fenoménom indukovaným elektrolytovou nerovnováhou spôsobenou renálnou toxickosťou cisplatiny.

Raynaudov fenomén vo forme chronickej toxickosti sa vyskytuje u približne 40% mladých mužov liečených kombináciou cisplatina + bleomycin pre testikulárne nádory. Fajčenie cigariet zvyšuje riziko tejto toxickosti. Klinicky sa prejavuje ako „painful digits“ a parestézie pretrvávajúce roky po ukončení liečby. Ide pravdepodobne o vazospazmus opäť bez trombózy; postihuje terminálne artérioly prstov v dôsledku poškodenej funkcie hladkého svalstva. Podobné príhody môže spôsobiť kontinuálna infúzia 5-FU ; ide o spazmus digitálnych artérií. Nemusí ísť teda o kombináciu CDDP + bleomycin; uvedený syndróm sa môže vyskytnúť aj pri separátnej aplikácii týchto cytostatík. S rozvojom perspektívnych antiangiogénnych agens zjavne rastie riziko toxickosti protinádorovej liečby vo forme krvácivých diatéz. Veľmi pravdepodobne ide o účinok na mikroskopické krvné cievy. Krvácanie nebýva masívne (prechodná epistaxis, gastrointestinálna hemoragia). Naopak kombinácia bevacizumabu s chemoterapiou môže prispieť k rozvoju trombotických epizód.

Venookluzívna choroba (venoocclusive disease – VOD)

Ch. Eischen a P.E. Jönsen v roku 1984 publikovali kazuistiku venookluzívnej choroby s fulminantným priebehom a fatálnym koncom po dakarbazine u chorého s malígnym melanómom. Pri autopsii sa zistil zväčšený tuhý hepar so známami venózne kongescie. Vény malého a stredného kalibru boli blokované trombózou. V okolí ciev boli ložiská nekrózy. Od tých čias bolo popísaných desiatky prípadov VOD po dakarbazine s fatálnym koncom. Spoločným rysom bol fulminantný priebeh s bolesťami v epigastriu, pod pravým rebrovým oblúkom s náhlým cirkulačným kolapsom behom druhého cyklu chemoterapie. Prítomná bola endoflebitída, endoflebotrombóza a eozinofilná infiltrácia. V periférnej krvi i v kostnej dreni sa zaznamenala eozinofília. Výskyt syndrómu v priebehu druhého kurzu chemoterapie, eozinofilná infiltrácia centrolobulárnych priestorov, eozinofília naznačujú možnosť hypersenzitivity (alergická reakcia). I keď je VOD relatívne zriedkavá, vzostup hepatálnych enzýmov a eozinofília pri liečbe dakarbazinom by mali byť signálom na prerušenie liečby, eventuálne podanie ďalšieho cyklu s glukokortikoidami. K venookluzívnemu poškodeniu môže viesť tiež dlhodobé užívanie kontraceptív.

Venookluzívna choroba rezultuje z blokády prietoku (outflow) v malých centrolobulárnych a sublobulárnych hepatálnych cievach. K cytostatikám vyvolávajúcim VOD patria daktinomycin, cyklofosfamid, cytarabin, dakarbazín, 6-merkaptopurin, mitomycin C, 6-thioguanín. Vysoko dávková chemoterapia s busulfanom, karmustinom, cyklofosfamidom a mitomycinom C pri transplantácii kmeňových buniek môže tiež vyvolať VOD. V detskej onkológii kombinácia daktinomycinu, vinkristínu a stredne zvýšených dávok cyklofosfamidu môže taktiež spôsobiť VOD. Medzi klinické prejavy VOD patria bolestivá hepatomegália, ascites, periférne edémy, elevácia hladín sérových enzýmov, bilirubínu a hepatálna encefalopatia. Začiatok je prudký a klinický priebeh je fulminantný už behom prvého týždňa po transplantácii kostnej drene. Je to spôsobené poškodením endotelálnych buniek, sínusoidov, hepatocytov v oblasti priľahlej centrálnej vény. Trombóza progreduje, spôsobujúc ischémiu a hepatocelulárnu nekrózu. Môže však ísť tiež o priame hepatocelulárne poškodenie vysokými dávkami cytostatík. Nemusí byť teda sprostredkovaná trombózou. VOD vznikajúca pri transplantácii kostnej drene môže byť ireverzibilná; vyvíja sa multiorgánové zlyhanie s mortalitou 20-65%. Hepatocelulárnu dysfunkciu, nie však VOD, vyvoláva monoklonová protilátka gentuzumab, zvlášť ak sa pacient v minulosti podrobil transplantácii. Konvenčné dávky široko používaných cytostatík (gemcitabín, dakarbazín, 6-merkaptopurin) môžu tiež vyvolať hepatálnu VOD. VOD je život ohrozujúca príhoda a nie je úplne jasné čo ju sporadicky zapríčiňuje. Môže ísť azda o nejakú formu idiosinkratickej a hypersenzitívnej reakcie.

P.L. Wolf v roku 1985 pri elektroforéze na agarovom géle zistil u 7 chorých s ťažkou cirkulačnou poruchou pečene ďalší pás (izoenzým - LD) katodický voči LD – 5 a označil ho ako „Lactate dehydrogenase - 6“. LD - 6 obsahuje M podjednotky, je normálne katabolizovaný v hepate a vylučovaný obličkami. U všetkých pacientov išlo o dekompenzovanú srdcovú nedostatočnosť na podklade aterosklerózy (3 chorí zomreli, u 4 pacientov sa podarilo insuficienciu kompenzovať). Objavenie sa LD - 6 v sére je výsledkom zníženého prietoku krvi pečeňou a obličkami pri cirkulačnom zlyhaní; vždy znamená signum mali ominis. Extrémne termostabilný LD – 6 nepredstavuje artefakt, ale objavuje sa v centrolobulárnej zóne pečene acínov pri ischemickej nekróze. Jeho detekcia v sére predstavuje možnosť diagnostiky a azda i predikcie včasných štádií fatálne končiacej i keď relatívnej vzácnej VOD po niektorých cytostatikách a rádioterapii. Dakarbazín je extrémne svetlocitlivý, jeho gastrointestinálna toxickosť je výrazne nižšia, ak je podávaný v tme. Podobný obraz charakterizovaný trombózou centrolobulárnych ciev s následnou retrográdnou kongesciou vedúcou k hemorágii a sekundárnej alterácii okolitých hepatocytov charakterizuje

radiačnú hepatopatiu. Neskôr dochádza k progredujúcej fibróze, cirhóze a k hepatálnej insuficiencii. Táto venookluzívna lézia sa líši od obvyklých artériolokapilárnych poškodení väčšiny iných tkanív po rádioterapii; jej charakteristickým rysom je fenomén endoteliálnej aglutinácie trombocytov. L.F. Fajardo a T.V. Golby v roku 1982 podrobne študovali VOD. V iníciaľnom štádiu dochádza k dilatácii, kongescii sinusoidov a k depozícii fibrínu v mieste radiačného poškodenia endotelu. Výsledkom býva klinický obraz podobný syndrómu Budd – Chiariho. Kombinácia niektorých cytostatík s rádioterapiou potencuje riziko vzniku VOD; ide o deriváty nitrozourey, busulfanu a cytozinarabinozidu, 6 – thiogvaninu. Riziká vzniku poškodenia zvyšuje tiež predĺžený polčas niektorých cytostatík po predchádzajúcej rádioterapii (aktinomycin D, vinkristin, metotrexat, 6 merkaptopurin, antracyklíny). VOD začína okolo 35. dňa po reinfúzii kmeňových buniek; jeho incidencia sa pohybuje v závislosti na použitých kritériách v rozmedzí 30-50%. Priebeh môže byť mierny až ťažký s rozvojom hepatálnej insuficiencie, hepatálnej encefalopatie a/alebo hepatorenálneho syndrómu až k multiorgánovému zlyhaniu. Mortalita hepatálnej encefalopatie v tejto situácii je približne 100%.

Pokusy o prevenciu a liečbu u vysoko rizikových pacientov.

U vysoko rizikových pacientov sa javí ako najúčinnějšía profylaktická aplikácia ursodeoxycholovej kyseliny. Môžeme použiť tiež kortikoidy. Do úvahy prichádza plazmaferéza a hemodialýza. Suplementárne možno aplikovať redukovaný glutation (GSH), koncentrát antitrombínu III., prostaglandínu E₁, tumor - necrosis alpha (TNF – alfa) a pentoxifylin.

Značná je pestrosť poškodenia endoteliu sinusoidov a hepatocytov s následnou poruchou centrálnych vén v zóne 3 hepatálnych acinov. Dochádza k depozícii fibrinogénu, kolagénu, faktora VIII, fibrínu v stenách hepatálnych vén a sinusoidov. V liečbe sa uplatňujú antitrombotické a trombolytické agens (prostaglandín E₁, ľudský rekombinantný tissue plazminogen activator (tPA) s a bez heparínu. V poslednej dobe sa začína uplatňovať defibrotid (DF – single - stranded polydeoxiribonukleotid, ktorý má specific aptameric binding sites na cievnom endotele. Dokáže upreregulovať uvoľňovanie prostacyklínu (PGI₂), prostaglandínu E₂, trombodulinu a tPA

Mikroangiopatická hemolytická anémia

Je známe, že mitomycin C môže vyvolať život ohrozujúcu nefrotoxickosť. Klinické manifestácie varíujú od chronického a progredujúceho vzostupu sérovej hladiny kreatinínu až po fulminantný začiatok mikroangiopatickej hemolytickej anémie (MAHA). MAHA toxickosť má síce tesný vzťah ku kumulatívnej dávke, vyskytla sa však pri rôznych kumulatívnych dávkach po rôzne dlhom časovom odstupe po skončení liečby; riziko stúpa po prekročení kumulatívnej dávky 60 mg. Klinický priebeh je charakterizovaný prudkou a často ťažkou hemolytickou anémiou, ktorá predchádza 1-2 dni renálnu dysfunkciu. V periférnom krvnom nátere vidno schistocyty, prítomná je trombocytopenia a vyvíja sa renálne zlyhávanie. Z ďalších manifestácií sa vyskytuje rash, horúčka, artérová hypertenzia, dysfunkcia CNS, perikarditída, intersticiálna pneumonitída, pľúcna hemorágia a proteinúria. 65% chorých má nekardiogénny pľúcny edém. Hlavným rysom MAHA je prehlbovanie príznakov po transfúzii krvi. Z toho vyplýva, že počas aplikácie mitomycínu C je potrebné vyhnúť sa, ak je to možné, podávaniu krvi a krvných derivátov. MAHA často končí napriek intenzívnej liečbe fatálne. Prežívajúci pacienti majú perzistentnú miernu renálnu dysfunkciu. Liečba spočíva v hemodialýze, plazmaferéze. Najúspešnějšía je však plazmatická perfúzia s použitím filtrov obsahujúcich stafylokokový proteín A extrahujúci cirkulujúce imunokomplexy.

Patogenéza tejto akútnej nefropatie je nejasná. Mitomycin C v experimente vyvoláva poškodenie endoteliu glomerulov sprevádzané vzostupom plazmatických markerov

vaskulárnych endoteliálnych buniek. Toto cievne poškodenie pravdepodobne aktivuje trombocyty a vedie k depozícii fibrínového trombu v mikrovaskulatúre obličky. Vytvára sa renálna dysfunkcia a dochádza k mechanickému štiepeniu (shearing) erytrocytov. V dôsledku toho sa prehlbuje hemolýza.

Literatúra:

1. Berger CC, Bokemayer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll H-J. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:2229.
2. Bearman SI. Avoiding hepatic veno-occlusive disease: what do we know and where are we going? *Bone Marrow Transplant* 2001;27:1113.
3. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party Blood* 1998;92:3599-3604.
4. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1998;92:3599.
5. Cohen AD, Luger SM, Sickles C, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mytotarg) monotherapy for relapsed AML after hematopoietic stem cell transplant: efficacy and incidence of hepatic veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:23.
6. Czykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol* 1998;160:2021.
7. Denman JP, Gilbar PJ, Abdi EA. Hypersensitivity reaction (HSR) to docetaxel after a previous HSR to paclitaxel. *J. Clin Oncol* 2002;20:2760.
8. Jurga E.: *Klinická onkológia a rádioterapia*. Bratislava, Slovak Academic Press 2000, s.1030.
9. Jurga E. a kol. *Klinická a radiačná onkológia I a II*. Osveta, Martin, 1. vyd. 2010; ISBN 978-80-8063-302-8, s. 1664.
10. King M, Fernando I. Vascular toxicity associated with cisplatin. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:36.
11. King M, Fernando I. Vascular toxicity associated with cisplatin. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15:36.
12. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2000;64:32
13. Ortega JA, Donaldson SS, Ivy SP, et al. Venooocclusive disease of the liver after chemotherapy with vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide for the treatment of rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 1997;79:2435.

14. Pritchard KI, Paterson AHG, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2731.
15. Richardson P, Guinan E. The pathology, diagnosis, and treatment of hepatic veno-occlusive disease: current status and novel approaches. *Br. J Haematol* 1999; 107:485-493.
16. Richardson PG, Elias AD, Krishnan A, et al. Treatment of severe veno-occlusive disease with defibrotide: compassionate use results in response without significant toxicity in a high-risk population. *Blood* 1998; 92: 737-744.
17. Sharafuddin MJ, Foshager MC, Steinbuch M, Weisdorf DJ, Hunter DW. Sonographic findings in bone marrow transplant patients with symptomatic hepatic venoocclusive disease. *J Ultrasound Med* 1997; 16:575-586
18. Zangaro M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002;100:1168.

POSTERY

KARCINOM PRSU JAKO SOUČÁST VÍCEČETNÉ MALIGNITY - KAZUISTIKA

**Brančíková D.¹, Protivánková M.¹, Jandáková E.², Dvořák K.⁴, Minář L.³,
Ostřížková L.¹, Bednařík O.¹, Szturz P.¹**

¹*Interní hematologická klinika FN Brno,*

²*Ústav patologie FN Brno,*

³*Gynekologicko – porodnická klinika FN Brno,*

⁴*Radiodiagnostická klinika FN Brno*

Úvod:

Mnohočetný výskyt více nádorů u jednoho pacienta v rychlém časovém sledu bývá spojen se zhoršeným přežitím. I když ne vždy bývá součástí geneticky podmíněných nádorových syndromů, je vysoká pravděpodobnost nižší odpovědi na léčbu a rychlejší diseminace či časnější relapsy. Incidence v Jihomoravském kraji je 0,008 na 100 000 obyvatel. (2 Vícečetné malignity mají kritéria dle IARC (International Agency of Research on Cancer): musí pocházet z odlišných orgánů, musí mít rozdílnou histologickou strukturu a nesmí být navzájem metastázami.) Studie, které jsou cíleny na léčbu jednotlivých malignit většinou v druhé a třetí fázi vylučují další malignitu, proto jsou klinické zkušenosti s biologickou léčbou u těchto pacientů omezené.

Kazuistika:

V našem sdělení uvádíme 2 pacientky s mnohočetnou malignitou spolu s karcinomem prsu. V prvním případě se jedná o pacientku 72 letou bez závažných interních interkurencí kromě hypertenze, stabilizované na léčbě betablokatory a ACEI. Prvním maligním onemocněním byla chronická myeloidní leukemie na dlouhodobé terapii Imatinib mesylátem ve fázi stabilizace onemocnění, u které jsme diagnostikovali lokálně pokročilý karcinom prsu

luminal A (Tumor prsu vpravo T3N1MO, invazivní ductální karcinom ER 95 % PR:65% HER O ki 67 7%). Zahájena neoadjuvantní chemoterapie aromatázovým inhibitorem a po 8 týdnech došlo k lokální progresi. Proto byla provedena ablace a exenterace axily s histologickým nálezem invazivního ductálního ca smíšeně s luminální karcinomem, v buňkách luminálního karcinomu byl imunoprofil ER 65 % PR:45% HER 2 neuamplifikován, FISH pozitivní. Provedli jsme adjuvantní chemoterapii antracyklinem a taxanem a herceptinem a adjuvantní radioterapie hrudníku a svodných lymfatických uzlin, po jejím ukončení aromatázový inhibitor. V průběhu radioterapie se objevil maligní melanom v ozařovaném poli, který byl řešen chirurgicky širokou excizí a exenterací svodných lymfatických uzlin. 9 týdnů po ukončení radioterapie byla u pacientky diagnostikována bronchopneumonie s typickou symptomatologií, a nálezem ložiska na pravé plicí a v hilu. Nález bronchoskopicky ověřen jako NSCLC (adenokarcinom plicní nížce diferencovaný) s rychlou progresí do diseminace plicní a pleurální. Provedeno 6 sérií chemoterapie CBDCA/Gemzar, pleurální talkáž a bylo dosaženo stabilizace onemocnění s přežitím pacientky nyní 32 měsíců. V protinádorové medikaci trvá léčba perorální vinorelbín v monoterapii a Imatinib mesylát. Druhá pacientka 79 letá s prvním nálezem NHML (B lymfom margin zony na pravé orbitě, léčeným resekce radioterapií, léčba byla ukončena kompletní remísí v 1996. Potom zjištěn karcinom prsu lokálně pokročilý luminal B HER negativní ER 95% PR 2%, rozsahem pT2 pNO MO, který byl léčen ablací prsu a hormonální léčbou 5 let Tamoxifen a 5 let letrozol. Relaps a recidiva lymfomu byla zjištěna v oblasti štítnice, kde dosaženo kompletní remise chemoterapií a následným podáním rituximabu. V průběhu léčby se objevila ložiska na plicích, která biopsií verifikována jako NSCLC, lokálně inoperabilní, metastatický. Zahájena léčba kombinací CBDCA/Vinorelbín a po 4 sériích, který je nyní 16 měsíců na léčbě stabilizován.

Výsledky: Pacientka č. 1

Pacientka č 1	stadium	léčba	start	efekt
CML	Hematol. remise od 2003	INF Imatinib mesylát	1997 - 2003 2003 –d opusud	SD CCR a MMR
Karcinom prsu	IIB	Anastrozol Chemoterapie ACT Operace RT Letrozol, Herceptin	7/2010-10/2010 10/2010-1/2011 2/2011 3/2011-4/2011 8/2011- doposud 8/2010-8/2011	PD PR CR
Maligní melanom	IB	resekce	6/2011	CR
NSCLC	T4N2M1 IV	CBDCA/NVB Talkáž NVB	11/2012-1/2013 1/2013 2/2013-doposud	SD

Pacientka č 2

Pacientka č 2	stadium	léčba	start	efekt
NHML B lymfom margin zony pravé orbity	I	Operace a RT	1990	CR
Karcinom prsu	IIB	Operace, RT, ACT HT-anastrozol	2000-2001 2001-2010	CR
Recidiva NHML v obl. štítnice	IIB	Rituximab	2009-2010	CR
NSCLC	IV	CBDCA+NVB NVB	8/2010-7/2011 8/2011-doposud	SD SD

Závěr:

Na případu obou pacientek lze doložit, že plná protinádorová léčba včetně biologické je u těchto pacientek plně indikována a i v těchto případech lze docílit dlouhodobého přežití. Také je to argument k histologické verifikaci nově vzniklých ložisek, zvláště jsou - li atypického chování, neboť místo metastáz j může být zdrojem progresu nádorového onemocnění neléčená duplicita.

Literatura:

1. GERYK, Edvard, Marie BENDOŮVÁ, Petr KUBÍČEK, Radim ŠTAMPACH, Jakub ODEHNAL, Petr KOŠKA, Jiří HOLUB a Milan KONEČNÝ. Vícečetné zhoubné novotvary: Ukazatel zdraví a nákladů péče v onkologii. Zdravotnictví v České republice, Praha: Asoc. pro rozv. soc. lék. a řízení péče, 2008, roč. 2008, č. 2, s. 50-55. ISSN 1213-6050
2. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X et al. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 3rd ed. Lyon: WHO and IARC Press 2003: 13–60.
3. Svoboda M, Grell P, Fabian P et al. Molekulární taxonomie a prediktivní systémy karcinomu prsu definované na základě profilů genové exprese. Klin Onkol 2006; 19 (Supp 2): 373–381.

NEOADJUVANTNÍ LÉČBA KARCINOMU PRSU - RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA JEDNOHO CENTRA

**Brančíková D.¹, Protivánková M.¹, Jandáková E.², Dvořák K.⁴, Minář L.³,
Ostřížková L.¹, Bednařík O.¹, Szturz P.¹**

¹*Interní hematologická klinika FN Brno*

²*Ústav patologie FN Brno*

³*Gynekologicko porodnická klinika FN Brno*

⁴*Radiodiagnostická klinika FN Brno*

Úvod:

Neoadjuvantní systémová léčba je metodou volby lokálně pokročilých karcinomů prsu. Nejúčinnějšími léky v této indikaci jsou antracykliny a taxany v různých režimech. Jejich problémem je ale orgánová toxicita u kurativní léčby. Neuropatie u taxanů a kardiotoxicita antracyklinů souvisejí s podanou dávkou a jejich ovlivnění je obtížné.

Soubor:

Na našem pracovišti jsme se pokusili u skupiny pacientek postmenopauzálních užít režim sekvenční AT 3 série T 3 série a CMF 3 série i u pacientek bez pozitivitu HER 2 neu. Hodnotili jsme 28 postmenopauzálních pacientek s lokálně pokročilými tumory prsu hodnocených za období duben 2009 - duben 2012. Skupinu 11 pacientek u tumorů HER + jsme léčili režimem dle NOAH (3x AT potom 3xTaxol a potom 3x CMF spolu s Herceptinem). Skupinu 7 triplet negativních pacientek a 10 pacientek luminal B jsme léčili neoadjuvantně stejným režimem bez herceptinu.

Tabulka 1: Charakteristika souboru

	T2N1 (%)	T3N1 (%)	N (%)	T4 N0-1 (%)	Celkem (%)	věk	CHOPN	Imuno suprese	DM II
Luminal B	4 (14)	5 (17,8)		1 (1%)	10 (36)	59 (26 - 71)	1 (3,6)	1 (3,6)	1 (3,6)
HER +	5 (17,8)	3 (2,67)		3 (2,67)	11 (39,5)	62 (38 - 75)	3 (10,7)	1 (3,6)	0
TNBC	3 (10,7)	2 (7)		2 (7)	7 (26)	58 (42 - 81)	1 (3,6)	2 (7)	3 (10,7)
celkem	12 (39)	10 (36)		6 (21,4)	28 (100)	64 (26 - 81)	5 (17,8)	4 (14)	4 (14)

Výsledky:

U 24 pacientek byla léčba ukončena v plném rozsahu, u 2 pacientek byla předčasně indikována operace pro lokální progresi, u 2 pro nekrózu ložiska s vznikem abscesu a alarmující klinickou symptomatologií. Patologické kompletní remise jsme docílili u 5 (20,8 %), pacientek, významný downstaging byl dosažen u 19 pacientek. Bez efektu byla léčba u 4 pacientek. U 7 pacientek byl proveden konzervativní výkon na axile s příznivým patologickým nálezem. Neurotoxická byla nejvíce do stupně 2, kardiotoxicitu jsme nezaznamenali.

Tabulka 2: Toxicita léčby

	Neutropenie G 3/4	Neuropatie G2-3	RF N(%)	Hospitalizace	EFLK	Hojení per.sec.
Luminal B	5 (50)	2 (20)	5 (50)	0	65	2 (20)
HER +	4 (36,3)	3 (27,2)	4 (36,3)	0	67	0
TNBC	3 (42)	2 (28)	3 (42)	0	68	2 (28)

Diskuze:

Analýzovaný soubor je poměrně malý v jednotlivých skupinách, ale naznačuje jednak stejný efekt neoadjuvantní léčby u hormonálně závislých tumorů i triplet negativních, stejně jako u HER 2 pozitivních léčených herceptinem. Nižší dávka antracyklinů a vyšší dávka taxanů spolu s doplněním CMF se jeví jako vhodná kombinace. V retrospektivní analýze více než 1700 pacientek léčených pomocí různých neoadjuvantních režimů byl výskyt patologické kompletní odpovědi 24 % u pacientek s ER-negativními nádory a 8 % u pacientek s ER-pozitivními nádory ($p < 0,001$), bez ohledu na léčebný režim.⁵ Více rozsáhlých prospektivních neoadjuvantních klinických studií také prokázalo, že výskyt patologické kompletní odpovědi byl významně vyšší u pacientek s negativními nádorovými hormonálními receptory. Vyšší počet odpovědí v našem souboru u hormonálně závislé skupiny lze možná vidět v delší době podávání i neoadjuvantní léčby.

Tabulka 3: Výsledky

	Efekt klinický	Parc mastectomie	SLND	Patol.nález pCR
Luminal B	5(50)	5(50)	4	2(20)
HER +	7(63)	7(63)	6(54,5)	2
TNBC	4(40)	4(40)	2(20)	1(10)

Závěr:

Sekvenční kombinace AT-T - CMF se v neoadjuvantním podání dobře osvědčila i u tumorů triplet negativních a luminal B. Efekt neoadjuvantně podávaného režimu se jeví příznivý a vhodný pro tuto skupinu pacientek. Efekt léčby byl ve všech skupinách srovnatelný (i když bychom u hormonindependentních tumorů předpokládali lepší efekt). Toxicita léčby nebyla závažná.

Literatura:

1. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. Br J Cancer. 2004;91:2012-2017.
2. von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, et al. In vivo chemosensitivityadapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. Ann Oncol. 2005;16:56-63
3. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X et al. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 3rd ed. Lyon: WHO and IARC Press 2003: 13–60.
4. Svoboda M, Grell P, Fabian P et al. Molekulární taxonomie a prediktivní systémy karcinomu prsu definované na základě profilů genové exprese. Klin Onkol 2006; 19 (Supp 2): 373–381.

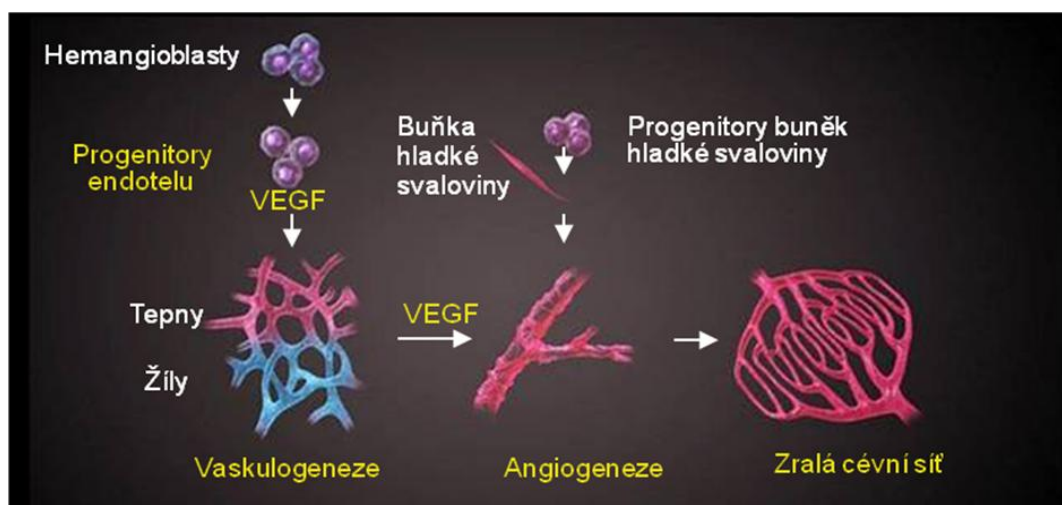
LÉČEBNÉ ZAŘAZENÍ AVASTINU U PACIENTEK S GENERALIZOVANÝM KARCINOMEM PRSU

I.Bustová

Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.

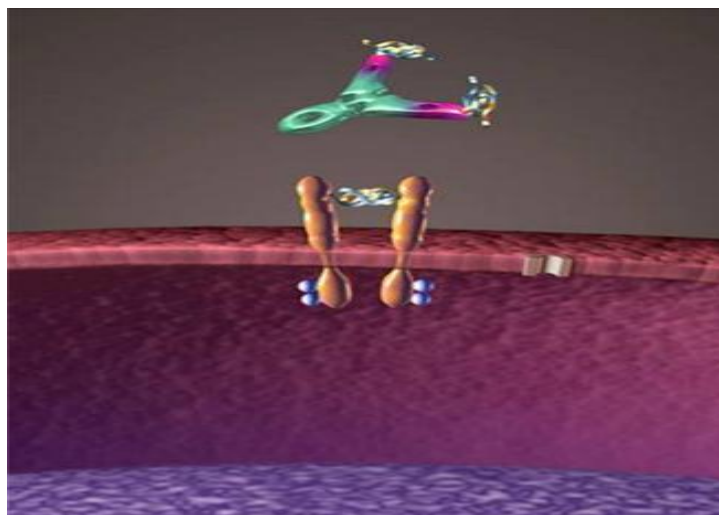
Úvod:

Hlavním mediátorem nádorové angiogeneze je růstový faktor cévního endotelu (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) aktivující tyrozinkinázové receptory na povrchu endotelových buněk. (Obr. 1)



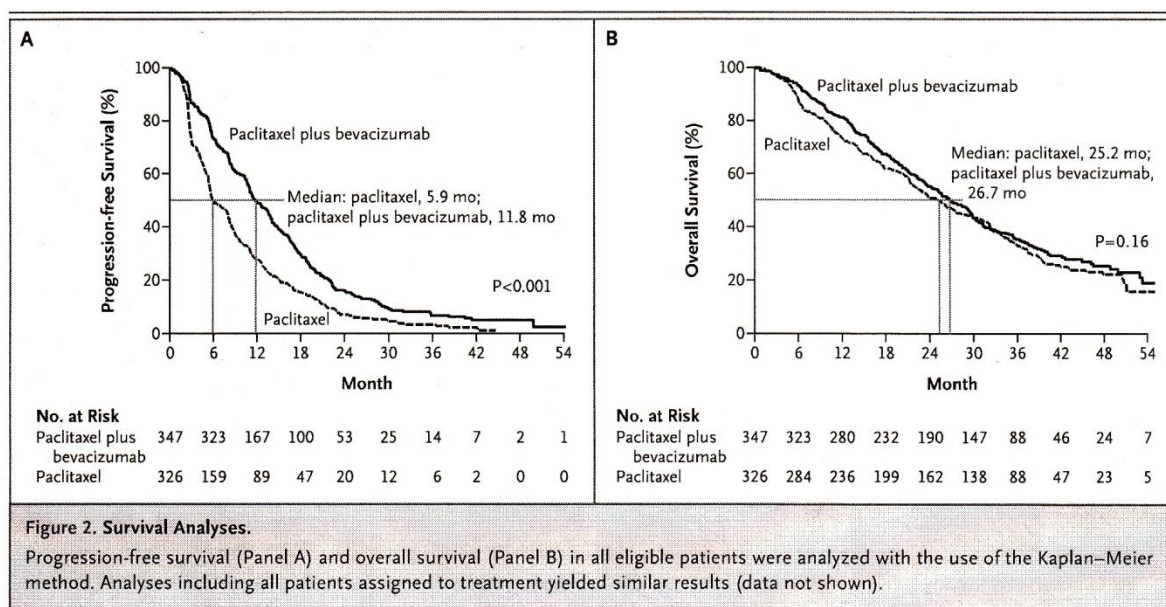
Obr. 1

Avastin (bevacizumab) – rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF-A, brání vazbě VEGF-A na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2 a tedy i aktivaci celé příslušné signální kaskády. V nádorové cévní síti tak dochází k řadě změn, jako je snížení propustnosti cév, snížení mezibuněčného tlaku, ztížení průniku nádorových buněk do cév a i ovlivnění metastazování nádoru. (Obr. 2)



Obr. 2

Avastin je v současné době součástí standardní léčby metastatického kolorektálního karcinomu, nemalobuněčného plicního karcinomu, karcinomu ledvin, karcinomu ovaria a karcinomu prsu. U karcinomu prsu je zařazen do první léčebné linie metastatického karcinomu společně s chemoterapií. Podkladem pro registraci byly výsledky studie E2100 a RIBON1, které dokázaly zlepšení volného intervalu bez nemoci u pacientů léčných kombinací paklitaxel+bevacizumab oproti samotnému paklitaxelu. Výsledek celkového přežití nebyl výrazně zlepšen. (1, 2, 3) (graf1)



Graf 1

Metoda a výsledky:

Na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. jsou nyní léčeny 4 pacientky v 1. linii s metastazujícím karcinomem prsu. Z toho 2 pacientky jsou léčeny více jak 1 rok. Zbylé 2 pacientky zahájily léčbu v září 2013.

Pacientky dostávají následující léčebný režim: weekly paklitaxel 80mg/m^2 + Avastin 10mg/kg á 14 dní

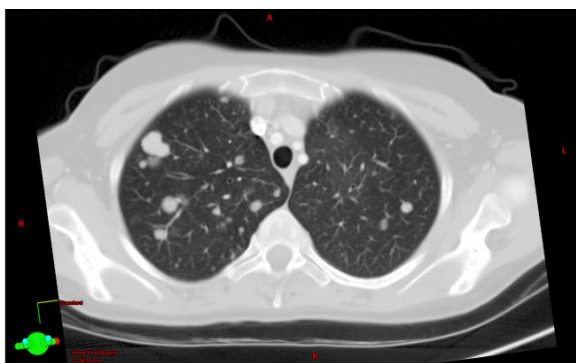
První pacientka

JH r. 1972, dg. 2010 ca mammae l.dx T2 N0 M0, pT2 pN0 pM0, histol.: invazivní duktální karcinom M8500/32, ER 60%, PR70%, Ki67 5%, HER2neu 1+, FISH nebyla nalezena amplifikace, prokázaná mutace BRCA2.

Adjuvantní léčba byla ukončena 5/2011.

1. generalizace dle CT 21. 9. 2012 – mnohočetná meta ložiska do obou plicních křídel, největší do 22mm, (Obr. 3)

23. 10. 2012 – zahájena léčba weekly paklitaxel 80mg/m^2 + Avastin 10mg/kg á 14 dní CT (3. 5. 2013) - ložiska svědčící pro neoplazii nenacházíme – CR (obr. 4)



21. 9. 2012 (obr. 3)



3. 5. 2013 (obr. 4)

Závěr 1

Pacientka je v kompletní remisi. Léčba Paklitaxelem byla ukončena 3. 5. 2013. Od 4. 6. 2013 pokračuje léčba monoterapií Avastinem 10mg/kg á 14 dní. Kontrolní vyšetření CT bylo provedeno 12. 7. 2013 – nadále kompletní remise. Další kontrolní vyšetření CT bude provedeno v listopadu 2013.

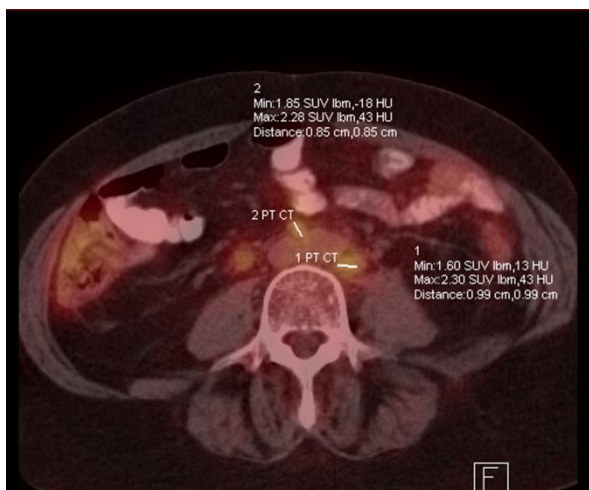
Druhá pacientka

ZR r. 1956, dg. 2002 ca mammae l.dx T1 N1 M0, pT1c pN1 pM0, histol.: infiltrující lobulární ca, ER 50%, PR30%, HER2neu 2+, FISH nebyla nalezena amplifikace, mutace BRCA1,2 nebyla vyšetřena.

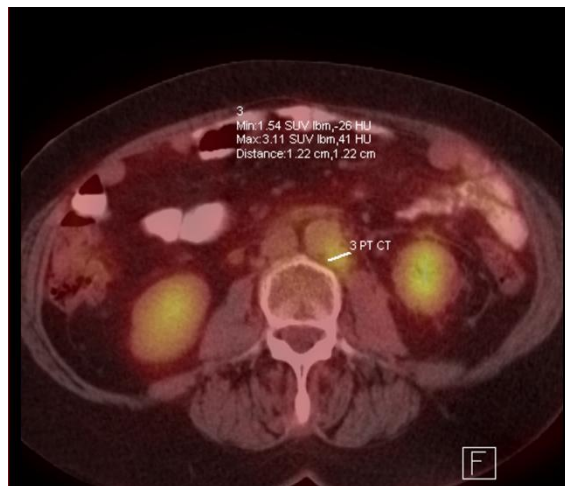
Adjuvantní léčba byla ukončena 6/2010 (v prodloužené hormonální adjuvanci).

1. generalizace PET/CT 8. 8. 2012 – vícečetná ložiska nacházíme ve skeletu, v LU retroperitonea + ascites malé pánve (obr.5,6)

9. 10. 2012 – zahájena léčba weekly paklitaxel 80mg/m^2 + Avastin 10mg/kg á 14 dní



obr. 5



obr. 6



obr. 6



obr. 7

26. 7. 2013 PET/CT - ložiska hypermetabolismus glukózy svědčící pro viabilní neoplasii dnes nenacházíme – CR (obr. 6, 7)

Závěr 2

Pacientka je od 26. 7. 2013 v kompletní remisi (CR). Léčba Paklitaxelem ukončena, pokračuje pouze léčba monoterapií Avastinem 10 mg/kg á 14 dní. Další kontrolní PET/CT bude provedeno v listopadu 2013.

Závěr 3

U obou dlouhodobě léčených patientek jsme dosáhli kompletní remise.

Další dvě patientky zahájily léčbu pro 1. generalizaci v září 2013 (u obou patientek jde o metastatické postižení jater a plic).

Závěr 4

Avastin je účinný u nemocných s karcinomem prsu, má potenciál zmenšit nádor a omezit progresi.

Avastin můžeme kombinovat s chemoterapií.

Avastin je nutno podávat až do progresu, po ukončení anti-VEGF léčby může dojít k obnovení růstu nádorové cévní sítě.

Literatura:

1. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacuzimab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(3): 4966-4972

2. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1252-1260.
3. Souhrn údajů o přípravku Avastin.

ODHALENÍ ONKOLOGICKÉ DIAGNÓZY DÍKY BENIGNÍ LÉZI PRSU - KAZUISTIKA

Černá M.¹, Zedníková I.¹, Hes O.², Svoboda T.³, Hlaváčková M.⁴

¹*Chirurgická klinika FN a LF UK, Plzeň*

²*Šiklův patologicko – anatomický ústav FN a LF UK, Plzeň*

³*Oddělení onkologické a radioterapeutické FN a LF UK, Plzeň*

⁴*Klinika zobrazovacích metod FN a LF UK, Plzeň*

Kazuistika:

Předmětem našeho sdělení je kazuistika 53leté nemocné, která se dostavila k prvnímu lékařskému vyšetření pro 5 let narůstající objemný tumor pravého prsu, přivedla ji 3 měsíce zesilující bolest pravého prsu a zad vyžadující analgetickou léčbu. Z obavy z diagnózy a špatné prognózy se obávala dřívějšího lékařského vyšetření.

Při klinickém vyšetření jsme zjistili lokálně pokročilý nádor pravého prsu o průměru 20 cm s nápadnou axilární lymfadenopatií, navíc klinicky velmi suspektní nález svědčící pro maligní proces v druhostranném levém prsu, který nebyl nemocnou při dominujícím nálezu na pravé straně zaregistrován. Zobrazovací metody podpořily klinické podezření i na druhostranné nádorové onemocnění, nicméně biptická vyšetření z obou prsů byla se závěrem benigních lézí.



Multidisciplinárně ve spolupráci s radiodiagnostikou a onkology jsme přistoupili k primární chirurgické léčbě, na straně obrovského nádoru k mastektomii s exenterací axily, na straně levé k otevřené biopsii s peroperačním histologickým zpracováním, která nám opět jednoznačně nedokázala potvrdit maligní lézi. Na základě empirie a makroskopického vzhledu tuhé a infiltrované mléčné žlázy v resekčním místě po diagnostické excizi, která se jevila jako velmi suspektní z nádorové infiltrace, jsme

přistoupili rovněž k mastektomii. V levé axile při negativním klinickém i sonografickém vyšetření a nepotvrzeném nálezu malignity jsme v jedné době neoperovali. Výsledek definitivní histologie zněl, že obrovský tumor pravého prsu je high - grade fyloidní tumor s nekrózami, axilární uzliny byly pouze reaktivně zvětšené, bez metastatického postižení. Nález v levém prsu potvrdil naše klinické podezření, jednalo se o disperzní disociované rostoucí lobulární karcinom zaujímající celé žlaznaté těleso s velmi těsným resekčním

okrajem, s pozitivní, resp. negativní expresí estrogenových, resp. progesteronových receptorů a nízkou mitotickou aktivitou. Rány se zhojily bez komplikací a nemocná byla předána do péče onkologa.

Chirurgické řešení pravostranného nálezu bylo z onkologického pohledu dostatečně radikální, nález vlevo při příznivých prognostických ukazatelích již nevyžadoval reoperaci v levé axile a nemocná je vzhledem k pokročilosti nálezu adjuvantně zajištěna CHT v režimu FEC, bude následovat ozáření levé poloviny hrudníku včetně spádové lymfatické oblasti a hormonální léčba. Všechna stagingová vyšetření jsou stran metastatického postižení vzdálených orgánů negativní.

Závěr:

V prezentované kazuistice jsme chtěli ukázat, že v současné době zaměřené zejména na diagnostiku časných stádií všech nádorových onemocnění (v případě prsů na záchyt minimálních, nepalpovatelných nádorů) se můžeme setkat i s pokročilými nádory nejen u seniorek. Již při prvním kontaktu a samotném klinickém vyšetření je nezbytné věnovat pozornost a provést komplexní vyšetření obou prsů a axil, přestože jednostranný nález je jednoznačný a představuje jediné dominující potíže nemocné.

U naší pacientky symptomatologie z relativně benigního nálezu vedla k diagnóze lokálně pokročilého maligního onemocnění, které je z hlediska dlouhodobé prognózy pro nemocnou limitující, přestože bylo chirurgicky radikálně řešitelné. V současnosti probíhající onkologická léčba směřuje k prodloužení bezpříznakového i celkového přežití nemocné.

AVASTIN V 1. LINII LÉČBY METASTATICKÉHO KARCINOMU PRSU – NAŠE ZKUŠENOSTI.

Čmejlová V., Šustrová D., Kubáčková K., Prausová J.

Onkologická klinika FN v Motole, Praha

Úvod:

Metastatický karcinom prsu je nevléčitelné onemocnění a cílem léčby je prodloužení života pacientky při zachování či zlepšení jeho kvality. Bevacizumab je monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endotelovému faktoru (VEGF), která působí významnou inhibici angiogeneze. Pacientky s „triple negativním“ metastatickým karcinomem prsu vykazují zvýšenou hladinu VEGF (vascular endothelial growth factor), což je spojeno se snížením DFS (disease free survival) a PFS (progression free survival). „Triple-negativní“ karcinom představuje agresivní formu karcinomu prsu, která se může vyskytovat u pacientek v každém věku, častěji však tomu bývá u mladších pacientek a nosiček BRCA1 mutace. Bevacizumab v kombinaci s paclitaxelem statisticky významně prodlužuje PFS - 11,8 měsíce oproti 5,9 měsíců u paklitaxelu samotného. Na základě studií fáze III (AVADO, E2100, RIBBON-1) které prokázaly přínos bevacizumabu v 1. linii MBC je tento preparát od roku 2011 registrován v České republice. Přidání bevacizumabu nezvyšuje toxicitu chemoterapeutických režimů. Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky bevacizumabu jsou arteriální a žilní tromboembolismus, proteinurie, gastrointestinální krvácení, píštěle a perforace.

Cílem našeho sdělení je prezentace souboru pacientek léčených na našem pracovišti v letech 2012 až 2013 kombinací bevacizumab + paklitaxel v první linii MBC. Byla hodnocena účinnost terapie, profil a intenzita vedlejších účinků včetně kvality života.

Charakteristika souboru:

8 pacientek s metastatickým „triple negativním“ invazivním duktálním karcinomem prsu ve věku 34 - 68 let, medián věku 46 let, které absolvovaly adjuvantní onkologickou léčbu a zrelabovaly do vzdálených orgánů. Pouze jedna pacientka byla primárně generalizovaná, ale pro interní komorbiditu nevhodná k léčbě antracykliny. 2 pacientky absolvovaly rebiopsii k potvrzení histologie. Ostatní pacientky rebiopťovány nebyly pro méně než 6ti měsíční odstup od ukončení adjuvantní léčby. Všechny pacientky byly v dobrém stavu ECOG 0-1. Lokalizace metastáz: játra 4x, skelet 2x, lymfatické uzliny 3x, plíce 3x, kontralaterální prs 1x, CNS 1x, sítnice 1x, peritoneální dutina 1x, ovaria 1x.

Metodika:

Paklitaxel + bevacizumab ve 4týdenním režimu – paklitaxel 90mg/m² D 1,8,15 a bevacizumab 10mg/kg D 1 a 15 s premedikací setrony, kortikoidy a antihistaminiky.

Výsledky:

Pacientky k 1. září 2013 absolvovaly celkem 67 cyklů chemoterapie, medián je 5 cyklů. Nejvyšší počet podaných cyklů bylo 18, nejmenší počet 3 cykly. Redukce dávkování o 25 % bylo provedeno pouze u jedné pacientky pro neutropenii G3 po prvním cyklu chemoterapie. Nejdelší doba trvání léčby do progresu onemocnění byla 18 měsíců, nejkratší 3 měsíce, medián 4 měsíce. Hematotoxicita G3 byla zaznamenána pouze v jednom případě, anemie, proteinurie a neuropathie byly G2. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem bylo krvácení ze zažívacího traktu u nejdéle léčené pacientky (po 18ti cyklech) a bylo důvodem k ukončení terapie. V současnosti 4 nemocné léčbu ukončily pro progresi onemocnění a z toho 2 již zemřely, 4 nemocné v léčbě pokračují bez redukce v dávkování. Tolerance terapie byla všemi pacientkami dosud hodnocena kladně, kvalita života byla zachována.

Závěr:

Kombinace paklitaxel s bevacizumabem v první linii metastatického HER2 negativního karcinomu prsu je účinná, bezpečná a velmi dobře tolerovaná pacientkami s metastatickým „triple negativním“ karcinomem prsu.

Literatura:

1. Robert, Nicholas J.; Dieras, Veronique; Glaspy, John; et al.: RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(10): 1252-1260.
2. Miles, David W.; Chan, Arlene; Dirix, Luc Y.; et al.: Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium Location: San Antonio, TX DEC 09-13, 2009, *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(20): 3239-3247.
3. Miller, Kathy; Wang, Molin; Gralow, Julie; et al.: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 007;357(26): 2666-2676 .
4. Petráková, Katarína: Avastin in the treatment of breast cancer. [Article in Czech]. *Klinická Onkologie*. 2011;24(2):101-5.

KDY POUŽÍT BOLUS PŘI OZAŘOVÁNÍ PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU?

Dolečková M., Chourová A., Kutová J., Berkovský P., Kučera P., Kostohryzová Š., Králová D.

Onkologické odd. Nemocnice České Budějovice, a.s.

Úvod:

V současné době má většina pacientek provedenou totální mastektomii jen pro lokálně pokročilý nádor prsu. Minimální počet pacientek má provedenou ablaci u časného karcinomu prsu a to buď z důvodů malého prsu (poměr prsu a tumoru) anebo u starších pacientek, které nechtějí být po operaci ozařovány na oblast operovaného prsu.

Radioterapie po mastektomii snižuje lokoregionální recidivy a zvyšuje přežití pacientek s lokálně či lokoregionálně pokročilým karcinodem prsu bez ohledu na velikost tumoru, počet pozitivních uzlin nebo histopatologický grade. Frekvence lokoregionálních recidiv se zvyšuje s velikostí tumoru, počtu pozitivních uzlin a stupně anaplázie bez zřetele na léčbu (Overgaard M et al 1997, 1999)^{1,2}. U pacientek s vysokým rizikem lokoregionální recidivy se ozařuje hrudní stěna a spádové lymfatické uzliny.

Na ozařovanou hrudní stěnu je často umístěn bolus (tkáňově ekvivalentní materiál) se záměrem zvýšit dávku na kůži, podkoží a kožní lymfatické tkáně tj. redukovat skin-sparing efekt megavoltážní fotonové či elektronové terapie (Nielsen, H. et al ,2005)³

Metoda:

1) Soubor pacientek a jejich charakteristika

Na onkologickém odd. Nemocnice České Budějovice, a.s. bylo od června 2006 do června 2010 ozařováno 46 pacientek lokoregionálně po totální mastektomii s disekcí axily pro karcinom prsu III. a IV. stadia. Díky mammárnímu screeningu se snižují počty pacientek s pokročilým karcinodem prsu a tak ubývá pacientek s ablací prsu. Průměrný věk i medián byly 57 let (minim. 38 a max. 85 let).

Podle rozsahu onemocnění, stavu pacientky a jiných rizikových faktorů byla použita v léčbě chemoterapie- nejčastěji neoadjuvantní (u 45 ze 46: FAC ± TAXOL, FEC, AC ± TAXOL) a hormonální léčba (u 40 ze 46: TAMOXIFEN, AROMAZIN, FEMARA).

Všechny pacientky byly ozařeny lokoregionálně – vždy byly použity fotony (většinou en. 6 MV, při větších rozměrech pacientky 6+18 MV- field in field) při technice 1 předního pole na oblast III. etáže axily a nadklíčku a ze 2 tangenciálních polí na oblast hrudní stěny s či bez axily I. a II. etáže (podle radikality disekce axilárních uzlin, počtu pozitivních uzlin a prorůstání metastázy mimo pouzdro uzliny). Při klasické frakcionaci byla aplikovaná dávka 45 Gy na axilu a 50 Gy na hrudní stěnu. Při ozařování hrudní stěny byl vždy použit bolus (materiál Ceradent, tloušťka 1,4 mm) na celou plochu do 30 Gy, dále jen na jizvu a okolí. Tím, že jsme přestali aplikovat bolus na hrudní stěnu po celou dobu radioterapie, jsme snížili časnou reakci na kůži, mokřavá dermatitida se objevuje již jen ojediněle.

2) Dozimetrické vyhodnocení dávky na povrchu hrudní stěny bez bolusu a pod bolusem

K dozimetrickému vyhodnocení dávky na povrchu hrudní stěny bez bolusu a pod bolusem bylo použito měření TLD (termoluminiscenční dozimetrie) u 7 pacientek ozařovaných v posledních měsících. Bod měření *střed* byl umístěn v kranio-kaudálním směru ve středu tangenciálních polí a v LL směru v rovině izocentra. Další 4 body měření byly vždy 5cm od daného středu (kraniálně, kaudálně, laterálně a mediálně). U každé pacientky bylo provedeno měření s bolusem a bez bolusu.

Tab. 1: Výsledky měření pro jednotlivé pacientky v daných bodech **s bolusem** v Gy

	1	2	3	4	5	6	7
střed	2,57	3,74	1,96	2,12	2,15	2,49	2,48
5 cm kraniálně	2,39	3,42	1,87	1,91	2,22	2,51	2,21
5 cm kaudálně	2,58	3,60	2,09	1,91	2,24	2,34	2,34
5 cm mediálně	2,08	2,97	2,05	1,67	1,88	2,12	2,00
5 cm laterálně	2,54	3,25	1,84	2,23	2,28	2,22	1,81
průměr	2,43	3,40	1,96	1,97	2,16	2,34	2,17

Tab. 2: Výsledky měření pro jednotlivé pacientky v daných bodech **bez bolusu** v Gy

	1	2	3	4	5	6	7
střed	2,08	2,74	1,38	1,76	1,86	1,98	1,92
5 cm kraniálně	1,84	2,61	1,30	1,63	2,05	1,97	1,99
5 cm kaudálně	2,22	2,53	1,29	1,61	1,90	1,87	1,95
5 cm mediálně	1,76	2,15	1,51	0,94	1,57	1,68	1,73
5 cm laterálně	2,12	2,60	1,46	1,90	2,04	1,52	1,42
průměr	2,01	2,53	1,39	1,57	1,88	1,80	1,80

Tab. 3: Rozdíl v naměřených hodnotách s bolusem a bez bolusu v Gy

	1	2	3	4	5	6	7
střed	0,49	1,00	0,58	0,36	0,29	0,51	0,56
5 cm kraniálně	0,55	0,80	0,57	0,28	0,17	0,55	0,22
5 cm kaudálně	0,36	1,07	0,81	0,30	0,34	0,47	0,39
5 cm mediálně	0,31	0,81	0,54	0,73	0,32	0,44	0,28
5 cm laterálně	0,42	0,65	0,38	0,32	0,24	0,70	0,39
průměr	0,43	0,87	0,58	0,40	0,27	0,53	0,37

Tab. 4: Rozdíl v naměřených hodnotách s bolusem a bez bolusu v %

	1	2	3	4	5	6	7
střed	24,3%	33,4%	28,8%	18,2%	14,5%	25,7%	28,0%
5 cm kraniálně	27,5%	26,7%	28,7%	13,8%	8,5%	27,3%	11,2%
5 cm kaudálně	17,8%	35,6%	40,3%	15,2%	17,1%	23,4%	19,6%
5 cm mediálně	15,7%	27,1%	27,1%	36,3%	15,8%	22,0%	13,9%
5 cm laterálně	21,2%	21,7%	19,0%	16,2%	11,8%	34,9%	19,6%
průměr	21,3%	28,9%	28,8%	20,0%	13,6%	26,7%	18,4%

Pozn.: U pacientky č. 2 byla d.l.d. 3Gy.

V letech 2008 - 2009 bylo v rámci bakalářské práce provedeno na našem oddělení obdobné měření na fantomu (Alderson Rando Phantom) a pěti pacientkách ve stejně definovaných bodech měření.

Tab. 5: Výsledky měření TLD na fantomu s bolusem a bez bolusu (Galeková D., 2009)⁴

	fantom s bolusem		fantom bez bolusu		odchylka mezi TL dozimetry [%]
TLD bod	průměrná dávka [Gy]	průměrná dávka [%]	průměrná dávka [Gy]	průměrná dávka [%]	
1	1,92	96	1,56	78	18
2	1,77	88,5	1,39	69,5	19
3	1,89	94,5	1,46	73	21,5
4	1,89	94,5	1,47	73,5	21
5	1,96	98	1,6	82	16

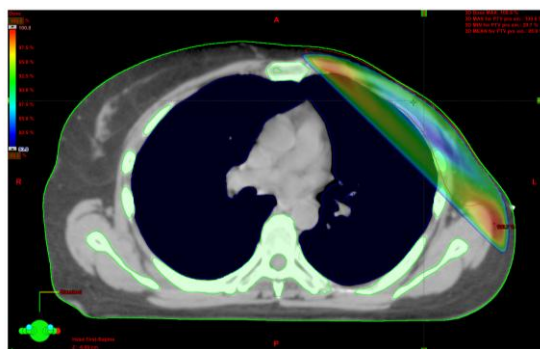
Tab. 6 Výsledky měření TLD u pacientek s bolusem a bez bolusu (Galeková D., 2009)⁴

	pacientka s bolusem		pacientka bez bolusu		odchylka mezi TL dozimetry [%]
TLD bod	průměrná dávka [Gy]	průměrná dávka [%]	průměrná dávka [Gy]	průměrná dávka [%]	
1	1,93	96,5	1,57	78,5	18
2	2,23	111,3	1,85	92,5	29
3	2,13	106,5	1,7	85	21,5
4	2,32	116	1,9	95	21
5	2,11	105,5	1,78	89	16

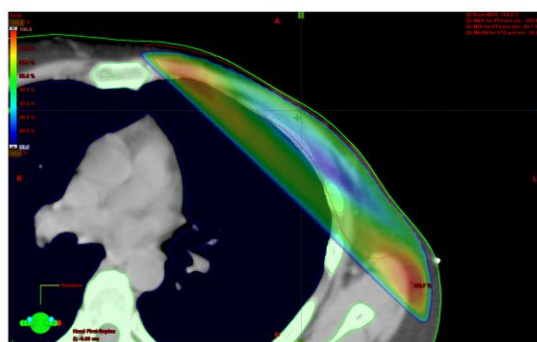
3) *Distribuce dávky v oblasti hrudní stěny s bolusem a bez bolusu (TPS Eclipse).*

K plánování ozáření s CT skeny používáme simulaci bolusu na hrudní stěně. Tloušťka bolusu ovlivní dávku na povrchu hrudní stěny.

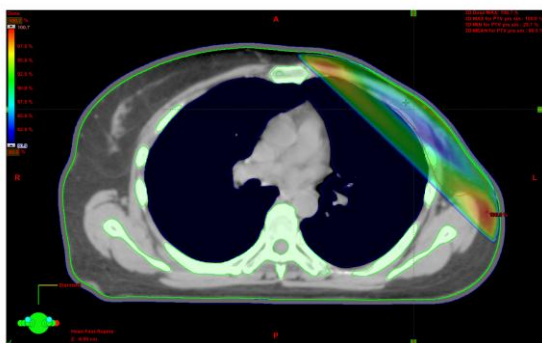
Obr. 1: Distribuce izodoz na hrudní stěně po ablaci pro karcinom prsu



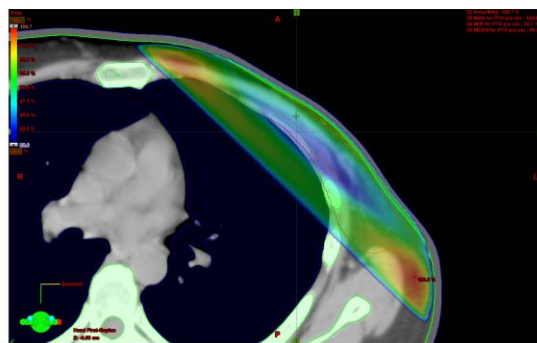
a) bez bolusu



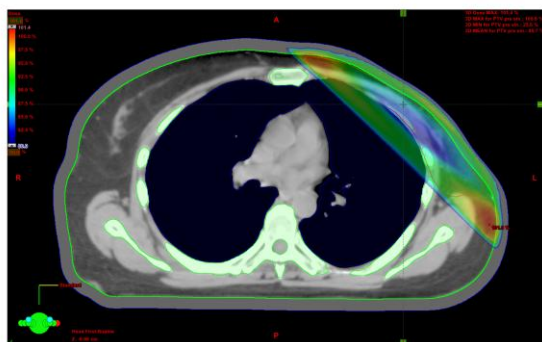
b) bez bolusu – zoom



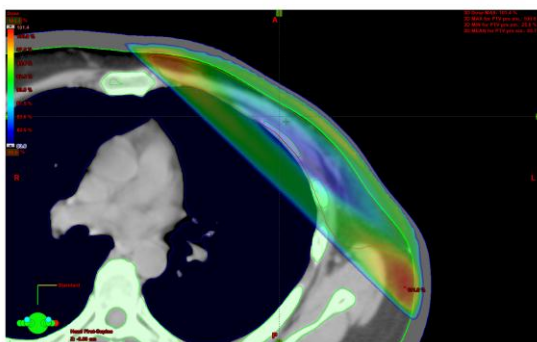
c) s bolusem 0,5 cm



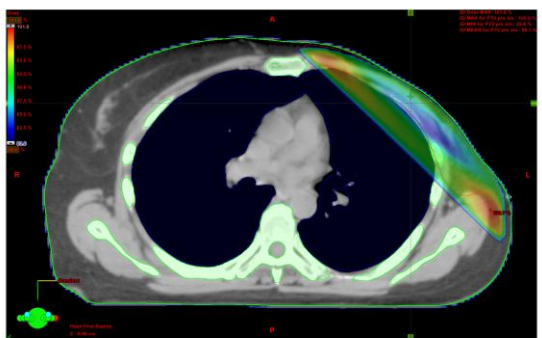
d) s bolusem 0,5 cm - zoom



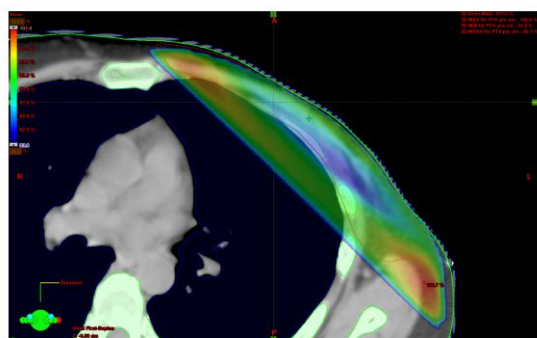
e) s bolusem 1,0 cm



f) s bolusem 1,0 cm - zoom



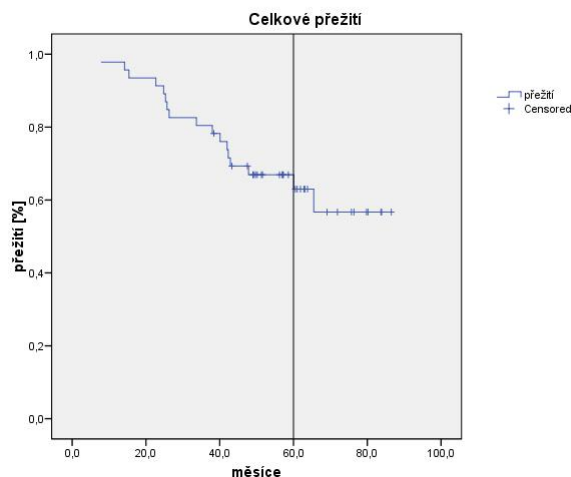
g) bolus 1 vrstva – 1,4 mm



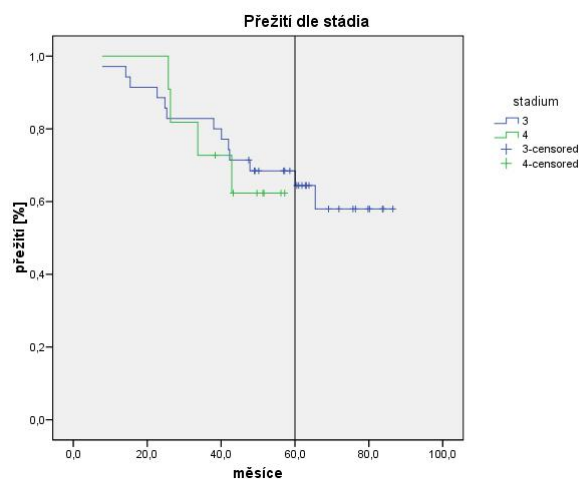
h) bolus 1 vrstva 1,4 mm - zoom

Výsledky:

1) Ve sledovaném souboru 46 pacientek s totální mastektomií, s chemoterapií a hormonální léčbou pokročilého karcinomu prsu a s lokoregionálním ozářením, s bolusem na hrudní stěně se objevila lokální recidiva ve 4,3% (n=2). Ve 26 % byla zjištěna generalizace onemocnění (n=12) bez lokoregionální recidivy. Místa generalizace podle četnosti postižení: játra 5x, kosti 2x, mediastinum 2x, pleura 1x, mozek 1x, kostní dřeň 1x, plíce 1x, neuvedno 3x. Přežití celého souboru v 5 letech (n=46): 66 %, u st. III (n=35): 68 %, st.IV (n=11): 63 %) Statistické vyhodnocení bylo provedeno podle Kaplana – Meiera.



Graf č. 1: Celkové přežití v 5 letech: 66 % (n=46)



Graf č. 2: 5leté přežití st. III 68 % (n=35), st. IV 63 % (n=11)

2) Z našich měření dávky na hrudní stěně pod bolusem a bez bolusu jednoznačně vyplývá, že použití bolusu nám zvýší dávku na povrchu hrudní stěny, ale navýšení dávky není jednotné nejen mezi jednotlivými pacientkami, ale i u každé pacientky se v měřených bodech liší. Jistě bude záviset na tvaru a nerovnostech hrudní stěny spolu s úhly tangenciálních polí. Průměrná celková dávka na kůži hrudní stěny bez bolusu je 43,5 Gy, s bolusem použitým do ložiskové dávky 30 Gy a dále bez bolusu 49,9 Gy a na kůži jizvy s bolusem do 50 Gy pak 54,3 Gy.

Diskuse:

Na našem pracovišti používáme bolus při ozařování hrudní stěny tangenciálními poli. Od aplikace bolusu po celou dobu ozařování jsme ustoupili pro významné časné reakce (intenzivní erytém s následnou mokvavou dermatitidou). Bolus je na hrudní stěně jen do 30 Gy, do 50 Gy je pouze na jizvě a okolí. Poiradiační reakce II. stupně se vyskytují již zřídka. Tomu odpovídají naměřené a vypočtené dávky na kůži: bez bolusu 25 frakcí 43,5 Gy, s bolusem jen 15 frakcí a dále bez bolusu 49,9 Gy, s bolusem 25 frakcí 54,3Gy.

Adekvátní kožní dávka na hrudní stěně by měla být více než 75 % předepsané dávky v PTV, u tomoterapie se této dávky dosáhne dokonce i bez bolusu. (Javedan K. et al. 2009)⁵.

Měření kožní dávky na hrudní stěně po mastektomii potvrzují, že kožní dávka je redukována asi o 25 %, když není přítomen bolus (Tieu, M., T. et al, 2011)⁶. Tato skupina vyhodnocuje celkem 7,5 % (n= 19) recidiv u skupiny 254 ozářených pacientek s lokoregionálně pokročilým karcinomem prsu. Z této skupiny měly pouze 3 pacientky pouze recidivu na hrudní stěně, lokoregionální recidivu měly další 3 a 16 mělo také vzdálené metastázy. Z toho 9,1 % u pacientek s bolusem přes celou hrudní stěnu, u 4,6 %, když bolus byl aplikován pouze na jizvu a její okolí a u 8,7 % pacientek, u kterých bolus nebyl aplikován. Medián přežití se u všech 3 skupin významněji nelišil: 8,5 %, 8,7 % a 9,3 %.

Jednoznačně odpovědět na otázku „Kdy použít bolus při ozařování pacientek s karcinomem prsu?“ Je obtížné.

Otázek kolem bolusu při ozařování hrudní stěny u karcinomu prsu je stále ještě hodně:

- používat či nepoužívat nebo kdy používat
- používat na celou plochu hrudní stěny (oblast tangenciálních polí) nebo jen na jizvu a okolí
- jakou tloušťku bolusu použít
- používat denně nebo méně často.

American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Canadian Association of Radiation Oncologists a European Society for Therapeutic Radiology and Oncology vyhodnotily používání bolusu po mastektomii u všech lékařů- členů jmenovaných společností: V USA používá bolus 82% lékařů, v Austrálii 65% a v Evropě pouze 31 % (P<0,0001). V nedávno publikované mezinárodní studii (Vu T., T. et al, 2007⁷) bylo dále vyhodnoceno, že 68 % radičních onkologů používá bolus na hrudní stěnu po celou dobu ozařování (z toho 6 % pouze na jizvu a okolí), 6 % nepoužívá bolus vůbec a 26 % pouze ve specifických indikacích: postižení kůže tumorem, inflamatorní karcinom, těsné nebo pozitivní okraje a při LVI (lymfaticko-vaskulární invazi). Každý den je bolus aplikován ve 33 %, v alternativní dny ve 46 %.

U bolusu se v jednotlivých pracech liší nejen tloušťka bolusu (1,4 mm, 5mm, 10 mm), ale i oblast pokrytá bolusem. Např. v DBCG 82 (Danish Breast Cancer Cooperative Group) používaly voskový bolus pouze na jizvu po mastektomii v oblasti tangenciálních polí s lemem 3 cm (Nielsen H. M., 2005)³. Guidelines Americké společnosti klinické onkologie doporučují aplikovat bolus na kůži hrudní stěny po mastektomii u lokálně pokročilých tumorů k dosažení vysoké dávky na kůži a podkoží (Recht, A., et al, 2001⁸). Perez C.⁹ naopak doporučuje bolus u pacientek s lokoregionálně pokročilým karcinomem jen na jizvu a okolí.

Z pohledu radioterapeuta je důležité dodat adekvátní dávku do adekvátního objemu, odpovídající riziku recidivy.

Největší rizikové faktory u karcinomu prsu jsou velikost tumoru, počet metastatických uzlin a stupeň anaplazie tumoru. Vysoké riziko lokální recidivy je u tumorů lokoregionálně pokročilých, zejména kde tumor postihuje kůži, při LVI, pozitivních či těsných operačních okrajích, u inflamatorního karcinomu prsu.

Problém nastává u recidiv karcinomu na hrudní stěně, které vzniknou po ozáření, potom je možné využít již jen chirurgické řešení (pokud je možné) a systémovou léčbu.

U recidiv bez ozáření hrudní stěny chirurgie (pokud je možná) je následována ozářením hrudní stěny s bolusem s ev. další systémovou léčbou.

Kůže a podkoží hrudní stěny po mastektomii je oblast častých recidiv. Použití bolusu na hrudní stěnu je teoreticky výhodné, neboť maximalizuje dávku na kůži a podkoží a tím snižuje riziko lokálních recidiv.

Nevýhodou bolusu je vyšší kožní toxicita časná, ale i pozdní.

Závěr:

- 1) Z našich měření jednoznačně vyplývá, že použití bolusu nám zvýší dávku na povrchu hrudní stěny, ale navýšení dávky není jednotné, jistě bude záviset na tvaru a nerovnostech hrudní stěny spolu s úhly tangenciálních polí.
- 2) Výskyt lokálních recidiv 4,3% je ve shodě s literárními údaji.
- 3) Z literárních údajů je vidět, že názory na aplikaci bolusu na hrudní stěnu se různí a zatím výsledky hodnocení nepotvrzují jednoznačně snížení recidiv na hrudní stěně a zlepšení přežití. Většina autorů se dožaduje dalšího vyhodnocení.

Literatura:

1. Overgaard, M., Hansen, P.S., Overgaard, J. et al: The New England Journal of Medicine, 337, 1997, pp 949-955
2. Overgaard, M., Jensen, M.B., Overgaard, J. et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. The Lancet, 353, 1999, pp 1641-1648.
3. Nielsen, H., M., Overgaard, J., Grau, C., Christensen, J., J., Overgaard, M.: Audit of the radiotherapy in the DBCG 82 betc trials – A validation study of the 1538 patients randomised to mastectomy radiotherapy. Radiotherapy and Oncology 2005, 76: pp 285-292
4. Galeková D.: Hodnocení dávek záření na kůži u pacientek po ablaci prsu pro karcinom, termoluminiscenčními dozimetry a v plánovací konzoli pod bolusem a bez bolusu, bakalářská práce, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta 2009
5. Javedan ,K., Zhang, G., Mueller, R., Harris, E., Berk, L., Foerster, K.: Skin dose study of chest wall treatment with tomotherapy. Jpn J. Radiol. 2009, 27: pp 355-362
6. Tieu, M., T., Graham, P., Bioeth, C., Brown, L., Chin, Y., S.: The effect of adjuvant postmastectomy radiotherapy bolus technique on local recurrence. Int. J. Radiation Oncology Biol., Phys. Vol. 81, No3, pp e165-e171, 2011
7. Vu, T.T.T., Pignol, J., P., Rakovitch, E., Spayne J., Paszat, L.: Variability in Radiation Oncologists' Opinion on the Indication of a Bolus in Post-mastectomy Radiotherapy: an International Survey. Clinical Oncology, 2007, 19, pp 115-119
8. Recht, A., Edge, S., B., Solin, L., J., et al: Postmastectomy Radiotherapy: Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal. Of Clinical. Oncology, Vol. 19, No 5, 2001, pp 1539-1569
9. Chao, C., K., S., Perez C.A., Brady L., W.: Radioatin Oncology Management Decission, 1999, pp 375

SPOLUPRÁCE RADIOLAGICKÉHO ASISTENTA A LÉKAŘE PŘI PLÁNOVÁNÍ LÉČBY A V PRŮBĚHU RADIOTERAPIE U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU

**Koukalová B., Kovalovská E., Neumanová R., Čiberová J., Holoubek J.,
Křižan K., Coufalová J., Bětíková L.**

Oddělení radiační a klinické onkologie Nemocnice Znojmo, p.o.

Na našem pracovišti klinické a radiační onkologie ve Znojmě provádíme ozáření pacientek s karcinodem prsu na lineárním urychlovači Elekta Precise a k simulaci používáme přístroj Simulix Evolution. Nejčastěji používáme brzdné záření o nízkých energiích – 6 MV, u větších objemů upřednostňujeme energie 15 MV. Pro ozařování boostů na oblast tumoru či lůžka tumoru je voleno buď elektronové pole nebo zmenšené fotonové pole dle hloubky uložení tumoru či lůžka tumoru. Lineární urychlovač je vybaven vícelamelovým kolimátorem – MLC a verifikačním zařízením, pro tvorbu portálových snímků. Pacientky s karcinodem prsu ozařujeme ve všech terapeutických indikacích, nejčastěji však adjuvantně tj. po operaci prsu. Další možností je ozáření radikální, u lokálně pokročilých a z nějakého důvodu inoperabilních nádorů prsu nebo se záměrem paliativním.

Při první návštěvě přichází pacientka na naše oddělení do ordinace lékaře, kde ji lékař vysvětlí, jak bude ozařování probíhat, jak dlouho potrvá jednotlivé ozáření i celý ozařovací proces a dále je seznámena s možnými nežádoucími účinky léčby zářením. Součástí informace jsou i doporučení, kterými může žena riziko vzniku akutních nežádoucích účinků omezit na minimum. Lékař následně nechá pacientce dostatečný prostor na dotazy, podepíše s pacientkou informované souhlasy a stanoví datum další návštěvy, kdy pacientka přijde k plánování radioterapie.

Vlídňným zacházením a dobrou informovaností se snažíme u pacientek odbourat stres, který jinak negativně působí na její další komunikaci s personálem i její vnímání léčby zářením. Celková pacientčina pohoda, důvěra a klid – na základě naší zkušenosti – výrazně ovlivňují reprodukovatelnost ozařovací polohy.

Při druhé návštěvě pacientka přichází na simulátor, kde ji přivítá radiologický asistent, vysvětlí jí průběh simulace a předá informační knížku s radami pro nemocné léčené zářením. Poté se žena znovu setká s lékařem, který zodpoví případné nejasnosti.



Radiologický asistent uloží pacientku do fixačních pomůcek určených pro ozařování karcinomu prsa. Zafixuje polohu, která musí být pacientce příjemná a dobře reprodukovatelná a polohu zapíšeme do protokolu. Na simulátoru provede rentgenový snímek, podle kterého zakreslí izocentra na pacientku. Lékař zakreslí hranice cílového objemu s 5 cm bezpečnostním lemem. Radiologický asistent poučí pacientku o zakreslených značkách a následně péči o tyto značky až do další návštěvy na simulátoru. Dle organizačních možností pracoviště stanoví lékař datum prvního ozáření, které v našich podmínkách bývá cca do týdne od plánovacího CT. Radiologický asistent průběžně neustále informuje pacientku o dalších krocích při simulaci s cílem omezit pacientčiny obavy a napětí z neznámého prostředí a situace.

Po ukončení práce na simulátoru se radiologické asistentky s pacientkou a fixačními pomůckami přemístí na radiodiagnostické oddělení, kde provedou plánovací CT řezy po 3-5 mm, dle přání ordinujícího lékaře. Po plánovacím CT odchází pacientka domů, poučena o další návštěvě na ozařovnách.

Na CT skenech zakreslí radiologický asistent obrys těla pacientky, kritické orgány a skelet. Lékař zakreslí GTV, CTV, PTV a nachystaný konturing předloží primářce oddělení ke schválení. Po té je konturing odeslán fyzikovi k tvorbě vlastního ozařovacího plánu.

Před zahájením ozáření se provádí kroky směřující k verifikaci reprodukovatelnosti pacientčiny polohy, k ověření správnosti nastavení jednotlivých ozařovacích polí tak, aby byly ve shodě s plánem a následně k provedení vlastního ozáření. Radiologický asistent položí pacientku na simulátorový přístroj do stejné polohy, ve které byla uložena na plánovacím simulátoru i plánovacím CT. Dále provede posun izocentra podle vypracovaného ozařovacího plánu a nová izocentra zakreslí.

Pod dohledem radiologického asistenta se pacientka přemístí na ozařovač, kde lékař s radiologickým asistentem zkontroluje jednotlivá ozařovací pole a poučí pacientku o následném ozáření. Před prvním ozářením provede radiologický asistent dva portálové snímky pro vyloučení systémové chyby při nastavování. Lékař zkontroluje portálové snímky, a pokud jsou v toleranci do 0,5 cm, přistoupíme k prvnímu ozáření. Portálové snímky kontrolujeme v prvních třech dnech ozáření a poté jednou za týden při kontrole lékařem. Pokud nejsou portálové snímky v toleranci, musí se pacientka opět nastavit na simulátoru.

Kontroly zdravotního stavu nemocných provádí ošetřující lékař u ozařovaných žen 1x týdně, v případě náhlé změny zdravotního stavu je pacientka nahlásí radiologickému asistentovi a ten je konzultuje s lékařem.

Cílem naší práce je nastínit důležitost vzájemné spolupráce radiologického asistenta a lékaře při plánování a v průběhu radioterapie u pacientek s karcinomem prsu, u kterých nejčastěji sledujeme pohybové odchylky při provádění portálových snímků.

Správná a vhodná komunikace s pacientkou a spolupráce radiologického asistenta s lékařem vede k odbourání stresu a obav u pacientek, u kterých můžeme sledovat jejich postupné zklidnění, a navýšení důvěry k personálu. To vše vede k minimalizaci odchylek v ozařovací poloze.

Součástí práce bude i porovnání portálových snímků v průběhu radioterapeutického cyklu (na začátku, v polovině a na konci cyklu) a dále vyhodnocení maximálních odchylek u dvou vybraných žen, s odlišným typem charakteru a emočním nastavením.

Literatura:

1. Šlampa P., Petera J. a kol., RADIAČNÍ ONKOLOGIE, Galén, Karolinum, r. v. 2007, ISBN 978-80-7262-469-0, ISBN 978-80-246-1443-4
2. Hynková L., Šlampa P. a kol., ZÁKLADY RADIAČNÍ ONKOLOGIE, Masarykova univerzita Brno, r. v. 2013, ISBN 978-80210-6061-6

MOŽNOSTI VYNECHÁNÍ ADJUVATNÍ RADIOTERAPIE U PACIENTEK STARŠÍCH 70 LET

Lukešová L.¹, Vrána D.¹, Gatěk J.², Melichar B.¹, Švach I.³, Šrámek V.¹

¹*Onkologická klinika FN Olomouc*

²*Chirurgické oddělení Nemocnice Atlas, Zlín*

³*Chirurgická klinika FN Olomouc*

Úvod:

Nádor prsu je v současné době v důsledku zvyšující se průměrné délky života populace často diagnostikován u pacientek starších 70 let. Obvyklým operačním postupem u starších pacientek je provést mastektomii s cílem vyhnout se následné radioterapii nebo prs zachovávající výkon následovaný adjuvantní radioterapií prsu. Cílem této studie bylo zkoumat potřebu adjuvantní radioterapie u starších pacientek a posoudit možnost vynechání radioterapie u skupiny těchto pacientek. Zvažovali jsme vynechání radioterapie u pacientek s nízké rizikovým karcinomem prsu (pozitivní estrogenové a progesteronové receptory, proliferací index Ki 67 pod 14 %, grade 1 nebo 2, Her 2 negativní onemocnění), které byly po prs šetřícím zákroku léčeny pouze adjuvantní hormonální terapií.

Metody:

Provedli jsme rozsáhlé vyhledávání v databázi pacientek, které byly léčeny pro karcinom prsu na Onkologické klinice FN Olomouc a Chirurgickém oddělení Nemocnice Atlas ve Zlíně v letech 2004 - 2008. Identifikovali jsme 738 pacientek, z nichž 190 pacientek (25,7 %) bylo starších než 70 let. Po přezkoumání databáze těchto pacientek pouze u 9 pacientek (4,7 %) došlo k vynechání adjuvantní radioterapie a to až již z důvodu výše uvedeného nízkého rizika, eventuálně v případě vyššího rizika po podepsání negativního reverzu při nesouhlasu s radioterapií. U těchto pacientek byla sledována doba do progresu a celkové přežití. V případě úmrtí pacientky, byla zjištěna příčina smrti k vyloučení recidivy onemocnění.

Výsledky:

Celkem 9 pacientek podstoupilo prs zachovný operační výkon (8 pacientek podstoupilo kvadrantektomii, 1 pacientka lumpektomii, u 8 pacientek byla provedena biopsie sentinelové uzliny, u 1 pacientky byla provedena disekce axily kvůli pozitivitě sentinelové uzliny, u 1 pacientky nebyla provedena biopsie sentinelové uzliny ani disekce axily). Pacientky byly sledovány po dobu 50 měsíců. U žádné pacientky se nepotvrdila lokální recidiva v průběhu sledovaného období: Dvě pacientky zemřely v důsledku vzdálených metastáz bez místního relapsu a jedna pacientka zemřela v důsledku srdečního selhání. Dvě pacientky nesplňovaly naše vstupní kritéria (jedna pacientka s pozitivními uzlinami pN3 a jedna pacientka s velikostí nádoru nad 2 cm a negativními estrogenovými receptory), nicméně jelikož odmítly adjuvantní radioterapii a podepsaly informovaný souhlas, byly také zařazeny a hodnoceny.

Všechny pacientky s pozitivními hormonálními receptory obdržely adjuvantní hormonální terapii po dobu 5 let (tamoxifen či inhibitory aromatázy). Jedna pacientka s pN3 obdržela adjuvantní chemoterapii s následnou hormonální terapií.

Závěr:

Cílem této práce je zdůraznit možnost zvážení vynechání adjuvantní radioterapie po prs zachovném výkonu u pacientek s časným a nízké rizikovým karcinomem prsu ve věku nad 70 let a s přihlédnutím k celkovému stavu pacientky, asociovaným onemocněním,

možným komplikacím způsobených denním dojížděním na radioterapii a osobní preferencí pacientky. Vynechání adjuvantní radioterapie poskytuje příležitost pro ženy podstoupit prs zachovný výkon a vyhnout se pooperační 7 týdenní adjuvantní radioterapii. Dle našich zkušeností a z publikovaných randomizovaných dat se zdá, že tento postup je bezpečný pro vybrané skupiny pacientek nad 70 roků věku.

VLIV INTERSTICIÁLNÍHO BOOSTU NA LOKÁLNÍ KONTROLU TUMORU A KOSMETICKÉ VÝSLEDKY ČASNÝCH STADIÍ KARCINOMU PRSU

Neumanová R.

Oddělení radiační a klinické onkologie Nemocnice Znojmo, p. o.

Úvod:

Adjuvantní radioterapie (RT) je důležitou součástí prs šetřící léčby (breast conserving surgery - BCS) časných stadií karcinomu prsu (early breast carcinoma – EBC). Redukuje riziko lokální recidivy (local recurrence -LR) z 43% - v případě neprovedené adjuvantní radioterapie na 10%, pokud byla adjuvantní RT aplikována. Standardní adjuvantní radioterapie se skládá z ozáření celého prsu v dávkách 45 – 50 Gy, nutných k eliminaci event. mikroskopických fokusů multicentrického karcinomu prsu.

Protože 90% lokálních recidiv vzniká v místě původního tumoru či jeho bezprostřední blízkosti, ozáření celého prsu je doplňováno navýšením dávky na oblast lůžka tumoru včetně bezpečnostního lemu (tzv. boost). Tento boost bývá nejčastěji aplikován buď zevním ozářením s využitím elektronů či gama záření nebo intersticiální brachyterapií.

Dosavadní studie zatím neprokázaly signifikantně významné rozdíly ve výsledcích léčby v případě použití zevního boostu nebo intersticiální brachyterapie. Nejedná se o metody navzájem si konkurující, ale jejich použití by mělo být výběrové, každá z uvedených technik má své vlastní indikace.

Původní zkušenosti s intersticiálním boostem byly založeny na použití brachyterapie (BRT) s nízkým dávkovým příkonem (low-dose-rate: LDR). V posledních letech je však jednoznačně privilegovaná intersticiální brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (high-dose-rate: HDR), jejíž výhodou je zejména vyšší dávka záření aplikovaná během krátké doby přímo do lůžka tumoru a tedy i vyšší biologická účinnost, dále nižší zatížení kůže ozařovaného prsu v případě vhodně zvolené indikace (tj. zejména v případě hlouběji uloženého lůžka tumoru), kratší ozařovací čas a možnost ambulantní aplikace. Nevýhodou je zúžení terapeutického rozmezí mezi dávkou, která je nezbytná k eradikaci nádorových buněk a dávkou, která může vést k radiačnímu poškození zdravých tkání. Tento problém je však kompenzován větší precizností aplikace dávky z brachyterapie neboť v průběhu krátkého času ozáření nedochází k žádnému posunu aplikátorů. Tím jsou na minimum eliminovány nepřesnosti v definici cílového objemu.

Boost – navýšení dávky na oblast lůžka tumoru

Význam, typy a indikace boostu

Standardní technikou radioterapie po prs šetřících výkonech (BCS) je ozáření celého prsu do celkové ložiskové dávky (CLD) 45–50 Gy. Vzhledem k tomu, že většina lokálních recidiv vzniká v oblasti lůžka tumoru nebo v jeho těsné blízkosti, je naší snahou toto riziko redukovat. Řada prací potvrzuje snížení incidence ipsilaterální lokální recidivy v případě navýšení dávky na lůžko tumoru, nicméně benefit tohoto boostu není pro všechny ženy stejný

(1-3). Výsledky multicentrické studie EORTC 10882 (randomizováno 5318 pacientek s kompletní excizí tumoru a negativními okraji) prokázaly, že u žen, které obdržely boost 16 Gy došlo ke snížení lokálních recidiv o 41% ($p < 0,0001$) oproti ženám bez boostu. Ze subanalýzy vyplynulo, že tento prospěch byl největší u žen mladších 50 let. U starších žen jsou výsledky nesignifikantní a zde je potřeba se rozhodovat individuálně na základě rizikových faktorů (4 - 5).

Mezi tyto rizikové faktory patří nižší věk, pozitivní nebo těsné okraje (tj. ≤ 2 mm), uzlinová pozitivita – zejména přítomnost více než 3 uzlin v axile, extenzivní intraduktální komponenta (EIC), multicentrický výskyt karcinomu, difuzní mikrokalcifikace a výskyt duktálního karcinoma in situ (DCIS) (6 - 9).

Vliv ostatních prognostických faktorů (velikost tumoru, LVI, G, MI aj.) není zcela jasný.

Typy boostu

Radiační onkolog má možnost použít různé způsoby boostování.

- perioperační či pooperační intersticiální brachyterapeutickou aplikaci
- pooperační zevní ozáření elektronovým polem
- pooperační zevní ozáření zmenšeným polem X zářením (LINAC)
- intraoperační (IORT) ozáření s použitím elektronů či s využitím ortovoltážního rtg přístroje

Elektrony a intersticiální brachyterapie

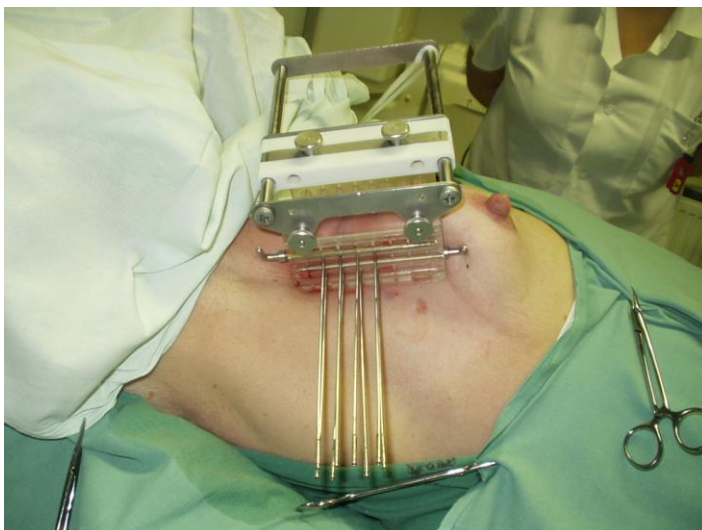
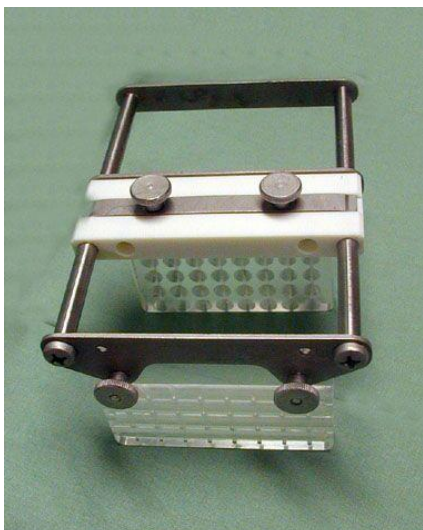
Nejběžnější racionálně používanou technikou boostu je využití zmenšeného elektronového pole nebo intersticiální brachyterapie. Nejedná se o metody navzájem si konkurující, ale naopak by jejich použití mělo být přísně výběrové. Rozhodujícími faktory pro výběr vhodné techniky je umístění lůžka nádoru v prsu a jeho hloubka pod povrchem kůže, velikosti prsu a velikost cílového objemu pro boost. Někdy může být použití obou metod rovnocenné, jindy je jedna z nich jednoznačně vhodnější.

V případě malých objemů a povrchověji uložených lézí se jako výhodnější jeví použití elektronového svazku. Pokud je cílový objem uložený hlouběji než 28 mm pod kůží, vykazuje elektronový svazek signifikantně vyšší dávku na kůži než intersticiální aplikace (10 - 12).

Intersticiální brachyterapie je tedy preferována v případech hlouběji uloženého lůžka tumoru a u objemnějších prsou, neboť je zde možnost více přizpůsobit ozářený objem plánovanému objemu, přičemž okolní tkáně včetně kůže jsou maximálně šetřeny.

Kromě toho je použití intersticiální brachyterapie často spojováno s lepší lokální kontrolou a výhodu z ní tedy mohou mít zejména pacientky s kumulací více rizikových faktorů pro vznik lokální recidivy. Dosažení lepší lokální kontroly může vysvětlit více hypotéz. Roli zřejmě hraje vyšší nominální a biologická efektivní dávka dopravená brachyterapií do lůžka tumoru nebo je možné pomocí intersticiální BRT dosáhnout preciznější lokalizace lůžka tumoru. Další výhodou je kratší ozařovací čas, kratší doba aplikace a tedy i vyšší komfort pacientky. Výsledky však nejsou statisticky významné.

Intersticiální boost je nejčastěji aplikován pomocí techniky dutých ocelových jehel, k jejichž precizní geometrii se využívá mammární template. (Obr. č. 1, 2)



Definice cílového objemu a lokalizace lůžka tumoru

Pokud se rozhodneme pro užití intersticiálního boostu, je nejdůležitějším momentem definovat si adekvátně cílový objem. Ten je definován jako lůžko tumoru s 0,5 - 1 cm bezpečnostním lemem (13). Pro vizualizaci lůžka tumoru je nejspolehlivější peroperační umístění 4 - 6 kontrastních kovových klipů, které vymezují boční, předozadní, dolní a horní okraj kavity a jejich rtg lokalizace. Přesnější variantou je lokalizace klipů pomocí CT či MRI plánovacích řezů, přičemž titanové klipy uložené na hranici kavity jsou v jednotlivých řezech přesně vizualizovány (14 - 15). Tento postup umožňuje redukovat objem ozářené tkáně a takto přesně provedený boost zlepšuje lokální kontrolu nádoru. Titanové klipy přitom nijak nemění kvalitu diagnostického CT či MRI obrazu ani dávkovou distribuci radioterapie (15).

Late efekty intersticiálního boostu

Tak jako na jedné straně korelují vyšší dávky z RT s lepší lokální kontrolou, udávají některé studie - v souvislosti s těmito vyššími dávkami na kůži a tkáň prsu - větší procento horších kosmetických výsledků (kůže – teleangiectasie a pigmentace, žláza – retrakce a fibróza) (13, 16) (Obr.3, 4).



Late efekty však záleží nejen na dávce z radioterapie, ale též na velikosti ozářeného cílového objemu a vzdálenosti horní řady jehel od kůže ozařovaného prsu (17 - 19).

Analýzy publikovaných prací ukazují, že navýšení dávky nad 50 Gy vede k narůstající míře retrakce bradavky (18), riziko fibrózy se zvyšuje až 10x při celkové dávce vyšší než 79 Gy vs. pod 70 Gy, každé zvětšení objemu o 100 cm³ zvyšuje riziko výskytu fibrózy 4x. Ke zhoršení fibrózy dochází též v průběhu času a to nonlinearně (18). Pro výskyt teleangiectazií jsou toleranční dávky poměrně nízké a i běžné dávky 50 Gy v normofrakcionaci vedou k cca 30 % výskytu teleangiectazií (13, 17).

Na druhé straně závisí kůže šetřící efekt zejména na hloubce plánovaného cílového objemu boostu. Nabízí se zde tedy možnost redukovat incidenci teleangiectasií dodržením minimálně 10 mm vzdálenosti zdroje záření od kůže a to z 50 % až na 6,3 % (13, 19, 20).

Boost ve vztahu k lokální kontrole tumoru

Velikost ozářeného objemu

Existují důkazy, že velikost ozařovaného objemu prostřednictvím boostu má vliv na lokální kontrolu a je dokumentováno zlepšení lokální kontroly u objemů nad 60 cm³. Existuje shoda, že lokální kontrola se zvyšuje s objemem implantátu, současně se však zvyšuje i míra výskytu fibrózy, která zhoršuje kosmetické efekty implantace (17, 18)

Dávka z intersticiální high-dose-rate brachyterapie

Většina prací uvádí pro high-dose-rate (HDR) intersticiální brachyterapii dávku 10 Gy a současně referují o závislosti míry lokálního selhání na velikosti dávky, která byla do cílového objemu aplikována (4, 20 - 22). V případě potřeby aplikovat na lůžko tumoru vyšší dávky záření prostřednictvím boostu (u žen s kumulací více rizikových faktorů) lze s výhodou využít frakcionovanou intersticiální HDR brachyterapii (23). S velikostí dávky pak souvisí i míra retrakce tkáně prsu a vzdálenost referenční isodózy od povrchu prsu souvisí s výskytem teleangiectasií.

Boost ve vztahu ke kosmetickému efektu

Kosmetický efekt je z velké části úměrný výskytu a stupni late efektů, které jsou závislé – jak bylo výše uvedeno – na celkově aplikované dávce z radioterapie, na velikosti dávky na frakci při zevním ozařování, na velikosti dávky z brachyterapie, na velikosti ozářeného objemu, na vzdálenosti jehel od povrchu kůže v případě intersticiálních technik, na energii elektronů v případě užití elektronového pole, dále na volbě vhodné ozařovací techniky, kvalitě a přesnosti jejího provedení (13,17-24) (Obr. č. 5).

Mimo to je kosmetický efekt velice výrazně ovlivněn rozsahem a typem chirurgického výkonu a způsobem vedení řezu (16) (Obr. č. 6). Roli mohou hrát i individuální charakteristiky a komorbidity pacientky.



Závěr:

Význam radioterapie na lokální kontrolu tumoru je dobře známý. Zatímco pacientky bez radioterapie mají míru lokální rekurence až ve 43 %, prs šetřící výkony doplněné radioterapií ve většině center resultují po 10 letém sledování v 80-90 % lokální kontrolu, v závislosti na různých rizikových faktorech.

Navýšení radiační dávky na oblast lůžka tumoru formou boostu po prs šetřících výkonech u žen s časným stadiem karcinomu prsu prokazatelně redukuje míru lokálních recidiv a existuje shoda, že má být provedeno u všech žen mladších 50 let, s těsnými či pozitivními okraji a u pacientek s přítomností extenzivní intraduktální komponenty (EIC), přítomností lymfangiovaskulární invaze (LVI) či přídatnou komponentou DCIS (tj. u žen s vyšší pravděpodobností lokální recidivy).

Intersticiální high-dose-rate brachyterapeutický boost s jednorázovou dávkou 9 - 10 Gy lze považovat za jednoduchý, bezpečný a efektivní typ boostu. Je velice dobře tolerován, vykazuje excelentní lokální kontrolu a velice dobré kosmetické výsledky při minimální pozdní toxicitě. Z retrospektivního hodnocení výsledků přežívání a kosmetických efektů je patrné, že radikalizace rozsahu chirurgického výkonu (v případě dodržení minimálně 2 mm chirurgicky čistého okraje), zvyšování dávky z high-dose-rate intersticiálního brachyterapeutického boostu nad 10 Gy či zvětšování objemu ozářené tkáně v rámci intersticiálního boostu (při dodržení minimálně 10 mm bezpečnostního lemu) nevede ke zlepšení léčebných efektů, ale pouze k navýšení postradiačních pozdních změn, vyšší míře deformace prsu a zhoršení celkového kosmetického efektu, což se negativně odráží na kvalitě života nemocných žen.

Tento typ boostu je vhodné použít zejména v případě hlouběji uložených lůžek tumorů, objemnějších prsou a u pacientek s kumulací rizikových faktorů, neboť vyšší radiobiologický efekt a preciznější lokalizace lůžka tumoru vede k vyšší míře lokální kontroly. Nespornou výhodou je i možnost ambulantního provedení, kratší doba léčby a vyšší komfort pro pacientky.

Literatura:

- (1) **Fisher B**, Anderson S, Redmond C-K, et al.: *Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer*. N Engl J Med 1995;333:1456–1462.
- (2) **Fisher B**, Wickerham DL, Deutsch M, et al.: *Breast tumor recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation: an overview of recent NSABP findings*. Semin Surg Oncol 8:153-160, 1992
- (3) **Polgár C.:** *Radiotherapy of the tumor bed after breast conserving surgery for stag I- II breast cancer: Analysis of efficacy of conventional and novel radiotherapy methods*. PhD Theses, Budapest, 2001 (in Hungarian)
- (4) **Collette L**, Fourquet A, Horiot JC, et al.: *Impact of a boost of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer: the EORTC 'Boost versus no boost' trial [abstract]*. Radiother Oncol 2000;56(Suppl 1): 46.
- (5) **Poortmans P**, Bartelink H, Horiot JC at al.: *The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC „ boost versus no boost“ randomised trial*. Radiother Oncol. 2004, Jul., 72(1): 25-33
- (6) **Vrieling C**, Collette L, Fourquet A. et al.: *Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients?* Eur J Cancer.2003 May, 39(7):932-44

- (7) **Fodor J**, Major T, Polgár C, et al.: *The impact of radiotherapy in the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast cancer after BCS*. Neoplasma 47:181-186, 2000
- (8) **Kurtz JM**.: *Factors which predict breast relapse*. Recent Res Cancer Res 1993;127:137–150.
- (9) **Kollias J**, Elston CW Ellis IO.: *Early-onset breast cancer- histopathological and prognostic considerations*. Br J Cancer 75:1318-1323, 1997
- (10) **Polgár C**, Fodor J, Orosz Z. et al.: *Elektron and high dose rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer, first results of the randomized Budapest boost trial*. Strahlentherapie und Onkologie 2002, May, 178:615-23
- (11) **Van Limbergen E**.: *What are the optimal boost methods an relation to boost target depth in the breast? Proceedings of the Consensus Meeting on Breast Cancer: To boost or not to boost and how to do it?* CEC-ESTRO, 2001, pp 105-114
- (12) **Carrizosa PMC**, Ots SPM, Ocana VC. et al.: *Early stage breast cancer conserving treatment: high dose rate* (13) **Van Limbergen E**.: *Indications and technical aspects of brachytherapy in breast conserving treatment of breast cancer*. Cancer/Radiothérapie 7 (2003) 107 - 120
brachytherapy boost to the tumor bed. Clin Transl Oncol. 2005 Sep;7(8):344-50.
- (14) **Deniaud-Alexandre E**, Touboul E, Lefranc JP. et al.: *Breast conserving surgery and irradiation for early breast cancer: value of surgical clips in the surgical cavity*. Cancer Radiother. 2001 Jun, 5(3): 255-61
- (15) **Kokubo M**, Mitsumori M, Yamamoto C. et al.: *Impact of boost irradiation with surgically placed radiopaque clips on local kontrol in breast-cnoserving therapy*. Breast Cancer.2001, 8(3):222-8
- (16) **Deutinger M**, Tayrich G, Resch A, Biber E.: *Konturdefekte bei brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms – primäre und sekundäre Möglichkeiten der Korrektur*. Strahlenther Onkol 1999;175:577–582.
- (17) **McRae D**, Rodgers J, Dritschilo A.: *Dose-volume and complications in interstitial implants for breast carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13(4):525–529.
- (18) **Berger JH**, Kemperman H, Smitt HS. et at.: *Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 Dec 1, 30(5):1073-81
- (19) **Georg P**, Georg D, Van Limbergen E.: *The use of the source-skin distance measuring bridge indeed reduces skin teleangiectasia after interstitial boost in breast conserving therapy*. Radiother Oncol 2005, Mar, 74(3):323-30
- (20) **Vrieling C**, Colette L, Fourquet A, et al.: *The influence of patient and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs.no boost' trial*. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol 2000;55(3):219–232.
- (21) **Van Limbergen E**.: *The evidence for dose response relationship for local control rates breast conserving surgery and radiotherapy. What is than the optimal dose when look at cosmetic outcome? Proceedings of the Consensus Meeting on Breast Cancer: To boost or not to boost and how do do it*. GEC-ESTRO, 2001, 47-57
- (22) **Frazier RC**, Kestin LL, Kini V, et al.: *Impact of boost technique on outcome in early – stage breast cancer patients treated with breast- conserving therapy*. Am J Clin Oncol 24:26-32, 2001
- (23) **Manning MA**, Artur DW, Schmidt-Ulrich RK et al.: *Interstitial high-dose-rate brachytherapy boost: the feasibility and cosmetic outcome of a fractionated outpatient delivery scheme*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Dec, 148(5):1301-6
- (24) **Arenas M**, Sabater S, Hernandez V. et al. : *Cosmetic outcome of breast conservative treatment for early stage breast cancer*. Clin Transl Oncol. 2006 May, 8(5):334-8

TAXANY V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU

Richter I¹, Dvořák J.², Chalupa J¹, Bartoš J.¹

¹*Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.*

²*Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové*

Úvod:

Karcinom prsu patří mezi nejčastější zhoubné onemocnění žen. V roce 2010 byla incidence karcinomu prsu 121.14/100 000 žen a mortalita 34.25/100 000 žen (1). Léčba karcinomu prsu je komplexní. Chemoterapie je nepostradatelnou součástí terapie tohoto zhoubného onemocnění. Mnoho cytostatik prokázalo účinnost v léčbě jak časného karcinomu prsu, tak i pokročilých stádií onemocnění. Mezi nejúčinnější a nejvíce používaná cytostatika v léčbě karcinomu prsu patří docetaxel a paklitaxel. Nejvíce klinických studií hodnotilo postavení taxanů v paliativní a adjuvantní léčbě. Cílem prezentace je poskytnout přehled o účinnosti taxanů právě ve výše zmíněných indikacích. Prezentace je zaměřena hlavně na porovnání taxanů s jinými cytostatiky, na vzájemné kombinace taxanů a jiných skupin cytostatik, léčebné schémata, a konečně i na vzájemné porovnání paklitaxelu a docetaxelu.

Obecná charakteristika taxanů

Taxany patří mezi cytostatika, která způsobují depolymerizaci mikrotubulů, což vede k její stabilizaci. Následně je narušen průběh mitózy, podobně jako i jiné buněčné funkce, kterých průběh je vázan na funkční mikrotubuly. Mitóza se může prodloužit až na 15 hodin. Taxany blokují také přechod G2-M buněčného cyklu. Paklitaxel byl izolován z kůry pacifického tisu (*Taxus brevifolia*) a z endofytické houby (*Taxomyces andreanae*). Postupně se zdařila i jeho úplná syntéza. Docetaxel byl připraven polysynteticky z přírodního produktu získaného z tisu (*Taxus baccata*). Při srovnání se zdá, že docetaxel prokazuje vyšší afinitu k vazbě k mikrotubulům, delší čas intracelulární retence, vyšší koncentraci v buňkách, vyšší procento thymidid fosforylace, vyšší indukci apoptózy interakci s genem bcl2 in vivo a in vitro modelech. Docetaxel charakterizuje lineární farmakokinetika a menší dávková závislost ve srovnání s paklitaxelem. Typické nežádoucí účinky u paklitaxelu jsou hypersenzitivní reakce a neurotoxicita, zatímco pro docetaxel je typické zadržetí tekutin, únava. Přehled nežádoucích účinků v rámci klinické studie je prezentován v tabulce č. 2.

Taxany v léčbě metastatického karcinomu prsu

V paliativní léčbě metastatického karcinomu prsu proběhlo mnoho klinických studií, které hodnotily účinnost paklitaxelu i docetaxelu v monoterapii nebo v kombinaci s jinými cytostatiky.

Paklitaxel v monoterapii prokázal účinnost jednak u antracyklin nepředléčených pacientek (celková odpověď ORR 35 – 55 %) (2 - 4), jednak u antracyklin rezistentního onemocnění (ORR více než 20 %) (5 - 7). Standardní dávka paklitaxelu je 175 mg/m² ve 3-hodinovém infúzním podání každé 3 týdny. Dávka nižší než 135 mg/m² má nižší účinnost (8). Dávka 210 mg/m² a 250 mg/m² nezlepšuje léčebnou odpověď, přežití ani kvalitu života (9). Kontinuální 24 hodinová infuze prokázala významně vyšší celkovou léčebnou odpověď než 3 hodinová aplikace, čas do progresu, nebo celkové přežití ale nebylo významně prodloužené. Byla pozorovaná vyšší hematologická toxicita a nižší neurotoxicita (2). Týdenní podání paklitaxelu v dávce 80 mg/m² v porovnání s 3-týdenní aplikací výše uvedenou dávkou prokázalo významně vyšší celkovou léčebnou odpověď (40 proti 28 %) a mediánu času do progresu (TTP) (9 proti 5 měsíce). Celkové přežití bylo bez významného rozdílu. Týdenní aplikace byla provázena horší neurotoxicitou (10). Docetaxel podobně jako paklitaxel prokázal léčebnou účinnost u předléčených pacientek s metastatickým karcinomem prsu (ORR kolem 60%) (11). Standardní dávka je 100 mg/m² v 3-týdenních intervalech v monoterapii.

V klinické studii byly hodnocené dávky 60 mg/m², 75 mg/m² a 100 mg/m² v monoterapii. Byla prokázána významně vyšší dávková závislost na četnost léčebné odpovědi (20%, 22%, 30%) a mediánů času do progresu (13, 15, 17 týdnů). Celkového přežití (OS) (10.6, 10.3., 12.3 měsíce) nebylo významně prodlouženo (12). Docetaxel podobně jako i paklitaxel lze podávat i v týdenním režimu v dávce 30-40 mg/m² s léčebnou odpovědí kolem 40 %-50 % (13). Týdenní podání je spojeno s nižším výskytem myelosuprese (14, 15), ale vyšším výskytem kožní toxicity (16). Taxány v léčbě metastatického karcinomu prsu lze hodnotit jednak u pacientek, které nebyly předléčeny antracykliny, jednak u antracyklin resistantního onemocnění. V rámci antracyklin nepředléčených nemocných žen paklitaxel prokázal horší léčebné výsledky než doxorubicin (3), jiná klinická studie neprokázala rozdíly mezi oběma cytostatiky (4). Paklitaxel také prokázal ekvivalentní účinnost s režimem CMPF (cyklofosfamid, metotrexát, 5-fluorouracil, prednison) v první linii léčby metastatického karcinomu prsu (17). Léčebná odpověď (27 % vs. 35 %, p=0.37) a medián přežití bez známek progresu (5.3 k 6.4 měsíce, p=0.25) byly podobné v obou ramenech. Docetaxel byl hodnocen v klinické studii TAX 303 s doxorubicinem. Léčebná odpověď byla významně vyšší u docetaxelu, podobně i čas do progresu (18). U pacientek předléčených antracykliny byl paklitaxel hodnocen se salvage režimem cisplatina/etoposid, kde prokázal horší výsledky ve smyslu léčebné odpovědi a času do progresu (19). Docetaxel byl také hodnocen v monoterapii u pacientek, které byly předléčeny antracykliny. Dvě klinické studie prokázaly lepší výsledky docetaxelu v porovnání s kombinací mitomycin C + vinblastin nebo s kombinací metotrexát a 5FU. Docetaxel neprokázal lepší výsledky než kombinace 5-fluorouracilu s vinorelbinem (tab. 1).

Tab.1: Přehled klinických studií docetaxelu v monoterapii u nemocných předléčených antracyklinu.

Režim	Léčebná odpověď	Čas do progresu	Celkové přežití
Docetaxel vs. mitomycin/vinblastin (20)	30 vs 12% p=0.001	19 vs 11 týdnů p=0.001	11.4 vs 8.7 měs. p=0.009
Docetaxel vs metotrexát/5FU (21)	42 vs 21% p=0.0001	27 vs 13 týdnů p=0.0001	NS
Docetaxel vs 5FU/vinorelbin (22)	43 vs 39% NS	6.5 versus 5.1 m NS	16 vs 15 m NS

Na podkladě výše uvedených prací se zdá, že v monoterapii docetaxel dosahuje o něco lepší léčebné výsledky než paklitaxel. Podobnou otázku se snažila uvést práce, která přímo porovnávala monoterapii paklitaxelu a docetaxelu. Klinická studie hodnotila 449 pacientek, které byly předléčeny antracykliny pro metastatický karcinom prsu. Paklitaxel byl podáván v dávce 175 mg/m², docetaxel v dávce 1000 mg/m², obě ramena ve 3-týdenním režimu. Celková léčebná odpověď byla nesignifikantně vyšší v ramenu s docetaxelem (32 % vs 25 %, p=0.1). Medián času do progresu byl významně delší u pacientek užívajících docetaxel (5.7 vs 3.6 měsíce, p=0.001), podobně i celkového přežití (15.4 vs 12.7 měsíce, p=0.03, HR 1.41, 95%CI 1.15). Toxicita je uvedena v tabulce 2. (23).

Tab.2: Porovnání toxicity docetaxelu a paklitaxelu.

NÚ	Léčebná skupina			
	Docetaxel		Paclitaxel	
	Celkově (%)	Grade3/4 (%)	Celkově (%)	Grade 3/4 (%)
Neutropenie	95.9	93.3	83.3	54.5
Ferbrilní neutrop.	14.9		1.8	
Anémie	77.0	10.4	61.3	7.3
Trombocytopenie	52.3	4.6	31.5	2.8
Bolest	23.4	6.3	27	3.2
Astenia	74.3	20.7	55.0	5.0
Otok periferní	45.9	6.8	13.1	0.5
Nevolnost	49.1	5.4	32.0	2.7
Stomatitida	51.4	10.8	16.2	0.0
Průjem	38.3	5.4	16.7	0.5
Myalgia	23.4	2.7	33.3	2.3
Kožní toxicita	37.4	4.5	14.4	0.0
Zvracení	27.9	3.2	15.8	0.0

Paklitaxel a docetaxel byly hodnoceny také v kombinační léčbě metastatického karcinomu prsu. Proběhlo více klinických studií, které hodnotily účinnost taxanů s antracyklinem ve srovnání se staršími antracyklinovými režimy v první linii léčby. Přehled klinických studií je v tabulce 3.

Tab. 3: Kombinace taxanů s antracykliny v první linii metastatického karcinomu prsu. Tlustě zvýrazněné hodnoty jsou statisticky významné.

Studie	Režim (3-t)	N	ORR (%)	TTP (m)	mOS (m)
Docetaxel					
Bonnerterre (24)	ET FEC	132	63 34	7.8 5.9	NR
Mackey (25)	TAC FAC	484	55 44	31 t 29 t	21 22
Nabholtz (26)	AT AC	429	59 47	37.3 t 31.9 t	22.5 21.7
Bontenbal (27)	AT FAC	216	64 41	8.1 6.6	22.6 16.1
Paklitaxel					
Biganzoli (28)	AP AC	275	58 54	6.0 6.0	20.6 20.5
Jassem (29)	AP FAC	267	68 55	8.3 6.2	23.3 18.3
Luck (30)	EP EC	429	46 41	39 t 33 t	NR
Sledge (4)	P A AP	739	34 36 47	6.0 5.8 8.0	22.2 18.9 22.0

Paklitaxel v kombinaci s doxorubicinem může zvyšovat kardiotoxicitu nejspíše na podkladě farmakokinetické interakce, která vede ke zvýšené koncentraci doxorubicinolu, což je kardiotoxický metabolit doxorubicinu (31). Možností jak obejít interakci je aplikovat paklitaxel den před podáním doxorubicinu nebo využít kontinuální podání paklitaxelu po dobu 24 hodin. V roce 2008 byla publikovaná metaanalýza hodnotící postavení taxanů v první linii metastatického karcinomu prsu. Nebyl prokázán vliv taxanu na celkové přežití

pacientek ani v monoterapii ani v kombinaci. Kombinace taxanů s antracykliny v první linii prokázala významně delší čas dogrese, monoterapie taxany prokázala kratší čas dogrese než režim bez taxanů. Taxany v první linii metastatického karcinomu prsu by se měly indikovat v kombinaci s antracyklinem u nemocných s rychle progredujícím onemocněním a výhodujícím klinickým stavu (32). Další klinické práce hodnotily účinnost taxanů u nemocných, které byly předlčeny antracykliny. Dvě klinické studie prokázaly lepší léčebné výsledky kombinace taxanů ve srovnání s monoterapií. První klinická studie hodnotila kombinaci docetaxel/kapecitabin proti monoterapii docetaxelem. Celkem bylo hodnoceno 511 pacientek. Kombinace prokázala významně vyšší celkovou léčebnou odpověď (42 % vs. 30 %), mediánu času dogrese (6.1 vs. 4.2 měsíce) i mediánu celkového přežití (14.5 vs. 11.5 měsíce). Toxické projevy léčby byly častější v kombinačním ramenu (33). Druhá klinická studie hodnotila kombinaci paklitaxelu s gemcitabinem proti paklitaxelu v monoterapii. Kombinace prokázala významně vyšší celkovou léčebnou odpověď (40.8 % vs. 22.1 %), mediánem celkového přežití (18.5 vs. 15.8 měsíce) (34). Další klinická studie nenalezla rozdíl v léčebné odpovědi mezi kombinací docetaxel a kapecitabin v porovnání s kombinací docetaxel a gemcitabin (35).

Taxany v adjuvantní léčbě časného karcinomu prsu

Taxany prokázaly účinnost v léčbě metastatického karcinomu prsu, kde patří mezi základní cytostatika. Od poloviny 90 let minulého století začaly klinické studie hodnotit taxany v adjuvantní léčbě. První generace klinických studií hodnotily taxany v porovnání s režimy založených na antracyklinech nebo na neantracyklinových režimech (kupř. CMF režim). Druhá generace klinických studií hodnotila vzájemné různé režimy taxanu, dávková schémata, kombinace eventuálně sekvenční podání s antracykliny. Třetí generace klinických studií hodnotila kombinaci taxanů s novými látkami, hlavně s cílenou léčbou. Celkově proběhlo mnoho klinických studií, které hodnotili heterogenní populaci pacientek, různé léčebné kombinace, dávková schémata atd. Nezastoupitelnou roli proto mají rozsáhlé metaanalýzy. Jedna z časných metaanalýz hodnotila 5 klinických studií, všechny prokázaly prodloužení DFS (přežití bez známek nemoci) a 3 i celkového přežití (36). Další metaanalýza hodnotila 9 klinických studií se zařazením 15 500 pacientek. Taxany prokázaly významné prodloužení celkového přežití i DFS. Absolutní benefit v DFS byl 3.3-4.6% a v OS 2.0 - 2.8% (37). Další metaanalýza hodnotila 11 klinických studií, 8 prokázala prodloužení DFS (38). Další metaanalýza prokázala význam taxanu u více než 18 000 pacientek v celkovém přežití i v DFS (39). Největší metaanalýza hodnotící téměř 23 000 pacientek v 13 klinických studiích také prokázala významné zlepšení DFS i OS při zařazení taxanů do adjuvantní léčby časného karcinomu prsu. Taxany prokázaly absolutní pokles 5letého rizika o 5% pro DFS a o 3% pro celkové přežití (40). V tabulce č. 4 je uveden přehled 5 největších metaanalýz.

Tab.5: Přehled nejvýznamnějších metaanalýz hodnotících postavení taxanů v adjuvantní léčbě.

Autor	Počet studií	Počet pacientů	Počet studií prodloužujících DFS	DFS (HR)	p	Počet studií prodloužujících OS	OS (HR)	p
Nowak	5	9211	5/5	NA		3/5	NA	
Bria	9	15500		0.86	0.0001		0.87	0.0001
Ward	11	17132	8/11	NA		4/11	NA	
Ferguson	12	19943		0.81	0.0001		0.81	0.0001
De Laurentis	13	22903		0.83	0.0001		0.85	0.0001

Sekvenční strategie

Účinnost taxanů byla hodnocena v kombinaci se standardní chemoterapií jednak sekvenčně, jednak v konkomitantně. Jedna z prvních klinických studií (MDACC2002) (41) randomizovala 524 pacientek s postižením lymfatických uzlin nebo vysoce rizikové nemocné bez postižení lymfatických uzlin do dvou léčebných ramen. V prvním ramenu byl podáno 8 cyklů režimu FAC, ve druhém ramenu 4 cykly paklitaxelu následované 4 cykly režimu FAC. Jedná se o jednu z mála klinických studií, kde byly taxany podány před antracykliny. Léčebné výsledky byly bez významného rozdílu, nicméně byl zaznamenán trend favorizující rameno s použitím paklitaxelu pro DFS (HR 0.7, $p=0.09$). Klinická studie CALGB 9344 (42) testovala benefit přidání 4 cyklů paklitaxelu po 4 cyklech režimu AC u pacientek s pozitivitou lymfatických uzlin. Celkem bylo hodnoceno 3121 nemocných žen. Přidání paklitaxelu významně prodloužilo DFS (HR 0.83, $p=0.013$) i OS (0.82, $p=0.0061$). Součástí studie bylo i hodnocení různých dávek doxorubicinu (60, 75 a 90 mg/m²). Elevace dávky doxorubicinu neměla vliv na léčebné výsledky, byla jenom nepatrně vyšší kardiotoxicita. Paklitaxel byl aplikován ve standardní dávce 175 mg/m², ve 3-týdenním intervalu. Podobný design měla i klinická studie NSABP-B28 (43), která hodnotila přínos 4 cyklů paklitaxelu (225 mg/m²) po aplikaci 4 cyklů režimu AC (doxorubicin v dávce 60 mg/m²). Celkem bylo hodnoceno 3060 pacientek s pozitivními lymfatickými uzlinami. Celkové přežití nebylo významně prodlouženo (HR 0.93, $p=0.46$), DFS byl významně prodloužen (HR 0.83, $p=0.006$). Další klinická studie hodnotila účinnost sekvence epirubicinu a paklitaxelu (44). Celkem bylo zahrnuto do studie 1246 nemocných žen s pozitivitou lymfatických uzlin, které byly léčené 6 cykly režimu FEC nebo 4 cykly FEC a 8 týdenními aplikacemi paklitaxelu v dávce 100 mg/m². DFS byl významně prodloužen v sekvenci režimu FEC a paklitaxelu (HR 0.63, $p=0.01$), celkové přežití nebylo významně prodlouženo (HR 0.74, $p=0.46$). Podobně i docetaxel byl hodnocen v sekvenci s režimem FEC. Klinická studie PACS01 (45) hodnotila 1999 nemocných žen s pozitivitou lymfatických uzlin. Bylo srovnáváno 6 cyklů režimu FEC100 se 3 cykly režimu FEC100 a následním podáním 3 dávek docetaxelu ve třítydenním intervalu v dávce 100 mg/m². Zařazení docetaxelu se projevilo významným prodloužením DFS (HR 0.82, $p=0.034$) i OS (HR 0.73, $p=0.014$). Adjuvantní účinek docetaxelu hodnotila i klinická studie TACT (46), ve které bylo hodnoceno celkem 4162 pacientek s postižením lymfatických uzlin nebo s negativními lymfatickými uzlinami s vysokým rizikem (Grade III, ER negativní, lymfovaskulární invaze). Bylo srovnáváno 8 cyklů režimu FEC se 4 cykly FEC a 4 cykly docetaxelu v dávce 100 mg/m² ve 3-týdenním intervalu. Součástí klinické studie bylo i třetí rameno: 4 cykly monoterapie epirubicinu se sekvenčním podáním 4 cyklů režimu CMF. Rameno s docetaxelem neprokázalo prodloužení DFS (HR 0.95, $p=0.44$) ani OS (HR 0.99, $p=0.91$) ve srovnání s ostatními dvěma větvemi studie. Zajímavý design měla i klinická studie NSABP-B27 (47). Neoadjuvantně byl ve všech třech ramenech podán 4x režim AC. V prvním ramenu byla provedena operace, ve druhém byl podán sekvenčně neoadjuvantně 4x docetaxel v dávce 100 mg/m² po 3 týdnech, v posledním ramenu byla po 4 cyklech režimu AC provedena operace a následně byly 4 cykly docetaxelu aplikovány adjuvantně. Přidání docetaxelu neoadjuvantně zdvojnásobilo patologickou kompletní remisi (26.1 % vs. 13.7%, $p=0.001$). Nemocné s pCR měly významně delší DFS i OS. Na podkladě výše zmíněných klinických studií, které hodnotily týdenní a 3-týdenní podání paklitaxelu (10) nebo třítydenní podání paklitaxelu s docetaxelem (23), byla provedena klinická studie ECOG 1199, která hodnotila paklitaxel s docetaxelem i v adjuvantním podání (48). Bylo hodnoceno téměř 5000 nemocných žen s pozitivními nebo vysoce rizikové nemocné s negativními lymfatickými uzlinami. Všechny nemocné byly léčené 4 cykly adjuvantní chemoterapie AC. Následně byla randomizace do 4 větví: 4x3 týdenní paklitaxel v dávce 175 mg/m², 12xtýdenní paklitaxel v dávce 80 mg/m², 4x3-týdenní docetaxel v dávce 100 mg/m² a 12xtýdenní docetaxel v dávce 35 mg/m². Úvodní analýza 2x2 nepotvrdila léčebné rozdíly v rámci typu cytostatika a

dávkování. Při mediánu follow-up 64 měsíců bylo 5-leté DFS významně vyšší ve skupině s týdenním paklitaxelem (HR 1.27, $p=0.006$) a ve skupině s třítýdenním docetaxelem (HR 1.23, $p=0.02$) v porovnání se třítýdenním podáním paklitaxelu. Weekly docetaxel neprokázal lepší výsledky než třítýdenní paklitaxel. Při hodnocení celkového přežití prokázalo týdenní podání paklitaxelu významné prodloužení v porovnání s třítýdenním podáním paklitaxelu (HR 1.32, $p=0.01$). Další kohorty byly bez významného rozdílu celkového přežití.

Konkomitantní podání antracyklinů a taxanů

Proběhlo několik klinických studií, které hodnotily i konkomitantní podání antracyklinů a taxanů v adjuvantní léčbě časného karcinomu prsu. Více klinických studií proběhlo s docetaxelem, i vzhledem k vyššímu riziku kardiotoxicity při kombinaci paklitaxelu a doxorubicinu v léčbě metastatického karcinomu prsu (31). Docetaxel byl hodnocen v kombinaci s doxorubicinem v klinické studii BCIRG 001 (49), kde bylo hodnoceno 1491 pacientek s pozitivními lymfatickými uzlinami. Nemocné byly léčeny 6 cykly režimu FAC nebo 6 cykly režimu TAC. Při mediánu follow up 55 měsíců prokázal režim TAC významně delší DFS (HR 0.72, $p=0.01$) i OS (HR 1.03, $p=0.008$). Režim TAC ale prokázal významně častější výskyt závažných nežádoucích účinků (36 % vs. 27 %, $p=0.001$). Febrilní neutropenie byla až desetkrát častější (25 % vs. 2.5 %). Tato skutečnost podporuje indikaci profylaktického užití růstových faktorů pro bílou řadu (pegfilgrastim). Klinická studie ECOG 2197 hodnotila účinnost 4 cyklů AC se 4 cykly režimu AT (doxorubicin/docetaxel) (50). Studie hodnotila 2882 pacientek s pozitivními lymfatickými uzlinami nebo nemocné bez postižení lymfatických uzlin s vysokým rizikem. Dávka docetaxelu byla 60 mg/m². Nebyl prokázán vliv režimu AT na DFS (HR 1.02, $p=0.78$) a OS (HR 1.06, $p=0.62$). Paklitaxel byl hodnocen ve studii ECTO (51), kde 1355 pacientek s pozitivitou lymfatických uzlin nebo pacientky s negativními lymfatickými uzlinami ale vysokého rizika byly léčeny 4 cykly kombinace doxorubicin/paklitaxel proti monoterapii doxorubicinem, následně nemocné ještě léčeny 4 cykly režimu CMF. DFS byl významně delší v ramenu s paklitaxelem (HR 0.65, $p=0.01$), OS bylo bez prodloužení (HR 0.71, $p=0.16$). Další typ klinických studií přímo hodnotil sekvenční i konkomitantní kombinaci antracyklinů s taxany. Klinická studie BCIRG 005 (52) randomizovala 3298 pacientek s postižením lymfatických uzlin s her negativním tumorem. Byla srovnávána sekvence AC-T v 8 cyklech se 6 cykly režimu TAC. DFS (HR 1.002, $p=0.98$) ani OS (HR 0.91, $p=0.37$) bylo bez rozdílů. Režim TAC prokázal vyšší procento výskytu febrilní neutropenie (18 % vs. 8 %), ale menší výskyt neuropatie (28 % vs. 43 %). Větší klinická studie NSABP B-30 randomizovala 5351 (53) s pozitivními lymfatickými uzlinami. Pacientky byly léčeny 4 cykly režimu TAC, 4 cykly režimu AT a sekvenci 4xAC-4xT. Poslední zmíněný režim prokázal významné prodloužení DFS (HR 0.83, $p=0.06$), ale neprokázal prodloužení celkového přežití (HR 0.86, $p=0.086$) při srovnání s režimem TAC. Při srovnání prokázala sekvence AC-T významně delší DFS (HR 0.08, $p=0.001$) i delší OS (HR 0.83, $p=0.034$) v hodnocení s režimem AT. Režim AT neprokázal horší výsledky než režim TAC.

Dávkově denzní režimy s taxany

Účinnost adjuvantní chemoterapie se zavedením antracyklinů a taxanů výrazně zlepšila. Nicméně snahy o další zlepšování léčebných výsledků pokračují. Možností je vývoj nových cytostatik a cílené léčby. Další možností byla hypotéza, která předpokládala, že vyšší dávky cytostatik vyústí ve vyšší eradikaci nádorových klonů (54). Teroretické předpoklady se ale v klinické praxi neuplatnily. Příkladem může být klinická studie CALGB 9344 (42), kde byly srovnávány různé dávky doxorubicinu. Dávky vyšší než 60 mg/m² zlepšení léčebných výsledků neprokázaly, byla zvýšená jenom toxicita léčby. Další možností může být předpoklad, že zkrácení intervalu mezi jednotlivými cykly, může mít lepší protinádorový

efekt. Do praxe byl zaveden pojem relativní dávková intenzita (RDI), která vyjadřuje dávkovou intenzitu konkrétního cytostatika jako procento dávkové intenzity cytostatika ve standardním režimu. Bylo prokázáno, že pokles RDI v adjuvantní chemoterapii časného karcinomu prsu pod 85 % je spojeno s horšími léčebnými výsledky (55). Nejvýznamnější klinická studie hodnotící taxany v dávkově denzním režimu v adjuvantní léčbě karcinomu prsu byla klinická studie CALGB 9741 (56). Studie randomizovala 1892 pacientek s postižením lymfatických uzlin. Nemocné byly léčeny sekvenčním podáním 4 cyklů doxorubicinu, 4 cyklů paklitaxelu a 4 cyklů cyklofosfamidu nebo sekvenci kombinace 4 cyklů doxorubicinu a cyklofosfamidu následované 4 cykly paklitaxelu. Obě léčebná schémata byla aplikována jednak ve 2 týdenním nebo standardním 3 týdenním režimu. Celkem tedy byly hodnocené 4 léčebná ramena. Dávky cytostatik byly stejné ve všech větvích (doxorubicin 60 mg/m², paklitaxel 175 mg/m², cyklofosfamid 600 mg/m²). Filgrastim byl podáván u všech nemocných v dávkově denzním režimu. I když při hodnocení nebyla prokázána výhoda konkomitantního podání doxorubicinu a cyklofosfamidu proti sekvenci (HR1.04, p=0.65), nicméně pacientky, které byly léčeny dávkově denzním režimem měly významně delší DFS (HR 1.25, p=0.012) i OS (HR neudán, p=0.0496). Na podkladě této klinické studie lze dávkově denzní režim zvážit v praxi u nemocných pacientek s vysokým proliferačním indexem. Problémem některých klinických studií s použitím dávkově denzního režimu může být nevyrovnanost léčebných schémat v srovnávaných větvích. Kupříkladu klinická studie AGO hodnotila podání různého počtu cyklů v obou ramenech (57).

Diskuze:

Metastatický karcinom prsu je nevyléčitelné onemocnění. Chemoterapie představuje důležitou součást léčebné strategie. V podstatě u všech nemocných schopných chemoterapii podstoupit bude tato léčba dříve nebo později indikovaná. Mnoho cytostatik prokázalo účinnost v léčbě metastatického karcinomu prsu. Lze zvážit jednak monoterapii nebo kombinaci cytostatik. Proběhly dvě metaanalýzy, které prokázaly, že kombinovaná chemoterapie dosahuje lepší léčebné výsledky (vyšší léčebnou odpověď, delší interval dogrese, hraničně lepší celkové přežití) než monoterapie, i za cenu vyšší toxicity (58, 59). Taxany patří mezi skupinu cytostatik s nejvíce vyjádřenou účinností v léčbě metastatického karcinomu prsu. Proběhlo mnoho výše zmíněných klinických studií, které hodnotily taxany právě v této indikaci. V roce 2008 byla publikována metaanalýza hodnotící postavení taxanů v první linii metastatického karcinomu prsu ve srovnání s režimy obsahující antracyklín. Nebyl prokázán vliv taxanu na celkové přežití pacientek ani v monoterapii ani v kombinaci. Kombinace taxanů s antracykliny v první linii prokázala významně delší čas dogrese, monoterapie taxany prokázala kratší čas dogrese než režim bez taxanů. Taxany v první linii metastatického karcinomu prsu by se měly indikovat v kombinaci s antracyklinem u nemocných s rychle progredujícím onemocněním a výhovujícím klinickým stavu (32). V současné době máme běžně 2 taxany – paklitaxel a docetaxel. Častou diskutovanou otázkou je srovnání obou taxanů. Z většiny klinických studií lze usuzovat jenom nepřímým srovnáním, kde se zdá, že docetaxel je mírně účinnější než paklitaxel. Problémem ale zůstává definice ekvitoxických dávek obou taxanů. Jediná klinická studie, která hodnotila přímé srovnání docetaxelu a paklitaxelem prokázala, že medián času dogrese (TTP) i medián OS byl významně delší při užití docetaxelu (23). Nutno dodat, že se jednalo o monoterapii a obě cytostatika byly podávána ve 3-týdenním režimu. Na podkladě klinické studie CALGB 9840 (10) bylo prokázáno, že weekly aplikace paklitaxel dosahuje delší medián TTP i vyšší procento celkové léčebné odpovědi než 3-týdenní aplikace paklitaxelu. Nelze tedy jednoznačně určit, který z obou taxanů je lepší. Vždy je nutno zvážit i profil toxicity obou cytostatik, jak ve vztahu k dávce i ve vztahu k frekvenci podání. Důležitým faktorem je

i preference nemocné, její ochotě častěji docházet na ambulanci onkologického pracoviště. Klinická studie ECOG 1199 hodnotila paklitaxel s docetaxelem i v adjuvantním podání (48). Výsledkem bylo významně delší DFS při aplikaci týdenní podávání paklitaxelu nebo 3-týdenní podání docetaxelu ve srovnání s 3-týdenním podáním paklitaxelu. Při hodnocení celkového přežití prokázala jenom týdenní aplikace paklitaxelu významné prodloužení ve srovnání s 3-týdenní aplikací paklitaxelu. Týdenní ani 3-týdenní aplikace docetaxelu celkové přežití významně neprodloužily ve srovnání s 3-týdenním podáním paklitaxelu. Léčebná schémata adjuvantní respektivě neadjuvantní chemoterapie vycházejí z léčebných schémat používaných v léčbě metastatického karcinomu prsu. Vývoj adjuvantní léčby sleduje vývoj paliativní chemoterapie, je však zpravidla opožděn o řadu let. V případě hodnocení léčebných výsledků adjuvantní léčby je nutno zmínit skutečnost, že adjuvantní klinické studie trvají mnohem delší dobu než klinické studie paliativní léčby. Klinické studie hodnotící taxany v adjuvantní léčbě začaly probíhat před více než 15 lety. Postupně klinické studie poskytovaly data, které potvrzují význam taxanů v adjuvantní léčbě. Vzhledem k heterogenitě hodnocených pacientek, různých režimů chemoterapie, dávkování bylo nezbytné provedení rozsáhlých metaanalýz. Největší hodnotila téměř 23 000 nemocných žen pacientek v 13 klinických studiích. Metaanalýza prokázala významné zlepšení DFS i OS při zařazení taxanů do adjuvantní léčby časného karcinomu prsu. Taxany prokázaly absolutní pokles 5letého rizika o 5% pro DFS a o 3% pro celkové přežití (40). V dnešní době onkologické léčby "šité na míru" je důležitá otázka, které nemocné budou profitovat z adjuvantní léčby taxany a opačně určit nemocné, u kterých by podání taxanů mohlo být vynecháno. Vzhledem ke skutečnosti, že mnoho metod molekulární biologie je dostupných až v dnešní době, většina klinických prediktivních faktorů byla hodnocena retrospektivně. Mezi nejvýznamnější hodnocené možné prediktivní klinické markery patří exprese estrogenových receptorů (ER) a exprese HER 2 receptoru, v dnešní době již obligátně vyšetřované. Mnoho klinických studií hodnotilo význam exprese ER na účinnost taxanů v adjuvantní léčbě. Klinická studie CALGB 9344 (42) prokázala benefit paklitaxelu jenom u ER negativních (ER-) pacientek ($p=0.0006$) vzhledem k DFS. Podobně i klinická studie CALGB 9741 (56) hodnotící dávkově denzní chemoterapii prokázala efekt na celkové přežití pouze u skupiny nemocných žen s ER- ($p=0.014$). Naopak další klinické studie (BCIRG 001, ECOG 1199, PACS 01, TACT, NSABP B-28) neprokázaly efekt taxanů pouze na skupinu pacientek s negativním ER, ale i ve skupině ER pozitivních žen (ER+), i když byl zaznamenán v některých klinických studiích nesignifikantní pokles rizika recidivy u pacientek s negativními ER (49). Také metaanalýzy se zabývaly otázkou prediktivního významu exprese ER na účinnost taxanu v adjuvanci. Dvě největší metaanalýzy prokázaly významný efekt na celkové přežití u nemocných s pozitivními i negativními receptory (39, 40). Zajímavou skutečnost je, že klinické studie s paklitaxelem prokázaly menší efektivitu u ER+ pacientek, zatímco klinické studie hodnotící docetaxel prokázaly benefit jak u pacientek s ER+ i ER-. Nutno dodat, že nemocné s pozitivními receptory patří do prognosticky příznivější skupiny než nemocné s negativními ER. Dalším faktorem, který ovlivňuje léčebné výsledky, je také zařazení dlouhodobé adjuvantní hormonální léčby pacientkám s pozitivními ER. Proto lze usoudit mírně větší přínos taxanů v adjuvanci právě u skupiny s negativními ER. Mnoho klinických studií bylo prováděno v době, kdy stanovení exprese HER2 genu nepatřilo ještě mezi rutinní vyšetřovací metody. Proto prediktivní význam exprese HER2 na účinnost taxanů byl zkoumán jenom na menším počtu nemocných žen retrospektivně. Vyšetření se provádělo imunohistochemicky, in situ hybridizací nebo pomocí technik mikroarray. Při retrospektivním zhodnocení byla také zajímavá skutečnost vzájemného vztahu exprese ER a HER2. Klinická studie CALGB 9344 (42) prokázala benefit taxanu u subpopulace s overexpresí HER2 (HER2+) bez ohledu na stav exprese ER (HR 0.59, $p=0.01$). Paklitaxel neprokázal benefit u skupiny HER negativní (HER2-) a současně ER+, které tvořily více než 50 % kohorty. Expresse HER2 byla

hodnocena i v klinické studii BCIRG 001 (49), kde se prokázal přínosu docetaxelu bez ohledu na stav exprese HER2. Metaanalýza 6 klinických studií (40) prokázala přínos taxanů u HER2 + i HER2 - onemocnění. Pacientky s HER2 + karcinomem prsu se řadí do skupiny vysokého rizika rekurence onemocnění. Proto se u těchto nemocných zvažovaly intenzivnější chemoterapeutické režimy, nejčastěji kombinace antracyklinu a taxanů. Později byla zjištěna skutečnost, že zvýšená exprese HER2 je spojena s koamplifikací genu pro topoizomerázu 2 alfa, která je cílovým místem účinku antracyklinů. Přibližně 30 % patientek se zvýšenou expresí HER2 má současně koamplifikaci topoizomerázy 2 alfa, tedy jedná se asi o 8 % podíl ze všech nemocných s karcinomem prsu. Tyto nemocné profitují jednak s léčby antracykliny jednak s anti HER2 cílené terapii kupř. trastuzumabem. Kombinace trastuzumabu s antracykliny se nedoporučuje pro vyšší riziko kardiotoxicity. V případě generalizovaného karcinomu prsu je v první linii tendence indikovat cílenou léčbu proti HER2 spíše než léčbu antracykliny. Anti HER2 léčba se nejčastěji kombinuje právě s taxany. V současnosti probíhají klinické studie, které by posoudily, zda koamplifikace genu pro topoizomerázu 2 alfa je významnější prediktivní marker než HER2 exprese, dle výsledků pak zvážení zařazení antracyklinů do první linie léčby. Zajímavou otázku, zda antracykliny lze nahradit taxany v adjuvantní léčbě časného karcinomu prsu, se snažila vyřešit klinická studie USO 9735 (60). Klinická studie hodnotila 1016 patientek s postižením lymfatických uzlin, jako i nemocné s negativními lymfatickými uzlinami vysokého rizika. Nemocné byly léčené kombinací doxorubicinu s cyklofosfamidem nebo kombinací docetaxelu a cyklofosfamidu (AC).

Při mediánu follow-up 7 let prokázal režim s docetaxelem významně delší DFS (HR 0.74, $p=0.03$) i OS (HR 0.69, $p=0.03$). Při hodnocení benefitu vzhledem k expresi HER2 byl zjištěno významné prodloužení DFS i OS u patientek s HER2 + i HER2 negativním karcinomem prsu. Klinická studie ECOG 2197 (50) neprokázala benefit režimu doxorubin/docetaxel (AD) ve srovnání s režimem AC. Možným faktorem byl vyšší podíl patientek s pozitivními lymfatickými uzlinami (52 % vs. 34 %) ve studii ECOG 2197, kde byla také použita nižší dávka docetaxelu 60 mg/m² v porovnání se studií USO 9735, kde byl docetaxel podán v dávce 75 mg/m². Režim TC lze tedy zvážit hlavně u patientek s negativními lymfatickými uzlinami, když je zvažovaná adjuvantní chemoterapie. Nebo v případě kardiální dysfunkce, kde by podání antracyklinů mohlo být rizikové. Při hodnocení výsledků klinických studií je nutno brát ohled i na složení kohorty patientek. Příkladem může být klinická studie CALGB 9344, která prokázala účinnost paklitaxelu jak v DFS i OS, naproti tomu studie NSABP B-28 prokázala benefit paklitaxelu jenom na DFS, OS bylo bez významného rozdílu (42, 43). Obě studie hodnotily nemocné s pozitivitou lymfatických uzlin. Většina nemocných žen ve studii NSABP B-28 měla pozitivní 1-3 lymfatické uzliny (70 % patientek), naproti tomu ve studii CALGB 9344 mělo pouze 46 % nemocných pozitivní 1-3 lymfatické uzliny, 12 % patientek mělo dokonce 10 a víc postižených lymfatických uzlin. Kohorta ve studii NSABP B-28 tedy byla prognosticky příznivější, proto benefit na celkové přežití mohl být touto skutečností ovlivněn. Dokazuje to procento 5-letého celkového přežití kontrolního ramene (režim AC), které bylo vyšší právě ve studii NSABP B-28 (85% vs. 77 %). Další klinické prognostické faktory jako stav lymfatických uzlin, věk, stav menopauzy, hodnotily dvě největší metaanalýzy (39, 40). Přežití bez známek nemoci a celkové přežití patientek bylo zařazením taxanů do adjuvantní léčby prodlouženo bez ohledu na výše zmíněné faktory. Z léčby taxany v adjuvanci profitují tedy nemocné s negativními i pozitivními lymfatickými uzlinami, mladší i starší populace patientek, podobně profitují i premenopauzální, stejně jako postmenopauzální nemocné. Další otázkou je i kombinace antracyklinů s taxany. Lze hodnotit jednak sekvenční podání jednak konkomitantní podání. Více klinických studií proběhlo s docetaxelem, i vzhledem k vyššímu riziku kardiotoxicity při kombinaci paklitaxelu a doxorubicinu v léčbě metastatického

karcinomu prsu (31). Výsledky klinických studií byly zmíněny výše. Při přímém srovnání nebylo s výjimkou klinické studie NSABP B-30 (53), a to jenom pro režim AT nikoliv pro režim TAC nebyl nalezen vliv na celkové přežití obou léčebných strategií. Důležitým faktorem při indikaci obou léčebných možností je zvážení možného rizika toxicity. V rámci klinické studie BCIRG 005 (52) prokázala, že režim TAC prokázal vyšší procento výskytu febrilní neutropenie (18 % vs. 8 %), ale menší výskyt neuropatie (28 % vs. 43 %), myalgie (52 % vs. 37 %) než sekvenční rameno. Konkomitantní podání lze zvážit u nemocných pacientek s vysokým proliferačním indexem, nicméně tady se nabízí i možnost aplikace dávkově denzního režimu (61).

Závěr:

Taxany patří mezi nejvíce účinné látky v léčbě karcinomu prsu. Na podkladě publikované metaanalýzy, hodnotící postavení taxanů v první linii metastatického karcinomu prsu ve srovnání s antracykliny, nebyl prokázán vliv taxanů na celkové přežití pacientek ani v monoterapii ani v kombinaci s antracykliny. Kombinace taxanů s antracykliny v první linii prokázala významně delší čas do progresu. Taxany v první linii metastatického karcinomu prsu by se měly indikovat v kombinaci s antracyklinem u nemocných s rychle progredujícím onemocněním a vyhovujícím klinickým stavu. U ostatních nemocných nepředlčených antracykliny (eventuálně více než 12 měsíců od ukončení adjuvance antracykliny) lze v první linii léčby karcinomu prsu zvážit použití antracyklinového režimu. Taxany lze následně indikovat v další linii léčby v kombinaci s dalšími cytostatiky jako gemcitabine eventuálně kapecitabin. U nemocných v horším výkonnostním stavu se dává přednost monoterapii.

U her2 + nemocných je od první linie paliativní léčby indikovaná cílená léčba proti her2 s možnou kombinací s taxany. V adjuvantní léčbě prokázaly nejvýznamnější metaanalýzy přínos taxanů na celkové přežití a přežití bez známek nemoci, bez ohledu na stav ER, expresi her2, věku, stavu lymfatických uzlin, stavu menopauzy. Dle doporučení České onkologické společnosti se taxany v adjuvanci indikují u nemocných žen s středního a vysokého rizika, kdy nelze přepokládat odezvu na hormonální léčbu. Preferovaná aplikace u docetaxelu je ve 3-týdenních intervalech, u paklitaxelu lépe v týdenním intervalu. Při indikaci taxanů je nutno brát ohled i na profil toxicity její léčby.

Literatura:

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M. et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice (on-line). Masarykova univerzita 2005. www.svod.cz
2. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP et al. Randomized trial 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: NSABP B-26. J Clin Oncol 1999, 17: 3403-3411
3. Parideans R, Biganzoli L, Brüniny P et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer. EORTC. J Clin Oncol 2000, 18: 724-733
4. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2002, 20: 588-592
5. Holmes FA, Walters RS, Theriault RL et al. Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. J Natl Cancer Inst 1991, 83: 1797-1805
6. Geyer CE, Green SJ, Moinpour CM et al. Expanded phase II trial of paclitaxel in metastatic breast cancer: SWOG. Breast Cancer Res Treat 1998, 51: 169-181

7. Vermorken JB, ten Bokkel Huinink WW, Mandjes IA et al. High-dose paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced breast cancer refractory to antracyclin therapy. *Semin Oncol* 1995, 22(4 Suppl.8):16-22
8. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996, 14: 1858-1867
9. Winer EP, Berry DA, Wool S et al. Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: CALGB 9342. *J Clin Oncol* 2004, 22: 2061-2068
10. Seidman A, Berry D, Cirincione C et al. CALGB 9840: Randomized phase III trial of weekly compared with every 3 weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or in HER2 nonoverexpressors. CALGB 9840. *J Clin Oncol* 2008, 26:1642-16
11. Ravdin PM, Burris HA, Cook G et al. Phase II trial of docetaxel in advanced antracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Clin Oncol*, 1995, 13: 2879-2885
12. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24: 4963-4970
13. Burstein HJ, Manola J, Younger J et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer *J Clin Oncol* 2000, 18: 1212-1219
14. Loffler TM. Is there a place for dose-dense weekly schedules of the taxoids? *Semin Oncol* 1998, 25(Suppl 12): 32-34
15. Tomiak E, Piccart MJ, Kerger J et al. Phase I study of docetaxel administered as 1 -hour intravenous infusion on a weekly basis. *J Clin Oncol* 1994, 12: 1458-1467
16. Engels FK, Verweij J. Docetaxel administered schedule: from fever to tears? A review of randomised studies. *Eur J Cancer* 2005, 41: 1117-1126.
17. Bishop JF, Dewar J, Toner GC et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front.-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17: 2355-2364
18. Chan S, Friedrichs K, Noel D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341-2354
19. Icli E, Akbulut H, Uner A et.al. Paclitaxel (T) vs cisplatin + VP16 (EP) in metastatic breast cancer patients treated with anthracyclines. *Ann Oncol* 2002, 13(Suppl 5): 47
20. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999, 17:1413-1424
21. Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure. *Eur J Cancer* 1999, 35:1194-1201
22. Bonnetterre J, Roche H, Monnier A et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Br J Cancer* 2002, 87:1210-1215
23. Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:5542-5551
24. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-hulin M et al. Epirubicin/docetaxel (ET) versus 5FU/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) combination as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res treat* 2001; 69:215

25. Mackey J, Paterson A, Dirix L et al. Final results of the phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:25a
26. Nabholz JM, Falkson C, Campos D et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:968-975
27. Bontenbal M, Braun JJ, Creemers GJ et al. Phase III study comparing AT to FAC as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 1:5201-5202
28. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. EORTC 10961. *J Clin Oncol* 2002;20:3114-3121.
29. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A et al. Doxorubicin and paclitaxel versus 5FU, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:1707-1715
30. Luck HJ, Thomssen C, Untch M et al. Multicentric phase III study in first line treatment of advanced breast cancer. Epirubicin/paclitaxel vs epirubicin/cyclophosphamide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:73a
31. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996; 7:687-693
32. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al: Taxanes alone or in combination
33. with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *JCO* 26:1980-1986, 2008.
34. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracyclin –pretreated patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:2812-2823
35. Albain K, Nag S, Cardelillo-Ruiz G et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs paclitaxel (T) as front-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:510
36. Chan S, Romieu G, Hober J et al. Gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for anthracyclin –pretreated metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23:581
37. Nowak AK, Wilcken NR, Stocker MR et al. Systematic review of taxane-containing versus nontaxane-containing regimen for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet* 2004; 5:372-380
38. Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15 500 patients. *Cancer* 2006, 106:2337-2344
39. Ward S, Simpson E, Davis S et al. Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11:1-144
40. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database of systematic reviews* 2007
41. De Laurentiis M, Giuseppe C, D'Agostino D et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008, 1:44-52
42. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2000, 8:1073-1107

43. Henderson IC, Berry DA, Demetri DG et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21:976-983
44. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:3686-3696
45. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of FEC90 versus 4 cycles of FEC90 followed by weekly paclitaxel administrations: GEICAM 9906. *Breast Cancer Res Treat* 2005, 94:39
46. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2006, 24:5664-5671
47. Ellis P, Barret-Lee P, Johnson L et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT). *Lancet* 2009, 373:1681-1692
48. Bear HD, Anderson S, Brown A et al. The effect on tumour response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2003, 21:4165-4174
49. Saprano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008, 358:1663-1671
50. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 352:2303-2313
51. Goldstein LJ, O'Neill, Sparano J. Phase III AT v AC in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:16
52. Gianni L, Baselga J, Eiermann W. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression from adding paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil. *J Clin Oncol*. 2005, 23:16
53. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J et al. Phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in her2 negative early breast cancer patients with positive axillary lymph nodes. *Breast Cancer Res Treat* 2005, 94 (Suppl. abstr 1069
54. Swain S, Jeong J, Geyer C et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69:75
55. Coldman AJ, Goldie JH. Impact of dose-dense chemotherapy on the development of permanent drug resistance. *Semin Oncol* 1987, 14:29-33
56. Bonadonna G, Valagussa P, Molitni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node positive breast cancer. *N Engl J Med* 1995, 332: 901-906
57. Hudis C, Citron M, Berry D et al. Five year follow-up if INT C9741: dose-dense chemotherapy in safe and effective. *Breast Cancer Res Treat* 2005, 94:39 (Suppl, abstract 41)
58. Moebus VJ, Lueck HJ, Thomssen C et al. Dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide in comparison to conventional schedule chemotherapy in high-risk breast cancer patients. Mature results of an AGO trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006, 100(Suppl 1, abstract 53)

59. Carrick S, Parker S, Wilcken N et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane database Syst Rev 2005, Issue 2, Art No. CD003372, DOI 10.1002/14651858;
60. Bruzzi P, Del Mastro L, Formani MP et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate and point of survival in metastatic breast cancer patients. J Clin Oncol 2005; 23:5117-5125
61. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J et al. Extended follow-up and analysis by age of the US oncology adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in woman 65 or older. Breast Cancer Res Treat 2007, 106 (Suppl. Abstrakt 12)
62. Hudis C, Citron M, Berry D et al. Five year follow-up of INT C9741: dose-dense chemotherapy in safe and effective. Breast Cancer Res Treat 2005, 94:39 (Suppl, abstract 41)

PROJEKT OSOBNOST PACIENTA JAKO SPOLUDETERMINANTA ÚSPĚŠNOSTI ONKOLOGICKÉ LÉČBY, SOUČASNÝ STAV A VÝHLEDY.....

Skřivanová K.¹, Brančíková D.^{1,2}, Peterková H.^{1,6}, Bendová M.^{1,3}, Minář L.³, Dušek L.⁴, Elfmarková N.^{1, 5}, Gregor J.⁴

¹Ústav psychologie a psychosomatiky, LF MU Brno, ²Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno, ³Gynekologicko-porodnická klinika, LF MU a FN Brno,

⁴Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno, ⁵CEITEC – Středoevropský technologický institut, Brno, ⁶Katedra psychologie, FF UP, Olomouc

Úvod:

Mnohé studie prokázaly vliv psychosociálních faktorů (např. stres, coping, deprese) na kvalitu imunitní reakce, jež následně ovlivňuje efektivitu onkologické léčby a prognózu léčby Ca prsu (1, 2, 3). Autoři informují o dosavadních výsledcích grantového úkolu zaměřeného na sledování vztahu mezi základními osobnostními charakteristikami pacientek s dg Ca mammy a úspěšnosti následné onkologické léčby. Projekt je koncipován jako čtyřletý a je realizován na Gynekologicko-porodnické klinice Fakultní nemocnice v Brně a Lékařské fakultě MU.

Cíle projektu:

1. Popsat a zjistit kvalitu života pacientek s karcinomem mammy před a po absolvování protinádorové léčby.
2. Sledovat vzájemné ovlivňování případných psychopatologických symptomů a imunitní odpovědi nemocných.
3. Sledovat schopnost zvládání stresu v souvislosti s osobnostními rysy.
4. Zkoumat diskutovaný konstrukt chování typu C.

V dlouhodobém časovém horizontu se zaměřujeme na zlepšování kvality života pacientek podstupujících komplexní onkologickou léčbu.

Charakteristika souboru a metodika práce:

Výzkumná studie je koncipována jako průřezová. Do souboru pro prospektivní sledování jsou zařazovány pacientky s dg Ca mammy při prvním záchytu. Retrospektivně je pak sledována skupina pacientek, které jsou v dispenzární péči v remisi, a dále pacientky, u kterých došlo k relapsu nádorového onemocnění. Pacientky prvního záchytu jsou vyšetřovány před a po ukončení komplexní onkologické léčby.

Proč dělit pacientky v remisi a s relapsy na dva rozdílné soubory? Z předvýzkumu a klinického pozorování vyplývá, že ženy, u kterých se onkologické onemocnění vrací, mohou být osobnostně i v přístupu k onemocnění jiné, než u kterých se onemocnění objeví jednou. Toto klinické pozorování chceme ověřit evidence-based přístupem.

Demografické charakteristiky souboru jsou: věkový rozptyl zkoumaného souboru nemocných se pohybuje od 30 do 80 let; vzdělání – základní, středoškolské i vysokoškolské; bydliště – města i vesnice jižní Moravy. Kontrolní skupinu tvoří ženy podobných demografických charakteristik, ale bez onkologické diagnózy a bez přítomnosti významnějších psychopatologických symptomů.

Metody:

- polostrukturované interview
- dotazníky zaměřující se na osobnost, copingové strategie, kvalitu života a psychopatologické fenomény (SCL-90, SVF -78, NEO-FFI, FACT-B, SF-36, Dotazník životní spokojenosti)
- údaje ze zdravotnické dokumentace (komorbidita, toxicita protinádorové terapie, léčebná odpověď, imunologické parametry klinické i objektivní, kompletní krevní obraz po operaci)

Práci s psychodiagnostickými metodami provádí kvalifikovaní psychologové. Onkologové provádí anamnézu pacientek a výpisy potřebných údajů ze zdravotnické dokumentace. Onkologové hodnotí i výsledky komplexní onkologické léčby a její efektivitu. Součástí zařazení pacientek do výzkumného souboru je podepsání informovaného souhlasu.

Dosavadní výsledky po prvním roce sledování:

V prvním roce výzkumu jsme vypracovali metodiku projektu a systém sběru dat. Byla vytvořena databáze všech sledovaných parametrů. Započali jsme se sběrem základních dat jak u kontrolní, tak sledované skupiny pacientek. První výstupy výzkumného sledování analyzujeme kvantitativně za použití softwaru SPSS a jeho aplikací. Rovněž provádíme kvalitativní analýzu údajů z anamnestických zjištění metodou obsahové analýzy.

Závěr:

Od ledna roku 2012 probíhá ve spolupráci s LF MU a FN Brno mezioborový, psychologicko-medicínský výzkum, který sleduje osobnostní specifika v závislosti na vzniku a průběhu nádorového onemocnění – karcinomu prsu a celkové úspěšnosti komplexní onkologické léčby.

Literatura:

1. Andersen B.L., Farrar W.B., Golden-Kreutz D., et al. Stress and Immune Responses After Surgical Treatment for Regional Breast Cancer. J Natl. Cancer Institut 1998, 90:30-6.
2. Dedert E., Chagpar A., Segerstrom S. C., et al. Stress, Coping, and Circadian Disruption Among Women Awaiting Breast Cancer Surgery. Ann. Behav. Med. 2012, 44: 10-22.
3. Giese-Davis J., Collie K., Rancourt K.M.S. et al. Decrease in Depression Symptoms Is Associated With Longer Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis. J Clin. Oncol. 2011, 29: 413-420.

Studie je podpořena Grantovou agenturou České republiky jako projekt P/407/12/0607.

RECIDIVY ONEMOCNĚNÍ U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU PO PRS ŠETŘÍCÍCH ZÁKROCÍCH LÉČENÝCH NA I. CHIRURGICKÉ KLINICE FN OLOMOUC V LETECH 2004 - 2008

¹Švach I., ¹Zlámalová N., ²Vrána D., ²Čwierotka K., ¹Neoral Č.¹

¹*I. chirurgická klinika FN Olomouc a LF UP v Olomouci,*

²*Onkologická klinika FN Olomouc a LF UP v Olomouci*

Prs šetřící zákroky patří mezi standardní operační postupy u časného karcinomu prsu. Vzhledem ke zvyšující se účasti žen na mammografickém skríningu stoupá počet indikací těchto zákroků. Dle publikovaných klinických studií jsou výsledky léčby u časného karcinomu prsu srovnatelné s výsledky po radikálních mastektomiích.

Cílem práce je zhodnocení výskytu lokoregionálních recidiv a výskytu vzdálených metastáz u nemocných operovaných v letech 2004-2008 na I. chirurgické klinice FN v Olomouci.

Výsledky:

V uvedeném období bylo provedeno celkem 651 prs šetřících zákroků, z toho v roce 2004 bylo provedeno 79, v roce 2005 110, v roce 2006 121, v roce 2007 155 a v roce 2008 186 prs šetřících zákroků. Při minulém hodnocení souboru, které proběhlo v únoru 2012 s minimální dobou sledování 38 měsíců, byl výskyt lokoregionálních recidiv méně než 2 % a výskyt vzdálených metastáz méně než 3%. V současné době provádíme aktualizaci databáze tak, že minimální doba sledování od operačního zákroku je 53 měsíců. Aktualizovaná data budou prezentována na konferenci. Standardní součástí pooperační léčby byla adjuvantní radioterapie. Adjuvantní systémová léčba se řídila doporučeními ČOS.

Závěr:

Hodnocení dlouhodobých výsledků léčby u neselektovaných skupin pacientů je důležitou součástí klinické praxe. Výskyt lokoregionálních recidiv stejně jako výskyt vzdálených metastáz v našem souboru je srovnatelný s publikovanými daty. Výsledky potvrzují bezpečnost prs šetřících zákroků v běžné klinické praxi.

NÁDORY PLIC U PACIENTEK PO OZÁŘENÍ PRO KARCINOM PRSU **Vančurová J.**

Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

Aktinoterapie patří mezi účinné metody léčby zhoubných onemocnění. Na druhou stranu je známa úloha ionizujícího záření v procesu kancerogeneze. S přibývajícím počtem pacientů, kteří dlouhodobě přežívají onkologickou léčbu, přibývá i sekundárních malignit, způsobených onkologickou léčbou. Patří k nim hematologické malignity i solidní nádory. Podle definice Cahana a Warrena vzniká zářením indukovaný nádor z normálních tkání v rámci ozářeného objemu a jeho histopatologické charakteristiky jsou odlišné od primárního tumoru. V případě nádorů obdobné histologie, které vznikly s dlouhou latencí minimálně 8-10let, uvažujeme spíše o indukovaném nádoru než o recidivě.

Pro riziko indukce zhoubného bujení je důležitá použitá technika záření, dávka a frakcionace, věk pacienta v době ozáření a další spolupůsobící faktory (chemoterapie, kouření).

Léčba sekundárních malignit je především chirurgická, jejich mortalita je vyšší než u nádorů primárních.

U pacientek po léčbě pro karcinom prsu bývá zvýšené riziko plicního karcinomu přičítáno hlavně radioterapii. Do 10 let po ozáření není riziko významně vyšší, ale u více než 10 let přežívajících žen po mastektomii a ozáření je 2-3x vyšší. Ozáření po konzervativním chirurgickém výkonu toto riziko nezvyšuje. Největší studie zkoumala 475 plicních ca u 65560 pacientů po konzervativní chirurgii (záření nezvýšilo riziko) a 2230 u 194 981 žen po mastektomii (2 násobné riziko v rozmezí 10 - 20 let). Absolutní odhadované riziko vzniku plicní rakoviny u postmastektomického ozáření je ročně 5 pacientek na 10000, počínaje 10. rokem od ukončení aktinoterapie. Kouření má zásadní vliv – ve švédské studii s 182 plicními karcinomy po ozáření prsu se tyto vyskytovaly jen u kuřáček.

Úkolem radioterapeuta a onkologa v prevenci vzniku sekundárních malignit v oblasti hrudníku je volit optimální strategii léčby a techniku ozáření primárního nádoru, upozorňovat na zvýšené riziko vzniku nádoru v ozářené oblasti zvláště při současném kouření a v rámci dispenzarizace po léčbě onkologického onemocnění mít na zřeteli i možnost vzniku sekundární malignity.

Literatura:

1. 1/ De Vita V.T.: Principles and Practice of Oncology, 8th edition, 2008, Lippincott Williams & Wilkins
2. 2/ Shuryak I. et al : A new view of radiation-induced cancer : integrating short- and long-term processes, Part II: second cancer risk estimation, 2009, Radiat Environ Biophys 48, 275-286

JAKÁ JE OPTIMÁLNÍ VZDÁLENOST RESEKČNÍHO OKRAJE V CHIRURGICKÉ LÉČBĚ KARCINOMU PRSU PO PRS ZÁCHOVNÉM VÝKONU?

Vrána D.¹, Gatěk J.², Cwiertka K.¹, Lukešová L.¹, Šrámek V.¹

¹*Onkologická klinika FN Olomouc*

²*Chirurgické oddělení, Nemocnice Atlas, Zlín*

Úvod:

Obvyklým chirurgickým postupem v léčbě invazivního karcinomu prsu je v současnosti prs zachovný výkon s biopsií sentinelové uzliny s následnou radioterapií a systémovou léčbou dle rizika. Jednou z hlavních kontroverzí v chirurgické léčbě je bezpečná vzdálenost resekčního okraje, a otázka do jaké míry dokáže adjuvantní radioterapie ošetřit maligní buňky ponechané v lůžku tumoru po resekci. V současnosti neexistují jasná doporučení stran resekčního okraje, dle některých autorů je okraj 1mm dostatečný a poukazují na fakt, že se zvětšujícím se resekčním okrajem se signifikantně snižuje kosmetický efekt chirurgického výkonu, jiní doporučují větší lem např. až 5 - 10 mm.

Metodika:

Na chirurgickém oddělení Nemocnice Atlas ve spolupráci s onkology proběhla v letech 2005 - 2008 studie, jejímž účelem bylo zjistit v jakém procentu resekátu při okrajích menších než 5 mm zůstala reziduální nádorová tkáň v těsném okolí nádoru. U pacientek indikovaných k prs zachovnému výkonu byla provedena kvadrantektomie či lumpektomie s biopsií sentinelové uzliny, v případě resekčního okraje menšího než 5 mm byla provedena pečlivá reresekce s hodnocením procenta pacientek, u kterých by v případě neprovedení reresekce byla ponechána nádorová tkáň v lůžku tumoru.

Výsledky:

Do studie bylo zařazeno 330 pacientek, u 111 pacientek byla provedena lumpektomie a u 219 pacientek kvadrantektomie. V 78 případech (23,6 %) byl nalezen resekční okraj menší než 5 mm a v druhé době následovala reresekce (10 pacientek s pozitivním okrajem, 12 pacientek s okrajem menším než 2mm a 56 pacientek s resekčním okrajem 2 - 5mm). Pozitivní reresekát byl detekován v 31 případech, tedy **39,7 %!** (10 pacientek z 10 v případě pozitivního okraje, 3 pacientky z 10 v případě okraje do 2 mm, 18 pacientek z 58 v případě okraje 2 - 5mm). V současné době probíhá kompletace DFS zejména s ohledem na lokální kontrolu onemocnění. Dle předběžných výsledků se zdá, že po 70 měsíčním follow - up je při respektování volného resekčního okraje 5mm možné dosáhnout lokální kontrolu ve více než 97 % případů! Přesné výsledky budou publikovány v průběhu roku 2014.

Diskuze:

Dle výsledků této studie a našich zkušeností je 1mm resekční okraj nedostatečný a dobrého kosmetického efektu (dle hodnocení pacientek a operátora) je možné dosáhnout i při dodržení okraje 5mm i s ohledem na samozřejmou skutečnost, že léčba karcinomu prsu je multidisciplinární problém a lokální kontrola onemocnění je výsledkem spolupráce chirurga, patologa a onkologa. V současnosti zpracováváme tento soubor stran počtu lokálních recidiv při mediánu sledování 70 měsíců, tedy době dostatečné k hodnocení lokální léčby a i z předběžného hodnocení je zřejmý nižší počet lokálních recidiv v porovnání s celosvětově publikovanými daty. Tyto výsledky budou zveřejněny v průběhu roku 2014.

KAZUISTIKY POKROČILÝCH INOPERABILNÍCH CA PRSŮ

Zábojníková M., Kohoutek M., Pospíšková M.

Komplexní onkologické centrum Krajské nemocnice T. Bati, a.s., Zlín

- 1.) 66ti letá pacientka přichází v 3/09 do onkokožní poradny pro výsev na kůži - levý prs spotřebován tu – přecházejícím na záda s infiltrací levé axilly a tvořící krunýř - cancer en cruisse T4dN1M1 pulmo ,po probatorní excisi – nízce difer. lobulární ca, ER 100%,PR 80%,Ki 67 - 10%,C erb 2 neg., pro fluidothorax zahájena I linie paliativní chemoth. v komb.FEC od 3. 4. 09 do 17. 12. 09 s PR a následně PD, od 22. 1. 10 - 23. 9. 10 II linie paliativní chemoth. Taxotere 10x s hematologickou toxicitou a progresí fluidothoraxu.Od 21. 10. 2010 zahájena po vypuštění fluidothoraxu hormonoterapie Tamoxifen s postupnou regresí TUM a výrazným ústupem krunýře – lokálního nálezu s celkově zlepšením QL. Pro gynekologickou toxicitu změna hormonoterapie na AI od 6. 9. 2011, poslední kontrola 13. 5. 13 v průběhu Anastrozol s lokálním ústupem nálezu a stabilizací Ca 15 - 3. (fotodokumentace)
- 2.) 66ti letá pac. přichází v 1/10 do onkologické ambulance pro krvácející pokročilý tu pr. prsu vel. 20x20cm (T4N3M0), s historií 7 letého růstu, pac. žila v Americe a léčila se s vitamíny. Souhlasila s biopsií, ale léčit se nechtěla. Po opakovaných rozhovorech přistoupila na hormonoterapii od 4/10 při potvrzení karcinomu bez bližší specifikace.Léčba ukončena pro PD 12/2010, zopakována biopsie dne 1. 3. 11 - invazivní lobulární karcinom, SR neg.,Ki 67 - 90%,C erb 2+,triplet neg. Od 30. 3. do 12. 5. 2011 paliativní radioterapie na oblast tu 30Gy/10fr. S individuálním přístupem dochází nepravidelně na ozařování. Pokračováno v radioterapii od 29. 7. 11 do 29. 8. 11 na tu 30/10fr.

- 3.) 75letá pac. při fraktuře Pr.humeru v 7/2004 zjištěn inop.rozsáhlý tu lev. Prsu T4N0M1(plíce) ,dle MMGr. vel. 12x8cm, biopsie s nálezem mucinózního ca G3, zahájena hormonoterapie AI Aromasin od 9/04 a pro mnohočetné meta pulmo od 1/2005 přidána chemoterapie navelbin do 3/2005 4x s regresí na plicích i lokálně a provedena sanační ablace vlevo v 4/2005.pac. pokračovala v hormonoterapii do 8/2009 s vymizením meta plic, a následně sledování. Nyní v CR a poslední kontrola dne 28. 3. 2013.

Závěr:

Z klinické praxe se nadále setkáváme se zanedbanými lokálně pokročilými karcinomy prsů zejména u žen ve starším věku. V kazuistikách i přes nepříznivý vstupní nález lze zlepšit kvalitu života jednotlivých pacientek za použití hormonoterapie, radioterapie i chemoterapie při respektování individuality pacientky.

SARKOM HRUDNÍ STĚNY PO OZÁŘENÍ PRO KARCINOM PRSU - KAZUISTIKA

Zedníková I.¹, Šafránek J.¹, Hlaváčková M.¹, Hes O.², Svoboda T.³

¹*Klinika zobrazovacích metod FN Plzeň – Lochotín*

²*Šiklův patologicko-anatomický ústav FN Plzeň*

³*Onkologické a radioterapeutické oddělení FN Plzeň*

Úvod:

Sarkomy jsou heterogenní skupinou zhoubných nádorů vznikajících z pojivových tkání v různých místech organismu. V současné době je známo asi 40 typů sarkomů, které se liší agresivitou a prognózou. Sarkom vzniklý v měkkých tkáních po ozáření je vzácnou komplikací radiační léčby nádorů. Byl nejčastěji popsán po léčbě pro karcinom prsu, dále pro non-Hodgkinův lymfom a karcinom děložního čípku. Vzniká v širokém časovém rozmezí po ozáření. V léčbě je nejdůležitější radikální chirurgické odstranění sarkomu s okrajem resekátu bez nádorových buněk. V některých případech následuje chemoterapie nebo ozáření. Prognóza tohoto onemocnění je velmi špatná, pětileté přežití se uvádí 27 – 36 %. Medián přežití je 23 měsíců, kdy nejdelší přežití je u sarkomů radikálně odstraněných.

Cíl sdělení:

Případ pacientky s recidivujícím leiomyosarkomem hrudní stěny po ozáření pro karcinom pravého prsu. Pacientka byla v roce 2006 po záchovné operaci pravého prsu s exenterací axily ve věku 62 let. Po operaci byla nasazena hormonální terapie a následovalo adjuvantní ozáření pravého prsu a přilehlé axily. Ozáření proběhlo na lineárním urychlovači, celková dávka záření byla 50 Gy (2 Gy frakcionovaně 1x denně, 5 dní v týdnu). Mamografie a sonografie v březnu 2010 byly bez známek tumoru. Od září 2010 začala pacientka pociťovat bolesti pravého prsu a v pravé axile s mírným lymfedémem pravé horní končetiny. V listopadu 2010 byl na sonografii popsán tumor na rozhraní zevních kvadrantů pravého prsu nasedající na pektorální fascii, odebraná Core cut biopsie prokázala vřetenobuněčný sarkom s myxoidním fenotypem – leiomyosarkom. V prosinci 2010 byl na CT hrudníku potvrzen expanzivní útvar v pravém prsu, bez prorůstání do hrudní stěny, bez průkazu plicních metastáz. Pacientka byla indikovaná k excizi sarkomu, která byla provedena 31. 1. 2011 radikálně, tumor odstraněn celý, jeho velikost byla 25x25x17 mm. Jelikož byla oblast pravého prsu již ozářena po záchovné operaci pro karcinom, nebylo možné provést po operaci ozáření. Onkology byla doporučena pouze dispenzarizace. V květnu 2011 si pacientka sama opět vyhmatala resistenci v jizvě na pravém prsu, byla provedena sonografie s nálezem

suspektní recidivy sarkomu 10x5 mm, poté MR prsů a 25. 7. 2011 opět chirurgická excize recidivy leiomyosarkomu, mikroskopicky opět nádorové struktury nedosahovaly do okraje excize. V říjnu 2011 bylo provedeno PET/CT bez zvýšené metabolické aktivity v pravém prsu. V květnu 2012 si pacientka opět vyhmatala resistenci v jizvě na pravém prsu, byla provedena sonografie a pro podezření na recidivu sarkomu Core cut biopsie, která recidivu potvrdila. 2. 7. 2012 byla provedena pravostranná mastektomie s odstraněním pectorální fascie a části pectorálního svalu pod tumorem s nálezem leiomyosarkomu velikosti 45x25x12 mm, s prorůstáním do pectorálního svalu. Již v září 2012 pacientka opět hmatá resistenci pod jizvou na hrudní stěně, biopsicky byla potvrzena recidiva sarkomu, provedeno PET/CT s nálezem tumoru ve svalu před IV. žebrem, bez generalizace. 28. 11. 2012 jsme provedli resekci části IV. žebra vpravo, histologie – leiomyosarkom dosahující těsně k okraji resekátu, prorůstající do žebra. V dubnu 2013 bylo na kontrolním PET/CT podezření na recidivu sarkomu ve svalech před III. a V. žebrem vpravo. Bez generalizace. 27. 5. 2013 byla provedena resekce hrudní stěny v rozsahu III. - VI. žebra vpravo s náhradou sítí. Histologie: nalezeny dva tumory – 40 a 25 mm, okraje resekátu bez nádorové infiltrace, do žebër tumory neprorůstaly. Pacientka, nyní 69letá, je 7 let po operaci pravého prsu pro karcinom, 32 měsíců od stanovení diagnózy sarkomu hrudní stěny, po 5 operacích lokálně recidivujícího sarkomu, stále v dobré fyzické i psychické kondici.

Závěr:

Vzhledem k rostoucímu počtu záchranných operací prsu pro karcinom s následným ozářením prsu, bude stoupat počet sarkomů ozářené oblasti. Z praktického hlediska je důležité na možnost vzniku postradiačního sarkomu prsu myslet, včas ho diagnostikovat a léčit. Ozáření je důležitou součástí léčby karcinomu prsu a jeho profit převyšuje rizika. Navíc riziko vzniku sarkomu v ozářené oblasti je zde velmi malé. Základem léčby sarkomů je radikální chirurgické odstranění nádoru. Po operaci většinou následuje ozáření, které však u pacientky po záchranné operaci prsu pro karcinom s ozářením již není možné. Chemoterapie není u sarkomů příliš účinná. Proto je nutné, aby operace byla provedena zkušeným chirurgem dostatečně radikálně.

Literatura:

1. Forscher CA, Casciato DA. Sarcomas. In: Casciato DA, Territo MC (eds). Manual of Clinical Oncology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2009, s. 384-396.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissues Sarcoma, V. 1/2011 (dostupný na www.nccn.org).
3. Žaloudík J.: Chirurgické aspekty léčby sarkomů měkkých tkání. Onkologie 2010; 4(5): 297-301.
4. Berg JW, Hutter RV. Breast cancer. Cancer 1995; 75:257.
5. Mark RJ, Poen J, Tran LM, et al: Postradiation sarcoma : A single institution study nad review of the literature. Seminars in Oncology 24 : 504-514, 1997
6. Vojtíšek R., Kinkor Z., Fínek J.: Sekundární angiosarkomy po konzervativní léčbě nádorů prsu, Klin Onkol 2011; 24(5): 382-388.
7. Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM: Postradiation soft tissue sarcoma : A analysis of 53 cases. Cancer 73: 2653-2662, 1994

8. Karlsson P, Holmberg E, Johansson KA, et al. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer. *Radiother Oncol* 1996; 38:25.
9. Lagrange JL, Ramaioli A, Chateau MC, et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. *Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiology* 2000; 216:197.
10. Blanchard DK, Reynolds C, Grant CS, et al. Radiation-induced breast sarcoma. *Am J Surg* 2002; 184:356.

Název

XX. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 17. – 19. 10. 2013
Sborník přednášek: Diagnostika a léčba nádorů prsu
ISBN 978 – 80 – 905041-3-4

Vydavatel

Nemocnice České Budějovice, a. s.

Náklad

500 ks

Počet stran

112

Neprodejné

Redakční úprava

MUDr. Miluše Dolečková, Ph.D., PhDr. Marie Šotolová

Publikace neprošla autorskými korekturami a jazykovou úpravou.

Výroba CD

Angel Company s. r. o., Fr. Škroupa 26, České Budějovice