

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 00543535
Božetěchova 2
612 66 Brno
e-mail: papezova@aps-brno.cz

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša
tel., fax: 543 134 226
mobil: 604 226 113
Přijetí příspěvků:
e-mail: vukfait@centrum.cz
e-mail: bousa@mou.cz

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

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

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X (print)
ISSN 1802-5307 (online)

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

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

VÝKONNÁ REDAKČNÍ RADA

VEDOUcí REDAKTOR REJTHAR ALEŠ

VÝKONNÝ REDAKTOR FAIT VUK

REDAKTOŘI

ČOUPEK PETR, Brno
FORETOVÁ LENKA, Brno
HÁJEK ROMAN, Brno
KOCÁK IVO, Brno

SVOBODA MAREK, Brno
VALÍK DALIBOR, Brno
VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
ŽALOUdÍK JAN, Brno

REDAKČNÍ RADA

ADAM ZDENĚK, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava
BARTOŠ JIŘÍ, Liberec
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno
CWIERTKA KAREL, Olomouc
JURGA LUDOVIT, Trnava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLENER PAVEL, Praha
KOVAŘÍK JAN, Brno

KOZA IVAN, Bratislava
MAYER JIŘÍ, Brno
MELICHAR BOHUSLAV, Hr. Králové
ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
VYZULA ROSTISLAV, Brno
WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice

ČESTNÍ ČLENOVÉ REDAKČNÍ RADY

BILDER JOSEF, Brno
ECKARDT SANDOR, Budapešť
KLAŠTERSKÝ JAN, Brusel
KOUTECKÝ JOSEF, Praha

MECHL ZDENĚK, Brno
NĚMEC JAROSLAV, Brno
PLEŠKO IVAN, Bratislava
UJHÁZY VILIAM, Bratislava

Původní práce

Halaška M., Rob L., Strnad P., Stankušová H., Komár M., Šuchová K., Chod J., Hrehorčák M. Karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím.	243
Pála, M., Holečková, P., Veselý, J., Vítek, P., Svobodník, A. Konkomitantní chemoradioterapie v léčbě nádorů ORL oblasti. Výsledky ÚRO 2002-2005.	248
Václavíková R., Hubáčková M., Kubala E., Kodet R., Mrhalová M., Novotný J., Gut I., Souček P. Expresí genu mnohočetné lékové rezistence 1 (mdr1) a její význam v rozvoji a terapii karcinomu prsu	253

Kazuistika

Boudová L., Kazakov D. V., Jindra P., Pizinger K., Šíma R., Vaněček T., Kuntscher V., Vozobulová V., Mukenšabl P., Michal M. Primární kožní velkobuněčný anaplastický T-lymfom s koexpresí CD30 a CD56, bohatý na neutrofile a histiocyty. Popis raritního případu s přehledem literatury.	260
Pavelka Z., Dembická D., Toušvská K., Skotáková J., Kocmanová I., Křen L., Krafka K., Teyschl O., Múdry P., Štěrbá J. Úspěšná léčba prokázané kandidové peritonitidy za použití efungumabu (mycograb®) u dítěte s abdominálním non-hodgkinským lymfomem	264

Sdělení

Kaplan Z., Ondrák M., Fait V., Silák J., Schwanhaeuser K., Sýkorová Z. Intravenózní portové systémy u onkologických pacientů Masarykova onkologického ústavu	269
--	-----

Zprávy

Ondruš D. Klinicko-patologické vedecké konferencie s medzinárodnou účasťou IV. Ondrušov memoriál.	273
Coufal O. Okamžité rekonstrukce prsu v MSKCC	277

Informace

- XIII. Brněnský den paliativní medicíny	263
- rozloučení s Doc. Cahou	272
- knihy	259

Onkologické společnosti	278
-------------------------------------	-----

CONTENTS**Original publications**

Halaška M., Rob L., Strnad P., Stankušová H., Komár M., Šuchová K., Chod J., Hrehorčák M. Breast cancer associated with pregnancy	243
Pála, M., Holečková, P., Veselý, J., Vítek, P., Svobodník, A. Concomitant chemoradiotherapy in the treatment of head and neck cancer	248
Václavíková R., Hubáčková M., Kubala E., Kodet R., Mrhalová M., Novotný J., Gut I., Souček P. Expression of multidrug resistance gene 1 (mdr1) and its association with development and clinical outcome of breast carcinoma	253

Case report

Boudová L., Kazakov D. V., Jindra P., Pizinger K., Šíma R., Vaněček T., Kuntscher V., Vozobulová V., Mukenšabl P., Michal M. Primary cutaneous histiocyte and neutrophil-rich CD30+ and CD56+ anaplastic large-cell lymphoma. A rare case report and review of related literature	260
Pavelka Z., Dembická D., Toušvská K., Skotáková J., Kocmanová I., Křen L., Krafka K., Teyschl O., Múdry P., Štěrbá J. Successful treatment of the proven candida peritonitis in child with abdominal non-hodgkin's lymphoma using efungumab (mycograb®)	264

Communications

Kaplan Z., Ondrák M., Fait V., Silák J., Schwanhaeuser K., Sýkorová Z. Venous port systems in oncological patients at the Masaryk Memorial Cancer Institute	269
---	-----

Report

Ondruš D. Clinical pathology conference.	273
Coufal O. Immediate breast reconstructions in MSKCC	277

Notification

- XIII. Day of Palliative Medicine in Brno	263
- Obituary (Doc. Crha)	272
- Book	259

Oncological associations	278
--------------------------------------	-----

KARCINOM PRSU V SOUVISLOSTI S TĚHOTENSTVÍM

BREAST CANCER ASSOCIATED WITH PREGNANCY

HALAŠKA, M.¹, ROB, L.¹, STRNAD, P.¹, STANKUŠOVÁ, H.², KOMÁR, M.¹, ŠUCHOVÁ, K.¹, CHOD, J.¹, HREHORČÁK M.¹

¹ GYNEKOLOGICKO-PORODNICKÁ KLINIKA 2. LF UK A FN MOTOL, PRAHA

² RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ FN MOTOL, PRAHA

¹ DEPT. OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY OF THE 2ND MEDICAL FACULTY, CHARLES UNIVERSITY, PRAGUE

² DEPT. OF RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY FN MOTOL, PRAGUE

Souhrn

Východiska: Cílem naší studie je vyhodnocení vlastního souboru a diskuse o dostupných zkušenostech s řešením karcinomu prsu diagnostikovaným během těhotenství nebo v období do jednoho roku po porodu. **Typ studie a soubor:** Mezi lety 2002 a 2006 jsme shromáždili soubor 10 žen s diagnózou karcinomu prsu v souvislosti s těhotenstvím, z toho sedm během těhotenství, tři do jednoho roku po porodu. Terapie byla zvolena individuálně vzhledem k týdnu gravidity, stádiu onemocnění a vzhledem k rozhodnutí samotné pacientky. Zaznamenali jsme informace týkající se věku matky v době stanovení diagnózy, způsobu léčby, typu porodu, neonatálních výsledků a stavu pacientek. **Metody a výsledky:** Průměrný věk pacientek byl 32,2 roku. Z pacientek s karcinomem během těhotenství dvě ukončily těhotenství potratem, jednou byla provedena prs zachraňující operace, u dvou pacientek byla podána chemoterapie. Ve třech případech bylo ukončeno těhotenství císařským řezem, dvě porodily spontánně. U pacientek s karcinomem diagnostikovaným po porodu jsme se řídili standardními terapeutickými postupy. Všichni novorozenci jsou zdraví, dvě z našich pacientek jsou mrtvé, s jednou pacientkou jsme ztratili kontakt, ostatní jsou dále dispenzarizovány. **Závěry:** Karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím je vzácná situace, vzhledem k nedostatku informací je terapeutický přístup zcela individuální. Pacientky by měly být soustředěny do specializovaných center.

Klíčová slova: karcinom prsu, těhotenství, chemoterapie, léčba.

Summary

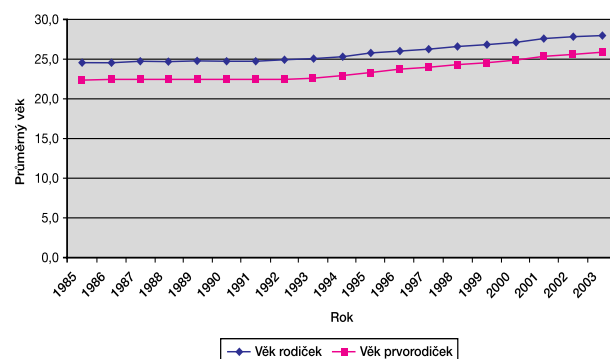
Backgrounds: The aim of our study was to evaluate our sample of patients and discuss current opinions on the breast cancer diagnosed during pregnancy or within one year after the delivery. **Design and Subjects:** Between the years 2002 and 2006 ten women were referred to our department, seven with the diagnosis of breast cancer during pregnancy, three within one year after the delivery. The treatment was selected individually with respect to the stage of pregnancy, the stage of the disease and to the patient's decision. The average age at the time of the diagnosis, the treatment chosen, the way of delivery, the newborn's and mother's condition were recorded. **Methods and Results:** The average age was 32.2. Two patients underwent termination of the pregnancy, in one patient a breast conserving surgery was performed, in two patients chemotherapy was administered, in three patients we induced preterm delivery, three patients delivered via caesarean section, two patients delivered spontaneously. After delivery we followed standard therapeutic guidelines. All of the children were healthy, in one newborn rectal atresia was diagnosed and the infant was operated on. Two of our patients have died, the contact with one of them has been lost and the rest of the patients are alive. **Conclusions:** Breast cancer diagnosed during pregnancy is a rare situation, which needs to be managed individually as there is a lack of information about such patients. These patients should be treated in specialized centers.

Key words: breast neoplasms, pregnancy, chemotherapy, disease management.

Úvod

Problematika karcinomu prsu v souvislosti s těhotenstvím nabývá v poslední době stále více na významu. Ženy stále častěji oddalují těhotenství na pozdější věk, čímž výrazně přibývá pacientek, u kterých je diagnostikován karcinom prsu v souvislosti s těhotenstvím. Průměrný věk pacientek s karcinomem prsu v těhotenství se pohybuje mezi 32 až 38 lety [1]. V současné době jsou to přibližně 1-3 případy na 10 000 těhotenství, což představuje druhou nejčastější malignitu v těhotenství. Většina autorů popisuje karcinom prsu spojený s těhotenstvím jako takový zhoubný nádor, který se objevil během těhotenství, v průběhu laktace nebo do jednoho roku po porodu [2]. Touto definicí se řídíme i my v naší práci.

Graf 1. Průměrný věk prvorodiček a vícero-diček



Tabulka 1: Histologické vlastnosti nádorů

ID	věk	gravidita	parita	diagnóza	strana	histol. typ	grade	ER	PR	HER/2
1	31,3	2	2	core-cut biopsie	sin	duktolobulární	2	negativní	negativní	1
2	40,6	6	4	core-cut biopsie	dx	duktální	3	negativní	negativní	3
3	28,4	1	1	core-cut biopsie	sin	duktální	2	negativní	negativní	0
4	28,9	2	1	core-cut biopsie	dx	duktální	3	negativní	negativní	3
5	29,2	3	2	core-cut biopsie	sin	duktální	2	negativní	negativní	3
6	34,0	5	2	core-cut biopsie	dx	duktální	2	negativní	pozitivní	0
7	34,5	2	1	core-cut biopsie	dx	duktální	2	pozitivní	pozitivní	1
8	32,1	3	3	core-cut biopsie	sin	duktální	3	negativní	negativní	2
9	29,0	2	2	otevřená biopsie	dx	duktální	2	pozitivní	pozitivní	1
10	33,5	2	1	core-cut biopsie	sin	duktální	1	pozitivní	negativní	0

Materiál a metody

V našem souboru je 10 patientek ve věku od 28 do 40 let (průměrný věk 32,2 let) s karcinomem prsu diagnostikovaným v souvislosti s těhotenstvím, které byly referovány na naše pracoviště mezi lety 2002 a 2006. Sedm patientek mělo diagnózu stanovenou v průběhu těhotenství, tři v období do jednoho roku po porodu. Zaznamenali jsme charakteristiky patientek, stáří těhotenství při stanovení diagnózy, histologické charakteristiky nádorů, zvolený management léčby, typ porodu, neonatální a maternální výsledky.

Výsledky

Charakteristika patientek a histologické parametry nádorů jsou prezentovány v Tabulce 1. Nejčastějším typem byl duktální karcinom v 90 %. Management léčby patientek s nádorem prsu diagnostikovaným během těhotenství je v Tabulce 2. Zvolení vhodného terapeutického postupu u těhotných patientek determinoval gestační týden. Průměrné gestační stáří (v týdnech těhotenství), kdy byl diagnostikován karcinom prsu během těhotenství, bylo 25,6. Patientka č. 1 podstoupila indukci plicní zralosti plodu a následně předčasné ukončení těhotenství plánovaným císařským řezem

Tabulka 2: Management terapie u patientek s karcinomem v těhotenství

ID	týden těhot.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	popis	operace	lymfadenektomie
1	33	indukce PZ	porod per S.C.	operace	CHT			4xAC, 3x paclitaxel	RMM	ALND
2	16	operace	CHT	indukce PZ	porod per S.C.	CHT	RT	4xE, 4xT	SEG	ALND
3	34	indukce PZ	indukce porodu	porod per S.C.	CHT			3x FEC	0	0
4	25	CHT	porod	CHT	operace	RT		2xE, 4xT, Herceptin	SEG	ALND
5	37	porod	CHT	operace	CHT			4xFAC, 2xTaxotere	RMM	ALND
6	16	potrat	CHT	operace	CHT			4xFAC	SEG	SLNB
7	20	potrat	CHT	operace				3xA, 3xpaclitaxel	SEG	SLNB

PZ	plicní zralost	RMM	radikální modifikovaná mastektomie
S.C.	Section Caesarea	SEG	segmentektomie
RT	radioterapie	ALND	axilární lymfadenektomie
CHT	chemoterapie	SLNB	biopsie sentinelové uzliny
T	docetaxel	AC	adriamycin, cyklofosfamid
E	epirubicin	FEC	fluoruracil, epirubicin, cyklofosfamid

Tabulka 3: Management terapie u patientek s karcinomem do jednoho roku po porodu

ID	týden po p.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	popis	operace	lymfadenektomie
8	36	CHT	operace	CHT				4xFAC, 1xT, 2xTaxotere	RMM	ALND
9	12	operace	CHT	RT	CHT	CHT	RT	4xAC, 4xT, 6xTaxotere	RMM	ALND
10	34	operace	RT	operace	CHT	RT	HT	4xAC	SEG	SLNB, ALND

RT	radioterapie	RMM	radikální modifikovaná mastektomie
CHT	chemoterapie	SEG	segmentektomie
HT	hormonální léčba	ALND	axilární lymfadenektomie
AC	adriamycin, cyklofosfamid	SLNB	biopsie sentinelové uzliny
T	paclitaxel	FAC	fluoruracil, adriamycin, cyklofosfamid

(S.C.), následováno operací prsu a chemoterapií. Druhá patientka podstoupila operaci prsu a chemoterapii během těhotenství (4x Epirubicin 115 mg/m²), indukci plicní zralosti, plánovaný předčasný porod per S.C., následně doplnění chemoterapie a radioterapie. Patientka č. 3 se rozhodla pro indukci předčasného porodu, která se nezdařila, následoval porod per S.C., chemoterapie, kdy patientka po 3

měsících zemřela. Čtvrtá patientka podstoupila chemoterapii během těhotenství (2x Epirubicin 130 mg/m²), porod v termínu porodu, chemoterapii, operaci a radioterapii. U páté patientky byl karcinom diagnostikován těsně před porodem, proto následovala standardní léčba po porodu. Patientky č. 6 a 7 se rozhodly těhotenství ukončit potratem. Další léčba po ukončení těhotenství u těchto patientek

Tabulka 4: Neonatální výsledky a stav pacientek

ID	týden těhotenství porodu	druh porodu	pohlaví novorozence	porodní váha	novorozenec	pacientka
1	33	císařský řez	ženské	1890	normální	žije
2	35	císařský řez	mužské	2540	rektální atřezie	žije
3	36	císařský řez	ženské	2775	BRCA 1	zemřela
4	39	spontánní	mužské	3740	normální	žije
5	40	spontánní	ženské	3090	normální	metastázy
6	18	potrat	0	0	0	žije
7	20	potrat	0	0	0	žije
8	39	spontánní	ženské	3360	normální	zemřela
9	40	spontánní	mužské	3130	normální	žije
10	41	spontánní	mužské	3420	normální	metastázy

Tabulka 5: Věkové rozložení incidence karcinomu prsu

Věk	pod 29		30 - 34		35 - 39		nad 40		Celkem
		%		%		%		%	
1985	12	0,38	61	1,95	136	4,35	2921	93,32	3130
1990	13	0,37	50	1,43	125	3,59	3298	94,61	3486
1995	24	0,53	50	1,09	131	2,87	4362	95,51	4567
2000	12	0,24	40	0,81	100	2,02	4808	96,94	4960
2003	25	0,43	44	0,76	128	2,21	5587	96,59	5784

respektovala obecná doporučení léčby karcinomu prsu. Terapie pacientek s nádorem v období do jednoho roku po porodu je v Tabulce 3. Typ porodu, neonatální výsledky a stav pacientek jsou shrnuty v Tabulce 4.

Diskuse

Pokud porovnáme incidenci karcinomu prsu podle věkové struktury v letech 1985 - 2003 je patrné, že se výrazně nemění viz Tabulka 5 [3]. Na druhé straně průměrný věk prvorodiček i vícero-diček se posunul do vyšších věkových kategorií (viz Graf 1). Zatímco v roce 1985 byl průměrný věk primipary 22,3 a multipary 24,6 let, v roce 2003 byl 25,9 a 28,1, což znamená, že pravděpodobnost výskytu karcinomu prsu v souvislosti s těhotenstvím se výrazně zvyšuje.

Karcinom prsu diagnostikovaný během těhotenství má zpravidla vyšší stádium, vyšší grade a lymfatické uzliny bývají častěji pozitivní. Většina autorů nenachází statisticky významné rozdíly z hlediska celkového přežití (overall survival) pokud porovnávají nádor diagnostikovaný v souvislosti s těhotenstvím s nádorem kontrolní skupiny srovnatelných parametrů. Je tedy pravděpodobné, že většinu nepříznivých charakteristik nádorů nalezených v souvislosti s těhotenstvím má na svědomí spíše opožděná diagnostika [4]. Zastoupení histologických typů karcinomu prsu je podobné u těhotných i netěhotných žen: duktální karcinom v 49 - 75 % [5]. V našem souboru to bylo 90 %. Pozitivní lymfatické uzliny jsou nalezeny v 56 % až 83 % u těhotných proti 38 % až 54 % u netěhotných žen [6]. Několik studií prokázalo vyšší výskyt estrogen negativních nádorů (nádory kdy expresi estrogenových receptorů vykazují méně než 10 % buněk). Bonnier a spol. uvádí 42 % estrogen negativních nádorů u těhotných proti 21 % estrogen negativních nádorů v kontrolní skupině. Jiné práce se zaměřily na expresi Her2/neu proteinu, kdy bylo pozorováno vyšší zastoupení Her2/neu pozitivních nádorů v těhotenství: 58 % proti 10 % až 25 % v kontrolní skupině [7]. V našem souboru byla průměrná velikost primárního nádoru 44 mm, gra-

de 2,2, pozitivita estrogenových receptorů (ER) v 30 %, pozitivita progesteronových receptorů (PR) ve 30 %, průměrná hodnota exprese Her2/neu 1,4 (pozitivita v 70 %), nicméně tyto výsledky jsou zatíženy chybou malých čísel. Přestože je 70 až 80 % všech hmatných rezistencí benigních [1], léze perzistující déle než 2 až 4 týdny by měla být podrobněji vyšetřena. Odhalení zhoubného nádoru je značně ztíženo, neboť vlivem hladin hormonů v těhotenství dochází k proliferaci mléčné žlázy, kdy stoupá poměr parenchymu ke stromatu. Jednoměsíční zpoždění v detekci nádoru pak představuje teoretický nárůst postižení axilárních uzlin o 0,9 % [8]. Mamografie má v průběhu těhotenství díky vyšší denzitě žlázy poměrně vysokou falešnou negativitu, nicméně představuje bezpečnou metodu [1], kdy standardní mamografie ve dvou projekcích zatěžuje plod maximálně 0,004 Gy [9]. Metodou první volby pro diagnostiku hmatných lézí v těhotenství je však ultrazvuk. Doplnění diagnostiky biopsií je obligatorní v případě negativity mamografického vyšetření a přetrvávajícího podezření [1]. Pokud je indikována biopsie prsu v průběhu laktace, je nutno kvůli riziku vzniku píštěle laktaci zastavit (ledování, bromokryptin, cabergolin) a vyprázdnit prsa. Z hlediska stagingových vyšetření: RTG plic je možné provádět i v těhotenství, radiační zátěž se uvádí kolem 0,0001 Gy, eventuálně se může použít odstínění břicha, scintigrafie skeletu se nedoporučuje pro riziko potratu, malformací, růstové a mentální retardace v závislosti na stáří těhotenství (hraniční dávka je 0,1-0,2 Gy) [10]. Vzhledem k nízkému riziku kostních metastáz u stádií I a II je možné scintigrafii odložit po skončení těhotenství. Náhradou za scintigrafii skeletu může být magnetická rezonance (MRI). Názory na použití této metody se různí, v I. trimestru se použití této diagnostické metody nedoporučuje.

Při rozhodování o léčebné strategii je zásadní komunikace s pacientkou, protože léčba je přísně individuální a musí se opírat o vzájemnou spolupráci onkochirurga, onkologa, radioterapeuta a perinatologa. Vzhledem k nut-

nosti načasování porodu, kdy pacientky často preferují ukončení těhotenství dříve než vyčkání termínu porodu, je přítomnost perinatologa s příslušným perinatologickým zázemím obzvláště důležitá. Je zapotřebí zvážit přání pacientky se zvláštním zřetelem na gestační stáří plodu. Zlepšení prognózy v případě ukončení těhotenství nebylo prokázáno [11]. Operace představuje metodu první volby. Vzhledem k možnosti vynechání pooperační radioterapie, která nadměrně zatěžuje plod, se zpravidla preferuje modifikovaná radikální mastektomie doplněná axilární lymfadenektomií. Jsou-li splněny podmínky pro záchrannou operaci, lze ji provést v souladu s obecnými podmínkami. Nejvhodnější indikací pro prs zachovávající operaci je záchyt karcinomu v pozdní fázi těhotenství, kdy adjuvantní radioterapii můžeme odložit po skončení těhotenství [1]. Názory na použití detekce sentinelové uzliny pomocí ^{99m}Tc se různí. Podle Kaufmanna a spol. se mapování lymfatických uzlin radioizotopem nedoporučuje, neboť nejsou známy vedlejší účinky radioizotopu na plod [12]. Na druhé straně Gentilini a spol. prokázali, že maximální radiační zátěž pro plod je 0,0043 Gy, což je výrazně nižší hodnota než je prahová teratogenní dávka pro I. trimestr [13]. Podle americké publikace s 5405 operacemi v průběhu těhotenství byla nalezena zvýšená mortalita novorozenců (RR 2,1) a nižší porodní hmotnost (RR 2,1), nicméně zvýšené riziko vzniku vrozených vývojových vad nebylo prokázáno [14]. Jiná práce týkající se přímo prsních operací během těhotenství nenašla žádná rizika [15]. Radioterapie se obecně v těhotenství nedoporučuje. Při ozáření hrudníku matky vystavujeme plod přibližně 0,1 až 0,3 % z celkové aplikované dávky. Je nutné brát v úvahu rostoucí radiační zátěž z hlediska stáří těhotenství, která se zvětšující se dělohou stoupá (0,03 Gy v 8. týdnu až 1,43 Gy ve 36. gestačním týdnu) [9]. V průběhu implantace tato dávka výrazně zvyšuje riziko potratu, zatímco mezi 2. a 8. týdnem embryonálního vývoje se expozice může projevit malformacemi orgánů plodu při prahové dávce 0,1 až 0,2 Gy [9]. Od 8. do 15. týdne gravidity se dávka 0,06 Gy považuje za prahovou pro vznik mentální retardace. Radioterapie v průběhu celého těhotenství může vést k restrikci růstu plodu a v neposlední řadě ke zvýšení rizika výskytu karcinomů a leukémií v dětském věku (tzv. stochastický efekt). Hranice významnosti radiační zátěže byla stanovena na 5cGy [16].

Podávání chemoterapie v I. trimestru zvyšuje riziko spontánního abortu a vývoje vrozených vad. Ve II. a III. trimestru byla prokázána překvapivě nízká rizika pro plod. Některé studie zabývající se vlivem chemoterapie podané během II. a III. trimestru nenalezly negativní účinek na organismus plodu [15;17]. V prospektivní studii Berryho a spol. byl po dokončeném I. trimestru ve skupině 24 pacientek používán standardní protokol chemoterapie (fluoruracil 1000 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cyklofosamid 500 mg/m²). Ve třech případech z 24 došlo

k předčasnému porodu, v jednom případě se vyskytla přechodná leukopenie spolu s nízkou porodní hmotností [15]. Obdobné výsledky byly popsány Londýnskou retrospektivní studií na 28 pacientkách léčených chemoterapií po II. trimestru [18]. Vyhodnocení bezpečnosti použití jednotlivých cytostatik je obtížné. V obou studiích bylo celkem 40 pacientek léčeno po I. trimestru antracykliny bez nálezů významných neonatálních či maternálních komplikací. Rovněž použití cyklofosfamidů nezpůsobilo u novorozenců závažné komplikace [19]. Bezpečnost taxanů není dosud dostatečně zdokumentována, při použití na zvířecích modelech vykazují taxany toxicitu, nicméně v jednotlivých případech, kdy byly taxany použity u těhotných, nebyly pozorovány závažné komplikace [20]. Metotrexát je přísně kontraindikován. V případě aplikace cytostatik v průběhu těhotenství je obzvláště důležité naplánovat konec těhotenství nejdříve 2 až 3 týdny po poslední sérii chemoterapie. V opačném případě mohou po porodu chemoterapeutika přetrvávat v organismu dítěte dříve než jsou detoxikovány matčiným organismem a způsobit tak těžkou neutropenii nebo trombocytopenii [15]. Kojení je během aplikace chemoterapie kontraindikováno, protože většina léků je do mléka vylučována. Hormonální léčba je v těhotenství poměrně málo prozkoumána. Podle studií na zvířatech zvyšuje tamoxifen incidenci kongenitálních kraniofaciálních abnormalit a abnormalit reprodukčního systému (podoba teratogenicity s diethylstilbesterolem). V evidenci 50 těhotných žen léčených tamoxifenem v I. trimestru těhotenství bylo v 8 případech těhotenství ukončeno, v 19 případech se narodily zdravé děti a v 10 případech se narodily děti s neonatálními poruchami, 13 těhotenství skončilo s neznámým výsledkem [21]. Snaha o vytvoření doporučení standardních postupů byla nedávno publikována pod vedením German Breast Group [22].

Závěr

V prezentované práci jsou uvedeny kazuistiky pacientek s karcinomem v souvislosti s těhotenstvím a přehled současných znalostí k tomuto tématu. Prognóza nádorů spojených s těhotenstvím se jeví být horší především kvůli opožděné diagnostice, která vede k detekci pozdějších stádií onemocnění. Každý nejasný nález v prsu během těhotenství by měl být vyšetřen. Z hlediska chirurgické léčby se doporučuje radikální modifikovaná mastektomie. Radioterapii bychom měli pokud možno odložit po ukončení těhotenství. Chemoterapii lze bezpečně podat ve II. a III. trimestru. Vzhledem k nízké incidenci karcinomu prsu v těhotenství by měly být tyto ženy léčeny v komplexně vybavených onkologických centrech s perinatologickým zázemím.

Poděkování

Tato práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví IGA MZ 8111-3.

Literatura

- 1 Jacobs IA, Chang CJ, Salti GI. Coexistence of pregnancy and cancer. *Am Surg* 2004; 70(11):1025-1029.
- 2 Barthelme L, Davidson LA, Gaffney CH, Gateley CA. Pregnancy and breast cancer. *BMJ* 2005; 330:1375-1377.
- 3 Zdravotnická ročenka ÚZIS - 2002. Praha: ÚZIS, 2003.
- 4 Halaška MJ, Strnad P, Chod J, Rob L. Karcinom prsu a těhotenství. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2004; 13(3):413-418.
- 5 Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C. *Diseases of the breast*. 3rd Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
- 6 Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast Cancer in Pregnancy. *Arch Surg* 2003; 138:91-98.
- 7 Elledge R, Ciocca D, Langone G, McGuire W. Estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2/neu protein in breast cancer from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71:2499-2506.
- 8 Nettleton J, Long J, Kuban D, Wu R, Shaeffer J, El-Mahdi A. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996; 87:414-418.
- 9 Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328-332.
- 10 Otake M, Schull W, Lee S. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors: a reanalysis. *Int J Radiat Biol* 1996; 70:755-763.
- 11 Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 2000; 150(11):1221-1225.
- 12 Kaufmann M, Loibl S, von Minckwitz G. Breast cancer during pregnancy. *Eur J Cancer* 2004; 2:22-23.
- 13 Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1348-1351.
- 14 Mazze R, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1178-1185.
- 15 Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al. Management of breast cancer during pregnancy using standardized protocol. *J Clin Oncol* 1997; 17(3):855-861.
- 16 Wallack MK, Wolf JAJr, Bedwinek J et al. Gestational carcinoma of the female breast. *Curr Probl Cancer* 1983; 7:1.
- 17 Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer* 1999; 86(11):2266-2271.
- 18 Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: An 18-year experience from Five London Teaching Hospital. *J Clin Oncol* 2005; 23(18):4192-4196.
- 19 Kerr JR. Neonatal effects of breast cancer chemotherapy administered during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2005; 25(3):438-441.
- 20 Gonzalez-Angulo A, Walters R, Carpenter RJ, Ross M, Perkins G, Gwyn K et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnancy patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(4):317-319.
- 21 Barthelme L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *The Breast* 2004; 13:446-451.
- 22 Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Keller M et al. Breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 2006; 106(2):237-246.

Korespondenční adresa:

MUDr. Michael Halaška, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

e-mail: mhalaska@centrum.cz

Došlo: 15. 12. 2006

Přijato: 17. 1. 2007

KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPIE V LÉČBĚ NÁDORŮ ORL OBLASTI. VÝSLEDKY ÚRO 2002-2005

CONCOMITANT CHEMORADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCER

PÁLA, M.¹, HOLEČKOVÁ, P.¹, VESELÝ, J.², VÍTEK, P.¹, SVOBODNÍK, A.³

¹ ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE FN BULOVKA A ILF UK PRAHA (ÚRO)

² ORL ODDĚLENÍ FN BULOVKA PRAHA

³ CENTRUM BIostatistiky A ANALÝZ UOC BRNO

Souhrn

Východiska: Zhodnocení toxicity a efektivity chemoradioterapie s týdenním podáním cisplatiny u loko(regionálně) pokročilých karcinomů ORL oblasti. **Typ studie a soubor:** Od 1/02 do 11/05 bylo léčeno v ÚRO 103 pacientů (pac.). Nejčastěji se jednalo o karcinom orofaryngu, převládaly nádory IV. stádia (85%). Radioterapie proběhla režimem 70 Gy/7 týdnů/35 frakcí resp. 72 Gy/6 týdnů/konkomitantní boost v případě samostatné léčby nebo po R1/2 resekci, nebo 60 Gy/6 týdnů/30 frakcí po R0 resekci. Všem pacientům byla podána konkomitantně cisplatina 40 mg/m² týdně. **Metody a výsledky:** 87% pac. dosáhlo předepsané dávky záření. Medián dosažené dávky byl 70 Gy, medián počtu sérií chemoterapie byl 5. Mukozitida 3/4 stupně se vyskytla v 34%, neutropenie 3/4 stupně pak ve 30% a byla nejčastější příčinou ukončení chemoterapie. Pozdní toxicita byla akceptovatelná zahrnující většinou podkožní fibrózu a xerostomii 1/2 stupně. U 87 hodnotitelných pacientů bylo dosaženo 84% kompletních remisí. 1 a 2 letá předpokládaná lokoregionální kontrola byla 79% a 60%, 1 a 2 leté celkové přežití 64% a 52%, 1 a 2 leté bezpříznakové přežití 59% a 46%. **Závěry:** Konkomitantní chemoradioterapie s týdenním režimem cisplatiny je toxická, ale tolerovatelná a vysoce efektivní v dosažení iniciační odpovědi. I přesto zůstává celkové přežití nízké. Ke stanovení definitivních závěrů je nutný delší follow-up.

Klíčová slova: karcinom hlavy a krku, konkomitantní chemoradioterapie, cisplatina.

Summary:

Backgrounds: Evaluation of the toxicity and efficacy of chemoradiotherapy with weekly cisplatin in loco(regional) advanced head and neck cancer. **Design and Subjects:** Between 1/02 and 11/05, 103 consecutive patients (pts.) were treated. Tumors of the oropharynx were the most frequent and stage IV was predominant (85%). Radiotherapy consisted of 70 Gy/7 weeks/35 fractions, or 72 Gy/6 weeks/concomitant boost in pts. with or without R1/2 resection, or 60 Gy/6 weeks/30 fraction after R0 resection. All patients received concurrent chemotherapy with cisplatin 40 mg/m² weekly. **Methods and Results:** 87% pts. received the full planned dose of radiation therapy. Median total tumor dose was 70 Gy, median number of chemotherapy courses was 5. Grade 3/4 mucosal toxicity developed in 34%, and grade 3/4 neutropenia in 30%, representing the most frequent reason for the termination of chemotherapy. The late toxicities were acceptable, comprising predominantly subcutaneous fibrosis and 1/2 grade xerostomia in most cases. Out of the 87 pts. in whom the response could be evaluated, 84% reached complete remission. 1- and 2-year estimated loco-regional control was reached in 79% and 60%, 1- and 2-year overall survival in 64% and 52%, 1- and 2-year symptom free survival in 59% and 46% of cases, respectively. **Conclusions:** Concomitant chemoradiotherapy with weekly cisplatin is toxic, but tolerable and highly active in terms of initial response. Despite these facts, the overall survival of patients remains poor. For definitive conclusions long term follow-up is necessary.

Key words: head and neck neoplasms, chemotherapy, radiotherapy, cisplatin.

Úvod:

Roční incidence karcinomu ORL oblasti dosahuje ve světě kolem 500,000. Pacienti s lokoregionálně pokročilými nádory byli tradičně léčeni chirurgicky s následnou adjuvantní radioterapií. Celkové přežití takto léčených pacientů bylo nízké zatímco funkční a psychologické důsledky takového postupu vysoce zatěžující. V případě neresekalibilních nádorů pak byla metodou volby samostatná kurativní radioterapie s limitovanou efektivitou.

S cílem zlepšit léčebné výsledky za současného zlepšení kvality života bylo provedeno klinické testování kombinovaných postupů, jejichž součástí se stala chemoterapie. Che-

moterapie může překlenout vrozenou radiorezistenci nádorových buněk, eradikovat případné mikrometastázy, zasáhnout různé subpopulace buněk v nádoru, indukovat apoptózu, selektivně radiosenzibilizovat buňky hypoxické, inhibovat reparaci ze subletálního a potencionálně letálního poškození DNA indukovaného zářením. Redukcí nádorové masy může zlepšit krevní zásobením a tím zvýšit účinnost radioterapie.

Zpočátku byla sledována efektivita chemoterapie v neoadjuvantním podání. Ačkoli byla zaznamenána zřejmě protinádorová aktivita a celková odpověď nádorů na léčbu překračovala 80%, nebyl demonstrován dopad na celkové

přežití. Později se stává předmětem intenzivního klinického výzkumu současné podání chemoterapie a radioterapie - konkomitantní chemoradioterapie. Provedené metaanalýzy randomizovaných studií porovnávající konkomitantní chemoradioterapii se samostatnou radioterapií ozřejmily dopad kombinované léčby na celkové přežití 1-4). Poslední publikovaná aktualizace metaanalýzy randomizovaných studií skupiny MACH-NC Collaborative Group (87 studií, 16640 pacientů) referovala zlepšení 5 letého celkového přežití o 8% u pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií oproti radioterapii samotné. Toto zlepšení bylo nejvýraznější v klinických studiích s konkomitantní cisplatinou podávanou v monoterapii, kde dosahovalo 11% 5).

Konkomitantní chemoradioterapie se tak stává metodou volby u lokálně a lokoregionálně pokročilých neresekabilních nádorů ORL oblastí, případně u nádorů hraničně operabilních,

u nichž by byla případná resekce spojena s neúnosnou mutilací a výrazným snížením kvality života. Přínos konkomitantní chemoradioterapie byl demonstrován rovněž v případech jejího adjuvantního podání po předchozím chirurgickém výkonu. Randomizované studie EORTC a RTOG demonstrovaly benefit konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou v adjuvantním podání u pacientů s lokoregionálně pokročilými nádory oproti samotné adjuvantní radioterapii 6,7). U pokročilých karcinomů laryngu se konkomitantní chemoradioterapie stává léčebným postupem, který dokáže ušetřit vysoké procento pacientů od totální laryngektomie bez signifikantního snížení celkového přežití 8).

Konkomitantní chemoradioterapie je v současné době standardním postupem. Pozornost je upřena především na podání chemoterapie ve zkrácených intervalech mezi cykly (týdenní, denní aplikace), kdy lze předpokládat dopad na větší množství buněk v senzitivních fázích buněčného cyklu a snížení rizika vzniku radiorezistentních klonů. Optimální režim konkomitantní chemoterapie, stejně jako optimální režim radioterapie v kombinované léčbě není znám.

Materiál a metody:

Od ledna 2002 do listopadu 2005 podstoupilo v ÚRO kuraativní konkomitantní chemoradioterapii s týdenním režimem cisplatinou 103 pacientů se 104 karcinomy ORL oblastí. Ve většině případů se jednalo o lokálně či lokoregionálně pokročilé nádory (94% klinické stádium III a IV), více než polovina nádorů byla lokalizována v oblasti orofaryngu a dutiny ústní. Všichni pacienti měli vstupní výkonnostní stav WHO ≤ 2 .

Charakteristiku souboru ukazuje tabulka 1 a 2.

Resekce primárního nádoru různého stupně radikality předcházela u 30 pacientů, pouze u 11 pacientů však bylo chirurgické odstranění hodnoceno jako radikální. Samostatná konkomitantní chemoradioterapie pak byla aplikována u 73 pacientů. Pacienti byli ozařováni na lineárním urychlovači o energii 5-6 MeV technikou 3 polí se zadním míšním blokem a předním polem nadklíčkovým do FDmin 50 Gy, s následnou postupnou redukcí ozařovaného objemu do FDmin 70 Gy v případech samostatné léčby a v případech předchozí neradikální resekce resp. 60 Gy v případech resekce radikálních. Konkomitantní chemoterapie byla podávána režimem CDDP 40 mg/m² týdně v hydratačním režimu za

Tabulka 1: Charakteristika souboru

Celkem pacientů	103	100%
Pohlaví		
muži	90	87%
ženy	13	13%
Věk	19-70	
Medián 56		
Anatomická lokalizace		
dutina ústní	7	7%
orofarynx	49	47%
larynx	16	15%
hypofarynx	13	12%
nazofarynx	8	8%
příušní žlázy	1	1%
paranasální dutiny	6	6%
neznámý primární zdroj	4	4%
Klinické stádium		
I	2	2%
II	4	4%
III	10	9%
IV	88	85%
Histologická klasifikace		
epidermoidní ca	92	88%
ca Schneiderovy membrány	1	1%
mukoeptidermoidní ca	1	1%
sarkomatoidní ca	1	1%
adenoskvamozní ca	1	1%
neuroendokrinní ca	1	1%
nediferencovaný ca	7	7%
G		
1	11	11%
2	36	34%
3/4	46	44%
neurčeno	11	11%

Tabulka 2: Rozsah nádorů (TNM 1997)

	T0	T1	T2	T3	T4
N0		2	3	5	12
N1		2	1	2	8
N2a		1	1		3
N2b		2	7	3	12
N2c		1	4	5	15
N3	5	1	2	1	6

premedikace setronovými antiemetiky. Pacientům bylo v průběhu léčby podáváno radioprotektivum amifostin v dávce 500mg s.c. 30 minut před každou frakcí radioterapie. U 25 pacientů byla léčba kombinována s hypertermií. Charakteristiku léčby ukazuje tabulka 3.

Radiační toxicita byla hodnocena podle RTOG/EORTC kritérií, ostatní toxicita podle CTC NCI kritérií v průběhu léčby 1x týdně a dále v rámci pravidelného follow-up. Inicijální odpověď na léčbu byla hodnocena podle WHO kritérií, lokoregionální kontrola, celkové a bezpříznakové přežití pak byly určeny z křivek Kaplan-Meierové.

Výsledky:

Tolerance léčby:

Předepsanou dávku záření dosáhlo 90 pacientů (87%). U 2 pacientů nebyla aplikována poslední frakce záření (1 odmítl,

Tabulka 4: Charakteristika léčby

Chirurgický výkon	30	29%
R0	11	11%
R1	14	13%
R2	5	5%
Chemoterapie		
Neoadjuvantní	8	8%
Konkomitantní	103	100%
Adjuvantní	3	3%
Radioterapie		
3 pole se zadním blokem	99	96%
Ostatní techniky	4	4%
Konvenční frakcionace	92	89%
Akcelerovaná frakcionace	11	11%
Hypertermie	25	24%
Radioprotekce amifostinem	100	97%
Nutriční podpora		
PEG	87	84%
Nazogastrická sonda	1	1%
Gastrostomie	3	3%

1 radiační toxicita), 1 pacient odmítl pokračovat po dosažení dávky 26 Gy, 10 pacientů zemřelo v průběhu léčby (4 bronchopneumonie, 3 plicní embolie, 1 maligní arytmie, 1 cévní mozková příhoda, 1 sterkorální peritonitida). Medián dosažené dávky záření byl 70 Gy (26-74). Celkem bylo podáno 485 sérií konkomitantní chemoterapie, s mediánem 5 sérií na pacienta (1-8). Medián celkové doby ozařování byl 51 dnů (18-68). Hematologická toxicita vedla k prodloužení celkové doby ozařování u 6 pacientů, radiační toxicita u 4 pacientů, kombinace hematologické a radiační toxicity u 3 pacientů, zhoršení celkového stavu u 3 pacientů, u 1 pacienta byla léčba přerušena pro sufokaci a nutnost provedení tracheotomie, u 1 pacienta pak pro komplikace po zavedení PEG. Ve všech ostatních případech byly příčinou prodloužení celkové doby ozařování technické výpadky v chodu ozařovačů (36 pacientů).

Toxicita léčby:

Časná toxicita: Maximální časná toxicita byla hodnocena u všech pacientů sledovaného souboru. Mukozitida 3.stupně se vyskytla u 33% pacientů, u 1 pacienta dosáhla 4.stupně. Z hematologické toxicity dominovala leukopenie - u více než třetiny případů 3. a 4. stupně, u 7 pacientů proběhla febrilní neutropenie, ve všech případech léčebně zvládnutelná. Hematologická toxicita byla hlavní příčinou předčasného ukončení konkomitantní chemoterapie. Renální toxicita cisplatiny byla nízká. Průměrný hmotnostního úbytek během léčby byl 8,1 kg, což odpovídá 11% vstupní tělesné hmotnosti.

Podrobný přehled akutní toxicity podává tabulka 4.

Pozdní toxicita: Maximální pozdní toxicita byla hodnocena u 59 pacientů. Dominovala poradiační fibroza podkoží, ve většině případů bez funkčních důsledků a pozdní xerostomie středně závažné intenzity, u 1 pacienta se vyvinula poradiační osteonekroza mandibuly, u 1 pacienta bylo nutné provést tracheotomii pro pozdní poradiační edém laryngu. Schopnost polykat tuhou resp.měkkou stravu zůstala zachována u 39 pacientů (66%) resp.15 (25%). Pouze 1 pacient zůstal odkázán na výživu cestou nutriční sondy. Podrobný přehled pozdní toxicity podává tabulka 5.

Tabulka 3: Časná toxicita léčby

n=103	Gr.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.3+4 (%)
Sliznice	0	4	64	34	1	34%
Kůže	2	30	52	14	5	18%
Slinné žlázy	1	36	66	-	0	0%
Oči	81	20	2	0	0	0%
Uši	56	37	10	0	0	0%
Hrtan	58	39	4	1	1	2%
Hltan	3	18	34	48	0	47%
GIT	0	11	62	30	0	29%
Leukocyty	16	11	34	32	10	41%
Neutrofily	33	19	20	24	7	30%
Erytrocyty	12	37	44	9	1	10%
Trombocyty	90	5	2	5	1	6%
Kreatinin	51	37	14	1	0	1%

Tabulka 5: Pozdní toxicita léčby

n=59	Gr.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	Gr.3+4 (%)
Sliznice	18	39	1	0	1	2%
Kůže	8	48	3	0	0	0%
Podkoží	6	26	24	3	0	5%
Slinné žlázy	8	30	16	5	0	8%
Oči	58	1	0	0	0	0%
Hrtan	39	16	3	0	1	2%
Mozek	49	10	0	0	0	0%
Mícha	43	16	0	0	0	0%

Tabulka 6: Porovnání s experimentálními rameny randomizovaných studií

	Režim chemoradioterapie	n pac.	%KS IV	2yOS
Brizel 1998 9)	CF / CDDP+FU x 2 + 2	56	NR	47%
Wendt 1998 10)	AFX-S / CDDP+FU x 3	130	NR	57%
Calais 1999 11)	CF / CBDCA+FU x 3	109	67%	47%
Jeremic 2000 12)	HFX / CDDP qd	65	80%	68%
Adelstein 2000 13)	CF / CDDP+FU x 2	50	72%	75%
Staar 2001 14)	AFX / CBDCA+FU x 2	113	96%	48%
Corvó 2001 15)	AFX-S / CDDP+FU x 4	70	80%	52%
Fountzillas 2004 16)	CF / CDDP x 3	45	84%	53%
ÚRO 2006	CF >AFX-C / CDDP qw	103	85%	52%

(CF = konvenční frakcionace, HFX = hyperfrakcionace, AFX = akcelerovaná frakcionace,

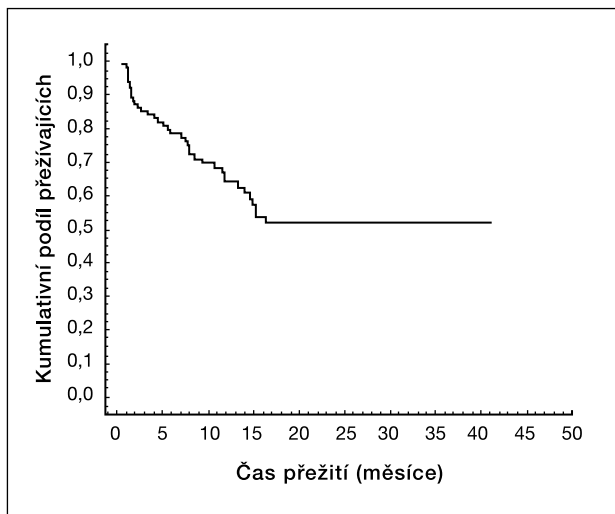
AFX-S = akcelerovaná frakcionace se splitem, AFX-C = akcelerovaná frakcionace s konkomitantním boostem)

Výsledky léčby:

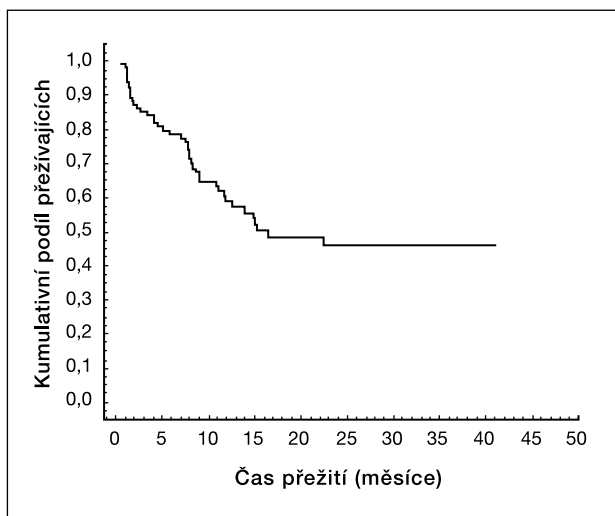
Časnou odpověď bylo možné zhodnotit u 87 z 93 přeživších pacientů. Bylo dosaženo 73 kompletních remisí (84%), 8 partiálních remisí (9%), u 6 pacientů (7%) nebyla zaznamenána signifikantní léčebná odpověď. U podskupiny pacientů, kteří podstoupili samostatnou chemoradioterapii bez předchozího chirurgického výkonu bylo dosaženo kompletní remise v 72% případů.

Předpokládaná 1 resp. 2 letá lokoregionální kontrola pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, je 79% resp. 60%, 1 resp. 2 leté celkové přežití 64% resp. 52%, 1 resp. 2 leté bezpříznakové přežití pak 59% resp. 46%. (Graf 1., 2.)

Věk, pohlaví, anatomická lokalizace, T staging, klinické stádium, grading, anamnéza chronického nikotinu, konzumpce alkoholu, předchozí chirurgický výkon, celková doba léčby, frakcionace, počet sérií chemoterapie, úbytek



Graf 1: Celkové přežití



Graf 2: Bezpříznakové přežití

hmotnosti v průběhu léčby, podání erythropoetinu neprokázaly statistickou významnost ve vztahu k celkovému a bezpříznakovému přežití. N staging a iniciální odpověď na léčbu pak statistické významnosti dosáhly.

Diskuse:

Práce hodnotí výsledky léčby všech pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií s týdenním podáním cisplatiny v ÚRO od roku 2002. Ze souboru byli vyřazeni pouze pacienti, kteří podstoupili odlišný režim konkomitantní chemoradioterapie a dále pacienti, kteří podstoupili shodný léčebný režim pro recidivující onemocnění. Délka follow-up je dosud příliš krátká ke stanovení jednoznačných závěrů. Soubor je rovněž zatížen určitou mírou nehomogenity (zařazení pacienti s i bez předchozího chirurgického zákroku, pacienti léčení konvenční i akcelerovanou frakcionací).

Výsledky ozřejmují vysokou iniciální odpověď na léčbu, což vzhledem k pokročilosti léčených nádorů (85% klinické stádium IV), podtrhuje její efektivitu. Časná toxicita léčby je vysoká, nevybočuje však z řady výsledků publikova-

ných klinických studií, vyšší je hematologická toxicita (30% neutropenie Gr.≥3), která byla nejčastější limitací pokračování konkomitantní chemoterapie. Možné překročení těchto limitací naznačuje kombinace konkomitantní chemoterapie s radioterapií akcelerovanou frakcionací technikou konkomitantního boostu. Pozdní toxicita léčby je i při omezeném počtu hodnocených pacientů akceptovatelná vyúsťující v uspokojivou následnou kvalitu života takto léčených.

I přes vysokou časnou odpověď na léčbu zůstává celkové přežití pacientů nízké. Porovnáme-li naše výsledky s výsledky randomizovaných studií, které referovaly 2 letá data, vidíme že u konsektivního neselektovaného souboru dosahujeme obdobných výsledků jako jsou výsledky experimentálních ramen klinických studií s konkomitantní chemoradioterapií, kde lze určitou selektivitu předpokládat samou existencí vstupních a vylučovacích kritérií těchto studií (Tab.6). Z tohoto pohledu se pak jedná rovněž o režim s vysokou efektivitou. Vzhledem k nehomogenitě našeho souboru je takovéto porovnávání pouze orientační. Celkové přežití je určováno nejen vlastním nádorovým onemocněním a jeho léčbou, ale rovněž pacientem samotným. Většina pacientů souboru byla totiž handicapována důsledky svého autodestrukčního stylu života (91% chronický nikotinismus, 64% denní konzumace alkoholu) a to nejen před léčbou, ale nezdá se i po jejím úspěšném ukončení. U 103 pacientů bylo zaznamenáno 116 komorbidit s možným negativním dopadem na přežívání. Nolik je ovlivněna exacerbace souběžných onemocnění vlastní protinádorovou léčbou zůstává otázná. I přesto že existují možnosti dalšího zlepšení léčebných výsledků jak na poli radioterapie tak v užití efektivnějších radisenzibilizátorů, celkový stav a funkční rezervy pacienta představují limitaci jen obtížně překonatelnou. Možnosti prevence pak u takového souboru selhávají zcela.

Závěr:

Konkomitantní chemoradioterapie s týdenním režimem cisplatiny prokazuje vysokou efektivitu s akceptovatelnou mírou toxicity, za cenu vysokých ekonomických nákladů. Vzhledem k limitacím daným celkovým stavem a komorbiditami pacienta nelze očekávat výrazný zvrat v dosažených výsledcích další intenzifikací léčby.

Je třeba zdůraznit, že základním pilířem léčby nádorů ORL oblasti nadále zůstává precizně prováděná radioterapie případně v kombinaci s chirurgickým výkonem. Konkomitantní chemoterapie by měla tyto postupy doplňovat a nikoli nahrazovat jejich neadekvátní provedení. Jedná se o léčbu vysoce toxickou, balancující často až na hranici tolerance organismu. Limitující pro její podání je tedy především výkonnostní stav organismu a přítomnost závažnějších interkurentních onemocnění. Nezbytností je vhodná a dostatečná podpůrná léčba. Z těchto důvodů by měli být pacienti podstupující konkomitantní chemoradioterapii soustředěni v onkologických centrech, která jsou schopna poskytnout léčbu v celé její komplexnosti a která v ní disponují širokými zkušenostmi.

Poděkování:

Finanční prostředky na tento projekt byly shromážděny na Bězích Terryho Foxe v České republice v roce 2004 organizovaných Českou obcí sokolskou.

Literatura:

1. Munro, A., J.: An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 71, 1995, 83-91.
2. El-Sayed, S., Nelson, N.: Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 14, 1996, 838-47.
3. Browman, G., P., Hodson, D., I., Mackenzie, R., J., et al.: Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head and Neck* 23, 2001, 7, 579-589.
4. Huncharek, M., Kupelnick, B.: Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Results of a meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol* 25, 2002, 219-23.
5. Pignon, J., Bourhis, J., Domenge, C., et al.: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: Three meta-analysis of updated individual data. *Lancet*, 355, 2000, 949-955. Update: *J Clin Oncol* 2004.
6. Bernier, J., van Glabbeke, M., Domenge, C., et al.: Concurrent chemo-radiotherapy with high dose cisplatin, as compared to radiotherapy alone, significantly increases disease-free (DFS) and overall survival (OS) in high risk head and neck carcinoma (SCC) patients undergoing surgery with curative intent: Results of phase III trial 22931 conducted by Head and Neck Radiotherapy Groups of the EORTC. *ASCO's 2001 Annual Meeting*, May 12-15, San Francisco.
7. Cooper J., Pajak, T., et al.: Postoperative Concurrent Radiochemotherapy In High-Risk SCCA of The Head And Neck: Initial Report Of RTOG 95-01/Intergroup Phase III Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, *J Clin Oncol*, 21, 226a.
8. Forastiere, A., Berkey, B., Maor, M., et al.: Phase III trial to preserve the larynx: Induction chemotherapy and radiotherapy versus concomitant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone, Intergroup trial R91-11. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, 2001, 2a.
9. Brizel, D., M., Albers, M., E., Fisher, S., R., et al.: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *New Engl J Med* 338, 1998, 25, 1798-1804.
10. Wendt, T., G., Grabenbauer, G., G., Rodel, C., M., et al.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16, 1998, 4, 1318-24.
11. Calais, G., Alfonsi, M., Bardet, E., et al.: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 91, 1999, 2081-86.
12. Jeremic, B., Shibamoto, Y., Milicic, B., et al.: Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 18, 2000, 7, 1458-1464.
13. Adelstein, D., J., Adams, G., L., Li, Y., et al.: A phase III comparison of standard radiation therapy (RT) versus RT plus concurrent cisplatin (DDP) versus split-course RT plus concurrent DDP and 5-fluorouracil (5FU) in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer (SCHNC): An Intergroup study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19, 2000, A 1624.
14. Staar, J., Rudat, V., Stuetzer, H., et al.: Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy - results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 50, 2001, 5, 1161-71.
15. Corvó, R., Benasso, M., Sanguineti, G., et al.: Alternating chemoradiotherapy versus partly accelerated radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Results from a phase III randomized trial. *Cancer* 92, 2001, 11, 2856-67.
16. Fountzilas, G., Ciuleanu, E., Dafni, U., et al.: Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group phase III study. *Med Oncol* 21, 2004, 2, 95-108.

Korespondenční adresa:

MUDr. Miloslav Pála

Ústav radiační onkologie FN Bulovka a I.L.F. UK

Budínova 2, 18081, Praha 8

palamila@tiscali.cz

Došlo: 21. 2. 2006

Přijato: 15. 2. 2007

EXPRESSE GENU MNOHOČETNÉ LÉKOVÉ REZISTENCE 1 (MDR1) A JEJÍ VÝZNAM V ROZVOJI A TERAPII KARCINOMU PRSU

EXPRESSION OF MULTIDRUG RESISTANCE GENE 1 (MDR1) AND ITS ASSOCIATION WITH DEVELOPMENT AND CLINICAL OUTCOME OF BREAST CARCINOMA

VÁCLAVÍKOVÁ R.¹, HUBÁČKOVÁ M.^{1,5}, KUBALA E.², KODET R.³, MRHALOVÁ M.³, NOVOTNÝ J.⁴, GUT I.¹ a SOUČEK P.¹

¹ STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV, PRAHA

² RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, FAKULTNÍ NEMOCNICE MOTOL, PRAHA

³ ÚSTAV PATOLOGIE A MOLEKULÁRNÍ MEDICÍNY 2.LF UK A FAKULTNÍ NEMOCNICE MOTOL, PRAHA

⁴ ONKOLOGICKÁ KLINIKA VFN A 1.LF UK, PRAHA

⁵ 3.LF UK

Souhrn

Východiska: Mnohočetná léková rezistence je významnou překážkou úspěšné léčby nádorových onemocnění. Jedním z nejvýznamnějších proteinů přispívajících k rozvoji rezistence je P-glykoprotein kódovaný genem mnohočetné lékové rezistence (*MDR1*, nově *ABCB1*). Vysoká exprese *MDR1* v primárních nádorech karcinomu prsu může být spojena se špatnou prognózou vývoje onemocnění a být negativním prediktivním faktorem výsledku chemoterapie. **Metody:** Metodou real-time PCR byly detekovány transkripty *MDR1* v nádorové tkáni souboru 88 pacientek s karcinomem prsu a současně v párových vzorcích nenádorové tkáně u 40 pacientek. Dále byly statisticky zhodnoceny rozdíly v expresi mezi skupinami pacientek rozdělenými podle klinicko-patologických charakteristik analýzou variance ANOVA. Pro analýzy vztahu genových expresí k celkovému a bezpříznakovému přežívání pacientek byl použit Kaplan-Meierův test. **Výsledky:** Exprese *MDR1* byla detekována u 87/88 (98,9 %) vzorků nádorové a 39/40 (97,5%) vzorků kontrolní tkáně 87 (98,9 %) pacientek. Exprese byla charakterizovaná velkou interindividuální variabilitou. K deregulaci exprese *MDR1* docházelo především v nádorové tkáni (89,7%). Korelace exprese *MDR1* s klinicko-patologickými údaji pacientek nebyla nalezena. Riziko relapsu u pacientek s vysokou expresí *MDR1* bylo významně vyšší v případech, že byly léčeny substráty P-glykoproteinu antracykliny nebo taxany ($P = 0,031$). **Závěr:** Exprese *MDR1* se jeví jako potenciální prediktivní faktor úspěšnosti chemoterapie karcinomu prsu režimy na bázi taxanů či antracyklinů.

Klíčová slova: karcinom prsu, *MDR1*, exprese, real-time PCR, léčba, predikce.

Summary

Background: Multiple drug resistance presents a major problem for successful cancer chemotherapy. One of the most important proteins contributing to the development of resistance is the P-glycoprotein encoded by multidrug resistance gene 1 (*MDR1*, newly *ABCB1*). A high expression of *MDR1* might correlate with shorter overall survival and worse chemotherapy outcome. **Methods:** mRNA levels of *MDR1* were analyzed in 88 breast tumor samples and in adjacent non-tumor tissue samples ($n = 40$) by real-time PCR. Statistical comparisons between the levels of *MDR1* expression and clinical-pathological data were performed using ANOVA test. Kaplan-Meier's statistics test was used for the estimation of significance of differences in overall and disease-free survivals. **Results:** *MDR1* was expressed in 87/88 (98,9 %) of tumors samples and in 39/40 (97,5%) of non-tumor breast samples. Striking inter-individual variability in expression of *MDR1* was found with down-regulation in almost 89,7% of all tumors. No correlation of *MDR1* expression with clinical-pathological characteristics was found. Patients with high *MDR1* expression treated with P-gp substrates anthracycline or taxane containing regimens had significantly shorter disease-free survival than those treated by other regimens ($P = 0,031$). **Conclusion:** *MDR1* expression seems appears to be a potential predictive factor of chemotherapy outcome in breast cancer patients treated with anthracycline or taxane containing regimens.

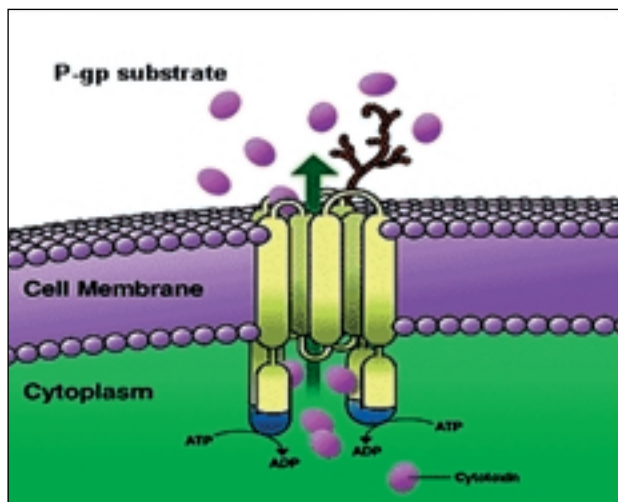
Key words: Breast neoplasms, *MDR1*, protein, gene expression, PCR, treatment, prognosis.

Úvod

Karcinom prsu je nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním žen. Přes značné pokroky v terapii zůstává významnou překážkou úspěšné léčby nádorových onemocnění rozvoj mnohočetné lékové rezistence (MDR z angl. multidrug resistance). Rezistence přitom nevzniká jen na

jedno léčivo, ale zpravidla na celou skupinu léčiv, které se liší strukturou i mechanismem účinku a díky tomu se tento fenomén nazývá mnohočetná léková rezistence (1). Jedním ze základních mechanismů vzniku MDR je transportní funkce některých transmembránových transportních proteinů ze skupiny tzv. ABC-transportérů (ATP binding cassette pro-

teins). V současné době je známo 49 lidských ABC-transportérů, které jsou rozděleny na základě sekvenční homologie do sedmi podrodin; ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF a ABCG (2). Jedním z nejvýznamnějších ABC-transportérů přispívajících k rozvoji MDR je P-glykoprotein (P-gp). Jedná se o transmembránový glykoprotein o velikosti 170kDa tvořený 1280 aminokyselinami (**obrázek č. 1**). Tato ATP-řízená effluxní pumpa využívá pro svou transportní funkci energii z hydrolýzy ATP (3). P-gp je kódován genem *MDR1* (alias *ABCB1*, *PGY1*, *P-GP*, *GP170*). *MDR1* je běžně exprimován v játrech, ledvinách, střevech, mozku, děloze, varlatech a placentě (4). Z toho vyplývá i jeho fyziologická funkce, kterou je především řízení absorpce, distribuce a exkrece celé řady xenobiotik včetně řady klinicky významných léčiv. Brání také průniku xenobiotik do mozku či reprodukčních orgánů (5). Substráty P-gp je přitom řada protinádorových léčiv jako vinka-alkaloidy, antiracykliny, epipodophylotoxiny, taxany, kolchicin a actinomycin D (4,6). Doxorubicin a taxany jsou přitom jedny z neúspěšnějších léků pokročilého karcinomu prsu. Jejich terapeutické použití je limitováno rozvojem MDR a především zvýšenou expresí P-gp, která s resistencí vůči taxanům a doxorubicinu *in vitro* koreluje (7). Expresí P-gp/*MDR1* byla nalezena jak v tkáni z okolí nádoru bez morfoloicky prokázané přítomnosti nádorových buněk (8), tak v nádorové tkáni pacientek s karcinomem prsu (9,10). Expresí proteinu přitom často korelovala s expresí na úrovni genu (9,11).



Obrázek 1

V současné době existuje několik studií ukazujících jasnou souvislost mezi expresí P-gp/*MDR1* a klinicko-patologickými údaji pacientek (např. metastázy do axilárních lymfatických uzlin, 11,12). Vztahy k úspěšnosti chemoterapie karcinomu prsu (OS, DFS, odpověď) na úrovni proteinu (13,14,15,16) či mRNA byly rovněž publikovány (10,17). Naproti tomu existuje několik studií, jež vliv exprese P-gp/*MDR1* na rozvoj a průběh terapie karcinomu prsu neprokázaly (12,18,19,20). Z velké variability zveřejněných výsledků vyplývá potřeba individuálního stanovení míry exprese *MDR1* a jejího vlivu na rozvoj a úspěšnost terapie karcinomu prsu u konkrétních pacientek, zejména s ohledem na použitý terapeutický režim.

Předkládaná pilotní studie se zaměřila na (i) kvantitativní stanovení exprese *MDR1* v souboru pacientek s karcinomem prsu jako potenciálního prediktivního faktoru průběhu a úspěšnosti léčby, (ii) stanovení rozdílu v expresi *MDR1* mezi nádorovou tkání a tkání bez přítomnosti nádorových buněk (iii) stanovení korelace exprese *MDR1* s klinicko-patologickými prognostickými faktory. Hlavním cílem bylo, na základě nalezených souvislostí, zhodnotit význam exprese *MDR1* pro potenciální optimalizaci chemoterapie jednotlivých pacientek s karcinomem prsu.

Tabulka 1: Klinicko-patologické charakteristiky sledovaných pacientek

Charakteristika		N §
Průměrný věk v době diagnózy	63,7 ± 11,8	88 (100)
	≤ 40 let	3 (3,4)
	40 - 49 let	6 (6,8)
	50 - 59 let	26 (29,5)
	> 60 let	53 (60,3)
Stav menopauzy	premenopauzální	11 (12,5)
	postmenopauzální	77 (87,5)
Histologický typ nádoru	invasivní duktální karcinom	68 (77,3)
	invasivní lobulární karcinom	9 (10,2)
	jiný typ + a	11 (12,5)
Průměrná velikost nádoru	23,1 ± 13,9 mm	
	≤ 20 mm	50 (56,8)
	> 20 mm	38 (43,2)
Histologický grade	1	11 (12,5)
	2	45 (51,1)
	3	19 (21,6)
	X ^{a,b}	13 (14,8)
Klinické stadium	I	29 (33,0)
	IIA	26 (29,5)
	IIB	15 (17,0)
	IIIA	5 (5,7)
	IIIB	8 (9,1)
	IV	2 (2,3)
	neurčeno	3 (3,4)
Receptor pro estrogen	pozitivní	51 (58,0)
	negativní	33 (37,5)
	neurčeno	4 (4,5)
Receptor pro progesteron	pozitivní	45 (51,1)
	negativní	39 (44,3)
	neurčeno	4 (4,5)
Postižení uzlin	pozitivní	40 (45,5)
	negativní	45 (51,1)
	neurčeno	3 (3,4)

§ N = počet pacientek a procentuální zastoupení uvedené v závorce,

^aa ve třech případech jednalo se o jiný typ nádoru než duktální či lobulární karcinom tzn.: mucinózní, 2x komedonový, 1x, medulární, 1x želatinní, 1x tubulopapilární karcinom 3x, 1x atypický trabekulární, 1x malobuněčný karcinom a 1x duktální karcinom *in situ*, X^{a,b} údaje o stanovení gradegradingu nebyly k dispozici

Pacientky a metody

Pacientky

Do studie bylo zahrnuto 88 nemocných s histologicky potvrzenou diagnózou karcinomu prsu z období let 1998 - 2005. U všech pacientek zařazených do studie byly sledovány následující údaje: věk v době diagnózy, osobní a rodinná

anamnéza (zahrnující informace o výskytu karcinomu prsu, vaječníků či dalších maligních onemocnění v blízkém příbuzenstvu), stav menopauzy a dále klinicko- patologická data jako stadium, histologický typ a grade nádoru, velikost nádoru, exprese receptorů pro estrogen (ER) a progesteron (PR). Klinicko-patologické charakteristiky sledovaného souboru pacientek jsou uvedeny v **tabulce č. 1**.

V celém souboru byl rovněž sledován způsob radioterapie a chemoterapie (neoadjuvantní, adjuvantní i paliativní), výsledek (kompletní odpověď, CR z angl. complete response vs. relaps), celkové přežívání (OS z angl. overall survival) a bezpříznakové přežívání (DFS z angl. disease-free survival). Tyto údaje shrnuje **tabulka č. 2**.

Všechny pacientky podepsaly formulář informovaného souhlasu ve shodě s Helsinskou deklarací a studie byla schválena etickou komisí Státního zdravotního ústavu v Praze.

Tabulka 2: Terapeutický profil a výsledek chemoterapie sledovaných pacientek

Charakteristika		N [§]
Terapie:		
Neznámá (pacientka není zařazena v databázi)		5 (5,7)
Chemoterapie		
bez chemoterapie		5 (5,7)
adjuvantní		59 (67,0)
neoadjuvantní		10 (11,4)
adjuvantní i neoadjuvantní		8 (9,1)
paliativní		8 (9,1)
Odpověď na terapii	kompletní odpověď	62 (70,5)
	relaps	21 (23,8)
	neznámá odpověď	5 (5,7)
Přežití:		
Celkové (měsíce)	medián (rozsah: 4 - 112)	51,5
Bezpříznakové (měsíce)	medián (rozsah: 0 - 112)	45
Počet úmrtí		12 (13,6)

§ N = počet pacientek a procentuelní zastoupení uvedené v závorce

Zpracování vzorků

Všem 88 pacientkám byl v průběhu operace odebrán vzorek nádoru a současně u 40 pacientek také vzorek bez jakýchkoliv morfologických známek karcinomu z přiléhající okolní tkáně. Vzorky řezů tkání byly ihned uloženy a uchovávány v tekutém dusíku. Všechny biotické vzorky tkáně byly histologicky klasifikovány dle standardních diagnostických procedur. Patology bylo provedeno histologické zhodnocení tkáně, přičemž každý vzorek s obsahem nádorových buněk byl zařazen jako reprezentativní pro izolace nukleových kyselin. (Ve vzorcích okolní nenádorové tkáně nebyla morfologicky prokázána přítomnost nádorových buněk. 5 µm tenké kryostatové řezy nádorových a nenádorových tkání byly použity pro izolaci celkové RNA s využitím TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA). Kvalita výsledného preparátu bylo ověřena agarózovou elektroforézou a koncentrace mRNA byla určena spektrofotometricky pomocí přístroje Cary 300 (Varian, Palo Alto, CA). Pro syntézu cDNA bylo použito 0,5 µg celkové RNA a kit RevertAidTM First Strand cDNA Synthesis Kit (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania). Případná kontaminace genomovou DNA byla posouzena PCR

amplifikací fragmentu kontrolního genu ubichitinu C za vzniku produktu z cDNA (190 bp) a z genomové DNA (1009 bp) popsanou metodou (21).

Kvantifikace pomocí real-time PCR

Vyšetření metodou real-time PCR bylo provedeno na systému RotorGene 2000 (Corbett Research, Sydney, Australia). Reakční směs pro PCR sledovaného genu *MDR1* obsahovala 10 µl 20x TaqMan Universal PCR Master Mix, 1,0 µl specifické sondy (konečná koncentrace 250 nM, značení 6-FAM na 5'-konci a lapač NFQ na 3'-konci) a primerů pro *MDR1* (900 nM pro oba primery), 5 µl 5x ředěné cDNA a do konečného objemu 20 µl byla doplněna ultračistou vodou. Podmínky PCR reakce byly následující: počáteční aktivace HotStar Taq polymerázy 2 min při 50°C, úvodní denaturace 10 min při 95°C následovaná 55 cyklů sestávajícími se z denaturace 15 s při 95° a annealingu/extenze 60 s při 58°C. Fluorescence byla měřena na konci každého cyklu. Všechny vzorky byly analyzovány v duplikátech. Negativní kontrolní reakce obsahovala vodu místo vyšetřované cDNA. Pro vyloučení možné kontaminace z předchozích kroků přípravy RNA a cDNA byla rovněž použita negativní kontrola vyšetřované cDNA připravená současně se vzorkovou cDNA bez přidání reverzní transkriptázy. Současně se vzorky byly v průběhu real-time PCR měřeny i standardy obsahující cílovou sekvenci *MDR1* naklonovanou do plasmidu *pDONR201* (rozsah; 10² - 10⁶ kopií DNA/reakci). Množství vyšetřované cDNA bylo stanoveno metodou absolutní kvantifikace s využitím kalibrační křivky sestavené z použitých standardů. Jako kontrolní gen byl využit cyklofilin A (*CYCA*), který byl stanoven za stejných podmínek PCR amplifikace jako *MDR1* a při použití komerčně dostupné sady TaqMan Human PPIA Endogenous Control (Applied Biosystems, Foster City, CA) obsahující sadu specifických primerů pro *CYCA* a fluorescenčně značené sondy (kit č. 4333763F).

Příprava *MDR1* standardů pro real-time PCR

Pro přípravu standardů *MDR1* byla použita cílová sekvence genu překrývající oblast exonů 18-28 (1500 bp) připravená pomocí specifických primerů, forward: TGGAGAGATCCTCACCAAGC a reverse: ACTGGCGCTTTGTTCCAG. Pro *CYCA* byla zvolena oblast exonů 3 - 5 (738 bp) připravená ze specifických primerů, forward: AGGGTTCCTGCTTTCACAGA a reverse: CCCAGTGTGCTGCTACATT. PCR produkty těchto fragmentů byly naklonovány do vektoru *pDONR201* užitím GatewayTM Cloning Technology (Invitrogen, Carlsbad, CA). Vstupní plasmidy byly poté namnoženy v *Escherichia coli* DH5α Maximum Efficiency Cells (Invitrogen, Carlsbad, CA) a izolovány pomocí Plasmid Midi Kit (Qiagen, Hilden, Germany). Koncentrace izolovaných plasmidů byla určena spektrofotometricky.

Analýza dat

Vyhodnocení real-time PCR reakcí bylo prováděno softwarem Rotor- Gene verze 6.0 (Corbett-Research). Exprese *MDR1* byla analyzována metodou absolutní kvantifikace s využitím externí křivky standardů *pDONR/MDR1* plasmidu o koncentracích: 100, 10³, 10⁴, 10⁵ a 10⁶ kopií/vzorek. Množství vznikajícího počtu kopií *MDR1* v každém vzorku bylo vztaženo na µg celkové RNA. Podobně bylo vyhodnoceno i množství počtu

kopíí kontrolního genu CYCA. Nakonec byla provedena normalizace počtu kopíí *MDR1* na počet kopíí *CYCA* ($\text{kopie}_{MDR1}/\text{kopie}_{CYCA}$).

Míra exprese byla hodnocena vzhledem k věku při diagnóze a velikosti nádoru v mm Pearsonovým a Spearmanovým korelačním testem (celkem 4 testy). Vztah exprese k menopauze (pre vs. post), typu (duktální vs. lobulární), grade (grade 1 vs. 2 vs. 3), stádiu (0, I, II vs. III a IV), TNM klasifikaci podle International Union Against Cancer (UICC), expresi receptoru pro estrogen a pro progesteron (pozitivní vs. negativní) a léčebné odpovědi (kompletní odpověď vs. relaps) byl hodnocen testem variance ANOVA (10 testů). Pro analýzy vztahů exprese *MDR1* k celkovému a bezpříznakovému přežívání pacientek rozdělených podle druhu chemoterapie (antracykliny a/nebo taxany vs. ostatní a hormonální léčba vs. ostatní) byly pacientky rozděleny na dvě skupiny se stejným počtem osob (vysoká exprese *MDR1* vs. nízká exprese *MDR1*). K těmto analýzám byl použit Kaplan-Meier test (5 testů). Hodnota $P < 0,05$ byla považována za signifikantní. Statistická analýza byla provedena programem SPSS v12,0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Výsledky

Expres *MDR1* detekovaná metodou real-time PCR

Vzorky nádorů byly odebrány během chirurgického výkonu celkem od 88 pacientek. Současně bylo získáno 40 vzorků přiléhající nenádorové tkáně. Dostatečné množství celkové RNA bylo izolováno ze všech uvedených vzorků. Transkripty *MDR1* byly zjištěny v 87 (98,9 %) vzorcích nádorové tkáně a ve 39 (97,5 %) vzorcích nenádorové tkáně. U jedné pacientky nebyla exprese *MDR1* detekována v nádorové ani v nenádorové tkáni, zřejmě díky degradaci RNA. Expres *MDR1* se vyznačovala velkou interindividuální variabilitou mezi jednotlivými pacientkami. Při porovnání rozdílů exprese v obou typech tkání byla nalezena významně vyšší průměrná exprese *MDR1* v nenádorové tkáni oproti nádorové (35 z 39 vzorků, tj. 89,7 %, $P < 0,001$ viz. **tabulka č. 3 a obrázek č. 2**). Pro pacientky s vyšší expresí *MDR1* v nádorové tkáni, může mít tento fakt klinický dopad na terapii, jak je dále diskutováno.

Korelace exprese *MDR1* s dokumentovanými klinicko-patologickými daty pacientek

Sledovaný soubor pacientek byl charakterizován na základě řady nejčastěji sledovaných klinicko-patologických údajů (viz. **tabulka č. 1**). Více než polovina pacientek byla v době diagnózy starší 60 let (60,3 %) a po menopauze (87,5 %). Většina pacientek byla v lokálně rozvinutých stádiích I, IIA či IIB (79,5 %). Z parametrů týkajících se přímo nádorů lze shrnout, že se většinou jednalo o invazivní duktální karcinom prsu (77,3 %) s průměrnou velikostí $23,1 \pm 13,9$ mm. Srovnání míry exprese *MDR1*

v nádorové tkáni pacientek (poměru mezi expresí *MDR1* a *CYCA* na mg RNA) se sledovanými klinicko-patologickými faktory ukázalo nevýznamnou korelaci s klinickým stádiem. Pacientky ve stádiu I měly vyšší expresi *MDR1* ($0,0139 \pm 0,0036$) než pacientky v pokročilejších stádiích II - IV ($0,0071 \pm 0,0019$, ANOVA, $F = 3,71$ a $P = 0,058$). Podobně, pacientky s nádory menšími než 20 mm (T1) měly vyšší expresi *MDR1* ($0,0131 \pm 0,0033$) než pacientky s nádory většími než 20 mm (T2-T4; $0,0074 \pm 0,0023$) (ANOVA, $F = 2,19$ a $P = 0,143$). Expres *MDR1* nebyla ve významném vztahu se žádným z dále sledovaných údajů (stav menopausy, typ a stupeň nádoru, počet postižených uzlin, exprese hormonálních receptorů, léčebná odpověď).

Korelace exprese *MDR1* s dokumentovaným terapeutickým profilem a úspěšností terapie karcinomu prsu

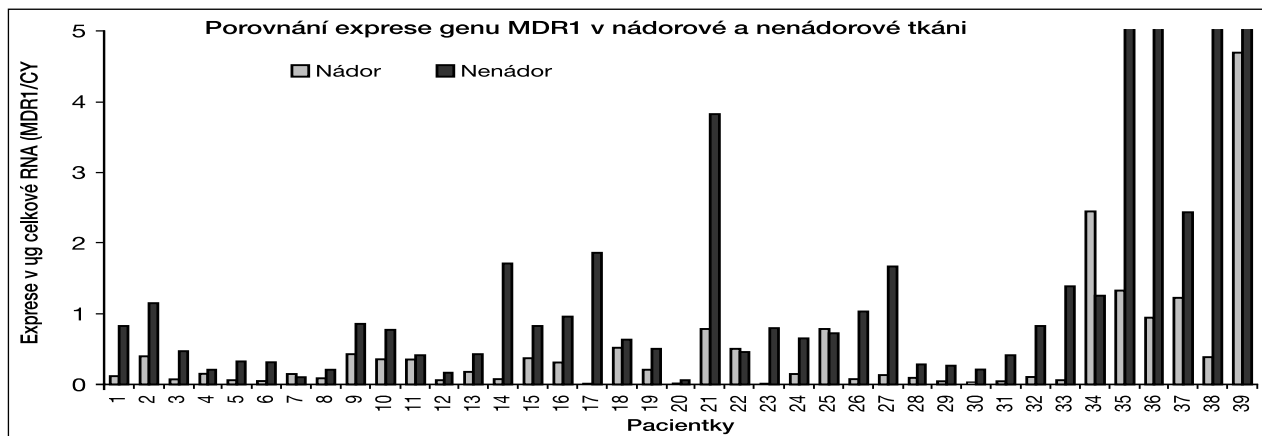
Použité režimy terapie a srovnání léčebných odpovědí jsou uvedeny v **tabulce č. 2**. Pacientky s nejvyšší expresí *MDR1* se nelišily v klinicko-patologických charakteristikách od ostatních nemocných. Z celého souboru 88 pacientek nebyla k dispozici chemoterapeutická data ani přežívání u 5 pacientek, které po operaci nepokračovaly v léčbě ve spolupracujících klinických zařízeních. Tyto pacientky byly vyřazeny ze statistických analýz vztahů exprese *MDR1* s typem a výsledkem terapie. Pacientky zahrnuté ve studii byly rozděleny na dvě skupiny podle použití antracyklinů či taxanů v jejich chemoterapeutické léčbě (antracykliny a/nebo taxany vs. ostatní režimy). V dalším kole analýz byly ještě pacientky rozděleny na skupiny léčené pouze hormonálně (tamoxifen a/nebo inhibitory aromatáz vs. ostatní režimy). Neoadjuvantní chemoterapie použitá u 11 pacientek zahrnovala u 8 pacientek použití antracyklinů (kombinace 5-fluorouracil/adriamycin/cyklofosfamid = FAC, 5-fluorouracil/epirubicin/cyklofosfamid = FEC, adriamycin/cyklofosfamid = AC) nebo taxanů (paclitaxel, docetaxel, epirubicin/docetaxel = ED). V adjuvantní systémové léčbě byly použity režimy na základě antracyklinů (kombinace FAC, FEC, AC) či taxanů (paclitaxel, docetaxel) u 17 pacientek, 10 pacientkám byla aplikována kombinace cyklofosfamid/metotrexát/5-fluorouracil = CMF a 32 pacientek podstoupilo hormonální terapii antiestrogeny (tamoxifen) či inhibitory aromatázy (anastrozol, letrozol či jiné). Medián celkového přežití (OS) činil 51,5 měsíce a bezpříznakového přežívání (DFS) pak 45 měsíců. Ze souboru pacientek zařazeného ve studii došlo u 21 (23,8 %) pacientek k relapsu onemocnění po použité chemoterapii a 12 nemocných (13,6 %) pacientek zemřelo. Nakonec bylo z analýz vyřazeno 6 pacientek, u kterých byl karcinom prsu sekundárním nádorem. Důvodem byla obava z možnosti ovlivnění výsledků předchozí chemoterapií primárního karcinomu. Ke konečnému statistickému zhodnocení bylo tedy do souboru zařazeno 82 pacientek.

Tabulka 3: Porovnání exprese *MDR1* v nádoru a nenádorové tkáni karcinomu prsu

Expres <i>MDR1</i> (vyjádřená jako poměr počtu kopíí na mg RNA <i>MDR1</i> / <i>CYCA</i>)							
Typ vzorku	N [§]	Minimum	Maximum	Průměr	SE	Medián	Variabilita
nádor	39	0,0127	4,6878	0,4558	0,1350	0,1446	369-krát
nenádorová tkáň*	39	0,0566	30,8345	2,4982	0,9525	0,7711	546-krát

[§] počet sledovaných vzorků; Pearsonův test $r = 0,804$, $P < 0,001$ pro nádor vs. nenádorovou tkáň.

* tkáň z okolí nádoru bez morfologicky detekovaných nádorových buněk



Obrázek č. 2

Pro hodnocení významu exprese *MDR1* byly pacientky rozděleny na dvě stejně velké skupiny (41 pacientek s vysokou vs. 41 pacientek s nízkou expresí. Pacientky s vysokou expresí *MDR1* léčené antracykliny nebo taxany a to v jakémkoliv podání (neoadjuvantním, adjuvantním, paliativním či kombinovaném) přežily kratší dobu než pacientky léčené jinými režimy, ovšem výsledek nebyl signifikantní (Kaplan-Meier test pro OS, $P = 0,090$). U pacientek s nízkou expresí *MDR1* se přežívání nelišilo ($P = 0,746$). Riziko relapsu u pacientek s vysokou expresí *MDR1* bylo významně vyšší v případě, že byly léčené antracykliny nebo taxany (Kaplan-Meier test pro DFS, $P = 0,031$). Podobně jako v případě OS se u pacientek s nízkou expresí *MDR1* přežívání významně nelišilo ($P = 0,244$). Tento trend byl nepřímo potvrzen i výsledkem analýz u pacientek léčených pouze hormonálně (tamoxifen či inhibitory aromatáz). Pacientky s vysokou expresí *MDR1* přežily významně déle bez relapsu pokud byly léčeny pouze hormonálně než pacientky léčené jinými režimy (chemoterapie taxany, antracykliny, CMF apod.) (Kaplan-Meier test pro DFS, $P = 0,037$). U pacientek s nízkou expresí se DFS po rozdělení podle terapie významně nelišil ($P = 0,759$). Pro sledování vlivu exprese *MDR1* na úspěšnost chemoterapie byly pacientky rozděleny na základě toho, zda byl používán v terapii substrát P-gp či nikoliv, protože právě u těchto látek je předpoklad ovlivnění účinnosti cytostatik mírou exprese *MDR1*.

Výsledky byly ovšem hodnoceny i bez ohledu na míru exprese *MDR1*, jak uvádí další odstavec.

Při posuzování úspěšnosti chemoterapie bez ohledu na expresi *MDR1* bylo bezpříznakové přežívání pacientek léčených antracykliny či taxany oproti pacientkám léčeným ostatními režimy kratší, ale jen na hranici významnosti (Kaplan-Meier test pro DFS, $P = 0,052$). Celkové přežívání všech takto léčených pacientek se tedy významně nelišilo (Kaplan-Meier test pro OS, $P = 0,273$). Obdobně bez posuzování ohledu na expresi *MDR1* léčba pouze hormonálními preparáty ve srovnání s jinými režimy neměla na DFS ani OS všech pacientek významný vliv.

Stejně tak se DFS OS ani OS DFS významně nelišily prostým porovnáním pacientek ve skupinách pacientek s vysokou vs. nízkou expresí *MDR1*.

Diskuse

Naše výsledky prokazují expresi genu *MDR1* v nádorech i okolní přiléhající nenádorové tkáni metodou real-time PCR. Expres v nádorové i nenádorové tkáni již byla u pacientek s karcinomem prsu dokumentována (8,9,10,11). Imunohistochemicky byla pozitivita exprese P-gp pozorována průměrně ve 46% nádorů (rozmezí 35,6 - 56,2) v celkem 28 studiích zahrnujících více než 20 subjektů. Genová exprese pak byla detekována zhruba v 63% případech (12 studií) v rozsahu 0 až 100% jak shrnuje *Leonessa and Clarke* (20). Podíl detekce exprese *MDR1* vzrostl díky vysoké citlivosti metody real-time PCR používané v poslední době. Tato práce měla za cíl porovnat rozdíly exprese *MDR1* mezi nádorovou a nenádorovou tkání u pacientek s karcinomem prsu. Výsledky lze shrnout konstatováním, že u většiny pacientek dochází k deregulaci exprese v nádorové oproti nenádorové tkáni. U některých pacientek však naopak exprese *MDR1* v nádorové tkáni silně převažuje. V nenádorové tkáni přitom byla nalezena indukce exprese *MDR1* po provedení chemoterapie ($n = 40$, cit. 22). Expres *MDR1* se tedy jeví jako obecný fenomén vyskytující se v nenádorové i nádorové tkáni, jehož klinický dopad není stále jasný a jeví se jako velmi aktuální pro podrobné studium ve vztahu k různým léčebným režimům.

Pro posouzení významu exprese *MDR1* v nádorech karcinomu prsu pro prognózu vývoje onemocnění jsme porovnávali výsledky sledování exprese *MDR1* v nádorech s klinicko-patologickými údaji pacientek. Na rozdíl od některých zahraničních studií se souvislost exprese *MDR1* s klinicko-patologickými údaji nepodařilo potvrdit. Dříve byly nalezeny korelace míry exprese P-gp detekovaného imunohistochemicky s vyšším gradingem (G3) karcinomu prsu (cit. 12, $n = 177$; cit. 14, $n = 104$). *Schneider et al.* (11) našel významnou souvislost mezi expresí *MDR1* a metastatické postižení axilárních lymfatických uzlin u pacientek s karcinomem prsu ($n = 46$). V souboru 22 pacientek s detekovanou expresí *MDR1* bylo 81,8% (18/22) případů se zasažením uzlin na rozdíl od skupiny pacientek, kde *MDR1* detekován nebyl. Korelaci mezi zasažením uzlin a vyšší expresí P-gp našel nedávno *Surowiak et al.* (14, $n = 104$). Korelace dalších klinicko-patologických charakteristik s expresí P-gp/*MDR1* dosud nebyly publikovány. V nedávné studii *Moureau-Zabotto*

et al. (19) nebyla u 164 pacientek nalezena korelace exprese *MDR1* s žádným z klinicko-patologických údajů. Podobným výsledkem skončila i naše studie. Pouze pacientky ve stádiu I měly nevýznamně vyšší expresi *MDR1* ve srovnání s pacientkami v pokročilejších stádiích ($P = 0,058$).

Pro posouzení významu míry exprese *MDR1* pro predikci úspěšnosti chemoterapie je rozhodujícím faktorem výběr cytostatika. V případě použití cytostatik, které jsou substráty P-gp, např.: antracykliny či taxany (7) existuje předpoklad, že terapie může vést ke vzniku *MDR*. Díky případně zvýšené expresi *MDR1* mohou být taková léčiva za účasti transportní funkce P-gp předčasně vylučována z nádorových buněk, což může způsobit pokles účinku léčby. Pro analýzy byly tedy pacientky rozděleny na dvě skupiny (ošetřené substráty P-gp, tj. antracykliny a/nebo taxany vs. ošetřené ostatními režimy). Riziko relapsu u pacientek s vysokou expresí *MDR1* bylo významně vyšší ($P = 0,031$) a celkové přežívání nevýznamně kratší ($P = 0,090$) v případě, že byly léčeny antracykliny nebo taxany. U pacientek s nízkou expresí *MDR1* se přežívání podle terapie významně nelišilo. Jsme si vědomi toho, že rozdělení pacientek pouze na základě léčby plně nerespektuje význam prognostických faktorů, jež jsou pro stanovení léčby zásadní (např.: stavu hormonálních receptorů či velikosti nádoru a postižení uzlin). Pro hodnocení vlivu exprese *MDR1* byly tak statistické analýzy rozdělením na dvě skupiny podle terapie silně zjednodušeny. U skupiny pacientek léčených antracykliny nebo taxany se jedná o selekci nemocných pacientek s obecně horší prognózou. Důvodem pro toto zjednodušení byl fakt, že zařazením prognostických kritérií do analýz by se sledovaný soubor rozpadl na obtížně hodnotitelné (příliš malé) skupiny přesto, že jde o studii dostupných nemocných ze dvou velkých pražských nemocnic po dobu 7 let. Proto je třeba zdůraznit, že prognostické faktory mohly výsledky analýz značně zkreslit (bias). Pro návrh větší cílenou studie, která bude průběžně pokračovat, nám však zjednodušené hodnocení poskytuje potřebné vodítko. V zahraniční literatu-

ře jsme našli studie obdobného typu, z nichž řada podporuje námi dosažené výsledky.

Vysoká exprese *MDR1* korelovala s horší odpovědí na chemoterapii primárních karcinomů prsu antracykliny v režimech FAC/FEC ($n = 59$, cit. 17). Pozitivita exprese P-gp proteinu rovněž korelovala s nízkou odpovědí na neoadjuvantní chemoterapii režimem FAC u pacientek s karcinomy prsu ($n = 50$, cit. 15). Oproti tomu ve skupině pacientek podstupujících adjuvantní chemoterapii kombinací CMF nebyl prokázán vliv exprese P-gp (12) či jeho genu *MDR1* (17). Také v některých dalších studiích zabývajících se vlivem exprese *MDR1* na úspěšnost chemoterapie nebyly nalezeny korelace (18,19). Jednalo se však o studie, ve kterých byl hodnocen vliv míry exprese *MDR1* na OS či DFS eventuelně PFS (progress-free-survival) bez ohledu na režim chemoterapie. Naše studie tyto závěry potvrzuje, protože bezpříznakové ani celkové přežívání pacientek, bez ohledu na terapii, se mezi skupinou s vysokou a nízkou expresí *MDR1* nelišilo ($P = 0,560$ pro DFS resp. $P = 0,883$ pro OS).

Závěr

Pilotní studie sledující expresi *MDR1* v souboru pacientek české populace s karcinomem prsu získaném ze dvou z pražských nemocnic prokázala, že kvantitativní real-time PCR pro *MDR1* může být úspěšně využita k detekci exprese *MDR1* v nádorové i v nenádorové tkáni. V nádorové tkáni u většiny pacientek byla nalezena down-regulace exprese *MDR1*. Na základě dosažených výsledků lze vyvodit, že exprese *MDR1* pravděpodobně neovlivňuje prognózu karcinomu prsu. Na druhou stranu se exprese *MDR1* jeví jako potenciální prediktivní faktor úspěšnosti chemoterapie v případě jeho vysoké hladiny exprese v nádorové tkáni a využití chemoterapie na základě substrátů P-gp. Sledování exprese *MDR1* u většího a přesněji definovaného souboru pacientek by mohlo vést k návrhu studie vedoucí k ověření uvedených výsledků a jejich využití v klinické praxi.

Poděkování: Projekt byl podpořen granty IGA 1A/8248-3, GAČR 305/07/P347 a výzkumným programem na podporu mladých vědců SZÚ Praha.

Literatura

- Gottesman MM and Pastan I: Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem*, 1993, 62: 385-427.
- <http://nutrigene.4t.com/translink.htm>
- Zhang JT: The multi-structural feature of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein: implications for its mechanism of action (hypothesis). *Mol Membr Biol*, 2001, 18(2):145-152.
- Kuwano M, Uchiumi T, Hayakawa H et al.: The basic and clinical implications of ABC transporters, Y-box-binding protein-1 (YB-1) and angiogenesis-related factors in human malignancies. *Cancer Sci*, 2003, 94(1): 9-14.
- Schinkel AH: P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, 36: 179-194.
- Ling V: Multidrug resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1997, 40 Suppl: S3-8.
- Mechetner E, Kyshtobayeva A, Zonis S et al.: Levels of multidrug resistance (MDR1) P-glycoprotein expression by human breast cancer correlate with in vitro resistance to taxol and doxorubicin. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(2): 389-398.
- Scala S, Saeki T, Lynch A et al.: Coexpression of TGF alpha, epidermal growth factor receptor, and P-glycoprotein in normal and benign diseased breast tissues. *Diagn Mol Pathol*, 1995, 4(2): 136-142.
- Charpin C, Vielh P, Duffaud F et al.: Quantitative immunocytochemical assays of P-glycoprotein in breast carcinomas: correlation to messenger RNA expression and to immunohistochemical prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86(20): 1539-1545.
- Correnti M, Cavazza ME, Guede N et al.: Expression of the multidrug-resistance (MDR) gene in breast cancer. *J Chemother*, 1995, 7(5): 449-451.

11. Schneider J, Gonzalez-Roces S, Pollan M et al.: Expression of LRP and *MDR1* in locally advanced breast cancer predicts axillary node invasion at the time of rescue mastectomy after induction chemotherapy. *Breast Cancer Res*, 2001, 3(3): 183-191. Epub 2001 Feb 1.
12. Larkin A, O'Driscoll L, Kennedy S et al.: Investigation of MRP-1 protein and MDR-1 P-glycoprotein expression in invasive breast cancer: a prognostic study. *Int J Cancer*, 2004, 112(2): 286-294.
13. Koh EH, Chung HC, Lee KB et al.: The value of immunohistochemical detection of P-glycoprotein in breast cancer before and after induction chemotherapy. *Yonsei Med J*, 1992, 33(2): 137-142.
14. Surowiak P, Materna V, Matkowski R et al.: Relationship between the expression of cyclooxygenase 2 and *MDR1*/P-glycoprotein in invasive breast cancers and their prognostic significance. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(5): R862-870. Epub 2005 Aug 25.
15. Chintamani, Singh JP, Mittal MK et al.: Role of p-glycoprotein expression in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer- a prospective clinical study. *World J Surg Oncol*, 2005, 3: 61.
16. Chung HC, Rha SY, Kim JH et al.: P-glycoprotein: the intermediate end point of drug response to induction chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1997, 42(1): 65-72.
17. Burger H, Foekens JA, Look MP et al.: RNA expression of breast cancer resistance protein, lung resistance-related protein, multidrug resistance-associated proteins 1 and 2, and multidrug resistance gene 1 in breast cancer: correlation with chemotherapeutic response. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(2): 827-836.
18. Seymour L, Bezwoda WR, Dansey RD: P-glycoprotein immunostaining correlates with ER and with high Ki67 expression but fails to predict anthracycline resistance in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1995, 36(1): 61-69.
19. Moureau-Zabotto L, Ricci S, Lefranc JP et al.: Prognostic impact of multidrug resistance gene expression on the management of breast cancer in the context of adjuvant therapy based on a series of 171 patients. *Br J Cancer*, 2006, 94(4): 473-480.
20. Leonessa F and Clarke R: ATP binding cassette transporters and drug resistance in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2003, 10(1): 43-73.
21. Soucek P, Anzenbacher P, Skoumalova I, Dvorak M: Expression of cytochrome P450 genes in CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cells*, 2005, 23:1417-1422.
22. Arnal M, Franco N, Fargeot P et al.: Enhancement of *mdr1* gene expression in normal tissue adjacent to advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 61(1): 13-20.
23. Gardiner T: Increased demand for glycoconjugates during stress. http://www.glycoscience.com/glycoscience/document_viewer.wm?FILENAME=D004 (2000).

Korespondenční adresa:
Mgr. Radka Václavíková PhD.,
Oddělení Biotransformací, CPL, Státní zdravotní ústav,
Šrobárova 48, 100 42 Praha 10
E-mail: rvaclavikova@szu.cz

Došlo: 24. 1. 2007
Přijato: 6. 2. 2007

knihy

Monografie - Bolest

Autor: Prof. MUDr. Richard Rokyta, Dr.Sc.

Monografie - Bolest představuje ojedinělé dílo našeho písemnictví na téma něčeho tak běžného a přitom tak komplexního a záhadného, jako je bolest. Ta bolest, která nás trápí a ochraňuje po celý život a která má singulár pouze gramatický, nikoliv významový.

V osmi kapitolách autoři monografie probírají historii, patofyziologii, farmakoterapii, diagnostiku, typy bolestí a jejich léčbu. Sedmá kapitola je zasvěcena velmi detailně nádorovým bolestem a jejich léčbě. Stejně tak je pamatováno i na bolesti jednotlivých orgánových skupin a na jejich léčbu.

Kvalita života je velmi často spojena s odstraněním bolestí, na které musíme pro jejich multifaktoriální vznik pohlížet z mnoha úhlů. A abychom byli schopni z tolika pohledů sestavit ucelený obraz, k tomu slouží tato monografie. Každý z nás má nemocného s bolestmi, každý z nás má své vlastní bolesti. Proto není odbornosti, pro kterou by tato publikace nebyla určena. Ovšem komu je určena hlavně, jsou kromě neurologů a chirurgů hlavně onkologové a radioterapeuti.

Finke

PRIMÁRNÍ KOŽNÍ VELKOBUNĚČNÝ ANAPLASTICKÝ T-LYMFOM S KOEXPRESÍ CD30 A CD56, BOHATÝ NA NEUTROFILY A HISTIOCYTY. POPIS RARITNÍHO PŘÍPADU S PŘEHLEDEM LITERATURY

PRIMARY CUTANEOUS HISTIOCYTE AND NEUTROPHIL-RICH CD30+ AND CD56+ ANAPLASTIC LARGE-CELL LYMPHOMA. A RARE CASE REPORT AND REVIEW OF RELATED LITERATURE

BOUDOVÁ L.¹, KAZAKOV D. V.¹, JINDRA P.², PIZINGER K.³, ŠÍMA R.¹, VANĚČEK T.¹, KUNTSCHER V.⁴, VOZOBULOVÁ V.², MUKENŠNABL P.¹, MICHAL M.¹

¹ ŠIKLŮV PATOLOGICKÝ ÚSTAV FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF - KU PLZEŇ

² HEMATOONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF - KU PLZEŇ

³ KOŽNÍ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF - KU PLZEŇ

⁴ CHIRURGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE A LF - KU PLZEŇ

Souhrn

Kožní lymfomy s koexpresí antigenů CD30 a CD56 jsou velmi vzácné. Sdílejí některé klinickopatologické vlastnosti primárního kožního anaplastického velkobuněčného lymfomu (PCALCL) i lymfomů z NK/T-buněk. Rozlišení mezi PCALCL a NK/T-lymfomem má však zásadní význam pro terapii a prognózu. Popisujeme raritní lymfom: první případ PCALCL s koexpresí CD30 a CD56 na hlavě. Lymfom čela a kštiny 57-leté imunokompetentní ženy rychle rostl a destruoval i kost (klinické stadium IAE). Anaplastické buňky s pozitivitou CD30 a CD56 infiltrovaly i cévy a nervy a byly maskovány četnými histiocyty a neutrofily. Po chemoterapii a autologní transplantaci periferních kmenových buněk krvetvorby je pacientka 6 let v kompletní remisi. Popsaná kombinace klinickopatologických rysů PCALCL a NK/T-lymfomu je výjimečná.

Klíčová slova: primární kožní velkobuněčný anaplastický lymfom, lymfom z NK/T-buněk, kůže, hlava, CD30, CD56, koexprese.

Abstract

Cutaneous lymphomas co-expressing CD56 and CD30 are very rare. They share a clinicopathological overlap with natural killer (NK)/T-cell lymphomas and anaplastic large cell lymphomas, two entities with widely disparate clinical behavior. A case of an immunocompetent 57-year-old Czech woman with a rapidly growing, angiodestructive and neuroinvasive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma is described. The neoplastic population of large anaplastic CD30+ and CD56+ T-cells was masked by a massive admixture of histiocytes and neutrophils. The partially ulcerated and pus-secreting tumor involved the forehead and scalp and infiltrated the bone (clinical stage IAE). The treatment consisted of chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as a consolidation of complete remission in which the patient has remained for 6 years. This represents the first CD30+ and CD56+ primary skin lymphoma to be reported on the head. The presented case carries a remarkable combination of clinicopathological features of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and NK/T-cell lymphoma.

Key-words: cutaneous T-Cell lymphoma, NK Cells, T-cells, skin, head, CD30 antigen, CD56 antigen.

Úvod do problematiky

Kožní lymfoproliferace s pozitivitou CD30

Primární kožní T-lymfomy tvoří heterogenní skupinu, v níž je nejčastější diagnózou mycosis fungoides. Druhou největší kategorií jsou zde primární kožní CD30-pozitivní lymfoproliferace, představující 25% všech primárních kožních T-lymfomů. Dělí se na primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, PCALCL) a lymfomatoidní papulózu. Tyto dvě choroby sdílejí četné klinické, histologické a imunofenotypické charakteristiky, nelze je jednoznačně od sebe oddělit, a tvoří tak plynulé spektrum 1-3.

Hlavním problémem diagnostiky a klasifikace CD30+ kožních lymfoproliferací je absence spolehlivých histologických diagnostických kritérií, která by umožnila rozlišit jednotlivé typy primárních a sekundárních kožních infiltrací. Diagnóza proto musí být vždy postavena na histologickém a klinickém obraze.

Zásadně důležité je při diagnóze zodpovědět, zda jde o:

1. primární kožní CD30+ lymfoproliferaci
2. kožní CD30+ lymfom vzniklý transformací mycosis fungoides
3. sekundární postižení systémovým velkobuněčným anaplastickým lymfomem 1.

Primární kožní CD30+ lymfoproliferace se většinou chovají indolentně a mají výbornou prognózu. Při výběru léčby by měly hrát roli především rozsah postižení a klinické chování kožních lézí, přičemž histologické rozlišení mezi CD30+ PCALCL a lymfomatoidní papulózou je zřejmě méně důležité. Kombinovaná chemoterapie by měla být indikována pouze u pacientů s extrakutánním postižením. Samozřejmě je nutné pacienty dlouhodobě sledovat 1,3. Lymfomy z NK (natural killer)/T-buněk
Lymfomy z NK/T-buněk obvykle vznikají extranodálně. Nejčastější lokalizací je nosní dutina, což je zohledněno i v názvu lymfomu: lymfom z NK/T-buněk nosního typu. Jedním z charakteristických znaků je exprese antigenu CD56 nádorovými buňkami. Prognóza tohoto lymfomu je většinou špatná, zvláště u případů vzniklých mimo nosní dutinu 2.

Kožní lymfomy s koexpresí CD30 a CD56

Kožní lymfomy s koexpresí antigenu CD30 a CD56 jsou velmi vzácné a jejich správná diagnostická klasifikace je komplikovaná. Vykazují některé klinickopatologické vlastnosti jak kožního anaplastického velkobuněčného lymfomu, tak i lymfomů z NK/T-buněk. Tyto dvě entity mají však dramaticky odlišné klinické chování. Rozlišení mezi PCALCL a NK/T-lymfomem má zásadní význam pro volbu terapie a prognózu pacientů 1,4-6. Zařadíme-li lymfom s koexpresí CD30 a CD56 do kategorie lymfomů nosního typu z NK/T-buněk, znamená to nutnost agresivní léčby a očekává se špatná prognóza 6. Na druhou stranu, pro kategorii CD30-pozitivních lymfoproliferací kůže se obvykle doporučuje „indolentní, někdy i expectativní přístup“. U pacienta s lymfomem s koexpresí CD30 a CD56 tedy existuje riziko, že může být léčen buď příliš agresivně, nebo naopak nedostatečně razantně.

Význam koexprese CD30 a CD56 zatím není jasný. U systémového ALCL může znamenat současná pozitivita CD56 horší průběh. Několik kožních lymfomů se současnou pozitivitou CD30 a CD56 se podle literatury sice většinou chovalo indolentně, tedy podobně jako CD30+ primární kožní lymfoproliferace 4,6, ale zaznamenán je i případ s vysoce agresivním průběhem 7. Zatím tedy není možné na základě histologického nálezu spolehlivě odhadnout chování tumoru.

Kazuistika

Primární kožní velkobuněčný anaplastický T-lymfom s koexpresí CD30 a CD56, bohatý na neutrofile a histiocyty na hlavě u imunokompetentní ženy

Klinická charakteristika. 57-letá, dosud zdravá žena vyhledala neurologa pro nově vzniklé záchvaty ostré bolesti, které vyzařovala ze šíje do pravé poloviny neurokrania a během jedné minuty zasáhla celou hlavu. I mezi záchvaty pociťovala pacientka bolesti vlasů, takže nesnášela mytí hlavy, česání či pouhý dotek. Při prvním vyšetření nebyla prokázána žádná abnormalita klinicky, ani pomocí RTG a CT. Pracovní diagnózou byla hemicrania. Během dalších 3 měsíců vzniklo združení frontálního hrbolu vpravo, rychle se šířilo laterálně a do skalpu, až pokrylo celou pravou polovinu neurokrania. Na čele vznikl rozsáhlý vřed s výraznou purulentní sekrecí, z něhož byl vykultivován *Staphylococcus aureus* citlivý na běžná antibiotika. Z neulcerovaného podminovaného skalpu byla odebrána biopsie. Nebyla přítomna horečka, zimnice, úbytek na váze, únava, ani jiné abnormality (zjišťovány jak fyzikálně, tak pomocí CT). Biochemické výsledky, včetně LDH, byly rovněž normální. Interleukin 8 nebyl vyšetřen. Krevní obraz byl

normální, bez neutrofilie. U ženy nebyla diagnostikována žádná imunodeficeience, ani jiné závažné choroby.

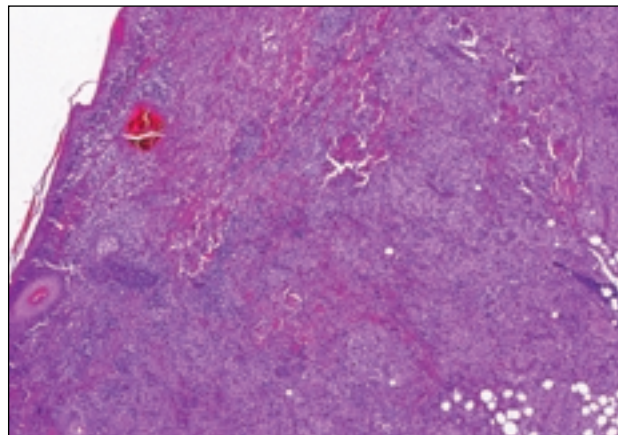
Follow up. Lymfom byl klinicky hodnocen jako stádium IAE. Pacientka byla léčena chemoterapií (tzv. CHOP: cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, 6 cyklů) a dosáhla kompletní remise. S cílem konsolidovat remisi byla poté podána vysocedávkovaná chemoterapie (přípravný režim BEAM – BCNU, etoposid, ara-c a melfalan) s následnou autologní transplantací periferních krvetvorných buněk (získány po stimulaci chemoterapií a růstovým faktorem G-CSF). Potransplantační období proběhlo bez komplikací. Po chemoterapii se dobře obnovil vlasový porost i ve skalpu původně poškozeném lymfomem. Pacientka je zdravá, kompletní remise trvá již 6 let a nyní je patrna pouze drobná prohlubeň v parietální kosti vpravo v místě někdejší nehlubší nádorové usurace.

Metody

Histochemické, imunohistochemické i molekulárně-genetické metody byly provedeny na tkáňových řezech z parafrinových bloků. Byly použity primární protilátky pro imunohistochemickou detekci následujících antigenů: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD15, CD20, CD21, CD30, CD43, CD45 (společný leukocytární antigen), CD45RO, CD56, CD57, CD68, CD79a, CD138, bcl-2, Ki-67, granzyme B, perforin, ALK1, epiteliální membránový antigen, cytokeratiny, EBV (latentní membránový protein).

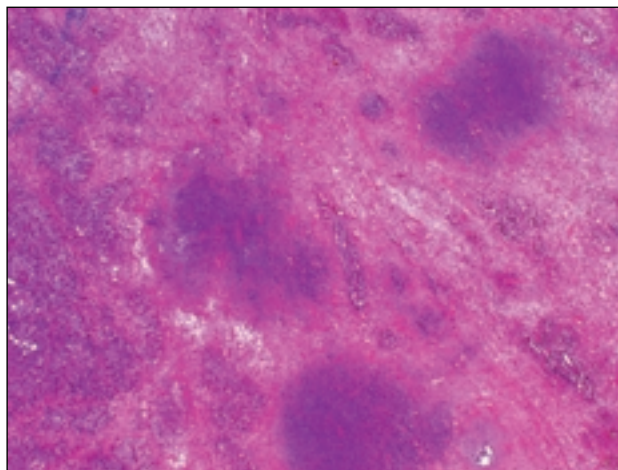
Molekulárně genetická vyšetření pomocí PCR zjišťovala monoklonalitu genu pro těžký řetězec imunoglobulinu a genu pro receptor T-lymfocyty (TCR) gamma 8 a přítomnost fragmentů genů EBNA-1 a EBNA-3C viru EB 9,10.

Diskuse: neobvyklé klinickopatologické vlastnosti našeho případu



Obr. 1: Rozsáhlá nekrotická ložiska kožního lymfomu často obsahují zbytky cév destruované nádorovým infiltrátem (hematoxylin-eosin).

V našem případě nacházíme zajímavou a dosud nepublikovanou kombinaci klinických a patologických rysů PCALCL a lymfomu nosního typu z NK/T-buněk 11,12. Pro NK/T-lymfom by mluvil velmi rychlý růst a značný rozsah postižení včetně hluboké invaze. Z histopatologického hlediska pro NK/T-lymfom dále svědčí pozitivita CD56, nápadná angioinvaze, infiltrace nervů a rozsáhlé nekrózy (obr. 1). Pro PCALCL je naopak příznačná lokalizace na hlavě, což je předilekční místo výskytu varianty PCALCL bohaté na neutrofile (hlava byla totiž postižena u šesti z deseti publikovaných pacientů s touto variantou) 13-15. Podotýkáme, že náš rarit-



Obr. 2. Světlý, naznačeně nodulární lymfomový infiltrát v dermis a podkoží. Většinu buněk představují reaktivní histiocyty se světlou cytoplazmou. Zachycena je i neporušená část epidermis (hematoxylin-eosin).

ní případ je první publikovaný CD30+ CD56+ kožní lymfom s primárním vznikem na hlavě. Nádorové buňky jsou velké, anaplastické, s typickým cytologickým vzhledem ALCL. Prokázali jsme u nich imunohistochemickou pozitivitu několika T-markerů (zatímco ALK 1 protein byl negativní) a klonální přestavbu TCR pomocí PCR. Ve většině nádoru jsou však anaplastické elementy překryty velkým množstvím světlých histiocytů, a neutrofilů (obr. 2). Bohaté histiocytární pozadí,

početnější než neutrofilů, zatím u PCALCL také nebylo popsáno. Tento nádor bychom tedy deskriptivně označili jako PCALCL, varianta bohatá na neutrofilů a histiocyty. PCALCL bohatý na neutrofilů, které mohou zamaskovat nádorové anaplastické či pleomorfní buňky, byl prvně popsán Mannovou et al 16. V kůži je velmi vzácný, zatím bylo publikováno pouze 10 případů 13-15,17,18. První kožní případy této varianty byly pozorovány u pacientů s infekcí HIV, další však i u imunokompetentních lidí 14,19,20. Ulcerace a pyogenní sekrece jsou zřejmě způsobeny produkcí interleukinu 8 a daly také vznik termínu „pyogenní lymfom“ 14. Upozorňujeme, že dyskohezivní růst jednotlivých anaplastických nádorových buněk překrytých bohatým inflamatorním pozadím 14,20 může snadno vést k jejich přehlédnutí a k chybné histopatologické diagnóze.

Shrnutí pro diagnostickou praxi

Naše pozorování rozšiřuje spektrum klinickopatologických vlastností primárních kožních lymfomů se současnou pozitivitou CD30 a CD56. Histologicky jde zejména o dyskohezivní růst nádorových buněk maskovaných bohatým inflamatorním pozadím, angioinvasi a infiltraci nervů. Současná pozitivita CD56 nemusí nutně přinést pacientům s primárním kožním CD30+ lymfomem špatnou prognózu. U naší pacientky má toto onemocnění vynikající průběh i přes počáteční agresivní chování, rychlý růst a rozsáhlou destrukci tkání. Tento výborný průběh však může být následkem agresivní léčby, a nikoliv pouze projevem přirozeně nízké maligního chování tohoto tumoru.

Práce byla z části podpořena grantem IGA MZ 8231-3/2004

Literatura

1. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000;95:3653-3661
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (ed 1). Lyon: IARC Press; 2001
3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785
4. Gould JW, Eppes RB, Gilliam AC, Goldstein JA, Mikkola DL, Zaim MT, Wood GS. Solitary primary cutaneous CD30+ large cell lymphoma of natural killer cell phenotype bearing the t(2;5)(p23;q35) translocation and presenting in a child. *Am J Dermatopathol*. 2000;22:422-428
5. Natkunam Y, Warnke RA, Haghighi B, Su LD, Le Boit PE, Kim YH, Kohler S. Co-expression of CD56 and CD30 in lymphomas with primary presentation in the skin: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analyses of seven cases. *J Cutan Pathol*. 2000;27:392-399
6. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004;15:1097-1108
7. Tao J, Shelat SG, Jaffe ES, Bagg A. Aggressive Epstein-Barr virus-associated, CD8+, CD30+, CD56+, surface CD3-, natural killer (NK)-like cytotoxic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:111-118
8. van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, Evans PA, Hummel M, Lavender FL, Delabesse E, Davi F, Schuurink E, Garcia-Sanz R, van Krieken JH, Droese J, Gonzalez D, Bastard C, White HE, Spaargaren M, Gonzalez M, Parreira A, Smith JL, Morgan GJ, Kneba M, Macintyre EA. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. 2003;17:2257-2317
9. Cinque P, Brytting M, Vago L, Castagna A, Parravicini C, Zanchetta N, D'Arminio Monforte A, Wahren B, Lazzarin A, Linde A. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet*. 1993;342:398-401
10. Chen WG, Chen YY, Bacchi MM, Bacchi CE, Alvarenga M, Weiss LM. Genotyping of Epstein-Barr virus in Brazilian Burkitt's lymphoma and reactive lymphoid tissue. Type A with a high prevalence of deletions within the latent membrane protein gene. *Am J Pathol*. 1996;148:17-23
11. Boudova L, Kazakov DV, Jindra P, Sima R, Vanecek T, Kuntscher V, Vozobulova V, Bouda J, Michal M. Primary cutaneous histiocyte and neutrophil rich CD30+ and CD56+ anaplastic large cell lymphoma with prominent angioinvasion and nerve involvement in the forehead and scalp of an immunocompetent woman. *J Cut Pathol*. 2006;33:584-589

12. Boudova L, Kazakov DV, Mukensnabl P, Kuntscher V, Michal M. Primary cutaneous histiocyte and neutrophil rich CD30/CD56+ anaplastic large cell lymphoma of the scalp with prominent angio- and neuroinvasion. In: Burg G, Kempf W, eds. Cutaneous lymphomas - Unusual cases II. Vol. 1 (ed 2nd). Zurich: Steinkopff Verlag; 2006
13. Montemarano AD, Rowe JE, Benson PM, Krishnan J. KI-1 (CD30)-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking an infectious granuloma. Int J Dermatol. 1995;34:790-793
14. Burg G, Kempf W, Kazakov DV, Dummer R, Frosch PJ, Lange-Ionescu S, Nishikawa T, Kadin ME. Pyogenic lymphoma of the skin: a peculiar variant of primary cutaneous neutrophil-rich CD30+ anaplastic large-cell lymphoma. Clinicopathological study of four cases and review of the literature. Br J Dermatol. 2003;148:580-586
15. Kato N, Mizuno O, Ito K, Kimura K, Shibata M. Neutrophil-rich anaplastic large cell lymphoma presenting in the skin. Am J Dermatopathol. 2003;25:142-147
16. Mann KP, Hall B, Kamino H, Borowitz MJ, Ratech H. Neutrophil-rich, Ki-1-positive anaplastic large-cell malignant lymphoma. Am J Surg Pathol. 1995;19:407-416
17. Tamiolakis D, Papadopoulos N, Venizelos J, Kakagia D, Nikolaidou S, Bolioti S, Kouskoulis C. ALK-positive neutrophil-rich variant of anaplastic large cell lymphoma diagnosed after head trauma. Onkologie. 2005;28:356-358
18. Salama S. Primary „cutaneous“ T-cell anaplastic large cell lymphoma, CD30+, neutrophil-rich variant with subcutaneous panniculitic lesions, in a post-renal transplant patient: report of unusual case and literature review. Am J Dermatopathol. 2005;27:217-223
19. McCluggage WG, Walsh MY, Bharucha H. Anaplastic large cell malignant lymphoma with extensive eosinophilic or neutrophilic infiltration. Histopathology. 1998;32:110-115
20. Jhala DN, Medeiros LJ, Lopez-Terrada D, Jhala NC, Krishnan B, Shahab I. Neutrophil-rich anaplastic large cell lymphoma of T-cell lineage. A report of two cases arising in HIV-positive patients. Am J Clin Pathol. 2000;114:478-482

Korespondenční adresa:

Doc.MUDr. Ludmila Boudová, Ph. D.
Šiklův patologický ústav, FN a LF UK
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
email: boudova@medima.cz

Došlo: 9. 11. 2006

Přijato: 12. 2. 2007

informace

Česká onkologická společnost ČLS JEP
Sekce paliativní medicíny při Společnosti pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
pořádají

XIII. brněnský den paliativní medicíny

Termín konání:
Pátek 12. října 2007

Místo konání:
Kinosál Fakultní nemocnice Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Konference je určena lékařům a sestrám všech oborů, kteří ve své praxi přicházejí do styku s nevyléčitelně nemocnými a umírajícími pacienty

Hlavní témata
Obstrukční syndromy pokročilého onkologického onemocnění a jejich management
Malígní obstrukce: respiračního, digestivního, biliárního a uropoetického traktu

Paliativní péče o pacienta s pokročilým kolorektálním karcinomem

Možnosti a limity chemoterapie a biologické léčby

Nejčastější symptomy a jejich management

Stomie: zkušenosti, novinky, nejčastější komplikace a jejich řešení

Prognóza délky přežití v onkologii: klinické, etické a komunikační aspekty

Přihlášky

Přihlásit lze příspěvky charakteru výsledků klinické studie, zkušenosti vlastního pracoviště nebo kazuistiky.

Příspěvky je třeba zaslat do 30. 6. 2007

poštou na adresu: Marta Casková, IHOK, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno nebo elektronicky prostřednictvím stránky

Přihlášku k účasti je třeba zaslat písemně nebo elektronicky do 15. 9. 2007. Vstup na konferenci bude volný.

Registrace přihlášek je nutná z organizačních důvodů.

Akce bude hodnocena body ČLK a ČAS v rámci kontinuálního vzdělávání

ÚSPĚŠNÁ LÉČBA PROKÁZANÉ KANDIDOVÉ PERITONITIDY ZA POUŽITÍ EFUNGUMABU (MYCOGRAB®) U DÍTĚTE S ABDOMINÁLNÍM NON-HODGKINSKÝM LYMFOMEM

SUCCESSFUL TREATMENT OF THE PROVEN CANDIDA PERITONITIS IN CHILD WITH ABDOMINAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA USING EFUNGUMAB (MYCOGRAB®)

PAVELKA Z.¹, DEMBICKÁ D.¹, TOUŠOVSKÁ K.¹, SKOTÁKOVÁ J.², KOCMANOVÁ I.³, KŘEN L.⁴, KRAFKA K.⁵, TEYSCHL O.⁵, MÚDRY P.¹, ŠTĚRBA J.¹

¹ KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE LF MU BRNO A FN BRNO

² KLINIKA DĚTSKÉ RADIOLOGIE FN BRNO A LF MU BRNO

³ ODDĚLENÍ KLINICKÉ MIKROBIOLOGIE FN BRNO

⁴ ÚSTAV PATOLOGIE FN BRNO A LF MU BRNO

⁵ KLINIKA DĚTSKÉ CHIRURGIE, ORTOPEDIE A TRAUMATOLOGIE FN BRNO A LF MU BRNO

Souhrn

In vazivní mykotické infekce jsou relativně častou a závažnou komplikací léčby pacientů s maligním nádorovým onemocněním. Komplikovanou skupinou jsou mykotické peritonitidy, které jsou spojeny s vysokou mortalitou. Presentujeme případ dvanáctiletého chlapce s diagnosou abdominálního NHL s prokázanou kandidovou peritonitidou jako časnou komplikací indukční terapie. Invazivní mykózu se nám podařilo zvládnout kombinovaným přístupem za použití systémové antimykotické terapie, chirurgickými intervencemi a monoklonální protilátkou efungumabem (Mycograb®). Sdělujeme naši vlastní zkušenost s tímto novým preparátem u dětského pacienta. Zdůrazněna je široká mezioborová spolupráce, jsou diskutovány možnosti léčby invazivních mykotických infekcí.

Klíčová slova: invazivní mykóza, děti, lymfom, antimykotická terapie, monoklonální protilátka.

Summary

Invasive fungal infections represent a relatively frequent and serious complication of the treatment in cancer patients. Fungal peritonitis forms a complicated subgroup of them and has been connected with a high mortality rate. We present a case report of a 12 year old boy diagnosed with abdominal NHL and proven *Candida* sp. peritonitis as an early onset complication of the induction chemotherapy. The invasive mycosis has been successfully managed using a combined approach of systemic antifungal agents, surgical interventions and monoclonal antibody efungumab (Mycograb®). We present our own experience with this novel drug in a pediatric patient. A wide collaboration between specialists is accentuated, and therapeutic options in invasive fungal infections are discussed.

Key words: candidiasis, children, lymphoma, antifungal therapy, monoclonal antibodies.

Úvod

Invazivní mykotické infekce (IMI) představují významnou příčinu morbidit a mortality imunosuprimovaných pacientů, jak dospělých, tak dětí. Incidence IMI v populaci hematologických netransplantovaných pacientů zřetelně narůstá (např. z 2,9% v roce 1996 na 7,8% v roce 2001) (1, 2). Hlavními původci infekce jsou nadále kmeny *Candida* a *Aspergillus*, pozorován je nárůst *Zygomycet* (1). Nejdůležitějšími rizikovými faktory vzniku invazivní kandidózy (IK) jsou hematologická malignita v indukci, léčba steroidy a glykopeptidy, neutropenie trvající déle než 10 dní, přítomnost reakce štěpu proti hostiteli (GVHD), hyperglykémie, porušení bariér a kolonizace kandidou. Problémem všech IMI zůstává časná a spolehlivá diagnostika. Pro stanovení pravděpodobnosti byla navržena třístupňová škála: IMI jistá, IMI

pravděpodobná a IMI možná (1). Laboratorní diagnostika IK se opírá o metody přímého průkazu (přímá mikroskopie vzorku, kulturační průkaz na Sabouraudově půdě či chromogenním agaru, histologické metody, PCR diagnostika) a nepřímé metody (průkaz komponent buněčné stěny či protilátek - v případě kvasinek mannanu a antimannanu).

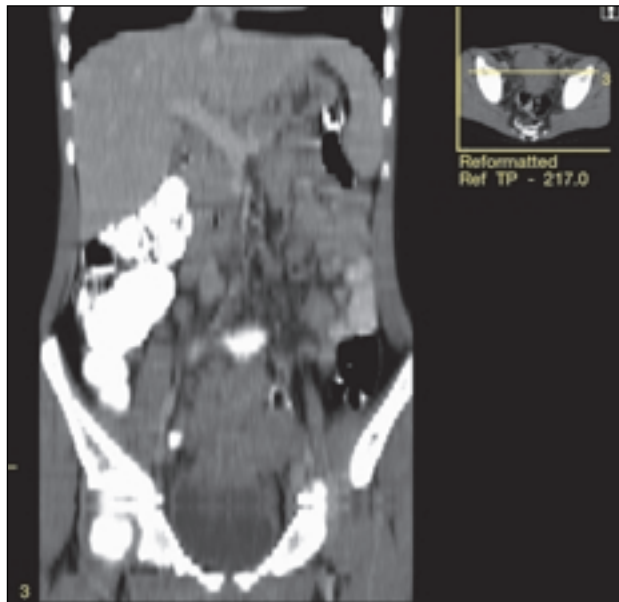
Významná část onkologických pacientů s IMI i přes použití agresivní systémové antimykotické léčby v důsledku této diagnózy zemírá. Mortalita kandidémie je u velkých souborů pacientů udávána kolem 26 % (3). Zlatým standardem pro empirickou terapii neutropenických pacientů zůstává amfotericin B, eventuálně jeho liposomální formy (4, 5). V případě potvrzení kandidové etiologie u pacienta a průkazu in vitro citlivosti je možné použít azolové antimykotikum (flukonazol, itraconazol) nebo nověji caspofungin

(6). Vysoká morbidita a mortalita mykotických infekcí je důvodem pro hledání nových léčebných postupů a vyvíjení nových preparátů. Situaci dále ztěžuje fakt, že efektivní terapie mykotické infekce významně interferuje s podáváním aktivní protinádorové léčby, u řady pacientů si vynutí její přerušení s rizikem recidivy základní nemoci.

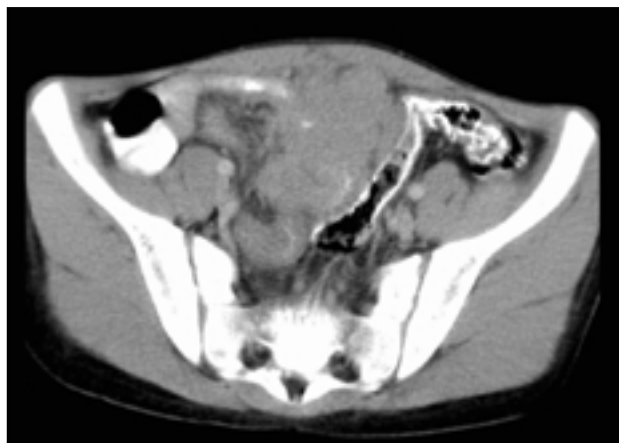
V následující kazuistice prezentujeme vlastní zkušenost s terapií kandidové peritonitidy u dítěte s NHL abdominální lokalizace, kdy ke klinickému zvládnutí závažného stavu došlo až díky přidání monoklonální protilátky efungumabu, která byla zavedena k vlastní systémové antimykotické léčbě a opakovaným lokálním chirurgickým intervencím.

Kasuistika

U dvanáctiletého chlapce bez anamnestické zátěže byl koncem dubna 2006 po několikátýdenním období zažívacích obtíží diagnostikován na základě CT vyšetření abdominální tumor ventrálně ve středním mesogastriu a hypogastriu s infiltrací střevních kliček, mesenteria, s intimním vztahem k močovému měchýři (obrázek č. 1 a 2). Dne 28. 4. 2006



Obrázek č. 1: multiplanární rekonstrukce abdominálního tumoru s intimním vztahem k močovému měchýři (CT obraz)



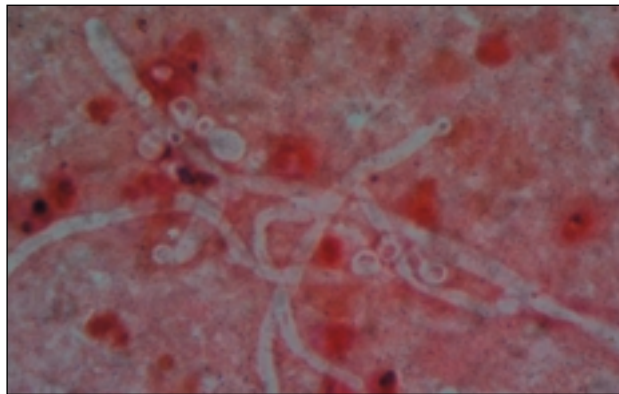
Obrázek č. 2: tumor prorůstající mezi střevními kličkami (CT obraz)

byla provedena diagnostická střední laparotomie, histologicky prokázán difúzní velkobuněčný Non-Hodgkinský lymfom B řady (DLBCL), po provedení kompletních vstupních vyšetření onemocnění hodnoceno jako III. klinické stádium, primárně neresekovatelné. Od 2. 5. 2006 byla zahájena předfáze dle protokolu B-NHL BFM 04, rameno R2 (CNS negativní) spočívající v perorálním dexamethazonu a dvou parenterálních nízkých dávkách cyklofosfamidu. Pátý den této léčby dochází k prudkému zhoršení stavu pod obrazem náhlé příhody břišní. Rentgenologicky je prokázána perforace střeva s přítomností volného vzduchu v dutině břišní, rozvíjí se klinický obraz peritonitidy, septický stav s odpovídajícími nálezy elevace zánětlivých parametrů (CRP) a s leukopenií. Tentýž den je přistoupeno k akutní revizi dutiny břišní s nálezem sterkorální peritonitis a dvou perforací v oblasti terminálního ilea na terénu zánětlivě změněného střeva primárně infiltrovaného vlastním lymfomem, mimo oblast primární biopsie. Je provedeno lokální ošetření dle chirurgických zásad, přešity perforace střeva, drenáž dutiny břišní (obrázek č. 3). Současně je nasazena kombi-

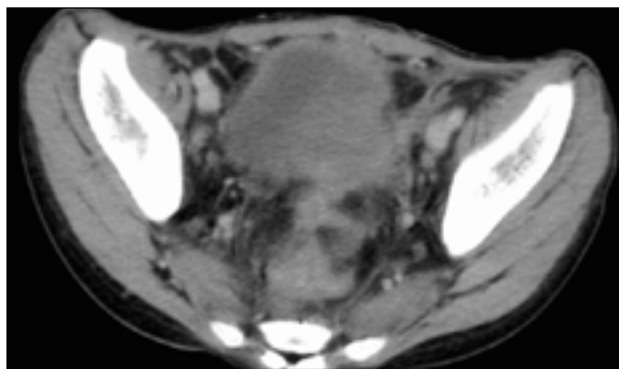


Obrázek č. 3: 1. revize dutiny břišní 7. 5. 2006

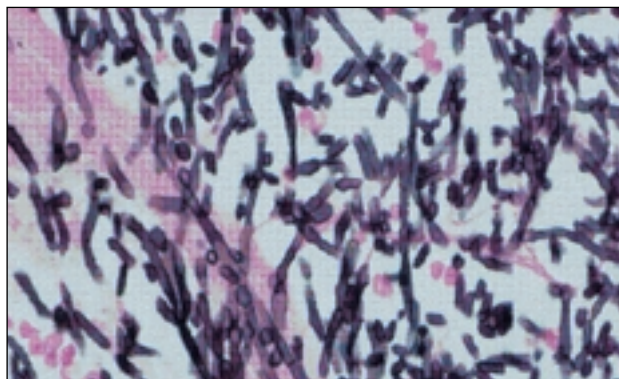
novaná antibiotická terapie: meropenem, vankomycin, metronidazol. Mikrobiologicky je posléze prokázána smíšená infekce *E. coli* a *Enterokokus faecalis* s laboratorní citlivostí na uvedená antibiotika. Po přechodném zlepšení stavu se od 10. 5. 2006 chlapec opět horší, dochází k další elevaci zánětlivých markerů, dítě je febrilní, lokální nález na břiše není uspokojivý. V biologickém materiálu dutiny břišní z drenáže je v tomto období mikroskopicky prokázána a vykultivována poprvé *Candida albicans* s dobrou citlivostí na základní antimykotika in vitro, bakteriologicky jsou kultivace již sterilní (obrázek č. 4). S přímým kultivačním záchytem koreluje vzestup hladin mannanu a antimannanu v séru a průkaz kandidové DNA metodou PCR. Je iniciována léčba systémovým amphotericinem B na tukovém nosiči (Amphocil®) v dávce 7 mg/kg/den parenterálně (graf č. 1). Avšak od dne 16. 5. 2006 dochází k opětovnému zhoršení celkového stavu a lokálního nálezu na břiše. Provedené CT vyšetření břicha prokazuje několik abscesů/zánětlivých ložisek: v malé pánvi ve vztahu k močovému měchýři, subfrenicky perihepatálně a dále opětovně obraz perforace střeva s volným vzduchem v dutině břišní (obrázek č. 5). Stejný den je provedena nová revize dutiny břišní s průkazem další perforace distálního ilea a vícečetnými abscesy v dutině břišní různé velikosti. Je přistoupeno



Obrázek č. 4: elementy kandidy v sekretu z břišního drénu (barveno dle Grama)



Obrázek č. 5: absces v malé pánvi (CT obraz)



Obrázek č. 6: kandidové pseudohyfy a blastocysty ve stěvné seróze (stříbení dle Grocotta)

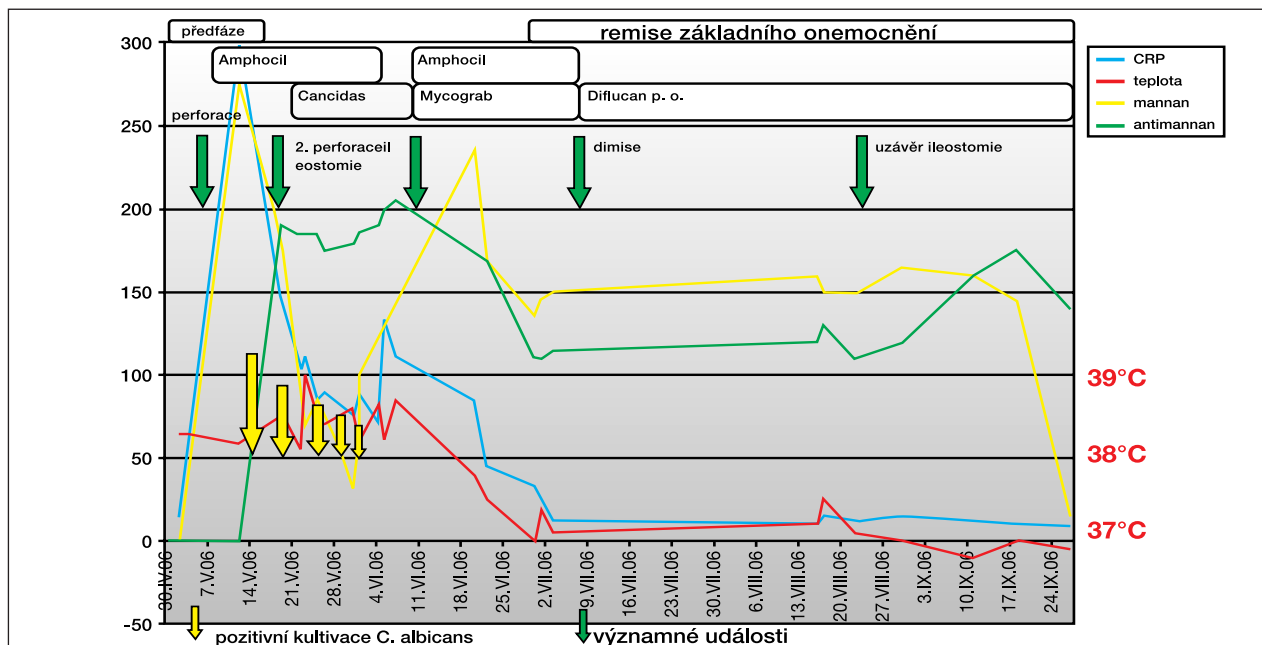
k resekci asi 30 cm nejvíce postiženého distálního ilea, lokálně vydrénovány a ošetřeny největší z abscesových dutin, vyšita dvouhlavňová ileostomie. Pánevní absces v blízkosti močového měchýře je drenován zevně. Z biologického materiálu nadále vyrůstá *Candida albicans*, histologicky z různých míst biopsií je prokázána difúzní mykotická abscedující peritonitis také s průkazem vitální kandidy (obrázek č. 6). V této fázi je k Amphocilu zavedena ještě terapie caspofunginem (Candidas®) v dávce 50 mg/den nejprve v kombinaci a posléze v monoterapii, dále je dvakrát denně vyplachována flukonazolem (2 x 100mg/den) zmíněná abscesová dutina v malé pánvi. Lokální nález na břiše se částečně přechodně lepší, celkově však dítě chřadne, kachektizuje, je opakovaně febrilní, klinicky i laboratorní obraz

odpovídá chronické sepsi. Standardní maximální antimykotická léčba nevede ke zvrácení nepříznivého průběhu systémové mykózy, z vitální indikace dne 8. 6. 2006 je proto iniciována terapie efungumabem (preparát Mycograb), která konečně vede k průlomů v léčbě. Paralelně je pokračováno v systémové terapii Amphocilem a v lokálních intervencích. Efungumab je podáván 10 dní v dávce 1 mg/kg 2 x denně. Graf 1 dokumentuje časovou souvislost jednotlivých terapeutických kroků a klinických událostí či laboratorních ukazatelů (graf č. 1). Po zavedení terapie efungumabem postupně dochází k ústupu febrilií, negativizaci kultivačních záchyťů kandidy, klesají hodnoty mannanu a antimannu v séru. Pacient se postupně klinicky lepší, obnovuje se funkce zažívacího traktu, zastavil se pokles hmotnostní křivky. Dne 15. 6. 2006 lze pacienta poprvé propustit do domácí péče na perorální terapii flukonazolem. I doma dochází k dalšímu postupnému zlepšování klinického stavu. Nakonec 17. 8. 2006 je možné provést uzávěr ileostomie, trávicí i resorpční funkce zažívacího traktu je plně obnovena. Stav dítěte ke dni 31. 10. 2006 je velmi dobrý. Chlapec je bez klinických či jasných laboratorních známek invazivní mykotické infekce, afebrilní s negativními laboratorními hodnotami zánětlivých ukazatelů (CRP, leukocyty), přetrvává mírná elevace hodnot mannanu a antimannu. Výživový stav je možno hodnotit jako velmi dobrý, hmotnostní křivka trvale stoupá, Lanskyho index je 90.

Od konce června 2006 je zobrazovacími metodami dokumentována kompletní remise základního onemocnění (NHL). Chlapec je dlouhodobě pokryt per os podáváním flukonazolem v dávce 5 mg/kg/den. Další onkologický plán spočívá v léčbě dle individuálního protokolu vzhledem k předchozí toxicitě a obavě z možné reaktivace mykózy, respektive špatné tolerance intenzivní terapie. Plánujeme podání celkem 4 modifikovaných cyklů na bási protokolu BFM NHL 04 (s redukcí dávek některých cytostatik).

Diskuse

Intraabdominální mykotické infekce, včetně intraabdominálních kandidiáz představují komplikovanou medicínskou oblast, kde se můžeme opírat dosud o relativně malé množství publikovaných dat. Hlavními predisponujícími faktory jsou opět imunodeficit, prolongovaná expozice antibakteriálními léky. V malých seriích či jednotlivých případech byla popsána úspěšná terapie kandidové pankreatitidy či infekce biliárního traktu za použití amfotericinu B nebo flukonazolu. Kandidová peritonitis se může vyskytnout u pacientů na peritoneální dialýze nebo následně po rozsáhlých abdominálních výkonech či traumatech. Dalšími pacienty v riziku kandidové peritonitidy jsou příjemci chemoterapie nebo imunosupresivní terapie po transplantacích či v léčbě systémových chorob pojiva. Odstranění peritoneálního katétru, stejně jako systémová terapie amfotericinem B nebo flukonazolem při potvrzené citlivosti vedla v některých případech k úspěchu (7). Incidence *Candida* spp. jako původce břišní infekce kolísá v různých souborech v závislosti na literárním zdroji. *Candida* je obvykle v těchto případech součástí polymikrobiální infekce. Nekontrolované superinfekce *Candidou* jsou asociovány se signifikantní mortalitou u pacientů s akutní nekrotizující pankreatitidou. Někteří autoři na svých souborech pacientů prokazují zástupce *Candida* spp. jako nejčastější patogeny tzv. sekundárních a terciárních peritonitid (8). V jedné placebem kontrolované studii bylo demonstrováno, že profylaxe flukonazolem redukovala frekvenci



Graf č. 1: vývoj jednotlivých terapeutických kroků, klinických událostí a laboratorních ukazatelů

intraabdominální kandidiázy u vysoce rizikových chirurgických pacientů (9). Při průkazu mykotické peritonitidy je zásadní snaha o lokální kontrolu založená na 3 principech: drenáž abscesových dutin, odstranění nekrotických ložisek a restaurace střevní anatomie a funkce (8). Potřebná délka trvání paralelní systémové antimykotické terapie amfotericinem B či flukonazolem není dobře definována a měla by se řídit především pacientovou odpovědí. Nicméně zdá se, že by v těchto případech měla být nejméně několik týdnů i u non-neutropenických pacientů (8, 10).

V případě našeho pacienta se kombinovaly popsané rizikové faktory IMI: hematologická malignita, imunosuprese včetně chemoterapie a kortikoidů, předchozí terapie širokospektrými antibiotiky. K vlastní perforaci pak vedlo zřejmě oslabení stěny střeva a jeho infiltrace lymfomem v návaznosti na diagnostickou laparotomii. Prokázána byla kolonizace gastrointestinálního traktu kandidou. Kombinovaná antimykotická léčba, chirurgické intervence a lokální instilace antimykotik do abscesových dutin a další podporná péče vedly pouze k částečné stabilizaci stavu. Velmi důležitým faktorem ovlivňujícím přežití pacientů s IMI je včasnost nasazení antimykotické terapie. Naš pacient mohl profitovat z časného pokrytí antimykotikem již ve fázi bakteriální peritonitidy vzhledem k vysokému riziku mykotické superinfekce, ale k nasazení antimykotik ještě nesplňoval obvyklá indikační kritéria (11). Nově jsou také k dispozici možnosti stanovení mannanu, či antimannanu pomocí ELISA, elevace těchto markerů předchází vlastní mikrobiologický průkaz mykózy. Prognosticky je důležitá dostatečně dlouhá antimykotická terapie v dostatečně vysokých dávkách, zajišťující penetraci do zánětlivých ložisek a také adekvátní chirurgická intervence. Použití amfotericinů na tukových nosičích zlepšilo možnosti léčby mykotických infekcí, tyto preparáty umožňují dlouhodobé podávání v podmínkách přijatelné renální toxicity (12).

Zvrat v léčbě pacienta způsobilo dle našeho názoru až zahá-

jení terapie efungumabem (Mycograb®) spolu s amfotericinem B a pokračováním ve výše uvedených terapeutických krocích. V literatuře dosud chybí ucelené informace o použití Mycograbu u dětských onkologických pacientů. Efungumab (E) je rekombinantní lidská monoklonální protilátka proti „heat shock“ proteinu 90 (HSP90), který je přítomen v buněčné stěně mykotických agens, ale také v extracelulární matrix v místě zánětlivého ložiska. HSP90 reguluje funkci jedné z kináz přítomných ve stěně hub ve vztahu k její stavbě, je mediátorem vasodilatace a doprovodné zánětlivé reakce vůbec. Efungumab blokuje účinně obě tyto funkce (13). In vitro i in vivo potencuje účinek systémových antimykotik, zejména amfotericinu B, caspofunginu a dále itraconazolu či vorikonazolu. Spektrum účinnosti představují kmeny *C. albicans*, *parapsilosis*, *glabrata*, *tropicalis*, *krusei*, *lusitaniae*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* (14). V USA schválenou indikací je invazivní kandidiáza u dospělých pacientů v kombinaci s amfotericinem B. Dosud chybí údaje o účinnosti a bezpečnosti preparátu pro děti do 18-ti let. Byly publikovány 2 dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studie dospělých – obě prokázaly významný benefit plynoucí z kombinace E + amfotericin B versus amfotericin B samotný v léčbě IMI: 84% x 48%, 86% x 52% pozitivních odpovědí (15, 16). Obvyklé dávkovací schéma je 1 mg/kg/dávku dvakrát denně formou intravenózní infuze minimálně po dobu 5 dní. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze a reakce z přecitlivělosti. Ekonomické náklady na tuto léčbu jsou však značné, u našeho pacienta by činily cca 600 tisíc Kč, nicméně v tomto případě se jednalo o studiový lék Children's Oncology Group, který nám byl poskytnut zdarma. V literatuře jsou publikována data o možném aditivním protinádorovém účinku efungumabu, který byl zaznamenán např. u souboru pacientek s karcinomem prsu léčených preparátem pro mykózu (15). V případě našeho pacienta je zajímavý fakt navo-

zení a přetrvávání remise základního onemocnění (lymfomu) i přes relativně mělkou a krátkou kauzální antineoplastickou léčbu. Pokusili jsme se dodatečně stanovit, zda nejsou přítomny receptory pro efungumab (HSP90) i na nádorových buňkách lymfomu. Jednalo se o zpětné vyšetření z parafinových řezů imunohistochemicky v referenční laboratoři (Newcastle, UK). Přítomnost receptoru se nám prokázat nepodařilo, avšak výsledek mohl být dle názoru vyšetřujícího patologa ovlivněn nedokonalou technikou respektive metodikou zpracování, tedy preanalytickou fází.

Závěr

K život ohrožujícím invazivním mykotickým infekcím může dojít i v časných fázích indukční léčby hematologické malignity a na tuto možnost je třeba pomyšlet. Relativně vzácně se vyskytující formou IMI může být mykotická (kandidová) peritonitida, tuto variantu je třeba diferenciatně zvažovat zejména u pacientů s přítomnými rizikovými faktory a chybějící klinickou odpovědí na antibiotika nebo dalším zhoršením stavu po přechodném zlepšení, zvláště v situaci, kdy jsou kandidou kolonizováni. Této možnosti je třeba přizpůsobit diagnostický (mikrobiologický) algoritmus a následnou terapii. Zásadním se jeví včasné empirické systémové antimykotické pokrytí pacienta s peritonitidou a rizikem kvasinkové superinfekce.

Při léčbě kandidové peritonitidy je nutné kombinovat chirurgickou léčbu s cílem eradikovat infekční fokusy se systémovou antimykotickou terapií adekvátním antimykotikem s dostatečnou dobou podávání. V případech s komplikovaným průběhem a nedostatečnou odpovědí na standardní terapii lze s úspěchem použít některé nové antifungální preparáty jako je například efungumab. Naše zkušenost s použitím preparátu Mycograb u dětského onkologického pacienta je příznivá. Renální toxicita derivátů amfotericinu B na tukovém nosiči je za podmínek adekvátní hydratace a suplementace minerálů přijatelná, dovoluje dlouhodobou terapii. Zavedení efungumabu nevedlo u našeho pacienta ke kumulaci toxicity.

Podmínkou úspěšného zvládnutí IMI je interdisciplinární přístup k pacientovi za účasti klinického onkologa (hematoonkologa), mikrobiologie, chirurga, rentgenologa. Zdůrazňujeme význam týmové práce a péče o takto nemocné děti ve specializovaném centru dětské onkologie disponujícím veškerou erudicí a možnostmi laboratorní diagnostiky i terapie. Sdělení podtrhuje potřebu dalších studií zaměřených na problematiku časně detekce a správné terapie mykotických infekcí u dětských onkologických pacientů.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ NR 7980.

Literatura

- 1 Hovi L, Saxen H, Saarinen-Pikhala UM, et al. Prevention and monitoring of invasive fungal infections in pediatric patients with cancer and hematologic disorders. *Ped Blood Cancer* 2007; 48:28-34
- 2 Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27(3):135-40
- 3 Pagano L, Antinori A, Ammasari A, Mele L, et al. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol*. 1999; 63(2):77-85
- 4 Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5): 1155-63
- 5 Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 25;(1): CD004707
- 6 Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1391-1402
- 7 Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for Treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89
- 8 Blot S, De Waele JJ. Critical Issues in the Clinical Management of

- Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs* 2005; 65 (12): 1611-1620
- 9 Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1066-72
- 10 Bodey GP, Rolston KV, de Pauw B, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
- 11 Bodey GP, Rolston KV. Management of fever in neutropenic patients. *J Infect Chemother* 2001; 7(1) 1-9
- 12 Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(2): 167-74
- 13 Matthews RC, Burnie JP, Human recombinant antibody to HSP90: a natural partner in combination therapy. *Curr Mol Med* 2005; 5(4): 403-11
- 14 Herbrecht R, Fohrer C, Nivoix Y. Mycograb for the treatment of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006 Oct 15; 43(8): 1083
- 15 NeuTec Pharma: A Phase Ib, Pharmacokinetic, Multiple Center, Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Mycograb Administered IV in Combination With Docetaxel in Metastatic or Recurrent Breast Cancer Patients (<http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00217815>)
- 16 Pachel J, Svoboda P, Jacobs F, Vandewoude K, et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (10): 1404

Korespondenční adresa:
MUDr. Zdeněk Pavelka
Klinika dětské onkologie FN Brno a LF MU Brno
Černopolní 9, 625 00 Brno
zpavelka@fnbrno.cz

Došlo: 15. 2. 2007
Přijato: 23. 2. 2007

INTRAVENÓZNÍ PORTOVÉ SYSTÉMY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ MASARYKOVA ONKOLOGICKÉHO ÚSTAVU

VENOUS PORT SYSTEMS IN ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE MASARYK MEMORIAL CANCER INSTITUTE

KAPLAN Z.¹, ONDRÁK M.¹, FAIT V.¹, SILÁK J.¹, SCHWANHAUSER K.², SÝKOROVÁ Z.³

¹ CHIRURGICKÉ ODD. MOÚ BRNO

² ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LEKARSTVÍ MASARYKOVY UNIVERZITY

³ KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE MOÚ BRNO

Souhrn

Specifický přístup v léčbě onkologických pacientů daný jednak závažností jejich diagnózy i charakterem onkologické léčby se promítá do všech úrovní komplexní onkologické péče. Mnozí onkologičtí pacienti jsou po náročné onkologické léčbě odkázáni na subkutánní portové systémy, zabezpečující dlouhodobý přístup do žilního řečiště, nejen během celého léčebného procesu, ale i v následné dispenzární péči. Intravenózní portové systémy se používají v Masarykově onkologickém ústavu již více než 10 let. Ročně se zde provede implantace u více než 200 pacientů, s celkovou úrovní komplikací do 5 %. Autoři uvádějí problematiku indikace portových systémů, algoritmy jejich implantace i ošetřování v Masarykově onkologickém ústavu, spolu s vizí portových center zajišťujících komplexní péči o pacienty se zavedeným portovým systémem. Základní indikační kritérium u onkologického pacienta je perspektiva dlouhodobé intravenózní chemoterapie s nutností opakovaného a nekomplikovaného žilního přístupu, v indikacích dalších jsou to zejména pacienti s chronickou bolestí, epileptici, astmatici, pacienti vyžadující dlouhodobou parenterální výživu, pacienti, kterým jsou opakovaně podávány krevní deriváty. Jako absolutní kontraindikaci implantace portu autoři považují akutní bakteriémii či septický stav, DIK a hypokoagulační stavy, či při raritních alergiích na materiál portového systému nebo při předpokládané inkompatibilitě plánované léčby s portem.

Klíčová slova: port – onkologie – žilní přístup – indikace.

Summary

A specific approach in the treatment of oncological patients is influenced by the overall oncological treatment and the diagnosis. Many oncological patients depend on implantable venous ports during the treatment as well as in the follow-up phase. Over 200 implantations with less than 5% of complications are performed yearly at the Department of Surgical Oncology of the Masaryk Memorial Cancer Institute. Authors present the indications, implantation procedures and nursing issues, with a vision of Portal Centers specialized in the care of patients with implantable venous ports. The basic indication for implantation is requirement of a safe and easy venous access in an oncological patient. Other indications comprise treatment of chronic pain, epilepsy, asthma, long term parenteral nutrition and repeated applications of blood substances in the therapy. Contraindications of implantation include bacteraemia, sepsis, hypocoagulation, a rare allergy to the port system, and incompatibility of the port system with the therapy planned.

Key words: port, oncology, venous access, indications.

Úvod

Dlouhodobá kanylace venózního systému u onkologických pacientů je nedílnou součástí jejich komplexní péče. Tito často komplikovaní pacienti mnohdy stigmatizovaní předchozí náročnou terapií jsou v další léčbě často odkázáni na dlouhodobou kanylaci centrálního žilního řečiště pouze prostřednictvím subkutánně implantovaného portového systému. Tento, je-li správně zaveden a používán, přináší pacientům dlouhodobý a komfortní přístup do žilního řečiště ať už k aplikaci léčby samotné, nebo v dlouhodobé dispenzární péči [1, 2, 3, 4].

Historie

Rozvoj léčby onkologicky nemocných v 50. a 60. letech s sebou přinesl i zásadní problém. Pacienti, kterým byly

aplikovány agresivní cytostatika, velice brzy trpěli povrchovými tromboflebitidami, které vyústily až ve vazivovou obliteraci povrchového žilního systému. Dokončení léčby tehdy výhradně intravenózně aplikovatelnými preparáty tak bylo často komplikováno. U další skupiny pacientů, s nedostatečným povrchovým žilním systémem pak tato léčba nemohla být ani započata. Bylo tedy nutné vymyslet způsob, jak zajistit vstup do žilního řečiště u onkologických pacientů po celou dobu jejich léčby.

Jedním z prvních pokusů bylo podávání i.v. léčby do uměle vytvořených A-V zkratů s předpokladem většího průtoku krve kanylovanou žilou a oddálením charakteristických komplikací. Tato cesta se však ukázala jako neúčinná. Bylo zřejmé, že je nutné kanylovat centrální žilní systém s jeho velkým průtokem, minimalizujícím toxický dopad poda-

ného léčiva na žilní endotel. A tak, když v roce 1968 Dudrick jako první provedl kanylaci horní duté žíly cestou subklaviální žíly a pět let po něm Broviac tento centrální žilní katetr ztunelizoval, byl už jen krůček k prvnímu podkožním implantabilním portovým systémům Niedehubera a Gyvese (1982, Infuse-A-Port). Konec minulého století pak přinesl zdokonalování konstrukce a zejména pak rozvoj nových materiálů použitých u portových systémů posledních generací [5,6,7].

Portová centra

Vzhledem k stále se rozšiřujícím indikacím implantace venózních portů a zvyšujícímu se počtu pacientů s implantovanými portovými systémy v posledních letech, je vize portových center více než reálná. Požadavek koncentrace těchto pacientů na specializovaných pracovištích s dostatečným personálním i přístrojovým vybavením zabývajících se nejen implantací portových systémů, nýbrž i řešení závažných komplikací s nimi spojených je zcela logický.

Tato centra by měla zajišťovat jednak komplexní péči o pacienty s venózními porty, implantaci, ošetřování, explantaci, řešení komplikací a dále pak i nadregionální poradenství a školení implantačních týmů.

Indikace a kontraindikace implantace portového systému

Indikace:

1. onkologičtí pacienti indikovaní k chemoterapii
2. pacienti s chronickou bolestí
3. epileptici
4. astmatici
5. pacienti vyžadující dlouhodobou parenterální výživu
6. pacienti s nutností opakovaného podávání krevních derivátů či s indikací opakovaných krevních odběrů (hemofilie, poruchy koagulace..)
7. léčba HIV pozitivních pacientů
8. u všech ostatních stavů vyžadujících dlouhodobý žilní přístup
9. pacienti s chronickým ascitem k jeho dekompresi

Kontraindikace:

Je jen velmi málo situací znemožňujících implantace portového systému.

Z *absolutních* kontraindikací je to zejména:

- bakteriémie, sepsa
- DIK, hyperkoagulační stavy
- závažné hypokoagulační stavy
- známá přecitlivělost na port
- známá inkompatibilita plánované terapie s portem

Diskutabilní je pak implantace portového systému u pacientů s mírnou formou hypokoagulačních stavů (např. trombocytopenie...), s anatomickými anomáliemi zásadně znesnadňující implantaci, u pacientů s monstrózní obezitou či za předpokladu nedostatečné spolupráce ze strany pacienta. V těchto případech je pak na zvážení implantujícího lékaře, zdali benefit zákroku a používání portového systému převáží rizika spojená s výše uvedenými stavy [8, 9].

Příprava pacienta a vlastní operační zákrok

„Již příprava je rozhodnutím....“

Vzhledem k tomu, že implantace subkutánního portového systému je (byť nevelkým) operačním zákrokem, považujeme

jeme důkladnou předoperační přípravu za nezbytnou součást algoritmu celého postupu [1, 8, 10]. Pacient je podrobně poučen o celém operačním zákroku i o případných komplikacích, což stvrzuje podpisem informovaného souhlasu. V MOÚ je pacient indikován k implantaci „portovou komisí“, která zváží indikační kritéria a případná rizika, v případě nestandardních situací navrhne možnosti alternativního přístupu do centrálního žilního řečiště.

Bezprostředně před výkonem dbáme na dostatečnou hydrataci pacienta, provádíme vyšetření hemokoagulačních parametrů a krevního obrazu. Příprava operačního pole se sestává z jeho ohoření, v indikovaných případech (pacienti imunokompromitovaní cytostatickou léčbou) je podána ATB profylaxe k dosažení „chráněného koagula“ v průběhu vlastního zákroku.

Implantace portu standardním infraklavikulárním přístupem

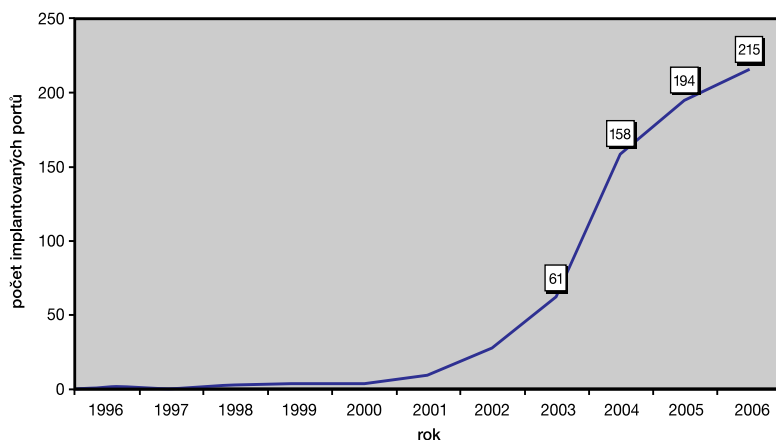
Není-li kontraindikací, pak metodou volby je kanylace pravostranné subklaviální žíly, ať už cestou infra či supraklavikulárního přístupu. Tento přístup preferujeme zejména pro nejnižší riziko dlouhodobých komplikací [11].

V MOÚ je implantace portového systému v kompetenci chirurgů a zákrok je prováděn na plně vybaveném, aseptickém operačním sále, vybaveném C ramenem s možností peroperační skiaskopické kontroly. Nejčastěji volíme pravostranný *infraklavikulární přístup*, kterým je punktována pravá podklíčková žíla s její kanylací. Poté je pod skiaskopickou kontrolou zaveden vodič do v. cava superior (VCS) s následným vytvořením „kapsy“ pro implantaci komůrky v pectorální krajině. Po zavedení dilátátoru a podkožní tunelizaci portové hadičky je tato Seldingerovou metodou po vodiči zavedena do VCS s ověřením její polohy na rtg zesilovači, následuje extrakce vodiče a kontrola návratu a volné instilace kanylou s definitivní úpravou polohy hadičky ve VCS nad pravou srdeční síní. Definitivní polohu portkatetru opětovně kontrolujeme skiaskopicky. Následně po desuflacii portové komůrky provedeme definitivní úpravu délky kanyly a kompletaci portového systému napojením portkatetru na desuflovanou komůrku, kterou ukládáme subkutánně do vytvořené „kapsy“ a fixujeme ke spodině dvěma fixačními stehy.

V další fázi kontrolujeme funkci celého systému a jeho těsnost. Portová komůrka je transkutánně punktována portovou jehlou s aspirací a kontrolou návratu, dále provádíme kontrolní nástřik portu kontrastní látkou, za skiaskopické kontroly, s ověřením těsnosti a vyloučením případného leaku z celého portového systému s uložením finálního snímku, který dokumentuje správnost uložení portu i portkatetru a vyloučení leaku kontrastní látky z portového systému.

Na závěr je provedena kontrola operačního pole a sutura operačních ran, do portového systému je aplikována heparinová zátka a operační pole je po desinfekci sterilně překryto.

Při kanylaci subklaviální žíly punkční technikou indikujeme za dvě hodiny po výkonu kontrolní RTG vyšetření hrudníku k vyloučení eventuálního pneumotoraxu. Kontrolní převaz operačních ran provádíme za dva dny od data implantace, extrakci stehů provádíme dle stavu rány za 7-10 dní.



Graf 1: Vývoj počtu implantací intravenózních portových systémů v Masarykově onkologickém ústavu v Brně v posledních letech

Implantace portu alternativními přístupy

Vzhledem k vyšší úrovni komplikací indikujeme zavedení portu některým z alternativních přístupů pouze v případech, kdy nelze implantovat standardním infra či supraklavikulárním přístupem.

- *preparace v. cephalica* v sulcus deltoideopectoralis s centripetální kanylací v. subclavia a dále cestou v. brachiocephalica do VCS. Přístupovou incizi v deltoideopectorálním sulku využíváme zároveň k vytvoření „kapsy“ pro portovou komůrku, kterou i v tomto případě ukládáme infraklavikulárně nad m. pectoralis major, konec kanyly je pak uložen standardně ve VCS.
- *přístup femorální* - preparací větve v. saphena magna v oblasti cross bulbu velké safeny s centripetální kanylací cestou v. femoralis a dále přes ilickou žílu až do v. cava inferior. Portovou komůrku pak ukládáme buď do přední krajiny stehenní nebo do krajiny hypogastrické.

Portová dokumentace

Každému pacientovi s implantovaným portem je v MOÚ vystaven portový průkaz, ve kterém je zaznamenáno datum a místo implantace portu, výsledek provedené rentgenové kontroly správného uložení katétru, dále obsahuje záznam o poučení pacienta se zákrokem a následnou péčí o port, termín extrakce stěhu a dále jakákoliv manipulace s portem. Jsou zde chronologicky zaznamenány veškeré aplikace do portu, léčivo, které bylo aplikováno, proplachy a typy komplikací při použití portu. Rovněž jsou průběžně zaznamenávány výsledky rentgenových kontrol těsnosti celého systému.

V chorobopise zároveň zakládáme záznamový arch obsahující identické údaje jako portový průkaz pacienta. Nedílnou součástí dokumentace je jako u všech operací i operační protokol s podrobným popisem průběhu implantace.

Ošetřování a sledování pacientů s implantovaným portem

Obecné zásady v péči o port:

- při každé manipulaci s portovým systémem dodržujeme přísné aseptické podmínky
- před punkcí portové komůrky provádíme dezinfekci portového pole v minimálním rozsahu 10x10 cm
- při každé aplikaci je nezbytné důsledné používání pouze portových jehel (Hüberovy jehly)

- po každé aplikaci léčiva provádíme proplach portu fyziologickým roztokem
- po ukončení aplikace je nutné podání heparinové zátky do portového systému
- při dlouhodobé aplikaci ponechat zavedenou portovou jehlu v portové komůrce maximálně 5-7 dní
- extrakce portové jehly je nutná za stálé instilace a vytvoření přetlaku v komůrce
- po extrakci portové jehly dezinfekce vpichu s jeho sterilním krytím na 24 hod
- pokud není port pravidelně používán je nutný jeho proplach minimálně 1x za 4 týdny
- každá aplikace do portu musí být evidována v portovém průkazu pacienta

Využití portových systémů v Masarykově onkologickém ústavu

V Masarykově onkologickém ústavu byl první port implantován 7. 11. 1996 a v posledních třech letech implantujeme portové systémy u více než 200 pacientů ročně s trvalým nárůstem počtů těchto pacientů (graf 1). Arteriální portové systémy využívané k lokoregionální chemoterapii pak z tohoto počtu činí 5% podíl, peritoneální implantace indikované pro chronický ascites pak pouhý zlomek tohoto počtu.

Z pozorovaných komplikací jsou nejvyšším podílem zastoupeny komplikace trombotického charakteru (2,3 %) následované infekčními komplikacemi (1,7 %) a pneumotoraxem (1,6 %). Charakter i počty těchto komplikací nijak nevybočují z údajů uváděnými ostatními autory [2, 9, 10, 12].

Závěr

Implantabilní portové systémy jsou v MOÚ používány od roku 1996 a pro své nesporné výhody postupně zcela vytlačily tunelizované katetry hojně využívané v minulosti. Dlouhodobá životnost, nízká úroveň pooperačních komplikací i velmi dobrá tolerance ze strany pacientů, a to i při ambulantním ošetření, jsou nesporným přínosem onkologickým nemocným [3, 8]. Vzhledem k trendům moderní onkologické léčby lze předpokládat další nárůst pacientů využívajících tyto implantované centrální žilní systémy, s čímž souvisí i stále jasněji se rýsující potřeba vzniku portových center zajišťujících nejen implantaci a komplexní péči o pacienty s těmito vysoce sofistikovanými i.v. systémy, ale i pre resp. postgraduální výuku v této oblasti.

Literatura:

1. Camp-Sorrell D.: Implantable ports: everything you wanted to know. J Intraven Nurs, 1992, vol. 15, no. 5, 262-273
2. Whitmann ED.: Complications associated with the use of central venous access devices. Curr Prob Surg, 1996, vol. 33, no. 4, 266
3. Ondrák M., Kaplan Z., Fait V. et al: Implantace venózních portů – vývoj v posledních letech. Rozhl. chir., 2005, 84, č. 3, 142-147
4. Fricová J., Stříteský M.: Implantabilní porty v léčbě bolesti. In: Bolest: Rokyta R., Krsiak M., Kozák J., Tigis 2006, 579-587, ISBN 80-23500000-00
5. Hickman, R. O., Buckner, C. D., Clift, R. A., et al.: A Modified Right Atria Catheter for Access to the Venous System in Marrow Transplant Recipients. Surg. Gynecol. Obstet., 1979;148:871-875
6. Thomas, J. H., MacArthur, R. I., Pierce, G. E., Hermreck, A. S.: Hickman-Broviac catheters. Am. J. Surg., 1980;140:791-795
7. Gyves, J., Enslinger, W., Niederhuber, J., et al.: Totally Implanted System for Intravenous Chemotherapy in Patients with Cancer. Amer. J. Med., 1982;73:841-845
8. Ondrák M., Kaplan Z., Sefr R. et al: Port a jeho úloha v léčbě onkologicky nemocných, Prakt. lék. 2005, 85, č. 12, 677-680
9. Fricova J., Stříteský M.: Implantabilní intravenozní porty. Bol., 2006, 9, č. 3, 176-183
10. Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.J. et al.: Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. J Intraven Nurs, 2001, vol. 24, no. 3, 180-205
11. Kurul S., Saip. P.: Totally implantable venous access ports: local problems and extravasation injury. The Lancet Oncol. 2002, 3, 684-693
12. Hartkamp A., Van Bortel A.J.H, Zonnenberg B.A. et al.: Totally implantable venous access devices: evaluation of complications and a prospective comparative study of two different port systems. The Netherlands Journal of Medicine. 2000;57:215-223

Došlo: 15. 4. 2007
Přijato: 28. 4. 2007

rozloučení

Doc. MUDr. RNDr. Archimiro Caha, CSc.

V lednu 2007 zemřel nestor české radioterapie, doc. MUDR. RNDR. Archimiro Caha, CSc., jeden z primářů oddělení radioterapie onkologického ústavu na Žlutém kopci v Brně a novátor v oboru radiologie a radioterapie.

Archimiro Caha se narodil 23. 9. 1913 v Pulji na Istrijském poloostrovu v Chorvatsku. Už v raném dětství se rodiče přestěhovali do Znojma, obecnou školu navštěvoval ve Starém Šaldorfu u Znojma a gymnázium absolvoval ve Znojmě. Studium medicíny v Brně bylo přerušeno okupací a uzavřením vysokých škol. Během války pracoval jako knihovník a laborant v porodnici a onkologickém ústavě. Studium ukončil v r. 1945, poté pracoval na ústřední RTG oddělení FN Brno.

V roce 1951 dr. A. Caha nastoupil do onkologického ústavu na Žlutém kopci a posléze složil atestaci z oboru radiologie. Ve své odborné činnosti se zaměřil na léčbu zářením. V r. 1965 získal hodnost kandidáta věd obhájením práce Scintilační dozimetr a jeho použití při stanovení dávek v močovém měchýři a rektu. V rámci dalšího vzdělávání absolvoval zahraniční studijní pobyty v Itálii, v tehdejší Sovětské svazu a v obou německých republikách. V šedesátých letech pracoval 3 roky v Afganistánu jako expert školící lékaře této země. V téže době byl jmenován docentem Lékařské fakulty Univerzity Jana Evangelisty Purkyně.

Začátkem 70. let se v onkologickém ústavu na Žlutém kopci na základě svých zkušeností ze studijních pobytů podílel významnou měrou na zprovoznění betatronu. V r. 1972 byl jmenován vedoucím lékařem pracoviště betatronu. Současně pracoval na řadě dalších výzkumných úkolech, stal se autorem a spoluautorem 10 různých patentů přihlášených v naší republice i v zahraničí; z nejvýznamnějších se jednalo např. o sondu k scintilačnímu intenzimetru, simultánní gamagraf pro lékařské účely, vaginální aplikátor - kolpostat. Ve své výzkumné činnosti spolupracoval s významnými pracovišti a odborníky - s prof. Zbyňkem Bradou (Miami), dr. Josefem Dadokem (Pittsburg), v Čechách s prof. Arminem Delongem (využití laseru v lékařství) a s legendárním prof. Fr. Běhounkem.

Poslední návštěva doc. Cahy na Oddělení radiační onkologie MOÚ se uskutečnila při příležitosti zakoupení nového ozarovacího přístroje pro brachyradioterapii v roce 2002. I přes vleklou chorobu se živě zajímal o novinky ve svém oboru a v životě Masarykova onkologického ústavu. Naposledy jsem se setkal s doc. Cahou u příležitosti jeho 90. narozenin. Jeho líčení životních i profesních příběhů a přehled patentů pro mě znamenalo nezapomenutelný a inspirativní zážitek.

Doc. Archimiro Caha zemřel 8.1.2007 ve věku nedožitých 94 let, jeho úmrtím přišla česká lékařská veřejnost o nezapomenutelnou osobnost, která se nesmazatelně zapsala do historie radioterapie a radiologie. Jeho jméno se stalo legendou a je spojeno s historií Masarykova onkologického ústavu.

Čest jeho památce.

doc. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Klinika radiační onkologie, MOÚ, Brno

SPRÁVA Z KLINICKO-PATOLOGICKEJ VEDECKEJ KONFERENCIE S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU IV. ONDRUŠOV MEMORIÁL

ONDRUŠ D.

I. ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF - UK
ONKOLOGICKÝ ÚSTAV sv. ALŽBETY BRATISLAVA

V dňoch 9.-11. februára 2007 usporiadali Slovenská lekárska spoločnosť, Slovenská spoločnosť patológov, Slovenská onkologická spoločnosť, Slovenská urologická spoločnosť a Onkologický ústav sv. Alžbety v Bratislave klinicko-patologickú konferenciu s medzinárodnou účasťou - IV. Ondrušov Memorál.

Podujatie sa konalo v Hoteli Palace v Novom Smokovci. Tento rok bol memorál venovaný ďalšej významnej osobnosti slovenskej patológie - dlhoročnému primárovi bansko-bystrického oddelenia patológie MUDr. Jiřímu Fukalovi (1927-2006). V slávnostnej, úvodnej časti podujatia si naňho zaspomínal terajší bystrický primár MUDr. Peter Hudec, ktorý priblížil prítomným patológom a klinikom život a dielo svojho predchodcu. Hlavnými témami prednášok v podaní pozvaných spíkov bola atraktívna problematika zhubných nádorov obličky a karcinóm prsníka.

Zhubné nádory obličky

RNDr. Martina Ondrušová, PhD. (Bratislava) sa v úvodnej prednáške zamerala na epidemiológiu tejto malignity. Zhubné nádory obličky predstavujú v súčasnosti závažnú diagnózu v urológii, predovšetkým pre rastúce hodnoty ich incidence a mortality vo väčšine krajín sveta a pomerne vysokú letalitu. Hodnoty incidence zhubných nádorov obličky v globálnom meradle značne varíujú, pričom prvenstvo v nameraných hodnotách výskytu tohto ochorenia vedie najmä v posledných rokoch Česká republika, s hodnotami incidence v poslednom štatisticky uzatvorenom roku 2003 22,0/100.000 mužov a 9,4/100.000 žien, čo v absolútnych počtoch predstavuje 1633 a 926 prípadov u mužov, resp. žien. Aj napriek tomu, že niektoré geograficky blízke krajiny Českej republiky dosahujú v celosvetovom meradle podľa údajov IARC WHO taktiež vysoké hodnoty incidence (napr. SR, Maďarsko a Nemecko), tie sa výrazne nepribližujú hodnotám nameraným v ČR a teda situáciu v ČR nie je možné jednoznačne vysvetľovať pôsobením známych či okultných rizikových faktorov. Vysoké hodnoty incidence nádorov obličky v ČR, prekračujúce európsky priemer či ktorékoľvek iné krajiny, nie sú doposiaľ jednoznačne interpretovateľné a podľa niektorých odborníkov z IARC WHO sa predpokladá určitá nestabilita údajov z Národného onkologického registra ČR. Geografické variácie v hodnotách incidence sa v celosvetovom meradle pripisujú rozdielnej diagnostickej intenzite a počtov pitiev, pričom všeobecne intenzívnejšie najmä zobrazovacie metodiky môžu viesť k nárastu incidence. Na Slovensku sa v poslednom štatisticky uzatvorenom roku 2003 diagnostikovalo 429 prípadov zhubných nádorov obličky u mužov (incidencia 13,5/ 100.000 mužov) a 248 u žien (6, 0/100.000). Oproti roku 1968, čo je prvý rok evi-

dencie zhubných nádorov v NOR SR, ide o vyše 200% nárast hodnôt výskytu (v absolútnych číslach) u mužov a takmer 300% u žien. Mortalita stúpla o 200 % u mužov a 214 % u žien. Na druhej strane má mortalita v posledných rokoch pomalšie stúpajúci charakter ako začiatkom registrácie zhubných nádorov na Slovensku (od r. 1968), pričom najvyššie hodnoty sa zaznamenávali v polovici 90-tych rokov uplynulého storočia. Vzostup incidence ochorenia sa čiastočne vysvetľuje zintenzívnením diagnostických postupov a zavedením kvalitnejších zobrazovacích metód, ako aj poklesom prepitvanosti populácie. Vekovo-spezifická krivka incidence a mortality má bimodálny charakter, s prvým vzostupom oboch ukazovateľov vo veku 0-14 rokov, následným poklesom a druhým vzostupom po 35. roku života u oboch pohlaví, s vyvrcholením incidence v 7.-8. dekáde života a jej následným miernym poklesom, pričom mortalita má stúpajúcu tendenciu až do najvyšších vekových skupín. Prvý, mierny vzostup hodnôt incidence v detskom veku odráža histologické zloženie nádorov, kedy prevažuje najmä Wilmsov tumor. Karcinóm z renálnych buniek, ako najčastejšie sa vyskytujúci nádor obličky, v globálnom meradle predstavuje cca 3 % zo všetkých zhubných nádorov, avšak patrí k najagresívnejším nádorom urologickej lokalizácie i napriek incidentálnym nádorom diagnostikovaným náhodne a/alebo vo včasnom štádiu. Karcinóm z renálnych buniek tvorí viac ako 90 % všetkých nádorov obličky, z čoho takmer 70 % tvoria svetlobunkové nádory, papilárny nádor tvorí cca 15 %, chromofóbný 5 % a nádory zberných kanálikov cca 1 %, zvyšok predstavujú neklasifikované/ostatné nádory. Ostatné nádory sú pomerne zriedkavé.

Najčastejším klinickým štádiom v čase diagnózy vyhodnocovaným v rokoch 2000-2002 bolo u mužov aj žien I. klinické štádium, ktoré podľa TNM klasifikácie zhubných nádorov zahŕňa štádium T1N0M0. IV. klinické štádium, ako druhé najčastejšie diagnostikované u oboch pohlaví, zahŕňa podľa TNM klasifikácie štádiá T4N0(N1)M0, alebo akékoľvek T N2M0, resp. akékoľvek N a M1. Vďaka senzitivnejším zobrazovacím metódam stúpa počet nádorov obličky, z ktorých väčšina je v nižšom klinickom štádiu, čo čiastočne vysvetľuje charakter spomaleného rastu/ stabilizácie/ poklesu celkovej mortality v jednotlivých (najmä vyspelých) krajinách, vrátane SR (najmä v analyzovaných rokoch, kde sa väčšina chorých diagnostikovala v I. klinickom štádiu). Prežívanie pacientov s nádorom obličky závisí predovšetkým od histologického typu (renálne karcinómy majú o niečo lepšie prežívanie ako všetky histologické typy dokopy) a od klinického štádia v čase diagnózy. Celkové 5-ročné prežívanie u svetlobunkového renálneho karcinómu dosahuje 30-50 %. 5-ročné celkové prežívanie u pacientov s renálnym karcinómom, ako najčastejším histologickým typom, variovalo v Európe v rozmedzí 34-68 %. Podľa „Guidelines“ EAU pre diagnostiku a liečbu nádorov obličky (2006) jedinou možnosť kompletného vyliečenia (závislého na štádiu ochorenia, histologickom type a stupňa diferenciácie - grading) zabezpečuje chirurgická liečba (radikálna nefrektómia, v definovaných prípadoch tzv. nefrón šetriaca operácia). Počet chirurgicky riešených ochorení na Slovensku dosahuje v jednotlivých rokoch 1997-2002 po odčítaní DCO prípadov 76-84 % u mužov a 74-82% u žien,

teda väčšina prípadov zhubného nádoru obličky bola do Národného onkologického registra SR nahlásená po predchádzajúcej chirurgickej liečbe. Vo zvyšných počtoch prípadov sa z technických a časových dôvodov nedalo odlišť poradie ostatných spôsobov liečby, i keď do značnej miery mohlo ísť len o symptomatickú liečbu pre vysoký vek/komorbiditu pacienta. Zarážajúcim však zostáva počet zistených rádioterapií (bez možnosti identifikácie či išlo o primárnu liečbu alebo ožiarenie lôžka po predchádzajúcom chirurgickom výkone), keďže tá nie je podľa odporúčaní EAU indikovaná s výnimkou rádioterapie špecifikovaných metastáz nádorov obličky (tieto prípady sa z analýzy vylúčili). I napriek tomu, že sa vo vyspelých krajinách zaznamenáva určité zlepšenie diagnostických a liečebných metód pri nádoroch obličky, zostáva incidencia a celková mortalita na stále vysokej úrovni. Vzhľadom k týmto faktom sa v budúcnosti vyžadujú kvalitatívne vyššie spôsoby liečby s použitím imunoterapie, gérovej terapie, vynájdением vakcín a ďalších liečebných modalít, keďže sa nepredpokladá štatisticky signifikantný pokles rizikových faktorov, ktorý by sa odrazil v poklese počtov prípadov.

Doc. MUDr. Ondřej Hes, PhD. (Plzeň), hovoril o patológii zhubných nádorov obličky. Zameril sa na novú WHO klasifikáciu z roku 2004 a jej význam pre klinickú prax. Táto klasifikácia zohľadňuje všetky morfológické, imunohistochemické i molekulárno-biologické vlastnosti jednotlivých nádorov. Okrem toho v roku 2004 vyšla aj klasifikácia Ústavu patológie ozbrojených síl USA (AFIP - Armed Forces Institute of Pathology), ktorá je prakticky totožná s WHO klasifikáciou. Z praktického hľadiska sa v rámci najdôležitejšej kategórie - nádorov z renálnych buniek - ako nová objavila napr. skupina karcinómov s translokáciou chromozómu Xp11, renálny karcinóm spojený s výskytom neuroblastómu a iné, ktoré možno dobre diferencovať pomocou morfológických a molekulárno-genetických vlastností. Autor predstrel ďalšie skupiny zhubných nádorov obličky podľa WHO klasifikácie, ktoré názorne charakterizoval, napr. novo definovaná skupina zmiešaných mezenchymálnych a epitelových nádorov. Neopomenul ani skupinu pediatrických obličkových nádorov, napr. nefroblastóm (Wilmsov nádor), kde vysvetlil klasifikačný systém podľa stupňa rizika. Záverom zdôraznil význam spolupráce medzi patologickým a klinickým pracoviskom.

Prof. MUDr. Ján Breza, DrSc. (Bratislava) sa zaoberal etiológiou, rizikovými a prognostickými faktormi tejto malignity. Úvodom konštatoval, že karcinóm obličky býva v 2-4 % bilaterálny, v 4,4-25 % multifokálny a u v 4 % prípadov má familiárny výskyt. Metastázy vznikajú hematogénne aj lymfogénne, v 50-60 % v pľúcach, 30-40 % v kostiach, v pečeni, v 4 % v CNS. V čase diagnózy má vyše 40 % pacientov vzdialené metastázy, menej ako 10 % má tzv. nádorový trombus. U 20-30 % pacientov s lokalizovaným ochorením dochádza po radikálnej chirurgickej liečbe k relapsu, a to najmä do 3 rokov po operácii. Väčšinou je takýto relaps súčasťou systémového ochorenia. Etiológia karcinómu obličky nie je známa, rovnako nie je jasná úloha rizikových faktorov v etiopatogenéze, ktorá je multifaktoriálna. Medzi hlavné rizikové faktory patrí fajčenie, obezita, hypertenzia, expozícia ťažkými kovmi, karcinogénmi, ionizujúcim žiarením, liečba dialýzou pri chronickej renálnej

insuficiencii a genetické faktory. V súvislosti s tým sa hovorí o sporadickej forme a familiárnej forme ochorenia. Familiárny karcinóm sa od sporadického líši tým, že má tendenciu k multifokálnemu a bilaterálnemu výskytu a postihuje mladších pacientov. Medzi familiárne, resp. dedičné formy patrí von Hippel-Lindau-ov (VHL) syndróm, hereditárny papilárny karcinóm obličky I. typu, papilárny karcinóm II. typu, syndróm Birt-Hogg-Dubé. Možno ja onkocytóm. V ďalšej časti prednášky sa autor zaoberal genetickými faktormi v etiológii karcinómu obličky, najmä pri VHL syndróme. Mutácia VHL génu vedie k nadmernej expresii faktorov, ktoré aktivujú kinázové signálne dráhy, čo podporuje intenzívnejšiu angiogénzu v nádore a proliferáciu nádorových buniek. Celoživotné riziko vzniku ochorenia u pacientov s VHL syndrómom je 50 %. Následne sa prof. Breza ešte zaoberal prognostickými faktormi (predpoveď rizika rekurencie alebo úmrtia na karcinóm obličky) a prediktívnymi faktormi (odhad odpovede na konkrétnu metódu liečby). Medzi prognostické faktory patrí najmä biologický stav pacienta a jeho komorbidita, patologický staging nádoru, histopatologický typ, nukleárny grading a ploedita, veľkosť nádoru, neúplná resekcia s pozitívnymi chirurgickými okrajmi, multifokalita nádoru, penetrácia cez puzdro a vznik lézií de novo. Najväčšiu hodnotu má interaktívny prístup - multivariačná analýza na základe kombinácie viacerých prognostických faktorov.

Doc. MUDr. Ladislav Valanský, CSc. mim. prof. (Košice) hovoril o klinickom obraze a diagnostike zhubných nádorov obličky. Podľa autora môže byť toto maligné ochorenie bez príznakov (asymptomatické) alebo s príznakmi, ktoré môžu byť lokálne alebo celkové (systémové). Pri hodnotení symptomatológie ochorenia sa klasické trias (hematúria, bolesť, hmatný nádor) vyskytuje asi v 10 %. Uvedené príznaky sa vyskytujú často aj jednotlivo: hematúria v 38 %, bolesť v 41 % a hmatný nádor v 21 %. Najčastejšie sa však nádor zistí náhodne - pri vyšetrení pre iné ochorenie, napr. pri USG a CT vyšetrení (incidentálny nádor). V súčasnosti 25-30 % nádorov je v čase diagnózy v štádiu diseminácie. Autor prednášky ďalej pripomenul, že z hľadiska diagnostiky včasného štádia ochorenia nemá fyzikálne vyšetrenie význam, pomáha len pri indikácii USG alebo CT vyšetrenia. Naopak umožňuje diagnostikovať ochorenie v pokročilom štádiu, ktorého príznaky sú hmatateľný nádor, neklobujúca varikokéla, zväčšenie supraklavikulárnych lymfatických uzlín a bilaterálny edém dolných končatín. Z paraneoplastických syndrémov sa pri karcinóme obličky môže vyskytovať hypertenzia, strata hmotnosti, teploty, neuromyopatia, event. urolitiáza. Z laboratórnych parametrov sa uvádza zvýšená sedimentácia, anémia, trombocytóza, hepatopatia, hyperkalcémia, polycytémia, amyloidóza. Pri zhubných nádoroch obličky chýba špecifický nádorový marker. Zo zobrazovacích metód prichádza do úvahy v prvom rade ultrasonografia, CT, MR vyšetrenie, urografia (dif. dg. urotelový nádor horných močových ciest) a RTG, resp. CT hrudníka. Z pomocných metód sa uvádza Dopplerovské USG vyšetrenie, renálna angiografia, dolná kavografia a PET pri diagnostike metastáz. Autor za pomoci názornej ukážky hodnotil benefit jednotlivých zobrazovacích metód v diagnostike primárneho ochorenia a metastáz. Prednášku ukončil klasifikáciou nádorov obličky podľa TNM systému a podľa klinických štádií.

Prof. MUDr. Ján Kliment, CSc. (Martin) sa zaoberal chirurgickou liečbou karcinómu obličky. Úvodom konštatoval, že chirurgická liečba je primárnou kuratívnou metódou liečby. Podľa klasickej Robsonovej koncepcie radikálnej nefrektómie spočíva vo včasnej ligatúre renálnych ciev z transperitoneálneho prístupu, v odstránení obličky spolu s Gerotovou fasciou a nadobličkou a s extenzívnym odstránením lymfatických uzlín. Táto operácia sa doteraz považuje za zlatý štandard. Z ďalším postupom prichádza do úvahy zachovná operácia - pri solitárnej obličke, pri funkčnom poškodení kontralaterálnej obličky a pri bilaterálnom náleze karcinómu. Minimálne invazívna liečba spočíva v kryoablácii a rádiovfrekvenčnej ablácii. V ďalšej časti prednášky autor hodnotil rozdiely medzi chirurgickým prístupom transperitoneálnym a lumbotomickým, pričom poukázal na fakt, že nie sú rozdiely v onkologických výsledkoch. Novou metódou je laparoskopická nefrektómia, ide o bezpečnú a efektívnu metódu, ktorá zachováva rovnaké princípy ako otvorená nefrektómia. Onkologické výsledky sú podobné. Benefitom je však kratšia hospitalizácia a hojenie rany, lepšia kvalita života. Prof. Kliment sa ďalej zaoberal indikáciami a výsledkami tzv. zachovných operácií a indikáciou lymfadenektómie pri karcinóme obličky, ktorá u nádorov menších ako 4 cm nie je potrebná, u nádorov lokalizovaných nezlepši prežívanie ani riziko lokálnej recidívy. Lymfadenektómia môže zlepšiť prežívanie chorých ak majú pozitívne uzliny, pričom pravdepodobne má význam pri veľkých a centrálne uložených nádoroch. Adrenalektómia sa odporúča iba pri veľkých nádoroch v hornej časti obličky, nakoľko metastáza v ipsilaterálnej nadobličke sa pri lokalizovanom nádore vyskytuje iba v 2 % prípadov. Autor sa ďalej zaoberal prognózou pacientov s nádorovým trombom vo venóznom riečisku, ktorý býva pri pokročilejšom ochorení, spôsobuje vyššie riziko relapsu po nefrektómii ako aj možnosťami jeho odstránenia. V závere sa zaoberal laparoskopickou kryoabláciou, rádiovfrekvenčnou abláciou karcinómu a indikáciami cytoreduktívnej nefrektómie v metastatickom štádiu ochorenia, kde sa hovorí, že primárny nádor obvykle nereaguje na imunoterapiu, a preto je potrebné pokúsiť sa ho odstrániť.

Doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc. (Bratislava) hovoril o systémovej liečbe karcinómu obličky. V úvode sa zaoberal účinnosťou kombinovanej cytostatickej liečby a imunoterapie s použitím interferónu alfa a vinblastínu, ďalej s použitím interleukínu 2. V súčasnosti sa do odporúčaní expertných skupín dostáva tzv. multitargetová, cieľená liečba s použitím multikinázových inhibítorov sorafenibu, sunitinibu a temsirolimu. Podľa nových štandardných postupov je u pacientov s dobrou a stredne zlou prognózou v I. línii indikovaný sunitinib alebo interferón s interleukínom a u pacientov so zlou prognózou temsirolimus. U pacientov po zlyhaní liečby cytokínmi je v II. línii indikovaný sorafenib alebo sunitinib. Preparát sorafenib (NexavarR) je multikinázový inhibítor, u ktorého sa preukázali antiproliferatívne a antiangiogenetické vlastnosti. Odporúča sa dávkovanie 2x200 mg 2x denne. Liečba by mala pokračovať, pokiaľ sa pozoruje klinický efekt alebo, kým sa nevyskytne neakceptovateľná toxicita.

Karcinóm prsníka

RNDr. Martina Ondrušová, PhD. (Bratislava) sa zamerala na epidemiológiu karcinómu prsníka. Karcinóm prsníka je v súčasnosti najčastejšie sa vyskytujúci zhubný

nádorom u žien, u mužov ide o extrémne vzácne ochorenie. V r. 2000 sa odhadoval celosvetový počet novodiagnostikovaných ochorení u žien na 1,050.000 prípadov, čo predstavuje 22 % podiel na novozistených onkologických ochoreniach, pričom odhadovaný počet úmrtí bol v danom roku 370.000, teda 14 % zo všetkých úmrtí na nádorové ochorenia u žien. U mužov predstavujú karcinómy prsníka v jednotlivých krajinách sveta len 0,35-1,5 % zo všetkých zhubných nádorov. Medzi jednotlivými krajinami sveta sa zisťujú štvornásobné až 5-násobné rozdiely vo výskyte ochorenia. Slovenská republika sa hodnotami štandardizovanej incidence karcinómu prsníka zaraďuje ku krajinám so stredným výskytom ochorenia. Na Slovensku sa v poslednom štatisticky uzatvorenom roku 2003 diagnostikovalo 1924 prípadov zhubných nádorov prsníka u žien (incidencia 47,4/100.000) a 19 u mužov (0,6/100.000). Mortalita zaznamenáva v posledných rokoch stabilizovaný až mierne klesajúci trend. Výskyt zhubných nádorov prsníka tu mal stúpajúcu tendenciu od r. 1930, a to približne o 1,2 % ročne. Následne sa zaznamenal prudký vzostup ochorenia v 80-tych rokoch uplynulého storočia, čo sa pripisuje zmenami v reprodukčnom živote žien a zmenami v životnom štýle - najmä vzostupom výskytu obezity u post-menopauzálnych žien a vzostupom užívania hormonálnych preparátov. Značné množstvo z tohto počtu nádorov však predstavovali malé (< 2 cm), lokalizované karcinómy prsníka. Takéto zistenie, spolu s postupnou stabilizáciou resp. poklesom krivky štandardizovanej mortality od 80-tych rokov uplynulého storočia, sa pripisuje vzrastajúcim počtom realizácií skríningov (v našich podmienkach case-finding) pomocou mamografického vyšetrenia a osvetu, čo vedie k detekcii skorších štádií ochorenia. Vekovo-špecifická krivka incidence ochorenia má svoje charakteristické znaky. Karcinóm prsníka sa len zriedkavo vyskytuje u mladých, pre-menopauzálnych žien. V krajinách s vysokým celkovým počtom ochorení začína incidencia stúpať už od 30. roku života žien a rýchlo progreduje až do vekovej skupiny 70-ročných a starších. Mierne platô, resp. zlom v období okolo 45. až 55. roku života naznačuje hranicu medzi pre- a post-menopauzálnymi prípadmi. V krajinách s nízkym výskytom ochorenia, napr. v Japonsku, krivky vekovo-špecifickej incidence pomaly stúpajú až do obdobia menopauzy a potom dokonca progresívne klesajú. Krivky vekovo-špecifickej mortality sledujú krivky incidence, avšak na nižších hladinách. Mimoriadny význam v diagnostike karcinómu prsníka je aj určenie jeho klinického štádia. Na Slovensku sa zaznamenal v posledných rokoch posun k nižším, klinicky priaznivejším nádorom so zvyšujúcim sa počtom in situ štádií (tie sa u nás diagnostikujú až od r. 1980). Na druhej strane je počet in situ štádií stále nízky v porovnaní s celkovým počtom a nárastom hodnôt incidence. Pre prognózu ochorenia, zlepšenie prežívania a trvalé zníženie mortality má rozhodujúci význam stanovenie diagnózy ochorenia v skorom štádiu. Táto podmienka sa dá splniť len aktívnym vyhľadávaním - či už organizovaným, alebo neorganizovaným.

MUDr. Karol Kajo, PhD. (Martin) sa venoval patológii karcinómu prsníka. Úvodom prednášky predostrel súčasné pohľady na evolúciu karcinómu mliečnej žľazy, následne sa zaoberal jednotlivými parametrami histopatologického vyšetrenia, ktorými sú typ nádoru, veľkosť nádoru, typ ras-

tu (mikrofokálny, difúzny, tumor formujúci), grade, resp. prítomnosť genetických alterácií, typizácia podľa súčasnej taxonómie založenej na cytoarchitektonike, prognostický index, invázia do lymfatických a krvných ciev, expresia hormonálnych receptorov a proliferácia aktivita. Autor prednášky sa zaoberal aj ďalšími molekulárnymi markermi, významom imunohistochemie v patológii prsníkových lézií, fenotypovými a genotypovými štúdiami. Záverom prednášky predstavil účastníkom národný program určenia stavu HER-2 v biopťicky diagnostikovanom karcinóme prsníka v SR. HER-2 je receptor epidermálneho rastového faktoru (EGFR, jeho vysoká expresia znamená vyššiu agresivitu nádoru, prevažne s negatívnymi hormonálnymi receptormi, pozitívnymi lymfatickými uzlinami, s menšou efektivitou hormonálnej liečby. Pozitívna receptora HER-2 pri imunohistochemickom vyšetrení je nepriaznivým prognostickým faktorom, avšak je prediktívnym faktorom pre liečbu trastuzumabom (HerceptinR). S vysokou pravdepodobnosťou sú HER-2 negatívne lobulárne karcinómy, duktálne invázivne karcinómy (grade 1), karcinómy s bazaloidnými črtami a metaplastické karcinómy.

MUDr. Vladimír Bella (Bratislava) sa venoval diagnostike karcinómu prsníka, ktorú rozdelil na diagnostiku asymptomatických lézií u rizikových pacientok a symptomatických lézií. Pri prvej skupine sa podľa autora robí samovyšetovanie prsníkov, klinické vyšetrenie, natívna mamografia, ultrasonografia, MR a nádorové markery. Do algoritmu vyšetrení u pacientok druhej skupiny patrí klinické vyšetrenie, natívna mamografia, ultrasonografia, iné zobrazovacie metódy, cytológia, histológia a nádorové markery. Medzi iné zobrazovacie metódy, ako autor uvádzal, patrí: doplerovská USG, CT, PET vyšetrenie, duktografia, duktoskopia, termovízia a termografia, ďalej mammoscintigrafia, transluminiscencia, digitálna termovízia, elektroimpedančná tomografia, mikrovlnná rádiometria, laserová mamotomografia a laseronografia. Z experimentálnych vyšetrovacích metód prichádza do úvahy elastografia, spektroskopická MR a magnetomammografia. O liečebnom postupe spolurozhoduje stanovenie stagingu, najmä TNM. Záverom autor konštatoval, že sú rôzne názory na sledovanie pacientok po liečbe.

MUDr. Ivan Waltzer (Bratislava) hovoril o možnostiach chirurgickej liečby karcinómu prsníka. Úvodom sa zaoberal historickým vývojom liečby tejto malignity. Chirurgická liečba karcinómu prsníka je najstaršou liečebnou modalitou. Pozostáva z operácie na dvoch orgánoch - na mliečnej žľaze a na spádových lymfatických uzlinách. V priebehu mnohých rokov dochádza postupne k odklonu od radikálnej mastektómie, stále častejšie sa v indikovaných prípadoch používajú limitované operácie (parciálna resekcia prsníka, prsník zachovávala operácia), pričom aj tento typ operácie musí byť dostatočne radikálny s odstránením zhubného nádoru v zdravom tkanive s negatívnymi resekčnými okrajmi. Limitované operácie autor rozdelil na tzv. kuratívne: 1. lumpektómia, tylectómia (lem 10 mm zdravého tkaniva), 2. kvadrantektómia (odstránenie kože, parenchýmu, podkožia nad nádorom s lymfatickými cestami s okrajom 10-20 mm), 3. resekcia areolo-mamilárneho komplexu (klinovite v zdravom tkanive) a na tzv. nekuratívne (paliatívne): tumorektómia (s minimálnym lemom na histologické vyšetrenie u paci-

entok s komorbiditou). V ďalšej časti prednášky sa autor zaoberal indikáciami a kontraindikáciami limitovanej operácie, porovnával prežívanie pacientok po radikálnej mastektómii a limitovanej operácii s následnou rádioterapiou, kde sa nezaznamenali významné rozdiely. Následná rádioterapia po limitovanej operácii podľa autora významne znižuje výskyt lokálnej recidívy oproti operácii samotnej. Takisto dochádza aj k ústupu od radikality disekcií lymfatických uzlín. V súčasnosti disekcia axily predstavuje najdôležitejší prediktívny faktor pre riziko recidívy ochorenia, ide o štandardnú súčasť operácie karcinómu prsníka. Za perspektívnu sa považuje biopsia sentinelovej uzliny, ktorá má za cieľ znížiť morbiditu po disekcii axily, skrátiť dĺžku hospitalizácie, ekonomický benefit. Autor sa zaoberal aj indikáciami a kontraindikáciami tejto biopsie. V ďalšej časti prednášky hovoril o onkoplastických operáciách v zmysle rekonštrukčnej, plastickej chirurgie na prsníku s použitím rôznych implantátov. Prednášku ukončil konštatovaním, že kvalitu života pacientky určuje rozsah operácie na mliečnej žľaze, rozsah operácie na spádovej lymfatickej drenáži, prítomnosť pooperačných dôsledkov event. komplikácií na prsníku a lymfatickej drenáži a aplikácia následnej liečby, najmä rádioterapie. Kvalitu života žien po operácii karcinómu prsníka možno zlepšiť šetrnou chirurgickou technikou, redukciami extenzívnych výkonov na úrovni limitovanej chirurgie, redukciami operácií na lymfatickej drenáži, širšou aplikáciou onkoplastických chirurgických postupov zlepšujúcich psychický stav ženy a jej sebavedomie.

MUDr. Elena Bolješková, CSc. (Bratislava) hovorila o rádioterapii karcinómu prsníka. Podľa autorky ide o lokoregionálnu liečebnú modalitu, ktorej cieľom je redukcia výskytu lokálnych recidív ochorenia, event. aj zlepšenie bezrelapsového prežívania. Používa sa jednak po prsník zachovávala operácii, ako doplnková (boost) liečba na lôžko tumoru, ďalej po mastektómii, na oblasť regionálnych lymfatických uzlín (axila, supraklavikulárna oblasť) a napokon ako paliatívna liečba pri lokálne pokročilom inoperabilnom karcinóme po chemoterapii, pri recidíve neriešiteľnej chirurgicky a pri bolestivých metastázach (najmä kosti, CNS). Autorka oboznámila prítomných s radiačnými technikami, ožarovacími plánmi a dávkovaním pri radiačnej liečbe karcinómu prsníka.

Prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc. (Bratislava) sa venoval problematike systémovej liečby tejto malignity. Podľa autora sa používa jednak ako hormonálna liečba, ďalej chemoterapia a imunoterapia. Tzv. neoadjuvantná (predoperačná) systémová liečba sa používa s cieľom znížiť štádium ochorenia (downstaging), zvýšiť možnosť limitovanej chirurgickej liečby a dosiahnuť kompletnú remisiu. Autor ďalej hovoril o prediktívnych faktoroch (pozitívna odpoveď - vysoký grade, vysoký stupeň proliferácie, vysoká apoptóza, zníženie bcl-2, vek do 49 rokov; negatívna odpoveď - zvýšená expresia HER-2, mutácia p53, dobre diferencované nádory). Problémom je výber pacientok, výber cytostatík a ich kombinácií, dĺžka aplikovanej neoadjuvantnej liečby. Z cytostatík sa používajú antracyklíny a taxány v sekvencii alebo kombinácii, pri HER-2 pozitívite trastuzumab. Neoadjuvantná hormonálna liečba má rovnaké indikácie ako chemoterapia, používa sa tam, kde je chemoterapia pre komorbiditu kontraindikovaná, avšak vedie k menšiemu

počtu remisí ako chemoterapia. Inhibitory aromatázy sú lepšie ako tamoxifen. Tzv. adjuvantná (pooperačná) systémová liečba má za cieľ likvidovať potenciálne mikrometastázy, predchádzať recidívam, zvýšiť percento dlhodobého prežívajúcich. Indikuje sa podľa stupňa rizika, podľa prognostických a prediktívnych faktorov. Využíva sa široká paleta cytostatík (najmä antracyklíny, taxány) ako kombinovaná liečba alebo v sekvencii i s vysokodávkovanými režimami. Hormonálna liečba (u pacientok s pozitívnymi hormonálnymi receptormi) môže byť samotná alebo v sekvencii po chemoterapii. U pre-menopauzálnych pacientok sa používajú antiestrogény - tamoxifen alebo tamoxi-

fen s LHRH agonistom (goserelin). U post-menopauzálnych pacientok inhibitory aromatáz, anastrozol, exemestan, letrozol. U pacientok s HER-2 pozitívitou trastuzumab. Cieľom liečby pokročilých štádií je dosiahnutie remisie, predĺženie prežívania, zlepšenie kvality života a paliatívny účinok. Používa sa jednak chemoterapia, hormonálna liečba, monoklonálne protilátky a tzv. targetová liečba - v rôznych kombináciách alebo v sekvenciách. Liečbou sa dosahuje 10-30 % kompletných remisí, avšak dlhodobé prežívanie bez choroby je zriedkavé. Záverom sa prof. Špáňik ešte zmienil o postavení tzv. podpornej liečby v manažmente karcinómu prsníka.

OKAMŽITÉ REKONSTRUKCE PRSU V MSKCC IMMEDIATE BREAST RECONSTRUCTIONS IN MSKCC

COUFAL O.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV - ODDĚLENÍ CHIRURGICKÉ ONKOLOGIE

Ani v dnešní době účinných cytostatik a miniinvazivních přístupů se u mnohých pacientek s karcinomem prsu neobejdeme bez mastektomie. Ve vyspělých zemích jsou proto již dávno nedílnou součástí onkochirurgické léčby mamární rekonstrukce. V České republice tomu tak, bohužel, není. Pacientky často nebyvají o možnosti rekonstrukce prsu aktivně informovány. Pokud se na ni samy ptají, bývají zpravidla odkázány na rekonstrukci odloženou. Tedy „někdy potom“, řadu měsíců až let po mastektomii. Do té doby trpí spousta žen pocitem zmrzačení, jak se denně přesvědčují. Na vině není pouze konzervativismus onkologů nebo cílený (ne)zájem určitých profesních skupin o určité typy pacientů. Z velké míry je to i neosvěcený přístup plátců zdravotní péče, který (z důvodu absence předražených produktů) není systematicky osvětčován kravaťáky příjizďáky na správná místa ve vozzech vyšších tříd.

Ve snaze posunout situaci v našem ústavu žádoucím směrem jsem byl v listopadu a prosinci 2006 na stáži ve světově proslulém New-Yorském onkologickém centru Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Nemocnice je známá svou lokalizací přímo na Manhattanu, špičkovou péčí a progresivními metodami. Počet ročně léčených pacientek s karcinomem prsu zde jde do tisíců a chirurgickou péčí o ně zajišťují dva pracovní týmy: Breast Service (resekční postupy) a Plastic and Reconstructive Service (rekonstrukční postupy).

Resekční fáze operací je s našimi postupy vcelku srovnatelná, o něco se liší snad jen v míře preciznosti, progresivity a účasti pacientek na rozhodování o léčebné strategii: - pacientky často preferují radikálnější výkony, nežádka žádají kontralaterální profylaktickou mastektomii, - operační čas a pracovní doba nehraje roli (nutno posuzovat s přihlédnutím k finančnímu i společenskému hodnocení práce tamních chirurgů), - lékaři odstraňují spíš více než méně, případná nekroza tenkých kožních laloků není považována za ostudu operátora, ale za vcelku běžnou komplikaci,

- průměrně vyšší počty uzlin odebíraných při sentinelové biopsii,
- rutinní vyšetřování sentinelových uzlin peroperační kryobiopsií s případnou disekcí v jedné době,
- samozřejmostí jsou sentinelové biopsie u multicentrických karcinomů,
- není malých operací, i drobné exstirpace jsou prováděny s maximálním nasazením.

Rekonstrukční fáze. Zde je jejich přístup k problematice od našeho velmi odlišný. Rekonstrukce prsu hraje u mnohých pacientek v MSKCC významnou, někdy dokonce dominantní roli. Krátce zmíním některé aspekty:

Financování

V USA má každá žena ze zákona nárok na plnou úhradu odstranění negativních kosmetických následků onkochirurgické léčby. O zvolených postupech rozhoduje sama pacientka spolu s plastickým chirurgem. Nejde jen o základní rekonstrukci prsníhovalu jakoukoli metodou, ale i o rekonstrukce areolomamilárního komplexu, symetrizační redukce či pexe druhostranného prsu nebo jiné korekční zákroky typu liposukcí, lipoinjekcí, tetováží apod.

Informovanost pacientek, spolurozhodování, vstřícnost

Ještě před zahájením onkologické léčby chirurg ženu plně informuje o možnostech rekonstrukce včetně potenciálních rizik. Zájemkyně obdrží informační knihu s názornými ilustracemi. Žádné ženě není možnost rekonstrukce odmítána a je na ní samotné, jakou metodu si zvolí - samozřejmě po poradě s chirurgem.

Okamžitá versus odložená rekonstrukce

Naprostá většina žen volí okamžitou rekonstrukci. Tj. bezprostředně po mastektomii, v rámci jedné operace. Rekonstrukce odložené do doby po ukončení adjuvance jsou spíše výjimkou.

Používané rekonstrukční metody

Daleko nejčastější metodou je v MSKCC okamžitá postmastektomická implantace tkáňového expandéru s výměnou za trvalý submuskulární implantát po 2 - 4 měsících. Metoda má výhodu v relativní jednoduchosti. Každý den jsem měl příležitost vidět několik takových výkonů. Přibližně 5 - 10x méně časté jsou lalokové plastiky - DIEP či volný TRAM našivaný mikrochirurgicky převážně na a. a v. thoracica interna. Rovněž klasický stopkovaný TRAM nachází uplatnění. Výjimkou není ani gluteální lalok či latissimus dorsi, pokud na břiše není dostatek tkáně.

Vliv rekonstrukcí na další onkologickou diagnostiku a léčbu
Rekonstrukce prsu nemá podstatný vliv na další onkologickou léčbu, ani nesnižuje riziko zhoršení onkologické péče v důsledku interference se zobrazovacími dispenzari-začními vyšetřeními.

Vliv radioterapie na rekonstrukci

Chirurgové si naopak velmi dobře uvědomují podstatný vliv radioterapie na kosmetický výsledek resp. komplikace rekonstrukcí a toto téma je v současnosti hlavním předmětem kontroverzí. Nutnost radioterapie totiž v době primární operace zpravidla nebývá ještě známa, upřesní se až podle výsledku histopatologického vyšetření. Ozáření implantátu zvyšuje četnost kapsulárních kontraktur, ozáření laloku vede k pozdní fibróze rekonstruovaného prsu. Přístup lékařů MSKCC v čele s šéfem rekonstrukčního týmu P. Cordeirem je však poměrně jednoznačný. Pacientka je o negativním vlivu případné radioterapie informována a sama si rozhodne, jestli i přesto okamžitou rekonstrukci podstoupí. Většina pacientek ji podstoupí. Cordeiro je známý svými publikacemi vyznívajícími ve smyslu: radioterapie sice zvyšuje riziko komplikací rekonstrukcí prsu (implantátem i lalokem), nicméně nepředstavuje kontraindikaci a naprostá většina

ozářených pacientek je s rekonstrukcí spokojena. Nutno ale podotknout, že na některých jiných světových pracovištích nemá tato filozofie tak entuziastické zastánce.

Podíl žen podstupujících rekonstrukci

Okolo 60 let věku volí rekonstrukci po mastektomii asi polovina žen. V mladším věku je podíl vyšší, ve starším věku nižší. Věk samotný, ani pokročilost nádorového onemocnění nepředstavují kontraindikaci rekonstrukce. Setkal jsem se i s případem náhrady prsu u diseminované pacientky, která si ji zkrátka přála.

Jistě, podobně jako v oblasti kinematografie, sportu, světového významu našich zemí a životního stylu vůbec, ani v mamárních rekonstrukcích se nemůžeme beze zbytku srovnávat s USA. Nicméně jsem si mezi otázkami amerických „kolegů“ i ostatních stážišť z jiných zemí připadal mnohdy hodně rozvojově. Okamžité mamární rekonstrukce do moderní léčby karcinomu prsu prostě patří, a to je neod diskutovatelné.

Děkuji vedení Masarykova onkologického ústavu v čele s prof. Vyzulou a prof. Žaloudíkem za pozitivní přístup k problematice a za finanční zajištění mé stáže.

onkologické společnosti

SPRÁVA ZO SCHŮDZE VÝBORU SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI BRATISLAVA, NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, 16.2.2007

Prítomní: členovia výboru: Andrašina Igor, Bella Vladimír, Beržinec Peter, Kaušitz Juraj, Makaiová Izabela, Malec Vladimír, Mardiak Jozef, Packaň Tibor, Šálek Tomáš, Špánik Stanislav, Wagnerová Mária, člen revíznej komisie: Hrubý Richard. Nepřítomní - ospravedlnení: Koza Ivan, Šufliarsky Jozef

Schůdzu otvoril doc. Mardiak, predseda Slovenskej onkologickej spoločnosti (SOS).

MUDr. Bella - informoval o aktuálnej finančnej situácii SOS. Bude vykonaná revízia majetku.

Doc. Beržinec - informoval o možnom postupe aktualizácie www stránok SOS. Výbor schválil vytvorenie nových stránok a ich priebežné udržiavanie firmou Reisel, s.r.o., ktorá zabezpečuje aj stránky Slovenskej lekárskej spoločnosti.

Doc. Mardiak - informoval o pozitívnych kontaktoch s Českou onkologickou spoločnosťou (ČOS). Výbor spoluprácu s ČOS podporuje a vyzýva členov SOS k zvýšenej publikačnej aktivite v časopise Českej a Slovenskej onkologickej spoločnosti: Klinická onkologie.

Prebehla diskusia o príprave Bratislavských onkologických dní. Firma Solen prezentovala svoju ponuku na možnú organizáciu podujatia. Nasledovala diskusia, vec dopracuje doc. Mardiak. Pracovný termín: október 2007, hlavná téma:

Gynekologické malignity, odborný program: MUDr. Šufliarsky.

Výbor žiada organizátorov odborných podujatí, ktorí sa uchádzajú o garanciu SOS, aby predložili svoje žiadosti a pracovné programy podujatí na druhý polrok 2007 do júna 2007. Doc. Wagnerová - navrhla vytvoriť sekciu Geriatrickej onkológie. Výbor vyjadril podporné stanovisko k príprave sekcie. MUDr. Malec - informoval o príprave Banskobystrických onkologických dní. Téma: Nádory CNS. Termín: jún 2007.

Výbor zoberal na vedomie informáciu riaditeľky Národného onkologického registra - Dr. Ondrušovej o chybách pri vyplňovaní Hlásení onkologických ochorení.

Doc. Makaiová - informovala o príprave Pracovnej skupiny pre zobrazovacie metódy v onkológii. Výbor vyslovil podporu tejto iniciatívy.

K žiadosti MUDr. Rattaja o stanovisko k prevádzke gama nožu sa výbor nevyjadril a odporúča komunikovať so Slovenskou spoločnosťou radiačnej onkológie.

Výbor vyhovel žiadosti MUDr. Pavla Lukačku o finančnú podporu účasti na výučbovom kurze ESTRO v Dubline vo výške 11 000 SK.

Firma GlaxoSmithKline požiadala o odbornú garanciu a vedenie registra pacientov liečených prípravkom lapatinib. Výbor sa k otázke nevyjadril, vzhľadom na chýbajúce podrobnejšie informácie o protokole a projekte.

Ďalšie stretnutie výboru bude 18.4. 2007. zapísal:

Doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

ZÁPIS ZE SCHŮZE VÝBORU ČOS KONANÉ DNE 3. 4. 2007 V BRNĚ NA MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU

Přítomni: Vorlíček, Abrahámová, Vyzula, Fínek, Jelínková, Eckschlager, Cwierka, Příbylová, Petruželka, Konopásek, Aschermannová, Stáhalová, Stankušová

Omluveni: Petera, Rob

1. Účastníky přivítal předseda ČOS prof. Vorlíček.
2. Hostitelem výborové schůze byl ředitel MOÚ prof. Vyzula, který účastníky uvítal a pronesl sdělení, během kterého členy výboru seznámil s novinkami v ústavu. Na MOÚ zřídili novou jednotku preventivní onkologie, dále zařízení pro PET s plánem na otevření vlastního cyklotronu. V plánu je výroba krátkodobých izotopů pro onkologickou diagnostiku. Další novinkou je využívání dobrovolníků, dále směřování nemocných přes interaktivní receptci. Sdělení bylo ilustrativní a velice zajímavé.
3. Kontrolou zápisu zjištěno, že veškeré úkoly byly splněny.
4. Dr. Příbylová, předsedkyně volební komise, informovala, že veškeré volební lístky pro první kolo byly zaslány, nedošlo k žádným obtížím. První kolo končí 15.4.07. Volební komise se sejde 20.4., aby spočítala došlé hlasy a připravila druhé kolo voleb. Předpokládá se, že výsledky druhého kola budou známy na příští výborové schůzi.
5. Předseda výboru konstatoval, že došlo k dohodě mezi ČOS a VZP (Dohoda o vzájemném porozumění). Poslední jednání na úrovni výkonných ředitelů VZP, jehož se za ČOS zúčastnili prof. Vorlíček, prof. Vyzula, prof. Abrahámová a doc. Dušek, se konalo dne 30.4.07. Doc. Dušek dodal podklady ve formě čísel ukazujících pracovníkům VZP incidenci a prevalenci nejčastějších solidních nádorů dospělých (karcinom prsu, kolorektální karcinom, bronchogenní karcinom). Součástí byl i kvalifikovaný odhad na rok 2007 podle rozsahu onemocnění uvedených chorob. Podle těchto podkladů se počítaly výdaje na nejdůležitější a nejnákladnější léky zejména biologické preparáty a hormonální léčiva. U většiny léků došlo ke konsensu (Herceptin, Faslodex, Avastin, Erbitux, Alimta, Tarceva), inhibitory aromatázy budou ještě předmětem dalšího jednání. O smlouvě a jednání s VZP byli všichni členové výboru a všichni vedoucí KOC/KOS písemně vyrozuměni.
Při nadcházející smlouvě mezi ZZ, která jsou sídlem KOC/KOS, je třeba trvat na znění Smlouvy o porozumění a nelze přistoupit na jakákoliv omezení ve financování výše uvedených léků navrhovaná některými pobočkami VZP. Ředitel VZP Dr. Horák znovu potvrdil, že finance půjdou za pacientem. Nelze tedy přistoupit na jakékoliv limity vycházející z jakýchkoliv čísel z minulosti.
Schůze Asociace nemocnic je svolána na 12.4., kde budou přítomni za ČOS doc. Dušek a doc. Fínek, kteří managementům ZZ smysl Smlouvy mezi ČOS a VZP vyloží.
6. Nastává příprava nových Zásad cytostatické léčby, která jsou léčebnými standardními doporučeními ČOS. Návrh dostaneme k oponování 10.5.07.
7. Články do Zdravotnických novin, které garantuje doc. Konopásek, mají konečný termín odevzdání 11.4.07.

Vše je na dobré cestě a polovina článků již byla odevzdána.

8. Zástupci společnosti Medical Network, a.s. informovali prof. Vorlíčka, že by chtěli v ČR zřídit a provozovat síť PETů. Výbor ČOS si je vědom, že PET je součástí komplexní onkologické péče, uvedenou informací bere na vědomí, ale není sám kompetentní k rozhodování. Situaci nutno řešit v součinnosti s ostatními odbornými společnostmi, zejména se Společností nukleární medicíny a samozřejmě v součinnosti s Ministerstvem zdravotnictví.
9. Paní Dr. Pánová (Odbor zdravotní péče MZ) se obrátila na výbor ČOS se žádostí o posouzení návrhu společnosti Hyperthermia s.r.o., která žádá o zařazení léčebné metody celotělové hypertermie a její schválení MZ. Výbor projednal uvedenou žádost, obecně vnímá tuto metodu jako přínosnou. Nemůže však rozhodnout na základě poskytnuté dokumentace. Žádá o zaslání příslušné komplexní dokumentace všem příslušným odborným společnostem, zejména SROBF.
10. Výbor vzal na vědomí stížnost nakladatelství Grada, které si stěžuje na zneužití a zcela chybnou interpretaci obrázků z publikace „Atlas nádorů prsu“ (autorů Abrahámová, Povýšil, Horák), a to bez jakékoliv domluvy s nakladatelstvím. Ke stížnosti zaslala příčinu Dr. Engelová z chirurgické kliniky FNB. Výbor je přesvědčen, že za uvedený prohřešek je zodpovědná pouze Dr. Engelová. Jde jednoznačně o porušení autorských práv. Prof. Vorlíček napíše Dr. Engelové dopis, neboť jmenovaná lékařka je členkou ČOS.
11. Prof. MUDr. Pavel Klenner, DrSc., bývalý mnohaletý předseda ČOS, bude slavit významné životní jubileum. Prof. Vorlíček, předseda společnosti, napíše za výbor ČOS panu profesorovi blahopřejný dopis a za ČOS mu bude udělena Pamětní medaile Jana Evangelisty Purkyně.
12. Dopis doc. Babjuka o aktivitách onkologické sekce ČUS bereme na vědomí. Členové výboru upozorňují na to, že léčebné standardy pro jednotlivé dg by měly být společným dílem všech zainteresovaných odborných společností a konsensuálně jimi přijaty. V případě urologických nádorů jde o spolupráci na standardech s ČOS a SROBF.
13. Dr. Vičarová, ředitelka sekretariátu ČLS JEP, oznamuje, že pokud je zájem o ohodnocení vzdělávacích akcí, sekretariát ČLS JEP toto ohodnocení zajistí bezplatně. Na přání připraví i certifikáty (1 certifikát á 3,- Kč). Podmínkou je požádat sekretariát ČLS JEP minimálně 20 dní před konáním akce a zároveň poslat předběžný program. Sekretariát ČLS JEP ohodnotí akci kredity a zajistí i evidenční číslo ohodnocené akce (od ČLK).
14. Nakladatelství Grada poslalo návrh na ocenění knih: Neuroendokrinní nádory (autor Oldřich Louthan), Chirurgie karcinomu plic (autor Jiří Klein) a Klinická onkologie pro sestry (autoři Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková). Výbor sděluje, že poslední z jmenovaných monografií již byla oceněna cenou Výboru ČOS. K ostatním publikacím se není možno vyjádřit, neboť je členové výboru neznají. Prof. Abrahámová zajistí vytvoření diplomu pro oceněnou publikaci.

15. Prim. Jakešová, onkoložka z Tábora, žádá výbor ČOS o podporu a sděluje, že onkologické oddělení v Táboře, které je součástí plicního oddělení, má být zrušeno a veškerá chemoterapie má být prováděna v Písku. Výbor ČOS bere na vědomí a doporučuje prim. Jakešové, aby vzniklou situaci řešila v rámci příslušného kraje. Jakékoli vyjádření k uvedenému stavu není v kompetenci ČOS.
16. Dopis Dr. Suchopára (Drug agency) - posílá seznam všech preparátů používaných v onkologii, které nemají v SPC přesnou indikaci v souladu se stagingem nádorové choroby. Členové výboru berou informaci na vědomí s tím, že je jim v podstatě známa a její řešení nevidí v současnosti jako naléhavé.
17. Výbor ČOS se vyslovil pro záštitu akce 10. setkání mladých onkologů v Medlově, které se bude konat ve dnech 14.-17.6.07.
18. Doc. Fínek, pokladník ČOS, přednesl zprávu o hospodaření. Stav FONdu JEP k 31.12.06 je 393 019,33 Kč, stav FONdu JEP k 1.1.07 je 579 470,86 Kč. Ze zprávy revizní komise ČOS vyplývá, že členové uvedené komise se pravidelně zúčastňovali schůzí výboru ČOS a konstatují, že rozhodnutí předsedy a místopředsedy výboru byla v souladu s právními předpisy, Stanovami a ostatními předpisy ČLS JEP. Revizní komise schválila zprávu o hospodaření. Výbor bere na vědomí.
19. Je třeba zaplatit 60 tisíc příspěvku za doručování časopisu Medical tribune členům ČOS. Platba byla schválena pro tento rok.
20. Je třeba zkontrolovat „modrou knihu“, zda je v souladu s SPC. Neřešíme dětskou onkologii.
21. Prof. Abrahámová se dotazuje, zda je nezbytně nutné posílat materiál k vyšetření na Her2/neu pouze do labo-

ratoře v Olomouci. Přesto, že poskytnuté výsledky jsou velmi kvalitní, zasílání bločků poštou činí neskonalé organizační obtíže, několikrát byla zaznamenána jejich ztráta, výsledky přicházejí rovněž poštou, a to s určitou prodlevou. Tento problém vyvstává nyní zvláště naléhavě, neboť Herceptin na podkladě uvedených vyšetření se podává již v adjuvanci. Výbor netrvá na existenci pouze jedné referenční laboratoře a uvedené vyšetření mohou provádět výhradně certifikované laboratoře. Společnost patologů bude požádána o jejich seznam. Tento problém bude dále diskutován na Onkologickém fóru v květnu t. r. Jelikož vyšetření na Her2/neu je vyšetřením obligatorním a podmiňuje se jím event. použití Herceptinu, měla by nepochybně toto vyšetření pojišťovna hradit.

22. **PŘIJATÍ NOVÍ ČLENOVÉ:** Vašků Vladimír - FN u sv. Anny, Kalábová Hana - FN Hradec Králové, Řehoř Petr - FN u sv. Anny, Šefrhansová Lucie - FN Plzeň, Nechvátal Lukáš - KN Pardubice, Weinreb Michal - FN Brno, Herálek Jiří - FN KV, Kesselová Michaela - FN Olomouc, Růžková Věra - FN Olomouc, Kunertová Olga - centrum Gaudia, Praha, Hřivňáková Jana - MOÚ, Salavec Miloslav - FN Hradec Králové, Richter Igor - KOC Liberec, Ansorgová Veronika - KN Liberec, Klímenko Oxana - 1.LF UK, Kasáčová Gabriela - FTN Praha, Arnetová Vladimíra - FN Plzeň, Vošmik Milan - FN Hradec Králové, Frey Tomáš - FN KV, Cvek Jakub - KOC Nový Jičín, Hesová Kateřina - FNB Praha.
23. Příští schůze výboru se bude konat 15.5.07 v Ústavu radiační onkologie na Bulovce.

Zapsala: prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
Brno 3. 4. 2007

v ý z v a r e d a k c e

Vážení čtenáři a autoři,

časopis Klinická onkologie Vám již od roku 1988 nepřetržitě přináší příspěvky českých a slovenských autorů z oblasti onkologie. Cílem redakční rady je neustále zvyšovat kvalitu časopisu, a proto v současné době dochází k řadě změn, na které Vás chceme upozornit.

V první řadě Vás chceme informovat o vzniku elektronické verze časopisu Klinická onkologie na stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP, www.linkos.cz.

Vyhledávání v archivu je na základě citací, jmen autorů, slov v názvu a klíčových slov. Elektronický archiv Vám nabízí možnost automatického vytvoření citací pro Váš případný „seznam použité literatury“ a rovněž možnost zaslat vyhledané články e-mailem, stejně jako upozornění na nové číslo časopisu.

V souvislosti se vznikem elektronické verze časopisu a dále se snahou o jeho zařazení do globálních biomedicinských databázových zdrojů, si dovoluujeme všechny potenciální autory upozornit na změny v požadavcích na rukopisy příspěvků do časopisu Klinická onkologie. Nové instrukce k přípravě rukopisů naleznete na internetových stránkách časopisu, www.linkos.cz. Zejména však zdůrazňujeme požadavky na výběr klíčových slov a anglická abstrakta. Při výběru anglických a českých klíčových slov je nutné použít odborné termíny ze seznamu deskriptorů Medical Subject Headings (MeSH) a jejich českého překladu MeSH-CZ, které jsou dostupné v elektronické podobě na internetových stránkách časopisu Klinická onkologie nebo přímo na stránkách Národní lékařské knihovny USA (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) a České republiky (<http://www.nlk.cz/nlkcz/>). Dále je nezbytné, aby obsah anglických abstrakt svým obsahem a rozsahem plně korespondoval s českým souhrnem. V případě, že tyto podmínky nebudou splněny, redakce časopisu si vyhrazuje právo změny klíčových slov i úpravu znění anglických abstraktů.

Cílem redakční rady je rovněž zvýšit citovanost časopisu, a proto Vás chceme požádat, abyste při psaní Vašich publikací do českých a zejména zahraničních odborných časopisů mysleli na bohatý informační zdroj, za který časopis Klinická onkologie v našich podmínkách považujeme. K tomuto požadavku bude přihlíženo i při recenzích příspěvků do časopisu Klinická onkologie.

Redakce doporučuje, aby v citacích byly uvedeny české a slovenské práce tématikou se zabývající. Jejich přehled nabízí databáze BMČ Národní lékařské knihovny a podrobnou databázi článků našeho časopisu Klinická onkologie naleznete na internetových stránkách www.linkos.cz, v sekci časopisu. K tomuto požadavku bude přihlíženo i při recenzích.

Za spolupráci děkují členové Redakční rady a redaktori Klinické onkologie.