

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Vakcinace proti chřipce u dospělých pacientů se solidními nádory

Vývoj konceptu prognostických faktorů chronické lymfocytové leukémie

Inhibitory aromatázy v prevenci rakoviny prsníka: možnosti aplikace u premenopauzálních žen



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

HERCEPTIN® 150 mg

Základní informace o přípravku

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



Herceptin®
trastuzumab

Precision • Power • Promise



Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese:

Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.emea.europa.eu

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

Komentár k vývoju konceptu prognostických faktorov chronickej lymfocytovej leukémie: Cesta od prognostických faktorov k prediktorom liečebnej odpovede 254

Commentary on Development of the Prognostic Factors Concept in Chronic Lymphocytic Leukaemia: The Route from Prognostic Factors to Therapy Response Predictors

Balhárek T., Barthová M., Szépe P., Marcinek J., Burjanivová T., Plank L.

Vakcinace proti chřipce u dospělých pacientů se solidními nádory 264

Influenza Vaccination for Adult Patients with Solid Malignancies

Büchler T., Abrahámová J.

Inhibitory aromatázy v prevencii rakoviny prsníka: možnosti aplikácie u premenopauzálnych žien 268

Aromatase Inhibitors in Risk Reduction of Breast Cancer: Potential Use in Premenopausal Women

Kubatka P., Péč M.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Neo-adjuvantná chemoterapia s následnou IDS (interval debulking surgery) v liečbe pokročilého karcinómu ovária – retrospektívna analýza 273

Neo-Adjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer Treatment – a Retrospective Study

Tkáčová M., Vertaková-Krakovská B., Belohorská B., Miškovská V., Heřpianska L., Ondruš D., Ondrušová M., Špánik S., Švec J.

Viditeľnosť na ultrasonografii ako nejsilnejší prediktor invazivity u duktálnych karcinómů in situ v retrospektívnej štúdií 278

Visibility in Ultrasonography as the Strongest Invasion Predictor in Ductal Carcinoma in Situ in a Retrospective Study

Vrtělová P., Coufal O., Pavlík T., Bažout M., Fait V.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

The Value of 18-FDG PET/CT Imaging in a Patient with Atypical Metastatic Colorectal Cancer – Case Report: 18-FDG PET/CT in Colorectal Cancer 284

Hodnota zobrazenia 18-FDG PET/CT u pacientov s atypickým metastatickým karcinómom – kazuistika: 18-FDG PET/CT pri kolorektálnych karcinómoch

Hlavatá Z., Pazderová N., Povínek P., Paulíny P., Majidi A., Fiala P., Martanovič P., Šálek T.

Resekce pankreatu pro metastázy karcinomu ledviny 288

Pancreatic Resection for Metastatic Renal Cell Carcinoma

Varga M., Oliverius M., Valsamis A., Kučera M., Gürlich R., Šafanda M., Matia I., Honsová E.

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

Způsob života u onkologických pacientů – jak a kdy ho měnit? 291

Lifestyle of Cancer Patients – How and When to Change it?

Hrubá D., Matějová H.

ZPRÁVY | REPORTS

Chirurgie karcinomu prsu v České republice

Breast Cancer Surgery in the Czech Republic
Fait V., Coufal O., Gatěk J.

294

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Dispenzarizace osob s familiárním výskytem kolorektálního karcinomu

Familial Colorectal Cancer Surveillance
Šachlová M., Foretová L.

296

AKTUALITY Z REGISTRŮ | REPORTS FROM CLINICAL REGISTRIES

Klinické databáze – rozmar, nebo nutnost

Vyzula R.

298

INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 6. 11. 2009 na MOÚ Brno

300

PF 2010

*Šťastné prožití vánočních svátků a hodně zdraví,
štěstí a spokojenosti po celý nový rok Vám přeje
redakční rada časopisu Klinická onkologie.*

Děkujeme našim autorům, čtenářům a sponzorům za jejich stálou přízeň.



Vážení čtenáři,

dostává se Vám do rukou závěrečné číslo 22. ročníku časopisu *Klinická onkologie*, a proto nám dovoluňte malé ohlédnutí a rekapitulaci změn, kterými časopis za poslední rok prošel.

Za mimořádný úspěch považujeme zařazení časopisu do renomované světové bibliografické databáze **MEDLINE/PubMed**. Tato databáze si pro svoji komplexnost veřejně dostupných bezplatných služeb získává přirozený monopol při vyhledávání odborných podkladů a literatury. **Být na MEDLINE/PubMed je velkou ctí jak pro náš časopis, tak i pro autory v něm publikující.** A nebylo jich málo, neboť v letošních 6 číslech bylo publikováno, mimo jiné, 17 původních prací, 13 přehledových článků a 8 kazuistik. Vyšlo rovněž supplementum věnované problematice dispenzarizace dědičných nádorových syndromů. Obzvláště nás těší narůstající počet příspěvků od našich slovenských kolegů, neboť *Klinická onkologie* se „ráda pyšní“ statutem oficiálního odborného časopisu České onkologické společnosti ČLS JEP a Slovenskej onkologickej spoločnosti.

Další významnou změnou bylo vytvoření **nové grafické podoby časopisu**, která umožňuje vydávat Vaše články v co nejvyšší možné kvalitě. Provedené úpravy by nebylo možné realizovat bez změny nakladatele a bez použití nových materiálů a technologií. Kvalita se neudrží snadno, stojí mnoho práce a finančních prostředků, a proto **velmi děkujeme všem našim sponzorům** za poskytnuté finanční prostředky, **zejména pak společnosti ROCHE, která se stala „generálním sponzorem“ časopisu v roce 2009.**

Kvalita se ale vyplácí! To dokazuje **narůstající počet čtenářů** internetových stránek časopisu (viz níže uvedený graf). Tento nárůst odráží i změny tištěné podoby, neboť internetové stránky aktualizujeme vždy s dvouměsíčním zpožděním za jejím vydáním. **Klinická onkologie patří k nejoblíbenějším a nejčtenějším odborným časopisům mezi českými onkology a radioterapeuty**, jak jsme si již několikrát ověřili. Vznikající popularita *Klinické onkologie* nás velmi těší, neboť časopis tak plní svůj účel.

Nejdůležitějším úkolem pro rok 2010 je udržet si Vaši přízeň čtenářskou i publikační a získat dostatek sponzorů k pokrytí nákladů spojených s vydáváním časopisu. Otevíráme novou **rubriku „Aktuality z registrů“**, kde chceme informovat o počtech pacientů léčených cílenou léčbou a o problémech s léčbou související. Ve spolupráci s nakladatelstvím pro Vás připravujeme nový **vzdělávací portál eOnkologie (www.eonkologie.cz)**. Do budoucna chceme usilovat o získání citačního indexu – **IMPAKT FAKTORU**. To je však běh na delší trať, ke kterému je nezbytné, abyste publikace z *Klinické onkologie* citovali ve svých článcích zveřejňovaných v jiných časopisech. Abychom Vám práci usnadnili, je na internetových stránkách časopisu *Klinická onkologie* (www.linkos.cz) dostupný **speciální vyhledávač, který Vámi vyhledané publikace převede přímo do formátu citace**. V databázi jsou všechny publikace vydané v *Klinické onkologii* od roku 1988. Řada článků přitom obsahuje velmi cenné historické údaje z prostředí české a slovenské onkologie.

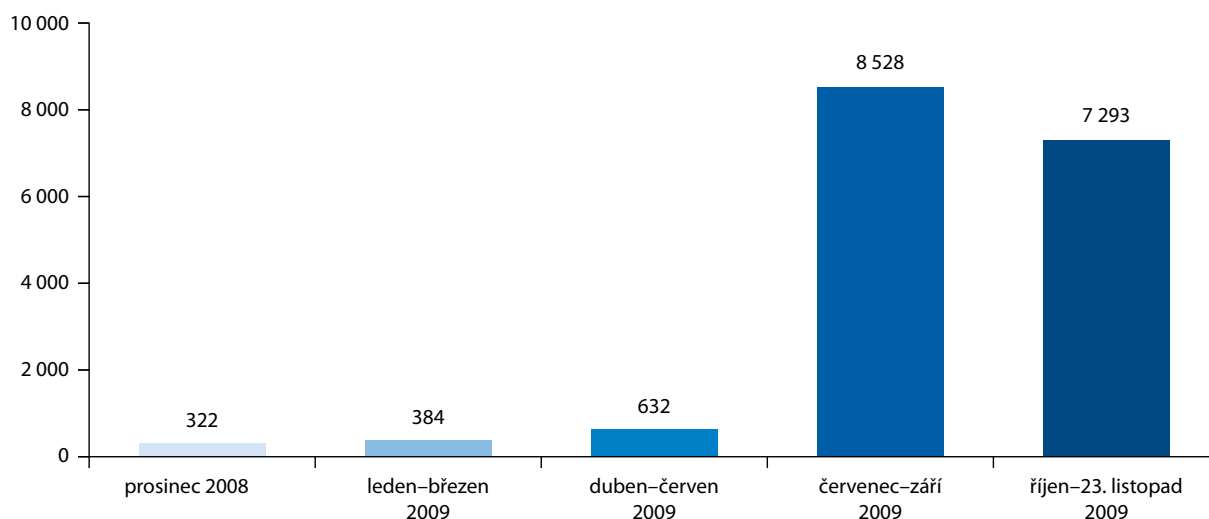
Na závěr Vám chceme popřát **šťastné prožití svátků vánočních a zdraví a spokojenost v novém roce 2010.**

Za redakční radu Klinické onkologie

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
šéfredaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
výkonný redaktor

Návštěvnost internetových stránek časopisu *Klinická onkologie*



Komentár k vývoju konceptu prognostických faktorov chronickej lymfocytovej leukémie: Cesta od prognostických faktorov k prediktorom liečebnej odpovede

Commentary on Development of the Prognostic Factors Concept in Chronic Lymphocytic Leukaemia: The Route from Prognostic Factors to Therapy Response Predictors

Balhárek T.¹, Barthová M.¹, Szépe P.¹, Marcinek J.¹, Burjanivová T.², Plank L.¹

¹ Ústav patologickej anatómie a Konzultačné centrum biopctickej diagnostiky ochorení krvotvorby JLF UK a MFN, Martin, Slovenská republika

² Ústav molekulovej biológie JLF UK, Vrútky, Slovenská republika

Súhrn

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je lymfoproliferatívne ochorenie s variabilným klinickým priebehom. Určenie prognózy ochorenia je založené na identifikácii rôznych prognostických faktorov. Koncept prognostických faktorov CLL sa neustále vyvíja a prešiel niekoľkými zásadnými zmenami. Klasické (staré) faktory a stagingové systémy opisujú rozsah ochorenia v danom momente, determinujú klinickú progresiu a identifikujú pacientov, ktorí vyžadujú liečbu. Nie sú však vhodné na paušálne určovanie dlhodobej prognózy, pretože nie sú schopné identifikovať potenciálne agresívne formy CLL vo včasnom štádiu. Stagingové systémy si aj napriek tomu naďalej zachovávajú svoj význam a na rozdiel od väčšiny ostatných klasických faktorov aj svoju nezávislosť. Inak klasické faktory plnia skôr úlohu deskriptorov stavu a aktivity ochorenia než úlohu skutočných prognostických faktorov. Určenie rizikového profilu CLL je založené na identifikácii tzv. nových prognostických faktorov, z ktorých najvýznamnejšími sú chromozómové aberácie, mutácie *TP53* génu, mutačný stav *IgV_H* génov a expresia ZAP-70 a CD38. Tieto faktory umožňujú predikovať prognózu ochorenia v zásade už v čase diagnózy. V kontraste k pôvodným predstavám sa však neuplatňujú pri rozhodovaní o zahájení liečby. Dôvodom sú riziká včasnej liečby a nedostatok klinicky validizovaných dát dokazujúcich opodstatnenosť takéhoto konania. U liečených pacientov sa však nové prognostické faktory môžu uplatniť ako prediktory odpovede na liečbu, pričom niektoré z nich môžu priamo ovplyvniť výber konkrétnej liečebnej schémy. V súvislosti s novými modalitami liečby CLL sa taktiež otvára otázka ich vplyvu na prognosticko-prediktívnu silu nových prognostických faktorov.

Kľúčové slová

chronická lymfocytová leukémia – odpoveď na liečbu – prognóza – prognostické faktory

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

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

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

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



MUDr. Tomáš Balhárek

Ústav patologickej anatómie
a Konzultačné centrum biopctickej
diagnostiky ochorení krvotvorby
JLF UK a MFN
Kollárova 2
036 59 Martin
Slovenská republika
e-mail: balharek@jfmed.uniba.sk

Obdrženo/Submitted: 17. 9. 2009

Přijato/Accepted: 17. 11. 2009

Summary

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is a lymphoproliferative disorder with variable clinical course. Determination of disease prognosis is based on the identification of different prognostic factors. The concept of CLL prognostic factors is still developing and has undergone several fundamental changes. Traditional (old) prognostic factors and staging systems are useful in describing the extent of the disease at any given moment, in determining clinical progression and in the identification of patients who need to start treatment. However, traditional prognostic factors are not sufficient for predicting a long-term prognosis because they are not able to identify potentially aggressive forms of CLL in the early stages. Nevertheless, clinical staging systems maintain their importance and in contrast to other traditional factors also their independent prognostic role. Otherwise, traditional prognostic factors play the role of disease activity descriptors rather than the role of actual prognostic factors. CLL risk profile determination is based on the identification of so-called new prognostic factors, the most relevant of which are chromosomal aberrations, *TP53* gene mutations, mutational status of *IgV_H* genes, ZAP-70 and CD38 expression. These factors are able to predict the prognosis already at the time of the initial diagnosis. In contrast to previous ideas, they are not incorporated into recommendations regarding indications for treatment. This is due to the risks associated with early treatment and the lack of data validated in prospective clinical trials demonstrating the justifiability of such procedure. In patients being treated, new prognostic factors may be useful for predicting the response to the therapy and some of them may directly influence the choice of treatment regime. New CLL treatment modalities have also raised the question of their influence on the prognostic and predictive power of new prognostic factors.

Key words

chronic lymphocytic leukemia – treatment outcome – prognosis – prognostic factors

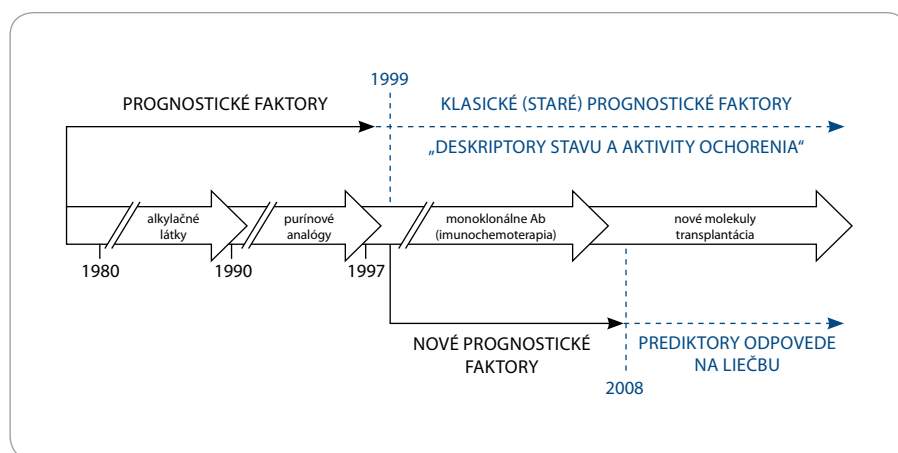
Úvod

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je leukemický B-NHL, ktorý vzniká malígnou transformáciou periférnych pamäťových antigén-skúsených a aktivovaných B-lymfocytov [1–2]. CLL je známa ako heterogénne ochorenie s variabilným priebehom a prognózou. Klinická variabilita CLL vyplýva z jej biologickej nehomogenosti, ktorú je možné rozpoznať tak na genetickej, ako aj fenotypovej a morfolologickej úrovni. Analýza profilu génovej expzie však potvrdila, že ide o jedno ochorenie [2]. Štúdium fenoménu biologickej heterogenity CLL prinieslo poznatky o mnohých parametroch, z ktorých viaceré korelujú, resp. korelovali s klinickým priebehom ochorenia, a preto sú využiteľné ako tzv. **prognostické faktory**. Záujem o prognostické faktory CLL vyplýva zo snahy individualizovať prístup k pacientovi a zohľadniť ho aj v liečbe. Je umocnený absenciou kuratívnej liečby CLL, variabilnou aktivitou a klinickým priebehom ochorenia, ako aj používaním rôznych terapeutických schém s rozdielnou účinnosťou a komplikáciami. Podľa pôvodných predstáv sa znalosť rizikového profilu determinovaného prognostickými faktormi mala stať jedným z rozhodujúcich kritérií pre manažment liečby CLL.

Keďže prognóza CLL závisí od vlastností pacienta, nádoru a liečby, možno aj **prognostické faktory** rozdeliť na faktory 1) vo vzťahu k pacientovi, 2) vo vzťahu

k nádoru (k jeho biológii, veľkosti nádorovej masy a kinetike) a 3) vo vzťahu k liečbe. Koncom 90. rokov 20. storočia sa pozornosť upriamila na štúdium molekulovo-biologických a genetických vlastností CLL. Dovtedy známe faktory sa začali označovať ako **klasické (staré, resp. klinické)** a molekulové markery, počínajúc mutačným stavom génov kódujúcich variabilné oblasti ťažkých reťazcov imunoglobulínov (*IgV_H* gény), sa začali označovať ako **nové (moderné, resp. molekulové)**. Extenzívny záujem o CLL a prognostické faktory viedol k neúmernému nárastu počtu opísaných prognostických markerov, pričom tento trend pokračuje dodnes. Vzniklo tak značne nespojité spektrum markerov, v ktorom sa dnes už pomerne ťažko orien-

tuje. Pritom len časť známych faktorov je skutočne klinicky relevantná. Zvyšnú časť tvoria faktory, ktoré sú buď nedostatočne preskúmané, sporné, obtiažne reprodukovateľné, alebo dokonca klinicky irelevantné [3–4]. Okrem toho zohľadňovanie väčšieho počtu prognostických faktorov je v praxi nepraktické až nemožné. Nárast počtu prognostických faktorov otvára otázku ich vzájomnej korelácie a v prípade ich diskordancie aj otázku, ktorý z týchto faktorov je významnejší. Hlbšie poznanie molekulovej podstaty ochorenia, progres v diagnostike, väčšinový podiel pacientov diagnostikovaných v asymptomatickom štádiu a nové možnosti liečby v súčasnosti nútia zásadne prehodnotiť význam doposiaľ známych prognostických faktorov



Obr. 1. Vývoj konceptu prognostických faktorov CLL.

[3–5]. V dôsledku toho prešiel koncept prognostických faktorov CLL za posledné obdobie zásadným vývojom (obr. 1).

Stagingové systémy

V rokoch 1975 a 1977 boli do praxe implementované klinické stagingové systémy, resp. neskôr ich modifikácie (Binet A–C, Rai 0–IV) [6–7]. Stagingové systémy si odvtedy aj napriek určitým limitom zachovávajú status základného klinicko-prognostického parametra, ktorý je navyše rozhodujúci pre zahájenie liečby. Stagingové systémy opisujú aktuálny stav ochorenia pomocou jednoduchých parametrov identifikovateľných fyzikálnym vyšetrením a analýzou krvného obrazu. Nepochybnou výhodou stagingových systémov je ich ľahká identifikovateľnosť a reproducibilita. Tým, že vyjadrujú pokročilosť ochorenia, zákonite vypovedajú aj o prežívaní a prognóze pacientov. V pôvodných štúdiách si stagingové systémy túto vlastnosť zachovávali aj bez ohľadu na aplikovanú liečbu [6–7]. Ukazuje sa, že nezávislú výpovednú hodnotu si zachovávajú aj dnes, a to aj pri porovnaní s novými prognostickými faktormi. Pokročilejšie štádium sa totiž zákonite spája s horšou prognózou a kratším prežívaním pacientov. Existuje však predpoklad, že by moderná a efektívna liečba CLL mohla prekonať prognostický význam stagingových systémov, resp. by mohla oslabiť ich vplyv [5]. Nevýhodou stagingových systémov je ich statickosť a prognostická nehomogénosť jednotlivých štádií. Stagingové systémy totiž nie sú schopné diskriminovať potenciálne indolentné a agresívne (progresívne) formy CLL vo včasnom štádiu ochorenia, čo je pri väčšinovom podiele tejto skupiny pacientov (70–80 %) závažný nedostatok [8]. Taktiež nezohľadňujú mechanizmus vzniku niektorých komplikácií (napr. cytopénii) a nie sú schopné predikovať odpoveď na liečbu. Práve tieto nedostatky klinického stagingu mali byť podľa pôvodných predstáv saturované inkorporáciou ďalších prognostických faktorov do indikačných kritérií.

Staré (klasické) prognostické faktory

Identifikácia klinickej progresie je založená na analýze parametrov, ktoré re-

flektujú aktuálny stav a aktivitu ochorenia. Patria sem periférna lymfocytóza, zdvojovací čas lymfocytov (LDT), typ infiltrácie kostnej drene (KD), rozsah infiltrácie KD v biopsii alebo aspiráte, periférne cytopénie, rozsah lymfadenopatie (LAP), prítomnosť hepatosplenomegálie, hypogamaglobulinémia a sérové markery, ako je napr. laktátdehydrogenáza (LDH), β 2-mikroglobulín (β 2-MG), sérová tymidínkináza (sTK) a solubilný CD23 (sCD23). Stagingové systémy a spomenuté parametre patria s výnimkou sérových markerov do skupiny tzv. klasických (resp. starých) prognostických faktorov. Sérové markery sa síce zvyknú zaraďovať do skupiny nových prognostických parametrov, ale vo svojej podstate sú to „staronové“ faktory súvisiace s kinetikou a veľkosťou nádorovej masy. Okrem toho pri niektorých z nich (napr. sTK alebo sCD23) nie sú jednoznačne definované hodnoty, pri ktorých má byť marker považovaný za prognosticky nepriaznivý.

Osobitné postavenie medzi klasickými faktormi má cytomorfológia nádorových buniek v náteroch periférnej krvi alebo kostnej drene. Ešte v kontexte Francúzsko-americko-britskej (FAB) klasifikácie (1989), ktorá zaviedla pojem typickej a atypickej CLL [9], je známe, že zvýšený podiel atypických elementov (prolymfocytov, veľkých lymfocytov, paraimunoblastov, buniek s naštiepenými jadrami a pod.) koreluje s horšou prognózou. Prognostický význam atypickej cytomorfológie CLL v náteroch pripomína aj recentná SZO klasifikácia nádorov hemopoetického a lymfoidného tkaniva z roku 2008 [10]. Ďalšia subtypizácia atypickej CLL na variant so zvýšeným podielom prolymfocytov (CLL/PL) a pleomorfnú CLL, tak ako ich definovala FAB klasifikácia, však už nie je aktuálna. Okrem toho zvýšený podiel prolymfocytov a paraimunoblastov netreba chápať len ako znak morfologicky atypických variantov CLL, ale treba si uvedomiť aj ich možnú súvislosť so zvýšenou rastovou (proliferátnou) aktivitou nádoru, alebo dokonca s počínajúcou vysokomalignou transformáciou. Otvorenou otázkou ostáva vzťah cytomorfológie v náteroch a histocytomorfológie v tkanivových rezoch KD a lymfatických uzlín (LU), aj keď bio-

ptické vyšetrenie nie je pre diagnostiku CLL potrebné. Medzi atypickou cytomorfológiou v náteroch a biopsii KD pravdepodobne existuje určitá paralela. Ukazuje sa, že morfológia infiltrátov KD má nielen význam faktora reflektujúceho aktuálny stav ochorenia (v zmysle typ a rozsah infiltrácie KD, stav reziduálnej krvotvorby), ale môže reflektovať aj stav, resp. vplyv niektorých nových prognostických faktorov (napr. del17p, del11q, ZAP-70 alebo *IgV_H*). Prognostický význam morfologickej variability CLL v tkanive LU ostáva na rozdiel od KD nejasný, v mnohých prípadoch sa dokonca javí ako kontroverzný. Plazmocytoidná diferenciácia buniek CLL podľa našich výsledkov nemá prognostický význam, neovplyvňuje čas do zahájenia liečby a ani prežívanie pacientov po liečbe.

Väčšina klasických faktorov opisuje aktivitu ochorenia, resp. s ňou súvisí. Klasické faktory sa teda uplatňujú ako **deskriptory aktuálneho stavu ochorenia**, ktoré logicky korelujú, resp. v pôvodných štúdiách korelovali aj s prežívaním pacientov. Nepochybnou výhodou klasických faktorov je ich jednoduchá identifikovateľnosť a reprodukovateľnosť. Ich prognostický význam a najmä miera využiteľnosti pri voľbe liečebnej stratégie vo včasnom štádiu ochorenia sú však značne limitované. Treba si uvedomiť, že prognostický význam klasických faktorov bol verifikovaný pomerne dávno, a to väčšinou len univariantnými analýzami. V multivariantných analýzách si tieto parametre spravidla nezachovávajú nezávislosť a aplikovaná liečba významne znižuje ich prognostickú významnosť. Okrem toho väčšina klasických faktorov bola analyzovaná v 80. a 90. rokoch 20. storočia, teda v ére, kedy boli pilierom liečby CLL alkylačné látky. V štúdiách analyzujúcich novú a efektívnejšiu liečbu CLL (fludarabín, rituximab, alemtuzumab, transplantácie) už tieto faktory neboli tak intenzívne sledované. Preto u viacerých z nich nie sú k dispozícii recentné údaje, ako sa zmenil ich význam v kontexte novej terapie [8]. Aj z toho dôvodu klasické faktory s výnimkou stagingových systémov ustúpili do úzadia. Úloha klasických faktorov býva častokrát vnímaná skepticky a ich význam býva nezriedka neprimerane podceňovaný.

Nové prognostické faktory

Stav IgV_H génov

Obdobie od konca 90. rokov 20. storočia možno považovať za éru tzv. nových (moderných, resp. molekulových) prognostických faktorov. Kľúčovým novým prognostickým faktorom sa stal **mutačný stav génov kódujúcich variabilné oblasti génov pre ťažké reťazce imunoglobulínov (IgV_H status)**. Homológia vo > 98 % sekvencií, tj. nemutovaný stav IgV_H génov ($UM-IgV_H$), koreluje s horšou prognózou a kratším prežívaním. Naopak prítomnosť somatických mutácií v ≥ 2 % sekvencií, tj. mutovaný stav IgV_H génov ($M-IgV_H$), je považovaný za prognosticky priaznivý, definujúci potenciálne indolentnú formu CLL [11–12].

Pozornosť sa následne zamerala na nové prognostické faktory, ktoré sa správali ako nezávislé prediktory biologických vlastností ochorenia a umožňovali identifikovať potenciálne agresívne formy CLL už vo včasnom štádiu. V súvislosti s tým sa objavili úvahy o využití nových prognostických faktorov v liečbe CLL. Stav IgV_H génov je síce základným a nezávislým molekulovým prognostickým faktorom, ktorý navyše ostáva stabilný v priebehu ochorenia, ale platí preň tradičný mýtus o nevhodnosti pre rutinnú prax z dôvodu metodologickej náročnosti analýzy. Preto celkom logicky nasledovali snahy nahradiť tento parameter inými faktormi, ktorých analýza by bola jednoduchšia, a teda aj dostupnejšia pre praktické využitie.

Odvtedy začal počet nových prognostických faktorov excesívne narastať, čo spôsobilo značný chaos a frustráciu. Okrem toho vysoký počet prognostických faktorov je pre klinickú prax nežiadúci. Klinické štúdie pritom ukazujú, že skupinu nových prognostických faktorov je možné zásadne zredukovať na relatívne nízky počet nezávislých, potenciálne využiteľných parametrov, resp. skupín parametrov: **mutačný stav IgV_H génov**, pričom za samostatný nezávislý faktor sa považuje expresia génov oblasti **VH3-21** [13]; **expresia CD38**; **expresia ZAP-70**; **chromozómové abnormality** (del17p, del11q, del6q, trizómia 12 a del13q) a **mutácie génu TP53**. Ako ďalšia skupina prakticky využiteľných prognostických faktorov sa javia aj vy-

brané **sérové a solubilné markery**, ako sú $\beta 2$ -MG, sTK a sCD23.

V poslednom období narastá množstvo poznatkov o význame krátkych nekódujúcich molekúl RNA (microRNA), ktoré sa zúčastňujú na regulácii génovej expresie. Ukazuje sa, že microRNA (napr. miR-15a, miR-16-1, miR-34a, miR-29c) sa pravdepodobne uplatňujú nielen v patogenéze CLL, ale možno ich využiť aj pri rizikovej subtypizácii CLL, resp. pri objasňovaní niektorých jej vlastností (napr. refraktérnosti na liečbu) [14]. Vychádzajúc z poznania reálneho stavu vyšetrovania nových prognostických faktorov u slovenských pacientov sme sa v nasledovnom prehľade zamerali len na tie faktory, ktorých diagnostika bola štandardizovaná a ich vyšetrenie je rutinne dostupné pre relevantnú časť našich pacientov s CLL.

Expresia CD38

Expresia CD38 bola považovaná za prvý faktor, ktorý mal nahradiť analýzu IgV_H génov. Expresia CD38 v pôvodných štúdiách korelovala s kratším prežívaním, horšou prognózou, kratším intervalom bez liečby a horšou odpoveďou na liečbu [15]. Za klinicky relevantnú mieru expresie je dnes považovaná arbitrárne štatisticky determinovaná hodnota ≥ 30 % detegovaná prietokovou cytometriou. Expresia CD38 síce koreluje so stavom IgV_H génov, ale táto korelácia nie je absolútna a diskordantné prípady tvoria až 30 % [16]. Diskordancia sa vyskytuje tak v prípadoch so stabilným, ako aj progresívnym ochorením. CD38 teda nie je náhradným, ale samostatným nezávislým prognostickým faktorom. Bežne sa uvádza, že v neprospech praktickej využiteľnosti CD38 svedčí nestabilita expresie CD38 v priebehu ochorenia. Podľa literárnych údajov sa bimodalita, tj. zmena CD38– na CD38+, a dokonca CD38+ na CD38–, vyskytuje asi v 10–25 % prípadov CLL [17]. Viaceré nedávne štúdie však ukázali, že variabilita expresie CD38 je v skutočnosti nižšia, než sa pôvodne predpokladalo. Avšak je známe, že počet CD38+ buniek v nádorovom klone narastá v súvislosti s aplikovanou chemoterapiou. Niektoré štúdie taktiež poukázali na neschopnosť ≥ 30 % expresie CD38 predikovať prežívanie alebo potrebu liečby vo

včasnom štádiu alebo u mladších pacientov [15]. Dokonca bola spochybnená aj nutnosť arbitrárnej hodnoty ≥ 30 % a objavil sa názor, že samotná prítomnosť CD38+ buniek v leukemickom klone, bez ohľadu na jeho veľkosť, identifikuje progresívne ochorenie [18]. Nakoniec treba konštatovať, že znak CD38 sa nikdy nestal a pravdepodobne sa už ani nestane všeobecne akceptovaným prognostickým faktorom.

Expresia ZAP-70

Ďalším parametrom, ktorý mal pôvodne nahradiť IgV_H , bola expresia ZAP-70 proteínu. Gén kódujúci ZAP-70 totiž patrí do skupiny génov, v ktorých expresii sa prípady CLL s mutovanými a nemutovanými IgV_H génmi jednoznačne odlišujú [2]. Ide o 70 kDa ζ (zeta)-reťazec tyrozínovej kinázy asociovej s CD3-receptorom, ktorý sa uplatňuje v signalizácii T-lymfocytov a NK-buniek. ZAP-70 je exprimovaný v rôznej miere aj B-lymfocytmi a nádorovými bunkami viacerých typov B-NHL, vrátane CLL. Expresia ZAP-70 pritom koreluje s horšou prognózou a kratším prežívaním pacientov s CLL. Viaceré štúdie potvrdili silnú koreláciu medzi expresiou ZAP-70 a stavom IgV_H génov. Táto korelácia však nie je absolútna. V závislosti od výberu pacientov a použitej metódy detekcie sa podiel diskordantných prípadov pohybuje od 8 % do 25 % [19–21]. Korelácia medzi IgV_H a ZAP-70 je zjavne vyššia než korelácia medzi IgV_H a CD38. Existencia IgV_H /ZAP-70 diskordantných prípadov potvrdzuje, že ZAP-70 je podobne ako CD38 taktiež nezávislým prognostickým parametrom. Expresia ZAP-70 je v predikcii času do progresie dokonca lepším parametrom než samotný IgV_H status [20,22]. ZAP-70 a CD38 navzájom nekorelujú, preto sa uvádza, že v kombinácii poskytujú komplementárnu prognostickú informáciu. K výhodám ZAP-70 ako prognostického faktora patrí relatívna stabilita, aj keď už sa objavilo niekoľko prác dokumentujúcich kategorickú zmenu expresie v priebehu ochorenia. Tá zvyčajne nepresahuje 10 % a býva zriedkavá v skupine s nízkou expresiou ZAP-70, teda zmena z negativity na pozitivitu je veľmi zriedkavá [23]. Za prognosticky relevantnú hranicu positivity sa dnes považuje prietokovo-cytopetricky stanovená

expresia v $\geq 20\%$ buniek CLL. Táto hodnota bola rovnako ako v prípade CD38 určená štatisticky, nie biologicky. Prietokovo-cytometrická analýza expresie má svoje úskalia, najmä pokiaľ ide o nastavenie izotypovej kontroly. Stav ZAP-70 je však možné vyšetriť aj inými metódami, a to imunohistochemicky v tkanivových rezoch alebo imunocytochemicky v náteroch, Western blottingom alebo na úrovni mRNA kvantitatívnou RT-PCR. Pri imunohistochemickej detekcii sa expresia ZAP-70 nekvantifikuje, ale skóruje, ako negatívna (0), slabo pozitívna (1+) a silno pozitívna (2+). Význam imunohistochemickej detekcie ZAP-70 je ešte nutné verifikovať ďalšími štúdiami. ZAP-70 pritom nie je len dôležitým prognostickým faktorom, ale inhibícia jej kinázovej aktivity sa javí aj ako potenciálny molekulový cieľ cielej liečby.

Chromozómové abnormality a mutácie *TP53* génu

Metódou fluorescenčnej in situ hybridizácie (FISH) možno v 80–85 % neliečených prípadov CLL dokázať prítomnosť chromozómových abnormalít, pričom v 70–75 % prípadov ide o niektorú z abnormalít *del(11q22–3)*, *del(13q14)*, *del(17p13)*, trizómia 12 a *del(6q21)* [24–25]. Tieto abnormality sa vyskytujú samostatne alebo v kombinácii. Cut-off hodnoty positivity sa pri vyšetrení metódou interfázovej FISH pohybujú v intervale 5–10 % pre delécie a 1–4 % pre trizómiu 12. Tieto hodnoty určujú, od akého podielu je nález cytogenetickej abnormality považovaný za patologický, ale nie sú totožné s hodnotami definujúcimi biologický efekt príslušnej abnormality. Napríklad prognosticky najvýznamnejšia abnormalita *del(17p)* je klinicky relevantná až vtedy, ak abnormálny subklon tvorí prinajmenej 20 % leukemickej populácie [26].

Význam prognosticky najnepriaznivejšej aberácie *del(17p)* súvisí s lokalizáciou génu *TP53* na krátkom ramienku chromozómu 17. *Del(17p)* predikuje extrémne zlú prognózu pacientov s CLL a je známa jej asociácia aj s ďalšími negatívnymi klinickými vlastnosťami a prejavmi ochorenia. Prípady s *del(17p)* častejšie charakterizuje atypická morfológia a vyšší počet prolymfocytov. Býva asociovaná s častej-

ším výskytom splenomegálie, extenzívnej LAP, B-symptómami, difúznou infiltráciou KD, anémiou a trombocytopéniou [24]. Väčšinou (> 80 %) sa vyskytuje u pacientov s nemutovanými *IgV_H* génmi [25]. Zvyčajne ide o monoalelickú deléciu, pričom táto býva v časti prípadov sprevádzaná mutáciami a stratou funkcie homolognej alely *TP53* génu [27]. Pritom mutácie *TP53* génu sa vyskytujú aj samostatne (tj. bez asociácie s *del(17p)*), a to asi v 4–5 % (resp. menej ako 10 %) u neselektovaných neliečených pacientov s CLL). Viacerými štúdiami bolo potvrdené, že mutácie *TP53* génu sú nezávislým prognostickým faktorom, ktorý je podobne ako *del(17p)* asociovaný s kratším prežívaním, horšou odpoveďou na liečbu, rýchlejšou progresiou, komplexnými abnormalitami karyotypu a chemorezistenciou [28–30]. Dysfunkcia p53 proteínu teda môže byť dôsledkom štrukturálnych (delécie) alebo funkčných (mutácie) zmien *TP53* génu. V dôsledku defektu apoptózy u týchto pacientov zlyháva liečba alkylačnými látkami a purínovými analógmi [31–32], objavili sa aj údaje o nižšej účinnosti rituximabu [33]. Strata funkcie p53 v dôsledku *del(17p)* a/alebo mutácie *TP53* je známou príčinou refraktérnosti na liečbu, pričom inaktívacia p53 objasňuje jej príčinu takmer v 50 % prípadov CLL rezistentnej na fludarabín [34]. Vo zvyšnej časti prípadov vzniká refraktérnosť na fludarabín na podklade iného mechanizmu. Svoju úlohu by tu mohli zohrávať aj microRNA.

Najsilnejší nepriaznivý efekt na prežívanie pacientov má bialelická inaktívacia *TP53* v dôsledku simultánnej delécie jednej a mutácie druhej alely (*del/mut*) alebo mutácie oboch alel *TP53* génu (*mut/mut*). Vzhľadom k tomu, že *TP53* je recesívny tumor-supresor, klinicky sa prejavujú aj monoalelické abnormality *TP53*. Efekt monoalelickej inaktívácie *TP53* v dôsledku delécie alebo mutácie jednej alely je síce slabší než bialelickej, ale je stále signifikantne vyšší než prognostický efekt *del(11q)* a nemutovaného stavu *IgV_H* génov [28,35]. *Del(17p)* a mutácie *TP53* si v multivariantných štúdiách zachovávajú nezávislosť a postavenie najsilnejšieho negatívneho prognostického faktora. Anomálie v oblasti *17p* a mutácie génu *TP53* sú genetickými

léziami, ktorých početnosť sa zvyšuje v dôsledku selekčného tlaku aplikovanej liečby. Ide o fenomén tzv. klonálnej selekcie, v dôsledku ktorého prežívajú bunky, ktoré získali určitú výhodu zabezpečujúcu ich odolnosť voči aplikovanej liečbe. Abnormality *TP53* sú tiež jedným z molekulových mechanizmov vysokomalignej transformácie CLL.

Druhou prognosticky významnou chromozómovou aberáciou je *del(11q)*. Prítomnosť tejto aberácie koreluje s kratším prežívaním pacientov, horšou odpoveďou na liečbu a kratším trvaním odpovede. Prežívanie pacientov s *del(11q)* je však lepšie ako pacientov s *del(17p)*. Pacientov s *del(11q)* častejšie charakterizuje masívna LAP a vyššie klinické štádium v čase diagnózy. Väčšinou ide o prípady s typickou morfológiou a častejšie s nemutovaným stavom *IgV_H* génov [25]. Prognostický význam *del(11q)* závisí od veku pacientov. Pacienti s *del(11q)* mladší ako 55 rokov prežívajú signifikantne kratšie než pacienti bez tejto aberácie [36]. Vo väčšine štúdií si *del(11q)* zachovala nezávislú prognostickú funkciu. Objavili sa však aj práce, v ktorých *del(11q)* v multivariantných analýzach svoj prognostický význam strácala. Význam *del(11q)* sa odvodzuje od alterácie ATM génu lokalizovaného na dlhom ramienku chromozómu 11. Pri poškodení alebo strate ATM génu bunka neodpovedá adekvátne na poškodenie DNA. ATM dráha súvisí s dráhou p53. Preto možno predpokladať, že aj pacienti s abnormalitami ATM génu by mohli profitovať z liečby, ktorá obchádza p53 apoptotickú dráhu [37]. V dôsledku toho by aj prítomnosť *del(11q)* mohla mať vplyv na voľbu liečebnej stratégie, podobne ako je tomu pri abnormalitách *TP53*. Vzťah ATM a p53 dráhy však nie je úplne objasnený. Biologický efekt abnormalít ATM sa navyše prejavuje len pri jeho úplnej inaktívácii, ku ktorej dochádza kombináciou delécie s mutáciou zostávajúcej alely alebo kombináciou delécie s inými zmenami ovplyvňujúcimi proapoptotickú funkciu buniek CLL. V praxi je však dostupné len vyšetrenie prípadnej *del(11q)*. Pritom bolo dokázané, že izolovaná heterozygotná (monoalelická) *del(11q)* nezvyšuje rezistenciu buniek CLL na fludarabín alebo jeho kombináciu s rituximabom [38]. Účin-

nosť mnohých chemoterapeutík v skutočnosti nezávisí od intaktnosti *ATM*. Nepriaznivý prognostický efekt *del11q* tak nemusí byť spôsobený neefektívnou iniciálnou odpoveďou na liečbu, ale môže byť dôsledkom vyššej kapacity týchto buniek znovuosídľovať jednotlivé kompartmenty zostávajúcimi bunkami nádorového klonu [38].

Incidenca chromozómových abnormalít, ktoré predikujú zlú terapeutickú odpoveď, je u neliečených pacientov relatívne nízka. *Del17p* sa vyskytuje asi v 5–7% a *del11q* asi v 10–20% prípadov [24–25]. Ich incidencia sa však zvyšuje s aplikovanou liečbou. Uvádza sa, že výskyt *del17p* môže u liečených pacientov dosiahnuť 25–30% a u pacientov refraktérnych na liečbu 40–50% [27,29,39]. Vplyvom liečby sa nezvyšuje len incidencia *del17p*, ale aj mutácií *TP53* génu [35]. Recentná štúdia českých autorov dokonca potvrdila, že u liečených pacientov s prognosticky menej priaznivým profilom (vyšší podiel pacientov s *UM-IgV_H* a pacientov vo vyššom klinickom štádiu) dochádza častejšie k zisku monoalelickej mutácie *TP53* než delécie *17p* [35].

Prípady, v ktorých abnormálny subklon prerastie reziduálne bunky pôvodného klonu, majú oveľa horšiu prognózu. Ak sa v priebehu ochorenia objaví nová cytogenetická abnormalita alebo abnormality, ide o tzv. klonálnu evolúciu. K takejto zmene karyotypu dochádza cca v 15–20% prípadov CLL [40]. Prognostický efekt závisí aj od typu sekundárne získanej abnormality, pochopiteľne najnepriaznivejší je pri získaní *del17p* alebo *del11q*. Klonálna evolúcia a selekcia sú asociované s horšou odpoveďou na terapiu, kratším intervalom bez progresie a kratším celkovým preživaním [40–41]. Význam klonálnej evolúcie a selekcie narastá vo vzťahu k liečbe relabovaných prípadov, preto sa odporúča opakovať FISH vyšetrenie chromozómových abnormalít pred zahájením každej ďalšej línie liečby.

Prognostický význam trizómie 12 je sporný. Viaceré štúdie potvrdili jej asociáciu s atypickou cytomorfológiou, netypickým imunofenotypom [42] a niektorými ďalšími klasickými faktormi, čo by svedčilo pre jej nepriaznivý prognostický význam. Neskoršie štúdie však nepotvrdili horšiu prognózu a ani kratšie preživa-

nie pacientov s trizómiou 12, s výnimkou kratšieho intervalu bez liečby [24]. Existuje reálny predpoklad, že údaje starších štúdií mohli byť skreslené súčasnou prítomnosťou iných abnormalít, ktoré vtedy unikali detekcii. Na druhej strane trizómii 12 nemožno paušálne považovať ani za prognosticky neutrálnu. Význam chromozómu 12 vzrástol v súvislosti s lokalizáciou génu *CLL1* (CLL up-regulated gene 1) na lokuse *12q22*. Ukázalo sa, že *CLL1* gén by mohol byť zapojený do patogenezy CLL a jeho expresia by mohla mať aj prognostický význam [43]. Nebola však dokázaná žiadna súvislosť medzi expresiou *CLL1* a trizómiou 12.

Najčastejšia chromozómová abnormalita *del13q* býva prítomná v 40–55% prípadov. Na rozdiel od predchádzajúcich abnormalít sa *del13q* pri izolovanom výskyte spája s lepšou prognózou a dlhším preživaním než u pacientov s normálnym karyotypom [24]. V prípade kombinácie s niektorou z predchádzajúcich abnormalít, čo býva asi v 30% prípadov, sa jej pozitívny prognostický význam stráca.

Ktoré prognostické faktory má význam vyšetrovať a kedy ich vyšetrovať?

Po stanovení diagnózy CLL nasleduje určenie klinického štádia. V rámci realizovaných laboratórnych a stagingových vyšetrení je možné získať údaje o viacerých klasických prognostických faktoroch (morfológia v náteroch, periférna lymfocytóza, cytopénie, rozsah LAP, LDT, β 2-MG, sTK a pod.). Vyšetrovanie týchto parametrov je súčasťou monitoringu aktivity ochorenia. Pokiaľ ide o bioptické vyšetrenie KD, z vlastných skúseností vieme, že jednotlivé pracoviská prístupujú k tomuto vyšetreniu rozdielne. Niektoré pracoviská vykonávajú stagingovú biopsiu KD už v čase diagnózy, potom zvyčajne pred zahájením liečby a po liečbe na zhodnotenie jej efektu. Iné pracoviská prístupujú k biopsii KD rezervovane a realizujú ju len pri objasňovaní vzniknutých komplikácií alebo progresie, spravidla až v postterapeutickom štádiu. Biopsia LU je u pacientov s CLL indikovaná v zásade len pri podozrení na vysokomalignu transformáciu.

V súvislosti s vyšetrovaním nových prognostických faktorov treba pripomenúť,

že ani kľúčové nové prognostické faktory spomenuté v tomto prehľade nie sú prognosticky ekvivalentné. Prognostický význam *del17p*, mutácií *TP53* a *del11q* je vzhľadom k výrazne nepriaznivému prežívaniu pacientov vyšší ako stavu *IgV_H*, *ZAP-70* a *CD38* [17,44]. U každého pacienta s CLL by preto mali byť v prvom rade vyšetrené chromozómové abnormality. Ich vyšetrenie sa odporúča realizovať v čase diagnózy a u liečených pacientov potom pred začiatkom každej ďalšej línie liečby [40]. To isté by sa v budúcnosti malo stať pravidlom aj vo vzťahu k mutáciám génu *TP53*. Pragmaticky však treba dodať, že z abnormalít *TP53* je zatiaľ rutinne dostupné len FISH vyšetrenie *del17p*.

Pre odporúčanie vyšetrovania ďalších nových prognostických faktorov možno vychádzať z nedávnej štúdie amerických autorov z CLL Research Consortium (dnes súčasť CLL Global Research Foundation). Pri porovnaní schopnosti *IgV_H*, *ZAP-70* a *CD38* predikovať čas do zahájenia liečby, najvyššiu mieru rizika vykazovali *ZAP-70+* pacienti (medián ≤ 3 roky). Údaj o stave *IgV_H* a *CD38* u týchto pacientov už signifikantne nezlepšoval schopnosť predikcie času do zahájenia liečby. U *ZAP-70-* pacientov sa ukázala ako relevantná ešte stratifikácia podľa mutačného stavu *IgV_H*, nakoľko *ZAP-70-/UM-IgV_H* pacienti vykazovali intermediárne riziko (medián ≤ 6 rokov) a *ZAP-70-/M-IgV_H* pacienti vykazovali len nízke riziko (medián 10 rokov) do zahájenia liečby. Údaj o expresii *CD38* neovplyňoval mieru rizika do zahájenia liečby ani u *ZAP-70-* pacientov [45]. Na základe uvedeného by bolo možné odporučiť, aby v rámci panela rizikových faktorov bola okrem chromozómových abnormalít vyšetrená aj expresia *ZAP-70*, a pokiaľ to bude možné, tak aj stav *IgV_H* génov.

Využitelnosť prognostických faktorov v praxi

Nakoniec treba zodpovedať otázku reálnej využiteľnosti prognostických faktorov v klinickej praxi. Určenie rizikového profilu pacienta s CLL môže determinovať klinický prístup k pacientovi v zmysle počtu kontrol, realizovaných vyšetrení a pod. Aký je však vzťah prognostických faktorov k liečbe? Odporúčania pre dia-

Tab. 1. Aktuálne NCI-WG (2008) odporúčania pre zahájenie liečby CLL [46].

	Všeobecná prax	Klinické štúdie
štádium Rai 0 alebo Binet A	všeobecne nie*	RQ
štádium Rai I alebo II alebo Binet B	liečba možná*	liečba možná*
štádium Rai III alebo IV alebo Binet C	áno	áno
aktívne/progresívne ochorenie	áno	áno
ochorenie bez známkov aktivity/progresie	všeobecne nie	RQ

RQ – liečba nie je všeobecne doporučená, je to otázka pre klinický výskum, * liečba je indikovaná ak ochorenie spĺňa kritériá aktivity.

gnostiku a liečbu CLL publikované v júni 2008, neskôr doplnené a korigované v decembri 2008 (tab. 1) potvrdili, že rozhodnutie o liečbe CLL je aj naďalej založené výlučne na klinickom štádiu a aktivite ochorenia [46]. Odporúča sa, aby klinická progresia bola zdokumentovaná pri dvoch následných kontrolách. Nové prognostické faktory pritom vôbec nie sú zohľadňované pri indikovaní liečby. Stále absentujú dáta porovnávajúce výsledky „watch and wait“ stratégie s efektom včasnej liečby. Zatiaľ nebolo jednoznačne dokázané, že benefit včasnej liečby prevyšuje jej riziká reprezentované nežiadúcimi účinkami liečby, infekčnými komplikáciami a výskytom sekundárnych malignít. Na zohľadnenie nových prognostických faktorov v liečbe CLL ako indikátorov pre zahájenie liečby teda chýbajú relevantné údaje validizované prospektívnymi klinickými štúdiami. Navyše je známe, že popri eliminácii senzitivných nádorových buniek môže dôjsť vplyvom liečby k selekcii rezistentného subklonu nádorových lymfocytov, ktorý môže časom nadobudnúť prevahu. Liečba vedie v prežívajúcich CLL lymfocytoch k zisku a akumulácii sekundárnych genetických abnormalít, čo môže byť spojené s nadobudnutím agresívnejších biologických vlastností. K prognosticky najvýznamnejším patrí selekcia nádorových buniek s del17p alebo mutáciami *TP53* génu. Opísané riziká včasnej liečby potom významne limitujú jej benefit. Platí, že liečebná intervencia by mala byť u pacientov s CLL indikovaná s veľkou obozretnosťou a len vtedy, keď je skutočne nevyhnutná. V súvislosti s liečbou sa však v poslednom období otvára možnosť využitia nových prognostických faktorov ako prediktorov odpovede na liečbu [3–4].

Prediktory odpovede na liečbu

Prognóza pacientov s aktívnym ochorením vyžadujúcim liečbu je apriórne horšia než neliečených. Väčšina pacientov vyžadujúcich liečbu pravdepodobne zomrie na komplikácie základného ochorenia. U liečených pacientov sú preto najdôležitejšími klinickými parametrami odpoveď na liečbu a schopnosť dosiahnuť kompletnú remisiu. Vzhľadom k tomu, že nové prognostické faktory umožňujú predikovať biologické správanie ochorenia, môžu sa niektoré z nich uplatniť aj ako prediktory liečebnej odpovede, ktoré môžu ovplyvniť výber konkrétnej liečebnej schémy [4,47]. Ešte donedávna bol výber liečebnej schémy založený len na fyzickej kondícii a komorbidite pacienta. Defekty p53 proteínu v dôsledku jeho straty (del17p) a/alebo mutácií *TP53* génu sa u pacientov s CLL spájajú s najhoršou prognózou prejavujúcou sa kratším celkovým prežívaním, horšou odpoveďou na liečbu a kratším trvaním liečebnej odpovede. Predikujú rezistenciu na alkylačné látky a fludarabín [31–32], horšia odpoveď na rituximab nebola spoľahlivo potvrdená. Pacienti s del17p alebo inými abnormalitami p53 však odpovedajú na liečbu alemtuzumabom, a to samostatne alebo v kombinácii [48]. Vzhľadom k vysokému riziku refraktérnosti na liečbu je u týchto pacientov potrebné v budúcnosti počítať aj s možnosťou alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek. Pacienti s del11q odpovedajú horšie na liečbu fludarabínom a alemtuzumabom, dosahujú kratší interval bez progresie (PFS) a skoršie relabujú po autológnej transplantácii kmeňových krvotvorných buniek. Profitujú však z chemoimunoterapie kombinujúcej rituximab s cyklofosfamidom a pentostatínom [49]. Prognostický význam

trizómie 12 je údajne anulovaný liečbou obsahujúcou fludarabín [50]. Klonálna evolúcia predikuje horšiu odpoveď na liečbu a kratší PFS.

Pacienti s del17p, mutáciami *TP53*, del11q, s nemutovanými *IgV_H* génmi a pozitívou ZAP-70, liečení chemoimunoterapiou kombinujúcou fludarabín s rituximabom, dosahujú približne rovnaký počet liečebných odpovedí aj kompletných remisii, ale dosahujú signifikantne kratší PFS a kratšie celkové prežívanie než pacienti bez týchto negatívnych prognostických faktorov [26,51–54]. Schopnosť ZAP-70 a *IgV_H* predikovať odpoveď na terapiu je teda otázna [4] a v prípade liečby kombinujúcej fludarabín s rituximabom sa nepotvrdila. V ZAP-70+, *UM-IgV_H* a aj CD38+ prípadoch je však možné očakávať kratší PFS pri kratšom trvaní liečebnej odpovede. Objavili sa úvahy, že u pacientov s týmito negatívnymi prognostickými faktormi, ktorí dosiahli po liečbe kompletnú alebo parciálnu remisiu, by bolo možné predĺžiť PFS konsolidačnou liečbou. To bolo zatiaľ potvrdené u ZAP-70+ pacientov prostredníctvom konsolidačnej liečby rituximabom [53]. Objasnenie vzťahu chromozómových abnormalít, ZAP-70, *IgV_H* a CD38 k odpovedi na ďalšie liečebné schémy musí byť ešte overené prospektívnymi štúdiami homogénne liečených pacientov. Pre úplnosť ešte možno dodať, že zvýšené sérové koncentrácie β2-MG predikovali horšiu odpoveď na imunochemoterapiu [55].

Žiadna z metód modernej konvenčnej liečby CLL nie je schopná pacientov vyliečiť. Nádorové bunky je možné eradikovať len pomocou transplantácie krvotvorných kmeňových buniek. Autológna transplantácia stráca v ére imunochemoterapie svoj význam, preto jedinou, ale rizikovou možnosťou, ako vyliečiť paci-

entov s CLL, je alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek. Bolo potvrdené, že alogénna transplantácia je efektívna aj u vysokorizikových foriem CLL. Alogénna transplantácia je indikovaná u mladších pacientov (< 55 rokov) nereagujúcich na purínové analógy (fludarabín-rezistentná CLL), u pacientov, ktorí po tejto liečbe progredujú v priebehu 12 mesiacov alebo relabujú v priebehu 24 mesiacov po autológnej transplantácii alebo po liečbe kombinovanou chemoterapiou na báze fludarabínu. Treba zdôrazniť, že v žiadnej z uvedených kategórií pacientov nebolo nutné stanovenie biologických rizikových faktorov. Kandidátmi na alogénnu transplantáciu po dosiahnutí prvej remisie sú aj pacienti s abnormalitami *TP53* génu vyžadujúci liečbu [56–57]. Vzhľadom k tomu, že asi v 50% prípadov sú príčinou refraktérnosti na fludarabín práve abnormality *TP53* génu, možno tieto vnímať ako jeden z faktorov predikujúcich potrebu alogénnej transplantácie. Opodstatnenosť a efekt transplantácie v prvej remisii u vysokorizikových pacientov definovaných inými novými nepriaznivými faktormi musí byť ešte overená v klinických štúdiách. Ukázalo sa, že alogénna transplantácia je jednou z mála liečebných modalít schopných prekonať negatívny biologický efekt nemutovaného stavu *IgV_H* génov, ZAP-70+, del11q a pravdepodobne aj del17p [58–59]. Riziko úmrtia po transplantácii sa však významne zvyšuje s výrazným predliečením pacientov (> 2 línie liečby) [58]. Okrem počtu línií predchádzajúcej liečby bolo vyššie riziko relapsu po transplantácii dokázané aj u chemorefraktérnych pacientov a pacientov s cytogenetickými abnormalitami del17p a del11q [60]. Pretrvávajúci impakt del17p a del11q však aj tu možno vysvetliť predliečenosťou, pretože u pacientov s horším rizikovým profilom možno očakávať vyšší počet aplikovaných línií liečby.

V súvislosti s novou liečbou (kombinovaná chemoterapia, imunochemoterapia, liečba monoklonálnymi protilátkami, auto- a alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek) sa objavili aj ďalšie nové prognostické faktory. Okrem spomenutej odpovede na terapiu je to najmä stav minimálnej reziduálnej cho-

roby (minimal residual disease – MRD). Je známe, že liečení pacienti, ktorí odpovedali na liečbu, prežívajú dlhšie. Rovnako vymiznutie MRD po liečbe (MRD negatívny status) koreluje s dlhším intervalom bez progresie a dlhším celkovým prežívaním [61–62]. Schopnosť dosiahnuť MRD a MRD negativita zároveň otvárajú priestor pre úvahy o konsolidačnej a udržiavacej liečbe CLL [53]. S tým súvisí narastajúci význam detekcie MRD u pacientov s CLL. Najčastejšími metódami detekcie je 4-farebná prietoková cytometria s citlivosťou 1 nádorovej bunky na 10^{4-5} leukocytov [63] a kvantitatívna RT-PCR, ktorá je schopná detegovať MRD s citlivosťou $1/10^8$ [64].

Zhrnutie a záver

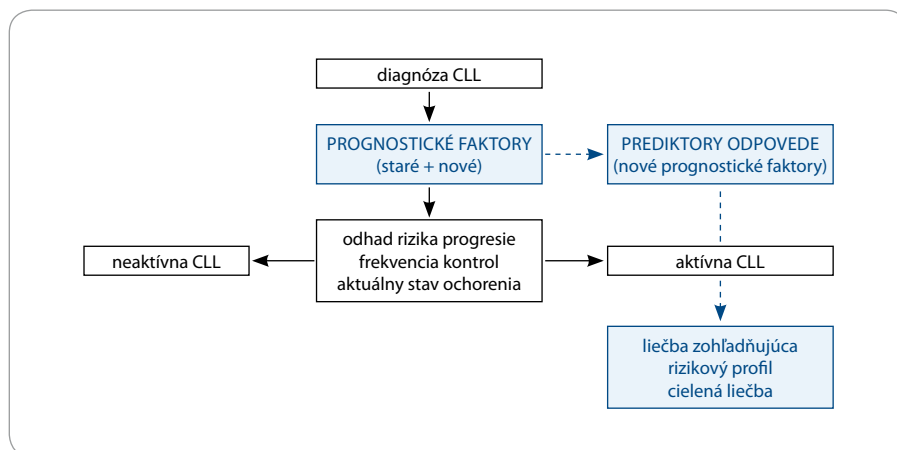
Stagingové systémy si aj naďalej zachovávajú postavenie kľúčového klinicko-prognostického parametra, ktorý má rozhodujúcu úlohu v indikovaní liečby. Recentné štúdie navyše potvrdzujú, že stagingové systémy si zachovávajú nezávislosť a prognostický význam aj v súčasnosti. V rámci nového pohľadu na úlohu prognostických faktorov došlo k určitej rehabilitácii aj ostatných klasických faktorov. Ak uvažíme ich povahu, je celkom logické, že tieto nemajú najmä vo včasnom štádiu schopnosť dostatočne spoľahlivo predikovať dlhodobú prognózu a ani spoľahlivo diskriminovať stabilné a progresívne formy CLL. Ich skutočný význam však spočíva v tom, že definujú rozsah ochorenia v určitom momente a determinujú klinickú progresiu. Keďže klasické faktory (periférna lymfocytóza, cytopénie, rozsah a typ infiltrácie KD, LDT, nárast počtu atypických elementov, periférna LAP, splenomegália a pod.) opisujú aktivitu ochorenia, podieľajú sa taktiež na rozhodovaní o zahájení liečby. Aktivitu ochorenia pritom tieto faktory vyjadrujú priamo, ale aj nepriamo. Nepriamo tým, že reflektujú prítomnosť, resp. vplyv niektorých nových nepriaznivých prognostických faktorov na priebeh ochorenia (del17p, del11q, ZAP-70+ alebo *UM-IgV_H* status). Napr. v prípadoch s prognosticky nepriaznivými chromozómovými abnormalitami sa častejšie stretávame s difúznou infiltráciou KD a zvýšeným podielom atypických elementov, čo svedčí pre zvýšenú rastovú aktivitu nádoru. V prípade

viacerých klasických faktorov by preto bolo vhodné nahradiť čiastočne neúčelné označenie prognostické faktory termínom **deskriptory stavu a aktivity ochorenia, resp. parametre vyjadrujúce stav a aktivitu ochorenia**.

Naopak nové prognostické faktory umožňujú to, čo uniká klasickým faktorom, čiže diskriminovať potenciálne indolentné a progresívne formy ochorenia už vo včasnom štádiu. Sú teda schopné identifikovať skupinu pacientov s CLL, ktorých možno označiť za „časovanú bombu“. Títo pacienti sa totiž vzhľadom k prítomnosti nepriaznivých prognostických faktorov určite nedožijú 10–20 rokov bez liečby, ako je tomu u pacientov s typicky indolentným priebehom ochorenia. Schopnosť týchto nových prognostických faktorov determinovať rizikový profil pacienta s CLL sa však pri rozhodovaní o zahájení liečby v praxi nevyužíva, pretože zatiaľ na to absentujú relevantné dáta validizované prospektívnymi randomizovanými klinickými štúdiami. Zatiaľ nie je jasné, či pacienti s nepriaznivým rizikovým profilom môžu profitovať zo včasnej liečby. Okrem toho je možné, že faktory predikujúce agresívnejšiu formu ochorenia, môžu predikovať aj suboptimálnu odpoveď na súčasné liečebné režimy. Koncept liečby zohľadňujúcej individuálnu mieru rizika sa tak zatiaľ nenaplnil a v kontexte nového pohľadu na prognostické faktory CLL sa už asi ani nenaplní. Doposiaľ nebol vytvorený ani už viacerými prácami avizovaný prognostický index CLL zohľadňujúci viaceré prognostické faktory.

Ukazuje sa, že extenzívnu skupinu nových prognostických faktorov je možné zredukovať na parametre, ktorých klinicko-biologický význam bol už jednoznačne overený, metodika ich detekcie bola štandardizovaná a ich vyšetrenie je dostupné pre relevantný počet pacientov. V rámci skupiny takto vyselektovaných faktorov je možné určiť hierarchiu ich významnosti v poradí: del17p a mutácie *TP53* > del11q > expresia ZAP-70 > stav *IgV_H* génov > expresia CD38.

Možný algoritmus využitia prognostických faktorov v kontexte dnešného poznania znázorňuje obr. 2. Poznanie rizikového profilu pacienta definovaného uvedenými novými prognostickými fak-



Obr. 2. Algoritmus možného klinického využitia prognostických faktorov CLL.

tormi môže byť užitočné napr. pre stanovenie frekvencie kontrol. Kontroly sú zamerané na monitoring stavu a aktivity ochorenia, čiže sú pri nich vyšetované aj niektoré parametre známe ako klasické prognostické faktory. U aktívneho, resp. progredujúceho ochorenia vyžadujúceho liečbu sa potom úloha nových prognostických faktorov môže zmeniť na úlohu **prediktorov odpovede na liečbu**. Tieto prediktory môžu ovplyvniť výber terapeutické stratégie. Tým sa v podstate napĺňa primárna idea o individualizácii klinického prístupu k pacientovi s CLL a otvárajú sa možnosti cielenej liečby zohľadňujúcej prítomnosť prognosticky nepriaznivých znakov.

V súvislosti s modernou a efektívnou liečbou CLL sa však ponúka otázka, ako sa v jej dôsledku mení prognostický a prediktívny význam (resp. sila) nových prognostických faktorov. Logicky sa dá očakávať, že nová liečba by mohla mať tlmiaci efekt na negatívny biologický vplyv niektorých nových prognostických faktorov. Doposiaľ sa však ukázalo, že ani imunochemoterapia na báze fludarabínu a rituximabu, považovaná za dnešný štandard v liečbe CLL, nie je schopná eliminovať negatívny vplyv nových prognostických faktorov. Ten sa totiž okrem celkového prežívania v prípade viacerých z nich prejavuje vo forme kratšieho PFS po liečbe. Pokiaľ ide o prežívanie pacientov, najväčší význam a jednoznačnú silu si aj napriek novým modalitám konvenčnej liečby zachovávajú zmeny funkcie *TP53* génu v dôsledku delécie a/alebo mutácie. Del17p je pritom v súčasnosti

jediným rutinne vyšetrovaným prognostickým faktorom schopným skutočne ovplyvniť výber terapeutické stratégie u liečených pacientov. Zatiaľ jedinou, ale rizikovou, liečbou schopnou vyliečiť pacientov s CLL a eliminovať negatívny vplyv nových prognostických faktorov je alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek. Jej efekt však závisí od ďalších parametrov, ako je napr. stav predliečenosti pacientov.

PodĎakovanie

Práca bola podporená Grantom Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 2005/12-MFN-04 a Grantom Vedeckej grantovej agentúry Ministerstva školstva Slovenskej republiky a Slovenskej akadémie vied (VEGA) č. 1/4285/07. Menované granty boli zamerané na monitoring, podporu a harmonizáciu vyšetovania relevantných prognostických faktorov CLL v Slovenskej republike. Práca je súčasťou aktivít Pracovnej skupiny CLL v rámci Lymfómovej skupiny Slovenska, o.z.

Literatúra

- Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Mechanisms of disease: Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 352(8): 804–815.
- Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G et al. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 2001; 194(11): 1639–1647.
- Moreno C, Montserrat E. New markers in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Reviews* 2008; 22(4): 211–219.
- Montserrat E. Find your way around prognostic factors in CLL. Abstract book: Looking to the future: How evidence changes clinical practice – Expert Investigator Forum. Budapest 2008; 22–23.
- Mayer J, Schwarz J, Doubek M et al. Co nám v každodenní praxi skutočne říkájí tzv. moderní prognostické faktory u chronické lymfatické leukémie? Transfúze a Hematologie Dnes 2007; 3: 106–116.

- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219–234.
- Binet JL, Lepoprier M, Dighiero G et al. A clinical staging system of chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer* 1977; 40: 855–864.
- Montserrat E. Classical and new prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia: Where to now? *Haematol J* 2002; 3: 7–9.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukemias. *J Clin Pathol* 1989; 42: 567–584.
- Müller-Hermelink HK, Montserrat E, Catovsky D et al. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC, Lyon, 2008; 180–182.
- Damle RN, Wasil T, Fais F et al. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1840–1847.
- Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al. Unmutated IgV_H genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1848–1854.
- Thorselius M, Kröber A, Murray F et al. Strikingly homologous immunoglobulin gene rearrangements and poor outcome in VH3–21–using chronic lymphocytic leukemia patients independent of geographic origin and mutational status. *Blood* 2006; 107(7): 2889–2894.
- Mraz M, Pospisilova S, Malinova K et al. MicroRNAs in chronic lymphocytic leukemia pathogenesis and disease subtypes. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(3): 506–509.
- Mainou-Fowler T, Dignum HM, Proctor SJ et al. The prognostic value of CD38 expression and its quantification in B cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Leuk Lymphoma* 2004; 45(3): 455–462.
- Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002; 99(3): 1023–1029.
- Kröber A, Seiler T, Benner A et al. VH mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 1410–1416.
- Ghia P, Guida G, Stella S et al. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression. *Blood* 2003; 101: 1262–1269.
- Crespo M, Bosch F, Villamor N et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348(18): 1764–1775.
- Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004; 363: 105–111.
- Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome and distinct gene expression profile. *Blood* 2003; 101(12): 4944–4951.
- Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(9): 893–901.
- Villamor N, Crespo M, Bosch F et al. ZAP-70 expression remains stable during the course of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2005; 49 (Suppl 1): S43.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343(26): 1910–1916.
- Castoldi G, Cuneo A. Cytogenetic and molecular cytogenetic features in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2003; 88 (Suppl 17): 9–13.
- Catovsky D, Richards S, Matutes E et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chro-

nic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9583): 230–239.

27. Thornton PD, Gruszka-Westwood AM, Hamoudi RA et al. Characterisation of TP53 abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol J* 2004; 5: 47–54.

28. Zenz T, Kröber A, Scherer K et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood* 2008; 112(8): 3322–3329.

29. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res* 2009; 15(3): 995–1004.

30. Dicker F, Herholz H, Schnittger S et al. The detection of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia independently predicts rapid disease progression and is highly correlated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia* 2009; 23(1): 117–124.

31. Döhner H, Fischer K, Bentz M. p53 gene deletions predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogues in chronic B-cell leukemias. *Blood* 1995; 85: 1580–1589.

32. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 799–804.

33. Byrd JC, Smith L, Hackbarth ML et al. Interphase cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia may predict response to Rituximab. *Cancer Res* 2003; 63: 36–38.

34. Zenz T, Häbe S, Denzel T et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53–p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood* 2009; 114(13): 2589–2597.

35. Malcikova J, Smardova J, Rocnova L et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival and response to DNA damage. *Blood* 2009.

36. Döhner H, Stilgenbauer S, Jemes MR et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood* 1997; 89: 2516–2522.

37. Austen B, Powell JE, Alvi A et al. Mutations in the ATM gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of IGVH mutation status in patients with B-CLL. *Blood* 2005; 106(9): 3175–3182.

38. Cejkova S, Rocnova L, Potesil D et al. Presence of heterozygous ATM deletion may not be critical in the primary response of chronic lymphocytic leukemia cells to fludarabine. *Europ J Haematol* 2008; 82: 133–142.

39. Stilgenbauer S, Lichter P, Döhner H. Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Reviews in Clin Experiment Hematol* 2000; 4: 48–72.

40. Brejcha M, Mayer J, Klodová D et al. Klonální evoluce u chronické lymfocytární leukemie. *Transfúze a Hematologie Dnes* 2009; 2: 103–106.

41. Stilgenbauer S, Sander S, Billinger L et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy and short survival. *Haematologica* 2007; 92(9): 1242–1245.

42. Matutes E, Oscier DG, Garcia-Marco J et al. Trisomy 12 defines group of CLL with atypical morphology. Correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patients. *Br J Haematol* 1996; 92: 382–388.

43. Buhl AM, Jurlander J, Geisler CH et al. CLLU1 expression levels predict time to initiation of therapy and overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *Europ J Haematol* 2006; 76(6): 455–464.

44. Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P et al. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and VH gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia* 2002; 16: 993–1007.

45. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ et al. Relative value of ZAP-70, CD38 and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112(5): 1923–1930.

46. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute – Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12): 5446–5456.

47. Montserrat E. New prognostic markers in CLL. *Hematology – ASH Education Program Book* 2006; 279–284.

48. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004; 103: 3278–3281.

49. Kay NE, Geyer SM, Call TG et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109(2): 405–411.

50. Hauswirth AW, Jäger U. Impact of genetic and molecular prognostic markers on the clinical management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2008; 93(1): 14–19.

51. Del Poeta G, Del Principe MI, Consalvo MAI et al. The addition of rituximab to fludarabine improves clinical outcome in untreated patients with ZAP-70–negative chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2005; 104(12): 2743–2752.

52. Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL et al. Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in

chronic lymphocytic leukemia: justification for risk-adapted therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(3): 437–443.

53. Del Poeta G, Del Principe MI, Buccisano F et al. Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008; 112(1): 119–128.

54. Lin KI, Tam CS, Keating MJ et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. *Blood* 2009; 113(14): 3168–3171.

55. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1–8.

56. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12–17.

57. Papajik T, Raida L, Faber E et al. Chronická B-lymfocytární leukemie. Část V. Transplantace krvetvorných buněk. *Transfúze a Hematologie Dnes* 2007; 3: 100–105.

58. Caballero D, Garcia-Marco JA, Martino R et al. Allogeneic transplant with reduced intensity conditioning regimens may overcome the poor prognosis of B-cell chronic lymphocytic leukemia with unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene and chromosomal abnormalities. *Clin Cancer Res* 2005; 11(21): 7757–7763.

59. Khouri IF, Saliba RM, Keating MJ. ZAP-70 status may not predict outcome after non-myeloablative allogeneic transplantation (NMT) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who failed conventional chemotherapy. *Blood* 2006; 106 (Suppl 1): 577a.

60. Brown JR, Kim HT, Li S et al. Predictors of improved progression-free survival after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(10): 1056–1064.

61. Bosch F, Ferrer A, Villamor N et al. Fludarabine, Cyclophosphamide and Mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: High response rate and disease eradication. *Clin Cancer Res* 2008; 14(1): 155–161.

62. Tam CS, O'Brien S, Wierda W et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975–980.

63. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2007; 21(5): 956–964.

64. Bezdičková L, Špaček M, Peková S et al. Minimální reziduální nemoc u chronické lymfocytární leukemie: metody stanovení a klinický význam. *Transfúze a Hematologie Dnes* 2008; 3: 124–130.

Vakcinace proti chřipce u dospělých pacientů se solidními nádory

Influenza Vaccination for Adult Patients with Solid Malignancies

Büchler T., Abrahámová J.

Onkologické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice a 1. LF UK, Praha

Souhrn

Sezónní chřipka způsobuje každoročně značnou morbiditu běžné populace a významnou mortalitu hlavně u rizikových osob. Mezi onkology i v rámci jednoho pracoviště existují velké rozdíly v doporučení vakcinace proti chřipce pacientům se solidními nádory v různých fázích terapie. Následkem toho není velké části pacientů vakcinace proti sezónní chřipce nabídnuta. V posledním roce se situace dále zkomplikovala vinou pandemie chřipky A/H1N1 („mexická“ či „prasečí“ chřipka). Cílem tohoto sdělení je poskytnout přehled o epidemiologickém významu chřipky u dospělých onkologických pacientů se solidními nádory, současných možnostech vakcinace, jejich preventivnímu účinku a toxicitě.

Klíčová slova

nádory – vakcinace – chřipka lidská – chřipka – vakcíny

Summary

Seasonal influenza causes annual epidemics with significant morbidity in the general population and important mortality in high-risk groups. Opinions on the suitability of patients with solid tumours in different phases of antineoplastic therapy to receive influenza vaccination vary considerably among oncologists, sometimes even within one center. Consequently, a large number of cancer patients fail to receive influenza vaccination. Recently, the situation has become even more complicated due to the emergence of the new pandemic A/H1N1 („swine“ or „Mexican“) influenza. We review current knowledge on the epidemiology of influenza, vaccination recommendations, and the efficacy and toxicity of available influenza vaccines in the population of adult patients with solid malignancies.

Key words

cancer – vaccination – human influenza – influenza – vaccines

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

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

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

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



MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologické oddělení

Fakultní Thomayerova nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 11. 2009

Přijato/Accepted: 16. 11. 2009

Mortalita a morbidita sezónní chřipky u pacientů s nádory

Sezónní chřipkou je podle epidemiologických analýz ročně nakažena asi jedna třetina obyvatel, z nichž 26 % onemocní. U 1 % z nich je nutná hospitalizace. Z osob hospitalizovaných kvůli chřipce nebo jejím komplikacím zemře asi 8 %, což odpovídá v průměru asi 2 % podílu na celkové mortalitě v České republice (8–44 úmrtí na 100 tis. obyvatel v závislosti na závažnosti epidemie v konkrétním roce) [1]. Komplikace chřipky nejvíce ohrožují pacienty s chronickými kardiálními a respiračními nemocemi a osoby starší 65 let, nicméně více než polovinu pacientů hospitalizovaných pro komplikace chřipky je méně než 65 let [2]. Vakcinace proti chřipce je významným protiepidemickým opatřením a zabrání přibližně jednomu úmrtí na 302 vakcinovaných při 64–74% pokrytí populace [3]. Pacienti s nádory patří do skupiny se zvýšeným rizikem komplikovaného průběhu chřipky. Nejohroženější jsou nemocní s hematologickými malignitami a karcinomem plic [2]. Pacienti s malignitou hospitalizovaní pro chřipku nebo její přímé komplikace mají přibližně 10krát vyšší mortalitu než pacienti hospitalizovaní pro chřipku bez konkomitantního nádorového onemocnění. Relativní riziko úmrtí ve srovnání s běžnou populací je nejvyšší u onkologických pacientů mladších 65 let [2].

Možnosti vakcinace proti chřipce

V současnosti je v ČR registrováno několik vakcín proti chřipce, a to buď přímo Státním ústavem pro kontrolu léčiv, nebo celoevropskou cestou registrace léčivých přípravků organizací EMEA.

Všechny vakcíny proti sezónní chřipce (Begrivac, Fluarix, Idflu, Inflflexal V, Influvac, Intanza, Vaxigrip, Fluad, Optaflu) obsahují tři virové kmeny (A/H1N1, A/H3N2 a typ B). Obsah konkrétních antigenů se mezi jednotlivými preparáty liší, jedná se však o antigenně ekvivalentní vakcíny. Všechny obsahují buď štěpený inaktivovaný virion, nebo jeho subjednotky (případně obojí) a většinou také adjuvans. V USA se používá i tzv. LAIV (živá atenuovaná) vakcína proti sezónní chřipce (FluMist), která se aplikuje intranazálně, u nás zatím však registrována není [4].

Druhou skupinou vakcín jsou **vakcíny proti pandemické A/H1N1 („mexické“ či „prasečí“ chřipce)** – Pandemrix, Celvapan, Focetria a zatím plně neschválená vakcína Daronrix. Obsahují štěpený inaktivovaný virion a, kromě Celvapanu, i adjuvans. Tyto preparáty byly registrovány jako tzv. *mock-up* vakcíny, tj. obsahují typ viru, jenž v populaci běžně necirkuluje a může potenciálně vyvolat pandemii, na rozdíl od výše uvedených vakcín proti sezónní chřipce, které jsou připravované na základě izolátů z celého světa, analyzovaných v centrech WHO. Vakcíny proti pandemické A/H1N1 chřipce byly původně vyvinuty a registrovány k použití proti kmenu H5N1 („ptačí“ chřipka), ale z důvodu akutního ohrožení populace bylo povoleno tento kmen v přípravcích zaměnit kmenem H1N1. Klinické studie s H5N1 vakcínami zahrnovaly velký počet osob, ale počet lidí vakcinovaných přípravky proti pandemické variantě viru H1N1 v klinických studiích je relativně malý. To vede k dosti širokému zpochybňování bezpečnosti těchto vakcín ve sdělovacích prostředcích. Zkušenosti se získávají postupně v rozsáhlém vakcinačním programu, který probíhá v řadě zemí.

V Evropě jsou dále registrovány i odpovídající **vakcíny proti pandemické chřipce typu H5N1 („ptačí“ chřipce)**, z nichž byly vyvinuty očkovací látky uvedené v předchozím odstavci. I ty obsahují štěpený inaktivovaný virion [5–6].

Legislativní rámec preventivní vakcinace proti chřipce je u nás vymezen vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 537/2006 z 29. listopadu 2006, o očkování proti infekčním nemocem (§6). V souladu s touto vyhláškou MZ ČR na svých webových stránkách [7] doporučuje očkování proti chřipce u následujících skupin osob: starší osoby (obvykle ve věku 65 let a více) a osoby s chronickým stavem (specificky jsou zde vyjmenována: chronická onemocnění dýchacího systému, chronická onemocnění srdce a cév, chronická onemocnění ledvin a jater, chronická metabolická onemocnění, osoby s nedostatečností imunitního systému vrozenou nebo získanou, osoby s poruchou funkce průdušek a plic včetně poruch respiračních funkcí po poranění mozku, míchy, v důsledku křečových stavů nebo dalších neurologických či svalových poruch). Pa-

cienti s onkologickým onemocněním zde výslovně uvedeni nejsou, i když lze předpokládat, že většinu z nich lze zařadit do kategorie starší osoby, získaná imunoprese nebo chronické onemocnění dýchacího systému.

Účinnost a bezpečnost chřipkových vakcín u pacientů se solidními nádory

Ve starších studiích, které měřily sérologickou odpověď u pacientů s nádorem, bylo požadovaného čtyřnásobného zvýšení titru protilátek dosaženo zpravidla u menšího procenta onkologických pacientů ve srovnání se zdravými jedinci. Do těchto studií bylo však zařazováno málo pacientů a někteří z nich byli léčeni pro hematologické malignity, kde je pravděpodobnost sérologické odpovědi nižší než u nemocných se solidními nádory. Nežádoucí účinky ani zhoršení klinického stavu pacientů nebyly v souvislosti s vakcinací pozorovány [8–9].

Ve studiích publikovaných za posledních 10 let nebyly pozorovány významné rozdíly mezi odpovědí na vakcinaci u pacientů se solidními nádory včetně nemocných léčených chemoterapií a běžnou populací.

Ve studii norských autorů s 35 pacienty s nádory a 38 zdravými kontrolami dosáhlo sérologickou protektivní hladinu protilátek 81 % pacientů se solidním nádorem, 38 % pacientů s lymfomem a 87 % zdravých jedinců. Věk, délka předchozí chemoterapie ani paliativní vs kurativní záměr chemoterapie neovlivnil imunitní odpověď na vakcínu [10]. Podobného výsledku bylo dosaženo v malé polské studii u pacientek s karcinomem prsu [11] a v další studii u pacientů s karcinomem plic, z nichž mělo dobrou odpověď na vakcinaci 78 %, což bylo srovnatelné se zdravou populací [12].

Earle et al publikovali analýzu údajů z databáze zdravotního pojištění Medicare o 1 225 pacientech s metastatickým kolorektálním karcinomem, kteří přežili alespoň čtyři měsíce po diagnóze nádoru. Z nich 39,7 % bylo očkováno proti chřipce. Zjistilo se, že vakcinovaní pacienti měli méně přerušení chemoterapie a vyšší pravděpodobnost přežití do dalšího podzimu, tj. do další chřipkové epidemie (hazard ratio 0,88; 95% interval

Tab. 1. Varovné známky těžké/progredující chřipky u dospělých pacientů podle Pandemického webového portálu MZ ČR [1]. Dospělého pacienta odešlete do nejbližší nemocnice, pokud má kterýkoli z těchto příznaků:

Značka příznaku

A	těžká dechová tíseň těžká dušnost, např. neschopnost dokončit větu na jeden nádech, používání pomocných dýchacích svalů, zatahování nadklíčkových jamek, stahování průdušnice nebo pocit dušení
B	zvýšená dechová frekvence, měřená po dobu alespoň 30 s více než 30 dechů za minutu
C	saturace krve kyslíkem $\leq 92\%$, měřená pulzním oxymetrem při dýchání vzduchu nebo kyslíku nepřítomnost cyanózy není dobrým znakem pro rozpoznání závažného onemocnění
D	vyčerpání dýchacích svalů abnormální rytmus dýchání, např. střídání rychlé a pomalé dechové frekvence nebo dlouhé přestávky mezi dechy, ortopnoe
E	příznaky těžké klinické dehydratace nebo klinického šoku systolický krevní tlak < 90 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak < 60 mmHg; čas kapilárního návratu měřený tlakem na sternum > 2 s, snížený kožní turgor
F	porucha vědomí nově vzniklá zmatenost, nápadný neklid nebo záchvaty křečí
G	jiné klinické důvody ke znepokojení praktického lékaře nebo klinického týmu, např. rychlý postup nebo neobvykle dlouhý průběh onemocnění

spolehlivosti 0,77 až 0,99). V závěru této publikace autoři vyzývají onkology, aby pro pacienty s pokročilými nádory vakcinaci proti chřipce doporučovali [13]. V další studii s použitím registrů byla zjištěna farmakoekonomická výhodnost vakcinace proti chřipce u onkologických pacientů s očekávaným přežitím minimálně tři měsíce [14].

Podle současných doporučení v USA se vakcinace proti chřipce, a to sezónní i pandemické, a také proti pneumokokovému infekcím doporučuje všem pacientům s oslabeným imunitním systémem, včetně pacientů s diagnózou nádoru (mimo nemelanomové kožní nádory) a pacientů léčených chemoterapií či kortikosteroidy [15]. Nejlepší pořadí aplikace těchto vakcín není známo. Optimálně měla být vakcína proti chřipce podána min. dva týdny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, aby se maximalizovala pravděpodobnost vytvoření aktivní protektivní imunity [16]. V případě potřeby, zejména během chřipkové epidemie, lze vakcínu bezpečně a s relativně dobrou účinností podat i mezi cykly chemoterapie [17–18].

V žádné z publikovaných studií nebyla zjištěna toxicita protichřipkových vakcín, jež by byla specifická pro onkologické pacienty [18]. Prospektivní studie vakcinace proti chřipce u onkologických pacientů však zatím nebyly provedeny, a proto její

vliv na specifickou a celkovou mortalitu nebyl exaktně prokázán [18]. Neobvyklým následkem vakcinace proti chřipce může být falešná pozitivita nálezu při vyšetření pozitronovou tomografií [19–20]. Ze studií pediatrické onkologické populace i z klinických zkušeností vyplývá, že chřipka může mít těžký až fatální průběh i u vakcinovaných jedinců [21], což ovšem může nastat i v běžné populaci, protože protektivní účinek vakcinace proti chřipce je i zde jen 80–90 %.

I když nejsou k dispozici konkrétní údaje ze studií, panuje obecná shoda, že vakcinace živou atenuovanou intranazální vakcínou proti chřipce je u pacientů s nádory kontraindikována (v Evropě tento druh vakcíny zatím není registrován).

Pandemická chřipka A/H1N1

O vakcinaci proti pandemické chřipce A/H1N1 („mexická“, „prasečí“) u onkologických pacientů nejsou data a větší zkušenosti s tímto očkováním chybí i u běžné populace. Potenciál pro toxicitu je zde tedy teoreticky vyšší, než je tomu u běžných vakcín pro sezónní chřipku. Analogicky podle zkušeností se sezónní chřipkou se doporučuje vakcinace alespoň dva týdny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, je-li to možné. V případě neutropenie a podezření na pandemickou H1N1 chřipku (například na základě epidemiologické anamnézy)

francouzští autoři doporučují izolaci pacienta a zahájení terapie oseltamivirem (Tamiflu) 75 mg dvakrát denně po dobu pěti dnů, pokud od začátku symptomů neuplynulo více než dva dny nebo pokud jsou klinické projevy závažné. Dále by měla být zahájena empirická antibiotická terapie režimem pro febrilní neutropenii. Není-li pacient neutropenický a nemá-li vážné klinické projevy, lze léčbu oseltamivirem aplikovat doma za dodržení příslušných pokynů zamezujících dalšímu šíření infekce. Pacienti s vážnými klinickými projevy by měli být léčeni za hospitalizace. Doporučení MZ ČR pro hospitalizaci dospělých pacientů s příznaky těžké chřipky jsou uvedeny v tab. 1 [1]. Pacienti léčení chemoterapií, kteří nebyli vakcinováni a přišli do kontaktu s nakaženou osobou, by měli být profylakticky přeléčeni oseltamivirem 75 mg jednou denně po dobu 10 dní [22].

Závěr

Na základě publikovaných informací nelze žádnou z modalit onkologické léčby používaných u dospělých pacientů se solidními nádory považovat za kontraindikaci vakcinace neživou vakcínou (tj. obsahující inaktivovaný virion či jeho subjednotky) proti sezónní nebo pandemické chřipce. Kontraindikace jsou stejné jako u zdravé populace (např. akutní infekční či horečnaté onemocnění, aler-

gie na pomocné látky používané při výrobě vakcín). Pokud je to možné, vakcína by měla být optimálně aplikována minimálně dva týdny před zahájením chemoterapie nebo radioterapie, aby byl dostatečný čas k vytvoření aktivní imunity. Specifické komplikace po vakcinaci onkologických pacientů proti chřipce nebyly v žádné publikované studii zjištěny, a to ani pokud se vakcína podávala mezi cykly chemoterapie. Onkologičtí pacienti se solidními nádory, včetně nemocných aktuálně léčených systémovou chemoterapií, mají ve srovnání se zdravou populací téměř stejnou pravděpodobnost vytvoření aktivní imunity a z dostupných studií vyplývá příznivý efekt této vakcínace na morbiditu a celkové léčebné náklady. Očkování inaktivovanými vakcínami proti sezónní chřipce je tedy bezpečné a může významně přispět ke snížení morbidit a mortality onkologických pacientů na chřipku a její komplikace. Vakcíny proti pandemické A/H1N1 chřipce zatím nebyly testovány v adekvátních klinických studiích a při jejich indikaci u pacientů s malignitami je nutné se řídit pokyny státních orgánů, které posuzují poměr benefit/risk této vakcínace na základě aktuálních epidemiologických údajů a předikce dalšího šíření nákazy.

Poděkování

Děkujeme prim. MUDr. Haně Roháčové, Ph.D., z Infekční kliniky FN Na Bulovce za odbornou revizi textu a připomínky.

Literatura

1. Pandemie.mzcr.cz. Pandemický webový portál Ministerstva zdravotnictví ČR, Česká republika; c2009 [aktualizováno 29. října 2009; citováno 1. listopadu 2009]. Dostupné z: <http://pandemie.mzcr.cz>.
2. Cooksley CD, Avritscher EB, Bekele BN et al. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer* 2005; 104(3): 618–628.
3. Voordouw AC, Sturkenboom MC, Dieleman JP et al. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004; 292(17): 2089–2095.
4. Vakciny.net. Vakcíny a očkování – Internetové informační centrum, Česká republika; c1999–2009 [aktualizováno 2. listopadu 2009; citováno 2. listopadu 2009]. Dostupné z: <http://www.vakciny.net>.
5. Sukl.cz. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Česká republika; c2007 [aktualizováno 30. října 2009; citováno 1. listopadu 2009]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>.
6. EMEA.europa.eu. European Medicines Agency, London, UK; c1995–2009 [updated 2009 October 29; cited 2009 November 1]. Available from: <http://www.emea.europa.eu/influenza/vaccines>.
7. Mzcr.cz. Ministerstvo zdravotnictví ČR, Česká republika; c2008 [aktualizováno 29. října 2009; citováno 1. listopadu 2009]. Dostupné z: <http://www.mzcr.cz> (přístup 1.11.2009).
8. Stiver HG, Weinerman BH. Impaired serum antibody response to inactivated influenza A and B vaccine in cancer patients. *Can Med Assoc J* 1978; 119(7): 733–738.
9. Ganz PA, Shanley JD, Cherry JD. Responses of patients with neoplastic diseases to influenza virus vaccine. *Cancer* 1978; 42(5): 2244–2247.
10. Nordøy T, Aaberge IS, Husebekk A et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological re-

- sponse to vaccinations against influenza virus and Streptococcus pneumoniae. *Med Oncol* 2002; 19(2): 71–78.
11. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J et al. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9(1): 65–68.
 12. Anderson H, Petrie K, Berrisford C et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 80(1–2): 219–220.
 13. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1161–1166.
 14. Avritscher EB, Cooksley CD, Geraci JM et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination in working-age cancer patients. *Cancer* 2007; 109(11): 2357–2364.
 15. Cdc.gov. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA; c2000–2009 [updated 2009 November 1; cited 2009 November 1]. Available from: <http://www.cdc.gov>.
 16. Sommer AL, Wachel BK, Smith JA. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12(3): 143–154.
 17. Ortals DW, Liebhafner H, Presant CA et al. Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med* 1977; 87: 552–557.
 18. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(8): 493–504.
 19. Kline RM. PET scan hypermetabolism induced by influenza vaccination in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(3): 389.
 20. Focosi D, Caracciolo F, Galimberti S et al. False positive PET scanning caused by inactivated influenza virus vaccination during complete remission from anaplastic T-cell lymphoma. *Ann Hematol* 2008; 87(4): 343–344.
 21. Kersun LS, Coffin SE, Leckerman KH et al. Community acquired influenza requiring hospitalization: Vaccine status is unrelated to morbidity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Sep 9. [Epub ahead of print].
 22. Barrière J, Otto J, Cua E et al. New influenza A (H1N1) pandemic and cancer patients: what do we do? *Bull Cancer* 2009 Oct 13. [Epub ahead of print].

XIII. setkání Klubu mladých onkologů

11.–13. června 2010

Hotel Medlov

**Téma: Diagnostika, léčba a prevence nádorů horní části trávicí trubice, jater, žlučových cest a slinivky břišní.
Nádory centrálního nervového systému**

Akce probíhá pod záštitou České onkologické společnosti ČLS JEP.

Registrace účastníků a přednášejících do 31. 5. 2010.

Nezbytné informace získáte na internetových stránkách

www.kmo.koc.cz | www.hotelmedlov.cz

Inhibitory aromatázy v prevencii rakoviny prsníka: možnosti aplikace u premenopauzálných žen

Aromatase Inhibitors in Risk Reduction of Breast Cancer: Potential Use in Premenopausal Women

Kubatka P., Péč M.

Ústav lékařské biologie, Jesseniova LF UK, Martin, Slovenská republika

Súhrn

Inhibitory aromatázy sú v hormonálnej terapii estrogén-receptor pozitívnej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien efektívne a dobre tolerované farmaká. Otázne sú vedľajšie účinky a bezpečnosť inhibítorov aromatázy pri dlhodobom užívaní. Výsledky z prebiehajúcich štúdií poukážu na úlohu inhibítorov aromatázy v prevencii rakoviny prsníka. Účinnosť a bezpečnosť samostatne aplikovaných inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych pacientiek s rakovinou prsníka je neznáma, v tejto oblasti bude potrebný ďalší výskum. Výsledky našich štúdií chemoprevencie mamárnej karcinogenézy u samíc potkanov poukázali na potenciálnu výhodnosť aplikácie inhibítorov aromatázy – anastrozolu a letrozolu u premenopauzálnych žien postihnutých rakovinou prsníka.

Kľúčové slová

inhibitory aromatázy – rakovina prsníka – premenopauza – prevencia

Summary

Aromatase inhibitors are effective and well tolerated drugs in the endocrine therapy of estrogen-receptor positive breast cancer in postmenopausal women. Questions remain about the long-term side effects and safety profile of aromatase inhibitors. The results of ongoing studies may indicate the role of aromatase inhibitors in the prevention of breast cancer. The effectiveness and safety of aromatase inhibitor monotherapy in premenopausal breast cancer patients is unknown, so this is an area of future exploration. Our results in the chemoprevention of mammary carcinogenesis in female rats pointed to the potential favourable effects of aromatase inhibitors – anastrozole and letrozole in premenopausal women affected by breast cancer.

Key words

aromatase inhibitors – breast cancer – premenopause – risk reduction

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

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

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

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



doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

Ústav lekárskej biológie

Jesseniova LF UK

Malá Hora 4

037 54 Martin

Slovenská republika

e-mail: kubatka@jfmmed.uniba.sk

Obdrženo/Submitted: 23. 9. 2008

Přijato/Accepted: 21. 10. 2008

Úvod

Najčastejšie používaným farmakom v rámci hormonálnej terapie u včasnej a pokročilej estrogén-receptor pozitívnej rakoviny prsníka u žien bol donedávna tamoxifén, a to bez ohľadu na menopauzálny stav pacientiek. Tamoxifén predstavoval „zlatý štandard“ v adjuvantnej hormonálnej liečbe u postmenopauzálnych žien. Od roku 1998 sa v Spojených štátoch tamoxifén používa tiež v chemoprevencii rakoviny prsníka s cieľom znížiť výskyt ochorenia u vysoko rizikových žien. Napriek dokázanej účinnosti je dlhodobá liečba tamoxifénom spojená s výskytom nežiaducich účinkov. Táto skutočnosť viedla klinických onkológov k hľadaniu nových terapeutických možností, ktoré by priniesli nižšiu toxicitu pri zachovaní účinku liečby.

Enzým aromatáza, ktorý katalyzuje posledný stupeň syntézy estrogénov, je primárne lokalizovaný v tukovom a svalovom tkanive, v koži, ale tiež v mliečnej žľaze. Inhibítory aromatázy veľmi efektívne potláčajú aktivitu aromatázy a u postmenopauzálnych žien znižujú plazmatické hladiny estrogénov na takmer nedetekovateľné úrovne. Z tohto dôvodu sú inhibítory aromatázy primárne aplikované v liečbe rakoviny prsníka u postmenopauzálnych populácií. Nová generácia inhibítorov aromatázy sa v súčasnosti úspešne využíva v liečbe rakoviny prsníka: ide o steroidný exemestán a nesteroidný letrozol a anastrozol. Na základe výsledkov z klinických štúdií boli exemestán [1], letrozol [2] a anastrozol [3] schválené pre liečbu metastatickej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien. Nedávne adjuvantné štúdie poukázali na efektivitu vyššie uvedených farmák v liečbe včasnej rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien [4–6].

Cieľom chemopreventívnych štúdií je nájsť takú substanciu, ktorá by bola účinná a umožnila by dlhodobé podávanie pri výskyte minimálnych nežiaducich účinkov na organizmus. Závery klinických štúdií poukazujú na redukciu rizika rakoviny kontralaterálneho prsníka inhibítormi aromatázy, ktoré bolo výraznejšie ako u tamoxifénu [4–5,7–8]. Tolerancia inhibítorov aromatázy v týchto štúdiách bola porovnateľná s tamoxifénom, avšak výskyt niektorých nežiadu-

cich účinkov spojených s aplikáciou tamoxifénu bol u inhibítorov aromatázy redukovaný. Využitie inhibítorov aromatázy v chemoprevencii rakoviny prsníka u vysoko rizikových žien bude závislé od výsledkov z práve prebiehajúcich štúdií. Je nutné objasniť účinky inhibítorov aromatázy na plazmatický lipidový profil a kardiovaskulárny systém, bude sa hodnotiť zvládnutie osteoporózy počas dlhodobej aplikácie týchto farmák.

V súvislosti s rakovinou prsníka zostáva otvorenou otázka aplikácie inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych pacientiek [9–11]. Výskum využitia inhibítorov aromatázy u žien s funkčnými ováriami je iba na svojom začiatku. Výsledky viacerých experimentálnych štúdií [12–16] podnietili vznik hypotézy o výhodnosti aplikácie inhibítorov aromatázy aj u týchto žien. Cieľom tejto prehľadnej práce je sumarizovať najnovšie vedecké poznatky o možnostiach využitia inhibítorov aromatázy v redukcii výskytu rakoviny prsníka nielen u rizikových postmenopauzálnych žien, ale tiež u premenopauzálnych pacientiek.

Aplikácia inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych a postmenopauzálnych žien

Inhibítory aromatázy predstavujú účinné liečivá u postmenopauzálnych žien s receptor-pozitívnou rakovinou prsníka. Rakovina prsníka však postihuje často mladé ženy, až 22 % všetkých prípadov rakoviny prsníka v Severnej Amerike sú diagnostikované u pacientiek mladších ako 50 rokov, ktoré sú v premenopauzálnom období. Stále otáznou zostáva aplikácia inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych pacientiek. Je pomerne dobre zdokumentované, že ovária premenopauzálnych žien sú relatívne odolné na účinky inhibítorov aromatázy [17]. Napriek tomuto faktoru vznikla hypotéza o výhodnosti aplikácie inhibítorov aromatázy aj u premenopauzálnych žien s rakovinou prsníka. Výsledky experimentálnych štúdií túto hypotézu aj potvrdzujú – bola dokázaná kľúčová úloha in situ syntézy aromatázy v tkanive mliečnej žľazy voči vychytávaniu estradiolu z plazmy [13–14,18]. Okrem toho je známe, že aromatáza v prsníku nepodlieha regulácii cez folikuly – stimulačný hormón a hla-

diny androstendiónu sú tu výrazne nižšie ako v ováriách [14]. Podobne aj klinické štúdie referujú o tom, že lokálna syntéza estradiolu v prsníku môže podporovať karcinogézu v tomto orgáne [19–20]. Táto (zatiaľ ešte nedokázaná) hypotéza je veľmi zaujímavá, na jej základe môže zvýšená koncentrácia estradiolu v tkanive mliečnej žľazy predstavovať významný rizikový faktor pre spustenie známnej karcinogenézy. Keďže inhibítory aromatázy výrazne nenarušujú systémovú syntézu estrogénu, premenopauzálna aplikácia týchto látok môže voči postmenopauzálnym priniesť viaceré výhody pre organizmus ženy – mohlo by ísť o prevenciu osteoporózy, atrofie urogenitálneho systému a kardiovaskulárnych príhod. V pláne klinických onkológov je uskutočniť štúdie s kombinovanou aplikáciou agonistov luteinizačného hormónu a inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych žien. Výsledky 2. fázy klinickej štúdie poukázali na dobrú toleranciu a efektivitu kombinovanej liečby goserelínom s anastrozólom u premenopauzálnych žien s rozvinutou rakovinou prsníka [21]. U mladých premenopauzálnych žien majú inhibítory aromatázy potenciál svojho využitia tiež v konzervatívnej liečbe endometriálnych hyperplázií [22] alebo v liečbe infertility, kde majú schopnosť indukovať ovariálnu folikulogézu [23–24].

Inhibítory aromatázy znižujú hladiny estradiolu v periférnych tkanivách aj u postmenopauzálnych žien. Keďže vajecníky u týchto žien sú nefunkčné, nie je pozorovaná reflexná negatívna spätná väzba syntézy estradiolu. Preto plazmatické koncentrácie estradiolu u postmenopauzálnych žien liečených inhibítormi aromatázy sú takmer nezistiteľné. Nežiaducim dôsledkom liečby inhibítormi aromatázy u postmenopauzálnych žien býva urýchlenie osteoporotických zmien, atrofie urogenitálneho systému alebo nárast vazomotorickej instability. U pacientiek s pokročilou rakovinou prsníka je však krátkodobá liečba inhibítormi aromatázy výhodná; jednoznačne prevláda benefit nad nežiaducimi účinkami liečby [25]. U postmenopauzálnych žien s vysokým rizikom endometriálneho karcinómu, tromboembolizmu a urogenitálnej dysfunkcie predsta-

vujú inhibítory aromatázy v adjuvantnej liečbe rakoviny prsníka logickú alternatívu k tamoxifénu.

Úloha aromatázy v mamárnej karcinogenéze

Účinky aromatázy v mliečnej žľaze významne zasahujú do procesov patogénnej hormonálnej závislosti nádorov prsníka. Biológiu a klinické dôsledky účinkov intratumorálnej aromatázy a estrogénov sumarizujú vo svojich prehľadoch Geisler [26] a Thijssen [27]. Koncentrácie estradiolu v tkanivách karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien sú asi 10-násobne vyššie ako v plazme. Väčšina z tohto množstva estradiolu je syntetizovaná in situ, menšie množstvo pripadá na systémové vychytávanie. Autokrinná produkcia estradiolu v mamárnych nádoroch, resp. mamárnom tukovom tkanive, pomocou aromatázy je však vysoko variabilná, pričom rozpätie medzi najnižšími a najvyššími hodnotami tvorí až 40-násobný rozdiel. Väčšina štúdií pozorovala najvyššiu aktivitu aromatázy v kvadrante prsníka s lokalizovaným nádorom. Kvantitatívnu dôležitosť intratumorálnej aromatázy in vivo hodnotili Miller et al [28]. Zistili, že väčšina nádorov získavala estrogén prostredníctvom tak lokálnej ako aj periférnej aromatázy, priemerne tento pomer predstavoval 50 : 50 %, pričom varíoval od 0 do 100 %. V ďalšej štúdii Geisler et al [29] zistili výrazné potlačenie intratumorálnych hladín estrogénov po aplikácii nových inhibítorov aromatázy. Je pravdepodobné, že expresia génu pre aromatázu je v nádorovom tkanive mliečnej žľazy pod kontrolou iných transkripčných promotorových oblastí, ako je tomu v normálnom tkanive.

O efektívnosti a toxicite inhibítorov aromatázy v liečbe a prevencii rakoviny prsníka u premenopauzálnych žien sa diskutuje medzi klinickými onkológmi [9–11]. Ak je lokálna aromatizácia pre mliečnu žľazu kľúčová, potom môžu inhibítory aromatázy blokovat túto in situ biosyntézu estradiolu a byť tak účinné v potláčaní mamárnej karcinogenézy. Niekoľko experimentálnych metód bolo použitých k stanoveniu biologickej dôležitosti in situ syntézy estradiolu v mliečnej žľaze. Použitím imunohistochemických techník sa dokázali vysoké fokálne hladiny aro-

matázy v mamárnych nádoroch, čo podporuje koncepciu autokrinnnej a parakrinnnej aktivity aromatázy v tkanive mliečnej žľazy [12–13,30]. Podobne aj štúdia Buluna et al [18] potvrdila biologickú dôležitosť aromatázy v nádorovom tkanive prsníka. V ďalšom experimente, podávanie androstendiónu – substrátu pre aromatázu, zvýšilo proliferáciu aromatáza-pozitívnych MCF-7 ľudských mamárnych bunkových línií, implantovaných ovariektomovaným myšiam. V prípade aromatáza-negatívnych MCF-7 buniek nebola pozorovaná ich zvýšená mitotická aktivita [14]. Tí istí autori v novom experimente hodnotili relatívny význam in situ produkcie estradiolu voči vychytávaniu plazmatického estradiolu u kastrovaných samíc potkanov [14]. Zdrojom plazmatického estradiolu u zvierat boli silastické implantáty. Výsledky tejto štúdie podali prvý priamy dôkaz o tom, že in situ syntéza estradiolu v mamárnych nádoroch (na rozdiel od periférnej aromatizácie a vychytávaniu z plazmy) môže zvýšiť tkanivové hladiny estradiolu, a tak stimulovať nádorový rast. Tieto závery viedli k hypotéze, že dôležitým determinantom tkanivových hladín estradiolu a aj následne estradiolom indukovanej karcinogenézy je ich lokálna produkcia v mamárnom tkanive. Tento koncept podporuje myšlienku využitia inhibítorov aromatázy v liečbe a prevencii rakoviny prsníka u žien s funkčnými ováriami. Usporiadanie našich pokusov s letrozolom a anastrozolom bolo založené na tomto koncepte.

Naše experimenty s letrozolom [15] a anastrozolom [16,31], kde sme zaznamenali významný antineoplastický účinok týchto farmák v modeli chemoprevencie premenopauzálnych rakoviny prsníka u samíc potkanov, potvrdzujú dôležitú úlohu in situ syntézy estradiolu v tkanive prsníka, pričom tkanivové vychytávanie estradiolu z plazmy nemá pravdepodobne pre mamárnu karcinogenézu u týchto zvierat kľúčový význam. Poznatok o kľúčovej úlohe in situ syntézy estradiolu pre mamárnu karcinogenézu potvrdzuje aj ďalšie naše zistenie, keď anastrozol v oboch skupinách, kde bol aplikovaný, nespôsobil u samíc potkanov zmeny v sérových koncentráciách estradiolu ani jeho prekurzorov testosterónu a dehydroepiandrosterónu

v porovnaní s neliečenými kontrolnými zvieratami. Nezmenené hladiny plazmatického estradiolu svedčia pravdepodobne o rezistencii ovárií na pôsobenie anastrozolu v našom pokuse, ale na druhej strane predpokladáme, že anastrozol blokoval aromatázu v mliečnej žľaze. Podobne ako naša skupina, relatívnu rezistenciu na potlačenie aromatizácie v ováriách použitím aminoglutetimidu u premenopauzálnych žien pozorovali Santen et al [17]. V inom pokuse nesteroidný inhibítor aromatázy SEF19 aplikovaný v mamárnej karcinogenéze potkanom vo vysokej dennej dávke 25 mg/kg nemal vplyv na plazmatický estradiol, testosterón ani androstendión [32]. V experimentálnej štúdii Kumru et al [33] letrozol (1, resp. 2 mg/kg hmotnosti) a anastrozol (0,1, resp. 0,2 mg/kg) významne znížili sérové hladiny estradiolu u intaktných samíc potkanov. Okrem toho letrozol zvýšil hladiny testosterónu, androstendiónu i dehydroepiandrosterónu, anastrozol z androgénov zvýšil iba sérový androstendión. Rozdielnosť účinkov anastrozolu na metabolizmus plazmatických steroidných hormónov pozorovaných v našom pokuse [16] a v pokuse autorov Kumru et al [33] možno vysvetliť nižšími dávkami (cca 7 a 35-násobne), ktoré sme zvieratám aplikovali. Substrát aromatázy – androstendión je v ováriách v omnoho vyšších koncentráciách ako v mliečnej žľaze tak u ľudí i hlodavcov [9]. Preto nízke dávky farmaka, ktoré sme v našom pokuse použili, nespôsobili kompetitívnu inhibíciu aromatázy v ováriách (rezistencia ovárií), avšak boli postačujúce na potlačenie účinkov aromatázy v mliečnej žľaze u potkanov. Nezmenené hladiny estradiolu v plazme potkanov po aplikácii anastrozolu predstavuje pozitívne zistenie – u liečených potkanov sme nepozorovali nežiaduce účinky farmaka na maternicu, vagínu a plazmatický lipidový profil. U liečených zvierat sme nezistili osteoporotické zmeny v kompaktnom kostnom tkanive femuru [31]. Z uvedeného prehľadu výsledkov vyplýva, že pravdepodobne druh použitého inhibítora aromatázy, ale tiež veľkosť použitej dávky predstavujú dôležité faktory ovplyvňujúce syntézu estradiolu vo vaječníkoch.

Inhibítory aromatázy v chemoprevenčii rakoviny prsníka

Do popredia v posledných rokoch vystupuje otázka chemoprevenčie rakoviny prsníka. Takýto postup by mohol byť efektívnejší a zrejme aj ekonomicky výhodnejší v boji s nádorovým ochorením. Pre účely chemoprevenčie sú vhodné farmaká, u ktorých je možná dlhodobá aplikácia s minimom nežiaducich účinkov na organizmus. Vo všeobecnosti, v adjuvantnej liečbe mali inhibítory aromatázy v porovnaní s tamoxifénom prijateľnejší toxický profil. Tieto údaje dali podnet ku klinickému testovaniu inhibítorov aromatázy v chemoprevenčii rakoviny prsníka. Štúdia IBIS-2 (The International Breast Cancer Intervention Study) hodnotí preventívne účinky anastrozolu u 4 000 postmenopauzálnych žien s duktálnym karcinómom in situ alebo s vysokým rizikom rakoviny prsníka (6 000 žien). Sledovaným parametrom bude incidencia ochorenia, kostná denzita, ale aj ďalšie orgánové funkcie. Štúdia NCIC CTG (The National Cancer Institute of Canada's Clinical Trial Group) je pilotná štúdia, ktorá sleduje chemopreventívny účinok exemestanu v kombinácii s celecoxibom alebo bez neho versus placebo u rizikových postmenopauzálnych žien. Tieto ženy majú zvýšenú mamografickú denzitu mliečnej žľazy, alebo mali v minulosti receptor-pozitívnu rakovinu prsníka a viac ako šesť mesiacov sú po skončení kompletnej adjuvantnej liečby tamoxifénom. Hlavným cieľom tejto štúdie je sledovať vplyv exemestanu na mamografickú denzitu tkaniva prsníkov, na kostné tkanivo a metabolizmus lipidov. Talianska štúdia (Italian Aromasin Prevention Study) skúma preventívny účinok exemestanu u postmenopauzálnych žien, ktoré ešte nemali rakovinu prsníka, ale sú nositeľkami mutovaných génov *BRCA1* alebo *BRCA2*. Hlavným hodnoteným parametrom štúdie bude incidencia rakoviny prsníka.

Za účelom eliminácie nežiaducich účinkov inhibítorov aromatázy pri ich dlhodobej aplikácii vznikajú nové stratégie chemoprevenčie, ktoré by optimalizovali ich používanie. Preferovanie konceptu čiastočného potlačenia estradiolu ako jeho úplnej eliminácie môže v chemoprevenčii rakoviny prsníka znamenať dosiah-

nutie požadovaného poklesu rizika ochorenia, bez nežiaducich účinkov na kostné tkanivo alebo iné tkanivá a orgány. Čo sa týka korelácie medzi dávkou inhibítorov aromatázy a potlačením estradiolu, signifikantné výsledky boli zaznamenané už pri použití nižších ako v liečbe zvyčajne používaných dávok. Jednorazová dávka – 0,1 mg letrozolu (bežne 2,5 mg/deň) – znížila plazmatické hladiny estradiolu u postmenopauzálnych žien o 77 % počas troch dní [34]. Porovnanie troch dávok nesteroidného inhibítora aromatázy fadrozolu poukázalo na signifikantné potlačenie estradiolu v plazme pri 0,2, 1,0 a 2,0 mg 2krát denne. Dávka 0,2 mg znížila v priemere hladiny estradiolu v plazme na 14. deň liečby o 54 % [35]. Aplikácia anastrozolu v našom pokuse bola založená na koncepte použitia minimálnych účinných dávok v mamárnej karcinogéze s cieľom minimalizovať nežiaduce účinky liečby inhibítorom aromatázy. Anastrozol v našom experimente aplikovaný v nízkej priemernej dennej dávke u potkana – 7,32 µg – signifikantne znížil incidenciu a frekvenciu nádorov mliečnej žľazy bez zmien plazmatických hladín estradiolu, testosterónu a dehydroepiandrosterónu. To sa prejavilo absenciou výskytu nežiaducich účinkov na genitálny systém, plazmatický lipidový metabolizmus a kostné tkanivo u zvierat [16, 31]. Letrozol, ktorý sme v pilotnom pokuse v porovnaní s anastrozolom aplikovali takmer v 30-násobne vyšších priemerných denných dávkach, mal popri vysokej anti-neoplastickej účinnosti v mamárnom tkanive aj zreteľné dávkovo-závislé nežiaduce účinky na genitálny systém a plazmatický lipidový profil zvierat [15].

Ďalší koncept chemoprevenčie, ktorý by zmiernil nežiaduce účinky inhibítorov aromatázy pri zachovaní ich antikancerogénneho pôsobenia, o ktorom sa uvažuje v klinickej praxi, je úplné potlačenie endogénnych estrogénov v periférnych tkanivách (vrátane prsníka) pomocou týchto farmák. Súčasne s tým by sa aplikovala substitučná estrogénová terapia v nízkych dávkach formou transdermálnych náplastí. Tá by zabezpečila minimálne fyziologické hladiny hormónu vo väčšine tkanív s pretrvávajúcim poklesom koncentrácií estradiolu v prsníku [36]. Ďalší prístup navrhuje vývoj transdermálnych inhibítorov aromatázy apli-

kovaných v oblasti prsníkov; do úvahy v súčasnosti prichádzajú steroidné inaktívatory aromatázy pôsobiace priamo v prsníku, kde by redukovali hladiny estrogénov. Výsledky z týchto klinických štúdií zatiaľ ešte neboli publikované.

Monoterapia inhibítormi aromatázy sa v súčasnosti v liečbe premenopauzálnych žien s hormón-receptor pozitívnou rakovinou prsníka nevyužíva. Problémom sa zatiaľ ukazuje potlačenie estradiolu na úroveň postmenopauzálnych hladín, ktoré počas liečby nie je dlhodobé. Pri aplikácii inhibítorov aromatázy u premenopauzálnych žien dochádza v ováriách k odblokovaniu syntézy estradiolu reflexným zvýšením hladín luteinizačného hormónu (LH-releasing hormone – LHRH) a folikuly-stimulačného hormónu (FSH). U premenopauzálnych žien sa preto v súčasnosti používa kombinácia inhibítorov aromatázy s agonistami gonadotropín-uvolňovacieho hormónu (gonadotropin releasing hormone – GnRH). Kombinované podávanie agonistu LHRH triptorelinu a exemestanu znamenalo výraznejšie potlačenie plazmatických estrogénov ako u samotného triptorelinu [37]. Ďalšej štúdie sa zúčastnilo 30 premenopauzálnych žien s rakovinou prsníka pred chirurgickým zásahom. Počas 2-týždňovej liečby sa hodnotil účinok inhibítora aromatázy 3. generácie – YM511 na proliferáciu buniek nádorov prsníka a systémové hladiny hormónov [38]. Pozorované boli veľmi variabilné účinky, v niektorých prípadoch sa pozoroval pokles estradiolu pod úroveň premenopauzálnych hladín, v iných prípadoch boli hodnoty vyššie ako normál. Celkovo sa pozoroval vyšší účinok na plazmatický estrón ako estradiol, čo sa pripisuje faktu, že estradiol ako hlavný ováriálny estrogén reaguje silnejšie na späťnoväzbový regulačný mechanizmus. Intratumorálna inhibícia aromatázy nebola v tejto štúdii postačujúca pre antiproliferatívny účinok v prsníku. Čo sa týka chemoprevenčie rakoviny prsníka u premenopauzálnych žien, je možné, že sa bude uvažovať o použití nízkych dávok inhibítorov aromatázy, čo by mohlo znamenať potlačenie syntézy estradiolu v prsníku. Systémové účinky by boli kompenzované existujúcou gonadálnou syntézou estrogénov [36].

Na základe výsledkov štúdií adjuvantnej terapie, v ktorých inhibítory aroma-

tázy výraznejšie redukovali výskyt kontralaterálnych nádorov prsníka v porovnaní s tamoxifénom, možno predpokladať ich efektívnosť aj v súčasnosti prebiehajúcich chemopreventívnych štúdiách (IBIS-2, NCIC CTG, talianske štúdia). Predmetom diskusie bude hodnotenie pomeru benefit/nežiaduce účinky dlhodobej aplikácie inhibítorov aromatázy u zdravej populácie v týchto štúdiách. Premenopauzálna aplikácia inhibítorov aromatázy zostáva otázkou budúceho experimentálneho a klinického výskumu. V tejto súvislosti bude dôležité potvrdiť kľúčovú úlohu in situ syntézy estrogénov v mliečnej žľaze v mamárnej karcinogéze u premenopauzálnych žien. Ďalším krokom bude stanovenie optimálneho dávkovania inhibítorov aromatázy u týchto žien.

Záver

Monoterapia inhibítormi aromatázy nie je zaužívaná u premenopauzálnych žien s rakovinou prsníka, medzi klinickými onkológmi je však diskutovaná. Nami navrhnutý model chemoprevenie premenopauzálny rakoviny prsníka pomocou inhibítorov aromatázy je originálny a priniesol prvotné vedecké výsledky. Naše experimenty ukázali, že inhibítory aromatázy – anastrozol a letrozol – predstavujú látky so zreteľným tumorsupresívnym účinkom v prevencii experimentálnej mamárnej karcinogézy u samíc potkanov v premenopauzálnom modeli. Zistili sme, že aplikácia nízkych dávok anastrozolu prejavila požadovaný antineoplastický účinok v mamárnej karcinogéze pri súčasnej absencii nežiaducich účinkov na organizmus u zvierat. Anastrozol v tomto pokuse nezmenil plazmatické hladiny estradiolu, čo poukazuje na kľúčovú úlohu in situ syntézy estradiolu tkanivom mliečnej žľazy v procesoch mamárnej karcinogézy.

Klinické využitie inhibítorov aromatázy v chemoprevencii rakoviny prsníka u rizikových postmenopauzálnych ale aj premenopauzálnych žien môže byť užitočné, hlavne keď sa v budúcnosti v dlhodobých štúdiách potvrdí bezpečnosť ich aplikácie s prijateľným toxickým profilom. V chemoprevencii rakoviny prsníka bude potrebné stanoviť optimálne dávkovanie inhibítorov aromatázy, pričom u každej rizikovej ženy bude starost-

livo vyhodnotený pomer – benefit/riziká chronickej aplikácie farmák.

Literatúra

1. Paridaens R, Therasse P, Dirix L et al. First-line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients – A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 14.
2. Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M et al. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. *Oncologist* 2004; 9: 489–496.
3. Thürlimann B, Hess D, Koberle D et al. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95 – a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 247–254.
4. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–1092.
5. Thürlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H et al. BIG 1–98: randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole versus tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 16.
6. Baum M, Buzdar A, Cuzick J et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analysis. *Cancer* 2003; 98: 1802–1810.
7. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. (ATAC Trialists' Group). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–62.
8. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262–1271.
9. Santen RJ, Yue W, Naftolin F et al. The potential of aromatase inhibitors in breast cancer prevention. *Endocr Rel Cancer* 1999; 6: 235–243.
10. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 881–894.
11. Freedman OC, Verma S, Clemons MJ. Pre-menopausal breast cancer and aromatase inhibitors: treating a new generation of women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 241–247.
12. Santen RJ, Martel J, Hoagland F et al. Stromal spindle cells contain aromatase in human breast tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 627–632.
13. Bernstein LM, Larionov AA, Kyshtoobaeva AS et al. Aromatase in breast cancer tissue localization and relationship with reproductive status of patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 495–498.
14. Yue W, Wang JP, Hamilton CJ et al. In situ aromatization enhances breast tumor estradiol levels and cellular proliferation. *Cancer Res* 1998; 58: 927–932.
15. Kubatka P, Sadloňová V, Kajo K et al. Preventive effects of letrozole in the model of premenopausal mammary carcinogenesis. *Neoplasma* 2008; 55: 42–46.
16. Kubatka P, Sadloňová V, Kajo K et al. Chemopreventive effects of anastrozole in a premenopausal breast cancer model. *Anticancer Res* 2008; 28: 2819–2823.
17. Santen RJ, Samojlik E, Wells SA. Resistance of the ovary to blockade of aromatization with aminoglutethimide. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 473–477.

18. Bulun SE, Sharda G, Rink J et al. Distribution of aromatase P450 transcripts and adipose fibroblasts in the human breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 91: 1273–1277.
19. Wysowski DK, Comstock GW, Helsing KJ et al. Sex hormone levels in serum in relation to the development of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 791–799.
20. Berrino F, Muti P, Micheli A et al. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 291–296.
21. Roche HH, Thierry D, Chieze S et al. Anastrozole and goserelin combination as first treatment for premenopausal receptor positive advanced or metastatic breast cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15 Suppl): 1079.
22. Li HZ, Chen XN, Qiao J. Letrozole as primary therapy for endometrial hyperplasia in young women. *Int J Gyn Obst* 2008; 100: 10–12.
23. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fert Steril* 2006; 85: 1307–1318.
24. Cortez A, De Carvalho I, Vantman D et al. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fert Steril* 2005; 83: 110–115.
25. Fentiman IS. Optimising adjuvant endocrine treatment of breast cancer with aromatase inhibitors. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 689–693.
26. Geisler J. Breast cancer tissue estrogens and their manipulations with aromatase inhibitors and inactivators. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 245–253.
27. Thijssen JH. Local biosynthesis and metabolism of oestrogens in the human breast. *Maturitas* 2004; 49: 25–33.
28. Miller WR, Stuart M, Sahmoud T et al. Anastrozole (Arimidex) blocks oestrogen synthesis both peripherally and within the breast in postmenopausal women with large operable breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 950–955.
29. Geisler J, Detre S, Berntsen H et al. Influence of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on intratumoral estrogen levels and proliferation markers in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1230–1236.
30. Esteban JM, Warsi Z, Haniu M et al. Detection of intratumoral aromatase in breast carcinomas. An immunohistochemical study with clinicopathologic correlation. *Am J Pathol* 1992; 140: 337–343.
31. Sadloňová V, Kubatka P, Kajo K. Side effects of anastrozole in the experimental pre-menopausal mammary carcinogenesis. *Neoplasma* 2009; 56: 124–129.
32. Iino Y, Karakida T, Sugamata N et al. Antitumor effects of SEF19, a new nonsteroidal aromatase inhibitor, on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in rats. *Anticancer Res* 1998; 18: 171–176.
33. Kumru S, Yildiz AA, Yilmaz B et al. Effects of aromatase inhibitors letrozole and anastrozole on bone metabolism and steroid hormone levels in intact female rats. *Gyn Endocrinol* 2007; 23: 556–561.
34. Iveson TJ, Smith IE, Ahern J et al. 1993 Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 316–318.
35. Dowsett M, Stein RC, Mehta A et al. Potency and selectivity of the non-steroidal aromatase inhibitor CGS 16949A in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 623–634.
36. Kendall A, Dowsett M. Novel concepts for the chemoprevention of breast cancer through aromatase inhibition. *End Rel Cancer* 2006; 13: 827–837.
37. Jannuzzo MG, Di Salle E, Spinelli R et al. Estrogen suppression in premenopausal women following 8 weeks of treatment with exemestane and triptorelin versus triptorelin alone. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 491–499.
38. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 255–263.

Neo-adjuvantná chemoterapia s následnou IDS (interval debulking surgery) v liečbe pokročilého karcinómu ovária – retrospektívna analýza

Neo-Adjuvant Chemotherapy Followed by Interval Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer Treatment – a Retrospective Study

Tkáčová M.^{1,2}, Vertaková-Krakovská B.^{1,2}, Belohorská B.^{1,2}, Miškovská V.^{1,2}, Helpianska L.^{1,2}, Ondruš D.¹, Ondrušová M.^{3,4}, Špáňik S.^{1,2}, Švec J.¹

¹ I. onkologická klinika LF UK, Bratislava, Slovenská republika

² Interná-onkologická klinika OÚSA, Bratislava, Slovenská republika

³ Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava, Slovenská republika

⁴ Inštitút biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

Súhrn

Východiská: Za štandardnú liečbu pokročilého karcinómu ovária sa považuje primárna radikálna operácia s následným podaním chemoterapie v zložení paklitaxel a karboplatina. Dokázalo sa, že veľkosť reziduálneho tumoru po primárnej radikálnej operácii (debulkizácii) má prognostický význam. Ako optimálna primárna debulkizačná operácia sa hodnotí kompletná debulkizácia tumoru bez prítomnosti makroskopického reziduá. U určitej skupiny pacientok s pokročilým karcinómom ovária nie je možné túto operáciu vykonať vzhľadom na veľký rozsah ochorenia a zlý stav telesnej výkonnosti. Neo-adjuvantná chemoterapia a IDS predstavuje alternatívny postup v liečbe danej skupiny pacientok. **Materiál a metódy:** Autori v retrospektívnej analýze hodnotili efektívnosť IDS v korelácii s časom do progresie ochorenia a celkovým prežívaním pacientok s pokročilým karcinómom ovária. Celkovo 38 pacientok sa primárne liečilo štandardnou chemoterapiou v schéme: paklitaxel 175 mg/m² a karboplatina 5–6AUC podávanou každé tri týždne. Podľa klinickej odpovede sa zvažila IDS, po ktorej pacientky pokračovali v identickej chemoterapii. Pacientky, u ktorých nebola indikovaná IDS, pokračovali druholíniovou chemoterapiou. **Výsledky:** Zo súboru 38 pacientok po neo-adjuvantnej chemoterapii 24 pacientok dosiahlo parciálnu remisiu ochorenia a následne boli indikované na IDS. Optimálna odložená radikálna operácia bola vykonaná u 12 pacientok, suboptimálna u 12 pacientok. Z celého súboru 14 pacientok nedosiahlo adekvátnu odpoveď na primárnu liečbu, nebola u nich indikovaná odložená radikálna operácia a pokračovali v liečbe druhou líniou chemoterapie. Čas do progresie ochorenia u pacientok po optimálnej debulkizácii bol 11 mesiacov, medián celkového prežívania nebol dosiahnutý (OS > 42,5 mesiaca). U pacientok po suboptimálnej debulkizácii bol čas do progresie ochorenia 6 mesiacov a medián celkového prežívania 33 mesiacov. V skupine pacientok, u ktorých chirurgická liečba nebola indikovaná, bol medián celkového prežívania 21,5 mesiaca. **Záver:** Výsledky analýzy potvrdili, že neo-adjuvantná chemoterapia s následnou IDS je vhodný terapeutický postup v liečbe pokročilého iniciálne inoperabilného karcinómu ovária.

Kľúčové slová

ovariálny karcinóm – chirurgická liečba – neo-adjuvantná liečba – chemoterapia

Autori deklarujú, že v súvislosti s predmetom studie nemajú žiadne komerčné zájmy.

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

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Marcela Tkáčová

I. onkologická klinika LF UK a OÚSA
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: lickovamarcela@yahoo.com

Obdrženo/Submitted: 6. 10. 2009

Přijato/Accepted: 14. 11. 2009

Summary

Backgrounds: Primary debulking surgery and chemotherapy (paclitaxel and carboplatin) remain the standard treatment for advanced ovarian cancer. The size of the residual tumour after primary debulking surgery has proved to be an important prognostic determinant. Complete tumour debulking without any macroscopic residual disease is considered the optimal primary debulking surgery. It is not possible to perform such an aggressive operation in patients with advanced ovarian cancer due to the bad performance status and extensive disease. Neo-adjuvant chemotherapy and interval debulking surgery seem to be an effective treatment strategy in this group of patients. **Material and Methods:** The retrospective analysis evaluated the efficiency of interval debulking surgery in correlation with progression-free and overall survival in patients with advanced ovarian cancer. 38 patients were treated with standard chemotherapy: paclitaxel 175 mg/m² and carboplatin 5–6 AUC every three weeks. According to the clinical response, surgical debulking was considered, after which postoperative chemotherapy was given. Ineligible patients for interval debulking were treated with 2nd line chemotherapy. **Results:** After neo-adjuvant chemotherapy, 24 patients of the group of 38 achieved partial remission and interval debulking surgery was indicated. Optimal interval debulking surgery was performed in 12 patients, suboptimal debulking surgery in 12 patients. Of the entire group, 14 patients did not show any adequate response to the primary treatment, they did not have interval debulking surgery indicated and they were treated with 2nd line chemotherapy. Progression-free survival in patients after optimal debulking was 11 months, median overall survival was not achieved (OS > 42.5 months). Progression-free survival in patients after suboptimal debulking was 6 months and median overall survival was 33 months. Median overall survival in patients without surgical treatment was 21.5 months. **Conclusion:** The results of the study confirm that neo-adjuvant chemotherapy with subsequent interval debulking surgery is a suitable therapeutic approach in primary inoperable patients with advanced ovarian cancer.

Key words

ovarian cancer – surgery – neoadjuvant therapy – chemotherapy

Východiská

Zhubné nádory vaječníka majú v rámci nádorov ženských pohlavných orgánov osobitné zastúpenie, a to z viacerých dôvodov: chýba jednoznačná detekovateľná in situ forma nádoru, neexistujú účinne aplikovateľné spôsoby screeningu a samotný nádor sa často manifestuje v klinicky pokročilom štádiu s nepriaznivou prognózou. Incidencia zhubných nádorov vaječníka značne varíruje medzi jednotlivými štátmi. Všeobecne vyššie hodnoty sa zaznamenávajú vo vyspelých v porovnaní s rozvojovými krajinami. Rozdiely vo výskyte ochorenia sa vysvetľujú jednak rozdielmi v kompletnosti zozbieraných dát v jednotlivých krajinách sveta, ale s väčšou pravdepodobnosťou sa tu uplatňuje vplyv odlišných počtov hysterektómii a ooforektómii v jednotlivých krajinách, ako aj aplikácia orálnych kontraceptív a priemerná parita žien. Slovenská republika sa hodnotami štandardizovanej incidence 13,1/100 000 žien v roku 2005 zaraďuje medzi krajiny so stredným výskytom tohto ochorenia [1].

Vo väčšine vyspelých štátov sveta, vrátane SR, zostáva incidencia nádorov ovária za posledných 25 rokov pomerne stabilizovaná, aj keď sa zaznamenal vzostup ochorenia u starších a pokles u mladších žien. Celkovo má krivka vekovo-špecifickej incidence v SR stúpajúci trend od cca 30.–40. roku života, s kulmináciou v 7. de-

cénii a následným miernym poklesom výskytu ochorenia.

Vzhľadom na relatívne zlú prognózu ochorenia (iba 26–34 % chorých prežije viac ako 5 rokov) sa hodnoty štandardizovanej mortality v mnohých krajinách blížila k hodnotám incidence. Päťročné celkové prežívanie pacientok s nádorom vaječníka v SR predstavuje 33,0 %, SR sa tak približuje k celoeurópskym priemerným hodnotám (36,7 %) prežívania chorých s nádorom ovária. Štandardizovaná mortalita v SR v roku 2005 bola 6/100 000 [1].

Karcinóm ovária patrí teda medzi malignity s nepriaznivou prognózou, až 70 % pacientok v čase stanovenia diagnózy má pokročilé ochorenie (štádium FIGO III, IV) [2]. Štandardná liečba pokročilého karcinómu ovária zahŕňa agresívny chirurgický zákrok (debalkizáciu) s úmyslom odstránenia čo najväčšieho objemu tumoru a kombinovanú chemoterapiu v zložení paklitaxel a platinový derivát. Veľkosť reziduálneho tumoru po primárnej operácii má prognostický význam [3–4]. Bristow et al [5] vo veľkej meta-analýze (6 885 pacientok) potvrdil pozitívnu koreláciu medzi percentom radikálnych operácií a celkovým prežívaním [3–5]. Každé 10 % zmenšenie objemu reziduálneho tumoru spôsobí zväčšenie mediánu celkového prežívania o 5,5 %. Práve preto sa kladie veľký dôraz na rozsah primárnej debalkizácie, ktorá by mala byť

optimálna. Podľa GOG skupiny sa za optimálnu primárnu debalkizáciu považuje chirurgický výkon, po ktorom nie je v abdomene prítomná žiadna makroskopická choroba [6]. Väčšina pacientok s pokročilým karcinómom ovária má v čase stanovenia diagnózy prítomné rozsiahle intraabdominálne metastázy a len 40–60 % z nich je schopných podstúpiť primárnu radikálnu operáciu [7]. Pomerne rozsiahly operačný výkon je spojený s vysokou pooperačnou morbiditou a mortalitou, čo často spôsobí odklad adjuvantnej chemoterapie. Pooperačné komplikácie a časový odklad adjuvantnej chemoterapie znižujú efektivitu primárnej radikálnej operácie. Posledné roky sa skúma neo-adjuvantná chemoterapia s následnou odloženou radikálnou operáciou (interval debulking surgery – IDS) ako alternatívny postup pre liečbu pacientok s pokročilým karcinómom ovária, ktoré majú veľký rozsah ochorenia a zlý stav telesnej výkonnosti. Tento terapeutický prístup prináša menej pooperačných komplikácií, skrátenie hospitalizácie a dosiahnutie menšieho reziduálneho tumoru po operácii [7]. Doteraz nie sú stanovené žiadne odporúčania, ktoré by definovali postavenie neo-adjuvantnej chemoterapie pre liečbu pokročilého karcinómu ovária.

Cieľom retrospektívnej analýzy bolo zistiť, či IDS ovplyvňuje čas do progresie ochorenia a celkové prežívanie pacientok

s primárnym pokročilým karcinómom ovária.

Materiál a metódy

Do súboru bolo zaradených 38 pacientok s pokročilým karcinómom ovária, ktoré sa liečili v období rokov 2000–2006. Všetky pacientky mali v čase stanovenia diagnózy inoperabilné štádium ochorenia. Diagnóza bola stanovená u 30 pacientok (79 %) exploratívnou laparotómiou, u štyroch (10,5 %) exploratívnou laparoskopiou a u štyroch (10,5 %) cytologickým vyšetrením (tab. 1). Pacientky sa liečili štandardnou neo-adjuvantnou kombinovanou chemoterapiou podľa schémy: paklitaxel 175 mg/m² a karboplatina 5–6AUC podávané každé 3 týždne (PC). Súčasne sa aplikovala štandardná antiemetická a antialergická premedikácia. Podľa klinickej odpove

vede na túto primárnu liečbu multidisciplinárny tím zvážil odloženú radikálnu operáciu (interval debulking surgery – IDS). Na základe odpovede na neo-adjuvantnú chemoterapiu a na základe rozsahu IDS sme pacientky v súbore rozdelili do troch skupín (tab. 2). V 1. skupine bolo 12 pacientok, ktoré sa liečili tromi cyklami predoperačnej chemoterapie s následnou optimálnou IDS a pooperačne 3–5 cyklami identickej chemoterapie. V 2. skupine bolo 12 pacientok, ktoré predoperačne dostali 3–4 cykly chemoterapie s následnou suboptimálnou IDS a pooperačne pokračovali 3–6 cyklami identickej chemoterapie. V 3. skupine bolo 14 pacientok, ktoré sa liečili predoperačne 3–10 cyklami chemoterapie, nedosiahli stav operability, a preto pokračovali druholíniovou chemoterapiou. Klinická odpoveď na iniciálnu liečbu sa

hodnotila na základe fyzikálneho vyšetrenia, CT vyšetrenia a podľa stanovenia hladiny markeru CA 125. Za adekvátnu klinickú odpoveď na iniciálnu chemoterapiu sa považovala parciálna remisia (PR) ochorenia. Pri dosiahnutí danej klinickej odpovede sa indikovala odložená radikálna operácia s cieľom maximálnej cytoredukcie. Aj keď sa v literatúre neuvádzajú pojmy ako optimálna a suboptimálna IDS, v našom sledovanom súbore sme si ich dovolili použiť. Dôvodom bol fakt, že primárny radikálny chirurgický výkon sa realizoval po primárnej chemoterapii s časovým odstupom. IDS bola preto primárna cytoredukčná operácia. Za optimálnu odloženú radikálnu operáciu sa považovala taká, kde reziduálny tumor bol < 1 cm v najväčšom priemere. Ak bol reziduálny tumor > 1 cm, odložená radikálna operácia sa považovala za suboptimálnu. Pooperačne pacientky pokračovali v identickej chemoterapii. Po skončení pooperačnej chemoterapie bola zhodnotená klinická odpoveď pomocou fyzikálneho vyšetrenia, CT vyšetrenia a stanovenia hladiny markeru CA 125. Ak sa iniciálnou liečbou nedosiahla PR ochorenia, operabilný stav, pacientky pokračovali druholíniovou chemoterapiou.

Výsledky

Medián veku pacientok zaradených do súboru bol 54,5 roka. V súbore bolo 15 (39 %) pacientok s ochorením v štá-

Tab. 1. Charakteristika súboru.

vek:	medián 54,5 roka
štádium ochorenia:	FIGO III 39 %
	FIGO IV 61 %
spôsob stanovenia dg:	79 % exploratívna laparotómia
	10,5 % exploratívna laparoskopia
	10,5 % cytologické vyšetrenie
histologické typy:	87 % serózný adenokarcinóm
	5 % svetlobunkový karcinóm
	5 % endometroidný karcinóm
	3 % mucinózný karcinóm

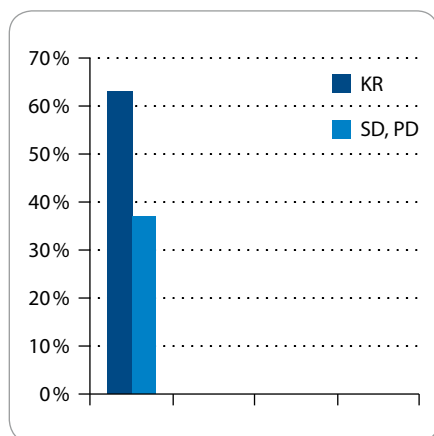
Tab. 2. Stratégia liečby a rozsah IDS.

	Počet pacientok	Počet cyklov CHT predoperačne	Typ operácie	Počet cyklov CHT pooperačne
1. skupina	12	3	optimálna IDS*	3–5
2. skupina	12	3–4	suboptimálna IDS*	3–6
3. skupina	14	3–10	bez IDS*	2. línia CHT

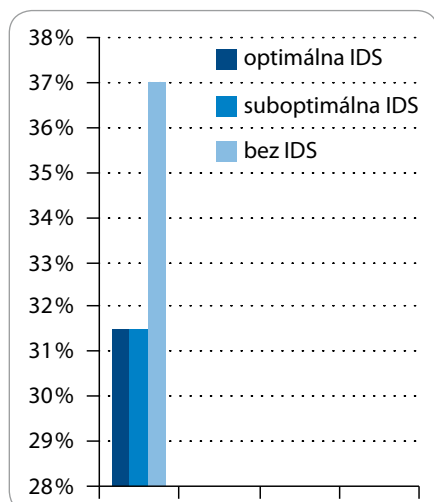
*IDS (interval debulking surgery) – odložená radikálna operácia; CHT – chemoterapia

Tab. 3. Efektivita neo-adjuvantnej chemoterapie a IDS.

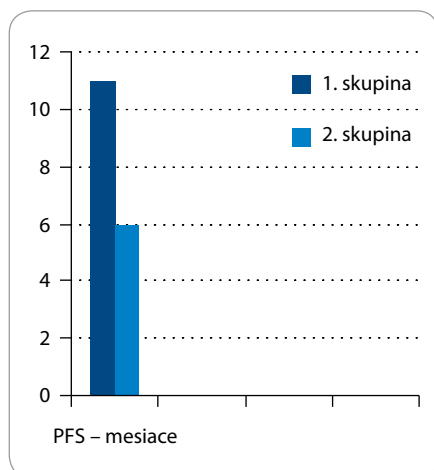
	Liečebná odpoveď	Čas do progresie ochorenia medián	Celkové prežívanie medián
1. skupina	kompletná remisia 31,5 %	11 mesiacov	medián nebol dosiahnutý > 42,5 mesiaca
2. skupina	kompletná remisia 31,5 %	6 mesiacov	33 mesiacov
3. skupina	stabilizácia, progresia 37 %	–	21,5 mesiacov



Obr. 1. Liečebná odpoveď. KR – kompletná remisia; SD – stabilizácia ochorenia; PD – progresia ochorenia.



Obr. 2. Typ IDS. IDS (interval debulking surgery) – odložená radikálna operácia.



Obr. 3. Čas do progresie ochorenia (progression free survival – PFS).

diu FIGO III a 23 (61 %) v štádiu FIGO IV. Najčastejší histologicky v sledovanom súbore bol serózný adenokarcinóm u 33 pacientok (87 %) (tab. 1). Všetkých 24 pacientok v 1. a 2. skupine dosiahlo po neo-adjuvantnej chemoterapii, IDS a pooperačnej chemoterapii kompletnú remisiu (KR) ochorenia. V 3. skupine, kde bolo 14 pacientok, sa po iniciálnej liečbe dosiahla len stabilizácia alebo došlo k progresii ochorenia, preto sa IDS neindikovala a pacientky pokračovali v liečbe druhou líniou chemoterapie (tab. 3, obr. 1). Čas do progresie ochorenia (progression free survival – PFS) v 1. skupine bol 11 mesiacov, medián celkového prežívania (overall survival – OS) v čase zhodnotenia výsledkov nebol dosiahnutý (> 42,5 mesiacov). V 2. skupine bol čas do progresie ochorenia 6 mesiacov a medián celkového prežívania bol 33 mesiacov (obr. 3). Pacientky v 3. skupine dosiahli stabilizáciu alebo progresiu ochorenia, pokračovali v liečbe druhou líniou chemoterapie, preto čas do progresie ochorenia nebolo možné hodnotiť. Medián celkového prežívania v 3. skupine bol 21,5 mesiaca.

Diskusia

V tejto retrospektívnej analýze sme potvrdili priamu koreláciu medzi klinickou odpoveďou na neo-adjuvantnú chemoterapiu a prognózou pacientky. Čím sa dosiahla lepšia klinická odpoveď, tým sa mohol vykonať radikálnejší operačný výkon. V našom súbore bola optimálna debalkizácia vykonaná u 31,5 % pacientok. Zahraniční autori uvádzajú v nerandomizovaných klinických štúdiách 60–75 % optimálnych debalkizácií po neo-adjuvantnej chemoterapii [2]. Rozdielnosť výsledkov je pravdepodobne spôsobená chybou malých čísel pri malom súbore pacientok, vyšším podielom pacientok s ochorením v štádiu IV a faktom, že pred iniciálnou systémovou liečbou nebola vykonaná ani čiastočná debalkizácia tumoru, len odobratie vzorky na histologické vyšetrenie. Radikálnejší operačný zákrok viedol k predĺženiu času do progresie ochorenia a k zlepšeniu prežívania pacientok s pokročilým karcinómom ovária. Potvrdili sme, že správne načasovanie radikálnej operácie a veľkosť reziduálneho

tumoru boli v našom súbore prognosticky významné. U pacientok v 3. skupine s platina rezistentným karcinómom ovária bola prognóza nepriaznivá. Výsledky tejto štúdie predpokladajú, že daná stratégia liečby je vhodná pre pacientky s iniciálne pokročilým inoperabilným karcinómom ovária. Viacero retrospektívnych štúdií [8–12] podporuje hypotézu, že určitá podskupina pacientok s pokročilým karcinómom ovária liečených neo-adjuvantnou chemoterapiou s následnou IDS, profituje z daného liečebného postupu predĺžením celkového prežívania a znížením pooperačnej morbidita [13]. V literatúre sa uvádzajú dve prospektívne randomizované štúdie, ktoré sa zaoberali témou neo-adjuvantnej chemoterapie a IDS. V klinickej štúdii EORTC [3–4,14–16] bolo 278 pacientok s karcinómom ovária (štádium IIb–IV) iniciálne suboptimálne debalkizovaných s reziduálnym tumorom > 1 cm. Po prvých troch cykloch chemoterapie cyklofosamid a cisplatina (CP) boli pacientky randomizované do dvoch ramien. V prvom ramene pokračovali ďalšími tromi cyklami identickej chemoterapie. V druhom ramene pacientky podstúpili IDS a následne dostali tri cykly identickej chemoterapie. Táto štúdia potvrdila lepší čas do progresie ochorenia a celkové prežívanie v ramene s IDS. Odlišné výsledky však priniesla klinická štúdia GOG 152 [3–4,14], ktorá mala podobnú schému a vstupné kritériá ako EORTC štúdia. V súbore bolo 425 pacientok s karcinómom ovária po iniciálnej suboptimálnej debalkizácii. Po úvodných troch cykloch chemoterapie paklitaxel s cisplatinou boli pacientky randomizované do ramena, kde pokračovali v identickej chemoterapii tromi cyklami alebo podstúpili IDS s následným podaním troch cyklov identickej chemoterapie. Štúdia nepotvrdila, že IDS zlepšuje čas do progresie ochorenia a celkové prežívanie pacientok s karcinómom ovária [14]. Jedným z hlavných rozdielov medzi štúdiami bol vyšší podiel pacientok s ochorením v štádiu IV v súbore EORTC štúdie, ich horší stav telesnej výkonnosti a väčší objem reziduálneho tumoru po primárnej operácii nevykonanej v špecializovaných gynekologických centrách. EORTC klinická štúdia potvrdila, že IDS vykonávaná skú-

senými špecialistami zlepšuje prežívania pacientok, ktoré neboli primárne optimálne operované. Na druhej strane klinická štúdia GOG 152 potvrdila, že IDS nie je indikovaná u pacientok, ktoré podstúpili iniciálne maximálny debalkizačný výkon na špecializovanom pracovisku [14,17]. Načasovanie odloženej radikálnej operácie nie je štandardizované. Podľa Goldie-Coldmanovej hypotézy podanie menšieho počtu cyklov chemoterapie pred operačným výkonom má väčší benefit, pretože pooperačný reziduálny tumor ostane chemosenzitívny [13]. Pred plánovaním IDS je dôležité zhodnotiť odpoveď na iniciálnu systémovú liečbu, a to na základe poklesu hladiny markeru CA 125, zmenšenia rozsahu tumoru zobrazením vyšetrením a zlepšením klinického stavu pacientky [13].

Záver

Radikálna chirurgická liečba je najdôležitejším terapeutickým prvkom v primárnej liečbe pokročilého karcinómu ovária. U určitej skupiny pacientok s pokročilým

ochorením a zlým stavom telesnej výkonnosti by bol daný zákrok rizikový. Preto je vhodné u danej skupiny pacientok začať liečbu štandardnou chemoterapiou v schéme paklitaxel a platínový derivát a podľa liečebnej odpovede zvážiť IDS. Správne načasovanie chirurgickej debalkizácie v liečbe pokročilého karcinómu ovária môže byť prognostický významný.

Literatúra

1. Safaei Diba Ch, Pleško I, Obšitniková A et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2005. Národný onkologický register SR, NCZI 2009.
2. Deo SVS, Hemant G, Shukla NK et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgical cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer. *Indian J Cancer* 2006; 43(3): 117–121.
3. Vergote IB. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. American Society of Clinical Oncology. Educational Book 2004; 285–291.
4. Rose PG. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. American Society of Clinical Oncology. Educational Book 2004; 276–284.
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a metaanalysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1248–1259.
6. Fader AN, Rose PG. Role of Surgery in Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(20): 2873–2880.
7. Le T, Shahriari L, Hopkins W et al. Prognostic significance of tumor necrosis in ovarian cancer patients treated with

neoadjuvant chemotherapy and interval surgical debulking. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (3): 986–990.

8. Vergote I, De Wever I, Tjalma W et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71 (3): 431–436.
9. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma-a French multicenter study. *Cancer* 2001; 91 (12): 2329–2334.
10. Kuhn W, Rutke S, Späthe K et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92 (10): 2585–2591.
11. Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (6): 466–470.
12. Mazzeo F, Berliere M, Kerger J et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy in patients with primarily unresectable, advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90(1):163–169.
13. Krasner C, Duska L. Management of Women With Newly Diagnosed Ovarian cancer. *Seminars in Oncology: Gynecol Cancer Update* 2009; 36(2): 91–101.
14. Vergote I, van Gorp T, Amant F et al. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 (Suppl 1): 11–19.
15. Thigpen T. The If and when of surgical debulking for ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351(24): 2544–2546.
16. Tesafik Z. Kontroverze v moderní léčbě pokročilého ovariálního karcinomu. *Klin Onkol* 2002; 15(4): 136–141.
17. Vergote I, van Gorp T, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19(12): 1615–1622.

Erratum

Vážení čtenáři, rádi bychom Vás upozornili, že v článkách Puchmajerová A, Vasovčák P, Křepelová A. Peutz-Jeghersův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): 36–37 a Puchmajerová A, Vasovčák P, Křepelová A et al. Cowdenův syndrom. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl 1): 56–57 nebyl nedopatřením uveden následující text:

Poděkování

Publikace byla podpořena VZ FNM 00064203.

Za pochopení děkuje redakce

Viditelnost na ultrasonografii jako nejsilnější prediktor invazivity u duktálních karcinomů in situ v retrospektivní studii

Visibility in Ultrasonography as the Strongest Invasion Predictor in Ductal Carcinoma in Situ in a Retrospective Study

Vrtělová P.¹, Coufal O.¹, Pavlík T.², Bažout M.¹, Fait V.¹

¹ Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Institut biostatistiky a analýz, MU Brno

Souhrn

Východiska: Záchyt duktálního karcinomu in situ (DCIS) prsu se od zavedení mamografického screeningu výrazně zvýšil. Současná léčba této preinvazivní léze spočívá v kompletním chirurgickém odstranění ložiska s dosažením volných resekcí okrajů. Stagingové výkony na lymfatických uzlinách nebyly dosud standardně indikovány, v literatuře jsou však popisovány případy DCIS s uzlinovými metastázami, navíc je ve vysokém procentu definitivním histopatologickým vyšetřením detekován invazivní karcinom. Cílem této studie bylo zjistit podíl invazivních karcinomů v naší skupině pacientek operovaných pro DCIS, analyzovat prediktivní faktory invazivity a stanovit četnost nálezu uzlinových metastáz. **Typ studie a soubor pacientů:** V období let 2006–2008 jsme retrospektivně analyzovali výsledky 179 pacientek operovaných v Masarykově onkologickém ústavu pro diagnózu DCIS stanovenou z punkční biopsie, u 117 z nich byl proveden stagingový výkon na regionálních lymfatických uzlinách. **Metody a výsledky:** Ve 34 % případů byl při definitivním histopatologickém vyšetření resektátu zjištěn invazivní karcinom. Předpokládané prediktivní faktory invazivity byly statisticky testovány pomocí Fisherova exaktního testu a Chi-square testu. Jako statisticky nejvýznamnější prediktor byla prokázána předoperační punkční biopsie za sonografické kontroly ($p = 0,014$), související s viditelností ložiska na ultrasonografii ($p = 0,023$). Charakter ($p = 0,105$) či velikost léze na mamografickém snímku ($p = 0,077$), histopatologický grade ($p = 0,104$), multifokalita ($p = 0,544$) a věk ($p = 0,212$) neprokázaly statistickou významnost. Uzlinové metastázy byly zaznamenány u méně než 10 % případů invazivních karcinomů. V případě definitivního nálezu DCIS jsme postižení lymfatických uzlin nezaznamenali. **Závěr:** Primární biopsii sentinelové uzliny doporučujeme v případě DCIS jednoznačně ultrasonograficky detekovatelných a u pacientek léčených totální mastektomií, u nichž by při nálezu invazivního karcinomu byla následná identifikace sentinelové uzliny obtížná.

Klíčová slova

karcinom prsu – DCIS – biopsie sentinelové lymfatické uzliny – disekce lymfatických uzlin – predikce

Práce byla podpořena vědecko-výzkumným záměrem MZ0MOU2005 Ministerstva zdravotnictví České republiky.

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

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

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

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



MUDr. Pavlína Vrtělová

Oddělení chirurgické onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: vrtelova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 10. 2009

Přijato/Accepted: 18. 11. 2009

Summary

Background: Detection of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast has markedly increased since the introduction of screening mammography. Current management of this preinvasive lesion comprises complete margin-free resection of the tumour. Lymph node staging is still not indicated as a standard procedure but we can find published cases of pure DCIS with lymph node involvement as well as a high proportion of invasive carcinomas in the final histopathology. The aim of this study was to determine the proportion of invasive tumours in our group of patients operated on for DCIS, to analyse the predictive factors of invasion and to assess the frequency of lymph node metastases. **Design and Subjects:** From 2006 to 2008, a retrospective review was conducted of 179 patients operated on at Masaryk Memorial Cancer Institute for the initial diagnosis of DCIS carried out by core-needle biopsy; in 117 of them, regional lymph node staging was performed. **Methods and Results:** In the final histopathological results, an invasive lesion was found in 34% of cases. The expected predictive factors of invasion were statistically analysed by Fisher's exact and Chi-square test. Preoperative ultrasound-guided core-needle biopsy ($p = 0.014$) related to ultrasound detection of the lesion ($p = 0.023$) was shown to be the statistically most significant predictive factor. Mammographic character ($p = 0.105$) or size ($p = 0.077$), histopathological grade ($p = 0.104$), multifocality ($p = 0.544$) and age ($p = 0.212$) did not show any statistical significance. Lymph node metastases were detected in fewer than 10% of cases of invasive carcinoma. There was no detection of lymph node involvement in pure DCIS. **Conclusions:** We recommend performing primary sentinel node biopsy in DCIS unambiguously detected by ultrasound and in patients treated by total mastectomy where, in the case of invasive carcinoma, subsequent identification of the sentinel node would be difficult.

Key words

breast cancer – DCIS – sentinel lymph node biopsy – lymph node dissection – prediction

Úvod

V posledních desetiletích celosvětově narůstá incidence duktálního karcinomu in situ (DCIS). Četnost jeho zachytu v populaci závisí na úrovni zobrazovací diagnostiky, zejména na kvalitě mamografického screeningu. Podle analýzy screeningových mamogramů v USA představoval DCIS v závislosti na věku snímkaných žen 16,0–28,2 % zachycených malignit [1]. V České republice byl za rok 2006 hlášen 301 případ, což odpovídá přibližně 5 % všech mamárních karcinomů [2]. Může jít o falešně nízké číslo způsobené nepřesnostmi ve vykazování (C50 namísto správného D05). Se vzrůstající úrovní screeningového programu se v praxi setkáváme s diagnózou DCIS stále častěji. Chirurgická léčebná strategie spočívá v odstranění celého ložiska DCIS s dosažením volných resekčních okrajů. Z definice karcinomu in situ (klonální proliferace buněk výstelky ductů maligního charakteru bez invaze přes bazální membránu) vyplývá, že jeho struktury nemají kontakt s lymfatickými či krevními kapilárami, a neměl by tedy mít metastatický potenciál. Zárok na mizních uzlinách proto podle většiny standardů není indikován. Řada lézí je však v době operace podhodnocena a pod diagnózou DCIS stanovenou na základě punkční biopsie může být operován invazivní karcinom (v literatuře uváděno 10–44 %) [3–10]. Navíc je popisován i zachyt pozitivních sentinelových

uzlin (sentinel mode – SN) u 1–5 % případů DCIS, kdy ani při definitivním histopatologickém vyšetření nebyla nalezena invaze [11–14]. Nález uzlinových metastáz má zásadní význam pro odhad prognózy a doporučení adjuvantní léčby.

Pokud je po resekci primárního ložiska histologicky zjištěn invazivní karcinom, nutno doplnit výkon na regionálních mizních uzlinách – tedy biopsii sentinelové uzliny (sentinel mode biopsy – SNB), event. disekci axily. Dvoudobý postup má však podstatné nevýhody. Spočívají zejména v nutnosti druhé operace a také v riziku neúspěšné identifikace SN následkem přerušení lymfatických cest při primární resekci. Neúspěšná identifikace SN hrozí zejména tehdy, pokud primárním výkonem byla totální mastektomie. Někteří chirurgové proto doporučují biopsovat sentinelovou uzlinu již primárně (současně s resekčním výkonem na prsu), a to především „rizikových“ lézí DCIS, kdy předpokládáme zvýšenou pravděpodobnost zachytu invazivního karcinomu při definitivním histopatologickém vyšetření [15–17].

Neexistuje jednoznačný konsenzus, které parametry zjištěné předoperačně mají být považovány z hlediska pozdějšího nálezu invaze za rizikové (prediktory invazivity). V literatuře se diskutují především různé histopatologické charakteristiky stanovené vyšetřením punkčního biotického vzorku, velikost ložiska, klinické příznaky a nálezy na zobrazovacích metodách.

Naší snahou bylo:

- prezentovat počty operací pro DCIS na našem pracovišti a zmapovat četnost zachytu invazivních karcinomů při definitivním histopatologickém vyšetření,
- stanovit možné prediktory invazivity,
- zhodnotit četnost nálezů lymfatických metastáz u žen, které podstoupily výkon na regionálních mizních uzlinách.

Metodika

Retrospektivně jsme analyzovali soubor 179 pacientek operovaných pro DCIS parciální nebo totální mastektomií v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) během tříletého období (2006–2008). Předoperační histologická diagnóza byla stanovena pomocí tkáňové punkční biopsie (core-cut) za stereotaktické nebo ultrasonografické (USG) kontroly, případně pomocí vakuové biopsie – mamotomie; konkrétní způsob biopsie závisel na charakteru léze. Údaje jsme čerpali z dostupné zdravotnické dokumentace. Hodnotili jsme četnost zachytu invazivních karcinomů v definitivní histologii s přihlédnutím k velikosti invazivní složky (léze s invazí rozměru do 1 mm byly hodnoceny jako mikroinvazivní). Jako potenciální prediktory invazivity jsme sledovali: charakter, velikost a multifokalitu léze na mamografii (MG), viditelnost ložiska na USG, palpabilitu ložiska, způsob punkční biopsie, grade stanovený při histopatologickém vyšet-

ření punkčního vzorku a věk pacientky. Pro hodnocení statistické významnosti asociace jednotlivých parametrů s četností záchytu invazivních karcinomů jsme použili Fisherův exaktní test a Chi-square test.

U 117 patientek byl resekční zákrok doplněn výkonem na spádových mizních uzlinách. V těchto případech jsme mohli vyhodnotit i četnost záchytu uzlinových metastáz. Pro identifikaci sentinelové uzliny byla použita převážně kombinovaná metoda, tj. lymfoscintigrafie spolu s vitálním barvením patentní modří. Za sentinelovou uzlinu byla považována každá exstirpovaná spádová mizní uzlina, která se zobrazila jako aktivní ložisko po lymfoscintigrafii, nebo modrá uzlina či uzlina, do níž ústí modře zbarvená lymfatická céva po vitálním barvení, nebo suspektní uzlina při chirurgické exploraci uzlinové oblasti [18]. Sentinelové uzliny byly histopatologicky vyšetřovány základní metodou pomocí přehledného barvení hematoxylinem a eozinem. Pokud bylo základní vyšetření negativní, bylo doplněno sériové prokrájení s podrobnějším vyšetřením včetně imunohistochemických metod. Disekce axily probíhala standardním způsobem v rozsahu I. a II. axilární etáže, tj. do úrovně mediálního okraje m. pectoralis minor [19]. Lymfatické uzliny v preparátech axilární disekce byly histopatologicky vyšetřovány pouze základním způsobem, bez sériového prokrájení a imunohistochemie.

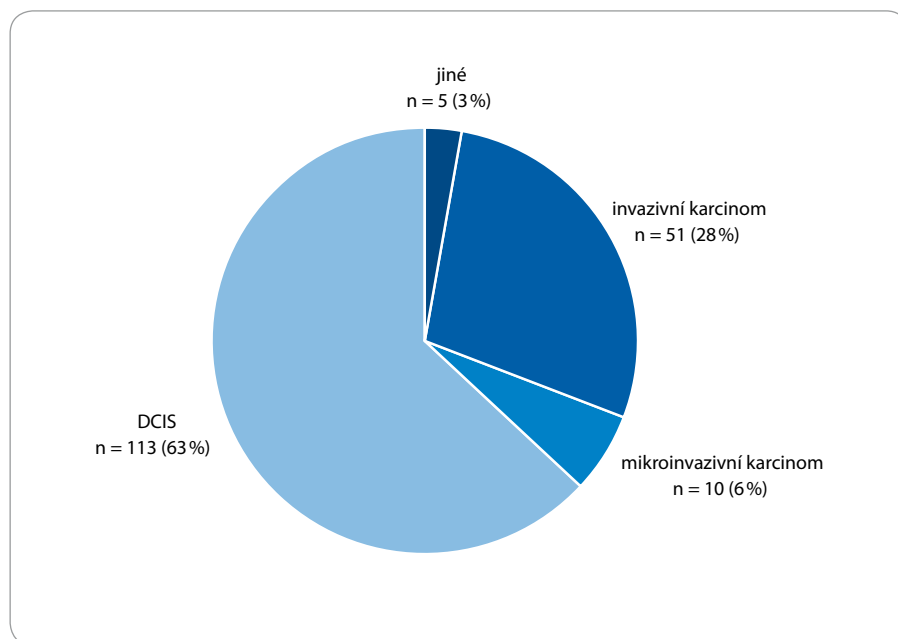
Výsledky

Počty operací DCIS a četnost záchytu invazivních karcinomů

Ze 179 hodnocených případů byla předoperační diagnóza stanovena jako DCIS ve 175 případech a jako „suspektní DCIS“ ve 4 případech. Definitivním histologickým vyšetřením byl potvrzen DCIS u 113 resekátů (63 %), mikroinvazivní karcinom byl diagnostikován v 10 případech (6 %) a invazivní karcinom v 51 případě (28 %). U 5 patientek (3 %) se podle definitivní histologie jednalo o ložiska jiného charakteru: 1krát lobulární karcinom in situ – LCIS, 4krát benigní léze (graf 1).

Analýza potenciálních prediktorů invazivity

Výsledky analýzy sledovaných parametrů (potenciálních prediktorů invazivity) ve



Graf 1. Výsledné zastoupení diagnóz stanovených definitivním histopatologickým vyšetřením mamárních resekátů, n = 179. DCIS – duktální karcinom in situ.

vztahu k záchytu invazivních karcinomů jsou znázorněny v tab. 1.

Jako statisticky významný prediktor invazivity se ukázal především způsob předoperační biopsie a viditelnost ložiska na USG. Trend závislosti jsme sledovali i pro velikost ložiska a jeho palpabilitu při klinickém vyšetření, grade v punkční biopsii a charakter léze na mamografii. U těchto veličin se však nepodařilo prokázat statisticky významnou souvislost, což může souviset s nedostatečnou velikostí souboru. Věk pacientky a zejména multifokalita léze neprokázaly žádný prediktivní význam.

Nález uzlinových metastáz

Výkon na lymfatických uzlinách podstoupilo ve sledovaném souboru celkem 117 žen. V naprosté většině případů (n = 100) se jednalo o primární biopsii sentinelové uzliny, tj. současně s resekci ložiska DCIS. Několik patientek zvažujících okamžitou mamární rekonstrukci podstoupilo SNB jako samostatný diagnostický výkon ještě před zákrokem na prsu (n = 6). Jedna pacientka absolvovala jako primární výkon na uzlinách axilární disekci. U 10 žen byl zákrok na mizních uzlinách doplněn až v druhé době na základě výsledku definitivního histopatologického vyšetření (7krát SNB, 3krát disekce axily).

Četnost záchytu uzlinových metastáz u jednotlivých skupin patientek podle výsledku definitivní histologie primární léze je uvedena v tab. 2.

Z tabulky je patrné, že nádorové buňky v regionálních lymfatických uzlinách byly nalezeny u 11 patientek. Z toho jednou šlo pouze o izolované nádorové buňky, dvakrát o mikrometastázy a osmkrát o makrometastázy. Čtyři pacientky měly postiženy více než jednu lymfatickou uzlinu. Ve všech 11 případech se jednalo o invazivní karcinom při definitivním histopatologickém vyšetření primárního ložiska. U žen bez nálezů invaze nebylo v souboru metastatické postižení spádových uzlin prokázáno, historicky jsme však tyto případy na našem pracovišti zaznamenali [20].

Diskuze

Za sledované období tří let byly v MOÚ pod klinickou diagnózou DCIS operovány celkem 204 patientky. Námi hodnocený soubor je mírně menší (n = 179); 25 patientek jsme do analýzy nezahrnuli. Jednalo se převážně o případy, kdy jsme neměli dostatečně spolehlivý údaj o výsledku předoperační biopsie. Podle hrubého odhadu tak podíl DCIS mezi všemi chirurgicky léčenými karcinomy prsu v našem ústavu představuje 10–15 %. To odpovídá statistickým předpokladům

Tab. 1. Asociace sledovaných parametrů s četností záchytu invazivního karcinomu v definitivním resekátu (* do skupiny invazivních karcinomů jsou zahrnuty i mikroinvazivní karcinomy).

Parametr	Kategorie	Počet případů DCIS	Počet invazivních karcinomů*	Statistická významnost (p)
způsob biopsie				0,014
	USG kontrola	28	26 (48 %)	
	stereotaxe	56	16 (22 %)	
	vakuová mamotomie	31	11 (26 %)	
	neznámo	4	3	
viditelnost na USG				0,023
	ano	52	38 (42 %)	
	ne	31	9 (22 %)	
	neznámo	36	9	
velikost na MG				0,077
	0–20 mm	39	16 (29 %)	
	nad 20 mm	26	21 (45 %)	
	neznámo	54	19	
palpabilita léze				0,083
	ano	24	22 (48 %)	
	ne	93	34 (27 %)	
	neznámo	2	0	
grade				0,104
	high-grade	61	32 (34 %)	
	non-high-grade	51	16 (24 %)	
	neznámo	7	8	
charakter léze na MG				0,105
	mikrokalcifikace	101	42 (30 %)	
	infiltrát	12	10 (45 %)	
	jiné (duktektázie)	0	1	
	neznámo	6	3	
věk				0,212
	65 let a méně	97	42 (30 %)	
	nad 65 let	22	14 (39 %)	
multifokalita				0,544
	ano	10	5 (33 %)	
	ne	109	50 (31 %)	
	neznámo	0	1	

s ohledem na fakt, že řada žen se neúčastní mamárního screeningu. Prvotní diagnóza je u nich stanovena na základě klinických příznaků, tedy zpravidla až ve stadiu invazivního karcinomu.

Počet případů DCIS, které jsou po definitivním histopatologickém vyšetření přehodnoceny na invazivní karcinom, byl v našem souboru poměrně značný (34 %). To je zcela v souladu s literárními údaji uvedenými v úvodu článku. Třetivý podíl invazivních karcinomů podtrhuje relevanci úvah o výkonu na lymfatických uzlinách v době primární operace. Na našem pracovišti přistupujeme k indikaci těchto výkonů poměrně aktivně.

Uzlinový zákrok v první době absolvovala nadpoloviční většina pacientek z celého souboru. Nutnost doplnění výkonu na uzlinách v druhé době vyvstala jen v 10 případech (5,6 %). Dodáváme, že u 7 žen nebyla operace na mizních uzlinách indikována ani po záchytu invazivního karcinomu v definitivní histologii (dvě pacientky podstoupily disekci axily již v minulosti, pětkrát byla disekce vynechána po zvážení poměru risk/benefit).

Nutno zdůraznit, že není-li histologicky prokázán invazivní karcinom, ale pouze DCIS, nelze doporučovat primární disekci axily vzhledem k riziku jejích závažných časných i pozdních kom-

plicací. Naproti tomu SNB je poměrně bezpečnou procedurou a její indikace je všeobecně přijatelná i bez průkazu invaze. V našem souboru jsme zaznamenali jeden případ primární disekce axily bez punkčně prokázaného invazivního karcinomu. Operace byla indikována na základě vysoce suspektního nálezu na zobrazovacích metodách. Definitivní histologie následně potvrdila multicentrický invazivní karcinom s uzlinovými metastázami.

Řada studií se v minulosti pokoušela identifikovat prediktory invazivity, na jejichž základě by bylo možné selektivněji vybírat pacientky pro primární sentinel-

Tab. 2. Četnost záchytu uzlinových metastáz u jednotlivých skupin pacientek podle výsledku definitivní histologie primární léze (* do skupiny s uzlinovými metastázami je započítán i jeden případ s nálezem pouhých izolovaných nádorových buněk v senti-nelové uzlině).

Definitivní histologická diagnóza	Počet případů se zákrokem na uzlinách	Počet případů s nálezem uzlinových metastáz*
DCIS	60	0
LCIS	1	0
mikroinvazivní karcinom	10	2
invazivní karcinom	44	9

Tab. 3. Významnost prediktorů invazivity v některých dřívějších studiích; MG – mamografie, ca – invazivní karcinom, HG – high-grade.

Autor, rok	n	Podíl ca	MG velikost	MG charakter	Grade	Věk	Jiné
Wahedna, 2001 [5]	140	44 %	–	nesignif.	nesignif.	–	–
Yen, 2005 [6]	398	20 %	> 40 mm	–	HG	> 55 let	komedonekróza
Wilkie, 2005 [7]	675	10 %	–	infiltrát	HG	–	mikroinvaze
Huo, 2006 [8]	200	21 %	> 15 mm	infiltrát	HG	–	lobul. kanceriz.
Dillon, 2006 [9]	91	33 %	> 50 mm	infiltrát	–	–	–
Sakr, 2008 [10]	61	20 %	> 30 mm	–	–	–	–

vou biopsii. Přehled výsledků nevyznívá jednoznačně a je uveden v tab. 3.

V naší dosavadní klinické praxi jsme za nejdůležitější prediktor považovali histologický grade a k primární SNB přistupovali především u high-grade lézí podle předoperační punkční tkáňové biopsie. Částečně jsme zohledňovali i velikost ložiska, věk pacientky a její preference. Výsledky předkládané analýzy jsou v tomto směru poněkud překvapující, grade neprokázal jednoznačný prediktivní význam. Nutno však podotknout, že v průběhu hodnoceného období nepoužívali všichni patologové důsledně stejná kritéria pro jeho stanovování.

Největší statistický význam vykazoval v naší studii způsob předoperační biopsie, který úzce souvisí s viditelností léze na USG: léze ultrasonograficky snadno detekovatelné byly preferenčně biptovány pomocí tru-cut biopsie pod USG kontrolou. Metoda ultrasonografické lokalizace není náročná pro pacientku a personál ani nákladná na přístrojové vybavení. Stereotaktická navigace pod MG zůstává vyhrazena pro léze ultrazvukem „neviditelné“, tj. nejčastěji areály mikrokalcifikací. Z ložisek biptovaných pod USG kontrolou byla téměř polovina později přehodnocena na invazivní karcinom. Viditelnost na USG zřejmě biologicky souvisí s množstvím a charakte-

rem vazivového stromatu, které mohou být více vyjádřeny u invazivních karcinomů v porovnání s intraduktálními. Stroma může podmiňovat i palpabilitu léze. Ta však zřejmě není hodnocena a popisována tak konzistentně jako ultrasonografický obraz, a navíc může být ovlivněna řadou dalších faktorů.

Velikost léze v mamografickém obrazu se v rozporu s výsledky předchozích studií neukázala v naší analýze příliš významná pro predikci invazivity. Může to souviset s jejím nedůsledným stanovováním a zaznamenáváním do zdravotnické dokumentace; u velkého podílu případů jsme údaj neměli k dispozici. V této souvislosti připomínáme, že naše studie byla retrospektivní a nebyla předem nijak avizována. Zajímalo nás, nakolik se lze orientovat pomocí údajů dostupných v každodenní klinické praxi. U předem avizované prospektivní analýzy by výsledky mohly vynít poněkud odlišně.

Bohužel žádný ze zvažovaných prediktorů invazivity není příliš reprodukovatelný. Jejich hodnocení podléhá subjektivitě vyšetřujícího lékaře, ať už radiodiagnostika (viditelnost na USG, charakter léze na mamografii, velikost léze), patologa (nález či absence invaze v punkční biopsii, grade), nebo chirurga (palpabilita ložiska). Při zvažování primární SNB jde vždy o individuální po-

suzování poměru risk/benefit, který zohledňuje řadu faktorů včetně věku či komorbidit a může být ošetřujícím lékařem i pacientkou hodnocen značně rozdílně. Kritéria pro primární výkon na lymfatických uzlinách zřejmě nelze v dohledné době jednoznačně stanovit.

Uzlinové metastázy byly nalezeny pouze u případů s nálezem invaze v definitivní histologii. To je v mírném rozporu s literárními údaji, kdy nebývají výjimkou případy uzlinových metastáz při absenci invaze v mamárním resekátu. I na tomto faktu se může podílet faktor individuality vyšetřujících patologů. Nález invaze logicky závisí na důkladnosti vyšetřování resekovaného mamárního parenchymu a snad i na subjektivním hodnocení přítomnosti invaze v mikroskopickém obrazu. Vzhledem k malému počtu pacientek s lymfatickými metastázami nemělo smysl hodnotit asociaci prediktorů invazivity s četností záchytu uzlinových metastáz.

Závěr

Až jedna třetina případů považovaných podle punkční biopsie za DCIS může být na základě definitivního histopatologického vyšetření resekátu přehodnocena na invazivní karcinom. U těchto pacientek pak vyvstává nutnost doplnění operace na regionálních mízních

uzlinách v druhé době. Protože takový dvoudobý postup má některé nevýhody, je u žen s vyšším rizikem nálezu invaze vhodné indikovat sentinelovou biopsii již primárně, současně s resekcí výko- nem na prsu. Z hlediska predikce invazi- vity vykázal v naší studii největší význam způsob předoperační biopsie, který od- povídá viditelnosti ložiska na ultrasono- grafii. Naproti tomu, grade stanovený z punkčního biotického vzorku statisti- ckou významnost neprokázal.

Na základě dosažených výsledků do- poručujeme zvažovat indikaci primární sentinelové biopsie:

- především u duktálních karcinomů in situ jednoznačně ultrasonograficky detekovatelných,
- u větších lézí řešených totální mastek- tomií, která by mohla znemožnit poz- dější identifikaci sentinelové uzliny, a řada pacientek by tak musela zby- tečně podstoupit disekci axily,
- vzhledem k celkově nízké četnosti uz- linových metastáz u lézí předoperačně hodnocených jako DCIS (pod 10%) po- važujeme za vhodné kandidátky k pri- mární sentinelové biopsii především

ženy v dobrém biologickém stavu, u nichž může stav lymfatických uzlin výrazně ovlivnit indikaci adjuvantní systémové léčby a radioterapie.

Literatura

1. Erstner VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE et al. De- tection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1546–1554.
2. Nechanská B, Srb T. Zhoubné nádory v roce 2006. Ak- tuální informace Ústavu zdravotnických informací a statis- tiky České republiky [online] [cit. 2009–09–14]. Dostupný z www.uzis.cz/download_file.php?file=3518.
3. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ et al. Importace of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ : why map DCIS? *Am Surg* 2001; 67(6): 513–519.
4. Goral A, Douglas-Jones A, Monypenny I et al. Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ? Analysis of 587 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98: 311–314.
5. Wahedna Y, Evans AJ, Pinder SE et al. Mammographic size of ductal carcinoma in situ does not predict the presence of an invasive focus. *Eur J Cancer* 2001; 37(4): 459–462.
6. Yen TW, Hunt JK, Ross MI. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 516–526.
7. Wilkie C, White L, Dupot E et al. An update of sentinel node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Surg* 2005; 190(4): 563–566.
8. Huo L, Seneige N, Hunt KK et al. Predictors of invasion in patients with core-needle biopsy-diagnosed ductal carci- noma in situ and recommendations for a selective appro-

ach to sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. *Cancer* 2006; 107: 1760–1768.

9. Dillon MF, McDermott EW, Quinn CM et al. Predictors of invasive disease in breast cancer when core needle biopsy demonstrates DCIS only. *J Surg Oncol* 2006; 93: 559–563.
10. Sakr R, Antoine M, Barranger E et al. Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma in situ up- staged to invasive carcinoma. *Breast J* 2008; 14(1): 55–60.
11. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2 282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25(6): 767–72.
12. Leopard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 906–920 (review).
13. Veronesi P, Intra M, Vento AR. Sentinel node biopsy for localised ductal carcinoma in situ. *Breast* 2005; 14: 520–522.
14. Gatěk J, Hnátek L, Dudešek B et al. Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu v klinické praxi. *Rozhl Chir* 2008; 87(4): 180–185.
15. Mabry H, Giuliano AE, Silverstein MJ. What is the value of axillary dissection or sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ? *Am J Surg* 2006; 192(4): 455–457.
16. Dominguez FJ, Golshan M, Black DM et al. Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carci- noma in situ. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(1): 268–273. Epub 2007 Sep 22.
17. Polom K, Murawa D, Wasiewicz J et al. The role of sen- tinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the bre- ast. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(1): 43–47. Epub 2008 Aug 23.
18. Fait V. Sentinelová biopsie a možnosti využití v sou- časné onkochirurgii. *Klin Onkol* 2008; 21(1): 5–19.
19. Coufal O, Fait V, Foltinová V et al. Chirurgická léčba kar- cinomu prsu v MOÚ. *Rozhl Chir* 2007; 86(10): 540–547.
20. Fait V, Chrenko V. Sentinel node biopsy in breast cancer: short time results show appropriate regional control. *Neo- plasma* 2007; 54(3): 256–261.

The Value of 18-FDG PET/CT Imaging in a Patient with Atypical Metastatic Colorectal Cancer – Case Report: 18-FDG PET/CT in Colorectal Cancer

Hodnota zobrazenia 18-FDG PET/CT u pacientov s atypickým metastatickým karcinómom – kazuistika: 18-FDG PET/CT pri kolorektálnych karcinómoch

Hlavatá Z.¹, Pazderová N.¹, Povinec P.², Paulíny P.², Majidi A.³, Fiala P.³, Martanovič P.³, Šálek T.¹

¹ National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

² PET Center BIONT, Bratislava, Slovak Republic

³ Pathology Department of the Slovak Health Care Surveillance Authority, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Backgrounds: Cancer metastasis to skeletal muscle is very rare. Lung cancer, renal cell carcinoma and malignant melanoma have been reported as the most frequent primary tumours. Diagnosis of muscle metastasis from other primary cancer sites is more than problematic. **Case:** In this paper we report a case of metastasis of colorectal cancer in a 44-year-old man who underwent left-sided hemicolectomy due to the tumour mass in his left colic flexure followed by liver metastasectomy and cryocautery of the non-resectable metastasis in the VII segment. Subsequently, the patient was treated with two lines of chemotherapy. However, shortly after initiation of the second chemotherapy line he started to suffer from unbearable pain in the lumbosacral region. Neither a whole spinal cord MRI nor abdominal CT scan and scintigraphy explained the origin of the pain. Finally, PET/CT examination clarified the origin of the pain and showed massive hypermetabolic metastatic lesions in the muscles, further confirmed by autopsy. **Conclusion:** Thus, among the different imaging techniques, FDG PET/CT enables the detection of metabolically highly active tumour cells, undetectable by other conventional imaging means.

Key words

colorectal cancer – muscle metastasis – FDG-PET/CT examination

Súhrn

Východiská: Metastázovanie do kostrových svalov je veľmi vzácné. Najčastejšie referovanými primárnymi nádormi bývajú pľúcny karcinóm, nádor obličky a malígny melanóm. Je viac ako problematické stanoviť diagnózu svalovej metastázy z iného primárneho nádoru. **Prípad:** V našej kazuistike popisujeme prípad 44-ročného muža s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorý podstúpil lavostrannú hemikolektómiu pre nádor lienálnej flexúry s následnou metastazektómiou pečenejových ložísk a kryodestrukciou neresekovateľnej metastázy v VII. segmente. V ďalšom období bol pacient liečený dvoma líniami chemoterapie. Krátko po zahájení druhej línie chemoterapie však začal trpieť neznesiteľnou bolesťou v lumbosakrálnej oblasti. Ani MR vyšetrenie, ani abdominálne CT vyšetrenie ako aj scintigrafia skeletu neobjasnili pôvod bolesti. Až zrealizované PET/CT vyšetrenie preukázalo masívne hypermetabolické metastatické ložiská vo svaloch, čo potvrdili aj pitevné nálezy. **Záver:** Prípad dokumentuje, že spomedzi rôznych zobrazovacích techník FDG PET/CT ponúka zachytenie vysoko metabolicky aktívnych nádorových lézií, ktoré sa konvenčnými vyšetreniami detekovať nedali.

Kľúčové slová

kolorektálny karcinóm – metastázovanie do svalu – 18-FDG PET/CT vyšetrenie

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

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

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

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



MUDr. Zuzana Hlavatá

Department of Internal Medicine

National Cancer Institute

Klenova 1

SK-833 10 Bratislava

Slovak Republic

e-mail: zuzana.hlavata@nou.sk

Obdrženo/Submitted: 17. 9. 2009

Přijato/Accepted: 15. 11. 2009

Backgrounds

Cancer metastasis to the skeletal muscle is very rare. While only 8 cases were reported till 2000, now, due to rapid improvements in the field of modern imaging techniques the clinicians are confronted with increasing amount of atypical metastatic sites in cancer patients in general. The most frequent primary tumours reported are lung cancer, renal cell carcinoma and malignant melanoma [1]. Usually, metastases of adenocarcinoma to the skeletal muscle form painfull mass of different sizes predominantly localised in lower extremity [2–3]. Diagnosis of muscle disturbance from other primary cancer sites is more problematic. Several imaging techniques like CT alone, MRI and PET/CT can be employed to detect recurrence of cancer disease. Rapoport and colleagues compared specificity and sensitivity of each paricular technique in liver metastases and extrahepatic colorectal cancer. The most important conclusion from this study was, that PET/CT can detect more patients with extrahepatic tumour than CT alone [4].

Case

A 44-year-old man suffered from change of constipation and diarrhoea was examined by colonoscopy. He also noticed blood in his stool. The colonoscopy proved the finding of the tumour mass in left colic flexure. CT scan showed synchronously metastatic disease in his liver, spe-

cifically of the VI and VII segments. In July 2005 hemicolectomy on the left side followed by liver metastasectomy of segments VI, II, III and cryocautery of the metastases in VII segment was performed.

Histopathologically, the resected colorectal carcinoma confirmed the ulcerative, moderately to poorly differentiated adenocarcinoma of the large bowel (G 2–3). The tumour had an invasive growth pattern, invading intramurally all the layers of the large bowel, focally with incipient signs of invading the pericolic fat tissue. In some parts were caught foci of extracellular mucus as well as signs of intracellular mucus production with the formation of sigiloid elements and foci of endolymphatic embolisation too. Foci of perineural spreading of the tumour masses were seen. Fifteen lymph nodes were examined; 13 out of them were positive for metastases of the adenocarcinoma, in one case a perinodal spreading was presented as well; pT3N3M1.

Between 10/2005 and 7/2006 the patient received „mFOL“ as first-line chemotherapy with Bevacizumab regimen (Irinotecan 100 mg/m², 5FU 450 mg/m² and CaLV weekly on D1,8,15,22, one week pause, Bevacizumab 5 mg/kg on D1,15). Because of the disease progression, again only in the liver, the patient underwent second cryocautery of three metastases in segments V, VII and VIII. From 10/2006 Irinotecan with Cetuximab as a second line of chemotherapy was ad-

ministered (Irinotecan 100 mg/m² on D1,8,15,22, one week pause, Cetuximab 400 mg/m² initially, 250 mg/m² in subsequent weeks). In the following months the patient was suffering from severe pain in the lumbosacral region with irradiation along the spinal cord into the gluteal muscles bilaterally. Neither a whole spinal cord MRI nor abdominal CT scan (both recommended by the neurologist) explained the origin of the pain. However, disease progression in the liver was proved. Scintigraphy of the skeleton was negative. An increasing tendency for unbearable pain resulted in continual high dose opiate derivates application. Disease progression was supposed in lumbosacral region, however crucial origin of the pain was still unclear. The lumbar puncture was not performed due to severe pain. The paraneoplastic myopathy was also considered in differential diagnosis.

Finally, PET/CT examination showed massive hypermetabolic metastatic lesions in the muscles; the largest lesion was in the deconfigured left psoas major muscle (Fig. 1A, thick arrow) with many smaller lesions in the other psoas and iliopsoas muscles, and a smaller metastatic lesion on the jejunum wall (Fig. 1A, thin arrow), in the muscles of the pelvis, in the gluteal muscles, and in the adductor magnum (Fig. 1B, thin arrows), in the muscles of the thorax and abdominal wall, in the muscles of the

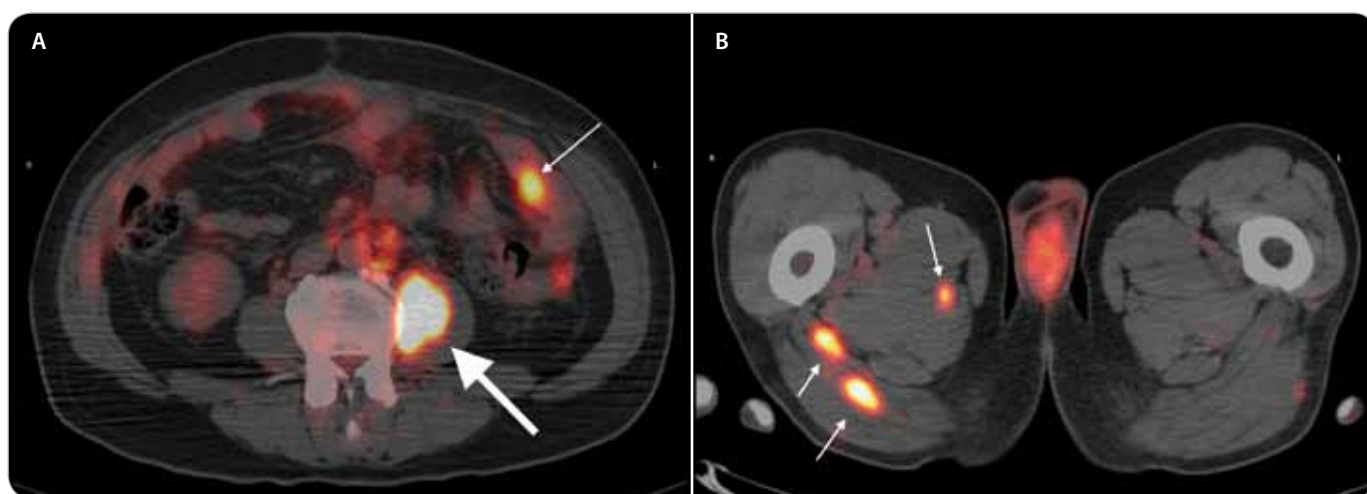


Fig. 1. Axial fused 18-FDG PET/CT image. A – Hypermetabolic metastatic lesion in the psoas major muscle (thick arrow) and a smaller metastatic lesion on the jejunum wall (thin arrow). B – Two hypermetabolic metastatic lesions in the gluteus maximus muscle and in the adductor magnus muscle (thin arrows).

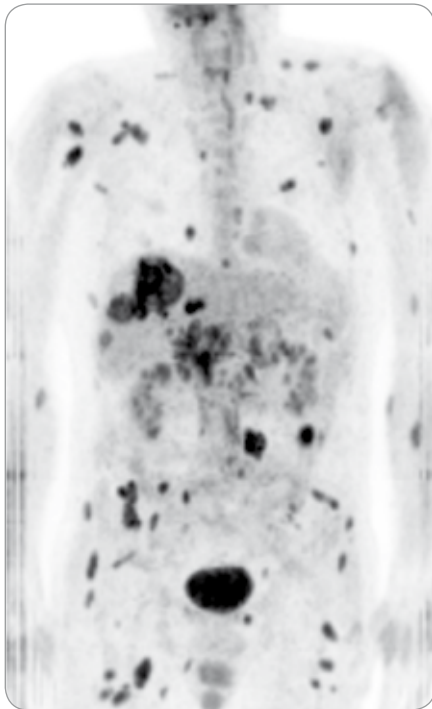


Fig. 2. Maximum intensity projection (MIP) image of the 18-FDG PET study.

upper and lower extremities, which elucidated the cause of pain. In addition, hypermetabolic metastatic lymphadenopathy in different regions, multiple metastatic lesions in the liver, other multiple intraabdominal lesions and two intrapulmonary metastases as well as two metastatic lesions in the brain – in the left hemisphere of the cerebellum and in the area of the right meatus acusti-

cus internus were detected (Fig. 2). Palliative external beam radiotherapy on the cranium was applied. In March 2007 the patient died of disease progression. The autopsy confirmed the presence of metastases in all localities, as shown previously on PET/CT.

Histopathological analysis showed metastasis of adenocarcinoma to the psoas major muscle with adenostructures (black thick arrow) infiltrating the muscle fibers (white arrows) and endolymphatic spreading of the tumor cells (black thin arrow) (Fig. 3A) and infiltration of the adenostructures (black thick arrow) into the muscle (white arrow) and perineural spreading (black thin arrow) (Fig. 3B).

Conclusion

Despite the fact, that metastasis of carcinoma to the skeletal muscle is a rare event, it should be taken into consideration by the clinicians especially in the case of unexplainable pain occurrence. Based on the literature data, the size of the painful mass ranged from 2 to 12 cm [2]. The skeletal muscle metastases occurred either as a solitary mass without any other clinically detectable metastases or as part of disseminated disease similar as in our case. The metastatic lesions can be treated with wide excision or radiotherapy or with combination of both.

Overall, there is not universal and specific imaging technique for skeletal muscle metastasis. However MR imaging with in-

travenous gadolinium enhancement is useful to evaluate the vascularity of the tumour which is helpful for the planning of further biopsy [2]. The authors believe that the extensive peritumoral enhancement associated with central necrosis in patients with painful soft tissue mass is one of the characteristic features of the skeletal muscle metastasis.

18-FDG PET is a molecular imaging technique enabling non-invasive in vivo visualisation of glucose metabolism. This „functional“ diagnostic modality has proven to be invaluable for the detection, staging and restaging of many malignancies. The increased sensitivity of PET in comparison to with CT or MRI can be attributed to the ability of PET to detect changes in metabolic activity that precede the morphological abnormalities. Fused 18-FDG PET/CT significantly improves the anatomic localisation of abnormal FDG activity, which is paramount for the surgical evaluation [5]. However, sensitivity of FDG PET varies with the size of the lesion and its anatomic location and specificity depends on histology of the primary tumor, where well-differentiated tumours may exhibit very low or even absent FDG uptake. On the other hand relatively high FDG activity may be observed at the sites of inflammation or granulation tissue, that can be indistinguishable from malignant disease [6]. The reported sensitivity and specificity of FDG PET for the detection of recurrent disease have been es-

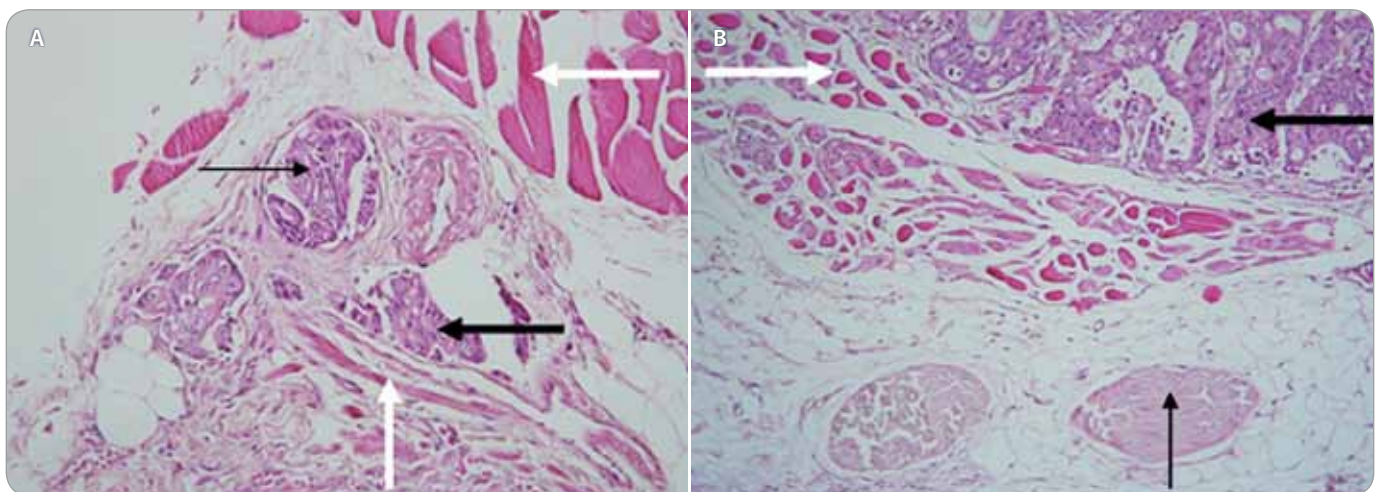


Fig. 3. Metastasis of adenocarcinoma to the psoas major muscle (HE). A – Adenostructures (black thick arrow) infiltrating the muscle fibers (white arrows) and endolymphatic spreading of the tumor cells (black thin arrow). B – Infiltration of the adenostructures (black thick arrow) into the muscle (white arrow) and perineural spreading (black thin arrow).

estimated at 97% (95% CI 95–99%) and 76% (95% CI 64–88%) respectively, with a change at clinical management in 29% of patients [7]. The FDG PET scan identifies recurrence in two out of three cases of patients with occult metastatic disease with increased tumour markers (CEA) and negative conventional imaging [8].

This manuscript documents the occurrence of metastasis of the colorectal cancer at atypical muscle location. We can speculate that this atypical biological behaviour could be connected with the application of targeted biological molecules, such as Bevacizumab. Consistent with increasing frequency of administration of targeted therapy we should be prepared to handle various unusual clinical

pictures. Among the different imaging techniques, 18-FDG PET/CT allows detection of high metabolic active tumour cells, undetectable by means of other conventional imaging. Consistent with previous literature data 18-FDG PET/CT represents a valuable source of additional information about extrahepatic lesions with an impact on clinical management of the patient. In light of these facts we feel that our case report offers multiple questions and speculations useful for daily practice with cancer patients in the presence and for the future.

References

1. Hasegawa S, Sakurai Y, Imazu H et al. Metastasis to the forearm skeletal muscle from an adenocarcinoma of the colon: Report of a case. *Surg Today* 2000; 30: 1118–1123.
2. Tuoheti Y, Okada K, Osanai T et al. Skeletal muscle metastases of carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 210–214.
3. Herring CL Jr, Harrelson JM, Scully SP. Metastatic carcinoma to skeletal muscle. A report of 15 patients. *Clin Orthop* 1998; 355: 272–281.
4. Rapoport ED, Loft A, Berthelsen AK et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol* 2007; 48: 369–378.
5. Cohade C, Osman M, Leal J et al. Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 2003; 44: 1797–1803.
6. Herbertson RA, Lee ST, Tebbutt N et al. The expanding role of PET technology in the management of patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 1774–1781.
7. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41: 1177–1189.
8. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA et al. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 319–323.

Resekce pankreatu pro metastázy karcinomu ledviny

Pancreatic Resection for Metastatic Renal Cell Carcinoma

Varga M.¹, Oliverius M.¹, Valsamis A.¹, Kučera M.¹, Gürlich R.², Šafanda M.³, Matia I.¹, Honsová E.⁴

¹ Klinika transplantační chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

² Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³ Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

⁴ Pracoviště klinické a transplantační patologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Souhrn

Východiska: Pro adenokarcinom ledviny je typická častá tvorba pozdních metastáz, přičemž metastázy do pankreatu jsou velmi zřídka. V období 2004–2008 bylo na Klinice transplantační chirurgie IKEM provedeno 87 resekci pankreatu pro nádor. Z tohoto počtu byla u čtyř pacientů histologicky verifikována metastáza světlobuněčného karcinomu ledviny. Cílem této práce bylo shrnout formou krátkých kazuistik naše zkušenosti s chirurgickou léčbou metastáz adenokarcinomu ledviny do pankreatu. **Pozorování:** Doba od operace primárního tumoru ledviny byla 10, 11, 15 a 16 let. U všech pacientů byla předoperačně vyloučena generalizace onemocnění. Z operačních výkonů byla jednou provedena totální pankreatektomie, dvakrát subtotální pankreatektomie a jednou kaudální resekce pankreatu. V resekátu byla přítomna jedna metastáza u dvou pacientů, u jednoho dvě metastázy a u jednoho mnohočetná metastatická ložiska. Pooperační průběh byl u všech pacientů bez chirurgických komplikací. Všichni pacienti žijí s dobou přežití od operace 7, 23, 26 a 52 měsíců. Ani u jednoho pacienta nedošlo k recidivě metastáz primárního onemocnění. **Závěr:** Sledování pacientů s anamnézou adenokarcinomu ledviny je vhodné provádět doživotně. Vzhledem k nízké odpovědi adenokarcinomu ledviny a jeho metastáz na onkologickou léčbu představuje resekce pankreatu v případě časného záchytu metastáz a při vyloučení generalizace onemocnění bezpečnou metodu léčby.

Klíčová slova

nádory ledvin – metastázy – pankreas – resekce metastáz

Summary

Backgrounds: Late metastases of renal cell carcinoma (RCC) are quite common. However, metastases in the pancreas are rare. Between 2004–2008 the Department of transplantation surgery of the institute of clinical and experimental medicine performed 87 pancreatic resections for tumour. From this, metastasis of RCC was histologically verified in four cases. The aim of this study was to summarize in the form of brief case reports our experience with the surgical treatment of pancreatic metastasis of RCC. **Observation:** The interval from nephrectomy to the occurrence of pancreatic metastasis was 10, 11, 15 and 16 years. All patients were examined to exclude metastatic generalization. Surgical treatment was: one total pancreatectomy, two subtotal pancreatectomies and one caudal resection. Two patients had solitary pancreatic metastasis, one had two metastases and one had multiple metastatic lesions. No complications were observed in the postoperative period. All patients are living with survival time of 7, 23, 26 and 52 months. None of them has signs of recurrence of the primary disease. **Conclusion:** The follow up in patients with a history of RCC should be lifelong. Considering the low response of RCC and its metastases to oncological treatment, pancreatic resection is a safe method with a low rate of complications in patients with RCC metastases limited only to the pancreas and detected in time.

Key words

renal cancer – clear cell renal carcinoma – metastasis – pancreas – metastasectomy

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

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

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

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



MUDr. Martin Varga

Klinika transplantační chirurgie
Institut klinické a experimentální
medicíny

Videňská 1958/9

140 21 Praha 4

e-mail: mavg@ikem.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 9. 2009

Přijato/Accepted: 23. 11. 2009

Úvod

Karcinom ledviny představuje 2 % všech maligních nádorů v dospělosti. Maximum výskytu je v 6. a 7. dekádě a častěji postihuje muže. V roce 2006 bylo v NOR hlášeno 2 603 nových případů, čímž se řadíme na první místo na světě. Pro konvenční renální karcinom (světlobuněčný) je typická tvorba metastáz jak synchronních, tak metachronních. Nejčastější lokalizací generalizace jsou plíce, kosti, játra a mozek. Vzácnou lokalizací jsou metastázy do pankreatu, které se vyskytují v 1,5–3 % případů [1]. Prognóza generalizovaného onemocnění je špatná. Pětileté přežití se pohybuje mezi 16 a 20 % [2]. Vzhledem k chemo- a radiorezistenci karcinomu ledviny má chirurgická terapie stěžejní roli jak v terapii primárního tumoru, tak i v léčbě pokročilého onemocnění. Nové možnosti cílené biologické léčby jsou slibné, nicméně signifikantní prodloužení přežití je statisticky nevýznamné a je pouze v řádu měsíců [3]. V období 2004–2008 bylo na Klinice transplantční chirurgie IKEM provedeno 87 resekcí pankreatu pro nádor. Z tohoto počtu byla u čtyř pacientů histologicky verifikována metastáza světlobuněčného karcinomu ledviny. Cílem této práce je shrnout formou krátkých kazuistik naše zkušenosti s chirurgickou léčbou metastáz adenokarcinomu ledviny do pankreatu.

Kazuistiky

Kazuistika 1

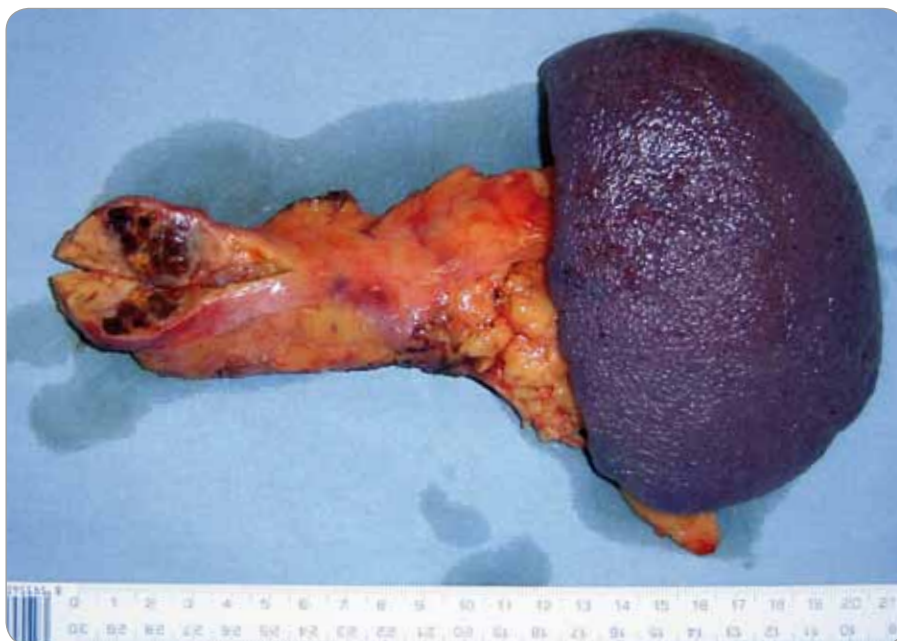
Pacientka, 66 let, po pravostranné nefrektomii pro karcinom ledviny T2, N0, M0 před 15 lety. Nebyla již dispenzárně sledována. Byla vyšetřována na interním oddělení pro elevaci jaterních testů. Dle výsledků zobrazovacích metod byla suspекce na metastázu karcinomu ledviny do pankreatu nebo primární tumor pankreatu bez známek generalizace. Oba nálezy byly indikací k resekci. U pacientky jsme provedli totální pankreatektomii. V resekátu bylo mnohočetné metastatické postižení s velikostí metastáz od 1,5 do 3,5 cm v průměru. Histologicky obraz všech metastáz odpovídal konvenčnímu světlobuněčnému karcinomu ledviny. Operace a pooperační průběh byly bez komplikací, pacientka byla propuštěna devět dní po operaci. Vzhledem k totální pankreatektomii došlo k rozvoji pooperačního diabetu mellitu. Pacientka

je 52 měsíců od operace bez známek recidivy maligního onemocnění.

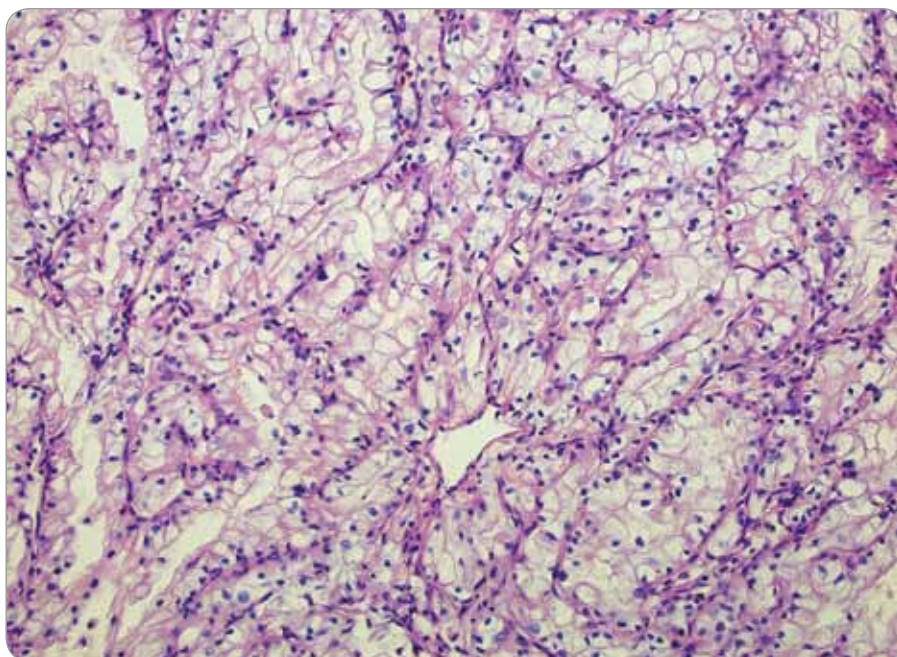
Kazuistika 2

Pacient, 59 let, byl 16 let po pravostranné nefrektomii pro karcinom ledviny T3, N0, M0. Při dispenzárním vyšetření byla zachycena dvě ložiska pankreatu, suspektní metastázy. Pacient byl bez známek generalizace (CT břicha a hrudníku, scinti-

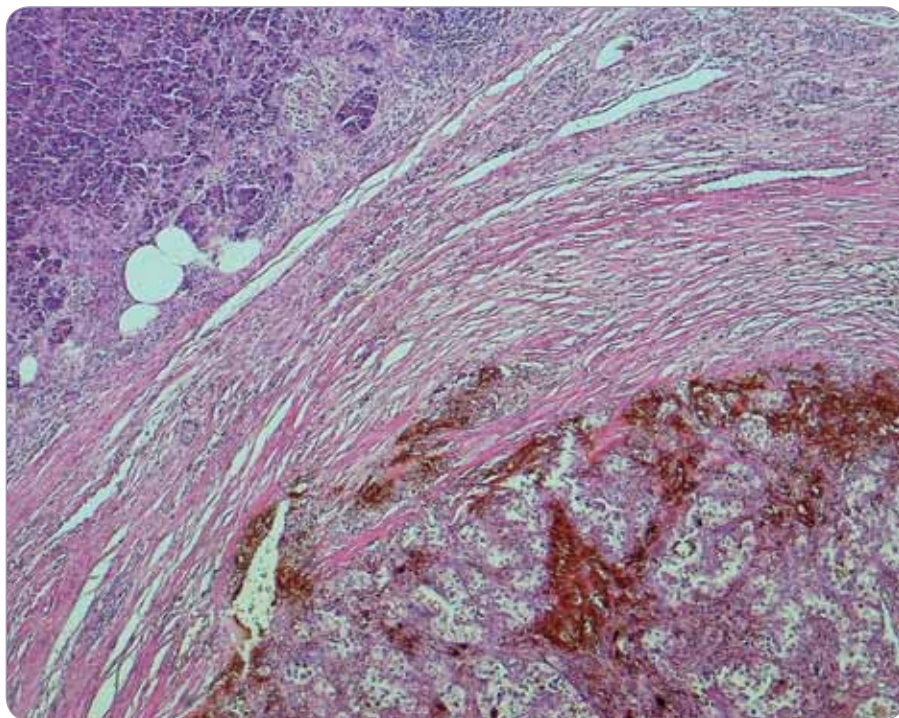
grafie skeletu). Provedli jsme subtotální pankreatektomii. Operace proběhla bez komplikací. V resekátu byly histologicky verifikovány dvě metastázy světlobuněčného karcinomu ledviny o velikosti 20 a 30 mm (obr. 1–3). Pooperační období bylo komplikováno kardiální insuficiencí při hyperhydrataci. Po zaléčení byl pacient propuštěn 17 dní po operaci. Diabetus mellitus na terapii inzulinem měl



Obr. 1. Resekát pankreatu s metastázou karcinomu ledviny.



Obr. 2. Světlobuněčný karcinom ledviny se solidně alveolárním uspořádáním a se sítí četných tenkostěnných cév. Barvení H&E, zvětšeno 20krát.



Obr. 3. Metastáza karcinomu ledviny v pankreatu; prokrvácený nádor je vpravo dole. Barvení H&E, zvětšeno 4krát.

pacient již předoperačně. Toho času je 26 měsíců od operace bez známek recidivy maligního onemocnění.

Kazuistika 3

Pacientka, 52 let, byla 11 let po pravostranné nefrektomii pro karcinom ledviny T2, N0, M0. Při dispenzární kontrole bylo zachyceno ložisko kaudy pankreatu, suspektní metastáza. Generalizace byla vyloučena. Provedli jsme resekci kaudy pankreatu. V resekátu byla histologicky verifikována metastáza světlolobuněčného karcinomu ledviny velikosti 21 mm. Operace a pooperační průběh byly bez komplikací. Pacientka byla propuštěna 11. den. Je sedm měsíců od operace bez známek recidivy maligního onemocnění.

Kazuistika 4

Pacientka, 70 let, byla 10 let po levostranné nefrektomii pro karcinom ledviny T2, N0, M0. Pacientka již nebyla dispenzárně sledována. K vyšetřování vedly klinické příznaky (tlaková bolest v epigastriu, anemizace, elevace jaterních testů). Na zobrazovacích vyšetřeních bylo nalezeno solitární ložisko těla pankreatu, bez známek generalizace. Provedli jsme subtotální pankreatektomii. V resekátu byla

histologicky verifikována metastáza světlolobuněčného karcinomu ledviny velikosti 30 mm. Operace a pooperační průběh byly bez komplikací. Pacientka byla propuštěna 16 dnů po operaci. Je 23 měsíců od operace bez známek recidivy maligního onemocnění.

Diskuze

Sekundární tumory pankreatu jsou vzácné a tvoří asi 2 % případů [4]. Nejčastějším primárním nádorem metastazujícím do pankreatu je karcinom ledviny [5]. Mezi hlavní symptomy patří bolest v epigastriu, anemizace a obstrukční ikterus [5]. Předoperační diagnostika je založena na zobrazovacích metodách. Typickým obrazem svědčícím pro metastázu karcinomu ledviny na CT, MR nebo případně angiografickém vyšetření je hypervaskularizovaný tumor, zatímco primární tumory jsou většinou hypovaskulární [6].

V posledních desetiletích došlo s rozvojem perioperační intenzivní péče a s propracováním chirurgické techniky pankreatobiliární chirurgie k významnému poklesu morbidita a mortality po resekci pankreatu [7–8]. Vzhledem k nízké odpovědi adenokarcinomu ledviny a jeho metastáz na onkologickou

léčbu představuje resekce pankreatu v případě časného zachytu metastáz a při vyloučení generalizace onemocnění bezpečnou metodou léčby. Dvouleté a pětileté přežití takto léčených pacientů činí 78 % a 65 % [5]. Jak je patrné i z našich výsledků, metastázy pankreatu vznikají i mnoho let po odstranění primárního tumoru. Proto k zachycení metastáz v operabilním stadiu je dlouhodobé sledování pacientů s anamnézou adenokarcinomu ledviny vhodné [9].

Závěr

Sledování pacientů s anamnézou karcinomu ledviny je vhodné provádět doživotně. Bezpečnou metodou léčby je v případě časného zachytu těchto metastáz resekce pankreatu. Z hlediska celkového přežití mají největší benefit nemocní operovaní s radikálním záměrem. Jako velmi důležité faktory pro prodloužení přežití jsou bezpříznakové období (disease free survival) od nefrektomie delší než rok, celkový stav nemocného (performance status) a počet metastáz [10–11]. Pro správný léčebný postup je nevyhnutelný multidisciplinární tým.

Literatura

1. Tolia BM, Whitmore WF Jr. Solitary metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol* 1975; 114(6): 836–838.
2. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166(5): 1611–1623.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3312–3318.
4. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL et al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: results of surgical management. *J Gastrointest Surg* 2001; 5(4): 346–351.
5. Sweeney AD, Wu MF, Hilsenbeck SG et al. Value of Pancreatic Resection for Cancer Metastatic to the Pancreas. *J Surg Res* 2009; 156(2): 189–198.
6. Palmowski M, Hacke N, Satz S et al. Metastasis to the pancreas: characterization by morphology and contrast enhancement features on CT and MRI. *Pancreatol* 2008; 8(2): 199–203.
7. Alexakis N, Halloran C, Raraty M et al. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2004; 91(11): 1410–1427.
8. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226(3): 248–257, discussion 257–260.
9. Volk A, Kersting S, Konopke R et al. Surgical therapy of intrapancreatic metastasis from renal cell carcinoma. *Pancreatol* 2009; 9(4): 392–397.
10. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C et al. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16(6): 2261–2266.
11. Šifřnerová H, Bustová I. Prognostické faktory u metastatických nádorů ledvin. *Klin Onkol* 2005; 18(6): 216–218.

Způsob života u onkologických pacientů – jak a kdy ho měnit?

Lifestyle of Cancer Patients – How and When to Change it?

Hrubá D., Matějová H.

Ústav preventivního lékařství LF MU Brno

Souhrn

Jedním z významných úspěchů moderní medicíny je narůstající počet onkologických pacientů, kteří přežívají po diagnóze a léčbě zhoubných nádorů. Zvyšuje se také zájem odborníků o to, zda a jakým podílem se na tomto příznivém trendu podílejí změny způsobu života. Pozornost je věnována zejména výživě, fyzické aktivitě a kouření, na které se zaměřují intervenční podněty. Úspěšnost intervence může být ovlivněna vhodným načasováním motivace pacientů k těmto změnám.

Klíčová slova

nádory – pacient – životní styl – motivace

Summary

The increase in the rate of cancer survivors following diagnosis and treatment of malignant tumours is one of the most important successes in modern medicine. There is also increasing interest from specialists in how lifestyle changes contribute to this beneficial trend. The intervention is focused namely on nutrition, physical activity and smoking. The effects of intervention may be influenced by the optimal timing of patients' motivation to adopt such changes.

Key words

cancer – patient – lifestyle – motivation

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

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

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

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



prof. MUDr. Drahošlava Hrubá, CSc.

Ústav preventivního lékařství
LF MU Brno

Joštova 10

662 44 Brno

e-mail: hruba@med.muni.cz

Úvod

Jedním z významných úspěchů moderní medicíny je narůstající počet onkologických pacientů, kteří přežívají po diagnóze a léčbě zhoubných nádorů. V této souvislosti jsou nejen hodnoceny metody včasné diagnostiky a způsobů léčby, ale roste zájem odborníků o to, zda a jakým podílem se na tomto příznivém trendu podílejí změny způsobu života. Poradenství se obvykle zaměřuje na doporučení změnit výživové chování, zvýšit tělesnou aktivitu a přestat kouřit. Někteří odborníci zahrnují i problematiku excesivní konzumace alkoholických nápojů a nadměrného slunění. Vyšší hmotnost, malá fyzická aktivita a kouření jsou současně hlavními preventabilními rizikovými faktory i kardiovaskulárních onemocnění, která mohou ohrozit jinak úspěšnou onkologickou léčbu [1].

Různé epidemiologické studie popisují, že většina onkologických pacientů trpí nadváhou či obezitou. Mechanizmy, kterými vyšší tělesná hmotnost přispívá k iniciaci i progresi zhoubného bujení, byly již z větší části prozkoumány, a je tedy zřejmé, že úprava výživových zvyklostí spolu se zvýšením tělesné aktivity je základem aktivního pacientova přístupu k léčbě. Bohužel zkušenosti některých onkologů ukazují, že jejich pacienti nereagují na doporučení týkající se zejména zvýšení příjmu ovoce a zeleniny a omezení tučných jídel [2], a většina z nich dokonce zvýší dobu trávení dne sedavým způsobem [3].

Přestože vliv změny výživových zvyklostí na průběh a výsledky onkologické léčby není zcela jednoznačný [4–5], existují důkazy o tom, že přechod na „zdravou“ výživu je provázen zlepšením psychického stavu pacientů [6–7]. Také zvýšení fyzické aktivity významně snižuje emocionální distres a zlepšuje kvalitu života [8], a dokonce mírní některé nepříznivé vedlejší účinky onkologické léčby, jako je únava [5], bolesti [9] či snížení tělesné výkonnosti [10].

Kouření je nejvýznamnějším jednotlivým preventabilním faktorem u zhoubných nádorů, kardiovaskulárních a mnoha dalších nemocí. Onkologičtí pacienti, kteří kouří i po stanovení diagnózy, jsou vedlejšími účinky a nižšími efekty léčby, výskytem sekundárních karcinomů, rychlejší

progresí nemoci a snížením doby přežívání ohroženi více než nekuřáci [11]. Bohužel podle některých studií se asi jen polovina kuřáků pokusí zanechat kouření po oznámení onkologické diagnózy [2,12].

Určité rozpaky v řadách aktivních poradců však vyvolává otázka vhodného načasování motivace pacientů k těmto změnám, aby intervence byla co nejefektivnější: má se využít spíše vysokého emocionálního potenciálu při oznámení diagnózy, nebo je vhodnější vyčkat na dobu léčby, či dokonce až na její výsledky?

Názor, že nejvhodnější okamžik pro motivaci pacienta změnit způsob života je při oznámení diagnózy zhoubného onemocnění nebo jen krátce poté, je založen na předpokladu, že strach provázející tyto okamžiky může pacienta motivovat k aktivnímu přístupu k záchraně života. Šanci na úspěch mají ti, kteří si uvědomí svoji vnímavost k obecně známým rizikům a nabudou přesvědčení, že jejich nemoc je léčitelná a že mohou aktivně přispět ke zdárnému průběhu léčby a jejím úspěšným výsledkům [13–14]. Samotný průběh léčby však může původní rozhodnutí pacienta narušit, zejména je-li léčba provázena silně nepříjemnými stavy nevolnosti a únavy a nepodaří se zvládnout úzkosti a deprese.

Na konci léčby mohou být naopak pacienti více fyzicky i psychicky schopni aktivně změnit životní styl, zejména pokud pochopí preventabilní příčiny jejich onemocnění a rozhodnou se předejít relapsu [15].

Podle dosavadních zkušeností je nejvhodnější načasování intervence pro zanechání kouření v době oznámení diagnózy, zejména u pacientů, kteří jsou hospitalizováni, ve zdravotnickém zařízení, kde je striktně dodržován zákaz kouření [15]. Kuřáci tak sice přijdou o odměnu, kterou jim nikotin poskytuje ve formě zlepšení nálady, snížení depresí a tenzí, ale vzhledem k tomu, že dopamin, jenž tyto pozitivní pocity navozuje, je v mozku indukován řadou fyziologických podnětů, může drogu úspěšně nahradit pozitivní přístup rodiny i zdravotního personálu, případně cílená podpora zaškolených poradců nebo psychologů.

U doporučení pro tělesnou aktivitu se načasování nezdá být rozhodujícím fak-

torem, i když během léčby řada pacientů cítí únavu a doporučení ke cvičení odmítá. Úspěšnost poradenství týkajícího se tělesné aktivity nebyla výrazně odlišná podle toho, zda se týkala období léčby nebo až doby po jejím skončení. Studie dokumentují nejen to, že pacienti jsou schopni vhodným způsobem cvičit i v období léčení, ale přinášejí též velmi významné poznatky o příznivém vlivu tělesné aktivity na snížení únavy a zlepšení kvality života [16–17].

Studie hodnotící vliv poradenství na změny výživových zvyklostí se shodují na tom, že nejvhodnější doba je až po skončení léčby, což bývá v průměru za 1,5 až 4 roky po stanovení diagnózy. Léčbu obvykle provázejí vedlejší příznaky ovlivňující nepříznivě stravování a i velmi silně motivovaní pacienti mají-li problémy, mají svoji výživu radikálně změnit [18].

Podle bohaté literatury, která se problematice změn životního stylu u onkologických pacientů věnuje, je jisté, že odborníci pokládají tuto oblast za významnou a nedílnou součást komplexní péče o onkologické pacienty. Pro vědecky řízené poradenství byly formulovány i teoretické modely (např. teorie plánovaného chování, kognitivní a sebeurčující teorie), které nabízejí základ pro účinný přístup poradců. Tyto přístupy shodně zahrnují účast ošetřujících lékařů, zdravotních sester, fyzioterapeutů, výživových a psychologických specialistů, ale i rodiny a společnosti [19].

Doporučení jsou jednoznačně formulována a všeobecně známá:

- omezení konzumace volně roztíratelných tuků, červeného masa a jednoduchých cukrů, každodenní konzumace minimálně pěti porcí ovoce a zeleniny, preference nízkotučných mléčných výrobků, celozrnných cereálií, drůbežího a rybího masa,
- každodenní fyzická aktivita po dobu alespoň 30 min (v průběhu léčby stačí i pomalá chůze), alespoň dvakrát v týdnu prodloužení na 45 až 60 min, se speciálním zhodnocením možných komorbidit u individuálních pacientů,
- nekouření, abstinence alkoholických nápojů.

Přestože jsou důkazy o přínosu poradenství o zdravém životním stylu pro primární

i terciální prevenci rakoviny (a srdečně cévních onemocnění) vědecky doloženy, je tato oblast stále ještě v pozadí zájmu politiků, občanů i odborné veřejnosti [15]. Pokud se tyto postoje podaří změnit, pomůže to nejen onkologickým pacientům a jejich rodinám, ale celé společnosti.

Literatura

1. Hoening MJ, Aleman BM, van Rosmalen AJ et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: a 25-year follow-up study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1081–1091.
2. Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2198–2204.
3. Bellizzi KM, Rowland JH, Jeffery DD et al. Health behaviors of cancer survivors: examining opportunities for cancer control intervention. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8884–8893.
4. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3302–3316.
5. Pierce JP, Natarajan I, Caan BJ et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the women Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 289–298.
6. Maunsell E, Drolet M, Brisson J et al. Dietary change after breast cancer: extent, predictors, and relation with psychological distress. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1017–1025.
7. McBride CM, Clipp E, Peterson BI et al. Psychological impact of diagnosis and risk reduction among cancer survivors. *Psychooncology* 2000; 9: 418–427.
8. Courneya KS, Friedenreich CM. Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: a literature review. *Ann Behav Med* 1999; 21: 171–179.
9. Dimeo F, Fetscher S, Lange W et al. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood* 1997; 90: 3390–3394.
10. Segal R, Evans W, Johnson D et al. Structural exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 657–665.
11. Gritz ER, Fingeret MC, Vidrine DJ et al. Successes and failures of the teachable moment: smoking cessation in cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 17–27.
12. Humpel N, Magee C, Jones SC. The impact of a cancer diagnosis on the health behaviors of cancer survivors and their family and friends. *Support Care Cancer* 2007; 15: 621–630.
13. McBride CM, Emmons KM, Lipkus IM. Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation. *Health Educ Res* 2003; 18: 156–170.
14. Partridge A, Adolf K, Blood E et al. Risk perceptions and psychosocial outcomes of women with ductal carcinoma in situ: Longitudinal results from a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 243–251.
15. Rabin C, Pinto B. Cancer-related beliefs and health behavior change among breast cancer survivors and their first-degree relatives. *Psychooncology* 2005; 15: 701–712.
16. Calvao DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 899–909.
17. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D et al. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3830–3842.
18. Pinto BM, Eakin E, Maruyama NV. Health behavior changes after a cancer diagnosis: what do we know and where do we go from here? *Ann Behav Med* 2000; 22: 38–52.
19. Park CL, Gaffey AE. Relationships between psychosocial factors and health behavior change in cancer survivors: an integrative review. *Ann Behav Med* 2007; 34: 115–134.

Klub onkologických juniorů

MUDr. Jiří Navrátil

Počátkem ledna letošního roku byl profesorem MUDr. Rostislavem Vyzulou, CSc., přednostou Kliniky komplexní onkologické péče Masarykova onkologického ústavu, založen Klub onkologických juniorů, KOJ. Jedná se o neziskovou organizaci, která má prioritní poslání podporovat mladé onkology v jejich profesionálním růstu a zajistit jejich vysokou odbornou úroveň.

Své poslání chce KOJ naplnit realizací širokého spektra aktivit. Zejména se jedná o poskytování informací o nejnovějších poznatcích v oboru a nových výzkumných trendech, zprostředkování spolupráce s kolegy v zahraničí formou odborných stáží a účastí na vědeckých konferencích. KOJ věří, že těmito aktivitami lze dosáhnout vysoké profesní úrovně a odpovídajícího akademického růstu. Za svou krátkou existenci podpořil KOJ účast mladých onkologů na několika mezinárodních odborných stážích a konferencích (např. NCI Bethesda, Washington; Mayo Clinic, Rochester; AACR San Diego, EMBO meeting 2009 a mnoho dalších).

Klub onkologických juniorů je neziskovou organizací, náklady spojené s činností klubu jako celku jsou hrazeny z dotací a darů.

Členem Klubu mladých onkologů se mohou stát všichni lékaři do 40 let věku, kteří nechtějí pouze pasivně přihlížet a přijímat strohé výsledky studií, ale naopak se aktivně účastnit dění v tak perspektivním oboru, kterým onkologie bezesporu je.

Klub mladých onkologů rád přivítá ve svých řadách všechny, kteří se chtějí onkologii blíže věnovat, a těší se na vzájemnou spolupráci.

Adresa klubu: Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno. Odbornou úroveň garantuje prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., a administrativní stránku zajišťuje paní Eva Čechmanová. Připravuj se i www stránku KOJ.



„KOJ“, stejně jako zkratka klubu, je barevná varianta japonského kapra, který je ve starých asijských zemích symbolem moudrosti a štěstí.

Mladí onkologové varují: nebýt členem klubu vážně poškozuje vaše zdraví. ☺

 klub onkologických juniorů

Chirurgie karcinomu prsu v České republice

Breast Cancer Surgery in the Czech Republic

Fait V.¹, Coufal O.¹, Gatěk J.²

¹ Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Nemocnice Atlas, Zlín

V polovině listopadu se konala pravidelná pražská onkologická sympozia, která jsou ve své druhé polovině tradičně zaměřena na problematiku karcinomu prsu. Součástí jednání je vždy i chirurgická problematika, a tak toto sympozium je již pravidelně i místem setkání velké části chirurgů, kteří se této problematice v naší zemi věnují. Součástí jednání, byť zcela neoficiální, a v programu tedy neuvedenou, bylo setkání výboru mammologické sekce České chirurgické společnosti ČLS JEP, které se zabývalo strategií dalšího vývoje.

Průběh a závěry tohoto jednání, ale i obsah odborného jednání nás přiměly k tomu, abychom onkologické veřejnosti nastílnili jak současný stav mammární chirurgie v našich zemích, tak naše představy o dalším vývoji.

Chirurgická terapie je u karcinomu prsu jedna z nejstarších a na dlouhou dobu se jednalo o prakticky jedinou účinnou terapii. S vyvrácením Wirchovovy lokoregionální koncepce šíření nádorů se však chirurgie z pozice hlavní terapie dostává do pozice partnerské (někdy bohužel chápáné jako servis), a navíc dochází k ústupu od rozsáhlých, a tedy „adrenalinových“ operací směrem k operacím, které pacientku méně poškozuji. Takovéto operace se ovšem pro chirurgy Billrothovského typu stávají zcela neatraktivními, a tak na většině pracovišť dochází k postupnému odsouvání těchto výkonů směrem k okrajům operačního programu a do rukou mladších a méně zkušených chirurgů. Toto pochopitelně vedlo i k poklesu kvality výkonů a vytracení se mnohých dovedností. Smutným faktem v dnešní době je to, že většina atestova-

ných chirurgů nejen neumí například disekovat axillu, ale ani nemá o tomto výkonu valnou představu.

Navzdory jisté neatraktivitě pro mnohé chirurgy však incidence karcinomu prsu stoupá. Je třeba je chirurgicky řešit, a to navíc se značným ohledem jak k pacientce samotné, tak k potřebám dalších léčebných modalit. Naštěstí i v nejnepříznivějších dobách zůstalo i v našich zemích několik pracovišť, která potřeby tohoto onemocnění chápala a terapii karcinomu prsu považovala za jednu ze svých priorit. Absence těchto pracovišť v některých regionech pak vedla k zákonitému vývoji: když se o pacientky nebyli schopni postarat chirgové, začali se starat jiní.

V posledních letech došlo k jistému prozření čelných chirurgů a rozpoznání důležitosti mammární chirurgie. Jedním z důsledků je i vytvoření mammologické sekce České chirurgické společnosti ČLS JEP, která si klade za cíl zorganizovat chirurgickou péči o pacientky s karcinomem prsu tak, aby odpovídala současným a budoucím standardům.

Chirurgická terapie karcinomu prsu má svá specifika, která po jejich pochopení, mohou být a jsou pro mnohé z nás minimálně stejně silnou výzvou jako některé „adrenalinové“ výkony. Vyžadují však nejen trpělivost a jistou míru pokory, ale též chápání ženské duše, potřebou je i jistá míra estetického citění, nutností je rovněž schopnost umět bezproblémově komunikovat s odborníky dalších léčebných modalit.

Karcinom prsu je specifický v tom, že jeho růst je obvykle velmi pomalý, tedy chyby v terapii se projeví se značným časovým odstupem, nutností je tedy dlou-

Práce byla podpořena vědecko-výzkumným zá-
měrem MZMOU2005 Ministerstva zdravotnictví
České republiky.

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

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

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

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



doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
Oddělení chirurgické onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: vukfait@gmail.com

hodobé sledování. Výhodu zde mají komplexní pracoviště, sledovat pacientku nemusí nutně chirurg, musí být však informován o výsledcích.

Dalším specifikem karcinomu prsu je v současné době velmi sofistikovaná diagnostika, která od chirurga vyžaduje znalost, dostupnost, v některých ohledech i velmi těsnou spolupráci: lokalizační techniky, zajištění vzorků pro patologii s minimalizací artefaktů, označování pro radioterapii.

Zvláštní kapitolou v chirurgii karcinomu prsu jsou výkony na lymfatickém systému, obecně značně podceňované. V praxi ve své rozsáhlejší podobě, tedy disekci axilly, se jedná o výkon, který pro pochopení a zvládnutí vyžaduje vcelku zkušeného chirurga, k excelentnímu zvlá-

dání pak skutečně pravidelné provozování. Sentinelová biopsie je na první pohled zcela jednoduchý výkon, důsledky jeho nepochopení a technických nedokonalostí jsou však poměrně zásadní, v žádném případě se tedy nejedná o začátečnický výkon.

Výkony na parenchymu prsu jsou různé obtížnosti, obecně ale platí, že ty nejméně nápadné a nejmenší vyžadují relativně nejvíce zkušeností. Výkony, které prs zachovávají, pak vyžadují estetické cílení, určitou prostorovou představivost a mnohdy se dostávají na i za hranu plastické chirurgie.

Samozeřejmostí, která platí pro každý chirurgický výkon, je pak to, že kvality lze dosahovat pouze při dostatečných počtech operací, obecně se udává, že pro karcinom prsu by se mělo jednat o počty zhruba od 50 (lépe 100) operací za rok výše. Počtu 100 operací za rok pro karcinom prsu v ČR dosahuje zhruba 5 pracovišť, počtu 50 operací za rok pak téměř stejný počet. Nutností pro pracoviště, která se zabývají karcinomem prsu, je pochopitelně technické vybavení, přímá návaznost na kvalitní mammární diagnostiku a patologii, velmi dobrá a přímočará spolupráce s dalšími léčebnými modalitami.

Plánem mammologické sekce je v nejbližší době zmapovat pracoviště soustavně se mammární chirurgií zabývající, zmapovat chirurgy, kteří jsou již v pravém smyslu mammárními chirurgy, a do budoucna vytvořit systém vzdělávání, který by umožnil zájemcům o tuto oblast chi-

rurgie efektivní získání vědomostí a dovedností, včetně možnosti certifikování.

Dalším cílem je pochopitelně rozvoj mammární chirurgie jak ve smyslu zlepšování kvality resekční fáze, tak i v oblasti rekonstrukční, kde bude v budoucnu muset mammární chirurg převzít některé výkony, prozatím vyhrazené plastickým chirurgům. Zde je pak i nutnost narovnávání a změn v sazebníku.

Trvalou nutností je pak pojmenovávání a řešení dilemat, která chirurgická terapie karcinomu prsu s sebou přináší.

V současné době existuje několik hlavních témat, o kterých je vhodné se zmínit.

Chirurgickou léčbu karcinomu prsu lze rozdělit na řešení nádoru v parenchymu prsu, řešení lymfatické spádové oblasti a dále na terapii relapsů.

V oblasti parenchymu existuje několik témat a dilemat. Výrazným tématem je lokalizace nehmátných tumorů, i když není příliš kontroverzní. Závažnou oblastí je indikace a kontraindikace prs zachovávajících výkonů. Zde jsou již rozpory výraznější, i když jedinou absolutní kontraindikací konzervativního výkonu je multicentricita nádoru. Jistou problematickou oblastí je i řešení neinvazivních karcinomů. Není jasná shoda v doporučených lemech zdravé tkáně při konzervativních výkonech, problém je navíc umocněn tím, že resekční lemy mohou být výrazně ovlivněny peroperačním a pooperačním zacházením s preparátem, a tedy nemusejí vždy odpovídat realitě.

Při konzervativních výkonech se ukazuje mnohdy potřeba zbytek prsu vhodným způsobem domodelovat, objevuje se celá škála onkochirurgických postupů. Otázkou je pochopitelně nejvhodnější indikace jednotlivých výkonů, i když tato bude vždy v určité míře subjektivní.

Po ablačních výkonech je dalším tématem indikace a samotná realizace rekonstrukcí.

V oblasti chirurgie lymfatických uzlin je pak symptomem doby sentinelová biopsie. Po technické stránce se pro chirurga jedná o záležitost de facto vyřešenou. Otázky se však objevují v oblasti indikační a interpretační. V indikacích jsou stále kontroverze ohledně hraniční velikosti tumoru pro sentinelovou biopsii, další nejistou oblastí je indikace při biopstickém průkazu neinvazivního karcinomu. V interpretaci výsledků se ukazuje jako neudržitelné indikovat disekci axilly při každém pozitivním nálezu v sentinelové uzlině, problémem je pochopitelně stanovit vhodné hranice.

V chirurgii relapsů jsou problémy již méně viditelné, případů je o několik řádů méně, ale přesto jsou zde některá zajímavá témata. Je únosné řešit lokální relaps konzervativním výkonem? Je vhodné u lokální recidivy opakovat sentinelovou biopsii?

Úkolů a témat máme tedy před sebou celou řadu a lze si jen přát, aby mammologická sekce v jejich řešení byla co nejúspěšnější. Je to v zájmu mammárních chirurgů, spolupracujících oborů, ale především pacientek s karcinomem prsu.

Dispenzarizace osob s familiárním výskytem kolorektálního karcinomu

Familliar Colorectal Cancer Surveillance

Šachlová M.¹, Foretová L.²

¹ Gastroenterologická ambulance, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Brno

Screeningové programy jsou určeny k rozpoznání kolorektálního karcinomu (KRCA) u jedinců s nízkým populačním rizikem onemocnění. **Dispenzární programy** KRCA se používají u rizikových skupin tohoto onemocnění, tj. u osob s pozitivní osobní anamnézou onemocnění kolorekta nebo u osob s rodinnou anamnézou KRCA či adenomu, s familiárním adenomatózním polypózou (FAP), hereditárním nepolypózním kolorektálním karcinomem (HNPCC). Dispenzární programy jsou formulovány nejednotně a často modifikovány podle místních zvyklostí. Už v roce 1999 byl v ČR publikován první návrh ke sledování, další revizovaný návrh je z roku 2005 [1–3]. Český návrh vycházel z předchozích směrnic Americké gastroenterologické asociace z roku 1997 a 2003. Za zmínku stojí i fakt, že v roce 2006 byla poprvé publikována nová doporučení dispenzarizace po endoskopické polypektomii a po resekci KRCA jako první společný dokument multidisciplinární expertní skupiny US Multi Society Task Force a Americké onkologické společnosti [4–7]. To, že vznikla 3. revize v průběhu 10 let, potvrzuje skutečnost, že

směrnice pro dispenzarizaci a screening představují dynamický proces.

Dobře definované hereditární syndromy (s dědičnou monogenní dispozicí) kolorektálního karcinomu (familiární adenomatózní polypóza a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom – Lynchův syndrom) tvoří asi 10 % všech případů. Většinu kolorektálních karcinomů tvoří tzv. sporadický karcinom (50–60 %) a familiární (s rodinným výskytem, bez prokázané příčiny) (20–30 %) (obr. 1). Odhaduje se, že nejméně 10 % dospělých osob v civilizovaných zemích má jednoho příbuzného prvního stupně postiženého kolorektálním karcinomem [8].

Je zajímavé, že výraznější familiární asociace byla zjištěna pro lokalizaci KRCA v proximální a distální lokalizaci. Při rektální lokalizaci byl vztah méně výrazný [8]. Z klinické praxe je známo, že ženy s anamnézou karcinomu prsu nebo gynekologického karcinomu mají i vyšší riziko karcinomu kolorektálního.

Riziko se stupňuje počtem postižených příbuzných a také jejich mladším věkem v době diagnózy [10] (tab. 1). V rodinách s výskytem nádoru u dvou a více příbuz-

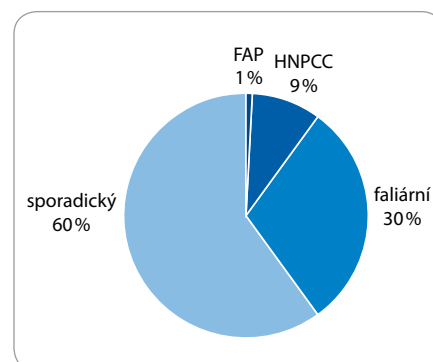


MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.

Gastroenterologická ambulance
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: sachlova@mou.cz

ných v linii, kde alespoň u jednoho byl nádor diagnostikován pod 50 let, by měla být doporučena genetická konzultace. Testování by mělo být provedeno i u nádoru kolorekta ve věku pod 35 let bez rodinné anamnézy.

Původní dispenzární program doporučoval jednotný postup pro všechny osoby s familiárním výskytem „nesyndromového typu“: screeningový program s úvodním testem na okultní krvácení ve stolici se začátkem od 40 let věku. Zařazení do dispenzárního programu bylo zvlášť zdů-



Obr. 1. Výskyt kolorektálního karcinomu (odhad). FAP – familiární adenomatózní polypóza, HNPCC – hereditární nepolypózní kolorektální karcinom.

Tab. 1. Odhadovaná empirická rizika dle rodinné anamnézy – podle Hodgsona [9].

populační riziko	2 %
příbuzný 1. stupně s dg. KRCA pod 45 let	5krát (10 %)
příbuzný 1. stupně s dg. KRCA nad 45 let	3krát (6 %)
příbuzný 1. a 2. stupně v linii s dg. KRCA	4krát (8 %)
oba rodiče s KRCA	5krát (11 %)
dva příbuzní 1. stupně v linii s KRCA	8krát (17 %)
tři příbuzní 1. stupně v linii s KRCA	25krát (50 %)

razňováno u jedinců, v jejichž rodinách se vyskytl KRCA ve věku nižším než 55 let nebo adenom pod 60 let věku [1]. Rozdílné hodnoty relativního rizika vedly k doporučení podle příbuzenského stupně.

1. Při postižení jednoho příbuzného
 1. stupně KRCA nebo adenomovými polypy ve věku pod 60 let nebo dvou příbuzných 1. stupně jakéhokoliv věku: kolonoskopie v pětiletém intervalu od 40 let věku nebo od věku o 10 let nižšího, v němž byla stanovena diagnóza nejčasnějšího KRCA v rodině.
2. Při postižení jednoho příbuzného
 1. stupně KRCA nebo adenomem ve věku 60 let a vyšším nebo dvou příbuzných 2. stupně KRCA: program průměrného rizika od věku 40 let.
3. Při postižení jednoho příbuzného
 2. stupně nebo jakéhokoliv počtu příbuzných 3. stupně (prarodiče, bratrance a sestřence): program jako u osob s průměrným rizikem.

Dne 12. 6. 2008 se v Lékařském domě v Praze v rámci XII. onkogenetického dne sešla onkogenetická skupina Společnosti lékařské genetiky a České onkologické společnosti a projednávala přípravu dispenzarizačních návrhů pro hereditární nádorové syndromy. Předkládáme vybraný diskutovaný návrh pro osoby s familiárním výskytem nádoru kolorekta.

Doporučený protokol preventivního sledování u osob s vyšším rizikem kolorektálního karcinomu dle rodinné anamnézy (HNPCC nebylo potvrzeno genetickým testováním, nebo testování nebylo provedeno pro nesplnění kritérií, neplatí pro FAP)
Základní doporučení:

1. Test na okultní krvácení ročně 10 let před nejnižším věkem výskytu nádoru v rodině a dále ročně mezi kolonoskopiemi. Při makroskopickém výskytu krve ve stolici provedení kolonoskopie okamžitě, test na okultní krvácení neprovádět.

2. Kolonoskopie ve dvou- až pětiletých intervalech (pětiletý interval u normálního kolon, u benigních změn 2–3 roky dle typu změn, jako je četnost a velikost adenomů, dysplastické změny), začátek 5–10 let před nejnižším věkem výskytu nádoru v rodinné anamnéze.
3. U rodin, které splňují Amsterdamská kritéria a pravděpodobnost dědičnosti je vysoká, je vhodné dodržovat doporučení jako u HNPCC – viz navržená pravidla, uveřejněná v roce 2009 [11].

Závěr

Potřebujeme doporučené postupy? Určitě ano. Skupina osob se zvýšeným rizikem KRCA musí být sledována. Je však potřeba postupy sjednotit tak, aby dispenzarizace splnila svůj účel a současně aby tyto osoby nebyly zbytečně vyšetřovány a stigmatizovány. Stále více se v medicíně prosazuje koncepce Evidence Based Medicine, tzn. lékařství založené na důkazech, proto i návrhy dispenzarizace se musí opřít o dostupné literární údaje. Z literatury je známo, že asi 25 % diagnostických a terapeutických výkonů nelze zdůvodnit, a lze je proto považovat za nadbytečné a zbytečně nákladné [12].

Je potřeba sjednotit postupy mezi odbornými společnostmi a jednotlivými specialisty. Pak můžeme společně vyvíjet i tlak na jednání s pojišťovnou a výsledky dispenzarizace vyhodnocovat. Je zapotřebí na toto téma diskutovat v rámci široké odborné společnosti a přijmout konsenzus k jednotnému postupu.

Doporučený návrh sledování by měl být jednoduchý především pro praktické lékaře, kteří mají provádět celkové preventivní prohlídky po dvou letech u svých registrovaných osob a hodnotit i rizika rodinné anamnézy. Každý člověk v běžném riziku bez klinických problémů by měl absolvovat test na okultní krvácení od 50 do 54 let věku 1krát za rok a dále v 55 letech buď screeningovou kolonoskopií 1krát za 10 let, nebo test na

okultní krvácení 1krát za 2 roky. V případě vyššího rizika by měl lékař navrhnout výše uvedenou dispenzarizaci nebo indikovat genetickou konzultaci. Stejně tak i všichni onkologové, kteří léčí pacienty s kolorektálním nádorem, by měli být schopni zhodnotit vhodnost genetické konzultace, riziko onemocnění pro další členy rodiny a doporučit preventivní sledování. Pacient by měl dostat do rukou informaci pro své příbuzné o vhodných preventivních opatřeních. Stačí jen krátký jednoduchý text.

Pacientů s nádory kolorekta přibývá, jejich příbuzní mají zvýšené empirické riziko onemocnění a je na lékařích, zda jim jednoduchou radou umožní se účinně bránit.

Literatura

1. Frič P, Zavoral M. Sekundární prevence kolorektálního karcinomu (Aktuální přehled). Endoskopie 2001; 10: 39–42.
2. Frič P, Zavoral M. Sekundární prevence kolorektálního karcinomu se zřetelem k vysokorizikovým skupinám. Postgrad Med 2005; 7: 240–243.
3. Frič P, Zavoral M. Dispenzární programy vysokorizikových skupin kolorektálního karcinomu. Česká a slov.gastroenterologie 2006; (60) 5: 199–200.
4. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997; 112: 594–642.
5. Winawer SJ, Fletcher RH, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale- update based on new evidence. Gastroenterology 2003; 124: 544–560.
6. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. Gastroenterology 2006; 130: 1872–1885.
7. Winawer SJ, Kahi CJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2006; 130: 1865–1871.
8. Burt RW, Peterson GM. Familial colorectal cancer. Diagnosis and management. In: Young P, Rozen P, Levin B. Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer. Philadelphia: W. B. Saunders Comp 1996: 171–194.
9. Hodgson SV, Foulkes WD, Eng C et al. A Practical Guide to Human Cancer Genetics. Cambridge University Press 2007.
10. Jablonská M et al. Kolorektální karcinom, časná diagnóza a prevence. 1. vyd. Praha: Grada 2000: 303–311.
11. Plevová P, Novotný J, Šachlová M et al. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom, Klin Onkol 2009; 22 (Suppl): 12–16.
12. Woolf SH. Practice guidelines: a new reality in medicine. Arch Intern Med 1990; 115: 1811–1818.

Klinické databáze – rozmar, nebo nutnost

Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Vzrůstající počet nádorových onemocnění se stává závažným problémem současnosti. Má vážné sociální důsledky a velmi významně zatěžuje zdravotnický systém. Týká se všech vyspělých zemí, Českou republiku nevyjímaje. Naopak, u většiny nejčastějších nádorových onemocnění patří ČR mezi nejvíce postižené země světa. Ročně je v naší zemi nově diagnostikováno více než 67 000 nádorových onemocnění. V souvislosti s rakovinou ročně umírá téměř 28 000 osob. Počet žijících spoluobčanů, kteří buď mají, nebo v minulosti měli zhoubný nádor, přesáhl v roce 2005 hodnotu 380 000. I přes rostoucí počty nemocných se však v ČR daří stále více pacientů úspěšně léčit. Napomáhá tomu nejen síť tzv. Komplexních onkologických center, ale i zdokonalující se možnosti diagnostiky a léčby. Nové cytostatické látky, patřící do skupiny biologické nebo cílené léčby, jsou úspěšnější než konvenční nespecifická cytostatika. Mnohdy se jejich účinnost zvyšuje současným podáváním obojího. Cytostatická léčba se tak stává dražší než původní a společnost se začíná ptát, zda na to má, zda efektivita těchto kombinací vyváží jejich vysoké náklady, tedy tak často dnes zmiňovaný „cost effectiveness“. Navíc není v naší republice jednoznačně dáno, pokud dojde ke snižování nákladů na drahou cytostatickou léčbu, kdo bude tím černým Petrem, který tuto zprávu sdělí pacientovi. Existuje dosud všeobecný mylný názor, že jím bude lékař, a nikoli plátce, u kterého si pacient zdravotní služby předplatil.

Z těchto důvodů, a i dalších, se Česká onkologická společnost hned na počátku používání drahé specifické léčby rozhodla zavést tzv. „klinické databáze“, které budou po celé ČR monitorovat spotřebu a efektivnost této léčby.

Jejich prvním, a asi nejdůležitějším významem je, aby vůbec nákladná onko-

logická léčba byla dostupná pro české pacienty. Plátcům péče do značné míry zaručují, že tyto léky, jejichž cena se běžně pohybuje kolem milionu korun na pacienta a rok, budou podávány v kontrolovaném prostředí a za jasně daných podmínek. Bez nich by jednání o úhradě byla mnohem složitější. V neposlední řadě ukazují efektivitu léčby, a jsou tedy významným pomocníkem pro každého klinického onkologa.

Už v roce 2001, kdy na trh vstoupil trastuzumab (Herceptin), bylo jasné, že onkologie bude stále dražší, protože budou přicházet další nákladné léky a jejich indikace se budou postupně rozšiřovat. Mohlo se stát, že pojišťovny se těchto výdajů zaleknou a stanoví si nějaká vlastní limitující kritéria, která by mohla pacienty poškodit, proto byl ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně připraven registr pro Herceptin. Jak přicházely další léky pro nákladnou specifickou léčbu, byl pro každý z nich vytvořen samostatný registr. Nyní jich je v oblasti solidních nádorů již sedm – registr pro Herceptin, Avastin, Tarcevu, Glivec, renální karcinom (Sutent, Nexavar), Tyverb a Erbitux. Zároveň se již přemýšlí o dalších a od září t.r. je založen nový registr pro Alimtu. V současné době jsou v těchto registrech záznamy od více než 6 200 pacientů. Roční nárůsty v některých vybraných registrech jsou zobrazeny na obr. 1–4.

Pro klinické onkology jsou registry cenným materiálem, ze kterého se mohou jen učit. Díky nim mají možnost znát svá vlastní klinická data, a tedy vědět, jak jejich pacienti reagují na tuto léčbu. Mohou poznat, jak jsou úspěšní v porovnání s ostatními, kteří s těmito léky pracují. Taková zpětná vazba má samozřejmě význam pro kvalitu léčby. Ke správné léčbě ale registry přispívají i tím, že umožňují sledovat, jak jsou dodržována stano-

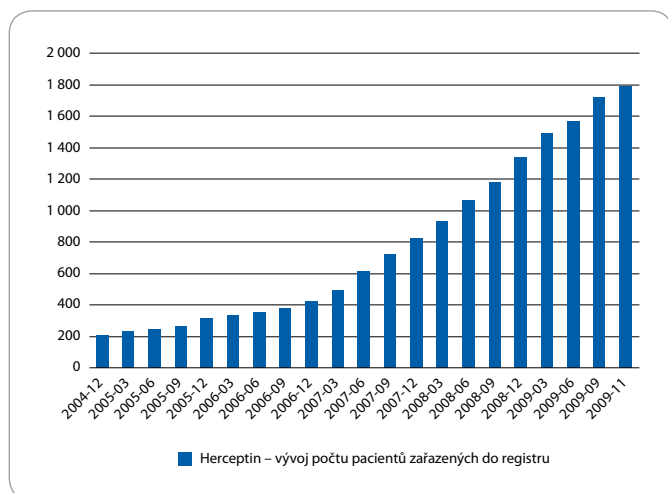


prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.

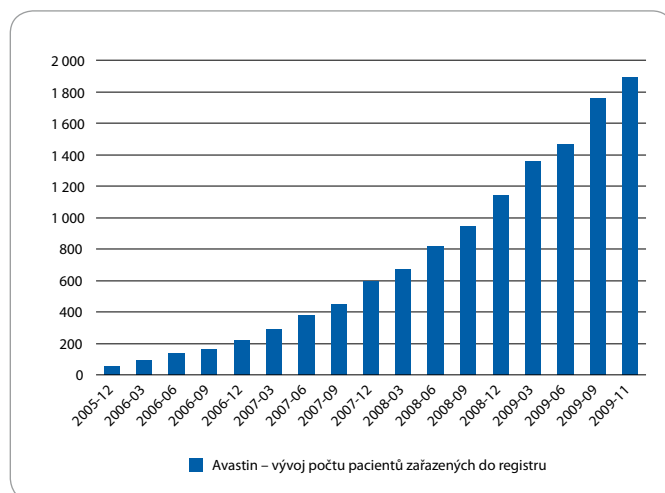
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: vyzula@mou.cz

vaná diagnostická kritéria pro nasazení nákladné specifické léčby. Rozhodující pro nasazení např. trastuzumabu je nutné vyšetření na HER-2 receptor, které by měla postoupit každá žena s karcinomem prsu, nebo nověji vyšetření mutace genu K-RAS, které je klíčové pro predikci účinnosti monoklonálních protilátek inhibujících EGFR. Nebylo snadné vytvořit síť laboratoří, jež tuto náročnou diagnostiku poskytují na náležité úrovni, ale v současné době existuje a pokrývá celou ČR. Pro lékaře registry mohou představovat i potenciální zdroj cenných dat pro vlastní výzkumnou činnost. V neposlední řadě registry slouží k tomu, aby odborná veřejnost nebyla jen závislá na informacích z rozsáhlých klinických studií, ale aby měla vlastní klinické údaje. Využitím registrů je poměrně snadné získat spolehlivá data o tom, jak tyto léky působí v reálné praxi, na skutečných pacientech v našich podmínkách, a nikoli na pacientech v Asii nebo Severní Americe. Např. u bevacizumabu je doba do progresu onemocnění u našich pacientů delší než v registrační studii, a to o dva až tři měsíce, a celkové přežití je delší o 9 měsíců.

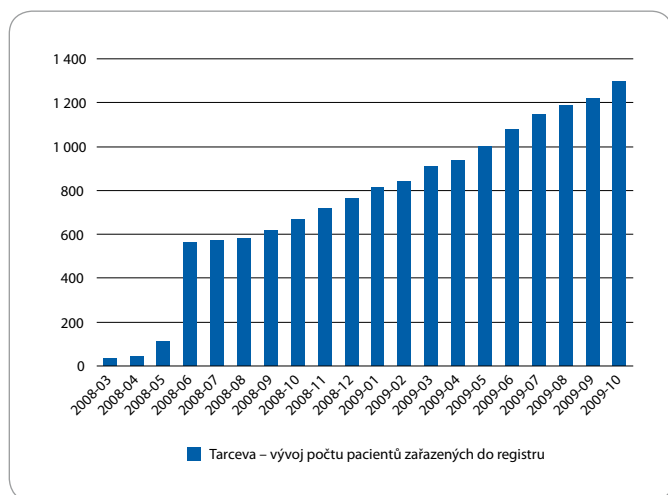
Jde přitom už o poměrně velký soubor. Vloni do Avastinového registru přibylo 467 záznamů, od roku 2005 máme validovaná data o 1 658 takto léčených pacientech. Podle vypočítané predikce možných léčených by jich však mělo být více. Některá podání se do registru nedostala, jinde třeba měl pacient kompli-



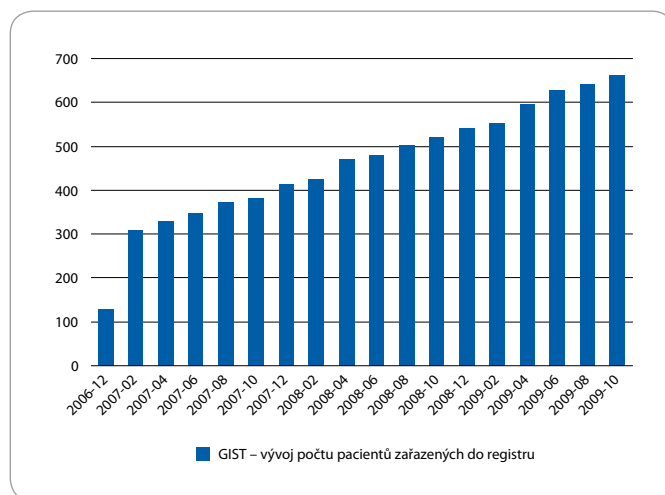
Obr. 1. Vývoj počtu patientek zařazených do databáze Herceptin.



Obr. 2. Vývoj počtu pacientů zařazených do databáze Avastin.



Obr. 3. Vývoj počtu pacientů zařazených do databáze Tarceva.



Obr. 4. Vývoj počtu pacientů zařazených do databáze GIST.

kace, které tuto terapii znemožnily. Zcela jistě však zbývá mnoho nemocných, kteří tento lék mohli dostat, měli dostat, ale nedostali.

Důležité je zdůraznit, že klinická data jsou anonymní. Není možné těchto údajů zneužít, protože jsou zakódovány. Je tak chráněno soukromí pacienta. Nezadávají se osobní data, ale jsou zadávána data epidemiologická a klinická. Z analýz, které se provádějí 2x ročně a jsou prezentovány na společném setkání onko-

logů, plátců a diagnostiků – tzv. Forum onkologů v Brně v Masarykově onkologickém ústavu. Z dlouhodobého sledování je nyní jasné, že nákladná léčba se opravdu podává jen ve stanovených onkologických centrech (KOC), že je indikována správně na základě správné diagnostiky, čímž se naplňuje požadavek, aby léčbu dostával každý pacient pod heslem „Správná léčba správnému pacientovi“. Vyplňování databáze je na dobrotvolné úrovni, ale naprostá většina lé-

kařů z KOC se tohoto procesu účastní, jelikož si jsou vědomi jeho významnosti. Na základě dosažených výsledků se nyní tvoří mezinárodní databáze pro HER2 pozitivní pacientky pro střední a východní Evropu. Závěrem lze tedy říci, že klinické databáze náročné biologické a cílené léčby jsou významným přínosem k zajištění nákladné onkologické péče pro každého pacienta, který ji potřebuje. Profitují z nich pacienti, lékaři i plátcí, tedy celá společnost.

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 6. 11. 2009 na MOÚ Brno

Přítomni: Vorlíček, Vyzula, Aschermannová, Fínek, Bartoš, Petera, Stáhalová, Petruželka, Cwiertka, Jelínková

Omluveni: Žaloudík, Přibyllová, Feltl, Abrahámová

Host: prof. Ryska, prof. Babjuk, prof. Rob

1. Prof. Vorlíček přivítal přítomné a zahájil schůzi výboru ČOS.
2. Prof. Vorlíček překontroloval zápis z minulé schůze výboru ČOS.
3. Firma Ipsen se odvolala proti indikačním doporučením pro LHRH analoga – indikace v adjuvantní a neoadjuvantní léčbě ca prostaty. Referuje prof. Babjuk – diphereline byl zkoušen ve fázi III klinického zkoušení v neoadjuvanci, výsledky studie byly publikovány v létě 2009. Výbor ustanovuje komisi pro konzenzální názor ČOS a ČUS, členy jsou prof. Vyzula, prof. Babjuk, prof. Petruželka. Návrh stanoviska předloží komise do příští schůze výboru ČOS.
4. Nadační fond Modrá kotva – fond pro vakcinaci nemocných s mozkovým glioblastomem bude provádět akademickou studii, pro jejíž krytí plánuje v lékárnách vybírat prostředky formou sbírky. Nadační fond žádá o podporu sbírky výbor ČOS. Diskutováno, názor výboru je, že klinická studie musí být řádně materiálně zabezpečena před svým zahájením a její průběh nemůže být závislý na úspěšnosti sbírky. Výbor ČOS podporu sbírce neschvaluje.
5. Žádost prof. Šlumpy o uvolnění preskripčních omezení preparátu Aldara® (pro léčbu povrchových basaliomů). Výbor ČOS podporuje změnu indikačního a preskripčního omezení Aldara® tak, aby podání léku nebylo vázáno na centra a bylo přístupné radičním a klinickým onkologům.
6. Prof. Vorlíček informuje o žádosti prim. Cwiertky opustit funkci pokladníka ČOS ze zdravotních důvodů. Novým pokladníkem ČOS byla jednomyslně zvolena prim. Stáhalová. Prim. Cwiertka předá ihned kompletní dokumentaci prim. Stáhalové.
7. Prof. Rob – referuje o návrhu nových guidelines léčby gynekologických malignit České gynekologické společnosti léčby a žádá o delegáta ČOS na mezioborové dohodovací setkání 10. 11. 2009 ve FN Motol. Výbor ČOS deleguje prof. Petruželku. Připravené závěry pak výbor ČOS prodiskutuje a schválí na své příští schůzi.
8. Dr. Zárubová – Česká společnost proti epilepsii – žádá o účast ČOS na tvorbě doporučených postupů léčby refrakterní epilepsie u nemocných s difúzními nízkostupňovými gliomy. Výbor ČOS žádá dr. Zárubovou o předložení zdrojových dat a registrační studie na použití jednotlivých cytostatik a léčebných postupů v této indikaci.
9. Prof. Petruželka žádá o záštitu ČOS nad novým pražským kongresem – Mezinárodní pražské interdisciplinární kolokvium – mělo by pokrýt problematiku interdisciplinární spolupráce u všech solidních malignit. Termín kolokvia je 28. a 29. 1. 2010 v Praze. Záštita ČOS byla udělena.
10. Prof. Daneš informuje písemně výbor ČOS o činnosti společnosti Premedical EU Care, provozující elektroimpedanční tomograf jako systematickou diagnostiku karcinomu prsu v komplexu E – Health. Výbor ČOS nemá informace o výtěžnosti této vyšetřovací metody, v onkologické literatuře nebyla tato metoda jako metoda časného zachytu ca prsu akceptována. Výbor ČOS žádá prof. Daneše a představitele Premedical EU Care o předložení dat o klinickém testování této vyšetřovací metody, a to jak v českém, tak mezinárodním měřítku.
11. Výbor ČOS doporučuje účast zástupců jednotlivých KOCů na konferenci Využití mezinárodní klasifikace funkčních schopností, disability a zdraví (ICF).
12. 24. 11. 2009 se koná zasedání redakční rady o specializačním vzdělávání lékařů na MZ ČR, zúčastní se prof. Abrahámová, prof. Petruželka, prim. Stáhalová. Dokumenty pro jednání budou vyžádány před jednáním od paní Stříbrné z MZ ČR – radka.stribrna@mzcr.cz
13. Firma Hospimed, prodávající roboty pro roboticky asistovanou chirurgii (RACH), žádá výbor o uvedení loga ČOS na firemní propagační materiál. Výbor ČOS žádosti nevyhověl.
14. Výbor ČOS schvaluje vyřazení z centrální evidence majetku ČOS zařízení Server Mercury, životnost skončila v roce 2006.
15. Prof. Vorlíček informoval výbor ČOS o plánovaných reauditách Komplexních onkologických center v roce 2010, která dostala statut KOC podmíněně na jeden rok, tedy do konce roku 2009. Dotazník na tři dotčené KOC (Ústí nad Labem, Zlín, Jihlava) byl Ministerstvem zdravotnictví již odeslán. Výbor ČOS do této aktivity nezasahoval, přestože někteří jeho členové před rokem deklarovali vůli se do reauditů zapojit. Podle dostupných informací předpokládáme, že všechna tato jmenovaná pracoviště statut KOC obhájí.
16. Udělena záštita ČOS odborným akcím (do zápisu doplněno dodatečně 26. 11. 2009):
 - Onkologie v gynekologii a mammologii, Brno, 8.–9. 1. 2010
 - XII. motolské onkologické dny, Praha, 25.–26. 2. 2010
17. Noví členové ČOS: Eva Letálová – Brno, Jiří Drábek – Olomouc, Dušan Holub – Olomouc, Tomáš Oždian – Olomouc, Gabriela Rylová – Olomouc, Veronika Holínková – Olomouc, Alena Jakšičová – Zlín, Andrea Benedíková – Olomouc, Taťána Šturmová – České Budějovice, Marie Bělehradová – České Budějovice, Viktor Šebek – Praha, Martin Bučo – Svitavy, Martin Baršovský – Nový Jičín, Vladimíra Koudeláková – Olomouc, Sylva Forejtková – FN Brno.

Tarceva = pokrok ve 2. linii léčby nemalobuněčného karcinomu plic
Tarceva + gemcitabin = pokrok v 1. linii léčby karcinomu pankreatu

1 tableta denně prokazatelně prodlužuje život Vašich nemocných



Více informací o Tarcevě
naleznete na

www.tarceva.cz

Základní informace o přípravku Tarceva®

Držitel rozhodnutí o registraci: Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Velká Británie. **Léčivá látka:** erlotinibum. **Schválená indikace pro použití:** Léčba pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic v případě, že alespoň jednou došlo k selhání předchozí chemoterapeutické léčby. V kombinaci s gemcitabinem léčba pacientů s metastazujícím karcinomem pankreatu. Při předepisování přípravku Tarceva by měly být brány v úvahu faktory spojené s prodloužením doby přežití. **Kontraindikace:** Vážná přecitlivělost na erlotinib nebo na kteroukoliv z pomocných látek. Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. **Zvláštní upozornění:** Silné induktory CYP3A4 mohou snižovat účinnost erlotinibu, zatímco silné inhibitory CYP3A4 mohou navodit jeho zvýšenou toxicitu. Kuřákům je třeba doporučit přerušit kouření, protože jinak může dojít ke snížení plazmatických koncentrací erlotinibu. Při akutním výskytu nových a/nebo progresivních nevysvětlených plicních symptomů jako např. dyspnoe, kašel a horečka, by měla být terapie přípravkem Tarceva přerušena až do vyhodnocení diagnózy. Pokud je diagnostikována intersticiální plicní nemoc, je třeba podávání přípravku Tarceva přerušit a zahájit potřebnou léčbu. Byly zaznamenány vzácné případy výskytu hypokalemie a renálního selhání (včetně fatálního) jako následek těžké dehydratace, především u pacientů současně léčených chemoterapií. Vzácně byly během podávání Tarcevy hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálního). Léčba Tarcevou se nedoporučuje u nemocných s těžkou poruchou funkce jater a/nebo ledvin. Tarceva se nedoporučuje podávat současně s léky ovlivňujícími pH v horní části trávicího traktu. **Klinicky významné interakce:** Viz platné Souhrny údajů o přípravku Tarceva. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly únava, vyrážka a průjem. **Další nežádoucí účinky:** infekce, anorexie, dyspnoe, paronychie, xerodermie, krvácení do zažívacího traktu, abnormální funkční jaterní testy, keratitida. **Dávkování a způsob podávání:** Viz platné Souhrny údajů o přípravku Tarceva. **Dostupná balení přípravku:** Potahované tablety 30 × 150 mg erlotinibu, 30 × 100 mg erlotinibu a 30 × 25 mg erlotinibu. **Datum poslední revize textu:** 27.1.2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky nejsou vyžadovány. Další informace o přípravku získáte z platných Souhrnů údajů o přípravcích Tarceva nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

Širší redakční rada

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2009

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

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

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

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR

Nakladatel:

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

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

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2010 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá:

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

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:

Mgr. Dana Stripaiová, e-mail: dana.stripaiova@ambitmedia.cz, tel.: 725 778 001.

Rukopisy zasílejte na adresu:

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

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

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

ERBITUX – účinná individualizovaná léčba

- 1. linie léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu

Významné prodloužení přežití bez progresu onemocnění a zvýšení odpovědi na léčbu u pacientů s nemutovanou formou genu KRAS* 1,2

- 1. linie léčby recidivujícího a/nebo metastazujícího karcinomu hlavy a krku

Erbix přidaný k chemoterapii na bázi platiny významně zvyšuje celkové přežití 3



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

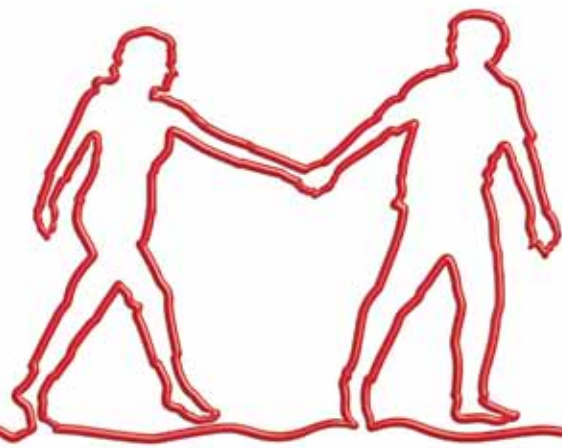
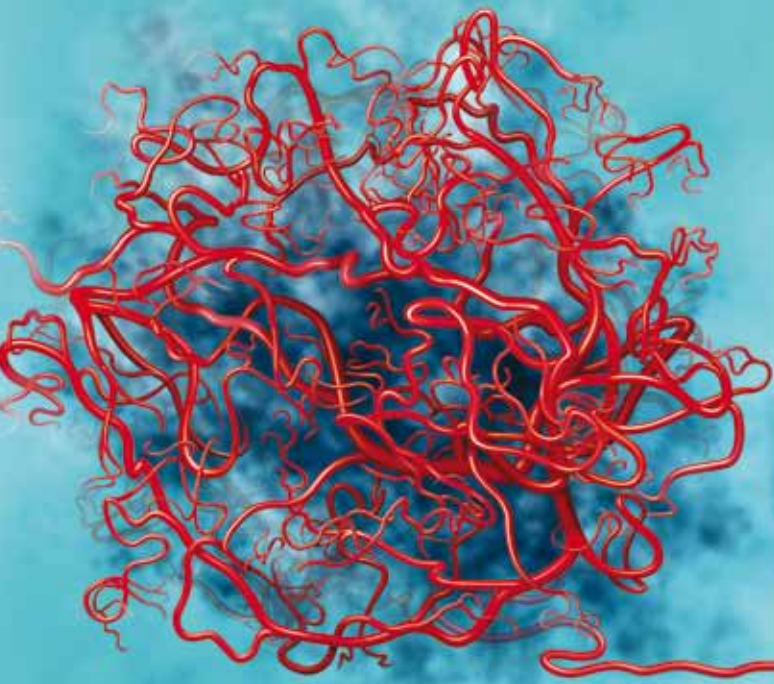
Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux přidaný k chemoterapii na bázi platiny významně zvyšuje celkové přežití a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** **Hypersenzitivní reakce:** Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukosidita, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychium). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzemi 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8 °C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 11/2008. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná.

* v kombinaci se standardní chemoterapií

KRAS protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. ASCO Annual Meeting 2008: Abstract 2.
2. Bokemeyer et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; epub ahead of print <http://jco.ascpubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2008.20.8397>
3. Vermorken et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Eng J Med 2008; 359:1116-27.

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

AVASTIN JE HRAZEN PRO PRVOLINIOVOU LÉČBU NEMOCNÝCH S POKROČILÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM.

AVASTIN UMOŽŇUJE VÍCE KURATIVNÍCH RESEKČÍ JATERNÍCH METASTÁZ.

PROKAZATELNĚ ZVYŠUJE ČETNOST LÉČEBNÉ ODPOVĚDI, PRODLUŽUJE DOBU PŘEŽITÍ BEZ PROGRESE A DOBU CELKOVÉHO PŘEŽITÍ NEZÁVISLE NA STAVU K-RAS ONKOGENU.

ZE SEZNAMU KONTRAINDIKACÍ PODÁNÍ AVASTINU BYLY VYŇATY NELÉČENÉ CNS METASTÁZY.

<http://avastin.registry.cz>

www.avastin.cz

AVASTIN[®]
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

AVASTIN[®] 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku

- Základní informace o přípravku

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

komplikace při hojení ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolic- kých příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitř- ní píštěle mimo oblast GIT. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitiibu malá byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky - gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom rever- zibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie. Nejčastější nežádoucí účinky - astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jiné nespecifikované bolesti. **Dávování a způsob podání** - Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může

být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávána během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávej- te jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočas- ně pozastavena. **Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy:** Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1x100mg bevacizumabu ve 4ml; 1x 400mg bevacizumabu v 16ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední reví- ze textu:** 23. 7. 2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (o úhradě v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prsu a karcinomu ledviny zatím nebylo rozhodnuto). **Další informace** o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o příprav- ku Avastin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Literatura: 1) Hurwitz H et al. NEJM 2004; 350:2335-2342; 2) Hurwitz H et al; The Oncologist. 2009 Jan;14(1):22-8. Epub 2009 Jan 14. 3) Van Cutsem E et al, Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study; Ann Oncol 2009 - in press. 4) Van Cutsem, et al. Safety and efficacy of bevacizumab plus standard first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: First BEAT; ESMO 2008. 5) Cassidy J et al, Surgery with curative intent in patients (pts) treated with first-line chemotherapy (CT) + bevacizumab (BEV) for metastatic colorectal cancer (mCRC): First BEAT and NO16966 abstr. 4022. ASCO 2008.