

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Radiobiologická úskalí nových technik v radioterapii

Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty

Bilateral Germ-Cell Testicular Cancer – Long-Term Experience



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 26 | 2013 | číslo **6**



Votrient[®]

pazopanib

**Pokročilý renální karcinom v 1. linii
nebo ve 2. linii po cytokinech¹**



**Vybrané subtypy pokročilého sarkomu
měkkých tkání po chemoterapii¹**

Upozornění: Před předepsáním přípravku si prosím pečlivě přečtěte výčet kontraindikací a nežádoucích účinků v platném souhrnu údajů o přípravku (SPC)

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Votrient 200 nebo 400 mg potahované tablety.
SLOŽENÍ: Pazopanibum 200 mg. **INDIKACE:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokyiny pro pokročilého onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo) adjuvantní terapii. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pazopanibu u obou indikací je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater před zahájením léčby je doporučeno zahajovat léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle hladin sérového bilirubinu dávku sníženou na 200 mg viz SPC. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou jaterních funkcí, která vznikla během léčby pazopanibem, je doporučena dávka 800 mg, event. podle hladiny ALT a bilirubinu dávka snížena na 200 mg viz SPC. Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinů) zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolovaně bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. Jaterní testy je třeba provést před zahájením léčby, ve 3., 5., 7. a 9. týdnu léčby, dále ve 3. a ve 4. měsíci a s doporučením pokračovat v jejich pravidelném monitorování i po 4. měsíci. **INTERAKCE:** Vzhledem k riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorů protonové pumpy (esomeprazol) viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejzávažnějšími závažnými nežádoucími účinky byly tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie a infarkt

myokardu, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace, píštěl, prodloužení QT intervalu, plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení, tromboembolická nemoc a pneumothorax. Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí pravděpodobně souvisejícímu s léčbou pazopanibem, zahrnovaly gastrointestinální krvácení, plicní krvácení/hemoptýzu, abnormální jaterní funkce, stěvní perforaci, ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo závažné infekce. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly: průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgezie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, bolest hlavy, závrať, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, nově mikroangiopatická angiotenie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, ATC kód: L01XE11, inhibitor na receptorech VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR- α a - β , SCF. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se nevyžadují. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/10/628/001-004. **REGISTRACE:** 14. 6. 2010. **REVIZE TEXTU:** 1. 7. 2013. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a pro renální karcinom je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pro sarkom není úhrada stanovena (přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese www.sukl.cz). Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku na www.gskcompendium.cz nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. Poslední aktualizace potvrzené. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com.

SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 11. 2013.

GlaxoSmithKline s.r.o., City Green Court, Hvězdova 1734/2C, Praha 4, Tel: 222 001 111, fax: 222 001 444, e-mail: cz.info@gsk.com, www.gsk.cz, www.zdravi.gsk.cz

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Votrient (pazopanib), GlaxoSmithKline, 2013.



členská
společnost



Asociace inovativního
farmaceutického průmyslu

Brněnské onkologické dny

a Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky

se v roce 2014 těší na Vaši účast!



Přihlašte Vaše sdělní do těchto sekcí:

- Onkologická prevence a screening
- Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika
- Vzdělávání, kvalita a bezpečnost v onkologické praxi
 - Diagnostické metody v onkologii
 - Radioterapie
 - Onkochirurgie
 - Systémová protinádorová léčba
 - Nežádoucí účinky protinádorové léčby
 - Podpůrná a paliativní léčba
 - Nutriční podpora v onkologii
 - Ošetrovatelská péče
 - Psychosociální péče
- Pacientské organizace a spolupráce s veřejností
- Základní a aplikovaný výzkum v onkologii
- Vývoj nových léčiv, farmakoeconomika, klinická farmacie v onkologii
 - Nádory prsu
 - Nádory kůže a maligní melanom
 - Nádory jícnu a žaludku
 - Nádory tlustého střeva a konečníku
 - Nádory slinivky, jater a žlučových cest
 - Neuroendokrinní a endokrinní tumory
 - Sarkomy
 - Nádory hlavy a krku
 - Nádory plic, průdušek a pleury
 - Gynekologická onkologie
 - Uroonkologie
 - Nádory nervového systému
 - Hematoonkologie
- Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých
- Jiné malignity (ostatní, jinde nezařaditelné malignity)
- Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

V rámci konferencí se uskuteční následující edukační bloky:

Karcinom prsu – Karcinom žaludku – Melanom – PNET – Nádory pankreatobiliárního systému – Nádory hlavy a krku – Imunoterapie – Radiochirurgie – Podpůrná a paliativní léčba – Interkulturní aspekty v ošetrovatelství – Péče o pacienty v závěru života.

Soutěže:

Soutěž o nejzajímavější kazuistiku – To nejlepší z onkologického výzkumu –
Soutěž o nejlepší posterové sdělení

Poznamenejte si!

Místo a datum konání: Veletrhy Brno, 24.–25. dubna 2014

Registrace k pasivní účasti bude možná pouze elektronicky od 15. 12. 2013 do 5. 4. 2014.

Poslední termín k registraci aktivní účasti a zaslání abstrakt příspěvků: 10. 2. 2014.

<http://www.registracni-system.cz>

Afinitor® u pokročilých pNET

ve studii RADIANT-3 prodloužil PFS ve srovnání s placebem o 6,4 měsíce ($p < 0,0001$; HR=0,35 [95% CI: 0,27-0,45]).¹



Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety, AFINITOR® 10 mg tablety

Složení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidními inhibitory aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepříjemné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (>65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. *U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávají Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převládá míru rizika. * **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** U 12 % pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivity virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, *deriváty jodu a mateřídoušky*. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy Pglykoproteinu (Pgp). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s užijm terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin,

imatinib, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, *dromedaron*, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/Pgp. Induktory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo Pgp. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Wiv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anemie, trombocytopenie, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, anorexie, dysgeusie, bolesti hlavy, pneumonitida, dušnost, epistaxe, kašel, stomatitida, průjem, slizniční zánět, zvracení, nauzea, vyrážka, suchá kůže, svědění, onemocnění nehtů, únava, astenie, periferní otoky, horečka. Časté: leukopenie, lymfopenie, neutropenie, diabetes mellitus, hypofosfatemie, hypokalemie, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, nespavost, konjunktivitida, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, plicní embolie, hemoptýza, sucho v ústech, bolesti břicha, bolest v ústech, dysfagie, dyspepsie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), erytém, kožní exfoliace, akneiformní dermatitida, onychoklaze, kožní léze, mírná alopecie, artralgie, zvýšená hladina kreatininu, selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), proteinurie, bolest na hrudi. Méně časté: plicní embolismus. **Další nežádoucí účinky** - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chraňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** *Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.* Reg. číslo: Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 22.10.2013. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis; indikace léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní, a indikace léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro indikaci léčba pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu nebyla úhrada dosud stanovena.

* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Literatura: 1. Yao, J. C. et al, N Engl J Med 2011, 514 - 523. 2. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 10/2013.

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

Novartis s.r.o. | Pharma budova Gemini B | Na Pankráci 1724/129 | 140 00 Praha 4

CZ1311148861/11/2013

Editorial – vývoj radioterapie

Vážení čtenáři,

je to již více než 118 roků, kdy došlo k objevení RTG záření Wilhelmem Conradem Röntgenem (8. listopad 1895). Velmi brzy se tohoto objevu začalo využívat i v medicíně a konkrétně i v léčbě zhoubných nádorů. Radioterapie se zařadila mezi ostatní lékařské obory v roce 1922, kdy Coutard a Hautant poprvé referovali na mezinárodním onkologickém kongresu v Paříži o možném vyléčení karcinomu hrtanu ionizujícím zářením.

Radioterapie je jeden z nejmladších lékařských oborů, který během relativně krátké doby udělal velký pokrok. I přes významný rozvoj chirurgie, chemoterapie a biologické léčby je radioterapie aplikována až u 60 % onkologicky léčených pacientů a trvale zůstává nejučinnější léčebnou nechirurgickou metodou solidních nádorů.

První polovina 20. století byla érou rentgenových ortovoltážních přístrojů a současně i významných objevů na poli radiobiologie. Celková dávka záření byla rozdělena do jednotlivých frakcí, které byly aplikovány v delším časovém intervalu. Tím došlo k šetření zdravých tkání, k jejich regeneraci, reparaci, a tedy i přijatelné postradiační reakci a snášenlivosti léčby zářením. Problémem byla malá energie záření, s tím související maximální dávka na povrchu těla pacienta a obtížná léčba nádorů ležících ve větší hloubce.

K výraznému pokroku dochází v 50. letech minulého století, kdy se v radioterapii začínají užívat kobaltové ozařovače a později modernější a přesnější urychlovače částic (betatrony a lineární urychlovače). První betatron, který urychluje elektrony po kruhové dráze, byl poprvé

použit v roce 1948. Tyto vysokoenergetické zdroje záření mohou již posunout maximální dávku do hloubky těla pacienta, více šetřit okolní zdravé tkáně a aplikovat i vyšší dávku záření do nádoru. Lineární urychlovače urychlují elektrony po krátké lineární dráze a ve srovnání s betatrony jsou menší, technicky dokonalejší a přesnější. První lineární urychlovač byl použit v Anglii již v roce 1953, k širšímu využití dochází až v 70. letech minulého století. Jsou to zdroje záření, které se stále technicky zdokonalují a jsou používány dodnes.

V posledních 30 letech se zdokonaluje i plánování radioterapie, výpočet, měření a přesnost aplikace dávky do nádoru. I na tomto poli největší pokrok pro rozvoj radioterapie učinili technici a inženýři vývojem výpočetní tomografie (CT) a magnetické rezonance. Moderní radioterapie se opírá o verifikační systémy, které zajišťují přenos dat a propojení mezi simulátorem, CT, plánovacím systémem a lineárním urychlovačem. Pro kurativní léčbu zářením je nezbytná i obrazem řízená radioterapie, která zajišťuje, že se přesně trefíme do nádoru při každé jednotlivé frakci záření. Všechny tyto systémy nám umožňují aplikaci vysokých dávek záření (až 80 i více Gy), která je zaměřena přesně do nádoru, a přitom současně dochází k maximálnímu šetření okolních zdravých tkání a kritických orgánů. Moderní radioterapie musí zajišťovat celý systém kvality (quality assurance – QA), který zajistí aplikaci přesných dávek do přesně vymezeného objemu. Systém kvality se týká dozimetrie, funkce přístrojů, ozařovacích technik, léčebných protokolů, dokumentace,

radiobiologie i kvalifikace pracovníků. Pouze zajištěním quality assurance lze aplikovat kurativní dávku, vyléčit pacienta a minimalizovat vedlejší účinky radioterapie.

Vývoj radioterapie je dnes velmi intenzivní v oblasti přístrojové, v oblasti ozařovacích technik, v otázkách radiobiologie, i co se týká nových druhů záření. U dnes používaných vysokých kurativních dávek je nutné přehodnocovat i pohled na toleranční dávky kritických orgánů a zdravých tkání. Proto je důležité zvažovat indikace vlastního ozařování a hlavně přesněji určovat záměr radioterapie – čeho chceme a můžeme u každého jednotlivého pacienta dosáhnout. Zvláště v dnešní moderní radioterapii platí dvojnásob Hippokratovo „primum non nocere“, především neškodit. Pokud jednou pacientovi aplikujeme dávku záření, již nikdy mu tuto dávku „neodebereme“.

I následující práce uveřejněné v tomto čísle ukazují na vysokou úspěšnost léčby zářením a současně velmi dobrou snášenlivost radioterapie i malé procento vedlejších účinků. Právě publikované výsledky léčby karcinomu prostaty dokazují velmi dobrou efektivitu vysokých dávek záření s přijatelnou toxicitou léčby. V neposlední řadě bych rád upozornil čtenáře i na popisované nové aspekty radiobiologie a vedlejší účinky malých dávek záření, které mohou být významné u našich déle přežívajících a vyléčených pacientů.

MUDr. Petr Čoupek
Klinika radiační onkologie
Masarykův onkologický ústav, Brno

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- Původní práce
- Přehled
- Kazuistika

Podmínky soutěže:

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny práce přijaté do redakce od 1. 12. 2012 a publikované v roce 2013.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Klinická onkologie 1/2014.

Nejlepší práce z každé kategorie bude oceněna částkou 10 000 Kč.

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP www.linkos.cz nebo na stránkách www.klinickaonkologie.cz.
Dotazy a příspěvky můžete zasílat na adresu klinickaonkologie@mou.cz.

Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 renomovaných světových bibliografických databázích MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, Index Copernicus a tuzemské databázi Bibliographia medica chechoslovaca.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby doktorského studia a pro habitační a profesorské řízení.

Vaše práce budou čteny. Časopis Klinická onkologie patří k nejčtenějším onkologickým časopisům!

Partner:

AstraZeneca 



Vectibix®
(panitumumab)

Jak dosáhnout lepších výsledků

Léčba mCRC cílená podle *RAS* významně zlepšuje přežití¹

Pro správné rozhodnutí o léčbě mCRC je třeba znát stav *RAS*²

Divoký *RAS* → Zvažte léčbu Vectibix® + FOLFOX



Označení ***RAS*** je použito pro onkogeny *KRAS* a *NRAS*, u kterých se stanovují mutace na exonech 2, 3 a 4.

Divoký *RAS* = geny *KRAS* resp. *NRAS* bez mutací na exonech 2, 3, 4.

mCRC = metastatický kolorektální karcinom.

Literatura.

1. Oliner K et al. Poster presented at ASCO 2013, May 31–June 4, Chicago, USA.
2. Modrá kniha, 2013, 17. vydání, ČOS ČLS JEP. Dostupná na www.links.cz/files/modra-kniha/10.pdf.

Zkrácená informace o přípravku.

Název a léková forma: Vectibix 20 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku. 1 ml koncentrátku obsahuje 20 mg panitumumabu. ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.* **Terapeutické indikace:** Vectibix je určen k léčbě dospělých* pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu *RAS* v první linii v kombinaci s **FOLFOX**, v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu) a jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. **Dávkování:** 6 mg/kg v intravenózní 60minutové infuzi, po naředění fyziologickým roztokem na koncentraci nepřesahující 10 mg/ml, jednou za 2 týdny. Jestliže je první infuze tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 až 60 minut. V případě závažných dermatologických reakcí (≥ stupeň 3) může být nezbytná úprava dávky Vectibixu* (viz bod 4.4 v SPC). Před zahájením léčby Vectibixem musí být potvrzen divoký typ *RAS* (*KRAS* a *NRAS*)*. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na účinnou látku nebo na jakoukoliv z pomocných látek. Pacienti s intersticiální pneumonií nebo plicní

fibrózou. Kombinace Vectibixu s chemoterapií obsahující oxaliplatinu u pacientů s mutovaným *RAS* nebo u pacientů s mCRC, kde *RAS* status není znám*. **Klinicky významná varování a nežádoucí účinky:** U velké části pacientů (až 93 %) léčených přípravkem Vectibix se vyskytují kožní reakce typu erytém, akneiformní vyrážka, olupování kůže, svědění, suchá kůže, praskání pokožky, infekce nehtového lůžka, alopecie. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožní reakce byly zaznamenány u 34 % a život ohrožující (st. 4) kožní reakce u < 1 % pacientů, kteří dostávali Vectibix v kombinaci s chemoterapií (n = 1 536). U pacientů léčených Vectibixem byly pozorovány život ohrožující a fatální infekční komplikace včetně nekrotizující fasciitidy a sepse. V případě kožní toxicity a toxicity pro měkké tkáně* se závažnými nebo život ohrožujícími zánětlivými nebo infekčními komplikacemi přerušete nebo ukončíte podávání Vectibixu. Mohou se vyskytnout reakce po infuzi (horečka, třesavka, dušnost, anafylaxe, bronchospasmus, hypotenze), při výskytu závažných infuzních reakcí je třeba léčbu přípravkem Vectibix ukončit. Dalšími nežádoucími účinky jsou průjem, nechutenství, únava, pyrexie, slabost, periferní edém, hypomagnezémie, hypokalémie, dehydratace, selhání ledvin při těžké dehydrataci způsobené průjemem, nauzea, zvracení, stomatitida, zácpa, dušnost, kašel, bolest zad, konjunktivitida, růst řas, plicní embolie, anémie, leukopenie, hluboká žilní trombóza, nespavost, angioedém. Při podávání inhibitorů EGFR byl pozorován výskyt intersticiální plicní nemoci. V případě náhlého vzniku nebo zhoršení plicních příznaků je nutno léčbu Vectibixem trvale ukončit. U některých pacientů byla pozorována progresivní hypomagnezémie a jiné poruchy elektrolytů. V průběhu léčby a dalších 8 týdnů po ní je třeba sledovat, zda se hypomagnezémie, či pokles jiných minerálů neobjevují a dle potřeby provést jejich vhodnou substituci. Vzácně byly hlášeny závažné případy keratitidy a ulcerativní keratitidy. V případě potvrzené ulcerativní keratitidy by měla být léčba Vectibixem přerušena nebo ukončena. **Klinicky významné interakce:** U pacientů, kterým byl současně podáván

Vectibix a kombinace IFL (fluorouracil, leukovorin, irinotekan), byl zaznamenán vyšší výskyt závažných průjmů; tato kombinace se proto nedoporučuje. Při současném podávání Vectibixu, bevacizumabu a chemoterapeutických režimů (zahrnujících podávání oxaliplatinu nebo irinotekanu) byl pozorován zvýšený počet úmrtí a zhoršení poměru riziko/benefit bez ohledu na stav genu *KRAS*; tato kombinace se proto nedoporučuje. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň po dobu 2 měsíců po podání poslední dávky užívat vhodnou antikoncepci. Ženy by neměly kojit v průběhu léčby a alespoň 2 měsíce po poslední dávce přípravku. **Zvláštní skupiny pacientů:** Bezpečnost a účinnost u pacientů s poškozením ledvin nebo jater nebyla studována. Přípravek by neměl být podáván pacientům mladším 18 let. **Balení:** Jedna injekční lahvička obsahuje: 100 mg panitumumabu v 5 ml koncentrátku pro přípravu infuzního roztoku. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemí. **Datum registrace v EU:** 3. 12. 2007. **Registrační číslo:** EU/1/07/423/001-003. Před předepsáním přípravku se seznáme s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum poslední revize textu:** 25. 7. 2013.

* Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku. PMO-CZE-AMG-262-2013- August-NP

AMGEN®

Oncology

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1
tel.: +420 221 773 500, fax: +420 221 773 501

www.amgen.cz

PMO-CZE-AMG-297-2013- September-P

FASLODEXTM v dávce **500mg**
fulvestrant

**VYDRŽTE!
NA CHEMOTERAPII
MÁTE JEŠTĚ ČAS***



AstraZeneca 

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU FASLODEX® 250 mg/5 ml

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna předem naplněná injekční stříkačka obsahuje 250 mg fulvestrantu (fulvestrant) v 5 ml injekčního roztoku. **Terapeutické indikace:** Faslodex je indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním, lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu při relapsu onemocnění v průběhu nebo po adjuvantní antiestrogenové terapii nebo progresi onemocnění při léčbě antiestrogeny. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 500 mg jednou měsíčně s dodatečnou dávkou 500 mg po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky; Faslodex má být podáván jako dvě 5 ml injekce a aplikován pomalu nitrosvaleově po jedné injekci do každé hýždě (1–2 minuty/injekce). **Kontraindikace:** Faslodex je kontraindikován u pacientek se známou přecitlivělostí na účinnou látku nebo pomocné látky přípravku, v těhotenství, při kojení a při závažném poškození jater. Faslodex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících. **Zvláštní upozornění:** u pacientek s mírným až středním poškozením jater, u pacientek se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientek s krvácející diatézou, trombocytopenií či léčených antikoagulancii je třeba užívat Faslodex opatrně. **Interakce:** pacientkám, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP 3A4, není nutné upravovat dávku. **Těhotenství a kojení:** Faslodex je kontraindikován v těhotenství a v době kojení. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které jsou obvykle mírné, jsou návaly horka, nevolnost a reakce v místě injekce. Dále zvracení, průjem, nechutenství, zvýšené hladiny jaterních enzymů, vyrážka, infekce urogenitálního traktu, bolest hlavy a zad, astenie. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávejte při 2–8 °C (v chladničce). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/269/001. **Datum revize textu:** 17. 2. 2012. **Referenční číslo dokumentu:** 17022012API. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 807 221 nebo na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registrovaná ochranná známka FASLODEX je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2012

HR+ hormonálně pozitivní

* Fulvestrant v dávce 500 mg významně snižuje riziko progresi onemocnění o 20 % oproti dávce 250 mg (HR = 0,80; 95% CI 0,68–0,94; p = 0,006)

Reference: 1. DiLeo A. et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594–4600. 2. NCCN guidelines, Breast Cancer, V.2.2010.

Obsah | Contents

Editorial	381
PŘEHLEDY REVIEWS	
Kouření a rakovina prsu Smoking and Breast Cancer Hrubá D.	389
Radiobiologická úskalí nových technik v radioterapii Radiobiological Pitfalls of New Techniques in Radiotherapy Kubeš J., Ondrová B., Vitek P., Vinakurau S.	394
Onkogénny potenciál papilomavírusov Oncogenic Potential of Papillomaviruses Váňová B., Golais F.	399
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Hodnocení kvality života pacientů na onkologickém oddělení – pilotní studie The Assessment of Quality of Life of Patients at Oncological Clinic – Pilot Study Bužgová R., Hajnová E., Feltl D.	404
Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – toxicita Five-Year Results of IMRT for Prostate Cancer – Toxicity Doležel M., Odrážka K., Vaňásek J., Vaculíková M., Šefrová J., Jansa J., Mačingová Z., Zouhar M., Paluska P., Brodák M., Hartmann I.	409
Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – kontrola nádoru Five-Year Results of IMRT for Prostate Cancer – Tumor Control Odrážka K., Doležel M., Vaňásek J., Vaculíková M., Zouhar M., Šefrová J., Paluska P., Vošmik M., Kohlová T., Kolářová I., Brodák M., Navrátil P., Prošvic P., Hoffmann P., Hafuda A.	415
Bilateral Germ-Cell Testicular Cancer – Long-Term Experience Bilaterálne germinatívne nádory testis – dlhoročné skúsenosti Ondruš D., Ondrušová M., Šťastná V.	421
Studie OPERa OPERa Study Tesařová P.	425
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Syndróm hornej dutej žily v onkológii Syndrome of Vena Cava Obstruction in Oncology Kohútek F., Litvin I., Tamášová M., Bystrický B.	434

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Studie CLARINET – průkaz antiproliferativního účinku lanreotidu 438
Bencsiková B.

XOFIGO® (radium-223 dichlorid) v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty 440
Fínek J.

Zajímavé případy z nutriční péče v onkologii 442
Pazdrová G., Maňásek V., Holečková P., Šachlová M., Tomíška M., Krčmová L., Beneš P.

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATION

Je předoperační scintigrafie skeletu v časném stadiu karcinomu prsu T1N0 indikovaná a smysluplná? 443
Is Preoperative Bone Scintigraphy in Early Stage of Breast Cancer T1N0 Indicated and Meaningful?
Žaloudík J., Skovajsová M., Česlarová K., Bieberová L., Hussarová L., Zimovjanová M., Petruželka L.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech 448
Pacient s recidivujícím melanomem na pravé tváři
Kocák I.

Bezplatná distribuce časopisu členům České onkologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty
Purkyně je uskutečněna za podpory společnosti



I tak může vypadat zmenšení nádoru

Regrese nádoru je prvním krokem k úspěšnému dosažení léčebných cílů a prodloužení přežití.¹ Časná regrese nádoru je spojena s významným prodloužením přežití při léčbě přípravkem Erbitux® v 1. linii u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru a vykazujícím gen KRAS divokého typu.^{2,3} Erbitux® také navíc přináší zmírnění příznaků nemoci a zlepšení kvality života.⁴

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

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

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. 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 je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutovaným genem KRAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genu KRAS u kolorektálního karcinomu znám. Před zahájením kombináční léčby se musí vzít v úvahu kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** Mírné až středně závažné reakce zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám 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. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychie). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka – noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 02/2013. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. Buyse M. et al. Lancet 2000; 356:373–378. 2. Piessevaux H. et al. Ann Oncol 2012 23(Supplement 11):xi37. 3. Modest DP. et al. Acta Oncologica 2012; Early Online: 1–7. 4. Au H J. et al. J Clin Oncol 2009; 27:1822–1828.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:
Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307
E-mail: erbitux@merck.cz



GIST? Glivec!

Zkrácená informace

GLIVEC® 100 mg potahované tablety, GLIVEC® 400 mg potahované tablety

Složení: Léčivá látka: Imatinib mesilas 100 mg nebo 400 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** Glivec je indikován k léčbě: Dospělých a dětských pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukémií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby. Dospělých a dětských pacientů s Ph+ CML s chronickou fází onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem-alfa, nebo kteří jsou v akcelerační fázi onemocnění nebo v blastické krizi. Dospělých a "dětských" pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukémií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií. Dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie. Dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným se změnou genu receptoru pro růstový faktor krevních destiček (PDGFR). Dospělých pacientů se syndromem pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukémií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFRα. Dospělých pacientů s Kit (CD 117) pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními stromálními nádory zažívacího traktu (GIST). Dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit (CD117)-pozitivního GIST nádoru v adjuvantním podání. Dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí pro operaci. **Dávkování:** Léčbu může zahájit pouze lékař specialista se zkušeností s léčbou hematologických malignit a sarkomů. Předepsaná dávka se podává perorálně s jídlem a zapíjí se sklenicí vody. Dávky 400 mg nebo 600 mg by měly být podávány jednou denně, dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně. **Dávkování u CML u dospělých:** Doporučená dávka Glivecu je pro pacienty v chronické fázi CML 400 mg/den. U pacientů s akcelerační fází nebo v blastické krizi je doporučená dávka 600 mg/den. Dávku lze zvýšit na 600 mg nebo 800 mg denně u pacientů v chronické fázi onemocnění, na 800 mg denně (400 mg 2x denně) u pacientů s akcelerační fází onemocnění nebo v blastické krizi za následujících okolností: při progresi onemocnění; pokud nebylo dosaženo: uspokojivé hematologické odpovědi po 3 měsících léčby, nebo cytogenetické odpovědi po 12 měsících léčby; nebo při ztrátě dříve dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. **Dávkování u CML u dětí:** Dávkování u dětí je v mg na m² tělesného povrchu (mg/m²). U dětí s chronickou fází CML nebo s pokročilou fází CML se doporučuje dávkování 340 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). Podávání léku je možné jednou denně nebo rozdělené do dvou dávek. U dětí je možno uvažovat o vzestupu denní dávky na 570 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). **Dávkování u Ph+ ALL u dospělých pacientů:** Doporučená denní dávka Glivecu je 600 mg/den. **Dávkování u Ph+ ALL u dětí:** Dávkování u dětí je v mg na m² tělesného povrchu (mg/m²). Doporučuje se denní dávka 340 mg/m² (nepřekročit celkovou dávku 600 mg). **Dávkování u MDS/MPD:** Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den. **Dávkování u HES/CEL:** Doporučená denní dávka Glivecu je 100 mg/den. **Dávkování u GIST:** Doporučená denní dávka Glivecu je 400 mg/den. **Dávkování u DFSP:** Doporučená denní dávka Glivecu je 800 mg/den. Úprava dávkování nebo přerušování léčby je vyžadováno při výskytu závažných nežádoucích účinků. Viz úplná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Pro možnost závažné retence tekutin se doporučuje pravidelně sledovat hmotnost pacientů. Pravidelně je nutné provádět kompletní vyšetření krevního obrazu. Opatrnost je nutná u pacientů se zhoršenou funkcí jater. Při léčbě imatinibem se vyskytly případy jaterního poškození, kontrola jaterní funkce je nezbytná. Byly hlášeny klinické případy hypotyreózy u pacientů, kterým byla provedena tyreoidektomie a kteří byli substitučně léčeni levotyroxinem. U těchto pacientů je třeba důkladně kontrolovat hladiny TSH. Pacienti se srdečním onemocněním, s rizikovými faktory, příznaky nebo projevy srdečního selhání a s renálním selháním by měli být pečlivě sledováni. U pacientů s hypereozinofilním syndromem (HES) s okultní infiltrací HES buněk do myokardu byly ojedinělé případy kardiogenního šoku či dysfunkce levé komory spojeny s degranulací HES buněk po zahájení léčby. Pacientům s renální nedostatečností by se měla podávat minimální úvodní dávka. Pacienti se závažnou renální nedostatečností by měli být léčeni s opatrností. Pokud není dávka imatinibu tolerována, může být snížena. Glivec lze v těhotenství použít pouze pokud je to nezbytně nutné. Přípravek by neměly užívat kojící matky. U dětí a jedinců v prepubertálním věku užívajících imatinib byly hlášeny případy retardace růstu, proto je doporučené pečlivé sledování růstu dětí léčených imatinibem. Při řízení nebo obsluze strojů se doporučuje zvýšená opatrnost. Viz úplná informace o přípravku. **Interakce:** Při podávání látek zvyšujících koncentraci imatinibu v plazmě - CYP3A4 inhibitorů (*inhibitory proteáz jako je indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir,* azolová antimykotika zahrnující ketokonazol, itraconazol, *posakonazol, vorikonazol,* některé makrolidy jako je erythromycin, klarithromycin a "telithromycin") je nutná opatrnost. Některé látky mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě - CYP3A4 induktoři (dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon, třezalka tečkovaná) a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Při podávání Glivecu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem (cyklosporin, pimozid, *takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel (winardin*) se doporučuje opatrnost, protože může zvyšovat jejich plazmatickou koncentraci. Podobná opatrnost se doporučuje i při podávání spolu se substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem a s CYP2D9 (chlaritin) a jiné deriváty kumarinu). Obezťovost by měla být uplatněna při současném podávání paracetamolu, zejména při podávání vyšších dávek. Viz úplná informace o přípravku. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: neutropenie, trombocytopenie, anémie, bolesti hlavy, nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolesti břicha, periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka, svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletální bolesti včetně myalgie, artralgie, bolesti kostí, zadržování tekutin a edémy, únava, zvýšení hmotnosti. Časté: pancytopenie, febrilní neutropenie, anorexie, nespavost, závrať, parestezie, porucha chuti, hypestezie, otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění, zrudnutí, krvácení, dušnost, krvácení z nosu, kašel, nadýmání, rozpětí břicha, gastro-ezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida, zvýšení jaterních enzymů, pruritus, otok obličeje, suchá pleť, erytém, alopecie, noční pocení, reakce fotosenzitivní, otoky kloubů, slabost, pyrexie, anasarka, mrazení, ztuhlost, snížení hmotnosti. Další informace - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Glivec 100 mg potahované tablety: 60 tbl., reg.č. EU/1/01/198/008 Glivec 400 mg potahované tablety: 30 tbl., reg.č. EU/1/01/198/010. Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Potahované tablety: Datum registrace/prodloužení registrace: 11. 11. 2003/07. 11. 2006. Datum poslední revize textu SPC: 24. 10. 2013. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham, RH125AB, Velká Británie. Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.



Novartis s. r. o., Pharma

Gemini, budova B; Na Pankrati 1724/129; 140 00 Praha 4
www.novartis.com; tel.: 225 775 111; fax: 225 775 222;



Molekulární cíl. Přínos pro člověka.

Kouření a rakovina prsu

Smoking and Breast Cancer

Hrubá D.

Ústav preventivního lékařství LF MU, Brno

Souhrn

Východiska: Při studiu vztahů mezi kouřením a rakovinou prsu dosud nebyly nalezeny jednoznačné výsledky – některé studie konstatovaly, že kouření je faktorem rizikovým, zatímco jiné shledaly jeho účinky protektivní. **Cíl:** Novější studie nabízejí vysvětlení těchto rozdílů genetickým polymorfismem. Cigaretový kouř obsahuje minimálně 20 chemických karcinogenů, jejichž cílovým orgánem je prsní žláza a okolní tuková tkáň, v níž se metabolicky aktivují a ukládají. Tyto látky a jejich metabolity se vyskytují v sekretu z prsní žlázy i jako specifické addukty DNA ve tkáni prsu. Mnohé studie shodně popisují signifikantní zvýšení rizika rakoviny prsu u kuřáček, které začaly kouřit v mladém věku a/nebo před prvním těhotenstvím. Statisticky významné zvýšení rizika rakoviny prsu u žen dlouhodobě exponovaných pasivnímu kouření potvrdily prospektivní longitudinální studie z Japonska, Číny, Kalifornie, mnozí odborníci však tyto výsledky zpochybňují. Případný protektivní vliv kouření na incidenci zhoubných nádorů prsu je přisuzován antiestrogenním účinkům kouření, resp. nikotinu. **Závěr:** Kouření pravděpodobně má rizikovou roli v iniciaci nádorů prsu. Vzhledem k širokému spektru škodlivých účinků kouření i k horší prognóze vývoje rakoviny prsu u kuřáček jsou preferována všeobecně známá doporučení i pro prevenci rakoviny prsu – nekouřit, nepít alkohol, konzumovat ovoce a zeleninu, být fyzicky aktivní, udržovat správnou hmotnost.

Klíčová slova

kouření – nádory prsu – epidemiologické studie

Summary

Background: Investigation of the relationship between smoking and breast cancer risk did not show a consensus in results – some studies described smoking as a risk factor, while others found its effects protective. **Purpose:** The newest studies explain these differences by the genetic polymorphism. Cigarette smoke contains at least 20 chemical carcinogens, which are deposited and metabolically activated in the breast and surrounding adipose tissues. The substances are further detected in the nipple discharge or as smoking-specific DNA adducts in breast tissue. Several studies postulate significantly higher risk of breast cancer among women who started smoking at an early age and/or before their first delivery. Some studies from Japan, China, California have shown that long-term exposure to passive smoking could significantly increase the risk of breast cancer in never smokers, while other scientist reject the evidence of this association as inconsistent. A possible protective effect of smoking on the incidence of breast cancer is explained by antiestrogenic activity of smoking, namely nicotine. **Conclusion:** Smoking may play a role in the breast cancer incidence. Due to a wide spectrum of harmful effects of smoking, and with regards to the worse prognosis of breast cancer among smoking patients, the common recommendations for cancer prevention are similarly plausible in case of breast cancer – no-smoking, no alcohol, fruit and vegetable consumption, physical activity and body weightcontrol.

Key words

smoking – breast neoplasms – epidemiologic studies

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declare she has 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
Kamenice 5
625 00 Brno
e-mail: hruba@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 6. 2013

Přijato/Accepted: 27. 6. 2013

Úvod

Studiem souvislosti kouření s výskytem rakoviny prsu u žen se zabývalo více než 130 epidemiologických studií, jejichž výsledky byly publikovány v odborných časopisech [1]. Další výzkumné práce s touto tematikou se týkaly studia výskytu chemických karcinogenů v cigaretovém kouři a mechanismů jejich účinků na onkologické změny v prsní tkáni. Podle experimentálních toxikologických výsledků na hlodavcích obsahuje cigaretový kouř minimálně 20 chemických karcinogenů, vesměs lipofilních, jejichž cílovým orgánem je prsní žláza a okolní tuková tkáň [1–5]. Metabolickými přeměnami některých chemických látek v tabákovém kouři (především polycyklických aromatických uhlovodíků) [6] mohou vzniknout metabolity s vyšší mutagenní aktivitou. Jejich výskyt v sekretu z prsní bradavky [7] a markery mutagenní aktivity na DNA prsní tkáně [8–10] byly jednoznačně prokázány. Riziko rakoviny prsu v postmenopauze ovlivňuje i modifikace genotypu N-acetyltransferázy 2 (NAT2), enzymu, který se účastní na metabolismu aromatických aminů obsažených v cigaretovém kouři [11–13].

Přes tento významný vědecký zájem nebyly v epidemiologických studiích dosud nalezeny jednoznačně souhlasné výsledky – některé studie konstatovaly, že kouření je faktorem rizikovým, zatímco jiné shledaly jeho účinky protektivní. Za nejzávažnější námitku pro možnou kauzalitu kouření v iniciaci nádorů prsu je pokládán fakt, že nebyl nalezen vztah mezi délkou a intenzitou kouření a incidencí rakoviny prsu [3,14].

Protektivní účinky kouření

Případný protektivní vliv kouření na incidenci zhoubných nádorů prsu (a endometria) je přisuzován antiestrogenním účinkům kouření, resp. nikotinu. Hypotéza o antiestrogenním účinku kouření vychází z epidemiologických studií, při nichž bylo zjištěno, že:

- u kouřících žen nastává menopauza o několik let dříve, zatímco u bývalých kuřáček je průměrný věk menopauzy blízký věku nekuřáček [15];
- u kuřáček bývá častěji diagnostikována neplodnost na podkladě hormonální dysbalance [16,17];

- a snížena kostní denzita s časnějším nástupem osteoporózy [18];
- kouřící ženy v premenstruálním věku mají nižší hladiny estradiolu v séru [19];
- kuřáčky mají nižší riziko rakoviny endometria [20];
- u aktivních kuřáček je častější nález snížené mamografické denzity [20];
- výraznější snížení mamografické denzity se vyskytuje u silných kuřáček a u žen, které začaly kouřit před dosažením 18. roku věku, a nulipar [20];
- účinky kouření na snížení denzity prsní tkáně ovšem naopak nepotvrdila studie Roubidoux et al [21].

Inverzní vztahy mezi percentuální mamografickou denzitou nebo celkovou plochou prsní tkáně a 4–6násobně zvýšeným rizikem zhoubných nádorů prsu popsali Boydová et al [22].

Antiestrogenní působení cigaretového kouře může probíhat různými mechanismy, např.:

- kouřením indukovaná zvýšená aktivita mikrozomálního enzymu CYP 1A1 vyvolává vznik metabolitu 2-hydroxyestronu, který má antiestrogenní účinky [23];
- u kuřáček jsou sníženy hladiny růstového faktoru IGF-1, jejichž hodnoty obecně pozitivně korelují s mamografickou denzitou [24];
- hodnoty mamografické denzity negativně korelují s tělesnou hmotností [22], která bývá u kuřáček nižší.

Antiestrogenní působení cigaretového kouře bylo prokázáno i u experimentálních zvířat, u nichž byly rovněž zjištěny ovariální i extraovariální mechanismy, kterými se tento efekt uplatňuje [15]. Nicméně tuto hypotézu významně zpochybnila novější analýza 13 publikovaných studií, která zjistila, že silné kuřáčky v postmenopauzálním věku měly signifikantně zvýšené hladiny cirkulujících estrogenů a androgenů [25].

Kouření jako rizikový faktor

Velké rozdíly mezi výsledky epidemiologických studií zaměřených na sledování souvislosti mezi kouřením a rakovinou prsu jsou popsány v přehledové studii Nagaty et al z Japonska [26]. Ve třech ko-

hortových a osmi případových studiích publikovaných v letech 1966–2005 se relativní riziko incidence nebo úmrtnosti na rakovinu prsu u japonských kuřáček pohybovalo v rozpětí 0,71–6,26, častěji byly souvislosti pozitivní. S poukazem na rozporuplnou biologickou vysvětlitelnost vlivů kouření na tento typ zhoubného bujení autoři nakonec uzavírají, že i přes nejednotnost nálezů kouření pravděpodobně riziko rakoviny prsu zvyšuje.

K rizikovým faktorům nádorů prsu se řadí pozitivní rodinná anamnéza, konzumace alkoholu, dlouhodobé užívání hormonálních kontraceptiv, nadváha/obezita. Některé z těchto rizik, zejména konzum alkoholu, se častěji vyskytují u kouřících žen [27–30]. Proto jsou významné takové epidemiologické studie, které tyto matující faktory sledují a ve výsledcích zohledňují. Jedna z nejnovějších studií hodnotících vztah kouření a ostatních rizikových faktorů k výskytu rakoviny prsu u žen předkládá jednak výsledky z vlastní kohortové studie Gaudet et al CPS II Nutrition Cohort (American Cancer Society's Cancer Prevention Study II), započaté v roce 1992 jako podskupina původní CPS I, zahájené v roce 1982, a současně i meta-analytické zpracování 32 starších publikací, s nimiž byly výsledky CPS II porovnávány v diskuzi [1]. Kohortová studie zahrnovala téměř 73 400 žen, z nichž 3 721 onemocnělo invazivním nádorem prsu. Jak stávající, tak i bývalé kuřáčky měly signifikantně zvýšené riziko v porovnání s nekuřáčkami (1,24; 95% CI 1,07–1,42; resp. 1,13; 95% CI 1,06–1,21). Velikost rizika nebyla ovlivněna ani intenzitou kouření (počet cigaret/den) ani délkou doby kouření (v letech) a nezměnila se ani po standardizaci konzumace alkoholu, užívání hormonálních kontraceptiv nebo vlivem pozitivní rodinné anamnézy. Kouřící pacientky s estrogen-receptor pozitivním typem nádoru měly sice riziko vyšší než kuřáčky s estrogen-receptor negativním typem, ale rozdíly nebyly statisticky významné.

Meta-analytická část publikace stejných autorů zahrnovala soubor 991 100 žen z 15 kohortových studií, v němž bylo diagnostikováno 31 198 případů rakoviny prsu. Zvýšené riziko u stávajících kuřáček potvrdilo 12 z 15 kohortových studií

(1,12; 95% CI 1,08–1,18) a 13 z 15 studií u bývalých kuřáček (1,09; 95% CI 1,04–1,18).

Ačkoliv vztahy mezi aktivním kouřením a iniciací nádorů prsu jsou mnohem volnější než u jiných typů karcinomů, jsou konzistentní u prospektivních kohortových studií [12,31–33]. Longitudinální studie Murina a Inciardiho v Kalifornii [34] a Fentimana et al v Londýně [35] také popsaly horší prognózu vývoje rakoviny prsu u kouřících žen – u kuřáček byl častější výskyt metastáz do plic [34] a po zahájení léčby měly kratší dobu přežití [35].

Také u žen, které přestaly kouřit, je riziko bývalého kuřáctví ve vztahu k rakovině prsu patrné – bylo popsáno ve 13 z 15 hodnocených studií [12,32,33,36–39].

V českém písemnictví byly po roce 2000 publikovány dvě studie – Dítětová [40] vztah mezi výskytem nádorů prsu u 227 žen a kouřením ani konzumací alkoholu nenašla, zatímco oba tyto faktory se v obdobně početné studii (n případů = 212) Rameše et al [41] ukázaly být jako protektivní. U aktivních kuřáček byl OR 0,61 (95% CI 0,38–0,97, $p = 0,03$), u pasivních, doma exponovaných kuřáček OR 0,57 (95% CI 0,35–0,93, $p = 0,02$) a obdobné hodnoty byly i u nekouřících pacientek exponovaných pasivnímu kouření v zaměstnání.

Vliv věku

Mnohé studie se zabývaly zjišťováním věku začátků kouření a popisují signifikantní zvýšení rizika rakoviny prsu u kuřáček, které začaly kouřit v mladém věku, resp. před prvním otěhotněním (tab. 1).

Tyto nálezy jsou vysvětlovány tak, že v prsní tkáni mladých a dosud netěhotných žen se nachází mnoho dosud nediferencovaných struktur, protože terminální lobulární jednotky jsou plně funkčně vyvinuty až koncem těhotenství. Dosud nezralá tkáň může být více vnímavá ke škodlivým účinkům chemických látek v cigaretovém kouři [42]. Vzhledem k tomu, že byl opakovaně nalezen vztah mezi rizikem rakoviny prsu a začátkem kouření v mladém věku a/nebo před prvním těhotenstvím [43,44], ale chybí naopak jasný průkaz o závislosti na dávce (intenzitě, délce trvání kouření), lze usuzovat, že

Tab. 1. Relativní riziko rakoviny prsu u kouřících žen podle začátků jejich kouření.

Studie	Začátek kouření		
	před menarche	před 15. rokem	před prvním porodem
Gramová et al (2005) [44]			
RR	1,39	1,48	1,27
95% CI	1,03–1,87	1,03–2,13	1,00–1,62
Olsonová J (2005) [39]			
RR			1,20
95% CI			1,01–1,43
DeRoová et al (2011) – meta-analýza 23 studií [43]			
RR			1,10
95% CI			1,07–1,14
Gaudetová et al (2013) – kohortová studie CPS-II [1]			
RR	1,61		1,45
95% CI	1,10–2,34		1,21–1,74
Gaudetová et al (2013) – meta-analýza 32 studií [1]			
RR			1,21
95% CI			1,14–1,28

kouření má spíše vliv na iniciaci než na progresi nádoru [1].

Pasivní kouření

Jiné práce se zaměřily na výskyt rakoviny prsu u nekouřících žen, které jsou dlouhodobě exponovány pasivnímu kouření. Statisticky významné zvýšení rizika rakoviny prsu u žen premenopauzálního věku dlouhodobě exponovaných pasivnímu kouření potvrdila studie Hanaoka et al [45] z Japonska (RR 2,6; 95% CI 1,3–5,2). Autoři Reynolds et al [46] kalifornské studie sledující prospektivně zdravotní stav učitelek našli zvýšené riziko u pasivních kuřáček postmenopauzálního věku (1,25; 95% CI 1,01–1,56); v této studii byla nalezena pozitivní korelace k hodnotám kumulativní expozice. Nejnovější publikace Chena et al [28] prezentuje meta-analytické zpracování osmi studií uveřejněných v letech 2001–2011 a sledujících ženy v Číně – jako pasivní kuřáčky byly zahrnuty ženy exponované alespoň 15 min denně nejméně jeden den v týdnu. Všechny studie byly případové (celkem 4 542 pří-

padů a 5 114 kontrol); u čtyř z těchto studií byly ženy do kontrolního souboru (bez rakoviny prsu) vybírány jako párové k případům onemocnění. Analýza potvrdila signifikantně zvýšené riziko u pasivních kuřáček – při hodnocení všech osmi studií bylo OR 1,73 (95% CI 1,29–2,33); u čtyř studií s párovým designem byl test heterogenity velmi nízký (chi-kvadrát 5,07) a OR ještě vyšší (1,98; 95% CI 1,63–2,42).

Vliv pasivního kouření na iniciaci nebo progresi rakoviny prsu naopak zpochybnil Peto v materiálech z UK/US konference v roce 2007 [47] poukazem na předběžné výsledky anglické Million Women Study, které tyto asociace nenažadovaly. I některé pozdější práce souvislosti mezi expozicí pasivnímu kouření a rakovinou prsu neprokázaly [48,49].

Diametrálně rozdílné názory mají i renomované světové agentury – zatímco California EPA svá pozorování uzavřela konstatováním, že kauzální vliv pasivního kouření na rakovinu prsu je konzistentní [4], později publikované hodnocení IARC z let 2004 a 2009 souvislosti

zpochybnilo s poukazem na bias v případových studiích [50].

Genetický polymorfismus

Vzhledem k výše uvedeným teoriím o iniciačních nádorových účincích některých karcinogenů nebo jejich aktivovaných metabolitů z tabákového kouře byly zkoumány rovněž osoby s rozdílným genetickým polymorfismem ve výbavě mikrozomálními enzymy (výše zmíněná schopnost acetylace) [11–13] nebo geny ovlivňujícími reparace mutagenních změn DNA. Ve studii Shena et al [51] Long Island Breast Cancer Study Project prováděli autoři genotypizaci polymorfismu genu *MGMT* (O6-metylguanidin DNA methyltransferáza), který se účastní buněčné obrany před alkylačními sloučeninami prostřednictvím přímého působení na reparaci DNA. Identifikovali tři jednotlivé nukleotidy, které stanovovali u 1 067 pacientek a 1 110 kontrolních zdravých žen. U silných kuřáček zvyšovala přítomnost jedné varianty (alela 84-T) riziko rakoviny prsu 3násobně. U žen s alelami 84 a 143 riziko karcinomu prsu významně snižovala konzumace ovoce a zeleniny, resp. suplementace jejich stravy α a β karoteny (ne však vitaminy C a E). Autoři uzavírají, že polymorfismus *MGMT* významně modifikuje jak riziko chemických látek z cigaretového kouře, tak i protektivní účinnost antioxidantů [51].

Významnou roli v reparaci mutagenních poškození DNA má i poly(ADP-ribose) polymeráza 1 (PARP1), jejíž snížená aktivita byla popsána u postmenopauzálních žen s genetickým polymorfismem *rs1136410* s následným zvýšeným rizikem nádorů prsu pro aktivně, ne však pasivně kouřící ženy [52].

Dalším sledovaným genetickým faktorem modifikujícím velikost rizika nádorů prsu je polymorfismus genů ovlivňujících estrogenové receptory, především receptor ER- α (gen *ESR1*, *rs2234693*). Kombinace genotypů TC/CC významně zvyšovala riziko rakoviny prsu u pasivních kuřáček v premenopauzálním (OR 2,06; 1,39–3,05), u žen s TT genotypem v postmenopauzálním věku (2,40; 1,27–4,53) [52].

Jiný gen estrogenových receptorů *ESR1* – *rs9340799* – významně zvyšoval

riziko nádorů prsu u bělošek, aktivních kuřáček v premenopauze, a naopak u žen indiánské a hispánské rasy v postmenopauzálním věku, exponovaných pasivnímu kouření [53].

Významné rasové rozdíly ve velikosti rizika kouření pro rakovinu prsu popisuje také studie Mechanica et al [54] ze Severní Karoliny (USA), jejíž autoři našli vysoké ohrožení u kouřících Afroameričanek, ale ne u bělošek. V souboru černošek měly významně vyšší riziko kuřáčky, které byly nositelkami specifických kombinací genů zahrnutých do reparace nukleotidů (nucleotide excision repair – NER), které jsou pokládány za hlavní způsob obnovy poruch DNA vyvolaných kouřením. U černošských žen s určitými kombinacemi NER byly nalezeny souvislosti mezi velikostí rizika výskytu onemocnění a intenzitou kouření, délkou doby kouření, věkem začátků kouření i dobou abstinence u bývalých kuřáček.

Také ve studii autorů McKenzie et al [55] z Nového Zélandu našli vztah pasivního kouření k vyššímu riziku rakoviny prsu jen u původních maorských obyvatel, ale ne u žen bílé rasy; ženy s více než 20letou expozicí měly riziko signifikantně větší ve srovnání s ženami s expozicí kratší (OR 2,03; 1,29–3,22 vs OR 1,61; 0,55–4,74).

Závěr

Nejednoznačné výsledky o rizikovém nebo protektivním působení aktivního a pasivního kouření na rakovinu prsu musejí být dále zkoumány. V současné době se odborníci shodují v tom, že kouření k rakovině prsu jistým způsobem přispívá [56], vysvětlení poskytují nálezy karcinogenů v cigaretovém kouři [57]. Jednoznačné pozitivní vztahy byly nalezeny u žen, které začaly kouřit v mladém věku a před prvním otěhotněním. Zapojení sledování genetického polymorfismu ovlivňujícího metabolickou bioaktivaci chemických karcinogenů, replikační schopnosti DNA, aktivitu estrogenových receptorů, případně další interakce mezi genetickými a environmentálními faktory poskytuje přijatelné biologické vysvětlení rozdílů nacházených v epidemiologických studiích. Pro nově připravované studie se doporu-

čuje v co největší míře vyloučit selekční bias, přesněji definovat a případně i objektivně měřit expozici (u studií prospektivních), zahrnout i inter-individuální variabilitu způsobenou genetickým polymorfismem.

Nádory prsu mohou být hormonálně senzitivní nebo insenzitivní [58]; hypoteticky by pro první typ bylo kouření alespoň částečně prospěšné, u druhého typu naopak rizikové. Nicméně i kdyby se tato teorie potvrdila, nemohlo by stanovení typu nádoru v praxi ovlivnit principy poradenství, zda pokračovat, či zanechat kouření. Vzhledem k širokému spektru škodlivých účinků kouření i k horší prognóze vývoje rakoviny prsu u kuřáček je na místě preferovat všeobecně známá doporučení – nekouřit, nepít alkohol, konzumovat dostatečná množství ovoce a zeleniny, být fyzicky aktivní, udržovat správnou tělesnou hmotnost.

Literatura

1. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(8): 515–525.
2. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39(2–3): 119–126.
3. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens: personal habits and indoor combustion. Lyon: IARC 2012; 100E.
4. California Environmental Protection Agency. Health effects assessment for ETS: Final. Sacramento, CA: California EPA 2005.
5. Collishaw NF, Boyd NF, Cantor KP et al. Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk. Toronto: Ontario Tobacco research Unit 2009.
6. MacNicol AD, Easty GC, Neville AM et al. Metabolism and activation of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in human mammary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 93(4): 1599–1606.
7. Petrakis NL, Maack CA, Lee RF et al. Mutagenic activity in nipple-aspirates of human breast fluid. *Cancer Res* 1980; 40(1): 188–189.
8. Li D, Zhang W, Sabin AA et al. DNA adducts in normal tissue adjacent in breast cancer: a review. *Cancer Detect Prev* 1999; 23(6): 454–462.
9. Rubdle A, Tang D, Hibshoosh H et al. The relationship between genetic damage from polycyclic aromatic hydrocarbons in breast tissue and breast cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21(7): 1281–1289.
10. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(10 Pt 1): 953–971.
11. Deitz AC, Zheng W, Leff MA et al. N-acetyltransferase 2 genetic polymorphism, well-done meat intake, and breast cancer among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(9): 905–910.
12. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(1): 29–37.
13. Conlon MS, Johnson KC, Bewick MA et al. Smoking (active and passive), N-acetyltransferase 2, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol* 2010; 34(2): 142–149.

14. US Department of Health and Human Services: The Health consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA. US DHHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health, 2004.
15. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Ann J Obstet Gynecol* 1990; 162(2): 502–514.
16. Tankó LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause* 2004; 11(1): 104–109.
17. Mlynareikova A, Pickova M, Sesukova S. Ovarian intra-follicular processes as a target for cigarette smoke components and selected environmental reproductive disruptors. *Endocr Regul* 2005; 39(1): 21–32.
18. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(5): 233–241.
19. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P et al. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 1982; 307(17): 1062–1065.
20. Butler LM, Gold EB, Conroy SM et al. Active, but not passive cigarette smoking was inversely associated with mammographic density. *Cancer Causes Control* 2010; 21(2): 301–311.
21. Roubidoux MA, Kaur JS, Griffith KA et al. Relationship of mammographic parenchymal patterns to breast cancer risk factors and smoking in Alaska Native women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(10): 1081–1086.
22. Boyd NF, Martin LJ, Sun L et al. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(11): 2086–2092.
23. Schneider J, Huh MM, Bradlow HL et al. Antiestrogen action of 2-hydroxyestrone on MCF-7 human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1984; 259(8): 4840–4845.
24. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008; 10(1): 201.
25. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer* 2011; 105(5): 709–722.
26. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K et al. Tobacco smoking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence from the Japanese population. *Jap J Clin Oncol* 2006; 36(6): 387–394.
27. Himajima N, Hirose K, Tajima K et al. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87(11): 1234–1245.
28. Chen Z, Shao J, Gao X et al. Effect of passive smoking and female breast cancer in China: A meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013. In press.
29. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V et al. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: update 2012. *Alcohol* 2012; 47(3): 204–212.
30. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE et al. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306(17): 1884–1890.
31. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(3): 293–299.
32. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J et al. Associations of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d1016.
33. Xue F, Willett WC, Rosner BA et al. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 2011; 171(2): 125–133.
34. Murin S, Inciardi J. Cigarette smoking and the risk of pulmonary metastasis from breast cancer. *Chest* 2001; 119: 1635–1640.
35. Fentiman IS, Allen DS, Hamed H. Smoking and prognosis in women with breast cancer. *Int J Clin Pract* 2005; 59(9): 1051–1054.
36. England A, Andersen A, Haldorsen T et al. Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer: 28 years' follow-up of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996; 7(5): 497–506.
37. Nordlund LA, Carstensen JM, Pershagen G. Cancer incidence in female smokers: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1997; 73(5): 625–628.
38. Al-Delaimy WK, Cho E, Chen WY et al. A prospective study of smoking and risk of breast cancer in young adult women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(3): 398–404.
39. Olson J. Young women who smoke higher risk of breast cancer. *Mayo Clinic Proceedings Study emphasizes need for smoking prevention messages* 2005; 80(11): 1423–1448. Available from: <http://www.mayoclinic.org/news>.
40. Dítětová I. Známe skutečně všechny rizikové faktory karcinomu prsu? *Prakt Lék* 2000; 80(2): 84–87.
41. Rameš J, Valenta Z, Bencko V. Rizikové faktory prostředí a životního stylu u karcinomu prsu žen: dotazníkové šetření. *Hygiena* 2008; 53(4): 127–134.
42. Russo J, Moral R, Balogh GA et al. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7(3): 131–142.
43. DeRoo LA, Cummings P, Mueller BA. Smoking before the first pregnancy and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2011; 174(4): 390–402.
44. Gram IT, Braaten T, Terry PD et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 61–66.
45. Hanaoka T, Yamamoto S, Sobue T et al. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged Japanese women. *Int J Cancer* 2005; 114(2): 317–322.
46. Reynolds P, Goldberg DE, Hurley S et al. Passive smoking and risk of breast cancer in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(12): 3389–3398.
47. Millionwomenstudy.org [homepage on the Internet]. UK/US: Million Women Study: Report questions passive smoking-breast cancer link. Available from: <http://www.millionwomenstudy.org/>.
48. Pirie K, Beral V, Peto R et al. Passive smoking and breast cancer in never smokers: prospective study and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37(5): 1069–1079.
49. Rollison DE, Brownson RC, Hathcock HL et al. Case-control study of tobacco smoke exposure and breast cancer risk in Delaware. *BMC Cancer* 2008; 8: 157.
50. Terry PD, Thun MJ, Rohan TE. Does tobacco smoke cause breast cancer? *Women Health (Lond Engl)* 2011; 7(4): 405–408.
51. Shen J, Terry MB, Gammon MD et al. MGMT genotype modulates the associations between cigarette smoking, dietary antioxidants and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2005; 26(12): 2131–2137.
52. Tang LY, Chen LJ, Qi ML et al. Effects of passive smoking on breast cancer risk in pre/post-menopausal women as modified by polymorphisms of PARP1 and ESR1. *Gene* 2013; 524(2): 84–89.
53. Slattery ML, Curtin K, Giuliano AR et al. Active and passive smoking, IL6, ESR1, and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1): 101–111.
54. Mechanic LF, Millikan RC, Player J et al. Polymorphisms in nucleotide excision repair genes, smoking and breast cancer in African Americans and whites: a population-based case-control study. *Carcinogenesis* 2006; 27(7): 1377–1385.
55. McKenzie F, Ellison-Loschmann L, Jeffreys M et al. Cigarette smoking and risk of breast cancer in a New Zealand Multi-Ethnic Case-Control Study. *PLoS One* 2013; 8(4): e63132.
56. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk. *Tob Control* 2011; 20(1): e2.
57. Secretan B, Straif K, Baan R et al. A review of human carcinogens – part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1033–1034.
58. Ebbs S (ed.). Smoking and breast cancer – Editorial [monograph on the Internet]. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1111/j.1742-1241.2005.00580.x>.

Radiobiologická úskalí nových technik v radioterapii

Radiobiological Pitfalls of New Techniques in Radiotherapy

Kubeš J., Ondrová B., Vítek P., Vinakurau S.

Oddělení protonové terapie, Proton Therapy Center Czech, Praha

Souhrn

Radioterapeutické techniky se v posledním desetiletí vyvinuly do stadia, ve kterém se dosahuje dávkových distribucí významně se lišících od dřívějších postupů. Rotační IMRT, robotická radioterapie nebo protonová radioterapie umožňují mimořádně přesné dodání dávek do cílových objemů, přináší ale nové problémy. Pro fotonovou radioterapii se jedná zejména o efekt dávek mezi 0,1–0,5 Gy distribuovaných do velkého objemu. V těchto dávkových oblastech se může uplatňovat hypersenzitivita na nízké dávky a bystander efekt. Protonová terapie má rezervy v radiobiologické účinnosti na distálním konci Braggova peaku a jeho přesné poloze. Tyto jevy je nutno brát v úvahu při volbě ozařovacích technik a klinickém použití tolerančních dávek na kritické orgány, zejména u mladších nemocných s dlouhou předpokládanou dobou přežití.

Klíčová slova

radiobiologie – protonová radioterapie – by-stander efekt – hypersenzitivita na nízké dávky

Summary

Radiotherapy techniques in the last decade evolved to the stage where the potential dose distribution significantly differs from earlier practices. Rotational IMRT, robotic radiotherapy or proton radiotherapy enables extremely precise dose delivery to target volumes, on the other hand, these techniques can yield a number of problems. As for photon radiotherapy, this concerns primarily the effect of large volume irradiation with doses of 0.1–0.5 Gy. In this range, the hypersensitivity to low doses and the bystander effect may play an important role. Proton therapy is unpredictable in its radiobiological effect at the end of the Bragg curve and there is also uncertainty about the peak's exact location. These effects should be taken into account when choosing among the irradiation techniques or when applying tolerance doses to critical organs in clinical practice, especially in younger patients with long survival expectation.

Key words

radiobiology – proton beam therapy – by-stander effect – low dose hypersensitivity

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. Jiří Kubeš, Ph.D.

Oddělení protonové terapie
Proton Therapy Center Czech
Budínova 2437/1a
180 00 Praha 8
e-mail: jiri.kubes@ptc.cz

Obdrženo/Submitted: 30. 7. 2013

Přijato/Accepted: 3. 8. 2013

Úvod

Kontinuální vývoj v radioterapii dospěl do dalšího stadia. Díky novým technologiím fotonové radioterapie, jako jsou stereotaktické metody (CyberKnife, GammaKnife), či technologiím rotační IMRT a v neposlední řadě díky technologiím částicové radioterapie lze v nebyvalé míře redukovat zátěž zdravých tkání. Pro fotony i částice je typický nárůst konformity ozáření, ovšem moderní techniky fotonové terapie výrazně zvyšují integrální dávku v organismu, tedy objem tkáně, který je zatížen nízkými dávkami. Naproti tomu protonová terapie integrální dávku významně snižuje. Má také vyšší homogenitu než stereotaktické (fotonové) techniky. Hlavní nejistoty protonové terapie spočívají zejména v nejistém stanovení radiobiologické účinnosti. Díky těmto pokrokům vzniká ve fotonové terapii potřeba zabývat se dávkami, které byly a jsou dosud považovány za přijatelné, ale které v dlouhodobém horizontu mohou významně ovlivnit život nemocných. U částicové radioterapie se mění přístupy plánování tak, aby byly brány v úvahu nejistoty s ní spojené.

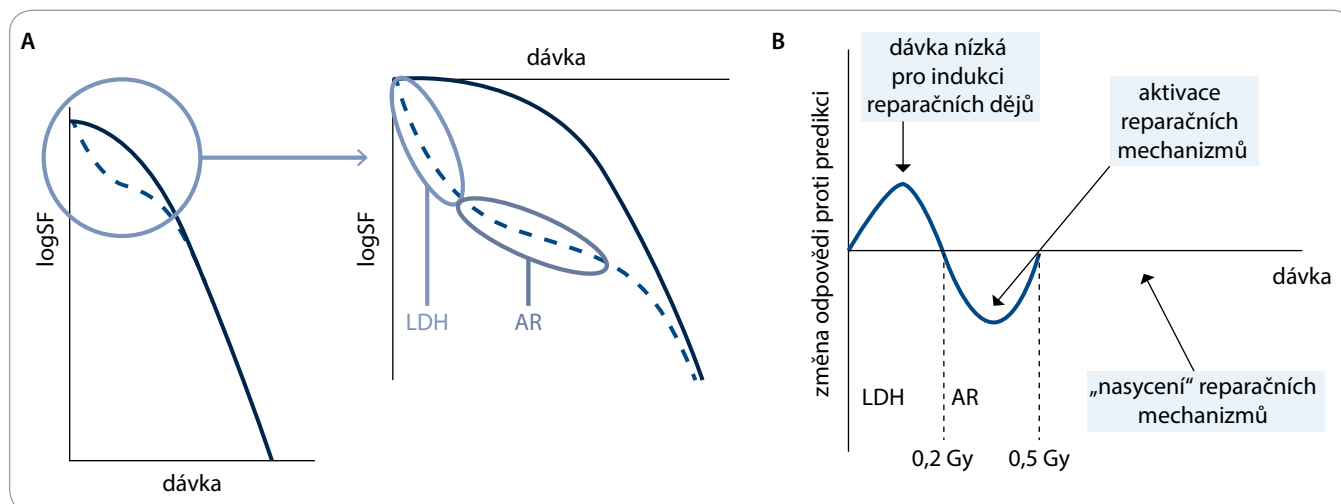
Radiobiologická východiska

Ionizující záření indukuje poškození DNA, zejména vznik tzv. dvojíých

zlomů DNA. Tyto se dosud považují za základní mechanismus buněčné smrti. V případě záření s vysokým lineárním přenosem energie hrají roli shluky jiných poškození DNA na krátké vzdálenosti, které je pro buňku obtížné reparovat [1]. Tato poškození DNA mohou výjimečně vést k okamžité buněčné smrti, obvykle se ale projeví s odstupem a buňky odumírají apoptózou buď při pokusu o dělení, nebo před ním. Od určité prahové dávky se aktivuje alternativní mechanismus signalizace k apoptóze vycházející přímo z buněčných membrán, cestou tzv. ceramidové dráhy [2]. Protože se tato dráha aktivuje při dávkách okolo 8 Gy, v klinické praxi se týká zejména stereotaktické radioterapie. Oproti dřívější době se díky novým technologiím dostáváme v klinické praxi do situace, kdy naši pozornost musíme upřít mnohem častěji do oblastí dávek, které nebyly brány v minulosti v úvahu. Na straně nízkých dávek se do centra pozornosti dostává efekt středně nízkých dávek (v oblasti 30–50 % izodózy), které jsou pod uznávanými tolerančními dávkami, hypersenzitivita na nízké dávky (low-dose hypersenzitivita – LDH) a bystander efekt, v oblasti vysokých dávek pak alternativní mechanismy účinku ionizujícího záření, než je poškození DNA.

Modelování vztahu dávka–odpověď

Vztah mezi dávkou a úmrtím buněk po ozáření popisuje tradiční dvousložkový lineární kvadratický model, ve kterém po počáteční oblasti raménka následuje strmější odpověď s rostoucí dávkou. Oblast raménka odpovídá stavu reparace části vzniklého poškození DNA a lineární strmější pokles odpovídá saturaci kapacity reparačních enzymů. Tento model však selhává v oblasti nízkých dávek, typicky pod 0,5–0,6 Gy. Do těchto dávek se odpověď na ozáření chová odlišně. V první fázi křivky je odpověď významně strmější, než by model naznačoval. Tato oblast se označuje jako oblast hypersenzitivity na nízké dávky (LDH). Podkladem pro tuto reakci je kombinace absence růstového arestu a chybní reparace [3]. Buňky pokračují k mitóze s nereparovaným poškozením, které se při mitóze projevuje apoptózou nebo vznikem mutovaného buněčného klonu. Hypersenzitivita je patrně vázána na fázi buněčného cyklu a projevuje se více u radiorezistentních buněk [4]. V další fázi je odpověď buněk na záření menší, než by se předpokládalo. Tento jev se označuje jako adaptivní odpověď a jeho podkladem je zvýšení kapacity reparačních enzymů v důsledku poškození DNA. Relevantními dávkami pro tuto oblast jsou



Obr. 1. Odpověď buněk na ionizující záření. Obr. 1 A. Klasická křivka (plná čára) předpokládá existenci raménka odpovídajícího reparaci ze subletálního poškození. Křivka beroucí v úvahu hypersenzitivitu na nízké dávky (LDH) a adaptivní odpověď (AR) je při nízkých dávkách odlišná (prerušovaně) a v oblasti nízkých dávek klesá výrazně strměji, než klasický model předpokládá. **Obr. 1 B.** Změna odpovědi proti původnímu modelu. Při nízkých dávkách je odpověď vyšší, než je predikováno, protože nedochází k aktivaci reparačních dějů (oblast hypersenzitivity na nízké dávky, HRS), po aktivaci reparačních enzymů je naopak nižší (oblast adaptivní odpovědi, AR) a až po vyčerpání kapacity reparačních enzymů odpovídá klasickému modelu. SF – frakce přežívajících buněk.

dávky okolo 0,3–0,6 Gy. Při vyšších dávkách se křivka dávka–odpověď již stává exponenciální – tato oblast odpovídá naplnění kapacit reparačních enzymů, a výsledkem je tedy exponenciální odpověď. Otázkou je vývoj křivky po dávce 6–8 Gy, tedy po spuštění signálů vyvolávajících apoptózu na buněčné membráně. Vývoj křivky dávka–odpověď ukaže obr. 1.

Toleranční dávky nejsou bezpečnými dávkami

Současný koncept tolerančních dávek v radioterapii vznikl již v 80. letech [5] a zásadní revize byla publikována v roce 2010 [6]. Publikované analýzy vycházejí z éry 3D CRT (3D konformní radioterapie), hodnocenými parametry jsou velmi závažné nežádoucí účinky (např. nekroza mozkové tkáně, symptomatická pneumonitida) a počítají s poměrně vysokým rizikem vzniku daného nežádoucího účinku (obvykle mezi 5–20 % v období pěti let od ozáření) [6]. Je nutno si uvědomit, že toleranční dávka je v tomto konceptu pouze dávkou vedoucí k určité pravděpodobnosti výskytu nežádoucího účinku. Hodnota toleranční dávky byla určena na základě vztahu rizika a efektu záření, ale v kontextu existující technologie. Není stanoveno, že toleranční dávky musejí nutně platit i pro nové technologie a dávky akceptované v nedávné minulosti se mohou s rostoucími znalostmi stát dávkami nepříjemnými. Typickým příkladem je toleranční dávka na plicní tkáň. V současné době široce akceptujeme střední dávku na plíce (D_{mean}) do 20 Gy jako dávku povolenou. Vycházíme přitom z prací provedených u nemocných s karcinomem plic, tedy se špatnou prognózou a krátkou dobou dožití. Tato dávka však vede u 20–40 % nemocných k těžké radiační pneumonitidě s nutností kortikoterapie a oxygenoterapie [7]. Může být tato toleranční dávka akceptována u jiných diagnóz, kde je doba dožití významně vyšší? Domníváme se, že nikoliv – v takových situacích je nezbytně nutné snížit hranici akceptovatelné dávky na kritický orgán na hodnoty, které nesou riziko vzniku radiační pneumonitidy menší než 5 %, tj. na úrovni střední dávky na plíce < 10 Gy. Jiným příkladem jsou to-

leranční dávky na mozek. Nyní uváděné dávky, tj. $D_{\text{max}} < 60$ Gy, jsou dávkami majícími 3% riziko vzniku nekrozy mozkové tkáně. To je ale již velmi těžký, potenciálně fatální nežádoucí účinek. Z hlediska dlouhodobě přežívajících nemocných ale hrají významnou roli daleko nižší toleranční dávky pro oblasti, jako je hippocampus, limbický okruh nebo vnitřní ucho, jejichž dodržení je nutné pro zachování intelektu, paměti, sluchu a dalších funkcí [8,9]. Nové technologie tak nemohou přejímat toleranční dávky vzniklé v době 2D a 3D radioterapie, ale musejí pracovat s novými, subtilnějšími sadami dávkových limitů a tzv. normal tissue complications probability (NTCP) modely, které berou v úvahu více faktorů než prosté použití tolerančních dávek. Stejně tak je nutno vybrat podskupiny nemocných (zejména těch, u kterých lze předpokládat dlouhodobé přežívání), pro které budou tyto přísnější toleranční dávky aplikovány.

Hypersenzitivita na nízké dávky může ovlivnit NTCP

V oblasti nižších dávek hraje roli hypersenzitivita na nízké dávky. Honoré et al prokázali, že LDH může ovlivnit NTCP. Zdá se, že LDH má největší vliv u orgánů s vysokým objemovým efektem [10]. Data dále naznačují, že LDH je přítomna zejména v buňkách v G2 fázi růstového cyklu, a tak by její vliv na pomalu reagující tkáň mohl být menší. Stále však není jasno v tom, jaký má tento jev vliv při použití moderních radioterapeutických technik.

„Bystander“ efekt

S nízkými dávkami ionizujícího záření souvisí tzv. bystander efekt, který je definován jako efekt ionizujícího záření mimo ozářenou oblast. Díky technologiím experimentálního ozařování pomocí mikropolí je o tomto mechanismu účinku v současné době známo, že je způsoben ozářením cytoplazmy buněk, na neozářené buňky se šíří intercelulární komunikací [11], k jeho vzniku není nutný přímý kontakt buněk [12] a indukuje poškození DNA v neozářených buňkách [13]. Bystander efekt se chová podle lineárního bezprahového modelu, je tedy přítomen již v oblasti

velmi nízkých dávek. Dále je známo, že potomstvo buněk reagujících bystander efektem je zatíženo zvýšeným počtem mutací a chromozomálních aberací [14]. Nutno však uvést, že existují práce neprokazující vliv bystander efektu [15] a indukce bystander efektu je jiná pro záření s nízkým a vysokým lineárním přenosem energie [16]. Potenciálními klinickými důsledky tohoto efektu může být indukce genetické nestability mimo ozářenou oblast, zejména z hlediska možné indukce pozdních nežádoucích účinků radioterapie [17] a sekundárních malignit [18]. Korelace s velikostí ozařované oblasti aktuálně jasná není.

Radiobiologie protonového svazku

Protony se obecně považují za částice s nízkým lineárním přenosem energie (linear energy transfer – LET) a v klinice se jejich fyzikální dávka násobí koeficientem 1,1 (k dosažení stejné radiobiologické účinnosti (RBÚ) jako mají 6MeV fotony). Problémem je to, že na konci jeho dráhy se při zpomalení protonu zvyšuje jeho LET, a tím i RBÚ. Zároveň se příspěvek těchto high-LET („pomalých“) protonů k dávce snižuje proximálně ve směru svazku (vlivem příspěvku protonů s vyšší energií k dávce proximálně v objemu). Hlavní rizikovou oblastí je tedy distální okraj protonového pole. Zvýšení RBÚ lze v současné době modelovat a pohybuje se pro cílový objem (PTV) a kritické orgány v řádu 0,5–5 CGE (0,7–7 %) pro D_{mean} a D_{max} [19]. V praxi se s tímto jevem pracuje tak, že se nedoporučuje lokalizovat distální hranu pole do blízkosti kritického orgánu. Na druhou stranu fyzikální distribuce dávky umožňuje ve většině případů dodržení značné rezervy v dávce na kritické orgány, a tedy i při možném riziku navýšení biologické dávky v oblasti distální hrany nedojde k překročení limitů pro tyto orgány. Přesná poloha Braggova peaku je závislá na množství tkáně, kterou svazek prochází. Proto je v protonové terapii mimořádně důležitý pravidelný „replanning“ s případnou změnou plánu při regresi nádoru či změně objemu tkáně.

Další nejistotou je vznik sekundárních neutronů a jejich potenciální vliv na in-

dukci sekundárních malignit. Sekundární neutrony vznikají zejména při použití rozptylových způsobů aplikace protonového svazku, kdy protony procházejí velkým množstvím materiálu v apertuře a kompenzátoru. Tyto neutrony skutečně představují v dlouhodobém horizontu možné riziko. Pro tužkové skenování (pencil beam scanning – PBS) je však situace jiná – protony neprocházejí materiálem a vznik sekundárních neutronů je redukován na hodnoty řádově nižší než pro IMRT [20]. Ve větších vzdálenostech (cca od 25 cm a dále) od okraje pole je i pro starší rozptylovou techniku protonového ozařování ekvivalentní neutronová dávka cca 2–3krát nižší než dávka mimo objem při užití IMRT techniky (energie fotonů 6 MV), pro orgány vzdálené od cílového objemu je tedy výhodnější protonové ozaření jakoukoliv technikou [21]. Produkce sekundárních neutronů není zdaleka zanedbatelná ani u fotonové IMRT užívající energii vyšší než 6 MV. Vypočítaný neutronový dávkový ekvivalent z jedné monitorovací jednotky (MU) při užití IMRT techniky pro léčbu karcinomu prostaty (energie svazku 18 MV) se pohyboval od 7 do 18 μ Sv. [22]. Protože IMRT vyžaduje 3,5–5krát více MU ve srovnání s konvenční radioterapií, nejsou ani klinické důsledky zcela zanedbatelné. Například pro pacienty s karcinomem prostaty se pohybuje riziko fatální sekundární malignity indukované radioterapií od 1,7 % pro konvenční radioterapii až k 5,1 % při užití IMRT 18 MeV [23]. I z těchto důvodů není IMRT u pediatrických pacientů doporučena k rutinnímu užití, měla by být vyhrazena pro komplikované případy, kdy pro blízkost kritických struktur nelze použít konvenční 3D radioterapii [24].

Klinické důsledky

Klinické důsledky nízkých a velmi nízkých dávek radioterapie na kvalitu života nemocných jsou poměrně dobře dokumentovány. U dětí dávky na hypothalamus nižší než 0,1 Gy na frakci vedou ke kognitivním poruchám [25]. Akutní únava v průběhu radioterapie nádorů hlavy a krku byla statisticky významně horší pro skupinu léčenou IMRT než 3D technikou [26]. Riziko akutní pneumonitidy koreluje s objemem plic

ozařeným nízkými dávkami [27]. Při užití IMRT technik v oblasti hrudníku byla pozorována nečekaná toxicita při dodržení běžně užívaných dávkových limitů pro ozaření plic související s rozsahem ozařené plice. Tento rozsah se v některých případech při IMRT velmi blíží objemům, jaké jsou pozorovány při celotělovém ozařování [28]. Při velkých ozařených objemech plic se zdá být lepším prediktorem závažné pneumonitidy parametr V5 (objem plic ozařený dávkou 5 Gy) než běžněji užívané V20 (objem plic ozařený dávkou 20 Gy) nebo MLD [29]. Pro rozvoj plicní toxicity není tedy důležité pouze to, jak velký objem je ozařen, ale také jak velký objem plic je ozaření ušetřen. Historicky byly za významné pro vznik změn v oční čočce vlivem ionizujícího záření považovány dávky nejméně 0,5–2 Sv (vznik opacit) a 5 Sv pro visus limitující kataraktu. V poslední dekádě se ale ukázalo, že tyto již klinicky významné dávky jsou nižší, pohybují se od 0 do 0,8 Gy, nelze tedy dokonce vyloučit absenci prahové dávky [30,31]. Obdobně je z hlediska sekundárních malignit prokázán vliv i velmi nízkých dávek. U dětí léčených v minulosti zářením pro benigní léze (tinea capitis, hemangiom, zvětšení thymu) bylo zjištěno zvýšení rizika vzniku tumoru štítné žlázy nebo prsu již při dávkách od 0,1 Gy [32].

Dostupné technologie a potenciální radiobiologické důsledky

Z hlediska zátěže středně nízkými dávkami je nutno brát v úvahu dávkovou distribuci a frakcionační režim. Největší objem „nízké dávky“ mimo cílový objem má normofrakcionovaná fotonová radioterapie (oblast 10–30 % izodózy, tj. 0,2–0,6 Gy), zejména rotační IMRT terapie. U stereotaxe je uvedená dávka dodána též do rozsáhlého objemu, vzhledem k velmi krátkým frakcionačním režimům je zátěž násobně nižší než pro normofrakcionované IMRT techniky. Vstupní dávka protonového pole je 30–40 % předepsané dávky (při normofrakcionaci odpovídá dávce 0,4–0,8 Gy), obvykle však v minimálním objemu (ve srovnání s již zmínovanými IMRT technikami) a s mož-

ností volby dráhy dle přítomnosti kritických orgánů.

Shrme-li výše uvedené, pak se z hlediska ozaření nízkými dávkami jeví jako nejrizikovější techniky IMRT, případně rotační terapie používané v normofrakcionovaných režimech, u kterých je region dávek na 0,2–0,6 Gy nejvyšší. Protonová terapie naproti tomu s sebou nese nejistotu nejasné RBE v distálním konci Braggova peaku. Je třeba nadále zachovávat opatrnost zejména v těch klinických situacích, kde je předpoklad dlouhodobého přežívání nemocných, a tedy riziko vzniku poškození po více než pěti letech. U protonové terapie je třeba dodržet přísnější limity dávek na kritické orgány, zejména pokud jsou v oblasti distální hrany pole. U rotační fotonové IMRT terapie je třeba kalkulovat s rizikem vlivu hypersenzitivity na nízké dávky, který se může projevit za velmi dlouhou dobu po radioterapii. Proto je použití IMRT technik u dětí nebo u mladých lidí s vysokou šancí na vyléčení předmětem značné diskuse, zejména existuje-li alternativa ve formě protonové radioterapie. V diskuzi o postavení jednotlivých technik v současné léčbě je třeba držet se toho, o co v radioterapii kontinuálně usilujeme – tj. redukovat dávky mimo cílový objem v maximální možné míře, není-li tím narušeno ozaření cílových objemů.

Závěr

Vývoj techniky užívané v radioterapii umožňuje nyní velmi přesnou aplikaci předepsaných dávek záření do cílových objemů. To umožňuje zabývat se efektem malých dávek, zdánlivě nevýznamných, aplikovaných do různých objemů zdravých tkání. Tyto dávky sice vyhovují běžným limitům zátěže různých orgánů, přesto ale významné jsou. Biologický efekt je zásadně závislý na integrálních dávkách, resp. na objemu tkáně ozařené malými dávkami. Je několik dostupných technik přesné cíleného ozařování, které dosahují podobného výsledku v rámci ozařovaného objemu. Mimo ozařovaný objem jsou ale rozdíly zásadní. Kvalitativní úroveň, jíž současná radioterapie dosáhla, vyžaduje zohledňovat i tento aspekt.

Literatura

1. Goodhead DT. Initial events in the cellular effects of ionizing radiation: clustered damage to DNA. *Int J Radiat Biol* 1994; 65(1): 7–17.
2. Kolesnick R, Fuks Z. Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene* 2003; 22(37): 5897–5906.
3. Rothkamm K, Lobrich M. Evidence for lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(9): 5057–5062.
4. Joiner MC, Marples B, Lambin P et al. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(2): 379–389.
5. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1): 109–122.
6. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl 3): S10–S19.
7. Tucker SL, Liu HH, Liao Z et al. Analysis of radiation pneumonitis risk using a generalized Lyman model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 568–574.
8. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP et al. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(2): 348–354.
9. Marsh JC, Godbole R, Diaz AZ et al. Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: a dosimetric feasibility study. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011; 55(4): 442–449.
10. Honoré HB, Bentzen SM. A modelling study of the potential influence of low dose hypersensitivity on radiation treatment planning. *Radiother Oncol* 2006; 79(1): 115–121.
11. Yang H, Asaad N, Held KD. Medium-mediated intercellular communication is involved in bystander responses of X-ray irradiated normal human fibroblasts. *Oncogene* 2005; 24(12): 2096–2103.
12. Mothersill C, Seymour CB. Cell-cell contact during gamma irradiation is not required to induce a bystander effect in normal human keratinocytes: evidence for release during irradiation of a signal controlling survival into the medium. *Radiat Res* 1998; 149(3): 256–262.
13. Iyer R, Lehnert BE. Factors underlying the cell growth-related bystander responses to alpha particles. *Cancer Res* 2000; 60: 1290–98.
14. Lorimore SA, Chrystal JA, Robinson JJ et al. Chromosomal instability in unirradiated haemopoietic cells induced by macrophages exposed in vivo to ionizing radiation. *Cancer Res* 2008; 68(19): 8122–8126.
15. Sowa MB, Goetz W, Baulch JE et al. Lack of evidence for low-LET radiation induced bystander response in normal human fibroblasts and colon carcinoma cells. *Int J Radiat Biol* 2010; 86(2): 102–113.
16. Baskar R, Balajee AS, Geard CR. Effects of low and high LET radiations on bystander human lung fibroblast cell survival. *Int J Radiat Biol* 2007; 83(8): 551–559.
17. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 361–369.
18. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(1): 83–88.
19. Frese MC, Wilkens JJ, Huber PE et al. Application of constant vs variable relative biological effectiveness in treatment planning of intensity-modulated proton therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011; 79(1): 80–88.
20. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 1–7.
21. Athar BS, Bednarz B, Seco J et al. Comparison of out-of-field photon doses in 6 MV IMRT and neutron doses in proton therapy for adult and pediatric patients. *Phys Med Biol* 2010; 55(10): 2879–2891.
22. Kry SF, Salehpour M, Followill DS et al. Out-of-field photon and neutron dose equivalents from step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 62(4): 1204–1216.
23. Kry SF, Salehpour M, Followill DS et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 62(4): 1195–1203.
24. Sterzing F, Stoiber EM, Nill S et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of children and adolescents – a single institution's experience and a review of the literature. *Radiat Oncol* 2009; 4: 37.
25. Hall P, Adami HO, Trichopoulos D et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2004; 328(7430): 19.
26. Gulliford SL, Miah AB, Brennan S et al. Dosimetric explanations of fatigue in head and neck radiotherapy: an analysis from the PARSPORT Phase III trial. *Radiother Oncol* 2012; 104(2): 205–212.
27. Shen WB, Zhu SC, Gao HM et al. Low dose volume histogram analysis of the lungs in prediction of acute radiation pneumonitis in patients with esophageal cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2013; 35(1): 45–49.
28. Allen AM, Czerminska M, Jänne PA et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3): 640–645.
29. Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3): 672–682.
30. Shore RE, Neriishi K, Nakashima E. Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses: (not) seeing is believing. *Radiat Res* 2010; 174(6): 889–894.
31. Behrens R, Dietze G. Monitoring the eye lens: which dose quantity is adequate? *Phys Med Biol* 2010; 55(14): 4047–4062.
32. Kleiner RA. Cancer risks following diagnosis and therapeutic radiation exposure in children. *Pediatr Radiol* 2006; 36 (Suppl 14): 121–125.

Onkogénny potenciál papilomavírusov

Oncogenic Potential of Papillomaviruses

Váňová B., Golais F.

Katedra mikrobiológie a virológie, PRIF UK Bratislava

Súhrn

Papilomavírusy patria medzi vírusy s dvojvláknovou DNA (dsDNA). Sú schopné navodiť tak tvorbu benígnych, ako aj malígnych nádorov. Spojitosť medzi infekciou ľudskými papilomavírusmi (HPV) a rakovinou krčka maternice bola detailne opísaná len nedávno vďaka profesorovi zur Hausenovi. Avšak existujú zástupcovia HPV vírusov, u ktorých nebola dokázaná asociácia s vytváraním malignít. Preto rozoznávame tzv. vysoko-(HR) a nízkorizikové (LR) typy papilómov. V našej práci opisujeme životný cyklus HPV, molekulárne mechanizmy počas onkogenézy a snažíme sa o porovnanie HR HPV a LR HPV.

Kľúčové slová

vírusová transformácia – onkogénny proteín E6 – onkogénny proteín E7 – E5 proteín HPV-16 – „high-risk“ – „low-risk“

Summary

Papillomaviruses belong to a group of viruses with double-stranded DNA (dsDNA). These viruses are believed to induce benign as well as malignant tumour growth. Thanks to professor zur Hausen, the connection between the infection by human papillomaviruses (HPV) and cervix cancer was described in detail a few years ago. However, there exist certain types of HPV viruses, in which no association with malignancies was ever demonstrated. Hence, we can divide HPV into „high-risk“ (HR) and „low-risk“ (LR) group. Our work describes the life cycle of HPV, molecular mechanisms of oncogenesis and aims to compare HR HPV and LR HPV within these terms.

Key words

viral cell transformation – oncogene protein E6 – oncogene protein E7 – E5 protein HPV-16 – „high-risk“ – „low-risk“

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 biomedicinských časopisů.

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



Barbora Váňová

Katedra mikrobiológie a virológie
PRIF UK Bratislava
Mlynská dolina, pavilón B-2
842 15 Bratislava 4
Slovenská republika
e-mail: vanova.b@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 28. 6. 2013

Přijato/Accepted: 14. 7. 2013

Úvod

Takmer 20–30 % zo všetkých rakovinových ochorení je spôsobených infekčnými činiteľmi ako sú baktérie, parazity, prípadne vírusy [1]. Tumory vznikajúce po infekcii vírusovými agens sú však častejšie. Medzi DNA vírusy schopné navodiť tvorbu nádorov patria okrem EBV, HHV-8, polyomavírusov aj papiloma-

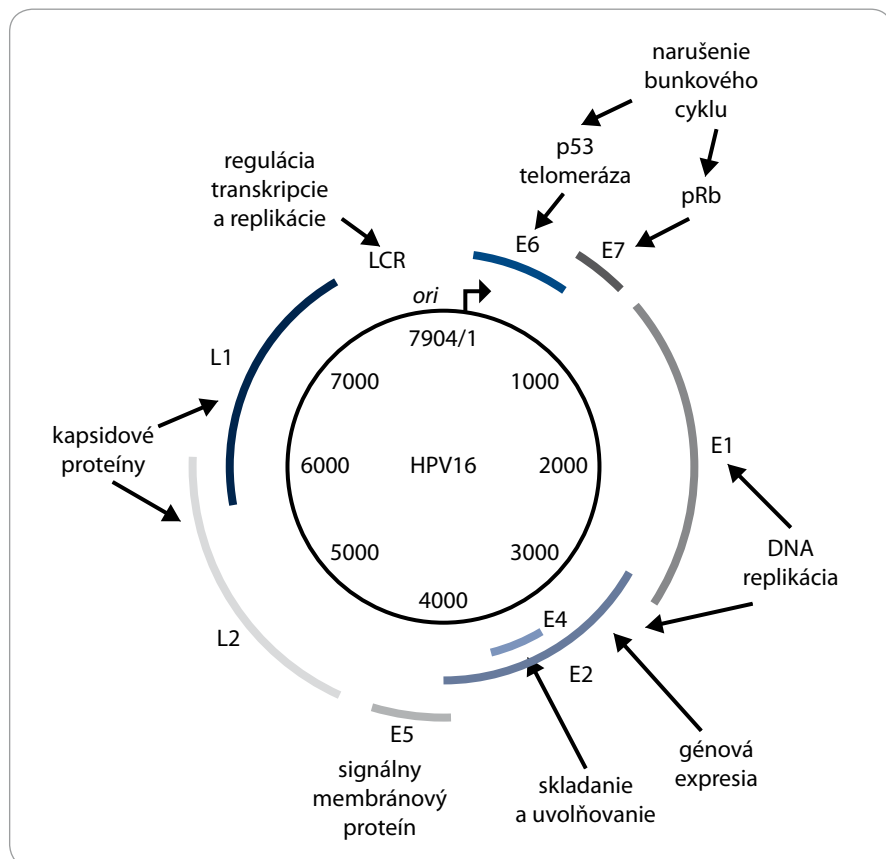
vírusy, ktorým sa budeme venovať [2]. Ide o vírusy obsahujúce dsDNA genóm, ktorý môžeme rozdeliť na tri základné oblasti – oblasť skorú a neskorú obsahujúcu príslušné gény a kontrolnú oblasť (LCR) (obr. 1) [3]. Keďže gény neskoréj oblasti kódujúce štruktúrne proteíny kapsidu sa realizujú len počas produktívnej infekcie pri tvorbe kompletných vi-

riónov, môžeme tvrdiť, že na karcinogéneze a vytváraní tumorov sa podieľajú len gény skoréj oblasti (tab. 1) a LCR. Na základe sekvenčných analýz rozdeľujeme papilómy na jednotlivé rody, druhy, typy, subtypy atď. V súvislosti s ľudskými ochoreniami rozlišujeme päť rodov – *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gamma papillomavirus*, *Mupapillomavirus* a *Nupapillomavirus* [4]. Najvýznamnejšími a najdiskutovanejšími sú predstavitelia prvej zmienenej skupiny. Zástupcovia tohto rodu sú spájaní s výskytom nádorových ochorení ako sú rakovina krčka maternice, análny karcinóm, nádory spojiviek, penilný a vaginálny karcinóm atď. Na základe toho ich označujeme ako „high-risk“ typy. Nie však všetci predstavitelia α -HPV sú schopní navodiť malígny fenotyp [5]. Existujú aj takí, ktorí spôsobujú bežné benígne lézie a cytologické abnormality. Ide o skupinu tzv. „low-risk“ HPV a sem zaradujeme napr. HPV-6 či HPV-11, ktoré sú asociované so vznikom genitálnych bradavíc [6]. Na základe známych mechanizmov HR HPV využívaných pri navodení karcinogézy a porovnaním s mechanizmami, ktoré využívajú LR HPV dokážeme určiť základné potreby vírusovej častice pre úspešnú infekciu.

Transformácia

V prípade perzistentnej neproduktívnej HPV infekcie dochádza k cirkularizácii vírusovej DNA (vDNA). V bunkách pozorujeme prítomnosť epizómov, ale zrelé virióny sa neuvolňujú [7]. Esenciálnymi faktormi pre epizomálnu stabilizáciu sú proteíny E1 a E2 potrebné pre neustálu iniciáciu replikácie hostiteľských buniek, a teda aj epizómov. Súčasne kontrolujú hladinu exprimovaných E6 a E7 proteínov, ktoré sú takisto nevyhnutné pre stabilizáciu epizomálneho genómu. Tento krok je zároveň považovaný za akúsi prvotnú fázu vedúcu k navodeniu transformácie a tvorbe tumorov [5,7].

Štúdie indikujú, že včlenenie epizomálnej DNA niektorých HPV do bunkového genómu je najdôležitejším krokom samotnej karcinogézy [8]. Zo začiatku sa v takýchto bunkách nachádza mix epizomálnej a integrovanej vDNA. Nakoľko k integrácii došlo v miestach kódujúcich regulačné proteíny a v prípade,



Obr. 1. Organizácia genómu HPV 16 [21]. Funkcie jednotlivých génov sú uvedené v tab. 1. Čo sa týka LCR, ide o dôležité regulačné miesto, v ktorom sa nachádza počiatok replikácie DNA (ORI) a úseky potrebné pre správny priebeh transkripcie a translácie ako E1-viažúce miesto, E2-viažúce miesto, TATA box a pod.

Tab. 1. Tabuľka znázorňujúca funkciu jednotlivých génov papilómov [11].

Proteín	Funkcia
E1	replikačný proteín, rozpleťanie dsDNA
E2	transaktivátor, replikačný proteín
E3	neznáma
E4	účasť pri skladaní a uvoľňovaní viriónov
E5	onkogén, signálny proteín v membránach
E6	onkogén, inaktivácia p53
E7	onkogén, inaktivácia pRb
L1	kapsidový proteín, adsorpcia na bunku
L2	kapsidový proteín, transport vDNA do jadra

že by sa v bunkách nachádzali len vytvorené provírusové DNA, nebolo by možné iniciovať replikáciu takéhoto genómu. Preto je koexistencia epizómov a provírusovej DNA dôležitá. V bunkách nastáva iniciácia replikácie DNA z miesta ORI integrovaného vírusu vďaka E2 a E1 proteínom exprimovaným z vírusových plazmidov. To vedie k chromozomálnym abnormalitám, spusteniu opravy chybnéj DNA, čo má za následok hromadenie mutácií, zvyšuje sa nestabilita genómu a pozorujeme počiatočné etapy onkogénneho progresu [9]. Po čase však dochádza k vymiznutiu epizómov z buniek a expresia E2 nie je pozorovaná [8].

Na základe toho, že E2 ďalej nie je tvorený, nie je regulovaná hladina onkoproteínov E6 a E7 v bunkách. V malom množstve, ako už bolo uvedené vyššie, sú tieto proteíny len akýmiś kontrolórmi správneho priebehu infekcie a stabilizácie genómu [7]. Avšak pri nadmernej tvorbe dochádza k destabilizácii bunkového cyklu. To je sprostredkované najmä atakovaním tumor supresorových génov bunky, ktoré sú hlavnými, no nie jedinými, cieľmi týchto onkoproteínov [9].

Asociácia E7 a pRb

Produktom *RB1* génu je pRb, ktorého úloha spočíva vo viazaní E2F transaktívatora, čím bráni jeho transkripčnej funkcii a bunka nie je schopná navodiť syntézu svojej DNA a prechod do S-fázy bunkového cyklu [9,10]. Túto schopnosť má však len hypofosforylovaná forma Rb-proteínu. Počas interakcie, kedy sa pRb naviaže na transaktivačnú doménu faktorov E2F-rodiny, bunka ostáva v G1-fáze cyklu. Na konci tejto fázy sa pomocou cyklín-dependentnej kinázy 4 (CDK4) alebo CDK6-cyklín D komplexu Rb-proteín fosforyluje, E2F faktor sa uvoľní a spúšťa syntézu enzýmov potrebných pre replikáciu DNA bunky [9,11].

Interakcia E7 a pRb prebieha cez konzervovaný motív LXCXE nachádzajúci sa na N-konci onkoproteínu [9]. Vďaka asociácii E7 a hypofosforylovaného Rb-proteínu sa vytvorený komplex Rb-E2F rozpadá a bunka prechádza do S-fázy cyklu, aj keď G1 ešte nebola ukončená. Na základe toho bunky ostávajú replikačne aktívne počas celej doby diferenciácie a nekontrolovateľne sa delia [7]. Druhou

možnosťou je proteazomálna degradácia pRb sprostredkovaná vytvorením ubiquitinačného komplexu E7-Rb-CUL2 (obr. 2) [12].

Existujú však aj členovia E2F-rodiny, ktorých funkcia nespočíva v transaktivácii ale v inhibícii replikácie DNA a navyše neobsahujú doménu umožňujúcu naviazanie pRb. E7 preto na ne vplýva priamou väzbou a brzdí ich repressnú funkciu [9]. Esenciálna pre zachovanie vírusového plazmidu a stabilizáciu podmienok S-fázy vnútri bunky je interakcia E7 s histón-deacetylázami (HDAC) 1, 2, 3 prostredníctvom E7-Rb-HDAC komplexu. Navyše interakcia s HDAC ovplyvňuje expresiu bunkových génov, medzi ktoré patria aj E2F faktory transkripcie [7,9].

Interakcia p53-E6

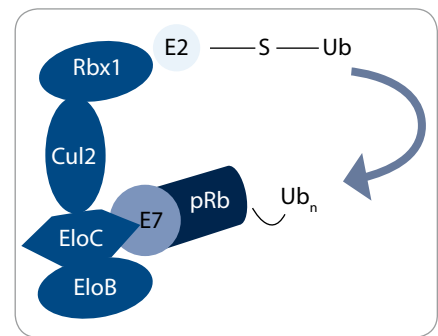
Následkom pôsobenia E7 dochádza k zvýšenej tvorbe p53, ktorý je známy najmä ako „ochranca genómu“ a dokáže buď zastaviť bunkový cyklus zvýšenou tvorbou p21, alebo prostredníctvom pro-apoptických proteínov (napr. BAX) navodiť programovanú smrť bunky – apoptózu, kedy s množstvom p53 stúpa aj ich množstvo v bunke a naopak množstvo anti-apoptických proteínov (napr. Bcl-2) klesá [3,7].

Proteín E6 dokáže rôznymi mechanizmami brzdíť pôsobenie p53 v napadnutej bunke. Najefektívnejším spôsobom je však deštrukcia p53. Po asociácii E6 s E6AP sa tento komplex naviaže na p53, čím sa vytvorí trimér (obr. 3). E6AP následne sprostredkuje ubiquitináciu proteínu a nastáva proteazomálna degradácia p53 [9].

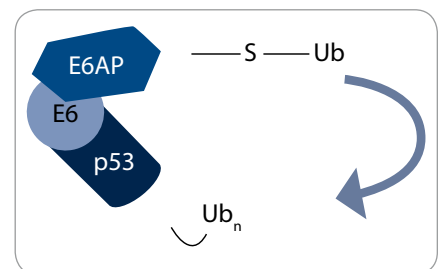
Naviac interakcia E6 s histón-acetyltransferázami (HAT) p300/CBE a ADA3 taktiež napomáha inaktivácii p53, naľkoľko nedochádza k jeho acetylácii a proteín sa stáva v bunke nestabilný [7,9].

Ďalšie aktivity onkoproteínov

Spektrum účinku týchto proteínov je však omnoho širšie. Dysregulácia bunkového cyklu je sprostredkovaná aj interakciou so samotnými cyklínmi/CDK, ktoré sú kľúčovými faktormi cyklu. Táto aktivita je charakteristická najmä pre E7. Asociáciou s pRb umožňuje zvyšovanie hladiny cyklínu A a E, čím nepriamo ak-



Obr. 2. Degradatívny komplex vytvorený E7 onkoproteínom [11].



Obr. 3. Degradatívny komplex vytvorený E6 onkoproteínom [11].

tivuje aj CDK2, potrebnú pre vstup do S-fázy [9]. Iným variantom ako podporuje E7 účinok CDK2 je inaktivácia p21/p27, ktoré inak pôsobia ako inhibítory tejto kinázy [2]. Výskyt centrozomálnych abnormalít v bunkách deficientných na Rb/p107/p130 zas koreluje so vzájomným pôsobením E7 a γ -tubulínu. Tieto abnormality sú spôsobené tým, že utvorený komplex E7- γ -tubulín má za následok vyviazanie tubulínu z vytvoreného deliaceho vretienka [9,11].

Vplyv na hladinu interferónov (IFN) a ovplyvňovanie spustenia programovanej bunkovej smrti zvanej anoikis, ktorá nastáva po oddelení buniek od medzibunkovej hmoty, čím bráni vytváraniu metastáz, je vlastný pre oba onkoproteíny. Kým E7 pôsobí na množstvo interferónov prostredníctvom pôsobenia na IRF-1 či p48, E6 interferuje len s IRF-3. Vďaka tomu oba proteíny znižujú množstvo IFN v bunkách a potláčajú imunitnú odpoveď. Pre potlačenie anoikis využívajú E6 a E7 rovnakú stratégiu, a to asociáciu s p600, ktorý patrí medzi regulačné proteíny tejto dráhy [9,11].

S onkoproteínom E6 súvisí hlavne aktivácia a expresia ľudskej telomerázy-reverznej transkriptázy (hTERT) a interferencia s PDZ-proteínmi. Expresia

hTERT je zaistená asociáciou E6 s rôznymi transaktívatormi ako c-MYC, SP1, atď., k čomu následne prispieva ubiquitinácia NFX1-91 pomocou E6AP. Na základe toho, spomenuté transkripčné faktory nasadajú na promótor a spúšťajú prepis génov pre telomerázu [7,9]. Čo sa týka PDZ-proteínov, tie patria medzi dôležité činitele hrajúce úlohu pri zabezpečení správnej bunkovej polarizácie. Tá bola nedávno identifikovaná ako jeden z faktorov vplyvujúcich na progres karcinogenézy [5]. E6 proteín sa svojím C-koncom viaže s PDZ-proteínmi ako MAGI1, 2, 3, hSCRIB či PATJ a navodzuje u nich E6/E6AP-dependentnú ubiquitináciu a degradáciu [9,11].

Proteín E5

Proteín E5 môžeme tiež zaradiť do skupiny proteínov s onkogénnou aktivitou. Približne 10 % vytvoreného proteínu je lokalizovaných v cytoplazmatickej membráne. To umožňuje fúziu a vytvorenie dvojjadrových buniek avšak len v prípade, že obe bunky obsahujú integrovaný E5 proteín [13].

Aktivita E5 je spájaná s ovplyvňovaním viacerých signálnych dráh. Pokusmi na transgénnych myšiach sa dokázala korelácia medzi spustením EGF signálnej dráhy E5 proteínom s proliferáciou keratinocytov a výskytom rakoviny kože [13]. Ďalšou možnosťou, ako E5 vplyva na chronickú proliferáciu buniek, je zvyšovanie mitogénnej aktivity endotelínu 1 a spustenie ETAR dráhy, ktorá bola detegovaná napríklad pri psoriáze, čo naznačuje významnú úlohu ET-1 pri bunkovej proliferácii. Spustenie stresovej odpovede v prítomnosti vírusu je E5 schopný potlačiť interakciou s tromi kľúčovými proteínmi tejto dráhy – COX-2, XBP-1 a IRE1a, čím podporuje perzistenciu vírusu. Spoločnou vlastnosťou pre E7 a E5 je abilita brzdiť účinok p21/p27, čím je zabezpečený presun buniek do S-fázy a tvorba CDK2 [13]. Imunitnú odpoveď E5 potláča vďaka zníženiu množstva MHC I na povrchu buniek a akumulácii týchto proteínov v Golgiho aparáte. Kvôli tomu nepozorujeme antigénnu prezentáciu infikovaných buniek cytotoxickým T lymfocytom [14].

Analýzou sa zistilo, že v 60 % prípadov cervikálneho karcinómu bola detego-

vaná prítomnosť E5 proteínu, čo naznačuje, že aj keď v neskorších fázach onkogenity jeho tvorba nie je esenciálna, nádory obsahujúce tento proteín majú agresívnejší a zhubnejší priebeh a E5 zvyšuje karcinogénny potenciál infikovaných buniek [13]. Štúdia na transgénnych myšiach tento poznatok potvrdila. Navyše bolo zistené, že injektovaním buniek exprimujúcich E5 do myší bola pozorovaná nielen tvorba tumorov spôsobených HPV infekciou, ale aj vytváranie karcinómov s HPV nesúvisiacich [15].

Porovnanie „high-risk“ a „low-risk“ typov HPV

Aj keď genetická štruktúra je skoro u všetkých zástupcov HPV rovnaká, ochorenie môže mať pri rôznych typoch rozdielny priebeh [16]. Kým u jedného typu, do ktorého zaraďujeme napr. HPV-16, 18, atď., pozorujeme asociáciu s tvorbou tumorov, s druhým typom, ktorého najznámejší predstaviteľ sú HPV-6 a 11, sa spája výskyt bežných lézií, hlavne vytváranie genitálnych bradavíc. Na základe toho delíme papilómy do dvoch skupín – „high-risk“ a „low-risk“ [6]. Oba typy napádajú rovnaké tkanivo, vyžadujú zhodné podmienky, avšak prejav infekcie sa líši. Rozdiel spočíva v rozličnej asociácii vírusových proteínov s bunkovými faktormi [16].

Pri E6 onkoproteíne sa odlišná regulácia bunkových mechanizmov pri HR a LR čiastočne vysvetľuje jeho rozdielnym rozmiestnením v bunke pri infekcii týmito typmi. U oboch bola detegovaná schopnosť pôsobiť na účinok p53, no zatiaľ čo HR typy vo veľkej miere sprostredkujú degradáciu proteínu, LR spôsobia len jeho vyviazanie, čím zabraňujú prepisu p53-dependentných génov. Ďalej dokážu obe skupiny inaktivovať p53 prostredníctvom väzby s HAT p300/CBE a zabrániť tak jeho acetylácii, no u nízkorizikových typov asociácia s HAT ADA3 zatiaľ študovaná nebola [17]. Interakcia s PDZ-proteínmi charakteristická pre progres malignít bola detegovaná len u „high-risk“ typov obsahujúcich doménu potrebnú pre viazanie sa s týmito proteínmi. Zaujímavý je preto „low-risk“ HPV-70, ktorý sa s PDZ-proteínmi viazať dokáže [17,18]. V prípade IFN reakcie, oba typy dokážu interagovať s TYK2

JAK-STAT signálnej dráhy, ale len v prípade HR HPV bola dokázaná inhibícia jej funkcie. Čo sa týka hTERT, iniciácia expresie telomerázy a tým aj indukcia imortalizácie keratinocytov je charakteristická výlučne pre „high-risk“ typy HPV [17].

Kvôli nedostatku množstvu dôkazov o nerovnakej vnútrobunkovej lokalizácii E7 porovnávaných HR a LR typov, tento argument vysvetľujúci rozdielne pôsobenie proteínu nie je všeobecne akceptovaný [17]. Schopnosť viazať sa s pRb proteínom a členmi Rb-rodiny je vlastná tak vysokorizikovým, ako aj nízkorizikovým typom (10-krát nižšia afinita) avšak LR dokážu navodiť degradáciu len u p130 [19]. K premosteniu bunkového cyklu do S-fázy je okrem inaktívácie pRb a členov Rb-rodiny potrebné inhibovať funkciu p21. Táto aktivita však bola dokázaná hlavne u „high risk“, kdežto u LR je efektivita degradácie p21 nízka [17,20]. Takisto na základe rôznej efektivity a spôsobu ovplyvňovať účinok pRb dokážu HR a LR odlišne modulovať činnosť E2F-závislých promótorov (napr. ADE2, p73, atď.). Asociácia HR E7 s HAT a HDAC je ďalšou odchýlkou v rámci porovnávaných skupín keďže u LR dokázaná nebola [17]. V súvislosti s apoptózou a jej špeciálnou formou anoikis oba typy proteínov vykazujú abilitu blokovat' jej spustenie, a to buď interferenciou s proteín kinázou B pri klasickej apoptóze, alebo interakciou s p600 u anoikis [12,17].

Záver

Takmer polovica prípadov rakovinových ochorení spôsobených vírusovými agens sa spája s papilomavírusovou infekciou. Ročne sa objaví približne 510 000 nových prípadov len cervikálneho karcinómu a viac ako polovica žien ochoreniu podľahne. Z tohto dôvodu je nutné poznať a stále spoznávať nové mechanizmy účinku týchto vírusov na bunky hostiteľa, čo môže mať pozitívny vplyv pri snahe o zmiernenie priebehu ochorenia. Tento článok má slúžiť ako stručná sumarizácia popisujúca zmeny, ktoré nastanú v bunke po infekcii HR HPV typom čo vedie k tvorbe tumorov a oboznámiť tak čitateľa s najzákladnejšími faktami týkajúcimi sa infekcie papilómami.

Literatúra

1. Zur Hausen H. The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology* 2009; 392(1): 1–10.
2. Damania B. DNA tumor viruses and human cancer. *Trends Microbiol* 2007; 15(1): 38–44.
3. Knipe DM, Howley PM. *Field's virology* [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007.
4. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): 17–27.
5. Van Doorslaer K, Burk RD. Evolution of human papillomavirus carcinogenicity. *Adv Virus Res* 2010; 77: 41–62.
6. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68(2): 362–372.
7. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol* 2011; 19(1): 33–39.
8. Kadaja M, Silla T, Ustav E et al. Papillomavirus DNA replication - from initiation to genomic instability. *Virology* 2009; 384(2): 360–368.
9. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(8): 550–560.
10. Zhu L. Tumour suppressor retinoblastoma protein Rb: a transcriptional regulator. *Eur J Cancer* 2005; 41(16): 2415–2427.
11. McLaughlin-Drubin ME, Münger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus Res* 2009; 143(2): 195–208.
12. Huh KW, DeMasi J, Ogawa H et al. Association of the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein with the 600-kDa retinoblastoma protein-associated factor, p600. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(32): 11492–11497.
13. Venuti A, Paolini F, Nasir L et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Mol Cancer* 2010; 10: 140.
14. Campo MS, Graham SV, Cortese MS et al. HPV-16 E5 down-regulates expression of surface HLA class I and reduces recognition by CD8 T cells. *Virology* 2010; 407(1): 137–142.
15. Liao S, Deng D, Zhang W et al. Human papillomavirus 16/18 promotes cervical cancer cell proliferation, migration and invasion in vitro and accelerates tumor growth in vivo. *Oncol Rep* 2013; 29(1): 95–102.
16. Pim D, Banks L. Interaction of viral oncoproteins with cellular target molecules: infection with high-risk vs low-risk human papillomaviruses. *APMIS* 2010; 118(6–7): 471–493.
17. Klingelutz AJ, Roman A. Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. *Virology* 2012; 424(2): 77–98.
18. Muench P, Hiller T, Probst S et al. Binding of PDZ proteins to HPV E6 proteins does neither correlate with epidemiological risk classification nor with the immortalization of foreskin keratinocytes. *Virology* 2009; 387(2): 380–387.
19. Zhang B, Chen W, Roman A. The E7 proteins of low- and high-risk human papillomaviruses share the ability to target the pRB family member p130 for degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(2): 437–442.
20. Helt AM, Funk JO, Galloway DA. Inactivation of both the retinoblastoma tumor suppressor and p21 by the human papillomavirus type 16 e7 oncoprotein is necessary to inhibit cell cycle arrest in human epithelial cells. *J Virol* 2002; 76(20): 10559–10568.
21. MicrobiologyBytes.com [homepage on the Internet]. Papillomaviruses 2009. [cited 20. 4. 2013]. Available from: <http://www.microbiologybytes.com/virology/Papillomaviruses.html>.

Hodnocení kvality života pacientů na onkologickém oddělení – pilotní studie

The Assessment of Quality of Life of Patients at Oncological Clinic – Pilot Study

Bužgová R.¹, Hajnová E.^{1,2}, Feltl D.^{2,3}

¹Ústav ošetrovatelství a porodní asistence LF OU v Ostravě

²Onkologická klinika FN Ostrava

³Ústav zobrazovacích metod LF OU v Ostravě

Souhrn

Východiska: V onkologické péči by neměl být hlavní důraz kladen jen na prodloužení délky života, ale také na kvalitu života pacienta. Cílem výzkumu bylo zjistit kvalitu života pacientů s vyčerpanými možnostmi specifické protinádorové léčby, hospitalizovaných na onkologické klinice FN v Ostravě. **Soubor pacientů a metody:** V rámci pilotní studie tvořilo výzkumný soubor 93 pacientů onkologické kliniky FN Ostrava s Karnofského skóre < 60. Pro měření kvality života byl použit dotazník EORTC QOL-C30. **Výsledky:** Celkové skóre kvality života bylo zjištěno 49 %. Při opakovaném měření signifikantně pokleslo na 37 % ($p < 0,001$). Ve funkční škále kvality života hodnotili pacienti nejhůře rolou funkci (47,3; 95% CI 42,6–52,1) a sociální funkce (48,0; 95% CI 42,5–53,5). Při hodnocení symptomatické škály uvedli pacienti největší problém s únavou (48,8; 95% CI 44,8–52,8) a bolestí (44,5; 95% CI 39,2–48,8). Při opakovaném měření byl zjištěn statisticky významný pokles v kvalitě života ve funkční škále ve všech doménách, v symptomatické škále v doméně únavy, bolesti a dušnosti ($p < 0,01$). Dále byla zjištěna souvislost mezi nižší celkovou kvalitou života a horší úrovní fyzických funkcí ($r = 0,8047$), sociálních vztahů ($r = 0,7796$), únavou ($r = 0,8166$) a intenzitou bolesti ($r = 0,8282$). **Závěr:** Pacienti v paliativní péči hospitalizovaní na onkologickém oddělení hodnotí svoji kvalitu života jako sníženou. Vhodnějším prostředím poskytované péče by mohla být domácí hospicová péče nebo hospic.

Klíčová slova

paliativní péče – kvalita života – lékařská onkologie

Summary

Background: In oncological care the main emphasis should not be put only on prolonging a patient's life, but also on its quality. The aim of the study was to assess the quality of life of patients hospitalized at the oncology clinic of the University Hospital of Ostrava (UHO), who exhausted all the anti-cancer treatment options. **Patients (sample) and methods:** In a pilot study the sample consisted of 93 patients from the oncological clinic of UHO with Karnofsky score < 60. A questionnaire EORTC QOL-C30 was used to evaluate the quality of life. **Results:** The overall score of quality of life was 49%. Repeated measurement showed a significant decrease of the score to 37% ($p < 0.001$). Assessing the quality of life on a functioning scale, role functioning (47.3; 95% CI 42.6–52.1) and social functioning (48.0; 95% CI 42.5–53.5) were assessed the worst. When judging on a symptoms scale, patients reported the major problem was fatigue (48.8; 95% CI 44.8–52.8) and pain (44.5; 95% CI 39.2–48.8). Repeated measurement showed a statistically significant decrease in quality of life on the scale of functioning in all areas. On the symptoms scale there was similarly a decline of quality in fatigue, pain and breathlessness categories ($p < 0.01$). Furthermore, we observed a correlation between lower overall quality of life and a worse level of physical functions ($r = 0.8047$), social relationships ($r = 0.7796$), fatigue ($r = 0.8166$) and pain intensity ($r = 0.8282$). **Conclusion:** Palliative care patients admitted to the oncology clinic perceive their quality of life as inferior. Home palliative care or a hospice appears to be a more suitable environment for the management of terminal care.

Key words

palliative care – quality of life – medical oncology

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT 13417-4/2012 IGA MZ ČR.

This study was supported by grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT 13417-4/2012 IGA MZ ČR.

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.



PhDr. Radka Bužgová, Ph.D.

Ústav ošetrovatelství a porodní asistence LF OU v Ostravě

Syllabova 19

703 00 Ostrava-Zábřeh

e-mail: radka.buzgova@osu.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 5. 2013

Přijato/Accepted: 9. 6. 2013

Východiska

Paliativní onkologická péče je aktivní léčebnou a ošetrovatelskou intervencí u nemocných s ukončenou onkologickou léčbou v důsledku léčebně neovlivnitelné progresy onkologického onemocnění [1]. Pastrana et al [2] analyzovali definice paliativní péče v odborné literatuře. Nalezli 37 definic v anglickém jazyce a 26 definic v německém jazyce. Přestože se definice lišily, shodovaly se zpravidla v hlavním cíli, a to mírnění a prevenci utrpení a zvyšování kvality života pacientů a rodinných příslušníků. Také Girgis et al [3] považují za hlavní zásadu paliativní péče důraz na kvalitu života pacientů v závěru jejich života. Impuls pro studium kvality života je spojen s pokrokem léčby, která může vést k delší době přežití za přítomnosti nežádoucích účinků léčby s negativním vlivem na kvalitu života nemocného. Kvalita života může být definována jako osobní pohoda (well-being). Je-li chápána kvalita života prakticky jako „cítit se dobře“, je nutné o ni usilovat vždy a za každých okolností [4]. Kvalita života v paliativní péči může být pojímána také jako individuální, subjektivní spokojenost s životem s důrazem na všechny oblasti lidského života – fyzickou, psychickou, sociální a spirituální [5]. Gourdji et al [6] spojují na základě kvalitativního výzkumu kvalitu na konci života s možností dělat věci, které jsem obvykle dělal (mít možnost volby), být prospěšný druhým a žít v pečujícím prostředí (zahrnující vztahy, kvalitu poskytované péče a prostředí). Jako ideální kvalitu života považovali respondenti být nezávislý a bez bolesti.

Subjektivní hodnocení kvality života pacientem nemusí být vždy ve vztahu s biologickým zdravím. I těžce nemocný a trpící člověk může lpět na svém problematickém životě a vidět v něm smysl. I redukováná kvalita života může mít pro pacienta mimořádnou cenu [7]. Hodnocení kvality života se tedy stává důležitou součástí multidisciplinární péče.

Cílem našeho výzkumu bylo zjistit subjektivní hodnocení kvality života pacientů s vyčerpanými možnostmi specifické protinádorové léčby, hospitalizovaných na onkologické klinice FN Ostrava.

Tab. 1. Sociodemografická charakteristika souboru a diagnóza.

Charakteristika	n (%)	Charakteristika	n (%)
pohlaví		diagnóza	
muž	52 (56)	ZN dýchací orgány	20 (21)
žena	41 (44)	ZN trávicí ústrojí	17 (18)
věk		ZN mužské pohl. orgány	11 (12)
22–39 let	7 (8)	ZN rtu, úst a hltanu	7 (8)
40–49 let	8 (8)	ZN prso	9 (10)
50–59 let	20 (22)	ZN oko, mozek, CNS	7 (8)
60–69 let	35 (37)	ZN ženské pohl. orgány	5 (5)
70–79 let	16 (17)	ZN močový měchýř	4 (4)
80 a více let	7 (8)	jiné	13 (14)
průměrný věk	61,6	žije	
rodinný stav		v instituci	1 (1)
svobodný	5 (5)	sám v domácnosti	19 (20)
ženatý/vdaná	50 (54)	s životním partnerem	63 (68)
rozvedený/á	22 (24)	s dítětem	7 (8)
vdovec/vdova	16 (17)	s jiným příbuzným	3 (3)

ZN – zhoubný nádor

Soubor pacientů a metody

V rámci pilotní studie tvořilo výzkumný soubor 93 pacientů onkologické kliniky FN Ostrava, u nichž byla ukončena onkologická léčba v důsledku léčebně neovlivnitelné progresy onkologického onemocnění. Kritéria výběru zařazení do výzkumného souboru byla následující – pacient starší 18 let, orientován osobou, místem a časem, podepsal informovaný souhlas, onkologické onemocnění s ukončenou kurativní léčbou, Karnofského skóre < 60. Výzkum byl schválen etickou komisí FN Ostrava.

Pro měření kvality života byl použit dotazník **EORTC QOL-C30** vytvořený odbornou skupinou Evropské organizace pro výzkum kvality života u onkologicky nemocných [8]. Dotazník je uveden v české verzi. Obsahuje 28 otázek sdružených do následujících oblastí – **funkční škála** (14 otázek), **symptomatická škála** (13 otázek) a dvě samostatné otázky hodnotící celkový zdravotní stav nemocného a celkovou kvalitu života. Funkční škála zahrnuje tyto domény – fyzické funkce pacienta,

rolové funkce, emocionální funkce, kognitivní funkce a sociální funkce. Symptomatická škála zahrnuje tyto symptomy – únavu, zvracení, bolest, dušnost, nespavost, chuť k jídlu, zácpu, průjem a finanční situaci. Respondenti odpovídají na škále 1–4 (vůbec nevelmi). U samostatných otázek hodnotících celkové zdraví a celkovou kvalitu života odpovídají na škále 1–7 (velmi špatně–vynikající).

Dotazník EORTC QOL-C30 byl vyhodnocen dle manuálu [8]. Doménové skóre kvality života se pohybuje v rozpětí od 0 do 100. Vyšší číslo u celkového hodnocení kvality života a u funkční škály znamená lepší hodnocení kvality života. Avšak vyšší číslo u škály symptomů znamená vyšší/horší úroveň symptomů – problém je tedy pro pacienta více zatěžující.

Pro analýzu dat byl použit program Stata v. 10. Pro popis výsledků byl použit aritmetický průměr, směrodatná odchylka a interval spolehlivosti (95% CI). Pro porovnání výsledků v prvním a druhém měření byl použit párový t-test na

Tab. 2. Porovnání hodnocení funkční škály kvality života dotazníkem EORTCQOL-30 při prvním a druhém měření.

Domény	1. měření		2. měření		p
	skóre* (s)	95% CI	skóre* (s)	95% CI	
fyzické funkce	64,0 (21,6)	59,0–68,9	50,2 (29,2)	43,5–56,9	0,0000
rolová funkce	47,3 (20,7)	42,6–52,1	36,7 (26,7)	30,5–42,8	0,0000
psychické funkce	76,8 (13,7)	73,6–79,9	72,8 (14,8)	69,4–76,2	0,0191
kognitivní funkce	79,3 (16,9)	75,3–83,2	71,8 (21,9)	66,8–76,9	0,0003
sociální funkce	48,0 (23,9)	42,5–53,5	37,6 (29,3)	30,8–44,3	0,0000
celková KŽ	48,8 (11,7)	46,1–51,5	37,4 (17,5)	33,4–41,5	0,0000

s – směrodatná odchylka, *rozpětí doménového skóre funkční škály je 0–100, vyšší číslo znamená vyšší kvalitu života, KŽ – kvalita života, 95% CI – interval spolehlivosti, p – párový t-test

Tab. 3. Porovnání hodnocení symptomatické škály kvality života dotazníkem EORTCQOL-30 při prvním a druhém měření.

Domény	1. měření		2. měření		p
	skóre* (s)	95% CI	skóre* (s)	95% CI	
únava	48,8 (17,2)	44,8–52,8	57,1 (2,6)	21,9–52,0	0,0001
nauzea a zvracení	7,1 (10,7)	4,7–9,6	9,1 (11,7)	6,4–11,8	0,1291
bolest	44,0 (20,9)	39,2–48,8	50,9 (24,3)	45,3–56,5	0,0032
dušnost	22,2 (21,5)	17,3–27,2	29,3 (23,9)	23,8–34,8	0,0013
nespavost	27,5 (22,4)	22,4–27,9	25,3 (18,9)	20,4–30,1	0,2563
ztráta chuti k jídlu	33,8 (22,9)	28,5–39,1	39,6 (24,3)	33,9–45,2	0,0795
zácpa	17,3 (21,5)	12,4–22,3	19,1 (22,0)	14,0–24,2	0,5307
průjem	10,8 (22,1)	5,4–15,9	10,2 (19,7)	5,1–15,3	0,9841
finanční tíseň	47,6 (29,1)	40,9–54,2	52,0 (29,6)	45,–58,8	0,0583

s – směrodatná odchylka, *rozpětí doménového skóre symptomatické škály je 0–100, vyšší číslo znamená horší úroveň symptomu, 95 % CI – interval spolehlivosti, p – párový t-test

hladině významnosti 5 %. Pro hodnocení souvislosti mezi celkovou kvalitou života a vybranými faktory byl použit Pearsonův korelační koeficient.

Výsledky

Sociodemografická charakteristika souboru

Výzkumný soubor tvořilo 93 respondentů. Druhého měření po 14–21 dnech se zúčastnilo 75 respondentů, 18 respondentů zemřelo. Téměř všichni respondenti (85 %) mají děti a žijí ve vlastním rodinném prostředí (99 %). Sociodemografická charakteristika souboru a diagnóza je uvedena v tab. 1. Průměrné Karnofského skóre hodnocení celkového zdravotního stavu bylo zjištěno při

prvním měření 56 %, při druhém měření 51 %. Počet pacientů s Karnofského skóre < 45 % se zvýšil z 8 při prvním měření na 23 pacientů při druhém měření.

Hodnocení funkční škály kvality života

Při hodnocení funkční škály kvality života byli respondenti nejvíce spokojeni s kognitivními funkcemi (79,3) a s psychickými funkcemi (76,8). Naopak nejméně byli spokojeni s rolou (47,3) a sociální funkcí (48,0). Průměrné skóre celkové kvality života činilo 48,8, tedy méně než 50 %. Při opakovaném měření signifikantně pokleslo na 37 % ($p < 0,001$). Při opakovaném měření byl zjištěn ve funkční škále statisticky významný po-

kles v kvalitě života ve všech doménách (tab. 2).

Hodnocení symptomatické škály kvality života

Při hodnocení symptomatické škály uvedli pacienti v paliativní péči největší problém s únavou (48,8), bolestí (44,5) a ztrátou chuti k jídlu (33,8). Naopak nejmenší problém s nauzeou, zvracením (7,1) a zácpou (17,3). Při opakovaném měření došlo k signifikantnímu zhoršení kvality života v položkách únava, bolest a dušnost ($p < 0,01$) (tab. 3).

Korelace mezi vybranými položkami

Pearsonovým korelačním koeficientem jsme zjišťovali souvislost mezi vybra-

Tab. 4. Souvislost mezi celkovou kvalitou života a vybranými doménami funkční i symptomatické škály EORTCQOL-30.

	QoL	Fyzické funkce	Psychické funkce	Sociální funkce	Únava	Bolest	Dušnost	Ztráta chuti k jídlu
QoL	1,000							
fyzické funkce	0,8047*	1,000						
psychické funkce	0,5232*	0,5640*	1,000					
sociální funkce	0,7531*	0,7796*	0,6701*	1,000				
únava	-0,7266*	-0,8166*	-0,5646*	-0,7958*	1,000			
bolest	-0,7794*	-0,8282*	-0,5713*	-0,8011*	0,8272*	1,000		
dušnost	-0,4812*	-0,5868*	-0,4283*	-0,5238*	0,5017*	0,5492*	1,000	
ztráta chuti k jídlu	-0,2981*	-0,3228*	-0,3060*	-0,2462*	0,5090*	0,5487*	0,3022*	1,000

QoL – kvalita života, *p < 0,05

nými doménami kvality života. Nižší celková kvalita života souvisela zejména s horší úrovní fyzických funkcí, úrovní sociálních vztahů, přítomností únavy a intenzitou bolesti. Pacienti s vyšší únavou a bolestí hodnotili hůře své sociální i fyzické funkce (tab. 4).

Diskuze

Při **hodnocení kvality života** hodnotili pacienti v paliativní péči celkovou kvalitu života na 49 %. Johnsen et al [9] zjišťovali kvalitu života 977 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním v Dánsku. Celkové skóre kvality života bylo zjištěno 66, tedy vyšší než u pacientů v našem souboru. Vyšší kvalita života u pacientů v paliativní péči je zjištěna zpravidla v hospicích. To dokazuje např. Bretscher et al [10], kteří zjistili celkové skóre kvality života u hospicových pacientů 75 %. Při opakovaném měření 8–2 týdny před smrtí pacienta se kvalita života signifikantně snižovala. Jordhøy et al [11] zjistili u pacientů v komunitní hospicové péči v Norsku skóre 55 %. Také v ČR byla zjištěna vyšší kvalita života pacientů v hospici, pacienti hodnotili celkovou kvalitu života na 67 % [12], tedy výrazně lépe než na onkologickém oddělení. Peters a Sellick [13] zjistili při porovnání kvality života terminálně nemocných pacientů v domácí péči a v nemocnici vyšší kvalitu života u pacientů v domácí péči. Vyšší kvalita života byla založena na možnosti zachování alespoň minimálního společenského ži-

vota. Také Svidén [14] porovnával kvalitu života pacientů v domácí paliativní péči s kontrolní skupinou pacientů bez domácí péče. Nezjistil však signifikantní rozdíly v kvalitě života u obou skupin pacientů.

Při hodnocení funkční škály kvality života uvedli pacienti v našem výzkumu na onkologickém oddělení **největší problém s rolovou a sociální funkcí**. Před těžce nemocným člověkem stojí řada hluboce lidských úkolů, jako je přijmout více či méně novou životní roli (nesoběstačnost, vědomí blízkosti smrti) a najít smysl života i v nové situaci [15]. Závažná choroba mění sociální pozici nemocného. Reakce na nemoc závisí na chování nejbližších lidí, na tom, jakým způsobem budou tuto změnu akceptovat a co pro ně bude znamenat. Sociální reakce jsou obecně nejvíce ovlivněny viditelnými projevy, to znamená změnou zevnějšku (např. nápadné zhubnutí, vypadávání vlasů, amputace končetiny atd.) nebo změnou kompetencí, především těch, které ovlivňují soběstačnost nemocného [16].

Špatenková [17] popisuje sociální změny, s nimiž se musí jedinec v případě nemoci vyrovnat. Jedná se o změnu osobní identity, prostoru, v němž se jedinec pohybuje, sociální role, změnu v souboru osob, které mohou poskytovat sociální oporu, a změnu perspektivy. Zejména dlouhodobá hospitalizace vede k další redukci sociálních rolí, ke změně společenského postavení, cha-

rakteru stimulace a z toho vyplývající zkušenosti [16].

Při hodnocení symptomatické škály kvality života uvedli pacienti v našem výzkumu **největší problém s bolestí, únavou a ztrátou chuti k jídlu**. Girgis et al [3] na základě systematického přehledu klíčových vědeckých důkazů uvádějí, že u pacientů v pokročilém stupni nádorového onemocnění je častý výskyt únavy a slabosti (úroveň důkazu III), dále častý výskyt bolesti, zejména u osob do 65 let (úroveň důkazu IVa).

Při opakovaném měření hodnotili respondenti svou kvalitu života ve všech doménách funkční škály a ve třech položkách symptomatické škály (únava, bolest, dušnost) signifikantně hůře. Doménové skóre **bolesti** bylo zjištěno při prvním měření 44, při opakovaném měření 50,9. Úroveň symptomu bolesti byla pro pacienty zatěžující. Bužgová a Havelková [12] při hodnocení kvality života u pacientů v hospicové péči zjistily doménové skóre bolesti pouze 2,1. Pacienti byli s léčbou bolesti subjektivně více spokojeni. Naopak u pacientů v domácí péči v Ostravě zjistily Bužgová a Macháčková [18] výrazně vyšší skóre, a to 65,3. Také Peters a Sellick [13] zjistili u pacientů v nemocnici i v domácí péči jako nejzávažnější příznaky u pacientů v paliativní péči bolest, únavu a slabost.

V našem výzkumu byl vyhodnocen vliv úrovně fyzických funkcí, sociálních vztahů, bolesti a únavy na celkovou kvalitu života.

Závěr

Pacienti v paliativní péči na onkologickém oddělení hodnotili svou kvalitu života pod 50 %, v opakovaném měření dokonce pod 40 %. Nejhorší hodnotili roli funkce a sociální vztahy. Největší problém uvedli pacienti s bolestí, únavou a ztrátou chuti k jídlu. Přítomnost těchto symptomů korelovala s celkovou kvalitou života. Efektivní léčba bolesti a řešení únavy může tedy vést k celkovému zlepšení hodnocení kvality života pacienta.

Z výsledků zahraničních studií vyplývá, že lépe hodnotí závěr života pacienti v domácí hospicové péči nebo v hospici. To se potvrdilo také v našem výzkumu. Při porovnání výsledků kvality života pacientů s vyčerpanými možnostmi specifické protinádorové léčby na onkologickém oddělení a v hospici je zřejmé lepší hodnocení kvality života pacientů v hospicové péči. Hospicová péče u paliativních pacientů zaměřující se na

kvalitu konce života by měla být preferována před péčí nemocniční.

Poděkování

Autoři děkují Ing. Haně Tomáškové, Ph.D., za statistické zpracování dat.

Literatura

1. Slováček L, Priester P, Kopecký J et al. Paliativní onkologická péče v systému poskytování zdravotní péče v Královéhradeckém kraji: vlastní zkušenosti. *Klin onkol* 2011; 24(4): 265–270.
2. Pastrana T, Junger S, Ostgathe C et al. A matter of definition – key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care. *Palliat Med* 2008; 22(3): 222–232.
3. Girgis A, Johnson C, Currow D et al (eds). *Palliative Care Needs Assessment Guidelines*. The Centre for Health Research and Psycho-oncology. Newcastle: University of Newcastle 2006.
4. Haškovcová H (ed.). *Fenomén stáří*. 2. vyd. Praha: Havlíček Brain Team 2010.
5. Pearce CM, Duffy A. Holistic care. In: Lugton J, McIntyre R (eds). *Palliative care – the nursing role*. 2th ed. London: Elsevier 2005: 63–90.
6. Gourdjil I, McVey L, Purden M. A quality end of life from a palliative care patient's perspective. *J Palliat Care* 2009; 25(1): 40–50.

7. Haškovcová H (ed.). *Thanatologie*. 2. vyd. Praha: Galén 2007.
8. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K et al. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 3rd ed. Brussels: EORTC Quality of life Group 2001.
9. Johnsen AT, Petersen MA, Pedersen L et al. Symptoms and problems in a nationally representative sample of advanced cancer patients. *Pall Med* 2009; 23(6): 491–501.
10. Bretscher M, Rummans T, Sloan J et al. Quality of life in hospice patients. *Psychosomatics* 1999; 40(4): 309–313.
11. Jordhøy MS, Fayers P, Lage JH et al. Quality of life in palliative cancer care: results from a cluster randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19(18): 3884–3894.
12. Bužgová R, Havelková K. Zjišťování potřeb terminálně nemocných v hospicové péči. *Cas Lek Cesk* 2012; 151(4): 190–195.
13. Peters L, Sellick K. Quality of life of cancer patients receiving inpatient and home-based palliative care. *J Adv Nurs* 2006; 53(5): 524–533.
14. Svidén A, Fürst CJ, von Koch L et al. Palliative day care – a study of well-being and health-related quality of life. *Palliat Med* 2009; 23(5): 441–447.
15. Křivohlavý J (ed.). *Psychologie nemoci*. 1. vyd. Praha: Grada 2002.
16. Vágnerová M (ed.). *Psychopatologie pro pomáhající profese*. 4. rozš. a přepr. vyd. Praha: Portál 2008.
17. Špatenková N (ed.). *Krizová intervence pro praxi*. 1. vyd. Praha: Grada 2004.
18. Bužgová R, Macháčková G. Hodnocení potřeb terminálně nemocných v domácí péči: pilotní studie. *Prakt Lék* 2012; 92(2): 111–116.

Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – toxicita

Five-Year Results of IMRT for Prostate Cancer – Toxicity

Doležel M.^{1,2,3}, Odrážka K.^{1,2}, Vaňásek J.¹, Vaculíková M.⁴, Šefrová J.⁵, Jansa J.⁶, Mačingová Z.⁶, Zouhar M.⁶, Paluska P.⁶, Brodák M.⁷, Hartmann I.^{3,8}

¹ KOC Pardubická krajská nemocnice a. s. a Multiscan s. r. o., Pardubice

² 1. lékařská fakulta UK v Praze

³ LF UP v Olomouci

⁴ Onkologické oddělení, Oblastní nemocnice Trutnov

⁵ Onkologická ambulance nemocnice Prachatic a. s., Hospic sv. Jana N. Neumanna, Prachatic

⁶ Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

⁷ Urologická klinika FN Hradec Králové

⁸ Urologická klinika FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) hraje díky šetření zdravých tkání významnou roli v léčbě karcinomu prostaty. Prezентujeme zde výsledky akutní a chronické toxicity 233 mužů léčených eskalovanou dávkou záření pomocí techniky IMRT.

Materiál a metody: Od června 2003 do prosince 2007 podstoupilo 233 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty radikální radioterapii. Sto šedesát nemocných bylo léčeno technikou IMRT na oblast prostaty a báze semenných váčků dávkou 78 Gy ve 39 frakcích, 73 mužů podstoupilo simultánní integrovaný boost. Předepsaná dávka byla 82 Gy v 41 frakcích na oblast prostaty a 73,8 Gy ve 41 frakcích na oblast semenných váčků. Pozdní toxicita byla hodnocena prospektivně dle RTOG/FC-LENT škály. **Výsledky:** U 30 pacientů (12,8 %) se projevila akutní gastrointestinální toxicita 2. stupně. Toxicita 3. ani 4. stupně nebyla zaznamenána. Akutní genitourinární toxicita 2., resp. 3. stupně se projevila u 42 (18,1 %), resp. 23 nemocných (9,9 %). Genitourinární toxicita 4. stupně byla přítomna u 9 mužů (3,8 %), u všech pro nezbytnost přechodného zavedení permanentního močového katetru. Při mediánu sledování 49,2 měsíce byla kumulativní incidence chronické gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně v pěti letech 22,4 %. Kumulativní incidence pozdní genitourinární toxicity 2. a vyššího stupně v pěti letech byla 17,7 %. **Závěr:** Radioterapie s modulovanou intenzitou umožňuje dosahovat dávky 78–82 Gy s akceptovatelnou toxicitou.

Klíčová slova

radioterapie s modulovanou intenzitou – karcinom prostaty – toxicita

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 Doležel, Ph.D.

KOC Pardubická krajská nemocnice a. s.
a Multiscan s. r. o.
Kyjevská 44
532 03 Pardubice
e-mail: dolezelm@email.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 6. 2013

Přijato/Accepted: 12. 6. 2013

Summary

Background: Intensity modulated radiotherapy (IMRT) plays a crucial role in the treatment of prostate cancer thanks to its capacity for healthy tissue sparing. This work reports on the acute and late toxicity rates among 233 patients treated with high-dose IMRT. **Material and Methods:** From June 2003 to December 2007, 233 men with clinically localized prostate cancer underwent radical radiotherapy. One hundred sixty patients were treated with IMRT to the prostate and the base of seminal vesicles to 78 Gy in 39 fractions, 73 patients underwent simultaneous integrated boost. Prescribed doses were 82 Gy and 73,8 Gy in 41 fractions to the prostate and seminal vesicles, respectively. Late toxicity was evaluated prospectively using a RTOG/FC-LENT score. **Results:** Thirty patients (12.8%) experienced acute Grade 2 gastrointestinal (GI) toxicity. No acute Grade 3 or 4 GI toxicity developed. Forty two patients (18.1%) experienced acute Grade 2 genitourinary toxicity and 23 patients (9.9%) had Grade 3 GU toxicity. Grade 4 Genitourinary toxicity was observed in nine (3.8%) patients, due to a need of short-term urinary catheterization. With a median follow-up of 49.2 months, the estimated 5-year cumulative incidence of Grade ≥ 2 gastrointestinal toxicity was 22.4%. The estimated 5-year cumulative incidence of Grade ≥ 2 genitourinary toxicity was 17.7%. **Conclusion:** Intensity modulated radiotherapy enables dose escalation to 78–82 Gy with an acceptable toxicity.

Key words

intensity modulated radiotherapy – prostate cancer – toxicity

Úvod

Karcinom prostaty je ve vyspělých zemích nejčastěji se vyskytující nádorové onemocnění u mužů. Radiobiologická i retrospektivní klinická data opakovaně prokázala dávkovou závislost karcinomu prostaty [1–3]. Recentně čtyři prospektivní randomizované studie využívající 3D-CRT potvrdily lepší klinické výsledky v rameni s eskalovanou dávkou [4–7]. Ve všech randomizovaných studiích byl jednoznačně prokázán vliv dávky na biochemickou kontrolu, a to u všech rizikových skupin. Pouze u pacientů se středním rizikem ve studii M. D. Anderson byl prokázán efekt pouze u nemocných s PSA větším než 10 ng/ml. Stejná studie však vzhledem k relativně dlouhé době sledování (108 měsíců) již byla schopna doložit u nemocných s PSA nad 10 ng/ml či s vysokým rizikem mimo redukce biochemického selhání i snížení klinického selhání a úmrtí na karcinom prostaty [8]. Retrospektivní data s dlouhou dobou sledování vztah mezi lokální kontrolou, výskytem distančních metastáz a delším přežitím potvrdila [9].

Eskalace dávky pomocí 3D-CRT techniky s sebou mimo lepší výsledky bohužel přináší i vyšší toxicitu, zejména chronickou gastrointestinální. Ve všech uvedených randomizovaných studiích bylo pozorováno zvýšení GI toxicity 2. a vyššího stupně, v případě studie M. D. Anderson dokonce na 2. stupeň. Použití radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy – IMRT) vede k signifikantnímu snížení akutní a chronické rek-

tální toxicity. Vliv IMRT na redukci urinární toxicity nebyl dosud jednoznačně prokázán [10–13].

Radioterapie s modulovanou intenzitou umožňuje lepší rozložení dávky v prostoru s minimalizováním ozářeného objemu okolních zdravých tkání díky lepšímu tvarování svazku záření, významnějšímu poklesu dávky na okrajích cílového objemu a modulaci průtoku záření napříč svazkem. Kromě redukce radičního zatížení okolních rizikových orgánů ale přináší rovněž možnost ozáření různých cílových objemů různou dávkou při jediné frakci. Tato technika se nazývá simultánní integrovaný boost (SIB). Díky ní je možno ozářit objemy s rozdílným rizikem recidivy či perzistence tumorletální dávkou bez nutnosti eskalace dávky pomocí postupně se zmenšujících cílových objemů.

Pacienti a metody

Od června 2003 do prosince 2007 bylo na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové léčeno pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou 233 pacientů s verifikovaným karcinomem prostaty. Všichni pacienti podepsali před léčbou informovaný souhlas. Vyšetření před zahájením léčby obligátně zahrnovalo fyzikální vyšetření včetně palpce prostaty (digital rectal examination – DRE), odběr PSA (prostatic specific antigen), histologické vyšetření včetně Gleason skóre (GS), CT malé pánve, techneciový scan skeletu (99-mTc) a transrektální ultrazvukové vyšetření (transrectal ultrasonography – TRUS). Na základě těchto

vyšetření byli dle National Comprehensive Cancer Network guidelines pacienti rozděleni podle míry rizika relapsu do tří skupin – nízké, střední a vysoké riziko. Hormonální léčba byla prováděna u pacientů s vysokým rizikem, individualizována byla dle hodnoty GS. Pacienti ve vysokém riziku s nízkým GS byli léčeni formou neoadjuvantní hormonální blokady (LHRH analog + antiandrogen 4–6 měsíců před a v průběhu ozáření), pacienti s vysokým GS (8–10) byli léčeni dlouhodobou ablací androgenů (bilaterální orchiektomie či LHRH analog po dobu 2–3 let).

Pacienti byli léčeni v supinační poloze, horní končetiny zkřížené na prsou. Dolní končetiny byly imobilizovány pomocí vakuové podložky (Vac-Lock, MED-TEC). Před zahájením léčby byli pacienti poučeni o potřebě komfortně naplněného močového měchýře před provedením plánovacího CT i před jednotlivými frakcemi ozáření. Pro kalkulaci léčebného plánu byl použit inverzní plánovací systém (CadPlan R.6.3.6. Helios/Eclipse 7.3, Varian). Plánovací CT řezy byly prováděny u všech pacientů po 3 mm.

Použity byly dvě techniky – radioterapie s modulovanou intenzitou dávkou LD 78 Gy (IMRT 78) a technika simultánního integrovaného boostu s eskalací dávky na vlastní prostatu do dávky 82 Gy (SIB 82). U techniky IMRT 78 zahrnoval klinický cílový objem (clinical target volume – CTV) celou prostatu a bázi semenných váčků. V případě grafické či palpační invaze do semenných váčků oblast CTV pokrývala prostatu

a celé semenné vřáčky. Plánovací cílový objem (planning target volume – PTV) byl definován jako CTV s lemem 10 mm. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigma a tenké střevo) byly konturovány v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV. Použito bylo pět koplanárních polí (45°, 100°, 180°, 260°, 315°). Modulace intenzity svazku byla prováděna dynamickým vícelistovým kolimátorem technikou sliding window. Předepsaná dávka byla 78 Gy v 39 frakcích, 2 Gy na frakci, pět dní v týdnu. Dávka byla specifikována do ICRU bodu (izocentra). Při vlastním plánování, resp. schvalování plánu byla dodržována řada nepodkročitelných kritérií. Pokrytí PTV bylo považováno za dostačující při aplikaci minimálně 95 % dávky do 95 % objemu. Jako maximum bylo tolerováno v plánovacím cílovém objemu 107 % předepsané dávky. Dávku 70 Gy mohlo obdržet maximálně 35 % objemu močového měchýře. Obdobně 70 Gy bylo tolerováno maximálně na 25 % objemu rekta. Dávka 75 Gy byla přípustná maximálně pro 15 %, případně 15 ccm konečníku. Verifikace byla prováděna v týdenních intervalech s tolerancí odchylky do 6 mm.

Technika simultánního integrovaného boostu byla použita u 73 pacientů. U této techniky byly konturovány dva klinické cílové objemy. CTV1 zahrnoval pouze prostatu, CTV2 samotné semenné vřáčky. PTV1 byl definován jako CTV1 s lemem 1 cm, PTV2 byl proveden expanzí CTV2 o 1 cm. Rizikové orgány byly konturovány stejně jako u předchozí techniky v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV. Použito bylo pět koplanárních polí (45°, 100°, 180°, 260°, 315°). Předepsaná dávka byla 82 Gy v 41 frakcích, 2 Gy na frakci pro oblast PTV1 a 73,8 Gy v 41 frakcích, 1,8 Gy na frakci pro objem PTV2. Byla dodržena identická kritéria jako při konvenčním plánování IMRT techniky [14–16].

Pacienti byli sledováni v průběhu radioterapie i následně po jejím ukončení. V průběhu ozařování byli vyšetřeni minimálně 1krát týdně a vždy rovněž současně s poslední ozařovací frakcí. První kontrola po ozaření byla za měsíc po ukončení léčby, druhá za tři měsíce po dokončení radioterapie a další vždy

Tab. 1.1. EORTC/RTOG skórovací systém pro akutní gastrointestinální (GI) toxicitu.

Stupeň	Symptomy
1	zvýšená frekvence nebo změna kvality stolice nevyžadující medikamentózní léčbu; nepříjemné pocity v konečníku nevyžadující medikamentózní léčbu
2	průjem vyžadující parasympatikolytika; odchod hlenu nevyžadující vložky; bolesti v konečníku nebo v břiše vyžadující analgetika
3	průjem vyžadující parenterální výživu; výrazný odchod hlenu nebo krve vyžadující vložky; subileus nevyžadující chirurgický výkon
4	akutní nebo subakutní obstrukce, píštěl nebo perforace; GI krvácení vyžadující transfuzi; bolesti břicha nebo tenesmy vyžadující dekompresi rektální rourkou nebo stomii

Tab. 1.2. EORTC/RTOG skórovací systém pro akutní genitourinární (GU) toxicitu.

Stupeň	Symptomy
1	frekvence močení nebo nykturie 2krát vyšší než před léčbou; dysurie nebo nucení na močení nevyžadující medikamentózní léčbu
2	frekvence močení nebo nykturie méně často než každou hodinu; dysurie, nucení na močení nebo křeče měchýře vyžadující medikamentózní léčbu
3	frekvence močení a nykturie každou hodinu nebo častěji; dysurie, bolesti v pánvi nebo křeče měchýře vyžadující pravidelné a časté podávání narkotik; hematurie (ne)provázená odchodem koagul
4	hematurie vyžadující transfuzi; akutní obstrukce měchýře, která není způsobená odchodem koagul; ulcerace nebo nekróza

Tab. 1.3. RTOG/FC-LENT skórovací systém pro pozdní gastrointestinální (GI) toxicitu.

Stupeň	Symptomy
1	průjem; zvýšená četnost stolice; tenesmy nevyžadující medikaci; rektální krvácení méně než 1krát týdně
2	průjem vyžadující medikaci; rektální krvácení minimálně 2krát týdně; rektální krvácení vyžadující 1–2 koagulace; intermitentní užití inkontinentních vložek; bolesti vyžadující analgetika
3	průjem vyžadující medikaci více než 2krát denně; rektální krvácení vyžadující transfuzi či více než dvě koagulace; trvalé používání inkontinentních vložek; pravidelné užívání opiátů pro bolesti
4	dysfunkce vyžadující chirurgickou intervenci (nekróza, perforace, obstrukce)

Tab. 1.4. RTOG/FC-LENT skórovací systém pro pozdní genitourinární (GU) toxicitu.

Stupeň	Symptomy
1	nykturie (2krát častější než před zahájením radioterapie); dysurie nevyžadující medikaci; dribbling; hematurie méně než 1krát týdně
2	nykturie více než 2krát častější (než před zahájením radioterapie); hematurie alespoň 2krát týdně či vyžadující 1–2 koagulace; užití inkontinentních vložek; analgetika pro bolest
3	nykturie více než 1krát za hodinu; hematurie vyžadující transfuzi či více než dvě koagulace; striktura uretry vyžadující dilataci; trvalé používání inkontinentních vložek; užití opiátů pro bolest
4	závažná hemoragická cystitida; nekróza či ulcerace MM; striktura měchýře vyžadující diverzi či cystektomii

v odstupu tří měsíců po dobu prvních dvou let. Následující tři roky se interval prodloužil na šest měsíců a po pěti letech od ukončení radioterapie byli pacienti dispenzarizováni vždy 1krát ročně. Vyšetření sestávalo z anamnézy, fyzikálního vyšetření a odběru PSA. Při každé kontrole byla důsledně vyšetřována tolerance léčby se zaměřením na symptomy pozdní gastrointestinální a genitourinální toxicity. Pro její hodnocení byla použita Fox Chase (FC) modification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) toxicity criteria (tab. 1.1–1.4).

Výsledky

Radikální radioterapií IMRT technikou na celou prostatu a bázi semenných váčků (IMRT 78) či pomocí techniky simultánního integrovaného boostu s eskalací dávky na oblast samotné prostaty do 82 Gy (SIB 82) bylo léčeno 233 mužů s verifikovaným karcinomem prostaty. Detailní analýza struktury pacientů týkající se věku, rizikové skupiny, objemu prostaty, urologické intervence v anamnéze, použité techniky a délky sledování je popsána v příložené tab. 2.

Akutní gastrointestinální toxicita 1. a 2. stupně byla zaznamenána u 37,8 % a 12,8 % mužů, přičemž zcela bez symptomů bylo 49,4 % pacientů. Symptomy akutní toxicity obvykle v průběhu času spontánně odezněly. Jejich přítomnost

po dobu více než čtyř týdnů byla přítomna pouze u poloviny nemocných.

Akutní genitourinální toxicita 1.–4. stupně byla přítomna u 35,6 %, 18,1 %, 9,9 % a 3,8 % mužů. Zcela bez příznaků léčby bylo 32,6 % nemocných. Všechny případy toxicity 4. stupně byly způsobeny nutností zavedení permanentního močového katetru. Ve všech případech se jednalo o toxicitu přechodnou – po ukončení radioterapie byl katetr odstraněn bez nutnosti opětovného zacévkování. Symptomy akutní genitourinální toxicity odezněly po čtyřech týdnech u 48,1 % mužů a po 12 týdnech u 82 % pacientů.

Riziko pozdní gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně v pěti letech bylo zaznamenáno u 22,4 % nemocných, riziko pozdní GI toxicity 3. stupně v pěti letech bylo 5,8 %. Pozdní gastrointestinální toxicita 3. stupně byla způsobena u všech pacientů chronickým rektálním krvácením vyžadujícím vícečetné koagulace. Medián doby výskytu GI toxicity grade 3 byl 18 měsíců. Symptomy nebyly trvalé, pouze u 23,1 % pacientů po prodělané argonové plazmakoagulaci bylo přítomno krvácení alespoň 1krát týdně při poslední vizitě.

Riziko pozdní genitourinální toxicity 2. a vyššího stupně v pěti letech bylo zaznamenáno u 17,7 % mužů, riziko pozdní genitourinální toxicity 3. stupně v pěti letech bylo 10,6 %. Medián doby výskytu chronické genitourinální toxicity 3. stupně byl 29,2 měsíce. GU toxicita 3. stupně byla v polovině případů způsobena strikturou uretry vyžadující dilataci a ve zbylém počtu ekvivalentně inkontinencí s nutností trvalého používání vložek a nykturií. Medián doby výskytu striktury uretry byl 12 měsíců, medián doby výskytu inkontinence byl 25 měsíců a medián výskytu signifikantní nykturie 33 měsíců. Výskyt symptomů toxicity 3. stupně nebyl trvalý, pouze u 50 % pacientů byly přítomny symptomy genitourinální toxicity i u poslední vizity.

Diskuze

Prospektivní randomizované studie zabývající se eskalací dávky potvrdily nejen lepší onkologické výsledky, ale bohužel rovněž i vyšší toxicitu léčby.

Ve studii M. D. Anderson, která rozdělila 301 pacientů do ramene 78 Gy a 70 Gy, byl pozorován výskyt chronické gastrointestinální a genitourinální toxicity 2. a vyššího stupně ve studijním rameni 26 % a 10 %. Holandská studie CKVO 96–10 randomizovala 669 pacientů mezi ozáření 78 Gy vs 68 Gy, přičemž GI toxicita 2. a vyššího stupně byla sledována v eskalovaném rameni ve 32 % a GU toxicita grade ≥ 2 v 39 %. Nejpočetnější studie MRC RT01 rozdělila 843 pacientů do ramene 74 Gy a 64 Gy. Při mediánu sledování 5,2 roku byla pozdní gastrointestinální toxicita grade ≥ 2 dokumentována u 33 % pacientů a genitourinální toxicita identické závažnosti v 11 %. Poslední z prospektivních randomizovaných studií zkoumajících benefit eskalace dávky PROG 95–05 využila po teleterapii 50,4 Gy k boostu protony (28,8 Gy vs 19,8 Gy). U mužů s eskalovanou dávkou bylo pozorováno zvýšení pozdní GI toxicity 2. stupně v 17 % a GU toxicity 2. stupně ve 20 %.

Zmíněné randomizované studie použily k léčbě techniku 3D CRT. Je bezpochyby zajímavé, že při obdobné plánované dávce a identické používané škále hodnocení toxicity jsou výsledky natolik odlišné. Například genitourinální toxicita v holandské studii byla téměř 4násobná při srovnání s M. D. Anderson, což téměř svádí ke spekulaci, že se nejednalo o toxicitu kumulativní, ale při poslední kontrole.

Objektivní hodnocení chronické toxicity obzvláště vzhledem k ovlivnění kvality života je velice obtížné. Mezi jednotlivými užívanými škálami pro hodnocení toxicity existují významné rozdíly [17]. Dle názoru pacientů i dle literatury dochází k dominantnímu ovlivnění kvality života zejména při těžkém postradiačním krvácení, které vyžaduje opakované koagulace [18,19]. Pro hodnocení našeho souboru pacientů jsme použili Fox Chase (FC) modification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) toxicity criteria. Tato škála umožňuje velice detailně hodnotit a kvantifikovat stupeň postradiační proktitidy (obzvláště enteroragie), hematurie a inkontinence. Zatímco pozdní gastrointestinální toxicita 3. stupně je dle RTOG

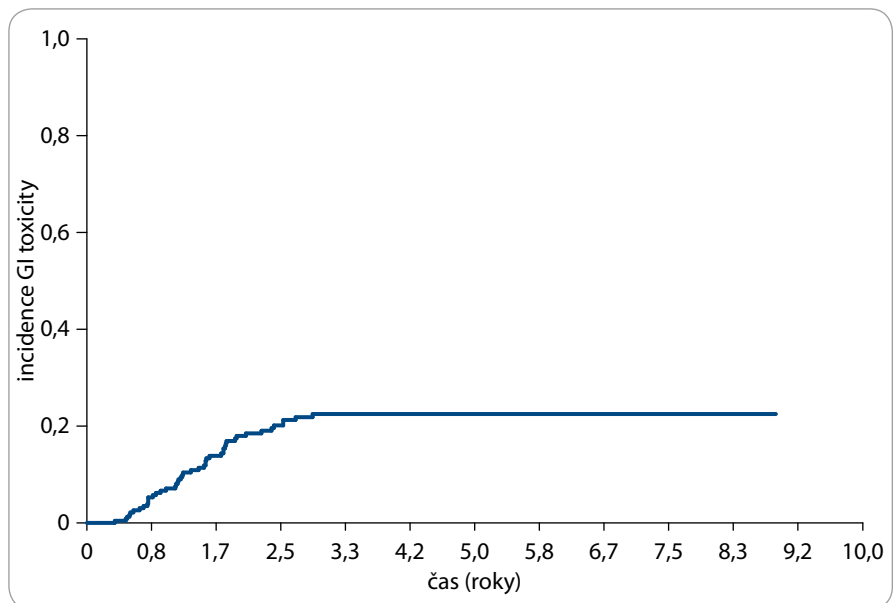
Tab. 2. Soubor pacientů.

Počet pacientů	233
Věk	71,3 let (51–84)
Riziková skupina	
nízké riziko	24 (10,3 %)
střední riziko	73 (31,3 %)
vysoké riziko	136 (58,4 %)
Objem prostaty	28 cc (10–109)
Předchozí operace	
TURP	22 (9,4 %)
TVPE	9 (3,9 %)
Léčebná technika	
IMRT 78 Gy	160 (68,7 %)
SIB 82 Gy	73 (31,3 %)
Sledování	49,2 měs. (6–107)

pouze krvácení vyžadující chirurgickou intervenci, dle LENT krvácení vyžadující transfuze či hyperbarickou terapii, dle RTOG/FC-LENT je jako 3. stupeň hodnoceno již krvácení vyžadující více než dvě aplikace koagulace [17,20]. Použití této škály samozřejmě následně vede ke zvýšení toxicity 3. stupně, a to více než 8krát při srovnání se škálou RTOG a asi 3krát při komparaci s LENT [17].

Přes zvolenou hodnotící škálu, pečlivé sledování a prospektivní charakter studie bylo u našich pacientů dosaženo pomocí IMRT nižší gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně a obdobné závažné toxicity genitourinární. Při srovnání s publikovanými studiemi dokumentujícími výsledky léčby radioterapie s modulovanou intenzitou jsme pozorovali toxicitu poněkud vyšší. Nejvíce s uvedenými výsledky kontrastují data z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, kde při ozáření prostaty dávkou 81 Gy bylo pozorováno krvácení z rektu pouze u 1,7 % pacientů [21]. Tato skutečnost může být způsobena prospektivním hodnocením toxicity na našem pracovišti, aktivní cílenou anamnézou při relativně častých vizitách, použitím RTOG/FC-LENT skórovacího systému, větším bezpečnostním lemem pro PTV na našem pracovišti a přísnějšími kritérii pro akceptaci našich plánů.

Při detailní analýze plánování je patrné, že většina světových pracovišť užívá při konturaci PTV menší bezpečnostní lem směrem k rektu než naše pracoviště. Výše zmíněné pracoviště Memorial Sloan-Kettering Cancer Center používá lem dorzálně 5–7 mm. Rovněž kritéria pro pokrytí cílového objemu se liší. V MSKCC akceptují $V95 \geq 90$ (95 % objemu pokryto alespoň 90 % dávky), zatímco naše kritérium bylo poněkud přísnější – $V95 \geq 95$ (95 % objemu pokryto alespoň 95 % dávky) [22]. Důvod pro přísnější kritéria a relativně větší lem směrem k rektu tkví jak ve skutečnosti, že významná část nádorů prostaty je uložena právě v periferní zóně prostaty, tak ve významné chybě nastavení bez použití techniky obrazem řízené radioterapie (IGRT) [23]. Použití IGRT do praxe vede díky nižšímu lemu a přesnému nastavení nejen k nižší toxicitě, ale rovněž k lepší biochemické kontrole [24,25].



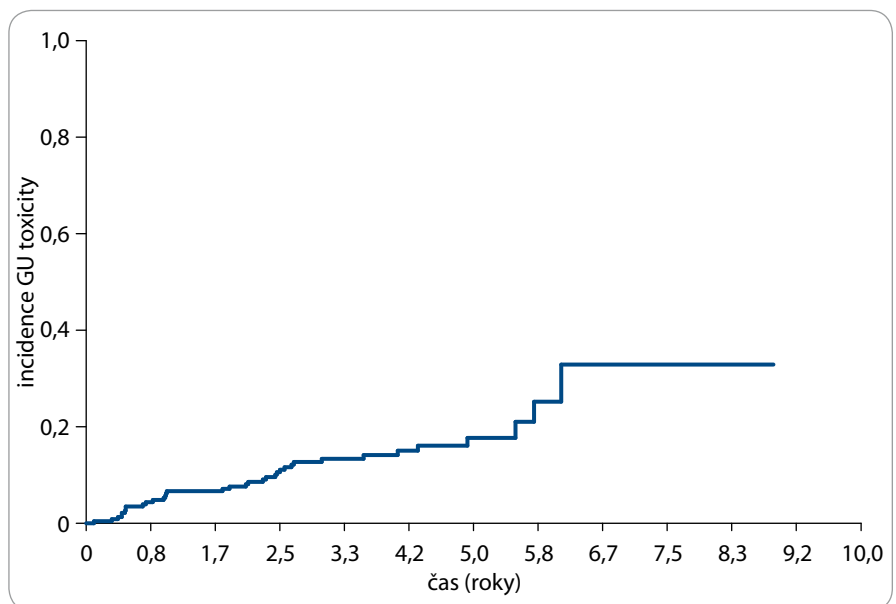
Graf 1. Kumulativní incidence GI toxicity 2. a vyššího stupně.

Významným faktorem ovlivňujícím míru chronické toxicity je rovněž čas [26–29]. Naprostá většina symptomů pozdní postradiační gastrointestinální toxicity je pozorována v prvních třech letech po ukončení radioterapie. Data z Fox Chase Cancer Centre potvrzují naše pozorování, že medián doby do výskytu rektální toxicity je 18 měsíců [30]. Jistě je tedy možno tvrdit, že doba sledování je dostatečná k vytvoření závěru, že sledovaná chronická gastrointesti-

nální toxicita je validní a objektivní. S postupem času již nelze předpokládat signifikantní změny hodnot GI toxicity. V případě hodnot pozdní GU toxicity je možno očekávat postupný pozvolný růst hodnot. Tento postupný nárůst je potvrzen mnoha studiemi s dlouhou dobou sledování [31,32].

Závěr

Použití radioterapie s modulovanou intenzitou umožňuje eskalovat dávku při



Graf 2. Kumulativní incidence GU toxicity 2. a vyššího stupně.

akceptabilní toxicitě léčby. Dalším krokem k cílenější a bezpečnější léčbě je použití obrazem řízené radioterapie.

Literatura

1. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B et al. Dose response in prostate cancer with 8–12 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 427–435.
2. Levegrün S, Jackson A, Zelefsky MJ et al. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002; 63(1): 11–26.
3. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3): 491–500.
4. Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD et al. Update of the Dutch multicenter dose escalation trial of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 980–988.
5. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005; 92(3): 488–498.
6. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G et al. Prostate cancer radiation dose response: Result of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(5): 1097–1105.
7. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD et al. Comparison of conventional-dose vs high dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(10): 1233–1239.
8. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(5): 1310–1317.
9. Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z et al. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2008; 179(4): 1368–1373.
10. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 55(3): 241–249.
11. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 53(3): 1111–1116.
12. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166(3): 876–881.
13. Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA et al. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12(3): 229–237.
14. Odrážka K, Zouhar M, Petera J et al. Comparison of rectal dose-volume constraints for IMRT prostate treatment planning. *Phys Med* 2005; 21(4): 129–135.
15. Doležel M, Odrážka K, Vaculíková M et al. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. *Strahlenther Onkol* 2010; 186(4): 197–202.
16. Doležel M (ed.). *Cílená radioterapie karcinomu prostaty*. 1. vyd. Hradec Králové: Nucleus HK 2011: 96.
17. Šefrová J, Paluska P, Odrážka K et al. Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2009; 22(5): 233–241.
18. Stalmeier PF, van Tol-Geerdink JJ, van Lin EN et al. Doctors' and patients' preferences for participation and treatment in curative prostate cancer radiotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3096–3100.
19. van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, van Lin EN et al. Do patients with localized prostate cancer treatment really want more aggressive treatment? *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4581–4586.
20. Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA et al. Chronic rectal bleeding after high-dose conformal treatment of prostate cancer warrants modification of existing morbidity scales. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(1): 59–63.
21. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176(4 Pt 1): 1415–1419.
22. Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: Supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18(1): 48–57.
23. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR et al. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18(1): 58–66.
24. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): 125–129.
25. Vaňásek J, Odrážka K, Doležel M et al. Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2011; 24(5): 361–366.
26. Odrážka K, Doležel M, Vanasek J et al. Time course of late rectal toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13(2): 138–143.
27. Odrážka K, Doležel M, Vanasek J et al. Late toxicity after conformal and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: impact of previous surgery for benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2010; 17(9): 784–790.
28. Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J et al. Chronická urinární toxicita 3D-CRT a IMRT karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2010; 14(3): 156–163.
29. Odrážka K, Vaculíková M, Doležel M et al. Chronická toxicita trojrozměrné konformní radioterapie (3D-CRT) karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2006; 19: 222–227.
30. Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL et al. Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(1): 77–83.
31. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 85(11): 2460–2468.
32. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1257–1280.

Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – kontrola nádoru

Five-Year Results of IMRT for Prostate Cancer – Tumor Control

Odrážka K.¹⁻⁴, Doležel M.^{1,2,5}, Vaňásek J.¹, Vaculíková M.⁶, Zouhar M.⁷, Šefrová J.^{8,9}, Paluska P.⁷, Vošmik M.⁷, Kohlová T.¹⁰, Kolářová I.¹, Brodák M.¹¹, Navrátil P.¹¹, Prošvic P.¹², Hoffmann P.¹³, Hafuda A.¹²

¹ Oddělení klinické a radiační onkologie, Multiscan, Pardubická krajská nemocnice, Pardubice

² 1. LF UK v Praze

³ 3. LF UK v Praze

⁴ Katedra radiační onkologie IPVZ, Praha

⁵ LF UP v Olomouci

⁶ Onkologické oddělení, Oblastní nemocnice Trutnov

⁷ Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

⁸ Onkologická ambulance, Nemocnice Prachatic, a.s.

⁹ Hospic sv. Jana N. Neumanna, Prachatice

¹⁰ Oddělení nukleární medicíny, FN Hradec Králové

¹¹ Urologická klinika, FN Hradec Králové

¹² Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Náchod

¹³ Radiologická klinika, FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je preferovanou metodou zevní radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty. Vyhodnotili jsme 5leté výsledky IMRT s dávkou 78/82 Gy. **Soubor pacientů a metody:** V období červen 2003 až prosinec 2007 jsme IMRT technikou léčili 233 pacientů s karcinomem prostaty T1-3 N0 M0. Hormonální léčba byla podávána především u pacientů s vysokým rizikem. Použili jsme dvě IMRT techniky – IMRT s dávkou 78 Gy/39 frakcí na prostatu a semenné vajíčky (SV) – IMRT 78 – a IMRT se simultánním integrovaným boostem s dávkou 82 Gy/41 frakcí na prostatu a současně 73,8 Gy/41 frakcí na SV (IMRT SIB 82). Technika IMRT 78 byla použita u 160 pacientů (69 %), technika IMRT SIB 82 u 73 pacientů (31 %) se středním (IR) či vysokým rizikem (HR) bez postižení SV. PSA relaps byl definován jako zvýšení PSA minimálně o 2,0 ng/ml oproti nadiru nebo zahájení hormonální léčby. Klinický relaps byl definován jako přítomnost lokální recidivy a/nebo distančních metastáz. **Výsledky:** Medián sledování souboru pacientů byl 4,3 roku (rozmezí 0,6–8,9 roku). Odhadované 5leté přežití bez PSA relapsu u pacientů s nízkým rizikem (LR), IR a HR bylo 86 %, 89 %, resp. 83 % (p = NS). V multivariační analýze je Gleason skóre (GS) 8–10 spojeno s významně vyšším rizikem PSA relapsu (RR 2,76), zatímco vyšší věk v době diagnózy riziko PSA relapsu významně snižuje (RR 0,94). Odhadované 5leté přežití bez klinického relapsu u LR, IR a HR pacientů bylo 100 %, 99 %, resp. 95 % (p = NS). GS a PSA měly v univariační analýze významný vliv na 5leté přežití bez klinického relapsu – GS 2–7 97 % vs GS 8–10 88 % (p = 0,03), PSA ≤ 20 98 % vs PSA > 20 85 % (p < 0,01). **Závěr:** Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty metodou IMRT 78/82 Gy přinesla u našich pacientů výborné 5leté onkologické výsledky s rizikem klinického relapsu < 5 %.

Klíčová slova

karcinom prostaty – radioterapie – IMRT

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

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

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

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



MUDr. Martin Doležel, Ph.D.

KOC Pardubická krajská nemocnice a. s.
a Multiscan s. r. o.

Kyjevská 44

532 03 Pardubice

e-mail: dolezelm@email.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 6. 2013

Přijato/Accepted: 12. 6. 2013

Summary

Background: Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is the method of choice in external-beam radiotherapy to localized prostate cancer. This work analyses five year results of IMRT with a dose of 78/82 Gy. **Patients and Methods:** From June 2003 to December 2007, the IMRT technique was employed to treat 233 patients with T1-3 N0 M0 prostate cancer. It was supplemented by hormone therapy especially in high-risk patients. Two IMRT techniques were applied – IMRT with a dose of 78 Gy in 39 fractions to prostate and seminal vesicles (SV) (IMRT 78) and IMRT with simultaneous integrated 82 Gy boost to prostate concurrently with 73,8 Gy in 41 fractions to SV (IMRT SIB 82). The IMRT 78 technique was used in 160 patients (69%). Seventy-three (31%) patients with intermediate (IR) or high-risk (HR) prostate cancer without SV involvement were treated with IMRT SIB 82 technique. The PSA relapse was defined as an increase in PSA of at least 2.0 ng/mL above the nadir or in comparison to the value at the initiation of hormone therapy. Clinical relapse was defined as an occurrence of distant metastases and/or local recurrence. **Results:** The median follow-up of our patients' population was 4.3 years (range 0.6–8.9 years). The estimated 5-year PSA relapse-free survival in low-risk (LR), IR and HR patients was 86%, 89% and 83%, respectively ($p = \text{NS}$). In a multivariate analysis, Gleason score (GS) 8–10 was associated with significantly higher risk of PSA relapse (RR 2.76), while higher age at the time of diagnosis significantly decreased the PSA relapse risk (RR 0.94). The estimated 5-year clinical relapse-free survival in LR, IR and HR patients was 100%, 99% and 95%, respectively ($p = \text{NS}$). In a univariate analysis, both GS and PSA had a significant impact on the 5-year clinical relapse-free survival – GS 2–7 97 % vs GS 8–10 88 % ($p = 0.03$), PSA ≤ 20 98 % vs PSA > 20 85 % ($p < 0.01$). **Conclusion:** Treatment of localized prostate cancer using IMRT with a dose 78/82 Gy yielded an excellent 5-year tumour control with a risk of clinical relapse being less than 5%.

Key words

prostate cancer – radiation therapy – IMRT

Úvod

Pokročilé konformní ozařovací techniky – trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) a radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiation therapy – IMRT) jsou v současnosti standardem v zevní radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty.

3D-CRT prokázala v randomizovaných studiích, že eskalace dávky záření přinese vyšší lokální kontrolu nádoru, ovšem za cenu zvýšení toxicity [1–3]. IMRT vykazuje v porovnání s 3D-CRT vyšší míru konformity dávkové distribuce, což se projevuje lepším šetřením zdravých tkání v okolí cílového ob-

jemu. Staffurth sumarizoval výsledky studií, které porovnávaly chronickou toxicitu u pacientů léčených IMRT a 3D-CRT a uvádí průměrnou incidenci gastrointestinální (GI) toxicity 2. a vyššího stupně 6 % vs 15 % [4]. Obě metody konformní radioterapie umožňují bezpečnou eskalaci dávky na úroveň 78 Gy, avšak IMRT je v porovnání s 3D-CRT výhodnější, protože významně redukuje především riziko pozdní GI toxicity. V USA se zastoupení IMRT v radioterapii karcinomu prostaty zvýšilo z 1 % v roce 2000 na 70 % v roce 2007 [5]. Retrospektivní data svědčí o proveditelnosti IMRT s ultravysokou dávkou ≥ 81 Gy [6,7]. Nicméně je třeba počítat s nárůstem pozdní genitourinární (GU) toxicity.

Pomocí IMRT lze aplikovat různé velké dávky záření do různých cílových objemů současně – simultánní integrovaný boost (SIB). Otevírá se tak možnost cíleně navýšit dávku v oblastech, kde předpokládáme větší rozsah nádorového postižení (makroskopické postižení) ve srovnání s oblastmi s menším rozsahem nádoru (mikroskopické postižení). Cílovými objemy s diferencovanou dávkou tak mohou být prostata – semenné vajíčky (SV) nebo intraprostatická léze – zbytek prostaty a SV. Časné výsledky IMRT SIB potvrdily proveditelnost metody a přijatelnou toxicitu [8,9].

Vyhodnotili jsme 5leté výsledky IMRT a IMRT SIB u našich pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty.

Tab. 1 Charakteristika souboru.

		Počet	(%)
věk – medián (rozmezí)		71	(51–84)
stadium TNM	T1	16	(6,9)
	T2	92	(39,5)
	T3	125	(53,6)
gleason skóre	2–6	164	(70,4)
	7	44	(18,9)
	8–10	25	(10,7)
PSA (ng/ml) – medián (rozmezí)		10	(0,6–78,9)
skupiny rizika*	nízké riziko	24	(10,3)
	střední riziko	73	(31,3)
	vysoké riziko	136	(58,4)
hormonální léčba	neoadjuvantní	128	(54,9)
	adjuvantní	17	(7,3)
	žádná	88	(37,8)
technika/dávka	IMRT 78	160	(68,7)
	IMRT SIB 82	73	(31,3)

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou, SIB – simultánní integrovaný boost

*skupiny rizika – nízké riziko (T1–T2a a Gleason skóre ≤ 6 a PSA ≤ 10 ng/ml), střední riziko (T2b–c nebo Gleason skóre 7 nebo PSA > 10 a ≤ 20 ng/ml), vysoké riziko (T3 nebo Gleason skóre ≥ 8 nebo PSA > 20 ng/ml)

Soubor pacientů a metody

Charakteristika souboru

V období od června 2003 do prosince 2007 byli na Klinice onkologie a radio-terapie FN Hradec Králové léčeni IMRT technikou 233 pacienti s karcinomem prostaty (tab. 1). Jednalo se o pacienty s lokalizovaným onemocněním, bez klinických či chirurgických známek postižení uzlin, bez klinických známek distantních metastáz – stadium T1-3 N0 (pN0) M0. Technika IMRT SIB s dávkou 82 Gy byla zavedena v roce 2005 a byla používána u pacientů se středním (IR) či vysokým rizikem (HR) bez postižení SV. Hormonální léčba byla podávána u HR pacientů – neoadjuvantní hormonální léčba (LHRH analog + antiandrogen šest měsíců). Pacienti s Gleason skóre (GS) 8–10 dostali navíc adjuvantní hormonální léčbu (LHRH analog 2–3 roky nebo oboustranná orchiektomie). Všichni pacienti podepsali před léčbou informovaný souhlas.

IMRT

Podrobně jsme o plánování IMRT referovali v minulosti [9,10]. Pacienti byli plánováni a léčeni v poloze na zádech s vakuovou podložkou nebo podložkou pod kolena a nohy (Vac-Lok/Dual Leg Positioner Cushion, MED-TEC) k imobilizaci dolních končetin a pánve. Všechny ozařovací plány byly vyhotoveny v 3D plánovacím systému s inverzním plánováním (CadPlan R.6.3.6. s modulem Helios/Eclipse 7.3, Varian). Použili jsme dvě IMRT techniky – IMRT s dávkou 78 Gy (IMRT 78) a IMRT se simultánním integrovaným boostem s dávkou 82/73,8 Gy (IMRT SIB 82). Klinický cílový objem (clinical target volume – CTV) u techniky IMRT 78 zahrnoval prostatu a bázi SV/celé SV při jejich postižení. PTV byl vytvořen přidáním izotropního lemu 10 mm. U techniky IMRT SIB 82 byl CTV1 tvořen prostatou, zatímco CTV2 odpovídal SV. PTV1 a PTV2 byly vytvořeny přidáním izotropního lemu 10 mm. Rektum a močový měchýř (popř. sigma a ileum) byly konturovány v úrovni PTV a 1 cm nad/pod úroveň PTV. Pacienti byli ozařováni technikou pěti koplanárních polí (45°, 100°, 180°, 260°, 315°). Modulované svazky byly ožářeny pomocí MLC metodou „sliding window“. Abychom

dosáhli optimální distribuce dávky, použili jsme sadu limitů – maximální dávka 107%; minimálně 95% PTV obdrží 95% předepsané dávky; maximálně 25 % objemu rekta obdrží dávku 70 Gy (Rvol 70 ≤ 25 %), Rvol 75 ≤ 15 % a současně 15 cm³; pro močový měchýř Bvol 70 ≤ 35 %. Předepsaná dávka byla specifikována do izocentra (přibližně střed prostaty). U techniky IMRT 78 byla předepsaná dávka 78 Gy, 39 frakcí, dávka na frakci 2 Gy, jedna frakce denně, pět dní v týdnu. U techniky IMRT SIB 82 byla předepsaná dávka 82 Gy (PTV1), resp. 73,8 Gy (PTV2), 41 frakcí, dávka na frakci 2 Gy, resp. 1,8 Gy, jedna frakce denně, pět dní v týdnu. K ozařování byl použit lineární urychlovač s energií fotonů 6 MV (Clinac 600 C, Varian). Verifikace nastavení byla prováděna 1krát týdně pomocí portálového zobrazení.

Cílové ukazatele a statistika

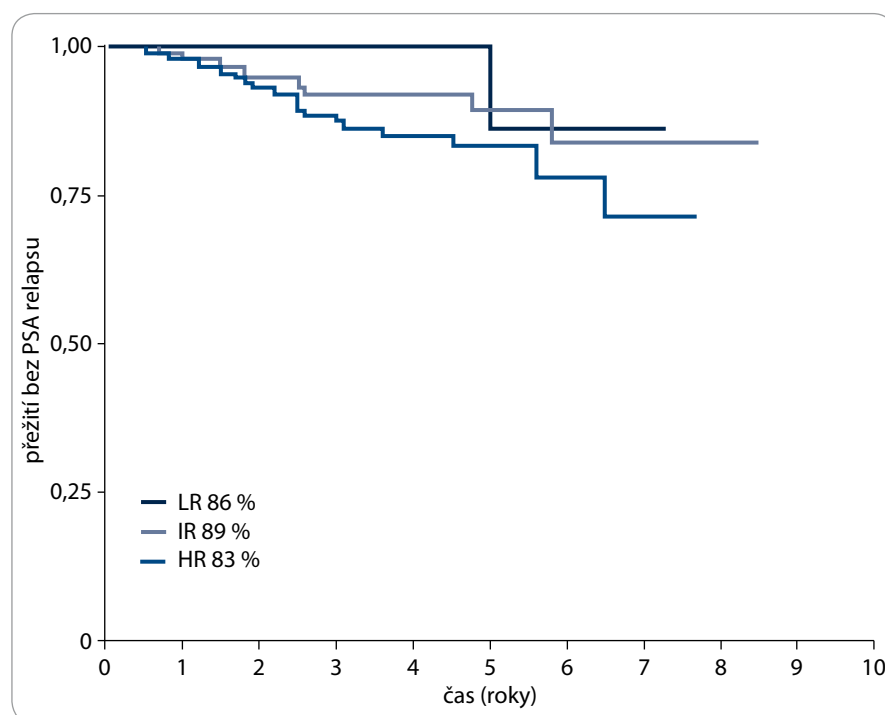
PSA relaps byl v souladu s ASTRO Phoenix doporučením definován jako zvýšení PSA o 2,0 ng/ml anebo více oproti nadiru. Jako PSA relaps byly klasifikovány následující situace, i když ASTRO Phoenix kritérium nebylo naplněno – zahájení hormonální léčby, lokální recidiva, distantní metastázy. Klinický relaps byl

definován jako přítomnost lokální recidivy a/nebo distantních metastáz. Pravděpodobnost PSA relapsu, klinického relapsu a smrti v průběhu času byla odhadována metodou Kaplan a Meiera. Rozdíly mezi podskupinami byly zkoumány pomocí log-rank testu. Pro multivariační analýzu prognostických faktorů byla použita Coxova regrese.

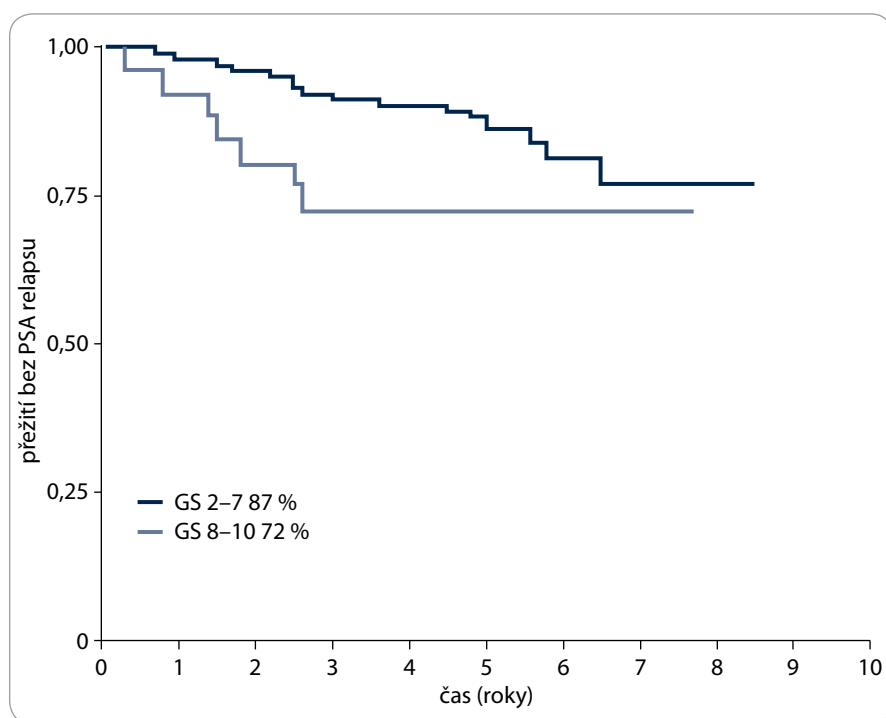
Výsledky

Medián sledování souboru pacientů byl 4,3 roku (rozmezí 0,6–8,9 roku). PSA relaps byl zaznamenán u 32 pacientů – relaps dle ASTRO Phoenix kritérií 24 případy, relaps z důvodu nasazení hormonální léčby osm případů. Klinický relaps jsme diagnostikovali u devíti pacientů – lokální recidiva čtyři případy, distantní metastázy tři případy, lokální recidiva a distantní metastázy dva případy. Zemřeli 23 pacienti, přičemž karcinom prostaty byl příčinou smrti u pěti z nich.

Odhadované 5leté celkové přežití v souboru 233 pacientů bylo 89 %. Odhadované 5leté přežití bez PSA relapsu v celém souboru pacientů bylo 85 % a rozdíly mezi jednotlivými stupni rizika nebyly významné (graf 1). Rozdíly v 5letém přežití bez PSA relapsu v pod-



Graf 1. Přežití bez PSA relapsu.



Graf 2. Přežití bez PSA relapsu dle GS.

skupinách pacientů byly následující: T1-2 88 % vs T3 84 % ($p = 0,20$); GS 2-7 87 % vs GS 8-10 72 % ($p = 0,02$) (graf 2); PSA ≤ 20 87 % vs PSA > 20 75 % ($p = 0,02$). Multivariační analýza ukázala, že 5leté přežití bez PSA relapsu významně ovlivňují GS a věk v době stanovení diagnózy (tab. 2). GS 8-10 a nižší věk znamenají vyšší riziko PSA relapsu. Pětileté přežití bez PSA relapsu u pacientů se středním/vysokým rizikem bylo 86 % při dávce 78 Gy, resp. 84 % při dávce 82 Gy ($p = 0,87$). Omezíme-li porovnání IMRT 78 a IMRT SIB 82 na skupinu se středním rizikem, 5 let bez PSA relapsu bylo 88 % pacientů, resp. 94 % pacientů ($p = 0,68$).

Odhadované 5leté přežití bez klinického relapsu v celém souboru pacientů bylo 96 % a rozdíly mezi jednotlivými

stupni rizika nebyly významné (graf 3). Rozdíly v 5letém přežití bez klinického relapsu v podskupinách pacientů byly následující: T1-2 98 % vs T3 95 % ($p = 0,11$); GS 2-7 97 % vs GS 8-10 88 % ($p = 0,03$); PSA ≤ 20 98 % vs PSA > 20 85 % ($p < 0,01$) (graf 4). Pětileté přežití bez klinického relapsu u pacientů se středním/vysokým rizikem bylo 96 % jak při dávce 78 Gy, tak při dávce 82 Gy ($p = 0,89$).

Diskuze

Klinický přínos eskalace dávky záření u karcinomu prostaty na úroveň ≥ 75 Gy prokázaly randomizované i retrospektivní studie [2,3,7]. Vyšší dávka je spojena s vyšší biochemickou kontrolou, vyšší lokální kontrolou a nižším rizikem rozvoje distantních metastáz. Tha-

mes et al analyzovali vliv celkového času a dávky radioterapie u 4 338 pacientů s karcinomem prostaty [11]. Pokud byla aplikována dávka přesahující 70 Gy, došlo k relativnímu snížení biochemických relapsů o 15 % při navýšení dávky o 6 Gy. Význam eskalace dávky pro lokální kontrolu dokládají výsledky biopsií prostaty 2,5 roku po radioterapii [12]. Ve skupinách pacientů s dávkou $< 70,2$ Gy, 70,2 Gy, 75,6 Gy a 81 Gy byl výsledek po léčebné biopsie pozitivní v 65 %, 38 %, 27 %, resp. 25 % případů.

Porovnání výsledků radioterapie karcinomu prostaty může být i při srovnatelné dávce záření problematické z důvodu různého zastoupení hormonální léčby, rozdílné definice PSA relapsu či klinického relapsu a různě dlouhé doby sledování. M. D. Anderson randomizovaná studie porovnávala u 301 pacienta dávku 70 Gy a 78 Gy [3]. Pacienti se středním rizikem v rameni 78 Gy měli 5leté přežití bez PSA relapsu přibližně 92 % (odhad z grafu, protože prezentovaná data jsou 8letá). Náš výsledek pro stejnou skupinu pacientů – 89 % – je srovnatelný. Pacienty s vysokým rizikem nelze porovnávat, neboť v referenční randomizované studii nebyla použita hormonální léčba, kdežto naši HR pacienti hormonální léčbu dostávali. V holandské studii bylo 669 pacientů randomizováno mezi dávku 68 Gy a 78 Gy [2]. V rameni 78 Gy bylo 5leté přežití bez PSA relapsu přibližně 69 % (odhad z grafu, protože prezentovaná data jsou 7letá). U našich pacientů jsme dosáhli odhadovaného výsledku 85 % v pěti letech. Nicméně, srovnání je zavádějící přinejmenším ze dvou důvodů – zastoupení pacientů s GS 7-10 bylo v 78 Gy randomizovaném rameni 49 % oproti 30 % v našem souboru, necelá polovina HR pacientů v 78 Gy randomizovaném rameni dostávala hormonální léčbu ve srovnání se 100 % v našem souboru. Porovnání IR pacientů není možné, protože výsledky pro jednotlivé stupně rizika holandská studie neudává. Zelefsky et al referovali o souboru 2 047 pacientů léčených 3D-CRT a IMRT s postupnou eskalací dávky v rozmezí 66 Gy–86,4 Gy [7]. Hodnotu PSA před léčbou < 10 ng/ml mělo 56 % pacientů, dávku $\geq 75,6$ Gy obdrželo 83 % pacientů, neoadjuvantní hor-

Tab. 2. Multivariační analýza prognostických faktorů – přežití bez PSA relapsu.

		RR	CI 95%	p
věk	kontinuální veličina	0,94	0,89–0,99	0,03
stadium TNM	T3 vs T1-2	1,34	0,61–2,90	0,46
gleason skóre	8-10 vs 2-7	2,76	1,14–6,68	0,02
PSA (ng/ml)	> 20 vs ≤ 20	2,00	0,87–4,62	0,10

RR – relativní riziko, CI – interval spolehlivosti

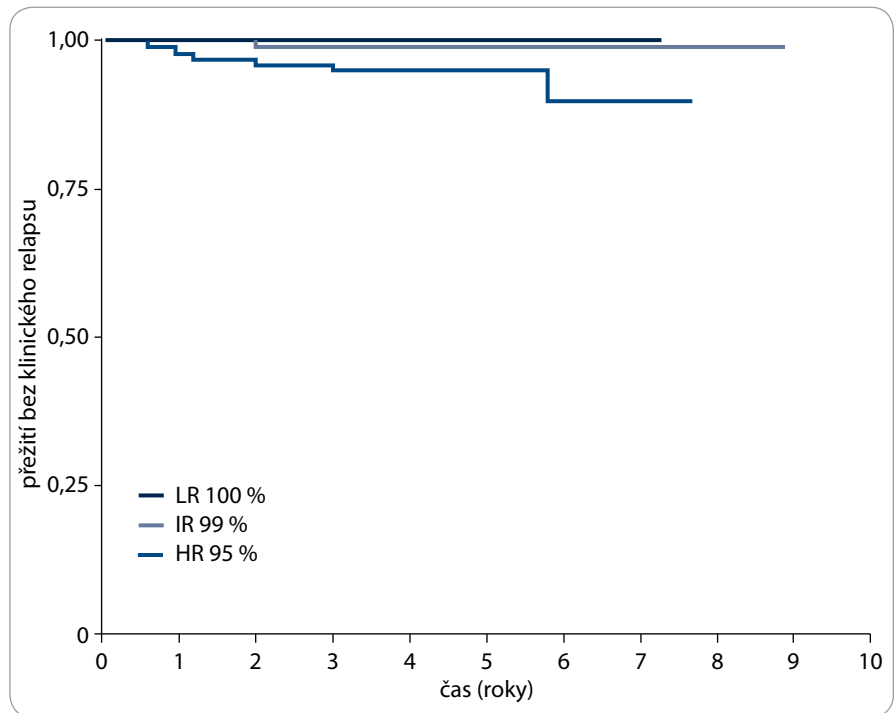
monální léčba byla podávána u 52 % pacientů. Pětileté přežití bez PSA relapsu ve skupině pacientů s dávkou 81 Gy bylo 85 %, což je hodnota identická s výsledkem v souboru našich pacientů.

Vyšší Gleason skóre jako negativní prediktor PSA relapsu i klinického relapsu jsme identifikovali ve shodě s jinými autory [3,13]. Druhým významným negativním prediktorem PSA relapsu byl nízký věk v době diagnózy, což nasvědčuje agresivnějšímu průběhu choroby u mladších pacientů. Naše zjištění koresponduje s údaji Kuban et al, kteří při dávce 78 Gy zaznamenali vyšší mortalitu na karcinom prostaty u mužů mladších 70 let v porovnání s muži staršími (10leté riziko 7 % vs 0 %) [14].

Odhadované 5leté přežití bez klinického relapsu se u našich pacientů pohybovalo od 95 % do 100 % podle stupně rizika. Distanční metastázy se objevily u pěti z devíti pacientů s klinickým relapsem, neboli incidence distančních metastáz v celém souboru pacientů byla 5/233 (2,1 %). Ve zmíněné M. D. Anderson randomizované studii byla incidence distančních metastáz v rameni 78 Gy 1,3 %. Spolehlivé hodnocení a porovnávání rizika klinického relapsu/distančních metastáz je limitováno relativně krátkou dobou sledování našich pacientů.

Neprokázali jsme rozdíly v 5letém přežití bez PSA relapsu mezi skupinami pacientů IMRT 78 a IMRT SIB 82. Vezme-li v úvahu počet pacientů v rameni IMRT SIB 82 ($n = 73$) a rozdíl v dávce mezi oběma skupinami 4 Gy, jiný výsledek ani nelze při době sledování 4,3 roku očekávat. Zelefsky et al prokázali přínos eskalace dávky ze 75,6 Gy na ≥ 81 Gy u HR pacientů, nikoliv u IR pacientů [7]. Relevantní výsledky studií s IMRT SIB na intraprostatickou lézi nejsou zatím k dispozici.

Velmi perspektivní je spojení IMRT a radioterapie řízené obrazem (IGRT). IGRT-IMRT je synonymem pro vysoce přesnou radioterapii, která zaručuje správné pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou záření. Na našem pracovišti máme víceleté zkušenosti s adaptivní metodou IGRT [15]. Nicméně v současné době dáváme přednost IGRT s kilovoltážním CT kónickým

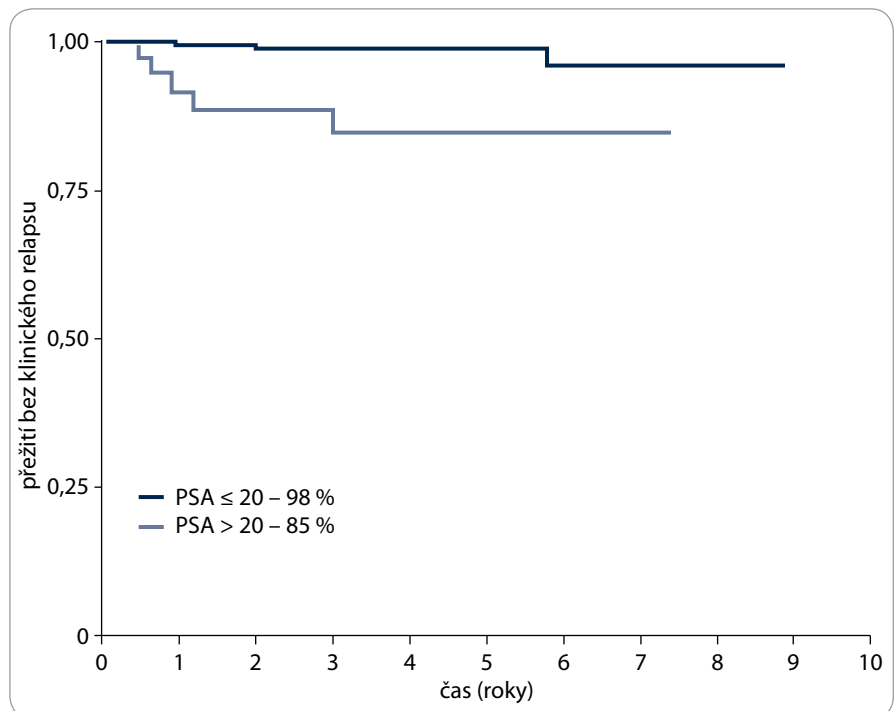


Graf 3. Přežití bez klinického relapsu.

svazkem (CBCT) při každé frakci radio-terapie s bezprostřední korekcí pozice pacienta. Časné výsledky IGRT u karcinomu prostaty jsou povzbudivé jak v redukci GU toxicity, tak v onkologickém výsledku [16].

Závěr

Pětileté onkologické výsledky IMRT u našich pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty jsou velmi dobré. IGRT a SIB na intraprostatickou lézi představují solidní potenciál pro další rozvoj IMRT.



Graf 4. Přežití bez klinického relapsu dle PSA.

Literatura

1. Dearnaley DP, Sydes MR, Grahan JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(6): 475–487.
2. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 980–988.
3. Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 67–74.
4. Staffurth J, Radiotherapy Development Board. A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol* 2010; 22(8): 643–657.
5. Elliott SP, Adejoro OO, Konety BR et al. Intensity modulated radiation therapy replaces 3-dimensional conformal radiotherapy as prostate cancer treatment. *J Urol* 2012; 187(4): 1253–1258.
6. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(4): 1124–1129.
7. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4): 1028–1033.
8. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3): 799–807.
9. Dolezel M, Odrázka K, Vaculikova M et al. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost: direct comparison of acute and late toxicity with 3D-CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. *Strahlenther Onkol* 2010; 186(4): 197–202.
10. Odrázka K, Zouhar M, Petera J et al. Comparison of rectal dose-volume constraints for IMRT prostate treatment planning. *Phys Med* 2005; 21(4): 129–135.
11. Thames HD, Kuban D, Levy LB et al. The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: an analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995. *Radiother Oncol* 2010; 96(1): 6–12.
12. Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z et al. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2008; 179(4): 1368–1373.
13. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011; 60(6): 1133–1139.
14. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(5): 1310–1317.
15. Vaňásek J, Odrázka K, Doležel M et al. Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2011; 24(5): 361–366.
16. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): 125–129.

Bilateral Germ-Cell Testicular Cancer – Long-Term Experience

Bilaterálne germinatívne nádory testis – dlhoročné skúsenosti

Ondruš D.¹, Ondrušová M.^{2,3}, Šťastná V.⁴

¹ 1st Department of Oncology, Comenius University Faculty of Medicine, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

² St. Elisabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovak Republic

³ Cancer Research Institute, Slovak Academy of Science, Bratislava, Slovak Republic

⁴ Department of Public Health, Faculty of Health Sciences and Social Work, Trnava University in Trnava, Slovak Republic

Summary

Background: Germ cell testicular cancer (TC) patients have an increased risk of developing a contralateral TC. This paper presents a retrospective analysis of patients with bilateral TC from a database of a single center and aims to highlight the need for an individual approach. **Material and Methods:** In the study period from January 1970 to June 2013, a total of 1,438 patients with primary TC were diagnosed. The group comprised of 1,370 patients with unilateral TC and 68 patients with bilateral TC. Bilateral TC patients were evaluated regarding the age at presentation and the histology of tumor and then compared with the group of patients with unilateral TC. **Results:** The mean age of the patients with unilateral TC was 31.7 years. This group of patients consisted of 408 patients with seminoma and 962 patients with non-seminomatous TC. The group of 68 patients with bilateral TC involved 63 patients with metachronous disease and five patients who developed TCs simultaneously. The mean age at diagnosis of primary tumor in patients with metachronous bilateral TC (25.8 years) was significantly earlier in comparison to patients with unilateral disease. Among 24 patients with seminoma there were 17 patients who subsequently developed a second malignancy of an identical histological type. In the group of 39 patients with initial non-seminomatous TC there were 15 patients with discordant histology of the second tumor. In the metachronous disease group, patients with primary seminoma were significantly older than those with initial non-seminomas. **Conclusions:** All patients with unilateral TC have an increased risk of developing a contralateral TC, years and even decades after the initial diagnosis. Management of subsequent TC should be individualized for each patient according to the histology and clinical stage of the primary tumor, as well as the therapeutic strategy applied initially. The further management should involve a long-term follow-up and life-long testosterone substitution.

Key words

bilateral testicular cancer – second primary neoplasms – seminoma – non-seminomatous germ cell tumor

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.



prof. Dalibor Ondrus, MD, DSc.
1st Department of Oncology
Comenius University Faculty
of Medicine
St. Elisabeth Cancer Institute
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovak Republic
e-mail dalibor.ondrus@ousa.sk

Submitted/Obdrženo: 10. 7. 2013

Accepted/Přijato: 28. 7. 2013

Súhrn

Úvod: Pacienti s germinatívnym nádorom testis majú zvýšené riziko vzniku nádoru v kontralaterálnom testis. Cieľom tejto práce bolo analyzovať skupinu pacientov s bilaterálnym testikulárnym nádorom z databázy jedného centra a upozorniť na potrebu individuálneho postupu. **Materiál a metódy:** V období január 1970 až jún 2013 bolo sledovaných celkovo 1 438 pacientov s primárnym germinatívnym testikulárnym nádorom. Súbor sa delí na 1 370 pacientov s jednostranným nádorom a 68 pacientov s bilaterálnym nádorom testis. Pacienti s bilaterálnym nádorom testis boli analyzovaní podľa veku a histologického typu a porovnaní so skupinou pacientov s jednostranným ochorením. **Výsledky:** Priemerný vek 1 370 pacientov s jednostranným nádorom testis bol 31,7 rokov. V tejto skupine bolo 480 pacientov so seminómom a 962 pacientov s neseminomatóznym nádorom testis. V skupine 68 pacientov s bilaterálnym nádorom bolo 63 pacientov s metachrónnym výskytom a päť pacientov so simultánnym výskytom nádoru. U pacientov s metachrónnym bilaterálnym výskytom sa prvý nádor zistil v signifikantne mladšom veku (v priemernom veku 25,8 rokov) v porovnaní s nádorom pri jednostrannom výskyte. V skupine 24 pacientov so seminómom v prvom nádore bolo 17 pacientov s identickým typom (seminóm) pri druhom nádore. V skupine 39 pacientov s prvým nádorom neseminomatózneho typu bolo 15 pacientov s nálezom seminómu pri druhom nádore. Pacienti so seminómom v prvom nádore boli signifikantne starší v porovnaní s pacientmi s neseminomatóznym typom prvého nádoru. **Záver:** Pacienti s jednostranným nádorom testis majú zvýšené riziko rozvoja nádoru v kontralaterálnom testis aj po desiatkach rokov. Manažment druhého nádoru by sa mal individualizovať pre každého pacienta podľa histologického typu, spôsobu liečby a klinického štádia prvého nádoru ako aj zmysle dlhoročného sledovania a substitúcie testosterónom.

Kľúčové slová

bilaterálny nádor testis – sekundárny primárny nádor – seminóm – neseminomatózný germinatívny nádor

Introduction

In patients with a history of primary testicular cancer, the development of a subsequent tumor in the remaining testis is not an unknown phenomenon. The first case of bilateral testicular cancer (TC) was described by Livingstone in 1805 [1]. Hamilton and Gilbert [2] believed that a history of testicular cancer is associated with a several hundred or even several thousand-fold higher risk of developing a metachronous contralateral tumor. In medical centers all over the world, the incidence of bilateral TC varies between 1–7.8% [3]. Bilateral TCs can occur simultaneously or consecutively after a certain time interval. The incidence of bilateral TC has increased over the last decades due to long-term survival of patients receiving efficient treatment for the primary tumor [4]. One can say, that the increasing incidence of bilateral TC is thus associated with the advances in chemotherapy, particularly the success of cisplatin-based regimens [5].

This paper presents a retrospective analysis of patients with bilateral TC from a database of a single center and aims to highlight the need for an individual approach.

Material and Methods

Between January 1970 and June 2013 a total of 1,438 patients with primary germ cell testicular cancer (TC) were re-

gistered in our center. The group comprised of 1,370 (95.3%) patients with unilateral TC and 68 (4.7%) patients with bilateral TC. These patients were categorized according to the age and histological type of both tumors and contrasted to in comparison to the population of patients with unilateral TC. Continuous variables were described by means of descriptive statistics (number, mean, median, 25–75% quantile). T-test was applied for statistical analysis. Two-sided tests were employed, with the critical level set at $\alpha = 0.05$. A p-value < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

The average age of patients at the time of unilateral TC diagnosis was 31.7 years (median 30.3 years, 25–75% quantile was 25.4 and 36.7 years). In the group of patients with unilateral TC, there were 408 patients with pure seminoma with a mean age of 35.8 years (median 34.2 years, 25–75% quantile 29.8 and 40.8 years) and 962 patients with a nonseminomatous TC with the mean age of 29.9 years (median 28 years, 25–75% quantile 23 and 34 years). The difference is statistically significant ($p < 0.001$).

Among 68 patients with bilateral TC, 63 patients with a metachronous disease had an average age of 25.8 years at diagnosis of the first tumor (me-

dian 25.1 years, 25–75% quantile 21.4 and 29.4 years). The second malignancy occurred at a mean age of 34.2 years (median 32.5 years, 25–75% quantile was 29.6 and 39.0 years). Among patients with metachronous bilateral disease, the first TC was diagnosed at significantly earlier age in comparison to patients suffering unilateral TC ($p < 0.005$). Of the 63 patients with metachronous TC, there were 24 patients diagnosed with pure seminoma histology in the first tumor. Their mean age was 30.7 years (median 29.3 years; 25–75% quantile was 26.1 and 33.5 years). Primary nonseminomatous TC occurred in 39 patients with the mean age of 22.8 years (median 22.8 years; 25–75% quantile was 20.1 and 25.9 years). The difference was statistically significant ($p < 0.001$).

Similarly, the difference between the mean age of patients with a primary seminoma in unilateral TC (35.8 years) and primary seminoma as the first TC in patients with bilateral disease (30.7 years) was statistically significant ($p = 0.004$).

The same is true for patients with primary nonseminomatous TC. The average age of men with unilateral TC (29.9 year) compared to the average age of men with primary nonseminomatous TC in metachronous disease (22.8 years) was significantly higher ($p < 0.001$).

Out of 24 patients with a pure seminoma in the first TC, the histology was concordant in 17 (70.8%) of cases.

Fifteen (39.5%) patients with a primary nonseminomatous TC presented with the same histology in the opposite side tumor. Presumably, patients with seminoma as the first histology were significantly older than those with a nonseminomatous TC ($p = 0.005$).

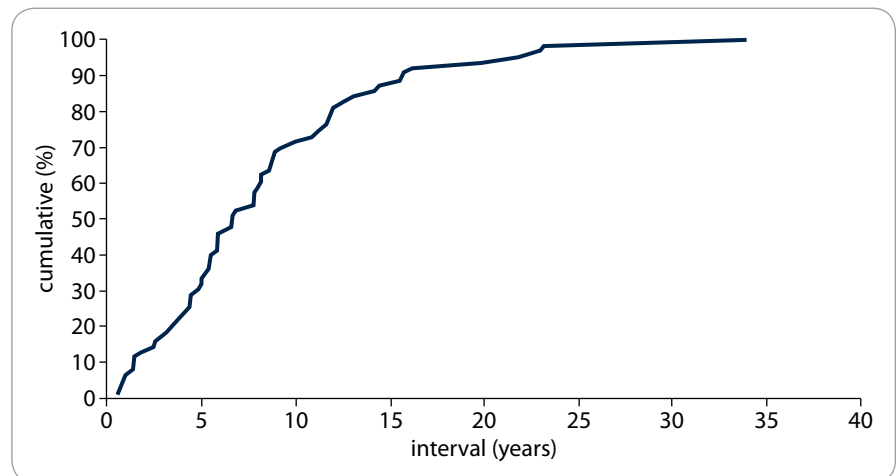
The mean interval between the metachronous tumors was 8.3 years (median 6.7; 25–75% quantile was 4.3 and 11.4 years). Of 63 patients with metachronous tumors, the second TC occurred within five years in 21 patients (33.3%) (Graph 1). In primary seminomas the average time interval between the tumors was 6.9 years (median 6.2 years; 25–75% quantile was 2.9 and 9.0 years) in contrast to 9.2 years in case of consecutive non-seminomas (median 7.8 years; 25–75% quantile was 5.0 and 11.8 years). However, the difference between these intervals was not statistically significant.

Familial occurrence was observed in two non-twin brothers with metachronous bilateral seminoma.

In five (7.4%) patients TC occurred simultaneously (by definition, TC was considered synchronous when the interval between metachronous TC was shorter than three months), with the mean age of patients being 30.1 years (median 26.6 years, 25–75% quantile was 26.0 and 28.7 years). Three of them presented with different histology in each testicle – one patient had an embryonal carcinoma in the left testicle and a seminoma in the right testicle; the second one had a pure seminoma in the left testicle and an embryonal carcinoma with seminoma component in the right testicle, and the third one had a teratoma with a Yolk sac tumor component in the left testicle and a pure seminoma in the opposite side testicle.

Discussion

Several authors have described differences in the incidence of bilateral TC when assorted by their histological features [4,6]. Seminoma was most commonly found in patients aged 31–40 years, whereas younger patients with seminoma (≤ 30 years) had a greater risk of developing a germ cell tumor in the contralateral testis. Nonseminoma-



Graph 1. Time intervals between the first and second tumors in patients with metachronous bilateral germ cell TC.

tous TC was most common in the group of patients aged 21–30 years. There was no significant difference in the incidence of bilateral TC when compared to patients in different age groups [4]. Another study concluded that patients with nonseminomatous histology in the first TC were significantly younger (24 years) than those with initial seminoma (31 years) [6]. Our results confirmed this notion; primary nonseminomatous TC presented in earlier age (22.8 years) than seminomas (30.7 years).

Theodore et al [7] observed that patients with bilateral TC were younger, compared to males with unilateral TC. The mean age at the diagnosis of the first tumor in our patients with a bilateral disease was 25.8 years, and the mean age in patients with unilateral disease at the time of the diagnosis of the first tumor was 31.7 years.

Andreassen et al [6] observed a significantly longer time interval between first and second cancers among patients with initial nonseminomatous TC (6.3 years) compared to patients with a primary seminoma (4.6 years). However, in our study the difference between these two intervals lacked significance (9.2 years vs 6.9 years). Based on analysis of 20 patients with metachronous tumors, Che et al [4] described that in 14 patients (70%) the tumor have recurred within five years, while in the other six patients (30%) developed a second malignancy within 10–15 years in-

terval. In our sample of 63 patients with metachronous TC, 21 men (33.3%) were diagnosed with a subsequent tumor within five years interval, 20 patients (31.2%) after a follow-up period longer than 10 years and five patients (7.9%) after a follow-up of 20 years.

It is widely accepted that synchronous bilateral TC are extremely rare. The most common synchronous TC are seminomas. Their treatment is the same as in a solitary primary germ cell TC. Tumor histology and metastatic disease determine the prognosis of these synchronous malignancies [8]. Concomitant TC developed in 16% of bilateral TC as reported in 29 studies published since the early 80s [9]. In a review by Dieckmann et al [10] out of 151 cases of bilateral synchronous cancer patients, 114 (75.5%) had seminomas in both testicles. Only 19 patients (12.6%) had different histological findings for each tumor. This result has, however, been challenged by several more recent data. Holzbeierlein et al [11] observed that 70% patients with synchronous bilateral TC presented with divergent histologies. Hentrich et al [9] and Klatte et al [12] reported that 54% and 33% patients respectively had discordant histologies. In our study we recorded five cases of simultaneous bilateral TC occurrence (7.4%) with three of them (60%) being histologically distinct.

The need to perform a routine biopsy of the contralateral testis in patients with unilateral TC is a matter of ongoing

discussion [13]. Some European investigators (mainly from Denmark) recommend a biopsy for all TC patients [14], while the others consider the procedure only in high-risk patients [15]. In addition, some authors do not advocate contralateral biopsy at time of diagnosis of primary TC, where by they emphasize the need for a long-term follow-up of these patients [16].

Finally it should be noted that bilaterally orchiectomized TC patients are dependent on a life-long testosterone substitution therapy in order to minimize the long-term adverse effects and risks associated with hypogonadism, such as metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease etc [17].

Conclusions

All patients with unilateral testicular cancer have an increased risk of developing a contralateral testicular malignancy, even decades after the diagnosis. Management of a subsequent tumor should be individualized for each patient according to the histology and clinical

stage of the primary tumor, as well as the therapeutic strategy applied initially. The further management should involve a long-term follow-up and life-long testosterone substitution.

References

- Livingstone J. A case of both testicles which terminated favourably by the supprevention of surgery. *Edinburgh M & S J* 1805; 1: 163–165.
- Hamilton JB, Gilbert JB. Studies in malignant tumor of the testis. IV. Bilateral testicular cancer. Incidence, nature, and bearing upon management of the patients with single testicular cancer. *Cancer Res* 1942; 2: 125–129.
- Nery F, Valadares D, Marques F. Metachronous testicular germ cell tumors: the importance of a long-term follow-up. *World J Oncol* 2010; 1(3): 145–147.
- Che M, Tamboli P, Ro JY et al. Bilateral testicular germ cell tumors: twenty-year experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 2002; 95(6): 1228–1233.
- Park DS, Prow DM, Amato RJ et al. Clinical characteristics of metachronous bilateral testicular tumors in the chemotherapeutic era. *Yonsei Medical J* 1999; 40(2): 137–143.
- Andreassen KE, Grotmol T, Cvancarova MS et al. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: a population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953–2007). *Int J Cancer* 2011; 129(12): 2867–2874.
- Theodore Ch, Terrier-Lacombe MJ, Laplanche A et al. Bilateral germ-cell tumours: 22-year experience at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004; 90(1): 55–59.
- Hoekstra HJ, Mehta DM, Koops HS. Synchronous bilateral primary germ cell tumors of the testis: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1983; 22(1): 59–61.
- Hentrich M, Weber N, Bergsdorf T et al. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: Twenty-five year experience in Munich. *Acta Oncol* 2005; 44(6): 529–536.
- Dieckmann KP, Hamm B, Düe W et al. Simultaneous bilateral testicular germ cell tumors with dissimilar histology: case report and review of the literature. *Urol Int* 1988; 43(5): 305–309.
- Holzbeierlein JM, Sogani PC, Sheinfeld J. Histology and clinical outcomes in patients with bilateral testicular germ cell tumors. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience 1950 to 2001. *J Urol* 2003; 169(6): 2122–2125.
- Klatte T, de Martino M, Arensmeier K et al. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: A 25-year single center experience. *Int J Urol* 2008; 15(9): 821–826.
- Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29 515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14): 1056–1066.
- Daugaard G, Giwercman A, Skakkebaek NE. Should the other testis be biopsied? *Semin Urol Oncol* 1996; 14(1): 8–12.
- Heidenreich A, Moul JW. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Semin Urol Oncol* 2002; 20(4): 234–238.
- Tabernero J, Paz-Ares L, Salazar R et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in south Europe: report of the experience at 2 Spanish University Hospitals and review of the literature. *J Urol* 2004; 171(1): 164–167.
- Brabrand S, Fosså SD, Cvancarova M et al. Androgen substitution with testosterone undecanoate in survivors of bilateral testicular cancer requires individually-adjusted injection intervals. *BJU Int* 2010; 107(7): 1080–1087.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 15. 10. v Plzni naleznete na www.linkos.cz.

Studie OPERa

OPERa Study

Tesařová P.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Většina evropských a světových doporučení se shoduje na užití G-CSF (granulocyty stimulujiho faktoru) v primární profylaxi pacientů léčených chemoterapií, převyší-li celkové riziko febrilní neutropenie (FN) 20 %. U středně rizikových režimů (riziko FN 10–20 %) se doporučuje před každým cyklem chemoterapie opětovně posuzovat individuální rizikové faktory, jež mohou riziko vzniku FN u pacientů zvyšovat v závislosti na rozsahu a typu jejich nemoci a jejich anamnéze. Primárním cílem studie OPERa bylo určit nejdůležitější rizikové faktory FN a užití pegfilgrastimu v primární profylaxi v běžné praxi v ČR. Dalšími sledovanými parametry byla incidence FN, incidence závažné neutropenie, dávková intenzita chemoterapie, podání antiinfektiv, hospitalizace a bezpečnost. **Pacienti a metody:** Do prospektivní multicentrické neintervennční studie byli zařazeni pacienti léčení chemoterapeutickými režimy s vysokým rizikem vzniku FN (≥ 20 % dle EORTC). **Výsledky:** Do studie bylo zařazeno 333 pacientů s karcinomem prsu (69 %), lymfomem (20 %), karcinomem vaječníků (5 %), karcinomem plic (4 %) a testikulárním karcinomem (1 %). Nejčastějším důvodem pro podání profylaxe FN byla toxicita chemoterapeutického režimu (96 %), vyšší věk (36 %), pokročilost onemocnění (35 %), ženské pohlaví (30 %), typ nádoru (15 %) a předchozí epizoda FN (12 %). Incidence FN pacientů s primární profylaxí pegfilgrastimem činila 3 % ($n = 210$), ve skupině pacientů bez primární profylaxe pegfilgrastimem činila četnost FN 12 % ($n = 123$). **Závěr:** Při posuzování rizika zvažovali ošetřující lékaři především rizikovost chemoterapeutického režimu, na dalším místě pak věk pacientů a pokročilost onemocnění. Incidence febrilní neutropenie u pacientů, kteří dostávali pegfilgrastim, byla ve studii velmi nízká vzhledem k četnosti FN očekávané u pacientů léčených chemoterapií s vyšším rizikem vzniku FN.

Klíčová slova

granulocyty stimulující růstový faktor – pegfilgrastim – febrilní neutropenie – profylaxe – chemoterapie

Summary

Background: On the whole, most European and international guidelines recommend prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs) when the risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN) in cancer patients exceeds 20%. In patients treated with intermediate-risk chemotherapy regimens the recent EORTC guidelines recommend to consider supplementary patient-related adverse risk factors such as elderly age (≥ 65 years) prior to administering each cycle of chemotherapy. The primary objective of our study is to describe the most important FN risk factors that underlie the use of pegfilgrastim PP in daily practice in the Czech Republic; secondary endpoints include FN incidence, chemotherapy dose intensity, anti-infective agents administration, hospitalization length and safety of chemotherapy regimens. **Patients and methods:** This prospective, multicenter, non-interventional study enrolled patients receiving a chemotherapy with high FN risk (≥ 20 % according to EORTC guidelines) based on investigators' assessment. **Results:** Data were collected on a total of 333 patients treated for breast cancer (69%), lymphoma (20%), ovarian (5%), lung (4%) and testicular cancer (1%). The most frequent indications for G-CSF prophylaxis were myelotoxic chemotherapy regimen (96%), elderly age (36%), advanced stage disease (35%), female gender (30%), cancer type (15%) and previous FN episode (12%). The overall FN incidence was 3% in patients receiving primary pegfilgrastim prophylaxis ($n = 210$) and 12% in patients with no pegfilgrastim PP ($n = 123$). **Conclusion:** The myelotoxicity of a chemotherapeutic regimen was the most significant FN risk factor identified by the inquired physicians. The second most compelling FN risk factor was elderly age and advanced stage disease. FN incidence in patients who received pegfilgrastim PP was relatively low in comparison to the commonly expected FN incidence in a population of patients receiving a chemotherapy regimen with high risk of FN.

Key words

granulocyte colony-stimulating factor – pegfilgrastim – febrile neutropenia – prophylaxis – chemotherapy

Autorka deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The author declare she has 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. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2

Obdrženo/Submitted: 5. 11. 2013

Přijato/Accepted: 14. 11. 2013

Úvod

Cytotoxická chemoterapie může způsobit hlubokou a někdy i dlouhotrvající neutropenii, která je důvodem k hospitalizaci nemocného, vyšetřování zdroje infekce, antibiotické, antimykotické nebo antivirové léčbě, neboť teplota může předznamenávat potenciálně velmi závažnou septickou komplikaci ohrožující zdraví a život pacienta [1,2].

Definice febrilní neutropenie (FN) má různé podoby, ale nejčastěji se za febrilní

neutropenii považuje stav, kdy dojde k poklesu absolutního počtu neutrofilů (ANC) pod hodnotu $< 0,5 \cdot 10^9/l$ spojenému s teplotou přesahující $38^\circ C$, trvající alespoň 1 hod (definice dle Infectious Diseases Society of America – IDSA), v širším pojetí je tento stav definován jako souběh neutropenie a teploty [3].

Faktor stimulující granulocytové kolonie (G-CSF) mobilizuje periferní granulocyty, zrychluje dozrávání nezralých granulocytových prekursorů a stimu-

luje vznik a vývoj nových granulocytů. G-CSF je možné využít v prevenci vzniku FN nebo v její léčbě (dle výsledků studií zkracuje dobu jejího trvání) [4,5].

Metody

Studie OPERa byla multicentrická neinterventivní prospektivní studie probíhající ve 13 onkologických a pěti hematologických centrech v České republice od září 2008 do července 2010 s primárním cílem zmapovat reálný odhad rizika febrilní neutropenie vedoucí k podání pegfilgrastimu v primární profylaxi FN. Důvod pro indikaci pegfilgrastimu v primární profylaxi, věk, výkonnostní stav, pohlaví, typ a stadium nádoru i typ chemoterapeutického režimu byl posuzován z hlediska procentuálního zastoupení. Sekundárními cíli bylo potom posoudit incidenci FN a těžké neutropenie (stupně III a IV) a jejich spojení s rizikovými faktory; dávkovou intenzitu a denzitu spojenou s odkladem léčby a redukcí dávek chemoterapie v závislosti na typu podaného růstového faktoru (pegfilgrastim vs filgrastim), užití antibiotik, antivirotik a antimykotik, procento hospitalizací pro FN a profil bezpečnosti pegfilgrastimu.

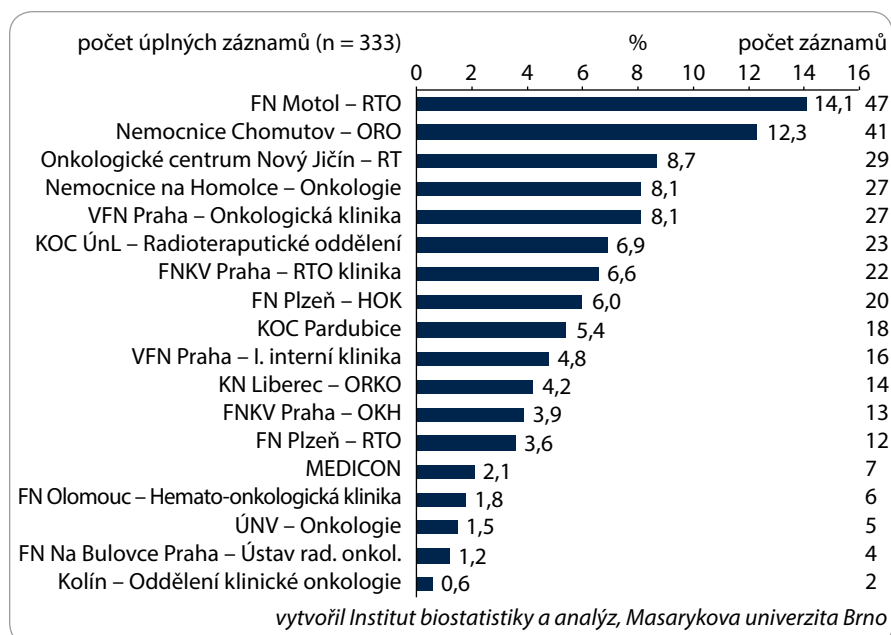
Vstupní a vylučovací kritéria

Pro studii byli vhodní dospělí nemocní léčení chemoterapií pro karcinom prsu, plic, ovaria, varlete nebo lymfom s vysokým rizikem vzniku FN ($> 20\%$ dle doporučení EORTC), kteří byli indikováni k primární profylaxi FN s dobou dožití delší než tři měsíce, s nejméně čtyřmi cykly plánované chemoterapie, ve věku > 18 let, s histologicky potvrzenou diagnózou zhoubného onemocnění a normální funkcí orgánů dovolující podstoupit myelosupresivní chemoterapii.

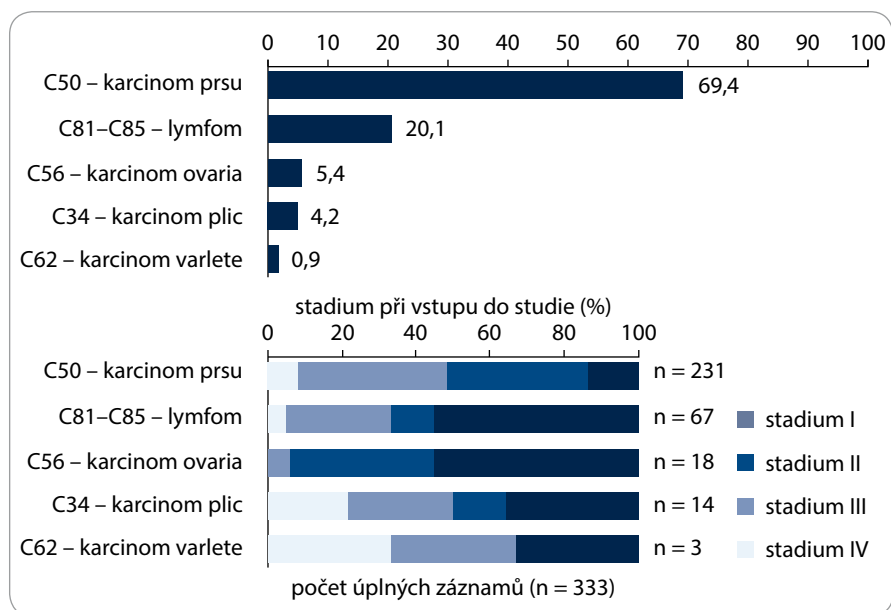
Pro studii nebyli vhodní pacienti zařazení v jiné klinické studii. Vylučovacím kritériem bylo těhotenství a kojení, stejně jako kontraindikace užití pegfilgrastimu.

Zkoumaným preparátem byl pegfilgrastim, který byl používán v souladu s klinickou praxí a SPC preparátu.

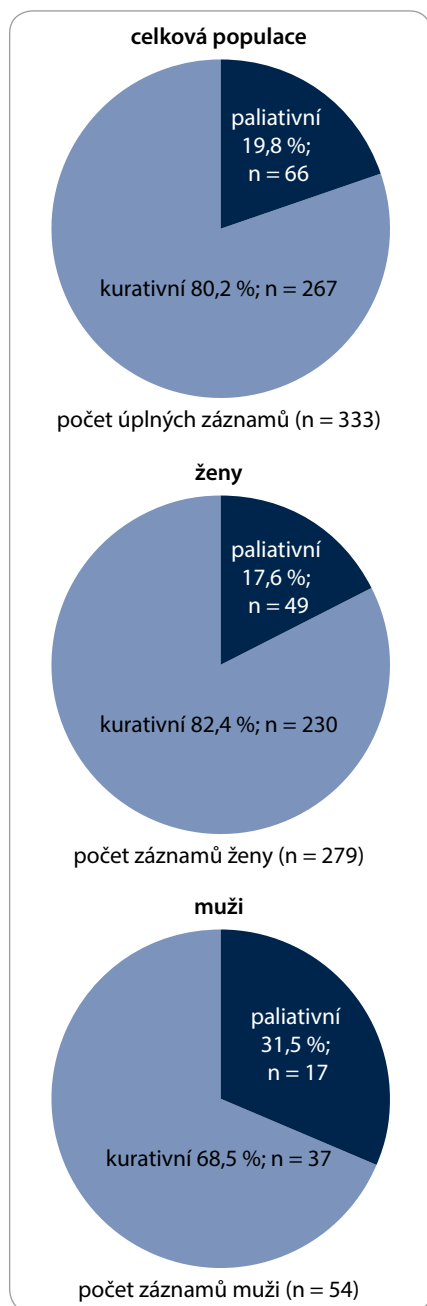
Prospektivní data konsekutivně zařazených pacientů byla zaznamenána do standardního elektronického formuláře (case report form – CRF) a týkala se plá-



Obr. 1. Zastoupení zdravotnických center v registru.

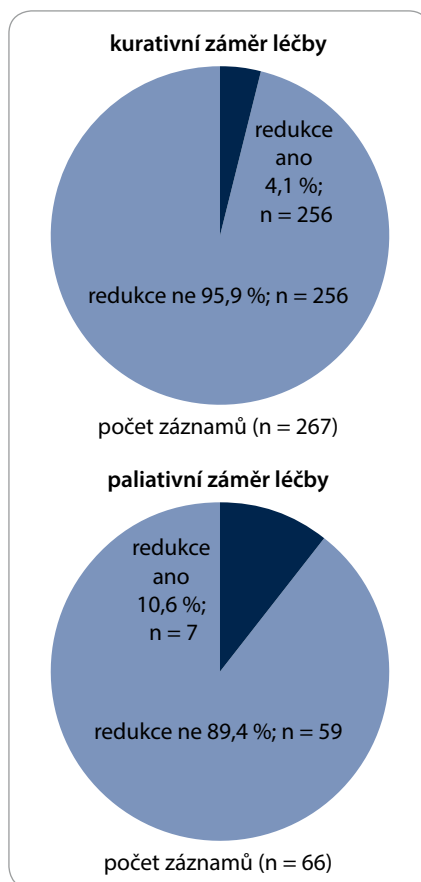


Obr. 2. Diagnóza dle MKN 10.



Obr. 3. Záměr léčby.

novaných chemoterapeutických režimů, demografických dat, anamnestických údajů, plánované léčby a její bezpečnosti. Pacienti byli sledováni od zahájení chemoterapie po dobu maximálně osmi chemoterapeutických cyklů a stratifikováni dle pohlaví, věku v době zahájení terapie, diagnózy, stadia onemocnění, chemoterapeutického režimu, linie a záměru léčby (kurativní vs paliativní). Laboratorní hodnoty ani výsledky vyšetření nebyly součástí eCRF. Nežádoucí



Obr. 4. Primární redukce dávky oproti režimu definovanému v zásadách cytostatické léčby (Modrá kniha).

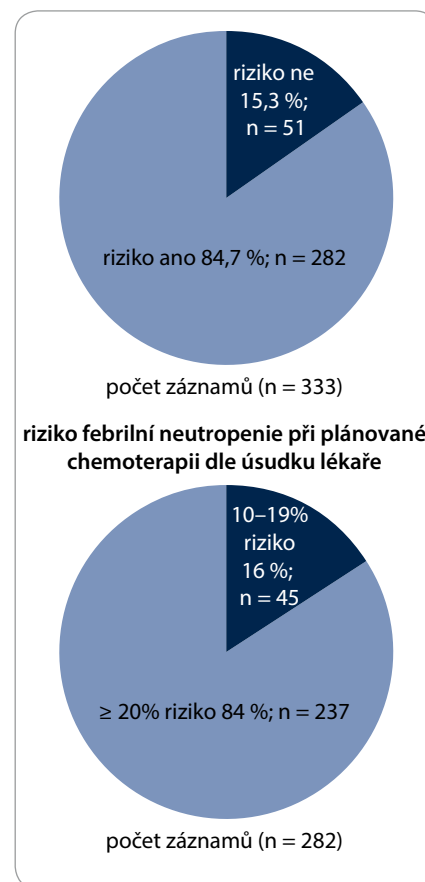
příhody, které mohly mít dle názoru investigátorů vztah k léčbě pegfilgrastimem, byly pečlivě zaznamenávány.

Statistické hodnocení

V rámci statistického zpracování byly použity standardní metody deskriptivní statistiky – průměr a 95% CI nebo medián doplněný o percentilové rozsahy u spojitých proměnných, procentuální zastoupení a počet případů dané kategorie u kategoriálních proměnných. Statistická signifikance rozdílů mezi patientskými skupinami byla testována Mannovým-Whitneyovým U testem nebo Kruskal-Wallisovým testem v případě spojitých proměnných a Fisherovým exaktním testem nebo Chí-kvadrát testem v případě kategoriálních proměnných.

Výsledky

Na zařazování do studie se podílelo 18 onkologických a hematologických



Obr. 5. Vyhodnocení rizika febrilní neutropenie dle EORTC guidelines.

center v ČR; celkem bylo zařazeno 333 nemocných (obr. 1). Výběr diagnóz ovlivnil i rozložení pohlaví a věku zařazených nemocných. Muži tvořili jen 16,2 %. Průměrný věk žen v době zahájení léčby byl 50,4 roku, muži byly v průměru mladší (46,9 roku). Věková struktura souvisí s nejčastějším výskytem vybraných diagnóz. U žen určuje věkovou strukturu karcinom prsu s nejčastějším výskytem po menopauze, u mužů snižuje věkový průměr diagnóza zhoubného nádoru varlat i lymfomů. Zařazení pacienti byli převážně ve velmi dobrém výkonnostním stavu (PS) dle klasifikace ECOG – PS 0 mělo 55,3 % pacientů, PS 1 se vyskytoval u 36 % pacientů, PS 2 byl zaznamenán u 7,8 % pacientů a PS 3 mělo pouhých 0,9 % pacientů. Ženy byly celkově v lepším výkonnostním stavu, což souvisí s převažující diagnózou karcinomu prsu – pacientky s karcinodem mammy tvořily téměř 70 % všech pacientů ve studii (obr. 2). Pro

tuto diagnózu je typické, že i nemocné s pokročilým nádorem jsou v dobrém stavu. Pacientky s karcinomem prsu se také odlišovaly od ostatních pacientů v zastoupení jednotlivých stadií nemoci; stadium IV se vyskytovalo podstatně méně často u pacientek s karcinomem prsu ve srovnání s ostatními diagnózami, především s karcinomem ovarií nebo lymfomy (obr. 2). S kurativním záměrem bylo léčeno 80,2 % všech nemocných ($n = 267$), což odpovídá doporučením pro prevenci febrilní neutropenie. U mužů ale odpovídalo kurativnímu záměru jen 68,5 % nemocných ($n = 37$), což jistě souviselo s malým počtem léčených pacientů ($n = 54$) a profilem převažujících diagnóz u mužů, tedy NHL a karcinomem varlat (obr. 3).

Jen 5,4 % nemocných zahajovalo cytostatickou léčbu redukovanou dávkou chemoterapie proti dávce doporučené Českou onkologickou společností (Modrá kniha, portál DIOS) [6,7]. Hlavním důvodem redukce byl pokročilý věk (44,4 %), na druhém místě zkušenost FN v rámci některého z předchozích chemoterapeutických cyklů (22,2 %), dále toxický chemoterapeutický režim (16,7 %), onemocnění ledvin, jater anebo srdce (11,1 %) a ženské pohlaví (5,6 %). Více než 2krát častěji byly redukovány režimy paliativní (10,6 %) než léčba kurativní (4,1 %) (obr. 4).

Ošetřující lékaři vyhodnotili riziko FN dle EORTC doporučení u 282 pacientů (84,7 %). Z nich 84,0 % ($n = 237$) bylo dle úsudku lékaře léčeno chemoterapeutickými režimy s rizikem ≥ 20 %, zbývajících 16 % dostávalo režimy se středním rizikem FN (riziko FN 10–20 %) (obr. 5).

Důvodem pro užití G-CSF (v pořadí dle celkové četnosti výskytu bez ohledu na důležitost) v rámci primární profylaxe byly v převažující míře toxické chemoterapeutické režimy (95,5 %) následované předchozí epizodou febrilní neutropenie (v chemoterapeutickém cyklu předcházejícím podání profylaxe – 12,3 %), pokročilým onemocněním (35,4 %), věkem (35,7 %), ženským pohlavím (29,7 %), typem nádoru (15 %), špatným výživovým stavem (1,8 %), špatným celkovým stavem – PS (3,9 %), anémií (2,7 %) a onemocněním jater, ledvin nebo srdce (3,6 %).

Nejdůležitějším důvodem pro G-CSF profylaxi (první v pořadí důležitosti dle názoru investigátorů) byly toxický režim (86,5 %), předchozí epizoda FN (7,5 %), pokročilá nemoc (3,9 %), věk (1,2 %), ženské pohlaví (0,3 %), typ nádoru (0,3 %) a špatný nutriční stav (0,3 %).

V průběhu všech cyklů byla potvrzena febrilní neutropenie v 6,3 % případů ($n = 21$), v průběhu prvního cyklu dosáhla incidence FN 4,8 % ($n = 16$). Podobně byla pozorována nejvyšší četnost neutropenie stupně 3 a 4 v průběhu prvního cyklu (15,9 % v prvním cyklu vs 22,2 % ve všech cyklech).

Pegfilgrastim byl použit v primární profylaxi u 63,1 % pacientů ($n = 210$), u zbývajících 36,9 % pacientů ($n = 123$) nebyla primární profylaxe podána nebo byl podán filgrastim.

Hlavním důvodem, který vedl lékaře k aplikaci pegfilgrastimu v primární profylaxi, byla předpokládaná prolongovaná neutropenie ve 42,4 % ($n = 89$), standardní protokol v rámci chemoterapeutického režimu 23,8 % ($n = 50$), snadné podávání v 18,1 % ($n = 38$), očekávaná dobrá snášenlivost v 15,2 % ($n = 32$) nebo ekonomické důvody v 0,5 % ($n = 1$).

Diskuze

Primární profylaxi se rozumí použití G-CSF před zahájením prvního cyklu chemoterapie na základě předpokladu vysoké pravděpodobnosti vzniku FN s cílem vyhnout se jejímu vzniku a všem komplikacím s ní souvisejícím [8].

Doporučení pro profylaxi neutropenie od American Society of Clinical Oncology (ASCO) z roku 2006, upravená doporučení European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) z roku 2010, ve stejném roce upravená doporučení Infectious Diseases Society of America (IDSA), doporučení založená na konsenzu National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i evropská doporučení European Society of Medical Oncology (ESMO) navrhuji primární profylaxi FN u chemoterapeutických režimů s celkovým rizikem FN nad 20 % [3–5,8]. Předchozí doporučení uvádějící hranici 40 % [9] bylo upraveno na novou, 20% hranici vzhledem k výsledkům studií dokumentujících nákladovou efektivitu

primární profylaxe [10,11]. Důvodem vysokých nákladů na léčbu FN je především hospitalizace [12].

Zatímco řada klinických studií dokumentuje vliv G-CSF na trvání hospitalizace a spotřebu antibiotik [13–16], výsledky studií a metaanalýz sledujících dopad na krátkodobé a dlouhodobé přežití nejsou zcela jednoznačné [17]. Metaanalýza 148 studií s G-CSF v primární profylaxi (PP) potvrdila příznivý vliv PP na počet infekčních komplikací a teplotu, ale nezaznamenala dopad na krátkodobou úmrtnost ani úmrtnost na infekční komplikace [14], naopak v systematickém přehledu literatury a metaanalýze zahrnující 3 493 pacientů léčených v 17 randomizovaných kontrolovaných studiích došlo nejen k 46% snížení výskytu FN (RR 0,54, 95% CI 0,43–0,67), ale bylo dokumentováno také 45% snížení úmrtnosti na infekce (RR 0,55, 95% CI 0,33–0,90) a 40% snížení úmrtnosti z jiných příčin v průběhu chemoterapie (RR 0,60, 95% CI 0,43–0,87) [13]. Tato metaanalýza nebyla schopná zhodnotit vliv primární profylaxe na bezpříznakové (disease free survival – DFS) ani celkové přežití (overall survival – OS), dokumentovala však statisticky významně vyšší relativní dávkovou intenzitu (RDI) dosaženou u pacientů, u kterých byly podány G-CSF v primární profylaxi, ve srovnání s kontrolní skupinou (95,1 % vs 86,7 %, $p < 0,001$). Podobně prospektivní studie s 407 pacientkami s časným stadiem karcinomu prsu léčenými adjuvantními chemoterapeutickými režimy obsahujícími kombinaci taxanu a antracyklinů demonstrovala vyšší RDI u pacientek se sekundární profylaxí G-CSF ve srovnání s léčbou bez podpory růstovými faktory [18]. Nejvyšší RDI byla dosažena při profylaxi pegfilgrastimem.

Význam relativní dávkové intenzity podávané chemoterapie pro přežití pacientů byl opakovaně dokumentován ve studiích s dlouhodobým sledováním. Bonadonna ve studii s 386 pacientkami léčenými adjuvantně CMF pro karcinom prsu ukázal přímo úměrný vztah mezi dosaženou RDI a celkovým přežitím pacientek po 20 i 30 letech [19,20]. Podobně prokázala Chirivella v 10letém sledování dopad, že snížení RDI pod 85 % má dopad na zkrácení celkového přežití

793 pacientek s karcinomu prsu při použití modernější chemoterapie na bázi antracyklinů a taxanů (HR = 1,73, 95% CI 1,17–2,55, $p = 0,0055$) [21]. Obdobné výsledky byly dokumentovány i u pacientů s lymfomy [22–25].

Primární profylaxe by měla být indikována u nemocných léčených cytotoxickou chemoterapií s kurativním záměrem (maligní lymfomy, adjuvantní léčba karcinomu prsu, testikulární karcinomy atp.) s cílem snížit pravděpodobnost neutropenie závislou na dávce a typu léčby a snížit incidenci febrilní neutropenie [17,26–28]. Přínos této strategie dokumentuje kontrolovaná studie s 80 nemocnými s ne-hodgkinským lymfomem o vysokém stupni malignity, kteří byli randomizováni k léčbě režimem VAPEC-B samostatně nebo s podporou G-CSF [26]. Použití G-CSF bylo spojeno s nižším výskytem neutropenie stupně 4 (37 % vs 85 %), menším výskytem teploty (22 % vs 44 %) a méně častou redukcí dávky chemoterapie (10 % vs 33 %).

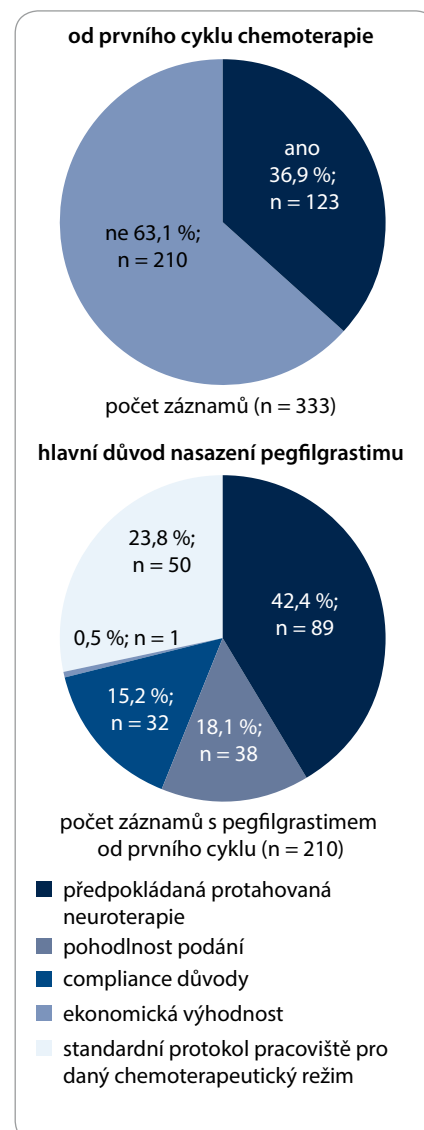
Také vysoce riziková pacienta léčení méně toxickým režimem mohou těžit z primární profylaxe G-CSF, např. nemocní starší 65 let [29–31], pacienti s asymptomatickou neutropenií nebo infiltrací kostní dřeně [31,32], velmi pokročilým onemocněním [33], špatným výkonnostním a nutričním stavem [31], poruchou funkce ledvin nebo jater [32], pacienti s rozsáhlým chirurgickým výkonem před chemoterapií u ovariálního karcinomu [34]. K usnadnění rozhodování ohledně primární profylaxe vznikly klinické modely [32]. Také kombinace chemoterapie a radioterapie je spojena s vyšším rizikem FN [35,36], pouze u pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií pro karcinom plic nebo nádory hlavy a krku se podle posledních doporučení snažíme vyhnout podání G-CSF (grade 2C-Oxford centre of evidence based medicine-levels of evidence) [6].

Publikované studie, analýzy a metaanalýzy srovnávající účinnost primární profylaxe pegfilgrastimem a filgrastimem nebo jinými denně podávanými G-CSF ukazují vyšší účinnost pegfilgrastimu. V metaanalýze pěti randomizovaných klinických studií s 617 pacienty

s karcinomem prsu nebo s lymfomem bylo riziko febrilní neutropenie o 36 % nižší u pacientů, kterým byl v primární profylaxi podán pegfilgrastim, oproti pacientům s filgrastimem. Metaanalýza neprokázala inferioritu filgrastimu v incidenci febrilní neutropenie po prvním cyklu chemoterapie, v incidenci G4 neutropenie ani obnovy počtu neutrofilů [7].

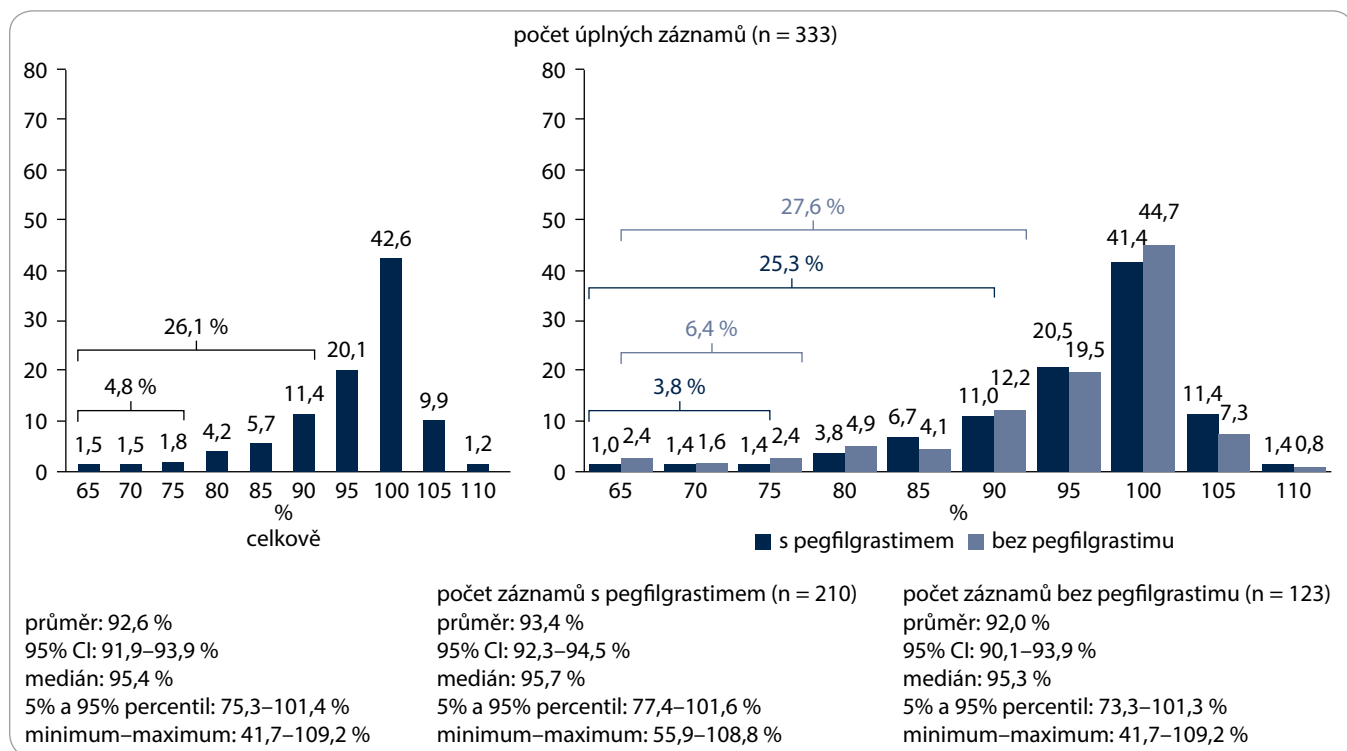
V naší studii se febrilní neutropenie vyskytovala 4krát častěji u pacientů bez podpory pegfilgrastimem (tato skupina zahrnovala pacienty s primární profylaxí filgrastimem nebo se sekundární profylaxí) než u těch, kterým byl pegfilgrastim podán (12,2 % vs 2,9 %), což koreluje s daty jiných publikovaných studií a metaanalýz. Uvedený výsledek ve studii OPERa však může být zkreslen skutečností, že pacienti bez primární profylaxe měli nižší riziko FN (jen 24,9 % mělo riziko převyšující 20 % na rozdíl od pacientů s PP, kteří měli takto vysoké riziko v 60–79 %). Incidence FN ve studii v průběhu všech cyklů činila 6,3 %, nejčastěji se vyskytovala v průběhu prvního cyklu (4,8 %), což je v souladu s pozorováním z mnoha studií. Skutečnost, že jak febrilní neutropenie, tak neutropenie stupně 3/4 se vyskytují nejčastěji v průběhu prvního cyklu, podtrhuje význam primární profylaxe, tj. podání G-CSF od prvního cyklu chemoterapie. Výsledky španělské observační studie se 735 pacientkami léčenými pro karcinom prsu chemoterapeutickým režimem obsahujícím paklitaxel nebo docetaxel naznačují, že primární profylaxe je účinnější než profylaxe sekundární. Incidence neutropenie stupně 3/4 činila 35,1 % v případě sekundární profylaxe pegfilgrastimem vs 8,1 % u sekundární profylaxe [37].

Sekundární profylaxe byla hodnocena jako podání G-CSF v následujícím cyklu chemoterapie po tom, který byl příčinou febrilní neutropenie nebo těžké neutropenie (neutropenie stupně 3/4), která mohla způsobit opoždění nebo redukcí dávky chemoterapie. Febrilní neutropenie znamená totiž automaticky vyšší riziko jejího opakování (k tomu dochází u 50–60 % pacientů) [38–40]. Sekundární profylaxe snižuje toto riziko zhruba na polovinu [41].



Obr. 6. Pegfilgrastim v primární profylaxi febrilní neutropenie.

Smyslem profylaxe je udržet plán chemoterapie, i když není zcela jasné, kde je hranice indikace k této profylaxi. Použití středně rizikového antracyklinového režimu (FEC100 nebo FEC100-D ± trastuzumab) v neredukované dávce i u pacientek se vstupní hodnotou absolutních neutrofilů pod $1,5 \cdot 10^9/l$ (neutropenie stupně 2) umožnilo zachovat dávkování léčby v plném rozsahu, avšak 24 % cyklů bylo odloženo kvůli neutropenii [42]. Nicméně podle EORTC i ASCO doporučení by měla být sekundární profylaxe G-CSF indikována u nemocných s kurativním záměrem léčby, u kterých neutropenie ohrožuje dodržení dávkové intenzity, neboť bylo opakovaně proká-



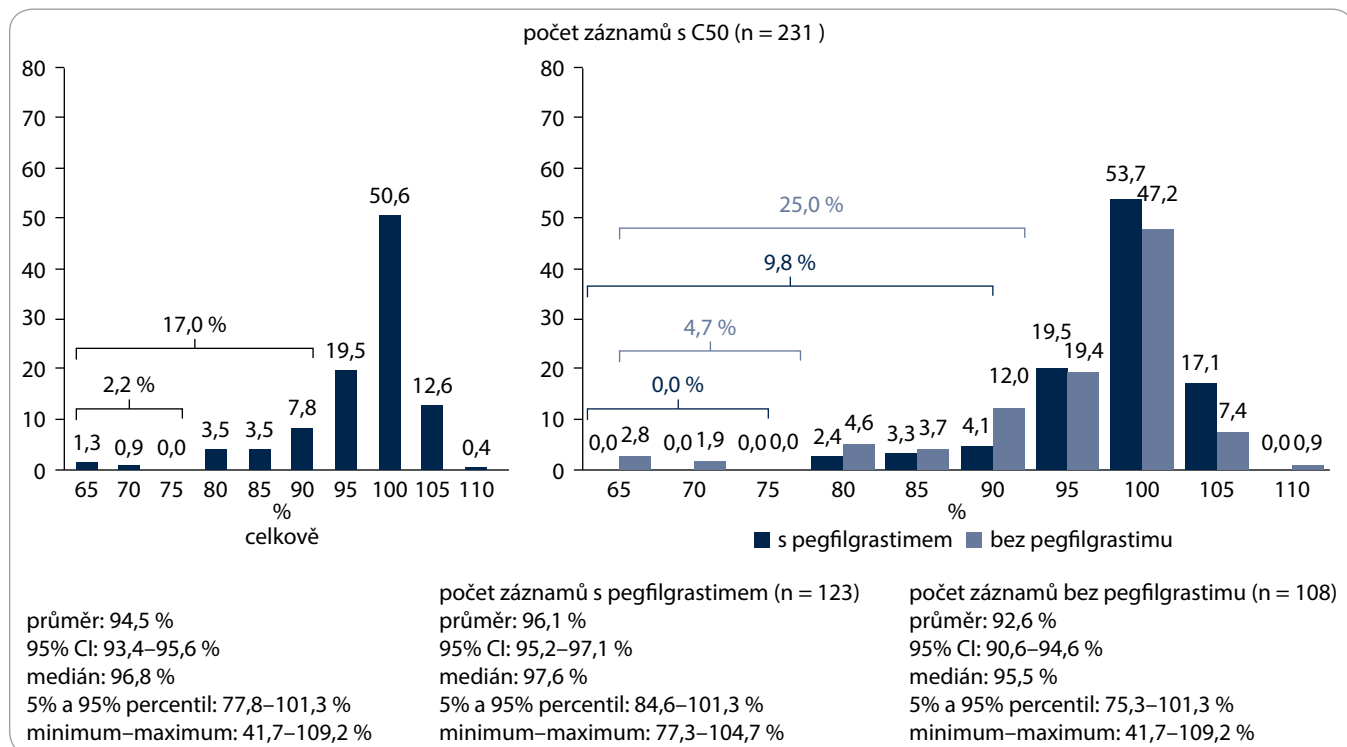
Obr. 7. Dodržování intenzit chemoterapeutických režimů.

záno, že snížení RDI má dopad na přežití pacientů.

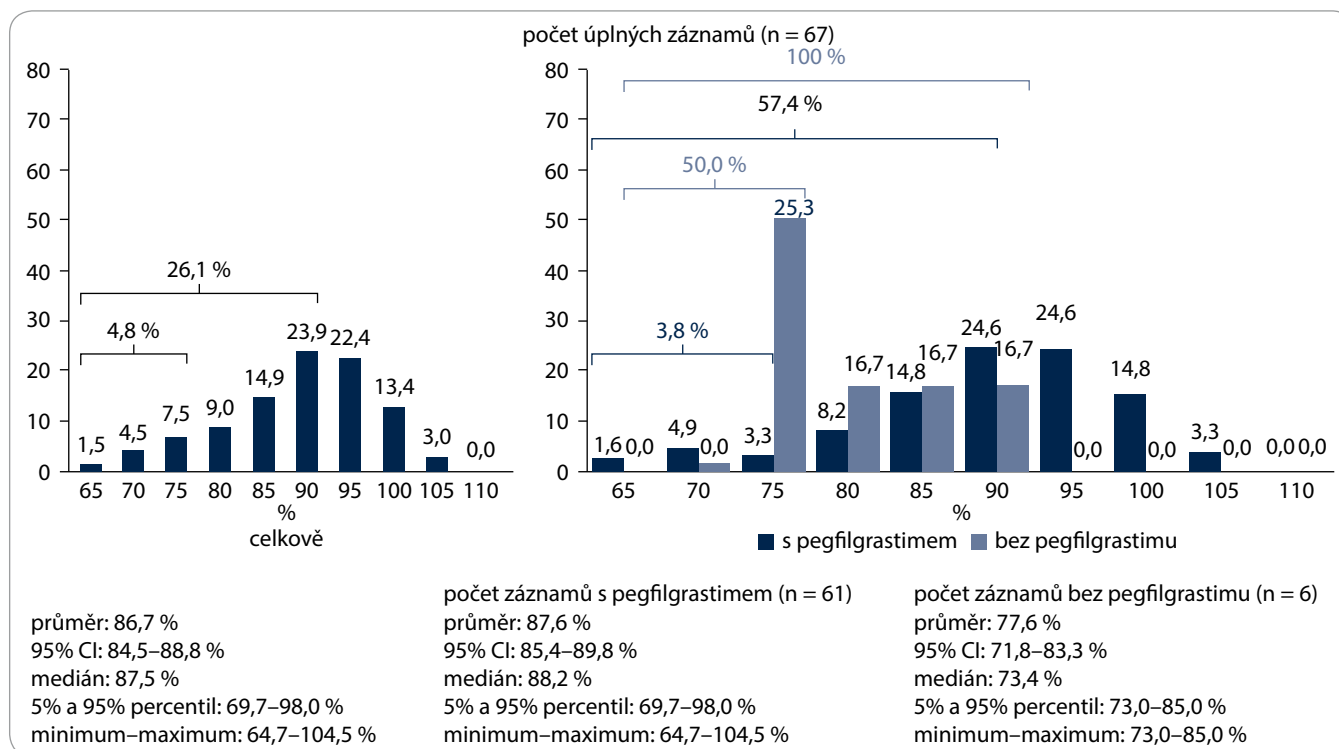
Nejčastějším důvodem profylaxe G-CSF v naší studii byl toxický chemo-

terapeutický režim (95,5 %), podstatně méně často vedly k rozhodnutí o profylaxi (v sestupném pořadí) věk, pokročilost onemocnění, ženské pohlaví, typ

nádoru, předchozí epizoda FN, špatný výkonnostní stav, onemocnění jater, ledvin a srdce, anémie a špatný nutriční stav. Uvedené výsledky dokumentují



Obr. 8. Diagnóza C50 – dodržování intenzit chemoterapeutických režimů.



Obr. 9. Diagnóza C81–C85 – dodržování intenzit chemoterapeutických režimů.

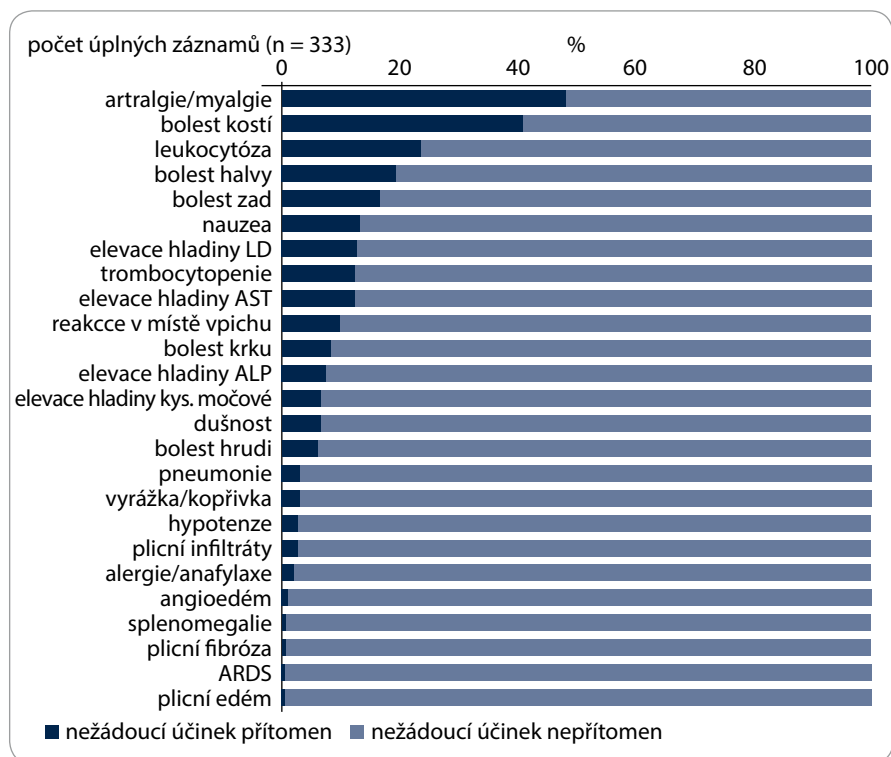
důraz kladený v praxi při posuzování rizika FN na chemoterapii, ale také podceňování rizikových faktorů ze strany pacienta, které mohou celkové riziko vzniku febrilní neutropenie zvyšovat. Podle současných mezinárodních doporučení by měly být tyto rizikové faktory, a tedy i celkové riziko posuzovány před každým cyklem chemoterapie. Od prvního cyklu chemoterapie dostávalo profylaxi 63,1 % pacientů (obr. 6). Hlavním důvodem byla předpokládaná protrahovaná neutropenie (42,4 %), dále také podání G-CSF jako standardní součásti aplikovaného režimu, lepší snášenlivost nebo pohodlnost podání. Chemoterapii s dávkovou intenzitou pod 95 % dostalo 26,1 % nemocných, RDI pod 80 % byla zaznamenána u 4,8 % pacientů. Pacienti s preventivním podáváním pegfilgrastimu dostali chemoterapii v dávkové intenzitě nad 80 % v 96,2 %, nemocní bez profylaxe pegfilgrastimem v 93,6 %. Skupina pacientů bez profylaxe pegfilgrastimem zahrnovala i pacienty, kteří dostali v primární profylaxi denně aplikovaný filgrastim (obr. 7). Pacienti s hmotností nad 75 kg nebo povrchem těla nad 1,86 m² měli nižší dávkovou intenzitu léčby, což pravděpodobně sou-

visí s podvědomým zaokrouhlováním dávky chemoterapie směrem dolů na obvyklé dávky kvůli obavám z toxicity léčby. U pacientek s karcinomem prsu léčených převážně kurativně ovlivnil pegfilgrastim zcela zásadně dávkovou intenzitu. Pacientky léčené bez profylaxe měly dávkovou intenzitu pod 95 % v 25 % případů, pod 80 % v 4,7 %. S pegfilgrastimem jen v 9,8 % pod 95 % a žádná nemocná nebyla léčena s dávkovou intenzitou pod 80 % (obr. 8). Většina režimů byla podávána v adjuvanci. Ve více než polovině případů se jednalo o režimy na bázi antracyklinů a taxanů. Ještě výraznější byl vliv pegfilgrastimu v profylaxi u pacientů s NHL, kde bez profylaxe všichni nemocní měli intenzitu dávky redukovanou pod 95 %, s profylaxí to bylo jen 57,4 % (obr. 9).

Dvaadvacet procent nemocných mělo i při profylaxi prostou, nekomplikovanou neutropenii III. a IV. stupně, z toho 15,9 % už v prvním cyklu. To jsou pravděpodobně ti nemocní, které pegfilgrastim uchrání od vzniku febrilní neutropenie. Neutropenie se nejčastěji objevovala u pacientů s hematologickými malignitami, což jistě částečně souvisí s premorbidním poškozením kostní

dřeně či infiltrací kostní dřeně. Nejčastěji se FN objevovala u pacientů s germinálními nádory, které ale byly ve studii zastoupeny v příliš nízkém počtu (n = 3), na druhém místě u lymfomů. U pacientů s NHL se vyskytovala také nejčastěji těžká neutropenie (G3, G4 – 43,3 %) – hlavně u režimu R-CHOP 21 a eskalovaného BEACOPP. Nejčastějšími nežádoucími účinky pegfilgrastimu byly bolesti svalů, kloubů, kostí, leukocytóza, bolesti hlavy a zad (obr. 10). Leukocytóza byla většinou jen mírná nebo středně závažná. Nejčastěji byla zaznamenána u lymfomů. Její výskyt by mohl souviset s fixní dávkou pegfilgrastimu bez ohledu na BSA nemocných a také s citlivostí kostní dřeně k růstovým stimulům pegfilgrastimu u pacientů s lymfomy.

FN ohrožuje pacienta na životě, prodražuje léčbu a snižuje kvalitu života nemocného. Pegfilgrastim je indikován k snížení incidence febrilní neutropenie a hloubky a délky trvání těžké neutropenie u nemocných léčených cytotoxickou chemoterapií. Umožňuje dodržet plánované podání chemoterapie, jejíž poddávkování snižuje účinnost léčby a s ní související dlouhodobé přežívání pacientů.



Obr. 10. Toxicita léčby pegfilgrastinem.

Riziko febrilní neutropenie je odhadnutelné. Typ chemoterapie se při úvaze o indikaci profylaxe obvykle zvažuje, další faktory související s pacientem samotným či stavem jeho nemoci už méně často. V souladu s ASCO (American Society of Clinical Oncology), ESMO (European Society Medical Oncology), IDSA (Infectious Diseases Society of America) i EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) doporučeními není G-CSF indikován k rutinní primární profylaxi u pacientů s pravděpodobností vzniku febrilní neutropenie nižší než 20 % (grade 1B). Pokud očekáváme febrilní neutropenii s pravděpodobností nad 20 %, potom je primární profylaxe z důvodů zkrácení hospitalizace a snížení spotřeby antibiotik indikována (grade 2B) [3,5,8]. V případě středně rizikových chemoterapeutických režimů (očekávané riziko FN se pohybuje mezi 10–20 %) je na uvážení ošetřujícího lékaře, zda je pacient nebo jeho choroba riziková a bude vyžadovat primární profylaxi G-CSF [5]. Obvykle zvažujeme tyto rizikové faktory – věk nad 65 let, špatný celkový stav, předchozí zku-

šenost s febrilní neutropenií, rozsáhlé ozařované pole, infiltrace kostní dřeně, špatný výživový stav, otevřená rána, nezvládnutá infekce, pokročilý nádor nebo jiné komorbiditity (diabetes, plicní nebo srdeční onemocnění atp.) [3–5,8]. Posouzení celkového rizika FN je doporučeno opakovat před každým cyklem chemoterapie [8].

Profylaxe chemoterapií indukované neutropenie a febrilní neutropenie je indikována tam, kde by nedodržení dávkové intenzity pro snížení či oddálení dávek chemoterapie ohrozilo její léčebný efekt. Takovýto postup lehce zvyšuje riziko myeloproliferativních nemocí. Jelikož se FN vyskytuje nejčastěji v prvním cyklu chemoterapie, snižuje její incidenci nejúčinněji právě primární profylaxe.

Závěr

Z výstupů studie OPERA vyplývá, že riziko febrilní neutropenie nebylo zhodnoceno v 15,3 % případů. Při posuzování rizika zvažovali ošetřující lékaři především rizikovost chemoterapeutického režimu. Incidence FN pacientů léčených chemoterapií s vyšším rizikem byla ve studii velmi nízká. Nižší byla u pacientů

s primární profylaxí pegfilgrastinem ve srovnání s jinými postupy (primární profylaxí filgrastinem nebo sekundární profylaxí). Vyšší účinnost může souviset s dávkováním jednou za cyklus, které zajišťuje dostatečnou hladinu pegfilgrastinu v průběhu potřebné doby díky samoregulační clearance.

Profylaktické podání pegfilgrastinu u nemocných zásadně ovlivňuje dodržení dávkové intenzity a tedy i účinnost léčby, což má zásadní význam především u pacientů léčených s kurativním záměrem. Na řadě pracovišť je profylaxe pegfilgrastinem již součástí chemoterapeutických režimů s rizikem FN nad 20 %.

Studie OPERA byla financována společností Amgen s. r. o.

Poděkování

Brychta M.¹, Cinek P.², Dvořáková D.³, Gruna J.⁴, Hluší A.⁵, Hnátková M.⁶, Holíková M.⁷, Chodacká M.⁸, Jarkovský J.⁹, Kandrnal V.⁹, Klepetko P.¹⁰, Koževnikovová R.¹¹, Móciková H.¹², Šafanda M.¹³, Šedivá M.¹⁴, Šulc D.¹⁵, Tajblová J.¹⁶, Vokurka S.¹⁷, Vraštilová P.¹⁸, Švomová M.⁹
¹Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha, ²Onkologické oddělení, ÚVN Praha, ³Komplexní onkologické centrum, Multiscan s.r.o., Pardubice, ⁴Komplexní onkologické centrum, Nový Jičín, ⁵Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, ⁶1. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze, ⁷Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec, ⁸Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Chomutov, o.z., ⁹Institut biostatistiky a analýz MU, Brno, ¹⁰Oddělení klinické onkologie, Oblastní nemocnice Kolín a.s., ¹¹Medicon a.s., Praha, ¹²Oddělení klinické hematologie 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, ¹³Oddělení klinické onkologie, Nemocnice Na Homolce, Praha ¹⁴Urologické oddělení FN Brno, ¹⁵Komplexní onkologické centrum, Ústí n. Labem, ¹⁶Komplexní onkologické centrum, FN Plzeň, ¹⁷Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň, ¹⁸Komplexní onkologické centrum FN v Motole.

Literatura

1. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; 103(9): 1916–1924.

2. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010; 116(23): 5555–5565.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52(4): e56–e93.
4. Nccn.org [homepage on the Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available from: <http://www.nccn.org>.
5. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3187–3205.
6. Uptodate.com [homepage on the Internet]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
7. Pinto L, Liu Z, Doan Q et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(9): 2283–2295.
8. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): 8–32.
9. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3558–3585.
10. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Smit HJ et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 2991–2997.
11. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23(6): 1178–1184.
12. Lathia N, Mittmann N, DeAngelis C et al. Evaluation of direct medical costs of hospitalization for febrile neutropenia. *Cancer* 2010; 116(3): 742–748.
13. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3158–3167.
14. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007; 147(6): 400–411.
15. Cooper KL, Madan J, Whyte S et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11: 404.
16. Bohlius J, Herbst C, Reiser M et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD003189.
17. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB et al. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013; 368(12): 1131–1139.
18. Leonard RC, Mansi J, Benstead K et al. Secondary prophylaxis with G-CSF has a major effect on delivered dose intensity: the results of the UK NCRI/Anglo Celtic SPROG trial for adjuvant chemotherapy of breast cancer. *EJC Supplements* 2009; 7(2): 271.
19. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332(14): 901–906.
20. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005; 330(7485): 217.
21. Chirivella I, Bermejo B, Insa A et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patient. *Breast Cancer Res Threat* 2009; 114(3): 479–484.
22. Pettengell R, Schwenkglenks M, Bosly. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol* 2008; 87(5): 429–430.
23. Epelbaum R, Faraggi D, Ben-Arie Y et al. Survival of diffuse large cell lymphoma. A multivariate analysis including dose intensity variables. *Cancer* 1990; 66(6): 1124–1129.
24. Terada Y, Nakamae H, Moriguchi R et al. The impact of relative dose intensity of rituximab-CHOP on survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: abstr. 4931.
25. Hirakawa T, Yamaguchi H, Gomi S et al. Importance of relative dose intensity for survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients treated with CHOP-Like regimen. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: abstr. 3605.
26. Pettengell R, Gurney H, Radford JA et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992; 80(6): 1430–1436.
27. Rivera E, Erder MH, Moore TD et al. Targeted filgrastim support in patients with early-stage breast carcinoma: toward the implementation of a risk model. *Cancer* 2003; 98(2): 222–228.
28. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 716–724.
29. Aapro M, Schwenkglenks M, Lyman GH et al. Pegfilgrastim primary prophylaxis vs. current practice neutropenia management in elderly breast cancer patients receiving chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 74(3): 203–210.
30. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardzizoni A et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001; 12(10): 1359–1368.
31. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M et al. Identifying patients at high risk for neutropenic complications during chemotherapy for metastatic breast cancer with doxorubicin or pegylated liposomal doxorubicin: the development of a prediction model. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(4): 369–374.
32. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011; 117(9): 1917–1927.
33. Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Ann Oncol* 2009; 20(3): 513–519.
34. Sharma S, Rezaei K, Driscoll D et al. Characterization of neutropenic fever in patients receiving first-line adjuvant chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 181–185.
35. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326(24): 1593–1598.
36. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1618–1624.
37. Marina J, Carabantes FJ, Escrivá de Romani S et al. Current practice of prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors for preventing chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients in Spain. *Eur J Cancer Supplements* 2009; 7(2): 181.
38. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7974–7984.
39. Haim N, Shulman K, Goldberg H et al. The safety of full-dose chemotherapy with secondary prophylactic granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) following a prior cycle with febrile neutropenia. *Med Oncol* 2005; 22(3): 229–232.
40. Chouaid C, Bassinet L, Fuhrman C et al. Routine use of granulocyte colony-stimulating factor is not cost-effective and does not increase patient comfort in the treatment of small-cell lung cancer: an analysis using a Markov model. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2700–2707.
41. Crawford J, Ozer H, Stoller R et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991; 325(3): 164–170.
42. Debléd M, Houédé N, Madranges N et al. Does chemotherapy-induced neutropenia result in a postponement of adjuvant or neoadjuvant regimens in breast cancer patients? Results of a retrospective analysis. *Br J Cancer* 2007; 97(12): 1642–1647.

Syndróm hornej dutej žily v onkológii

Syndrome of Vena Cava Obstruction in Oncology

Kohútek F.¹, Litvin I.², Tamášová M.³, Bystrický B.¹

¹ Onkologické oddelenie, FN Trenčín

² Rádiologické oddelenie, FN Trenčín

³ Klinika pneumológie a ftezeológie LF UK a UN Bratislava

Súhrn

Východiska: Syndróm hornej dutej žily (superior vena cava obstruction – SVCO) je spôsobený obštrukciou prietoku v hornej dutej žile. V súčasnosti najčastejšou príčinou je karcinóm pľúc alebo iná malignita rastúca expanzívne v hornom mediastíne. SVCO je jeden z urgentných stavov u onkologických pacientov a vyžaduje neodkladnú diagnostiku a liečbu. **Prípad 1:** Sedemdesiat deväť ročného pacienta s nemalobunkovým karcinómom pľúc vpravo, IIIB štádium, po dvoch cykloch chemoterapie sme prijali k hospitalizácii pre klinické známky SVCO. U pacienta sme indikovali urgentnú rádioterapiu na oblasť tumoru. Pre progredujúci klinický stav počas rádioterapie sme pristúpili k implantácii samoexpanzibilného stentu do hornej dutej žily s rýchlym ústupom klinických ťažkostí. **Prípad 2:** V druhom prípade ide o 56-ročnú pacientku s novodiagnostikovaným difúznym veľkobunkovým B lymfómom vo IV. štádiu s postihnutím mediastína. Pacientka bola s klinickými znakmi SVCO privedená na našu chemoterapeutickú ambulanciu ešte pred zahájením onkologickej liečby. Pacientka udávala rozvoj opuchu viečok, tváre a úporného kašľa v priebehu dvoch dní. CT vyšetrenie ukázalo tumor mediastína s kompresiou vena cava superior. U pacientky bola indikovaná urgentná chemoterapia v schéme R-CHOP, ktorá viedla k rýchlemu vymiznutiu príznakov SVCO. **Záver:** Syndróm hornej dutej žily je urgentný stav u onkologických pacientov spôsobený externým útlakom hornej dutej žily najčastejšie pľúcny karcinómom, lymfómom alebo, zriedkavejšie, trombózou centrálného venózneho katétra. Stav vyžaduje promptnú liečbu a multidisciplinárnu spoluprácu medzi radiačnými a klinickými onkológmi a intervenčnými rádiológmi.

Kľúčové slová

syndróm hornej dutej žily – karcinóm pľúc nemalobunkový – lymfom B-bunkový – rádioterapia – chemoterapia nádorov – stenty

Summary

Background: Superior vena cava syndrome (SVCO) is caused by compression of superior vena cava and restriction of blood flow to the heart. The most common underlying condition in cancer patients is lung cancer or other malignancy expanding in the upper mediastinum. SVCO belongs to oncological emergencies and requires a prompt diagnostic work-up and treatment. **Case 1:** A 79-year-old man with a history of right-sided stage IIIB non-small cell lung cancer, after two cycles of chemotherapy, was admitted to hospital with clinical signs of SVCO. The initial radiotherapy brought no relief of symptoms and due to deterioration of patient's status during the treatment we proceeded to self-expanding caval stent insertion. This was followed by immediate resolution of SVCO symptoms. **Case 2:** In the second case we describe a 56-year-old female with a newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma who presented with SVCO symptoms when referred to our outpatient chemotherapy department. She had no history of previous treatment and she complained of a rapid face and eye-lid edema and intractable cough in the last two days. CT scan revealed mediastinal mass compressing the superior vena cava. Urgent anti-lymphoma chemotherapy (RCHOP schedule) was commenced and yielded quick resolution of her symptoms. **Conclusion:** Superior vena cava syndrome is a medical emergency in oncological patients usually caused by external compression of cava by lung cancer, lymphoma, other tumors, less frequently, from a thrombosis of indwelling central venous catheter. Multidisciplinary cooperation among radiation and medical oncologists and interventional radiologists is needed in order to provide an early treatment without an undue delay.

Key words

superior vena cava syndrome – non-small-cell lung carcinoma – diffuse large-B-cell lymphoma – radiotherapy – chemotherapy – stents

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. Filip Kohútek
Onkologické oddelenie
FN Trenčín
Legionárska 28
911 01 Trenčín
e-mail: filip.kohutek@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 9. 7. 2013

Přijato/Accepted: 10. 8. 2013

Úvod

Syndróm hornej dutej žily (superior vena cava obstruction – SVCO) je závažný stav sprevádzajúci benígne i malígne ochorenia. Vzniká ako následok zvýšeného venózneho tlaku vo v. cava superior jej obštrukciou, infiltráciou alebo útlakom zvonku pri expanzívnych procesoch v mediastíne. Prvý opísal tento syndróm škótsky lekár Wiliam Hunter v roku 1757 u pacienta s aneuryzmou ascendentnej aorty na podklade syfilisu [1]. Najčastejšou príčinou je malignita, a to karcinóm pľúc – 65 % zo všetkých prípadov; najmä malobunkový typ pre jeho predilekčne centrálny rast. Lymfómy sa podieľajú na výskyte SVCO v 8 % prípadov a iné malignity sa podieľajú v 10 % prípadov. Z benígnych afekcií môžu spôsobiť obštrukciu v. cavy vyššie spomínaná aneuryzma aorty, fibrózna mediastinitída, granulomatózy a zriedkavo aj trombózy centrálnych venózných katétrov alebo elektród kardiostimulátora [2].

Patofyziológia

U onkologických pacientov SVCO vzniká kompresiou hornej dutej žily tumorom vyrastajúcim z pravého hlavného alebo horného bronchu, alebo útlakom zväčšených lymfatických uzlín v pravom paratracheálnom alebo prekarinálnom priestore. U lymfómov podobne vedie

k SVCO rast patologickej lymfadenopatie v mediastíne s útlakom cievnych štruktúr mediastína.

Diagnostika

Diagnostický proces zahajujeme anamnézou a fyzikálnym vyšetrením. Pacienti s SVCO sa spočiatku sťažujú na zachrípnutie, kašeľ a postupne sa pridáva zvýšenie žilovej náplne s dilatovanými cievami na hlave, krku a hrudníku. Môžeme pozorovať opuch a zmenu sfarbenia tvárovej oblasti a krku (tzv. Stokesov golier) a horných končatín. Neskôr sa pridáva dysfágia, dyspnoe, ale aj klasický Hornerov trias (mióza, ptóza, enoftalmus) [3].

Tzv. Pembertonov manéver je provokačný manéver, pri ktorom pacient súčasne zdvihne obe horné končatiny nad hlavu. Následkom je zvýšenie jugulárneho venózneho tlaku sprevádzané rozšírením povrchových vén hlavy a krku, začervenaním v oblasti hlavy a krku a inšpiračným stridorom [4,5].

Najvážnejšími (život ohrozujúcimi) prejavmi sú laryngeálny edém a edém mozgu s prejavmi obnubilácie, letargie, podráždenosti, bolesťmi hlavy alebo kvantitatívnou poruchou vedomia. U každého pacienta je vhodné odobrať krvný obraz s diferenciálnym počtom leukocytov (detekcia prípadných blastov, zmeny hemogramu pri infiltrácii kostnej

drene), biochémiu (detekcia možnej hyponatrémie pri paraneoplastických prejavoch malobunkového karcinómu pľúc), krvné plyny. Zo zobrazovacích metód je najvýznamnejšie kontrastné CT event. MRI vyšetrenie hrudníku. Na CT môžeme sledovať uzáver ciev (obštrukciu, infiltráciu) alebo zmenšenie lumenu ciev útlakom zvonka. Ďalej môžeme pozorovať slabé plnenie kontrastom pod prekážkou a plnenie kolaterálnych vén. V prípade, že lézia spôsobujúca SVCO nebola histologizovaná, CT vyšetrenie nám pomôže rozhodnúť sa o najvhodnejšej ceste odberu materiálu na histologické vyšetrenie. Absolútne esenciálne je histologické vyšetrenie, od ktorého závisí ďalšia liečba [3]. Histologické vyšetrenie je dôležité aj v prípade suspektného karcinómu pľúc, umožní nám odlíšiť dva základné histologické podtypy – malobunkový karcinóm pľúc (small-cell lung cancer – SCLC, približne 15 % prípadov karcinómu pľúc) a nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung cancer – NSCLC, približne 85 % prípadov karcinómu pľúc) s odlišnou liečebnou stratégiou.

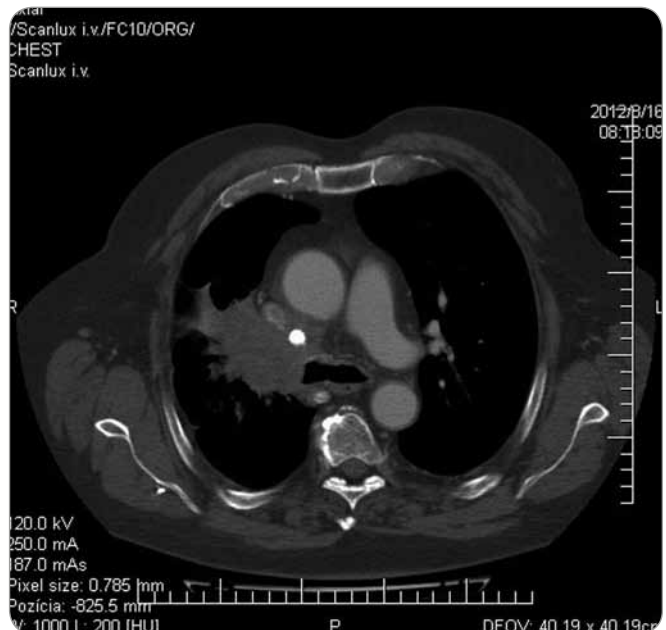
Kazuistika

Prípad 1

Sedemdesiatdeväť ročného pacienta s nemalobunkovým karcinómom pľúc



Obr. 1A. Foto pacienta z prípadu 1 pred zavedením stentu.



Obr. 1B. CT snímka pacienta z prípadu 1 s kompresiou hornej dutej žily.

I. dx T4N2M0, iníciaľne IIIB štádium, po dvoch cykloch paliatívnej chemoterapie (karboplatina, gemcitabín) sme prijali k hospitalizácii pre syndróm hornej dutej žily (obr. 1A, 1B). U pacienta bola indikovaná paliatívna rádioterapia na oblasť tumoru. Pacienta sme polohovali do ortopnoickej polohy, podávali kyslík, kortikoidy a malé dávky diuretika. Počas prvých dní rádioterapie sa však stav pacienta pomerne rýchlo zhoršoval – zvýraznil sa opuch tváre, krku, hrudníku a horných končatín, zhoršila sa dušnosť, sprevádzaná kvantitatívnou poruchou vedomia (somnolenciou). Biochemicky sme zaznamenali zhoršenie saturácie krvi až do pásma ťažkej hypoxémie. Pod USG kontrolou bola realizovaná punkcia v. jugularis interna vpravo a zavedený samoexpandibilný stent do v. cava superior. Ako prevencia trombotických komplikácií bol do liečby pridaný nízkomolekulárny heparín (low-molecular-weight heparin – LMWH) v preventívnej dávke. Stav pacienta sa už v prvých hodinách po zákroku výrazne zlepšil – sledovali sme výraznú regresiu opuchu tváre, krku a horných končatín a zlepšenie saturácie krvi do pásma normoxémie. Pokračovali sme v začatej rádioterapii do celkovej dávky 30 Gy. Pacient liečbu toleroval dobre aj po postupnom znižovaní dávok kortikoidov a vynechaní diuretika. S odstupom dvoch týždňov sme realizovali kontrolné CT vyšetrenie (obr. 2) – stent ostal *in situ*, bez známok prerastania a s pretrvávajúcim priaznivým klinickým a lokálnym nálezom.

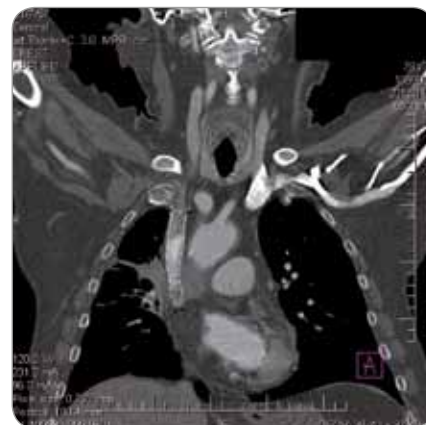
Prípád 2

V ďalšom prípade išlo o 56-ročnú pacientku s difúznym veľkobunkovým B lymfómom (diffuse large-cell B-cell lymphoma – DLBCL) v IV. štádiu s infiltráciou mediastína, ktorá bola privezená na našu chemoterapeutickú ambulanciu s klinickými príznakmi SVCO (obr. 3A). Pacientka preferovala ambulantnú liečbu, podali sme jej šesť cyklov kuratívnej chemoterapie v režime R-CHOP (každých 21 dní). Už po prvom cykle nastal výrazný ústup opuchu povodia hornej dutej žily, ústup kašľa (obr. 3B). Počas liečby bola pacientka pre infiltráciu v. cava superior a pravých oddielov srdca zaistená plnou dávkou LMWH.

Manažment SVCO

Režimové opatrenia a nešpecifická medikamentózna liečba

Pacienta s prejavmi SVCO polohujeme do polohy s vyvýšenou hornou polovicou tela. Vzhľadom na zníženú absorpciu a zhoršenú následnú distribúciu liečiv z povodia hornej dutej žily sa neodporúča podávať lieky intramuskulárne alebo intravenózne do horných končatín. Pri dušnosti je vhodná oxygenoterapia a tlmenie dychového centra malými dávkami morfénu. Diuretiká (najčastejšie malé dávky furosemidu) nám v manažmente SVCO môžu napomôcť zmenšením cirkulujúceho objemu tekutín a snáď aj objemu tumoru, ktorý obštrukciu spôsobil. Pri SVCO sa štandardne podávajú kortikoidy, najmä ak sú súčasťou SVCO príznaky zvýšeného intrakraniálneho tlaku.



Obr. 2. CT kontrola u pacienta z prípadu 1 – 1 mesiac po zavedení stentu.

Bežne sa podáva LMWH v profylaktickej dávke z dvoch dôvodov – hyperkoagulačný stav pri malígnom ochorení a mechanický útlak žily tumorom sú ako významné protrombogénne faktory. Avšak o podávaní LMWH v profylaktickej dávke sa v súčasnosti vedie diskusia (nie sú dostupné štúdie potvrdzujúce benefit podávania profylaktickej antikoagulácie).

V plnej dávke je antikoagulačná liečba indikovaná v prípade jednoznačne verifikovanej trombózy hornej dutej žily [6].

Chemoterapia a rádioterapia

Chemoterapia a rádioterapia predstavujú kauzálnu terapiu SVCO spôsobeného karcinómom pľúc. Ich účinnosť sa však líši u jednotlivých histopatologických skupín karcinómu pľúc. Podľa štúdie Rowella et al samostatné podáva-



Obr. 3A. Foto pacientky z prípadu 2 pred podaním chemoterapie.



Obr. 3B. Foto pacientky z prípadu 2 po podaní chemoterapie.



Obr. 4. In-stent oklúzia u pacienta z prípadu 1.

nie chemoterapie viedlo u pacientov so SCLC k odpovedi na liečbu (response rate – RR) v 76,9 % prípadov a samostatná aplikácia rádioterapie viedla k odpovedi na liečbu v 77,6 % prípadov. Odpoveď u pacientov, ktorým bola podávaná chemo-rádioterapia predstavoval 83,3 %. U NSCLC predstavoval RR u samostatnej chemoterapie 59 % a u samostatnej rádioterapie 63 %. Oproti malobunkovému karcinómu sa u NSCLC chemorádioterapiou dosiahla odpoveď na liečbu len u 31,3 % prípadov [7].

U SVCO spôsobeného difúznym veľkobunkovým B-nonhodgkinským lymfómom má kuratívny potenciál chemoterapia. Response rate u chemoterapie v režime CHOP, resp. R-CHOP predstavovali v štúdií Feugier et al 63–75 % [8].

Možnosti intervenčnej rádiológie

Éra endovaskulárnej terapie SVCO začala po roku 1986, kedy bola 1-krát opísaná úspešná angioplastika SVCO zapríčinená

kardiostimulátorom [9]. Pomocou intervenčnej rádiológie možno účinne mechanicky odstrániť obštrukciu v oblasti povodia SVC. Je nutné zavádzať širšie steny o priemere 14 mm, aby sa zabránilo migrácii stentu. Ideálnym riešením je použitie stentgraftu, ktorý vďaka vnútornej goratexovej vrstve zabráňuje restenóze alebo reoklúzii prerastajúcim malígnym nádorom. Riziko restenózy sa udáva pri karcinóme pľúc okolo 11 % [7] (obr. 4). Restenózu v stente možno okrem CT-angiografického vyšetrenia detekovať aj USG dopplerovskom vyšetrení – prejaví sa ako oploštenie pulzatility prenesených pulzácií zo srdca pri meraní v jugulárnej žile, prípadne subklaviálnej alebo axilárnej žile. Sledovanie prípadnej migrácie stentu je možné prostredníctvom natívnej snímky hrudníka porovnaním k úrovni kostenných štruktúr (spravidla stavcov), ktoré nám slúžia ako landmark. Komplikácie po stentovaní SVC sú relatívne zriedkavé (bolesť,

fraktúra, migrácia stentu, apod.) a žiadne úmrtia súvisiace týmto výkonom neboli v súčasnej literatúre spomínané [7].

Súhrn

Syndróm hornej dutej žily je závažný stav sprevádzajúci benígne i malígne ochorenia. Najčastejšou príčinou SVCO je karcinóm pľúc (najmä malobunkový karcinóm pľúc). K zisteniu povahy ochorenia (a k začatiu kauzálnej liečby) je nutné histologické vyšetrenie. Nešpecifická liečba spočíva v režimových opatreniach (polohovanie), oxygenoterapii a tlmení neprijemných symptómov, podávaní antiedematózných liekov (kortikoidy, diuretiká). Špecifická liečba sa u karcinómu pľúc líši v závislosti od histologického podtypu. Podáva sa chemoterapia, rádioterapia alebo ich kombinácia, pričom lepšie výsledky v zmysle odpovede na liečbu sa dosahujú u SCLC. U pacientov s lymfómami sa uprednostňuje podávanie chemoterapie. Zavedenie stentu do hornej dutej žily má svoje pevné miesto u pacientov nereagujúcich na chemoterapiu či rádioterapiu. Zavedenie stentu môže byť aj prvým krokom v manažmente SVCO hlavne u pacientov s karcinómom pľúc a inými malignitami s nízkou mierou odpovede na chemoterapiu a/alebo rádioterapiu.

Literatúra

1. Hunter W. The history of an aneurysm of the aorta with some remarks on aneurysms in general. *Med Observ Inq (Lond)* 1757; 1: 323–357.
2. Musumeci ML, De Pasquale R, Tedeschi A et al. Non malignant superior vena cava syndrome. *Int J Dermatol* 2000; 39(12): 934–936.
3. Krinsky WS, Behrens RJ, Kerkvliet GJ. Oncologic emergencies for the internist. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(3): 209–210.
4. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1862–1869.
5. Pemberton HS. Sign of submerged goitre (letter). *Lancet* 1946; 251: 509.
6. Svoboda M, Bednaříková M, Palácová M. Akutní stavy v onkologii. In: Jurga LM et al (eds). *Klinická a radiačná onkológia*. 1. vyd. Martin: Osveta; 2010: 1350–1351.
7. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14(5): 338–351.
8. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the Treatment of elderly patients with diffuse large B-Cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4117–4126.
9. Sherry CS, Diamond NG, Meyers TP et al. Successful treatment of superior vena cava syndrome by venous angioplasty. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147(4): 834–835.

Studie CLARINET – průkaz antiproliferativního účinku lanreotidu

Bencsiková B.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory (GEP-NEN) jsou poměrně vzácné nádory s rostoucí incidencí. Představují heterogenní skupinu nádorů lokalizovaných v žaludku, pankreatu, tenkém a tlustém střevě. **Funkční GEP-NEN** produkují různé peptidy a biogenní aminy odpovědné za vznik typických klinických symptomů zahrnujících nejčastěji průjem a flushing, označovaných jako karcinoidový syndrom. **Nefunkční GEP-NEN** nevytváří tyto hormonálně aktivní produkty, zůstávají proto dlouhou dobu klinicky němé, diagnóza je často stanovena pozdě, až po manifestaci symptomů jako váhový úbytek nebo bolesti břicha zapříčiněné nádorovou masou [1–3].

Somatostatinová analoga (SSA), oktreotid a lanreotid, umožňují dobrou kontrolu symptomů u pacientů s neuroendokrinními nádory (NEN). Klinické studie potvrzují rovněž vliv SSA na stabilizaci nádorového růstu.

Klinická studie PROMID prokázala v minulosti jako jediná vliv oktreotidu LAR na signifikantní prodloužení času do progresu ve srovnání s placebem u smíšené populace pacientů s funkčními i nefunkčními gastroentero-neuroendokrinními nádory [4]. Ve studii PROMID bylo randomizováno pouze 85 pacientů s dobře diferencovanými nádory ($Ki67 \leq 2\%$), midgut nebo neznámého prima, 3/4 pacientů mělo méně než 10 % rozsahu postižení jater a přibližně 40 % pacientů mělo funkční nádory.

Antiproliferativní efekt lanreotidu u pacientů s nefunkčními GEP-NEN prokázala klinická studie fáze III CLARINET [5,6]. První výsledky byly prezentovány na kongresu ECCO/ESMO 2013 dne 28. 9. 2013 v Amsterdamu.

NET [5,6]. První výsledky byly prezentovány na kongresu ECCO/ESMO 2013 dne 28. 9. 2013 v Amsterdamu.

Studie CLARINET

Studie CLARINET (Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response in patients with gastroenteropancreatic NeuroEndocrine Tumors) – randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná prospektivní studie – hodnotila antiproliferativní efekt SSA u mnohem homogennější skupiny pacientů, na rozdíl od studie PROMID. Srovnávala efekt lanreotidu na přežití bez známek progresu (progression-free survival – PFS) u pacientů s nefunkčními GEP-NEN.

Tato 96 týdnů trvající mezinárodní studie vznikla ve spolupráci s UK & Ireland Neuroendocrine Tumour Society (UKI NETS) a European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Do studie bylo zahrnuto celkem 265 pacientů ze 44 center 14 zemí světa, včetně jednoho centra v ČR. Hodnotitelných 204 pacientů s dobře a středně diferencovanými nefunkčními GEP-NEN a proliferativním indexem $Ki67$ pod 10 % bylo randomizováno do dvou skupin pacientů léčených lanreotidem (Somatuline Autogel) 120 mg každé čtyři týdny ($n = 101$) a placebem ($n = 103$). Primární lokalizace nádorů v době zařazení do studie byla následující – pankreas (45 %), midgut (36 %), hindgut (7 %) a neznámé origo (13 %). Před zařazením do studie mělo stabilizaci nádoru 96 % pacientů, 81 % pacientů bylo bez předcházející léčby. U 22 % pacientů byla hodnota $Ki67$ 3–10 % (WHO grade 2), u 33 % pacientů byl rozsah postižení jater větší než 25 %.

Tato aktualita byla podpořena firmou Ipsen Pharma.
This actuality was supported by Ipsen Pharma.



MUDr. Beatrix Bencsiková

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

Primární cíl

Primárním cílem studie bylo přežití bez známek progresu (PFS). Sekundárními cíli studie bylo zjistit podíl pacientů s progresí onemocnění a bezpečnost léčby. Další sledované parametry byly čas do progresu (time to progression – TTP), celkové přežití (overall survival – OS), kvalita života, dynamika hladiny chromograninu A a farmakokinetika.

Výsledky

Po dvou letech léčby bylo bez známek progresu (či úmrtí) 62 % pacientů léčených lanreotidem vs 22 % pacientů léčených placebem. Dva roky léčby lanreotidem signifikantně prodloužilo PFS (medián PFS nebyl dosažen u lanreotidu ve srovnání s placebem, HR 0,47; 95% CI 0,30–0,73; $p = 0,0002$).

Bezpečnostní profil

Bezpečnostní profil studie byl konzistentní s profilem známých nežádoucích účinků lanreotidu. Výskyt nežádoucích účinků v souvislosti s léčbou byl u 50 % pacientů léčených lanreotidem vs 28 % ve skupině pacientů léčených placebem; z toho 3 % a 1 % byly zá-

Tab. 1. Studie CLARINET. Výsledky PFS u podskupin pacientů [6].

Podskupina	Medián PFS somatulin vs placebo	Statistické výsledky
midgut NEN (n = 73)	> 24 měs. vs 21,1 měsíců	p = 0,0091 HR 0,35
pankreatické NEN (n = 91)	> 24 měs. vs 12,1 měsíců	p = 0,0637 HR 0,58
WHO G1 (n = 141)	> 24 měs. vs 18,3 měsíců	p = 0,0016 HR 0,43
WHO G2 (n = 61)	> 24 měs. vs 12,1 měsíců	p = 0,0235 HR 0,45
rozsah postižení jater ≤ 25 % (n = 133)	> 24 měs. vs 21,1 měsíců	p = 0,0002 HR 0,34
rozsah postižení jater > 25 % (n = 67)	24,1 měs. vs 9,4 měsíců	p = 0,0170 HR 0,45

važné. Nejčastější toxicita (lanreotid vs placebo) byla průjem (26 % vs 9 %), bolesti břicha (14 % vs 2 %), cholecystolitiáza (10 % vs 3 %).

Analýza podskupin

Vliv lanreotidu na PFS je prokazatelný u všech definovaných podskupin pacientů. Statisticky signifikantní výsledek byl dosažen u pacientů s midgut nádory, G1 a G2 nádory (proliferativní index Ki67 < 10 %), ve skupině pacientů se středním (≤ 25 %) i rozsáhlejším (> 25 %) postižením jater. Klinicky relevantní byl výsledek ve skupině pacientů s pankreatickým NEN léčených lanreotidem. Analýza této podskupiny však neprokázala statisticky významné prodloužení PFS ve srovnání s placebem (tab. 1).

Závěr

Výsledky studie fáze III CLARINET, prezentované na letošním ECCO/ESMO kongresu v Amsterdamu, potvrzují antiproliferativní účinek lanreotidu v léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů. Lanreotid statisticky signifikantně prodlužuje dobu do progresu u pacientů s nefunkčními GEP-NEN (p = 0,002). Po dvou letech léčby lanreotidem se snížila doba do progresu nebo úmrtí o 53 %. Antiproliferativní účinek lanreotidu prokazatelný prodloužením PFS je statisticky signifikantní u midgut nádorů, klinicky relevantní u pankreatických NEN a je nezávislý na gradu nádoru a rozsahu jaterního postižení. Léčba lanreotidem je bezpečná, dobře tolerovaná a představuje novou léčebnou možnost pro široké spektrum pacientů s GEP-NEN.

Literatura

1. Vitek P, Strenková J, Sedláčková E et al. Registr neuroendokrinních nádorů (NET) v ČR po třech letech sběru dat. *Klin Onkol* 2013; 26(4): 271–280.
2. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumor Society classification: An analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(4): 909–918.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for NETs in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3063–3072.
4. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4656–4663.
5. Caplin M, Ruzsniowski P, Pavel M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response in patients with gastroenteropancreatic NeuroEndocrine Tumors (CLARINET). *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl 3): LBA3.
6. Ipsen.com [homepage on the Internet]. Available from: <http://www.ipsen.com/wp-content/uploads/2013/09/PR-Results-Clarinet-ESMO.pdf>.

XOFIGO® (radium-223 dichlorid) v léčbě metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty

Fínek J.

Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

Prognóza nemocných s prostatickým karcinomem

Prognóza nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty je velmi variabilní – 10 % nemocných s metastázami nežije déle než šest měsíců, naopak stejný počet mužů – 10 % – přežívá s metastázami déle než 10 let, 50 % nemocných přežívá tři roky od vzniku metastatického onemocnění [1–3].

Vznik rezistence na hormonální léčbu u karcinomu prostaty

Léčba metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty se vyvíjí podle standardního scénáře – hormonální léčba, při vzniku kastračně refrakterního karcinomu prostaty chemoterapie založená na podání docetaxelu, po jeho vyčerpání druholiniová léčba, event. další linie chemoterapie, symptomatická léčba [3].

Nové léky v léčbě pokročilého karcinomu prostaty

Kabazitaxel (Jevtana®) je mikrotubulární inhibitor účinný u buněčných linií rezistentních vůči chemoterapii včetně léčby docetaxelem. Cytotoxický účinek je vyvolán podporou stavby mikrotubulů a jejich stabilizací, což má za následek zablokování buňky v mitóze a následné spuštění mechanismů vedoucích k apoptóze a ke smrti buňky.

Abirateron (Zytiga®) je dalším preparátem v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty. Abirateron-acetát se *in vivo* metabolizuje na abirateron, inhibitor biosyntézy androgenů. Abirateron selektivně inhibuje enzym 17 α -hydroxylázu/C17,20-lyázu (CYP17).

Sipuleucel-T (Provenge®) je autologní buněčná imunoterapie indikovaná u nemocných s asymptomatickým či minimálním symptomatickým hormonálně refrakterním karcinomem prostaty.

Enzalutamid (Xtandi®) u kastračně refrakterního karcinomu prostaty narušuje signální cestu androgenního receptoru na třech místech.

Český výzkum dendritických buněk

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., přednostka Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha, vyvinula vakcínu proti karcinomu prostaty. Jako zdroj nádorových antigenů se používají usmrcené nádorové buňky buněčných linií, které poskytují široké spektrum nádorových antigenů. V dalším výzkumu prof. Bartůňková pokračuje ve společnosti SOTIO s.r.o., která je zadavatelem čtyř randomizovaných multicentrických studií fáze II zaměřených na využití aktivní buněčné imunoterapie v léčbě pacientů s karcinomem prostaty v různých stadiích onemocnění.

Xofigo® (radium-223 dichlorid)

Léčivý přípravek Xofigo® (radium-223 dichlorid) byl na základě výsledků klinických studií 13. listopadu 2013 schválen Evropskou komisí pro léčbu dospělých mužů s kastračně rezistentním karcinomem prostaty, se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.

Mechanismus účinku

Radium-223 je α zářič s poločasem rozpadu 11,4 dne. Specifická aktivita radia-223 je 1,9 MBq/ng. Přípravek Xofigo®

Tato aktualita byla podpořena firmou Bayer.
This actuality was supported by Bayer.



prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: finek@fnplzen.cz

se podává v intravenózní injekci, a proto má 100% biologickou dostupnost. Po intravenózní injekci je radium-223 rychle eliminováno z krve a ukládá se primárně do kostí a kostních metastáz nebo se vylučuje do střeva. Radium-223 je izotop, který se rozpadá a není metabolizován. Eliminace stolicí je hlavní cestou eliminace z těla. Asi 5 % je vyloučeno v moči a neexistuje žádný důkaz vylučování hepatobiliární cestou [4–6].

Klinické zkušenosti

Bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo® byly hodnoceny ve dvojité zaslepené randomizované studii fáze III ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer) u kastračně rezistentního karcinomu prostaty se symptomatickými kostními metastázami. Pacienti s viscerálními metastázami a maligní lymfadenopatií přesahující velikost 3 cm byli vyloučeni.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti bylo celkové přežití. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly dobu do objevení se symptomatických kostních příhod (skeletal related event – SRE) a progresi podle hodnot ALP a PSA.

Ve studii bylo randomizováno celkem 921 pacientů do dvou ramen v poměru 2 : 1 na léčbu přípravkem Xofigo® 50 kBq/kg podávaného intravenózně každé čtyři týdny po dobu šesti cyklů (n = 614) plus nejlepší standardní péče nebo na léčbu odpovídajícím placebem plus nejlepší standardní péče (n = 307).

Radium-223 významně zlepšilo QOL response rate oproti placebu (27 % vs 18 %; $p < 0,05$) a významně lépe zachovalo kvalitu života oproti placebu (FACT-P total score; $p = 0,006$).

Výsledky také ukázaly významné zlepšení ve všech hlavních sekundárních cílových ukazatelích v rameni s přípravkem Xofigo® ve srovnání s ramenem placeba. Analýza přežití u podskupin ukázala přínos v prodloužení doby přežití u léčby přípravkem Xofigo® nezávisle na hodnotě celkové alkalické fosfatázy (ALP), konkomitantním podáváním bisfosfonátů při randomizaci či užití radia-223 před použitím docetaxelu [3].

Výsledky ze studie ALSYPMCA ukazují na pozitivní účinek radia-223 na kostní bolest oddálením doby do léčby zevní

radioterapií (EBRT) a na menší množství pacientů udávajících bolest kostí jako nežádoucí příhodu ve skupině pacientů léčených radiumem-223 [3,7].

Bezpečnost, efektivita a snášenlivost přípravku

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky (≥ 10 %) u pacientů léčených přípravkem Xofigo® byly průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie.

Pro podání přípravku Xofigo® neexistují žádné známé kontraindikace.

Přípravek Xofigo® přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici u pacienta. V klinických studiích při sledování po dobu až tří let nebyly hlášeny žádné případy rakoviny vyvolané přípravkem Xofigo®.

Přípravek Xofigo® (radium-223 dichlorid) je terapeutický radionuklid, α zářič, určený pro léčbu dospělých mužů s kastročně rezistentním karcinomem prostaty, se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz [6,7].

Celkové přežití u pacientů léčených přípravkem Xofigo® bylo statisticky vý-

znamně delší ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (14,9 vs 11,3 měsíce; HR = 0,695; 95% CI 0,581–0,832; $p < 0,0001$). **Příznivý bezpečnostní profil radia-223 a nepřekrývající se mechanismus účinku s ostatními novými léky určenými pro léčbu metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty umožňují podávání preparátu sekvenčně či v kombinaci s těmito novými přípravky [3].**

Literatura

1. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin Cancer Res 2005; 11(12): 4451–4459.
2. Morris P et al. Presented at: ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2010: abstr. 211.
3. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369(3): 213–223.
4. Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? Clin Cancer Res 2006; 12(20 Pt 2): 6250–6257.
5. Lewington V et al. Presented at: ASCO GU 2010: abstr. 216.
6. Morris P et al. Presented at: ASCO 2012: abstr. ID #TPS4694.
7. Parker C et al. Presented at: ESMO 2012: poster 898PD.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Děkujeme všem za spolupráci v letošním roce a přejeme našim čtenářům krásné a pohodové vánoční svátky a do příštího roku jen to nejlepší.

PF 2014



ambit media®

Zajímavé případy z nutriční péče v onkologii

Pazdrová G.^{1,2}, Maňásek V.^{1,3}, Holečková P.^{1,4}, Šachlová M.^{1,5}, Tomiška M.^{1,6}, Krčmová L.^{1,7}, Beneš P.^{1,8}

¹ Pracovní skupina nutriční péče v onkologii

² Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³ Komplexní onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín, a. s.

⁴ Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁵ Gastroenterologické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁶ Interní onkologická a hematologická klinika LF MU a FN Brno

⁷ Úsek léčebné výživy, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁸ Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Kazuistika č. 4

Dvaapadesátiletý diabetik, na dietě bez jiných komorbidit jedl již tři měsíce jen kašovitou stravu pro nauzeu a zvracení po jídle, když konečně navštívil praktického lékaře. V tu dobu již ztratil 19 kg ze svých obvyklých 85–90 kg. Po sérii vyšetření byl diagnostikován adenokarcinom distálního jícnu stadia T3N0M0 a nabídnut k radikální resekci tumoru. Vzhledem k lokální pokročilosti byla indikována perioperační chemoterapie ve třech cyklech předoperačních a následně třech cyklech pooperačních – adjuvantních, vždy v kombinaci epirubicin + cisplatin + kapecitabin. Před zahájením léčby byl sice nemocný odeslán do nutriční ambulance, kde mu při hmotnosti 65 kg doporučili doplňkový sipping, ale z kontroly po dvou týdnech se pacient omluvil pro únavu po chemoterapii a byl přejednán za čtyři týdny, tedy již po ukončení předoperační chemoterapie. Asi 10 dnů po aplikaci 3. cyklu chemoterapie (v dokumentaci bez záznamů o vývoji hmotnosti) byl pacient akutně přijat na lůžkové oddělení s hmotností 55 kg (BMI 18,6), neboť při chemoterapii ubyl dalších 11 kg, celkově již 30–35 kg. Při přijetí byl kachektický, dehydratovaný, s mykózou dutiny ústní, perorálně jen na tekutinách.

Byla zavedena nazogastrická sonda a zahájena hyperkalorická výživa, stav se ale zkomplikoval bilaterální bronchopneumonií a pacient byl přeložen na jednotku intenzivní metabolické péče. Po antibiotické léčbě a realimentaci nazo-

jejunální sondou došlo k podstatnému zlepšení stavu, hmotnostnímu přírůstku 6 kg a pacient byl propuštěn do domácího ošetřování. Dle polykacího aktu byla pasáž jícnem zachována. Při následné ambulantní kontrole již v dobrém stavu, hmotnost 65 kg, PS 1, v případě příznivého předoperačního PET/CT trupu již indikován k radikálnímu chirurgickému výkonu.

Nutričně-metabolický pohled

Uvedená kazuistika představuje typickou kombinaci několika nutričních rizik:

1. Nádorové onemocnění samotné.
2. Lokalizace stenozující proximální trávící trakt.
3. Předoperační chemoterapie následovaná tzv. velkou resekční operací (do této skupiny patří krom resekce jícnu ještě totální laryngektomie, totální gastrektomie, hemihepatektomie, resekce pankreatu a duodena a totální kolektomie).
4. Adjuvantní chemoterapie.

Není reálné, aby tato sekvence neměla bez podpůrné nutriční péče katastrofální metabolický dopad. Jedná se opět jako v minulé kazuistice z větší části o tzv. sekundární podvýživu, kdy postačí zajistit dodání běžných živin do nepoškozené části GIT (sipping, sondová výživa).

Návrh řešení

V uvedeném případě nebyla sice nutriční péče ignorována, ale byla v řadě kroků podceněna:



MUDr. Gabriela Pazdrová

Onkologická klinika 1. LF UK

a VFN v Praze

U nemocnice 2

128 08 Praha 2

e-mail: Gabriela.Pazdrova@vfn.cz

1. Pacient sám reagoval na velké hubnutí první návštěvou praktického lékaře pozdě.
2. Praktický lékař jej nedoporučil paralelně s kauzálním vyšetřováním dočasné nutriční péče.
3. Diagnostika a staging prvotní choroby nebyly provázeny řešením malnutrice.
4. Pacient z prvního kontaktu s nutriční ambulancí zřejmě dostatečně nepochopil, že neřešená progres malnutrice může znamenat ukončení veškeré léčby.
5. Nutriční ambulanci byl náhradní termín návštěvy stanoven bez ohledu na časové souvislosti léčby.
6. V průběhu chemoterapie nebyl monitorován hmotnostní trend.
7. Nevhodná volba jen nazogastrické aplikace enterální výživy mohla být příčinou aspirační pneumonie.

Doporučujeme opětovně Vaší pozornosti

V dané kazuistice by dnes již mohl být pacient (splňující nutriční riziko dle PSNPO – plné čtyři body!) zajištěn doplňkovým sippingem na dobu čtyř týdnů přímo ošetřujícím onkologem.

Je předoperační scintigrafie skeletu v časném stadiu karcinomu prsu T1N0 indikovaná a smysluplná?

Is Preoperative Bone Scintigraphy in Early Stage of Breast Cancer T1N0 Indicated and Meaningful?

Žaloudík J.¹, Skovajsová M.², Česlarová K.¹, Bieberová L.¹, Hussarová L.³, Zimovjanová M.³, Petruželka L.³

¹ Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha

² Breast Unit Prague – Mamma centrum Háje, Praha

³ Onkologická klinika 1. LF UK VFN a ÚVN Praha

Souhrn

V České republice je stále ještě zavedeno provádění scintigrafie skeletu jako předoperačního stagingového vyšetření u časných karcinomů prsu, z nichž 42 % již pochází ze screeningových vyšetření zcela asymptomatických žen. V databázi údajů Národního onkologického registru České republiky byl analyzován výskyt synchronních vzdálených metastáz u případů karcinomu prsu klasifikace T1N0. Z 21 675 žen s karcinomy prsu T1N0 diagnostikovaných v letech 2001–2010 byl zobrazovacími metodami zjištěn možný výskyt orgánových metastáz všech typů (M1) u 147 případů, tedy v 0,68 %. Protože podíl případů s prvními orgánovými metastázami ve skeletu (M1 OSS) činí asi 40 %, jde tedy ve stadiu T1N0 o kostní metastázy jen asi ve 0,3–0,4 %. U dobře a středně diferencovaných karcinomů byl primární výskyt orgánových metastáz zaznamenán jen v 0,5 %, zatímco u nádorů špatně diferencovaných a anaplastických až v 1,2 %, ale pouze menší polovina těchto případů (0,2 %, resp. 0,5 %) znamená metastázy kostní. Lze tedy konstatovat, že více než 99 % žen s časnými karcinomy prsu T1N0 absolvuje předoperační scintigrafii skeletu zbytečně. Autoři soudí, že scintigrafie skeletu je jako stagingové vyšetření u časných karcinomů T1N0 u nás zbytečně nadužívána a lze ji zde doporučit snad jen individuálně a až pooperačně po zohlednění všech rizikových faktorů, případně symptomatologie.

Klíčová slova

předoperační scintigrafie skeletu – časný karcinom prsu – pravděpodobnost kostních metastáz

Summary

In the Czech Republic bone scintigraphy has still been performed routinely as a part of preoperative staging examinations of early breast carcinomas, which had been in 42% diagnosed in the national breast cancer screening program. The incidence of synchronous distant metastases was analysed for a subgroup of T1N0 breast carcinomas using the database of the Czech National Cancer Registry. Out of 21,675 women with T1N0 breast carcinomas diagnosed in the decade of 2001–2010 the potential occurrence of various distant metastases (M1) was estimated in 147 cases (0,68%). Since only approximately 40% of all distant metastases were skeletal (M1 OSS), the probability of bone metastases in T1N0 breast cancer does not exceed 0,3–0,4%. Distant metastases were present in 0,5% in a subgroup of well and moderately differentiated carcinomas and up to 1,2% in poorly differentiated and anaplastic tumors, however, only a minor part (0,2% and 0,5%, respectively) involved bones. We conclude that preoperative bone scintigraphy is overused and undue in more than 99% of Czech women with early breast cancer T1N0. Skeletal scintigraphy as a staging procedure for small breast carcinoma T1N0 may perhaps be recommended only postoperatively and very selectively with regards to individual risk factors and symptomatology.

Key words

preoperative bone scintigraphy – early breast cancer – probability of bone metastases

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. Jan Žaloudík, CSc.

Lékařská fakulta MU

Kamenice 5

625 00 Brno

e-mail: jan.zaloudik@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 2. 9. 2013

Přijato/Accepted: 2. 9. 2013

Úvod

Současné deklarace snah postupovat v medicíně, a tedy i v onkologii, podle principů EBM (evidence based medicine) a HTA (health technology assessment) by neměly znamenat jen úsilí o racionální vyhodnocování přínosu technologií a postupů nových a nejmodernějších, ale také přehodnocování oněch již používaných, pro jejichž užitečnost třeba chybí dostatek důkazů. Oba požadavky, tedy postupovat podle zásad EBM i HTA, mají-li mít skutečný význam, musejí nalézat aplikace i v postupech a situacích již v praxi zavedených.

V českomoravské onkologii je historicky a paušálně zavedeno, že pacientky připravované k operaci karcinomu prsu mají mít před léčbou vyšetřeny plíce, játra a skelet, aby byly vyloučeny možné metastázy v těchto nejčastějších lokalitách orgánového šíření. Toto schéma je udržováno již po několik desetiletí a má své kořeny v dobách, kdy převažovala klinická diagnostika hmatného nádoru, pokročilejších stadií IIB–IV, a kde pátrání po orgánových metastázách bylo nezbytné, neboť jejich výskyt byl pravděpodobný. Ostatně rozhodovalo se hlavně o indikaci k primární operaci nádoru, nebo naopak o jiném konzervativ-

nějším postupu. Rozložení stadií karcinomu prsu se však nyní dramaticky mění ve prospěch klinických stadií časných, tedy I–IIA, k čemuž přispívá zejména dobře organizovaný mamární screening, ovšem i onkologická osvěta a dokonalejší diagnostické technologie.

V České republice je v posledních letech již bezmála polovina ze 6 500 každoročně nově registrovaných případů karcinomu prsu zachycena mamografickým screeningem, až tři čtvrtiny z nich pak s tumorem do 2 cm, tedy kategorie T1. V roce 2010 bylo v nejčasnějším klinickém stadiu T1N0M0 diagnostikováno 2 775 žen, tedy plných 42 % z celkových 6 555 nových případů karcinomu prsu. Podle současných zvyklostí a při respektování dosavadních metodických pokynů patří všechny tyto ženy s časnými karcinomy klasifikace T1N0M0 absolvovaly také scintigrafii skeletu jako součást základní předléčebné diagnostiky. Mnohde je dosud trváno na provedení tohoto vyšetření předoperačně jako nutné podmínky zahájení chirurgické léčby.

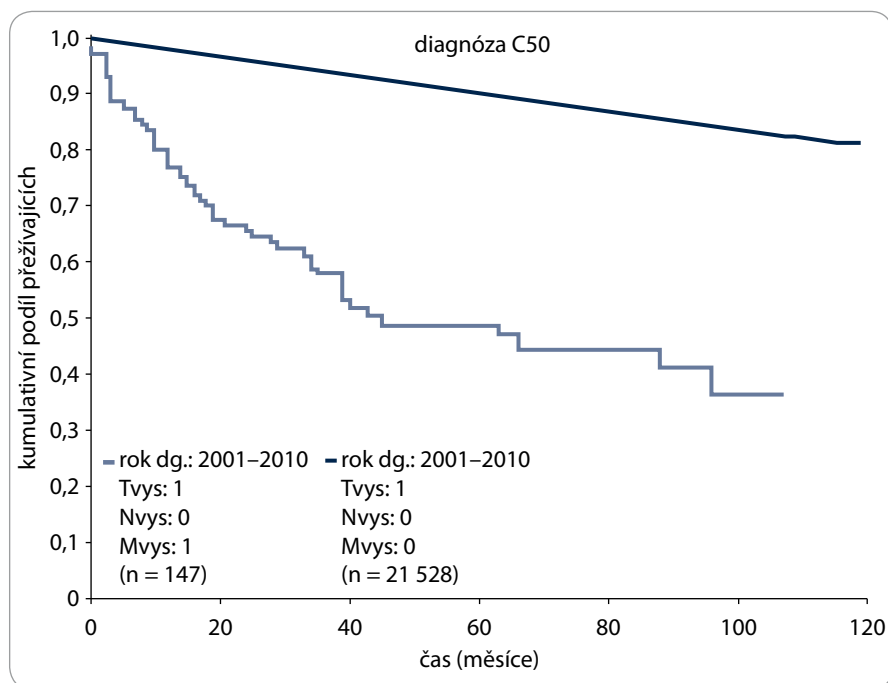
Je však předléčebná scintigrafie skeletu u patientek s karcinomem prsu v prvním klinickém stadiu skutečně užitečná, potřebná a smysluplná? A to i za současné

situace, kdy většina našich operovaných nemocných již pochází z programu mamárního screeningu a přichází v právě nejčasnějších stadiích nemoci s velmi nízkou pravděpodobností orgánového metastazování? Ve snaze průběžně racionalizovat diagnosticko-léčebné postupy u nemocných s karcinomem prsu jsme se takto otázali na jednom z pravidelných indikačních seminářů kooperativní skupiny pro karcinom prsu složené z diagnostiků Breast Unit Prague – Mamma centrum Háje, onkochirurgů Chirurgické kliniky 2. LF UK a ÚVN a onkologů Onkologické kliniky 1. LF UK a VFN a ÚVN Praha.

Pro získání odpovědi na tuto otázku, která může být užitečná i pro všechny další indikační komise při onkologických centrech a měla by kromě poskytovatelů zajímat i plátce péče, jsme využili jednak recentních informací z literatury a zejména výsledků cílené analýzy z databáze Národního onkologického registru (NOR) v systému SVOD z let 2001–2010. Prostým cílem bylo pospat proporcí případů časně zachycených karcinomů prsu, u nichž byl zachycen pozitivní nález na skeletu, a srovnat aktuální stav u nás z poslední dekády se závěry novějších publikovaných zahraničních studií, protože tuzemské práce na toto téma dosud chybějí.

Materiál a metoda

Byly analyzovány údaje o karcinomu prsu z Národního onkologického registru České republiky přístupné v systému SVOD IBA MU (Systém pro vizualizaci onkologických dat) za uplynulou dekádu let 2001–2010. Analyzovaných případů v relevantních stadiích T1N0M0 + T1N0M1 bylo pro analýzu k dispozici celkem 21 675. Z toho drobných časných nádorů do velikosti 2 cm (T1) bez uzlinových metastáz (N0), ale s již diagnostikovanou, nikoli však nutně histologicky ověřenou orgánovou metastázou bez bližší orgánové specifikace (M1) bylo za toto období jen 147, tedy 0,68 %. Pro bližší rozbor charakteristik nádorů kromě jejich klinického stadia jsme použili také informace o histopatologických charakteristikách a gradingu nádoru, který byl jednoznačně stanoven u 18 120 případů.



Graf 1. Rozdíl v přežití žen s karcinomem prsu stadií T1N0M0 (n = 21 528, tj. 99,32 % z celého souboru) a T1N0M1 (n = 147, tj. 0,68 % celého souboru).

Výpovědní hodnotu má pro účel této retrospektivní klinické studie prostá deskripce nálezů. Příložené grafy srovnávající křivky přežití v jednotlivých podskupinách automaticky generuje s využitím Kaplan-Meierovy metody software SVOD (IBA MU) z anonymizovaných dat NOR a ÚZIS.

Výsledky

Z 21 675 žen s karcinomy prsu T1N0 diagnostikovanými v letech 2001–2010 byl zobrazovacími metodami zjištěn možný výskyt orgánových metastáz u 147 případů, tedy v 0,68 %. Markantní rozdíl v křivkách přežití (graf 1) ukazuje, že popis metastázy v zobrazovacích metodách patrně ve většině případů vskutku znamená metastatické nádorové ložisko, ač není zvykem je rutinně biopsicky ověřovat, protože v plicích, játrech i skeletu to může být obtížné při nemalé a zbytečné zátěži nemocných.

Dosavadní parametrická struktura NOR v obecných znacích M0 a M1 zatím bohužel neumožňuje odlišit metastázy kostní od jiných orgánových metastáz, především do plic a jater. Je však jisté, že metastázy do skeletu tvoří pouze část případů vzdáleně metastazujících již při malém nádoru T1. Podle některých zahraničních prací [1] činí podíl případů s prvními klinickými metastázami ve skeletu, který je nejčastějším místem metastazování karcinomu prsu, asi 40 %. Lze tedy předpokládat, že v kategorii metastazujících karcinomů T1N0M1 není ani u nás z oněch 0,68 % metastazujících vyšší než 0,3–0,4 % případů s lokalizací metastáz ve skeletu, odhalovaných scintigrafií.

Z bližších biologických charakteristik nádoru lze z databáze NOR získat údaje o stupni diferenciace, tedy o histologickém gradingu. V podrobněji analyzované skupině T1N0M0 (n = 18 003) se známým histologickým gradingem bylo 18 % (n = 3 263) nádorů špatně diferencovaných a anaplastických G III–G IV, zatímco ve skupině časně metastazujících nádorů T1N0M1 (n = 117) činil podíl těchto patrně rizikovějších nádorů 36 % (n = 42), tedy dvojnásobek. V podskupině se známým gradingem byl celkový výskyt vzdálených metastáz bez bližší orgánové specifikace 1,2 % u nádorů

špatně diferencovaných a anaplastických G III–IV, avšak pouze 0,5 % u karcinomů středně a dobře diferencovaných G I–II.

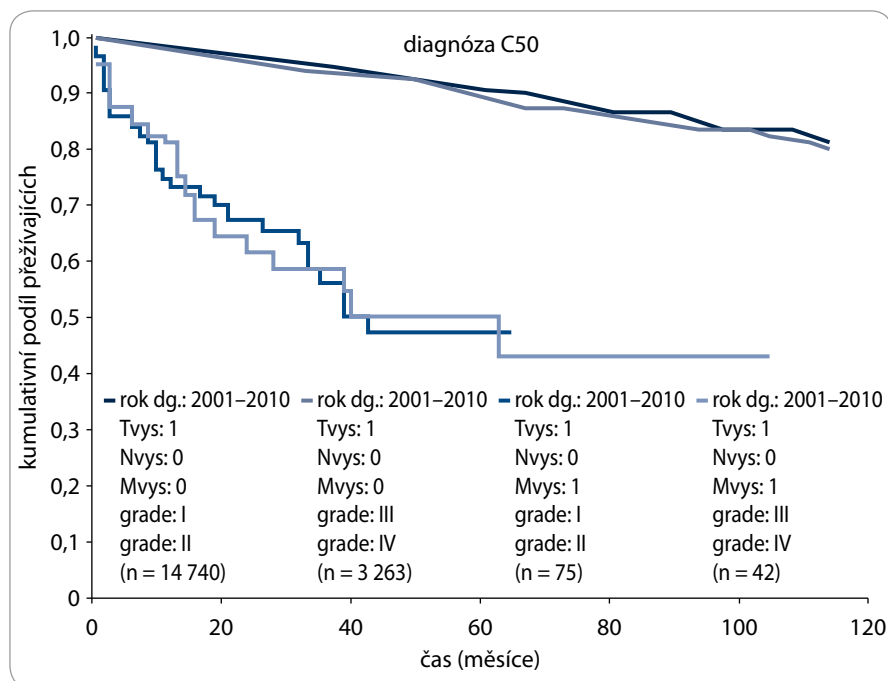
Při srovnání nádorů lépe a špatně diferencovaných, tedy G I–II a G III–IV není však významný rozdíl v celkovém přežití ve skupině T1N0M0 (n = 1 803) ani u případů klasifikace T1N0M1 (n = 117) (graf 2). Existuje samozřejmě významný rozdíl v přežití mezi skupinami T1N0M0 a T1N0M1, neboť jde o nepochybně velmi odlišnou prognózu stadia I a stadia IV, byť počínajícího.

Zatímco histologický grading se v našem souboru neukázal jako faktor samostatně ovlivňující celkové přežití, drobné karcinomy grade III–IV metastazovaly orgánově až v 1,27 % případů, zatímco lépe diferencované nádory grade I–II jen v 0,51 %. Pravděpodobně je tedy riziko časného metastazování vyšší u nádorů špatně diferencovaných a anaplastických vyšší, což se ovšem týká nejen metastazování do skeletu, ale i zakládání vzdálených metastáz v jiných orgánech. V souvislosti s histopatologickým gradingem jde tedy o zdvojnásobení jinak ovšem nízkého rizika kostních

metastáz ve stadiu T1N0 z oněch odhadovaných 0,2–0,3 % asi na 0,5–0,6 %. Je otázkou, zda nás při tak nízké pravděpodobnosti metastazování opravňuje vyšší grade III–IV selektovat případy T1N0, u nichž by měla být již na počátku léčby scintigrafie skeletu nadále rutinně prováděna. Relativní riziko u karcinomů s nižším stupněm diferenciace grade III–IV je sice vyšší, ale i tak se pohybuje jen do 0,6 % a více než 99 % žen i zdravotní systém zůstávají zatíženy zbytečným scintigrafickým vyšetřením.

Diskuze

Z našich výsledků vyplývá, že u více než 99 % pacientek s časným karcinomem prsu klasifikace T1N0 provádíme scintigrafii skeletu v rámci primární diagnostiky u jinak asymptomatických žen zbytečně. Přitom v onom asi 0,5 % hovoříme jen o pozitivitě scintigrafie, tedy o zachytu zvýšené akumulace radionuklidu a aktivity na skenu, nikoli ještě nutně o metastatickém ložisku, které je třeba dále ověřit dalšími metodami, případně dynamikou vývoje nálezu v čase. Italská studie [2] upozorňuje, že specifická scintigrafie není v těchto časných stadiích



Graf 2. Rozdíly v přežití nemocných s karcinomy prsu v podskupinách histologického gradingu GI–GII a GIII–GIV jsou nevýznamné jak ve stadiu T1N0M0 tak i T1N0M1. Proporce metastazujících časných karcinomů T1N0 je však při gradingu GIII–GIV více než 2násobná (0,51 % vs 1,27 %, tedy 0,20 % vs 0,51 % pokud jde jen o kostní metastázy).

záchytu nijak vysoká a biopticky nebo dalším vyšetřením v ní byl nakonec verifikován jako skutečná metastáza jen jeden nález z 28 scintigraficky pozitivních skenů.

Metastázy do skeletu jsou nicméně v popředí pozornosti, protože tvoří až 40 % nálezu orgánových metastáz v prvním stadiu [1]. Scintigrafie skeletu je poněkud specializovaným vyšetřením, kterým na rozdíl od rentgenového vyšetření plic či sonografie jater nedisponují všechna zdravotnická zařízení. Scintigrafické vyšetření tedy často zvyšuje náklady, požadavky na organizaci diagnostiky a může i oddalovat operaci, je-li striktně vyžadováno jako předoperační stagingové vyšetření. Zatímco výskyt synchronních metastáz do skeletu v naší i zahraničních studiích nepřesahuje 0,5 %, metachronní kostní metastázy jsou ve stadiu I–II při další dlouhodobé dispenzarizaci zachyceny asi v 6 % [1].

Smysluplnosti indikací k předoperační scintigrafii v časných stádiích karcinomu prsu si všímají v posledních letech také v zahraničí. Třeba plátce zdravotních služeb Medicare v USA si v analýze 67 874 pacientek zjišťuje vzestup náročnějších zobrazovacích vyšetření MR a PET prováděných před léčbou karcinomu prsu stadia I a II, aniž jsou pro to racionální důvody, resp. průkaz přínosu. Týká se to MR a PET. Pouze scintigrafická vyšetření skeletu však v posledních letech poklesla z 20 % na 10 % [3]. Tato americká studie také zjistila, že vyšší frekvence užívání předoperační scintigrafie skeletu je asociovaná s provedením magnetické rezonance prsů, doplňující sonografie a také s bydlištěm žen ve městech [3]. Ve Spojených státech tedy není scintigrafie skeletu prováděna rutinně již předoperačně jako u nás. Podle uvedených údajů Medicare byla prováděna pouze u jedné pětiny nemocných a v současnosti klesá její využívání až k jedné desetíně všech případů časného karcinomu prsu.

Menší španělská studie nezachytila v souboru 131 karcinomů T1S a T1 vzdálené metastázy v žádném případě [4]. Irská akademická studie [5] na 781 pacientkách s časným karcinomem prsu, který však není v této studii bohužel blíže definován klasifikací v TNM sys-

tému, ukazuje, že předléčebný kostní sken byl proveden u 266 nemocných, tedy pouze u 34 %, a z nich pak bylo 42 (16 %) pozitivních. Dvacet šest (62 %) těchto pacientek bylo ovšem primárně symptomatických. Kostní metastázy byly nalezeny pouze u dvou asymptomatických nemocných, kde byly ovšem nalezeny spíše náhodně. I tyto menší zahraniční studie, ač velikostí analyzovaných souborů zdaleka nedosahují argumentační síly této naší deskriptivní práce vycházející z bohatých údajů NOR, rovněž potvrzují naše závěry o velmi nízké frekvenci záchytu skeletálních metastáz v prvním stadiu karcinomu prsu asymptomatických žen.

Zvýšené riziko metastáz existuje podle této naší studie u nádorů hůře diferencovaných G III–G IV a podle jedné zahraniční práce také u triple negativních časných nádorů [6].

Se zahraničními autory se však shodneme, že ani u těchto případů není důvod trvat na provedení scintigrafie skeletu již předoperačně, neboť chirurgické odstranění drobného nádoru prsu musí být stejně provedeno. Navíc riziko diseminace nádoru bude možno lépe posoudit až z definitivního histopatologického vyšetření odstraněného nádoru. Scintigrafii skeletu je tedy lépe indikovat až pooperačně, stejně jako další případnou léčbu v případě ověření synchronní skeletální metastázy.

Nadužívání scintigrafie v časných stádiích karcinomu prsu není ani tak problémem ekonomickým, neboť scintigrafie skeletu je v ČR naceněna 1 117 body, tedy zhruba tisícikorunou. V roce 2010 bylo v České republice ve stadiu T1N0M0 diagnostikováno 2 775 žen. Úspora při vypuštění scintografií skeletu u všech prvních stadií by tedy činila méně než 3 mil. Kč, což není s ohledem na celkové náklady diagnostiky a léčby karcinomu prsu nijak významná částka. Škody však vznikají spíše ze zbytečného, jen historicky zvykově udržovaného předoperačního vyšetření, které nezřídka způsobí i odklad chirurgické a jiné léčby, byť jen o dny a týdny, v případě nespecifických pozitivních nálezů však i déle, problematizuje-li rozhodnutí o léčebném postupu. Přitom je chirurgické odstranění časného nádoru nepochybně prvním

a racionálním léčebným zásahem i v případech, kdy by byl raritní nález na scintigrafii skeletu v budoucnu ověřen jako skutečná metastáza. Nepochybně by se pak postup orientoval na další systémovou léčbu, ale rovněž na radioterapii zpravidla solitární kostní metastázy.

Při současně zavedeném a vesměs akceptovaném diagnostickém algoritmu pronásleduje problém zbytečného vyšetření a případného pozdržení operace či další léčby více než 99 % žen s časně zachycenými nádory. Na jedné straně přesvědčujeme pacientky o potřebě časně diagnostiky a rychlého racionálního postupu léčby, na druhé straně nezřídka léčebný algoritmus zbytečnou předoperační procedurou komplikujeme. Tento rozpor bychom měli odstranit a scintigrafii v těchto časných stádiích důkladně zvážit a významně omezit, případně ji indikovat až pooperačně, jde-li o mimořádně nepříznivé histopatologické charakteristiky nádoru. I v těchto rizikovějších případech však nebude záchyt metastáz vyšší než u jedné nemocné ze stovek vyšetřených.

Není bez zajímavosti, že již před 22 lety zpochybnil indikaci předoperační scintigrafie u karcinomu prsu I. a II. stadia Y. T. Lee [7], který dokladoval, že pozitivita scintigrafie zde nepřesahuje 5 % a pouze polovina z těchto pozitivních nálezů se nakonec ověří jako skutečná nádorová metastáza. Přes 95 % scintografií skeletu ve stádiích I–II karcinomu prsu bylo tedy podle něj prováděno zbytečně. V samotném stadiu I, při nádoru menším než 2 cm a bez regionální metastázy (T1N0) pokládal Y. T. Lee již před dvěma desetiletími scintigrafii skeletu za zbytečné vyšetření. Nicméně přes tyto pochybnosti se scintigrafie skeletu na počátku léčby časného karcinomu prsu ještě i nadále prováděla ve Spojených státech u pětiny, v Irsku u třetiny a u nás bezmála u všech asymptomatických žen. Naši onkologičtí odborníci a také informovaní pacienti a plátci by se tedy nyní měli na základě předložené argumentace vážně zamyslet, zda je taková praxe rutinního provádění předléčebných scintografií skeletu ve stadiu T1N0 nadále smysluplná a udržitelná.

Nepochybně vznikne mezi některými lékaři nejistota a diskuze jaké by

mohly být případné forenzní důsledky, byť i jediného případu ze sta, nebude-li vzdálená kostní metastáza odhalena primárně předléčebně a již v presymptomatickém stadiu. Jako i v jiných situacích medicíny a onkologie je třeba, aby odborná komunita zaujala jasné stanovisko, podobně jako je zaujímá třeba ve statisticky výjimečných případech pooperačních komplikací či úmrtí, selhání diagnostických metod, komplikací radiační či medikamentózní léčby a nehodnotila neprovádění předléčebné scintigrafie skeletu u nemocných s karcinomem prsu T1N0 jako nedodržení diagnostického standardu či postupu *lege artis*. Na druhé straně by totiž bylo možno stejně spekulovat o možných forenzních důsledcích zbytečných či falešně pozitivních scintigrafií skeletu, které jsme dosud neřešili, a to v pouhé víře v oprávněnost dosavadního rutinního postupu. Rutinní provádění vyšetření se statisticky marginálním přínosem a zbytečnou zátěží drtivě většiny pacientek nelze za postup *lege artis* pokládat. Podobně třeba v již zavedeném a úspěšném programu screeningu nádorů prsu s 2letým intervalem preventivních mammografií existují až 2 % rizika intervalových karcinomů vzniklých ve 2letém období mezi dvěma mammografiemi, které by zkrácení intervalu na jeden rok patrně podchytilo a je-

jich riziko snížilo. Zatížilo by však již neúměrně systém i statisíce pacientek zdvojnásobeným počtem zbytečných vyšetření. Máme-li do medicíny zavádět prospěšné a nezbytné inovace, musíme na druhé straně opouštět postupy málo prospěšné a zbytečné, zejména máme-li pro to dostatek argumentů i z tuzemské evidence.

Závěr

Na základě našich zjištění z tuzemské databáze NOR i ze závěrů několika citovaných zahraničních studií se jeví, že není smysluplné provádět scintigrafii skeletu rutinně všem pacientkám s časným karcinomem prsu ve stadiu T1N0M0. Už vůbec není důvod trvat na jejím provedení předoperačně a případně termín operace odkládat až po jejím provedení.

Scintigrafii skeletu bychom v tomto časném a operačně potvrzeném stadiu měli dále provádět jen u žen s bolestivou skeletální symptomatologií. Možná také v případech *triple* negativních invazivních karcinomů s genotypem ER-, PgR- a HER2-, který odpovídá prognosticky nepříznivým a časně metastazujícím basal cell-like karcinomům. Na druhé straně do skeletu metastazují spíše nádory vybavené hormonálními receptory typu *luminal A* a *B*.

Za zvážení stojí také provedení scintigrafie v případě karcinomů špatně dife-

rencovaných a anaplastických G III–G IV, kde je riziko metastazování více než 2násobné oproti nádorům dobře a středně diferencovaným G I–G II. Ovšem i v těchto rizikovějších případech je pravděpodobnost časného metastazování do skeletu velmi nízká a nepřesahuje jen asi 0,6 %.

I při tomto vyšším relativním riziku tedy zároveň platí, že přes 99 % žen s T1N0 je rutinní scintigrafií skeletu vyšetřováno a zatěžováno zbytečně, což znamená i zátěž zdravotního systému zbytečnými činnostmi a náklady.

Literatura

1. Berman AT, Thukral AD, Hwang WT et al. Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(2): 88–94.
2. Piffer S, Amichetti M, Valentini A. Skeletal scintigraphy and physical examination in the staging of early breast cancer. *Acta Oncol* 1988; 27(1): 21–24.
3. Crivello ML, Ruth K, Sigurdson ER et al. Advanced imaging modalities in early stage breast cancer: preoperative use in the United States Medicare population. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(1): 102–110.
4. de la Cueva L, Liévano P, Navarro P et al. Indication for bone scans in early breast cancer staging. *Rev Esp Med Nucl* 2009; 28(6): 273–277.
5. Morris PG, O'Connor M, O'Rafferty C et al. The excessive cost of baseline diagnostic imaging in early breast cancer. *Ir Med J* 2009; 102(5): 149–152.
6. Rosa Mendoza ES, Moreno E, Caguioa PB. Predictors of early distant metastasis in women with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(4): 645–652.
7. Lee YT. Bone scanning in patients with early breast carcinoma: should it be a routine staging procedure? *Cancer* 1981; 47(3): 486–495.

PRVNÍ
KVALITNÍ
DOSTUPNÝ



EGIS Biologicals

Onkologie v obrazech

Pacient s recidivujícím melanomem na pravé tváři

Kocák I.

Pacient ve věku 75 let s recidivujícím melanomem na pravé tváři. Mimo naše pracoviště provedena opakovaná excize lokální recidivy, stav po blokové krční disekci vpravo s plastikou. V srpnu 2013 přichází pacient do MOÚ s projevy lokoregionální recidivy a generalizací onemocnění. Lokální recidiva patrná jako prominující val v suborbitální krajině vpravo s počínající erozí, submandibulárně a laterofaciálně vpravo vyznačeny lentikulární metastázy. Při celkovém přehledu nalezeny mnoho-

četné metastázy do jater. Pacient byl zařazen do klinické studie s aplikací biologické léčby: vemurafenibu + GDC-0973/ /placebo, léčba zahájena a první fotodokumentace provedena 26. 8. 2013. V průběhu léčby dochází k výrazné regresi, asi o 80 %, tumorozní val je oploštělý a bledší, lentikulární metastázy v okolí jizvy vymizely. Druhý snímek pořízen téměř po třech měsících léčby, 20. 11. 2013. Systémová léčba probíhá pro pacienta s únosnou toxicitou. Výrazně se také zlepšila psychika pa-



MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
kocak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 11. 2013

cienta s původně rozsáhlým tumorem v oblasti obličeje.



Obr. 1 a 2. Lokoregionální recidiva melanomu před zahájením cílené léčby.

Obr. 3 a 4. Lokoregionální recidiva melanomu po třech měsících cílené léčby.



Somatuline[®] autogel[®] 120 mg lanreotid

SIGNIFIKANTNĚ PRODLUŽUJE DOBU DO PROGRESE U PACIENTŮ S GEP NET¹

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Somatuline Autogel 60mg, 90mg & 120mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60mg, 90mg, 120mg (jako lanreotidi acetat). Každá předplněná stříkačka obsahuje supersycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246mg báze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegalií, hladiny GH a/nebo IGF-1 zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii a u pacientů, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Úleva od příznaků spojených s akromegalií. Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory. **Dávkování a způsob podání:** 60mg, 90mg nebo 120mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do hýždí. U pacientů, kteří dostávají stabilní dávku, může být podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samoinjekce by měla být injekce podána do horní zevní části stehna. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na lanreotide nebo příbuzné peptidy. **Zvláštní upozornění:** Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Pacienti by měli být pravidelně sledováni. Podle farmakologické studie u zvířat a u lidí může způsobit přechodnou inhibici sekrece inzulinu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegaličtých pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsově frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. U pacientů s karcinoidními tumory nesmí být lanreotid předepsán před tím, než se vyloučí přítomnost obstrukčního intestinálního tumoru. **Interakce:** Průvodní podání injekce lanreotidu s cyclosporinem může snížit hladinu cyclosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyclosporinu v krvi monitorovat. **Farmakodynamické vlastnosti: U somatostatiny-ových analog byl zaznamenán antiproliferativní účinek. Klinicky byl tento účinek u lanreotidu prokázán stabilizací nádoru při podání dávky 120mg. Antiproliferativní účinek se jeví jako významný u pacientů s dobře diferencovaným pokročilým neuroendokrinním nádorem středního střeva. Nežádoucí účinky:** Velmi časté nežádoucí účinky: průjem, únik stolice, bolest břicha, cholelitiáza. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2°C–8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nemrazit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Registrační číslo:** 56/002/03-C, 56/003/03-C, 56/004/03-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 8. 1. 2003/23. 9. 2009. **Datum poslední revize textu:** 28. 8. 2013.

Na lékařský předpis, síly 120mg a 60mg ke dni tisku plně hrazeny zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu O/P. Síla 90mg není hrazena zdravotní pojišťovnou.

Reference:

1. Caplin M. et al.: A randomized, double-blind, placebo-Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response in patients with gastroenteropancreatic NeuroEndocrine Tumors (CLARINET); European Journal of Cancer, Volume 49, Supplement 3, September 2013: S3.

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
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Jiří Novák
prof. MUDr. Aleš Rejthar, CSc.

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Madiak, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc., Brno
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.
doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville

prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrbá, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., Brno

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapešť
prof. Jan Klasterský, Brusel

prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno

MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc., Bratislava
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2013

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

Nakladatel: Ambit Media, a.s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5-Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: simona.novakova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Miroslav Chudík, Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2013 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: e-mail: předplatne@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá: Alexandra Manová, e-mail: alexandra.manova@ambitmedia.cz, tel.: 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na mail klinickaonkologie@mou.cz

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

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

Toto číslo vychází 16. 12. 2013.



EGFR M⁺

1. linie léčby pokročilého NSCLC u pacientů s EGFR M⁺

**IRESSA® v monoterapii prokázala významně vyšší účinnost*
oproti kombinované chemoterapii v 1. linii léčby
pokročilého NSCLC u pacientů s EGFR M⁺ 1-3**

EGFR M⁺ (pozitivní mutace receptoru pro epidermální růstový faktor)
* v parametru progression free survival (PFS)



IRESSA®
gefitinib

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IRESSA®: **Léčivá látka:** gefitinibum. **Indikace:** IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi EGFR-TK. **Dávkování:** Jedna 250 mg tableta jednou denně. Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí a adolescentů hodnocena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení. **Interakce:** Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu, které může být klinicky relevantní. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu a tím snižovat účinnost přípravku IRESSA, proto by jejich podávání mělo být vyloučeno. U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení. **Zvláštní upozornění:** Pacienti se středně závažným až závažným poškozením jater v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Pacienti, u kterých je vzhledem k příznakům a projevům, např. akutní nebo zhoršující se zánět očí, slzení, citlivost na světlo, neostře vidění, bolest v očích a/nebo červené oči, podezření na zánět oční rohovky, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi. Byly hlášeny jednotlivé případy GIT perforace u pacientů s existujícími rizikovými faktory. IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (zahrnující vyrážku, akné, suchou kůži a svědění). Další hlášené nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, slabost, krvácení (např. krvácení z nosu a krev v moči), intersticiální plicní nemoc, změny jaterních parametrů (zvýšení ALT, AST a celkového bilirubinu), proteinurie a alopecie. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení. Kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel registrace:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/09/526/001, EU/1/09/526/002. **Datum revize textu:** 20. 4. 2012. **Referenční číslo dokumentu:** 20042012API. **Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte Souhrn údajů o přípravku.** Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky www.ema.europa.eu. Registrovaná ochranná známka IRESSA je majetkem AstraZeneca plc. © AstraZeneca 2012

Reference:

1. Mok TS et al. New Engl J Med 2009; 361(10): 947–957.
2. Maemondo M et al. N Engl J Med 2010; 362: 2380–2388.
3. Mitsudomi T et al. Lancet Oncol 2010; 11: 121–128.

AstraZeneca 

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

Afinitor® je indikován k léčbě pacientů s pokročilým karcinomem ledviny po selhání léčby inhibitory tyrosinkinázy.^{1,2,3} Je to první lék s prokázaným klinickým přínosem u těchto pacientů.¹



- Afinitor® prokázal snížení relativního rizika progresu o 67 % ve srovnání s placebem (HR = 0,33 [95 % CI, 0,25-0,43; P<0,0001])⁴
- Pouze 7 % pacientů ve studii RECORD-1 přerušilo terapii z důvodu nežádoucích účinků⁴
- mTOR* inhibitor, který nabízí pohodlné perorální podávání 1x denně⁴



Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety, AFINITOR® 10 mg tablety

Složení: Léčivá látka: Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitory aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelné známky toxicity. Podávání dětem a mladistvým (<18 let) není doporučeno. U starších pacientů (≥65 let) a pacientů se zhoršenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování. *U pacientů s mírným zhoršením funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 7,5 mg denně, u pacientů se středním zhoršením funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 5 mg denně, u pacientů se závažným zhoršením funkce jater (Child-Pugh C) se podávání Afinitoru v dávce 2,5 mg denně doporučuje jen v případech, kdy očekávaný prospěch převáží míru rizika. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění:** U 12 % pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, *deriváty jodu a mateřídoušky*. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efúzní pumpy Pglykoproteinu (Pgp). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, *imatinib*, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonaza-

zol, diltiazem, *dromedaron*, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/Pgp. Induktory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo Pgp. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únavu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anemie, trombocytopenie, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, anorexie, dysgeusie, bolesti hlavy, pneumonitida, dušnost, epistaxe, kašel, stomatitida, průjem, slizniční zánět, zvracení, nauzea, vyrážka, suchá kůže, svědění, onemocnění nehtů, únava, astenie, periferní otoky, horečka. Časté: leukopenie, lymfopenie, neutropenie, diabetes mellitus, hypofosfatemie, hypokalemie, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, nespavost, konjunktivitida, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, plicní embolie, hemoptýza, sucho v ústech, bolesti břicha, bolest v ústech, dysfagie, dyspepsie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), erytém, kožní exfoliace, akneiformní dermatitida, onychoklaze, kožní léze, mírná alopecie, artralgie, zvýšená hladina kreatininu, selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), proteinurie, bolest na hrudi. Méně časté: plicní embolismus. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg - EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg - EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 22.10.2013. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis; indikace léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní, a indikace léčba pankreatických neuroendokrinních tumorů jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pro indikaci léčba pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu nebyla úhrada dosud stanovena.

* Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Literatura: 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther, 9(6), 705-717 (2009). 2. J of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6. June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 10/2013

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

Novartis s.r.o. | Pharma budova Gemini B | Na Pankráci 1724/129 | 140 00 Praha 4