

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 543535

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

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

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

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

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

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

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI
A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK
ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUcí REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO
REDAKTORA:

KOZA IVAN

VÝKONNÝ REDAKTOR:

FAIT VUK

REDAKTOŘI:

ČOUPEK PETR
HÁJEK ROMAN
KOCÁK IVO

VALÍK DALIBOR
VORLÍČEK JIŘÍ
ŽALOUĐÍK JAN

REDAKČNÍ RADA:

ADAM ZDENĚK, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Praha
BEŠKA FRANTIŠEK, Ostrava
BILDER JOSEF, Brno
ČOUPEK PETR, Brno
DRBAL JOSEF, Brno
ECKHARDT SANDOR, Budapešť
FAIT VUK, Brno
HÁJEK ROMAN, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava
KALLAY JOZEF, Bratislava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLASTERSKÝ JAN, Brusel
KLENER PAVEL, Praha
KOCÁK IVO, Brno
KOUTECKÝ JOSEF, Praha

KOVAŘÍK JAN, Brno
KOZA IVAN, Bratislava
MAYER JIŘÍ, Brno
MECHL ZDENĚK, Brno
NĚMEC JAROSLAV, Brno
ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
PLEŠKO IVAN, Bratislava
PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
REJTHAR ALEŠ, Brno
SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
UJHÁZY VILIAM, Bratislava
VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
VYZULA ROSTISLAV, Brno
WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
ŽALOUĐÍK JAN, Brno

Článek na výzvu – přehled

Kolář Z. Základní poznatky o molekulárních mechanismech vývoje některých epitelových, solidních mesenchymových a neuroektodermových nádorů	77
---	----

Přehled

Čapov I., Wechsler J., Jedlička V., Janíček P., Doležel J., Čoupková H., Peštál A., Katolická J., Vlček J., Spurný V., Černý M., Jelínek O., Vlček P., Postránecká V., Suškevič I. Korbička J. Současný stav chirurgie plicních metastáz	85
---	----

Původní práce

Nenutil R., Šmardová J., Hanzelková Z., Pavlová Š., Rejtar A., Miller P., Vojtěšek B. Protein p53, stabilizovaný v nádorech mutací, je výrazně fosforylován na serinu 15 a serinu 392	91
Coufal, O., Svobodník, A., Žaloudík, J., Šefr, R., Fait, V., Dušek, L., Dorociak, F. Faktory ovlivňující vyšetřování mízních uzlin v resekátech karcinomů kolon a rekta	96

Kazuistika

Kouba M., Volková Z., Maalouf J., Salaj P., Soukup P., Pohlreich D., Čermák J., Cetkovský P. Odchytky v krevním obraze a poruchy hemostázy u pacientů se solidními tumory – přehled a popis případů	101
--	-----

Sdělení

Doležal T., Hakl M., Kozák J., Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti	106
Doležal T., Hakl M., Kozák J., Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti	114

Informace

Seminář „Karcinom děložního hrdla“	84
--	----

Onkologické společnosti	118
--------------------------------------	-----

CONTENTS**Invited article – review**

Kolář Z. Basic data concerning molecular mechanisms of development of some epithelial, solid mesenchymal and neuroectodermal cancers	7
--	---

Review

Čapov I., Wechsler J., Jedlička V., Janíček P., Doležel J., Čoupková H., Peštál A., Katolická J., Vlček J., Spurný V., Černý M., Jelínek O., Vlček P., Postránecká V., Suškevič I. Korbička J. Surgery of the Pulmonary Metastases – State of the Art	85
--	----

Original publications

Nenutil R., Šmardová J., Hanzelková Z., Pavlová Š., Rejtar A., Miller P., Vojtěšek B. Frequent phosphorylation of overexpressed mutant p53 protein at serine 15 and serine 392 residues in human cancers	91
Coufal, O., Svobodník, A., Žaloudík, J., Šefr, R., Fait, V., Dušek, L., Dorociak, F. Factors Influencing the Examination of Lymph Nodes in Resection Specimens of Colon and Rectal Cancer	96

Case Report

Kouba M., Volková Z., Maalouf J., Salaj P., Soukup P., Pohlreich D., Čermák J., Cetkovský P. Changes in peripheral blood smear and coagulation abnormalities in patients with solid tumours – review and case reports	101
--	-----

Communication

Doležal T., Hakl M., Kozák J., Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J. Methodical instructions for pharmacotherapy of acute and chronic non-malignant pain	106
Doležal T., Hakl M., Kozák J., Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J. Methodical instructions for pharmacotherapy of malignant pain	114

Notification

Lesson „Cervical cancer“	84
--------------------------------	----

Oncological associations	118
---------------------------------------	-----

ZÁKLADNÍ POZNATKY O MOLEKULÁRNÍCH MECHANISMECH VÝVOJE NĚKTERÝCH EPITELOVÝCH, SOLIDNÍCH MESENCHYMOVÝCH A NEUROEKTODERMOVÝCH NÁDORŮ

BASIC DATA CONCERNING MOLECULAR MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF SOME EPITHELIAL, SOLID MESENCHYMAL AND NEUROECTODERMAL CANCERS

KOLÁŘ Z.

ÚSTAV PATOLOGIE A LABORATOŘ MOLEKULÁRNÍ PATOLOGIE LF UP A FN OLMOUC

Souhrn: V práci je podán přehled současných poznatků o molekulární patologii některých solidních nádorů. Zachycuje úroveň poznání z roku 2003, tak jak byla prezentována v publikaci „Molekulární patologie nádorů“ autorů Z. Kolář a kolektiv, ĚPAVA, Olomouc 2003 (ISBN 80-86297-15-2). Vzhledem k bouřlivému rozvoji výzkumu v této oblasti lze očekávat další převratné objevy, které budou postupně doplňovat chybějící data.

Klíčová slova: solidní nádory, molekulární patologie, patogenetické dráhy

Summary: In this work, the review of recent findings on molecular pathology of some solid tumours is presented. This article provides the level of knowledge from year 2003 in the form similar to this published in book „Molecular pathology of tumours“ by Z. Kolář and co-workers, ĚPAVA Publishing, Olomouc 2003 (ISBN 80-86297-15-2). With respect to rapidly developing research in this field a new fundamental discoveries supplementing an incomplete data are expected.

Key words: solid tumours, molecular pathology, pathogenetic pathways

Úvod

Výrazné pokroky, které byly v uplynulých desetiletích dosaženy v oblasti molekulárních technologií, vedly k ustavení zvláštní větve patologie a podle některých koncepcí samostatného oboru, který se nazývá „molekulární patologie“. Tento obor se rovněž zabývá studiem procesů souvisejících se vznikem a rozvojem chorob, a to na úrovni nukleových kyselin a proteinů, respektive jiných molekul, které jsou jimi regulovány. Využívá přitom technik molekulární biologie a výsledky dává do kontextu s nálezy ostatních biomedicínských oborů včetně patologie. Tento pohled umožňuje nahlédnout až k samým počátkům vzniku nemoci, až na jejich genovou úroveň. Očekává se, že právě molekulární patologie bude schopna vnést nové světlo na „staré nemoci“ a vysvětlit příčiny některých nemocí, kterým jsme doposud dobře neporozuměli.

Molekulární patologie je vědní disciplína zabývající se studiem molekulárních mechanismů vzniku a progresu nenádorových i nádorových chorob a využívající metody molekulární biologie. V současnosti lze použít různé molekulárně biologické postupy k identifikaci sekvencí nukleových kyselin odpovědných za vznik jak nádorových, tak i nenádorových onemocnění (např. cystické fibrózy, morbus Duchenne), k perinatální a perinatální diagnostice vrozených chorob, k určení genetické náchylnosti a predispozice k chorobám typu aterosklerózy a diabetu, k přesné diagnostice a klasifikaci nádorových onemocnění, stejně jako k prognózování a monitorování terapie u pacientů s nádory, k diagnostice získaných infekčních chorob, k testování lékové senzitivity a rezistence u nádorových a infekčních chorob, k určení příbuznosti při transplantacích, k testování otcovství a k účelům forenzní medicíny. Nově se pod tento obor řadí i oblast zabývající se sledováním fyziologické i patologické proliferace kinetiky ve tkáních, včetně určování predispozice k programované buněčné smrti - apoptóze.

Již mnoho let je známo, že vznik nádorů je provázen četnými genetickými aberacemi a že v kontextu těchto poznatků je možné nádory považovat za geneticky podmíněné choroby. Rovněž bylo zjištěno, že existuje genetická predispozice k vývoji nádorů a že většina nádorů má monoklonální původ. V posledních letech pak naše poznatky byly rozšířeny na detailnější poznání úlohy jednotlivých specifických genů, zejména tzv. onkogenů a nádorových supresorů. Během vývoje tumoru dochází k akumulaci genetických chyb a pravděpodobnost jejich vzniku je přímo úměrná proliferací aktivně exponované tkáni. Proto bylo velkým pokrokem podrobné poznání regulace buněčného cyklu, které ukázalo, že mnohé z onkogenů a nádorových supresorů působí přímo v jeho průběhu. Proces nádorové transformace je zpravidla provázen mutacemi vedoucími ke vzniku genomové nestability, což je spojeno s defekty buněčných genů odpovědných za opravu chybného párování a excisní opravu. Existují typické patologické jednotky, které jsou spojeny s poruchou opravy DNA a u kterých je proto daleko větší tendence k vývoji zhoubných nádorů, než ve zbyvajících populaci. Kromě této skupiny defektů se mohou vývoje nádorů účastnit i poruchy genů odpovědných za produkci různých proteolytických enzymů, které se účastní procesů umožňujících ztrátu buněčné adhezivity, invazivního růstu a metastazování. Dále bylo zjištěno, že během nádorové transformace může docházet rovněž k epigenetickým změnám (změny, při kterých je genetická informace ovlivněna modifikacemi nukleotidů a terciální i kvartérní strukturou DNA), jako například ke změnám metylace DNA, či acetylaci histonů, ke změnám organizace jádra atd. Všechny tyto procesy jsou přitom velmi úzce závislé na genetické výbavě každého jednotlivce, u kterého nádor vznikl. Proto je nutné zdůraznit, že, tak jako neexistují dva lidé se stejným otiskem palce, neexistují rovněž dva nádory, které by byly absolutně shodné. Podstat-

né je zejména to, že se vyvíjí v rozdílném subjektu s jedinečným genotypem a navíc žijícím v rozdílném prostředí. Tato skutečnost je nesmírně důležitá pro pochopení, proč terapie nádorů, přes nesporné pokroky, poněkud pokulhává za teoretickými poznatky o příčinách vzniku a vývoje nádorů. Pravděpodobně neexistuje jednotné terapeutické schéma a to ani pro určitou zdánlivě homogenní skupinu nádorů, které by mohlo mít významný úspěch. Budoucnost je jednoznačně v tzv. individualizované terapii, postavené „na míru“ každého jednotlivého nádoru a pacienta. Bude to samozřejmě vyžadovat dokonalé poznání každého nádoru nejenom po stránce morfoloické, ale i proteomické a genetické.

Vývoj karcinomů dýchacího traktu

Karcinom plic není homogenní jednotkou. Má řadu histologických typů, ale na základě klinické praxe se rozlišují především dvě skupiny, malobuněčný karcinom (známý pod anglickou zkratkou SCLC – small-cell lung cancer) a nemalobuněčný karcinom (NSCLC – non-small-cell lung cancer), které, jak se zdá, mají separátní genetickou vývojovou dráhu. Termín NSCLC byl přijat WHO v roce 1977 a zahrnuje histologické typy adenokarcinomu, spinocelulárního karcinomu a velkobuněčného karcinomu. Tato skupina představuje většinu (asi 75 až 80%) všech karcinomů plic. Prognóza pacientů s NSCLC je špatná, pěti-leté přežití lze očekávat jen asi u 15%. SCLC tvoří samostatnou skupinu karcinomů plic, která se liší nejen histologickým typem, ale i svým biologickým chováním a vnímavostí k chemoterapii a aktinoterapii. Tyto karcinomy tvoří zbytek, to je asi 20-25% všech karcinomů plic a je u nich prokázáno, že na jejich vznik má jednoznačný vliv kouření tabáku. Prognóza je ještě horší než u NSCLC, tento nádor má velmi agresivní klinický průběh se systémovým šířením, velmi časným základním metastáz a průměrnou délkou přežití 1,5 až 4 měsíce (pěti leté přežití jen u 0,5% pacientů). Toto biologické chování je v zásadním rozporu se skutečností, že tento nádor je zpravidla velmi sensitivní vůči záření i různým chemoterapeutikům.

Mezi nejčastější cytogenetické změny nalázané u plicních karcinomů patří delece krátkého raménka 3. chromosomu (3p14-p23), které postihují přibližně 90% SCLC a 50% NSCLC. Delece této poměrně velké oblasti svědčí pro ztrátu funkce více než jednoho supresorického genu. Další supresorické geny, jejichž delece pravděpodobně souvisí s vývojem plicních karcinomů, se nachází na dlouhém raménku 5. chromosomu, kde je lokalizován například gen APC. Relativně časté jsou zejména u NSCLC rovněž delece a translokace na krátkém raménku 9. chromosomu (9p21), kde se nachází gen pro inhibitor cyklin dependentní kinázy 4 (CDK4), jehož produkt je známý jako p16INK4. Dominantními onkogeny, které se účastní vývoje plicních karcinomů, jsou také myc a ras. V 10-20% karcinomů plic, převážně v SCLC, byla nalezena amplifikace některého ze členů rodiny myc (c-myc, N-myc nebo L-myc), která vede k nadměrné expresi produktu Myc. Tyto nádory mají agresivnější chování a horší prognózu, než nádory bez této amplifikace. V NSCLC je tato amplifikace vzácná, avšak pokud se vyskytuje, mají tyto nádory vyšší metastatický potenciál. Zdá se tedy, že amplifikace myc v nádorech plic je v průběhu patogeneze relativně pozdní událostí, která přispívá k agresivnějšímu biologickému chování a relapsu nádoru. Četné studie prokázaly, že mutace K-ras v kodonu 12, nebo nadměrná exprese jeho produktu p21ras jsou nepříznivými prognostickými faktory pro přežití pacientů s plicním karcinomem. Tyto aberace jsou nalézány především u NSCLC, zatímco u SCLC jsou vzácné. Zejména jsou postiženy karcinomy se spinocelulární diferenciací, zatímco adenokarcinomy a velkobuněčné karcinomy mají tuto expresi zpravidla nezměněnou. Spinocelulární karcinomy jsou rovněž signifikantně častěji spojeny s amplifikací nebo nadměrnou expresí c-erbB-2 (HER2/neu) a příbuzného receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Oba znaky jsou nepříznivými prognostickými faktory pro tyto pacienty. Mutace nebo delece genu pro pRb

u pacientů s vrozenou formou retinoblastomu zvyšují riziko vzniku plicního, především malobuněčného karcinomu oproti normální populaci 15x. Alterace tohoto genu byly zjištěny téměř u 100% SCLC a 50% NSCLC. V NSCLC byla nalezena inverzní závislost mezi expresí p53 a Bcl-2. Nadměrná exprese mutovaného p53 se vyskytuje u NSCLC s vyšším gradingem a vyšším výskytem metastáz. S tím souvisí fakt, že přežití pacientů s NSCLC bylo signifikantně lepší u pacientů s nižší expresí p53 v nádorech. Genetická predispozice ke vzniku karcinomů plic, zejména v souvislosti s kouřením, může souviset s polymorfismem genu CYP1A1, který patří do rodiny lidských cytochromů p450. Rovněž se ukázalo, že polymorfismy dalších členů této genové rodiny (CYP2D6, CYP2E1) a genu pro glutathion S transferázu (GSTM) mají význam pro predikci účinku karcinogenů v epitelu dýchacích cest.

Podle výše uvedených dat se zdá, že vývoj NSCLC se iniciuje strátou heterozygosity (LOH) v oblasti krátkých ramének 3. a zejména 9. chromosomu a tato změna se objevuje již ve stadiu hyperplasie bronchiálního epitelu. Následují bodové mutace nebo nadměrná exprese ras, která je typická pro stadium karcinoma in situ. Alterace myc se objevují až u invazivních karcinomů. Podle některých autorů je nejčasnější alterace LOH 9p, která stojí na počátku vývoje karcinomů dýchacího traktu všech primárních lokalizací od horních cest dýchacích až po plíce.

Vývoj karcinomů zažívacího traktu

Karcinomy jícnu

Představují závažný problém zejména v zemích Blízkého a Dálkého Východu i v Číně. V jejich etiologii se předpokládá účast kouření, stejně jako stravovacích zvyklostí souvisejících s obsahem nitrosaminů v potravě. Mezi významné prekancerózní léze patří tzv. Barrettův jícen (metaplastická přeměna vrstevnatého dlaždicového epitelu jícnu na cylindrický epitel střevního typu vlivem dráždění žaludečním obsahem při refluxní chorobě), ve kterém nastávají časem dysplastické změny progredující až v invazivní karcinom. Prognóza je obvykle špatná a šanci na přežití 5 let má méně než 20% pacientů. Existují dva histologické typy karcinomů jícnu: spinocelulární karcinom a adenokarcinom. Hereditární predisponující znaky nebyly jednoznačně potvrzeny. Byl však zjištěn význam četných onkogenů a nádorových supresorů, jejichž defekty provází vývoj karcinomů této lokalizace.

Předně byla ve více než polovině nádorů jícnu zjištěna amplifikace nebo nadměrná exprese genu CCND1/PRAD1, který kóduje regulační protein buněčného cyklu, cyklin D1. Amplifikace tohoto genu byla nalezena výhradně ve skupině spinocelulárních karcinomů, zatímco u adenokarcinomů byla potvrzena výjimečně jen jeho nadměrná exprese. Pravděpodobně to souvisí s faktem, že jednou z nejčastějších cytogenetických změn nádorů jícnu je amplifikace části 11. chromosomu 11q13, ve které se tento gen nachází. Další cytogenetickou změnou karcinomů jícnu je ztráta heterozygosity (LOH) v oblasti 13. chromosomu (13q14). V této oblasti se nachází gen pro nádorový supresor Rb, a proto byla analyzován vzájemný vztah mezi expresí cyklinu D1 a pRb. Ukázalo se, že všechny nádory nadměrně exprimující cyklin D1 měly normální hladiny pRb, zatímco mezi nádory, které neměly nadměrnou expresi/amplifikaci cyklinu D1 byla 1/3 nádorů exprimujících nadměrné množství pRb a 1/3 nádorů bez jakékoliv exprese Rb. Na základě této studie byly navrženy 3 modely, podle kterých může dojít k potlačení inhibiční úlohy pRb: (1) Nadměrná exprese cyklinu D1 může překonat normální expresi pRb, (2) ztráta exprese pRb může být způsobena přímo mutací genu Rb1, (3) mutace genů jiných než pro cyklin D1 (CCND1/PRAD1) mohou způsobit inhibici funkce pRb.

Pravděpodobně nejlépe prostudovaným genem ve spojitosti s karcinomy jícnu je gen p53. Ukázalo se, že produkt tohoto genu se akumuluje v obou histologických typech karcinomů této lokalizace s frekvencí kolísající podle různých studií od

30 do 90%. Rozporuplné výsledky byly dosaženy s ohledem na prognostický význam této akumulace. Zatímco některé studie poukázaly na možnost, že u spinocelulárních karcinomů je tato nadměrná exprese pozitivním faktorem a u adenokarcinomů negativním faktorem pro přežití, jiné studie to nepotvrdily. Za prokázané lze pokládat jen výsledky svědčící pro výraznou redukci délky přežití u pacientů, u kterých byla akumulace p53 prokázána v metastázách do lymfatických uzlin. Zvýšená exprese p53 byla rovněž zjištěna v metaplastickém epitelu Barrettova jícnu, přičemž frekvence se zvyšovala v dysplasticky změněném epitelu přímo úměrně se stupněm dysplasie. Mutace p53 byly nalezeny jak v karcinomech spinocelulárních, tak i glandulárních, stejně jako v epitelu Barrettova jícnu. To vše potvrzuje význam funkčního defektu p53 v časných fázích karcinogeneze jícnu. Asi 1/3 pacientů s karcinomem jícnu má navíc společný defekt p53 a Rb1, což může tendenci k vývoji nádorů ještě více potencovat.

Se zvýšenou expresí cyklinu D v nádorech jícnu může souviset nalezená zvýšená exprese autokrinních růstových faktorů EGF a TGF α . Okolo 30-70% karcinomů jícnu rovněž exprimuje vysoké hladiny receptoru pro EGF (EGFR). V karcinogenezi se s velkou pravděpodobností uplatňuje rovněž c-erbB-2 (HER2/neu), analog EGFR. Amplifikace genu pro tento receptor s aktivitou tyrosin kinázy byly zjištěny jen u spinocelulárních karcinomů jícnu. U přibližně 50% případů karcinomu jícnu byla rovněž nalezena LOH 9p a následně mutace MTS1 genu. Dále byly u skupiny adenokarcinomů, ale ne u spinocelulárních karcinomů jícnu, zjištěny různé replikační defekty související s nestabilitou mikrosatelitů.

Karcinomy žaludku

Přestože incidence karcinomů žaludku u nás, stejně jako ve většině zemí Evropy a Severní Ameriky stále klesá, jsou tyto nádory závažným medicínským problémem. Vysoká incidence je stále v Japonsku a zemích Dálného Východu. V poslední době se ukázalo, že v etiologii velké části karcinomů žaludku se pravděpodobně uplatňuje EB virus. Histologické typy karcinomů žaludku zahrnují převážně různé varianty adenokarcinomů. Jako velmi užitečná se ukázala tzv. Laurenova klasifikace karcinomů žaludku, která dělí nádory této lokalizace na dva typy, intestinální a difusní. Potvrdilo se, že toto dělení nejlépe odráží rozdíly morfologické, klinické i prognostické. Intestinální typ karcinomů žaludku se vyvíjí postupně z prekancerózních stavů jako jsou chronická gastritida, intestinální metaplasie a různé stupně dysplasie, jeho prognóza je relativně dobrá. Difusní typ karcinomů žaludku se však pravděpodobně vyvíjí de novo bez předchozích preneoplastických změn a jeho prognóza je významně horší než u předchozího typu. I když u karcinomů žaludku nebyl popsán specifický hereditární syndrom jako např. u karcinomů tlustého střeva, v některých rodinách byl pozorován zvýšený výskyt tohoto typu rakoviny, který se dědil autosomálně dominantním způsobem. Bylo rovněž pozorováno, že u hereditárních syndromů karcinomů tlustého střeva, jako jsou mnohočetná familiární polypózní adenomatóza (FAP) nebo Lynchův syndrom 2, se rovněž vyskytují ve zvýšené míře karcinomy žaludku.

Dvě rozdílné signální dráhy pro vývoj špatně diferencovaných a dobře diferencovaných karcinomů žaludku byly navrženy Taharou v roce 1995.

Špatně diferencované karcinomy, které jsou zpravidla totožné s difusním typem karcinomu dle Laurenovy klasifikace, vznikají přímo z normálních buněk, bez preneoplastických a premaligních mezistupňů, jako jsou intestinální metaplasie, hyperplasie a adenom. Klíčovou úlohu při jejich vývoji hraje vznik genetické nestability a defekty reparačních mechanismů. Pro zahájení vývoje vedoucího přímo ke vzniku časného karcinomu však musí dojít k defektům p53 a alelické ztrátě c-MET (onkogen kódující transmembránovou tyrosin kinázu s funkcí receptoru pro SF/HGF). Pro další vývoj karcinomu vedoucí k lokálnímu růstu a větší agresivitě jsou nutné další

změny spočívající ve ztrátě heterozygosity krátkého raménka 1. chromosomu (1p LOH), snížení až vymizení exprese cadherinu, nadměrné expresi TGF β a změnám jeho receptoru (TGFR) a rovněž k chybné transkripci CD44. Schopnost metastazovat je pak předurčena ztrátou heterozygosity dlouhého raménka 7. chromosomu (7q LOH), amplifikací genu c-MET a KSAM (člen rodiny receptorů pro fibroblastický růstový faktor) a pravděpodobně též snížením exprese nm23.

Dobře diferencované karcinomy, zpravidla konzistentní se skupinou intestinálního typu karcinomu dle Laurenovy klasifikace, prodělávají během vývoje typická morfologická mezistadia přes intestinální metaplasii, adenom a různé stupně dysplasie. Na počátku celého transformačního postupu stojí opět vznik genetické nestability v metaplasticky změněných buňkách. Pro vznik adenomu jsou důležité mutace p53, K-ras a APC. Vývoj dysplastických změn, směřujících ke vzniku časného karcinomu, je spojen se ztrátou heterozygosity dlouhého raménka 5. chromosomu (5q LOH), kde se nachází gen APC a se ztrátou nemutovaných alel p53. K tomu se přidružují změny typu nadměrné exprese c-MET. Vývoj směrem k více agresivnějšímu a progresivnějšímu karcinomu je do jisté míry podobný jako u výše popisovaného špatně diferencovaného karcinomu (to znamená změny TGFR a CD44). Rozdíly spočívají v tom, že u této dráhy nenastává ztráta exprese cadherinu, místo LOH krátkého raménka 1. chromosomu se objevují LOH dlouhého raménka (1qLOH) a bývají časté delece dlouhého raménka 18. chromosomu, které jsou místem genu DCC („deleted in colorectal cancer“) kódujícího protein homologní s adhezní molekulou pro neurální buňky. Rovněž genetické změny predisponující vývoj metastatického fenotypu žaludečního karcinomu jsou podobné změnám v obdobném místě vývojové dráhy špatně diferencovaného karcinomu (7q LOH, redukce exprese nm23). Navíc k nim přistupuje amplifikace genu c-erbB-2 (HER2/neu).

Karcinomy tlustého střeva a rektu

Je jedním z nejčastějších typů rakoviny jehož incidence je obzvláště vysoká v naší republice, stejně jako ve většině zemí Evropy a Severní Ameriky. Na rozdíl od četných karcinomů jiných lokalizací, nebyla u této diagnózy prokázána souvislost s kouřením. Histologické typy tohoto karcinomu zahrnují různé varianty adenokarcinomu. Prognosticky důležitější než histologický typ nádoru je staging onemocnění (nejčastěji užívané je rozdělení do stadií dle Dukea). Jsou popisovány dvě základní skupiny tohoto karcinomu, podle toho, zda se jedná o sporadický nebo hereditární nádor. Hereditární karcinomy tlustého střeva a rektu však rovněž tvoří homogenní skupinu. Kromě dobře poznávaných jednotek jako jsou hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), která tvoří asi 5% všech karcinomů tlustého střeva a karcinomu při familiární adenomatózní polypóze (FAP), tvořící jen asi 1% všech kolorektálních karcinomů, existuje ještě poměrně rozsáhlá skupina karcinomů s familiárním výskytem (přibližně 19% všech karcinomů této oblasti), které nelze zařadit do žádné z výše uvedených skupin. Sporadický kolorektální karcinom tedy představuje asi 3/4 (75%) těchto karcinomů. Práce zabývající se genetickou nestabilitou kolorektálních karcinomů došly k závěru, že karcinomy při FAP a také většina (85-90%) sporadických karcinomů a familiárních karcinomů, které nesouvisí s HNPCC nebo FAP, vznikají v souvislosti s vývojem chromosomální nestability, zatímco všechny HNPCC a zbytek (10-15%) ostatních karcinomů vzniká v souvislosti s indukovanou mikrosatelitní nestabilitou. Karcinomy jejichž vznik a vývoj souvisí s chromosomální nestabilitou se vyvíjí na podkladě postupných genetických změn v buňkách kolorektální sliznice a mají řadu morfologicky definovaných mezistupňů. Tento model patogenetické dráhy, navržený Vogelsteinem na počátku 90. let minulého století, přesně definuje mutace a delece jednotlivých onkogenů a nádorových supresorů. Podle něj jsou pro změnu normálního epitelu v dysplastický nezbytné

LOH 5q, mutace nebo delece APC a amplifikace myc. Hypometylace DNA potom vede k vývoji adenomů a mutace genu K-ras a delece DCC na 18q ke vzniku adenomu s těžkou dysplasií. Teprve po LOH 17p a mutaci p53 však může dojít ke vzniku invazivního karcinomu a po deleci nm23 spolu s LOH 8p k vývoji metastatického fenotypu. Karcinomy jejichž vznik a vývoj souvisí s mikrosatelitní nestabilitou tvoří okolo 15% sporadických a do jiných skupin nezařaditelných nádorů, které vykazují mikrosatelitní nestabilitu označovanou někdy jako RER pozitivitu (replication error). Sporadické nádory s touto charakteristikou mají řadu vlastností podobných HNPCC. Jsou totiž často diploidní nebo blízce diploidní, vyskytují se v pravé části tračníku a mají lepší prognózu. Mezi důležité charakteristiky patří i to, že se rozvíjí v průměru o 2 dekády dříve než většina sporadických karcinomů (již ve 4. až 5. dekádě života), a přestože pacienti s nimi přežívají déle, jsou rezistentní k léčivům poškozujícím DNA. U pacientů s HNPCC je tato nestabilita způsobena mutacemi genů odpovědných za opravu chybného párování (viz příslušná kapitola), které se dědí autosomálně dominantním způsobem. V 80-90% případů se tyto mutace týkají genů hMLH1 a hMSH2. Tyto mutace vedou ke zvýšené incidenci bodových mutací a deletcí/inzercí v krátkých opakujících se sekvencích DNA - tzv. mikrosatelitech. To je doprovázeno rovněž zvýšenou frekvencí mutací onkogenů a nádorových supresorů a aberací částí chromosomů, kde se tyto geny nachází. Jde buď o mutace inaktivující gen, nebo LOH, nebo hypermetylaci oblastí promotoru hMLH1 vedoucí k supresi transkripce. Kromě uvedených změn se v nádorech, jejichž vznik souvisí s mikrosatelitní nestabilitou, vyskytují častěji i defekty genů APC, TGFβ, bax atd.

Karcinomy jater

Většina pacientů s hepatocelulárním karcinomem má v anamnéze cirhózu jako následek prodělané hepatitidy B, hepatitidy C, autoimunní hepatitidy, primární biliární cirhózy, alkoholismu atd. Vznik hyperplasie tedy musí být jednou z podmínek, která předchází dalšímu vývoji směrem k premaligním a maligním lézím. Přesto infekce viry hepatitidy B a C (HVB, HVC) zvyšuje riziko tohoto vývoje. Odhaduje se, že infekce HVB a HVC, představují 5-10x vyšší pravděpodobnost vývoje hepatocelulárního karcinomu v cirhóze ve srovnání s cirhózou způsobenou alkoholickým poškozením jater nebo primární biliární cirhózou. Při srovnání s populací bez primárního poškození jater je toto riziko až 50násobně vyšší. Unikátní vlastností hepatocelulárních karcinomů je, že i v jednom nádorovém uzlu je možné pozorovat výraznou histologickou heterogenitu. Tato morfologická heterogenita je způsobena genetickou heterogenitou, související s výraznou chromosomální nestabilitou těchto nádorů. Popisované změny exprese p53 a jeho mutace jsou relativně až pozdní události během karcinogeneze. Detailnější informace o patogenetických drahách vedoucích ke vzniku hepatocelulárního karcinomu dosud nebyly publikovány.

Karcinomy pankreatu

Karcinomy pankreatu představují skupinu nádorů s velmi špatnou prognózou. Hlavním důvodem bezesporu je fakt, že vzhledem k anatomické lokalizaci slinivky, je diagnóza stanovena většinou pozdě, takže nádory již nejsou chirurgicky kurabilní. Geny spojené s vývojem tohoto nádoru se formálně rozdělují do tří skupin: (1) onkogeny, (2) nádorové supresory a (3) geny opravující genom. Do první skupiny patří K-ras, c-myc, c-erbB-2 a bcl-2, do druhé p53, p16, Rb, BRCA2 a DPC4 a do třetí MSH2 a MLH1. O většině z těchto genů bylo pojednáno v předcházejících odstavcích. Výjimkou je gen DPC4. DPC4 (Deleted in Pancreatic Carcinoma) je lokalizován na chromosomu 18q a jeho specifická funkce dosud nebyla přesně popsána. Zjistilo se, že tento gen je homologií se skupinou genů označovaných jako Mad geny, které kódují signální transduktory přenášející signály od rodiny proteinů TGFβ k receptorům na

buněčných povrchích. Inaktivace DPC4 byly zjištěna u 50% pankreatických karcinomů. Z toho ve 30% případů je inaktivace způsobena homozygotní deletcí a ve 20% případů mutací jedné alely a ztrátou druhé.

Vývoj karcinomů ženského a mužského genitálního traktu *Karcinomy prsu*

Karcinomy prsu/mléčné žlázy jsou nejčastější malignitou ženské populace a podílí se přibližně na 20% umrtí žen způsobených zhoubnými nádory. Předpokládá se, že 90% karcinomů prsu (pravděpodobně vhodnější je používat termín karcinom mléčné žlázy) vzniká z buněk lokalizovaných v tzv. terminální duktulo-lobulární oblasti (TDLU – terminal ductulo-lobular unit), na podkladě existující premaligní léze. Byla popsána kaskáda morfologických změn vedoucí k malignímu nádoru, zahrnující běžnou duktální a lobulární hyperplasii (UDH, ULH), atypickou duktální a lobulární hyperplasii (ADH, ALH) až po duktální a lobulární karcinom in situ (DCIS, LCIS), který je bezprostředním prekurzorem invazivního karcinomu. Pravděpodobnost, že se z léze vyvine karcinom je odstupňovaná: Pro UH se odhaduje zvýšení této pravděpodobnosti oproti případům z normálním morfologickým obrazem 0-2x, pro AH 4-6x a pro CIS 10x. Byly definovány 3 typy DCIS, které se liší svou diferenciací a označeny jako dobře, středně a málo diferencované DCIS. Nejnovější práce ukazují, že každý z těchto DCIS je předstupněm jiného typu invazivního karcinomu, který si podržuje diferenciační stupeň DCIS a který se pravděpodobně vyvíjí separátní patogenetickou drahou zahrnující jinou souslednost genetických alterací. Doposud se soudilo, že málo diferencovaný DCIS i invazivní karcinom se vyvíjí z dobře diferencovaných analogů.

Patogenetické dráhy vedoucí k různým typům karcinomů mléčné žlázy nejsou dosud poznány dokonale, avšak je jasné, že zahrnují defekty různých onkogenů a nádorových supresorů. Většina studií zabývajících se genetickou stránkou karcinogeneze analyzovala ztrátu heterozygosity (LOH) pomocí metody RFLP (restriction fragment length polymorphism analysis). Tyto studie odhalily, že genetické defekty se vyskytují již ve stadiu UDH a ULH a postihují více než 10 různých chromosomů. Postupem času se vyselektovaly oblasti genomu, jejichž poškození se v karcinomech mléčné žlázy vyskytuje nejčastěji a zjistilo se, že zahrnují některé známé geny, jejichž produkty fungují jako regulátory buněčného cyklu (cykliny, cyklin dependentní kinázy, endogenní inhibitory cdk), proliferace a diferenciace (myc, ras, jaderné estrogenní receptory, c-erbB-2) i jako nádorové supresory (p53, Rb, PTEN, BRCA1/2). Předpokládá se, že pro nádory se známkami dobré diferenciace je charakteristické zachování odpovědnosti na hormonální podněty zprostředkované receptory pro estrogeny a pro nádory špatně diferencované aktivace aberantní regulační dráhy řídící proliferaci bez ohledu na stav hormonální regulační kaskády, zprostředkované c-erbB-2.

Karcinomy prostaty

Karcinom prostaty obvykle vzniká v zadním laloku prostaty (periferní zóna). Nádor vyrůstá především ze žláзовého epitelu (submukózní a hlavní žlásky) a vyznačuje se různým stupněm diferenciace.

Předpokládá se, že základem maligní transformace a nádorové progresi je akumulace genetických změn, které ovlivňují expresi kritických genů. Počet genetických alterací potřebných pro plnou transformaci buňky se odhaduje na pět až deset, další změny jsou nutné pro získání metastatického potenciálu. Je pravděpodobné, že také vývoj a progresi rakoviny prostaty jsou způsobeny akumulací změn v genech, které řídí normální buněčnou proliferaci a homeostázu. Identifikace těchto genů a jejich alterací je důležitá pro pochopení mechanismů nemoci. Jejich znalost potom může usnadnit stanovení prognózy a predikce odpovědi na léčbu a umožnit vývoj nových léčebných postupů. Genetické alterace zahrnu-

jí nádorové supresorové geny (chromozomy 7, 10 a 16) a různé onkogeny.

Růst a přežití buněk primárních nádorů prostaty jsou do značné míry závislé na androgenech. Zpočátku je růst většiny nádorů prostaty androgen-dependentní, a proto většina pacientů úspěšně odpovídá na terapeutickou androgenovou blokádu. U části nemocných nádory po určité době přecházejí do stadia růstu na androgenech nezávislého. Tyto androgen-independentní nádory prostaty jsou potom rezistentní na konvenční chemoterapii. Molekulární mechanismy přechodu z androgen-dependentního na androgen-independentní stav jsou známy jen částečně. Ke vzniku androgenovou nezávislosti tak přispívají mutace a alterace receptorů pro androgeny (AR), aktivace onkogenů, inaktivace nádorových supresorových genů. Výsledky výzkumu ukazují, že detoxikační enzym glutathion S-transferáza π není exprimován ve více než 90% nádorů prostaty, u kterých je metylován jeho promotor. Předpokládá se, že je to jedna z nejčasnějších a nejběžnějších genomických alterací pozorovaných ve sporadických nádorech prostaty. U většiny nádorových buněk je i přes androgenní nezávislost prokazatelná vysoká exprese AR. V časných stádiích rakoviny prostaty je exprese AR velmi homogenní a receptor je exprimován v prakticky všech buňkách. V pozdním stadiu androgen-independentní rakoviny prostaty se charakter exprese stává heterogenní a objevuje se subpopulace buněk, které expresi AR úplně ztratily. Četné důkazy svědčí pro to, že AR hraje důležitou roli ve vývoji a progresi rakoviny prostaty a že regulační dráha zprostředkovaná AR zůstává částečně funkční i u hormonálně-rezistentních nádorů. Feldman se spolupracovníky formulovali v nedávné době pět potenciálních mechanismů, kterými se androgen independentní karcinomy prostaty mohou vyvíjet: (1) Zvýšení sensitivity androgenního receptoru na androgeny, (2) zvýšení schopnosti androgenních receptorů vázat různé jiné ligandy, (3) aktivace androgenních receptorů mechanismem nezávislým na androgenech, (4) obejití regulační dráhy zprostředkované androgenními receptory, (5) transformace a expanze epiteliálních kmenových buněk.

Karcinomy děložního krčku

V celosvětovém měřítku je karcinom děložního krčku druhou nejčastější malignitou ženské populace. Jeho incidence je obzvláště vysoká v méně vyvinutých zemích. Ukázalo se, že v etiologii tohoto typu rakoviny se u většiny případů uplatňují infekce lidskými papilomaviry (HPV), které jsou přenášeny pohlavním stykem. Mezi četnými typy HPV představují nejvyšší riziko pro vznik tohoto karcinomu typy HPV 16, 18, 31, 33, 35 a 45. Tyto viry nejsou příčinou vzniku jen rakoviny děložního krčku, ale rovněž rakoviny krycích epitelů celé anogenitální oblasti u obou pohlaví (vagina, vulva, konečník, penis).

Asi nejdůležitějším patogenetickým faktorem podporujícím vývoj karcinomu jsou dva časně geny označované jako E6 a E7, vyskytující se ve vysoce rizikových typech HPV, které inhibují funkci nádorových supresorů p53 a Rb. Postupně pak dochází ke vzniku genomové nestability, která vede k akumulaci neopravených chromosomálních abnormalit a selekci i expanzi klonů maligních buněk. Mezi dalšími geny, které se velmi často uplatňují v karcinogenezi epitelu děložního krčku, je třeba jmenovat myc (aktivuje se zejména v pokročilých stádiích choroby, proto se předpokládá, že je důležitý pro progresi k malignějšímu fenotypu), jehož nadměrná exprese je znakem vyšší pravděpodobnosti relapsu choroby.

Karcinomy endometria

Incidence tohoto typu rakoviny ve světě rovněž stále vzrůstá. Není běžná v rozvojovém světě, ale v rozvinutých zemích to je nejčastější nádor ženského genitálního traktu. Nejvyšší nárůst incidence byl zaznamenán v 70. letech 20. století v souvislosti s nekontrolovanou preskripcí preparátů s estrogenním efektem u postmenopauzálních žen. V současné době bylo

potvrzeno, že dlouhodobé užívání Tamoxifenu, nesteroidního estrogenového antagonisty i agonisty, zvyšuje u pacientek s karcinomem mléčné žlázy riziko vývoje endometriálního karcinomu.

Během posledních několika let došlo na základě poznání dvou molekulárních signálních drah k rozdělení endometriálních karcinomů do dvou typů: (1) Endometroidní karcinomy – tvořící asi 80% všech děložních malignit. Vznikají na základě atypické hyperplasie endometria a jsou podmiňovány estrogenní stimulací. Vyskytují se převážně u žen v premenopauze a perimenopauze a jsou provázány obezitou, hyperlipidemií, anovulací, neplodností a pozdním nástupem menopauzy. V typickém případě je tento nádor omezen na dělohu a má příznivou prognózu. K transformaci buněk endometria dochází po replikačních chybách způsobených mikrosatelitní nestabilitou (MN) a následné akumulaci mutací v onkogenech a genech kódujících nádorové supresory. Mimo mikrosatelitní nestabilitu se popisují 3 hlavní genové alterace: Mutace genů pro PTEN, K-ras a β -katenin. Všechny alterace se však nevyskytují ve všech nádorech současně. Uvádí se jejich následující frekvence: MN 25-30% případů, K-ras 10-30% případů, PTEN 37-61% případů, β -katenin 25-38% případů. Nádory s mikrosatelitní nestabilitou mají deficit genů odpovědných za opravu chybného párování a získávají tzv. „mutator“ genotyp. Nejčastěji vznikají mutace genů pro TGF- β , Bax, receptor pro insulin-like růstový faktor II (IGF II), hMSH3 a hMSH6. Ukázalo se, že mikrosatelitní nestabilita je důsledkem chybné metylace způsobené hypermetylací promotoru genu MLH-1, která se pravděpodobně vyskytuje již v časných fázích karcinogeneze. (2) Non-endometroidní karcinomy – představují asi 10% děložních malignit. Histologicky se zpravidla jedná o papilární a serózní karcinomy vznikající někdy v endometriálních polypech nebo z prekancerózních lézí vyvíjejících se v atrofickém endometriu. Tento typ nádorů není závislý na estrogenní stimulaci a nevzniká na podkladě hyperplasie. Velmi často roste invazivně do myometria a proniká do cév. Jeho prognóza je špatná, úmrtnost na něj je vysoká. K vývoji karcinomu dochází po alteracích genu p53 a ztrátě heterozygosity na čtených chromosomech.

Rozdělení na oba typy nelze chápat dogmaticky, protože existují výjimky, které vybočují z tohoto schématu. Například nedávno bylo zjištěno, že některé non-endometroidní karcinomy se mohou vyvíjet na podkladě dříve vzniklého endometroidního karcinomu.

Karcinomy ovárií

Epidemiologické studie týkající se těchto karcinomů nedávají jednotné výsledky, protože incidence i mortalita se dost výrazně liší jak u blízkých zemí, tak i v závislosti na věku. Molekulárně genetické studie jsou omezeny na studium pokročilých stádií, protože vzhledem k anatomickým poměrům není možné získat premaligní léze tak často, jako u jiných typů nádorů. Jedním z nejčastějších se vyskytujících znaků, zejména u pokročilejších stádií, je amplifikace genu myc (asi 30% všech nádorů ovaria). Dále byly nalezeny mutace genu K-ras a to častěji u mucinózních adenokarcinomů (asi 45%), než u serózních adenokarcinomů (asi 16%). Tyto mutace se také častěji vyskytují u hraničních lézí, což dovoluje spekulovat o tom, že tato mutace může být relativně časnou událostí v procesu karcinogeneze. Podobně jako u karcinomů mléčné žlázy, je asi u 30% případů karcinomu ovaria zjišťována amplifikace c-erbB-2, která silně koreluje se špatnou prognózou tohoto karcinomu. Vysokou frekvenci výskytu má rovněž ztráta heterozygosity (LOH), která bývá detegována zejména na chromosomech 6p, 6q, 9q, 13q, 17p a 17q. Předpokládá se, že právě chromosom 17 může hrát při vývoji ovariálního karcinomu klíčovou úlohu, protože na jeho krátkém raménku se nachází lokus pro p53 a na dlouhém raménku lokus pro BRCA1. Asi 5-10% ovariálních karcinomů vzniká na podkladě vrozené predispozice, která se může projevit třemi způsoby: (1) společně

s predispozicí ke karcinomům mléčné žlázy, typický je mnohočetný výskyt v mladším věku, (2) společně s predispozicí k hereditárnímu nepolypóznímu kolorektálnímu karcinomu a endometriálnímu karcinomu a (3) vznikem místně specifického (site-specific) ovariálního karcinomu.

Nádory varlat

Testikulární nádory z germinálních buněk (zde je míněn především seminom) jsou poměrně vzácné novotvary, jejichž incidence nevzrůstá. Maximální výskyt je v mladém nebo mladším věku. Nádory poměrně dobře reagují na konvenční chemoterapii a aktinoterapii a jejich mortalita je nízká. Zatím chybí podrobnější údaje o molekulárních změnách indukujících a provázejících karcinogenezi. Z chudých údajů, které jsou k dispozici, se soudí, že důležitým genem v tomto procesu by mohl být myc.

Vývoj karcinomů ledvin a odvodných cest močových

Karcinomy močového měchýře

Přestože incidence karcinomů močového měchýře celosvětově, zejména ve vyvinutých zemích, stále vzrůstá, jeho mortalita je na ústupu. V zemích, kde se karcinom močového měchýře vyskytuje častěji, je rovněž vysoká incidence karcinomů ledvin. To nepřímo dokazuje, že obě tyto funkčně a anatomicky příbuzná místa mohou být vystavena působení podobných karcinogenních vlivů. Byl dokázán vliv fenolických látek a aromatických aminů vyskytujících se v životním prostředí na karcinogenezi přechodného epitelu odvodných močových cest, včetně močového měchýře. Předpokládá se, že 20-25% karcinomů močového měchýře vzniká na podkladě působení xenobiotik, které se do formy lokálně působícího karcinogenu transformují metabolickými enzymy. Tyto enzymy, vyskytující se v játrech stejně jako přímo v epitelu močového měchýře, mohou aktivovat nebo inaktivovat karcinogeny v závislosti na jejich struktuře. Mnoho úsilí bylo věnováno odhalení genetických změn, které předchází vzniku genetické nestability vedoucí až k vývoji maligního metastatického fenotypu. Téměř ve 30% sporadických karcinomů močového měchýře, které se vyznačovaly vyšší agresivitou, byla odhalena ztráta heterozygosity (LOH). Velmi častou událostí vyskytující se již v dysplasticky změněném epitelu močového měchýře bývají dalece nebo mutace p53. U karcinomů invadujících do svalové vrstvy močového měchýře byly tyto změny prokázány v 50-70% případů. Nejméně 50% případů karcinomů má dalece genu pro p16 na chromosomu 9p21. Tento protein reguluje fosforylaci proteinu pRb. Nejčastější delecí, která se vyskytuje u papilomů a papilokarcinomů nízkého stupně malignity je ztráta velké oblasti na chromosomu 9q (9q13-9q33). Další progresi těchto karcinomů je spojena s mutacemi p53 a Rb a ztrátami na chromosomu 8p, někdy je provázena rovněž aktivací c-erbB-2 (14% případů). 20% nádorů vykazuje amplifikaci segmentu 11q13, pravděpodobně obsahující gen CCND1 kódující protein cyklin D1, 6-30% aktivací mutací H-ras. Významným faktorem uplatňujícím se v karcinogenezi močového měchýře pravděpodobně je i gen pro receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Jeho nadměrná exprese/amplifikace se objevují již v preinvazivních stádiích (stadium Ta), u části nádorů se asi uplatňuje až později při přechodu ze stadia T2 do stadia T3a.

Karcinomy ledvin

Naprostou většinu případů karcinomů ledvin představují světlolobuněčné karcinomy Grawitzova typu. Klinické chování karcinomů ledvin je těžko předvídatelné, i když bylo stanoveno několik znaků, jako jsou stadium tumoru a ploidie, které asi prognostický význam mají. Tyto nádory mají vysoký metastatický potenciál a asi 1/3 pacientů má přítomny metastázy již v čase diagnózy. U většiny pacientů s Von Hippel-Lindauovou (VHL) chorobou se vyvíjí v konečné fázi renální karcinom. Gen odpovědný za tuto chorobu se nachází na krátkém

raménku 3. chromosomu a jeho produkt funguje jako nádorový supresor. Ačkoliv defekty příslušného lokusu na 3. chromosomu byly zjištěny i u sporadických karcinomů ledvin, není stále známo, zda během života získané mutace tohoto genu mohou vývoj sporadického renálního karcinomu indukovat. Mutace genu VHL jsou pravděpodobně nejčastější příčinou vrozeného karcinomu ledvin a pravděpodobně, ve spojení s translokací t(3;8), jsou odpovědné za familiární výskyt tohoto nádoru.

Vývoj neuroektodermálních nádorů

Do skupiny neuroektodermálních nádorů se řadí všechny tumory vznikající z buněk centrálního i periferního nervového systému, které mají původ v buňkách embryonální neurální trubice (tzv. neuroektodermu). Patří sem gangliové buňky (neurony), gliové buňky dělí se na astrocyty a oligodendrocyty a Schwannovy buňky se svými deriváty, melanocyty. Proto celá skupina tvoří značně heterogenní skupinu zahrnující nádory typu meduloblastomů, oligodendrogliomů, astrocytomů, neuroblastomů, neurinomů (Schwannomů), neurofibromů melanomů a dalších. Patogenetické dráhy vedoucí ke všem typům neuroektodermových nádorů nejsou dosud poznány úplně. Přesto bylo dosaženo velkého pokroku v porozumění některých genetických drah u gliálních nádorů, neurofibromů a maligních melanomů (melanoblastomů).

Astroglální nádory

Byly identifikovány dvě dráhy, které odrážejí rozdílné fáze vývoje těchto nádorů: (1) dráha iniciace a (2) dráha progresu. Průběh iniciační dráhy je umožněn inaktivací (mutací) genu p53 (TP53). Vlastní vývoj astrocytomů (vznik astrocytomu grade II) je však pravděpodobně iniciován aktivací signální dráhy zprostředkované PDGF (platelet-derived growth factor) a PDGFR (receptor PDGF). Podílí se na ní defekty genu ras a receptorů tyrosin-kináz. Vznik pilocytárního astrocytomu (grade I) je umožněn ztrátou genu NF1. Progrese v těchto nádorech je zahájena inaktivací nebo ztrátou nádory suprimujícího genu Rb a následována amplifikací genu pro cyklin dependentní kinázu 4 (CDK4). Primární glioblastom se vyvíjí přímo z prekurzorových buněk po inaktivační mutaci nebo delecii genu kódujícího p16 (INK4A). Podpůrnými faktory jsou mutace a amplifikace genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) i amplifikace MDM2, která způsobí vyřazení funkce p53, v případě, že není již primárně mutován. Dalším nádorovým supresorem, který je vyřazen z funkce v průběhu progresu je gen PTEN. Lze tedy shrnout, že ztráta funkce p53 spolu s nadměrnou expresí PDGF a PDGFR vede ke vzniku astrocytomu nízkého stupně malignity (grade II). Pilocytární astrocytom (grade I) se vyvíjí samostatnou dráhou po ztrátě genu NF1. Další progresu směrem k astrocytomům vyššího stupně malignity (grade III a IV) a sekundárnímu glioblastoma multiforme (GBM) je umožněna ztrátou genu Rb a amplifikací genu pro CDK4. Primární glioblastom má rovněž separátní vývojovou dráhu, která podporuje přímou transformaci k vysoce malignímu fenotypu bez zmíněných mezistadií. V této dráze se popisují ztráty genů INK4A (p16) a PTEN, spolu s amplifikacemi (mutacemi) genů pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a MDM2.

Nádory periferního nervového systému

V této části budeme diskutovat vznik a vývoj neurofibromu a maligního nádoru periferního nervového pochvy (malignant peripheral-nerve-sheath tumor – MPNST). Neurofibromy mají dvě charakteristické vlastnosti. Vznikají uvnitř periferního nervu a jsou tvořeny heterogenní směsí buněčných typů, které jsou přítomny v normálním periferním nervu (Schwannovy buňky, perineurální buňky, neuronální vlákna, fibroblasty a infiltrující mastocyty). I když neurofibromy mohou vznikat sporadicky, typický je jejich mnohočetný výskyt v rámci onemocnění označovaného jako neurofibromatóza 1. typu. V rámci tohoto

onemocnění mohou vznikat dva hlavní typy neurofibromů. Nejčastěji to je dermální neurofibrom, vyvíjející se a progresující nejčastěji v době puberty. Někdy ale již v době embryonálního vývoje se může vytvořit tzv. plexiformní neurofibrom a to přímo v kranálních a spinálních nervech. Faktorem, který umožňuje vznik a vývoj těchto tumorů, je mutace genu NF1. Nepředpokládá se mutace obou alel tohoto genu, tak jak je tomu například u MPNST, feochromocytomu apod., ale postazuje ztráta jedné alely. Často u těchto nádorů bývá rovněž zvýšená exprese receptoru pro EGF (EGFR). Další progresi směrem k MPNST je umožněna kromě kompletní ztráty obou alel NF1, také genetickými alteracemi genů pro p53 (TP53), p16 (INK4A), pRb (Rb) a p27 (Kip1).

Melanoblastomy

U této skupiny zhoubných nádorů byly popsány četné změny na různých chromosomech. Týkají se ztráty heterozygosity (LOH) na chromosomech 1p, 6q, 6p, 7, 9p, 10q, 11q, 17p, 17q. Postupně byly identifikovány geny, které s těmito změnami souvisí a určena časová souslednost těchto změn. Pro vznik maligního melanomu je důležitá vrozená predispozice, která se s velkou pravděpodobností týká zárodečné mutace ve dvou genech: cdk4, kódující cyklin dependentní kinázu 4 a INK4A, kódující inhibitor cyklin dependentní kinázy 4 (protein p16). Oba produkty jsou bezprostředně zapojeny do regulace buněčného cyklu. Gen INK4A je klasický nádorový supresor, jeho inaktivace může být způsobena delecí, bodovou mutací nebo metylací promotoru. U případů familiárně se vyskytujícího melanomu postihuje zárodečná mutace jednu alelu, druhá alela je pak inaktivována během života somatickou mutací nebo ztrátou heterozygosity. U sporadických případů melanomu jsou obě alely inaktivovány až v průběhu života, pravděpodobnost vzniku nádoru se tím však výrazně snižuje. Naproti tomu gen cdk4 se chová jako klasický onkogen, to znamená, že se chová jako dominantní gen a ke ztrátě jeho funkce stačí mutace jedné alely. Předpokládá se, že pro vznik běžného, během života získaného, pigmentového névu z normálních melanocytů je nutný vrozený defekt jedné alely alespoň jednoho z obou zmiňovaných genů nebo vrozená inaktivace jedné alely dalšího nádorového supresoru, genu PTEN (viz příslušná kapitola). Pro vývoj směrem k dysplastickému névu nebo melanomu in situ (lentigo maligna) je nutná inaktivace, inaktivační mutace nebo dále druhé alely buď genu na chromosomu 9p (INK4A), nebo na chromosomu 10q (PTEN). Pro přechod do fáze radiálně rostoucího maligního melanomu je nutná úplná ztráta exprese proteinu p16 (produkt INK4A) doprovázená mutací p53 nebo N-ras. Obě posledně jmenované události jsou také důležité pro další vývoj směrem k vertikálně se šířícímu malignímu melanomu, avšak přidružují se k nim i dále blíže neidentifikovaných genů na chromosomu 6q. Pro získání metastatického fenotypu maligního melanomu jsou důležité dále genů na chromosomech 1p, 3p, 11q, 17p a 17q. Pravděpodobně tím dochází, mimo jiné, k inaktivaci genů pro β -katenin, NM-23 a NF1. K těmto posaným genetickým změnám se pravděpodobně přidružují i defekty genů opravujících chybné párování DNA a defekt genu EWS (Ewingova sarkomu).

Neurofibromatóza typu 1

Vznik tohoto mnohočetného nádoru souvisí s mutací genu NF1. V současné době se popisuje více než 100 jeho rozdílných mutací. Jedinou poměrně častější mutací vyskytující se v lézích pacientů s neurofibromatózou typu 1 byla záměna C za T v exonu 31. Podle některých pramenů lze očekávat, že za různý klinický průběh i morfologii neurofibromatózy mohou být zodpovědné tři geny zavazaté do 27. intronu NF1. Tyto geny mají označení EVI2A, EVI2B a OMPG.

Neurofibromatóza typu 2

Její vznik závisí na defektech genu NF2, které vznikají v souvislosti s delecí, bodovou mutací, insercí a poruchou sestřihu.

Mutace jsou obvykle rodinně specifické, záměna C za T v 57. kodonu je relativně častá. Sporadické neurinomy (Schwannomy) a meningiomy mají poměrně často popisovanou inaktivující somatickou mutaci NF2. Pro vznik nádoru jsou však nutné mutace obou alel.

Neuroblastom

Je jedním z nejčastějších nádorů dětského věku. Cytogenetické studie předpověděly inaktivaci nádorových supresorů a aktivaci onkogenů na chromosomu 1p36. Byly zde objeveny oblasti, jejichž sekvence DNA jevíla částečnou homologii s genem N-myc. Amplifikace tohoto genu je v neuroblastomech rovněž velmi častá a dá se předpokládat, že má kauzální význam.

Ewingův sarkom

Ve více než 80% případů tohoto nádoru byla zjištěna translokace t(11;22)(q24;q12). Touto přestavbou dochází opět k tvorbě fúzního genu spojujícího některé vlastnosti genu EWS a FLI1. U části případů byla rovněž nalezena translokace t(21;22), která vede ke vzniku dalšího fúzního genu EWS/ERG, umožňující produkci fúzního proteinu. Jak FLI1, tak ERG jsou transkripčními faktory.

Vývoj jiných typů solidních nádorů

Retinoblastom

Vývoj tohoto nádoru souvisí s vrozenými nebo získanými mutacemi genu Rb1.

Wilmsův nádor

Nádor je způsoben vrozenou nebo získanou mutací genu WT1. Tyto mutace mají většinou charakter dalece nebo bodové mutace. Zejména mutace v oblasti zinkového prstu molekuly vedou ke ztrátě schopnosti tohoto proteinu se vázat k DNA, zatímco mutace v oblasti jeho transaktivační domény změní represní funkci proteinu na aktivační. Některé zárodečné mutace WT1 genu způsobují těžké poškození v rámci tzv. Denis-Drashova syndromu (dysgeneze gonád, neuropatie, výskyt Wilmsova nádoru). Wilmsův nádor se rovněž vyvíjí u tzv. Beckwith-Wiedemannova syndromu (makroglosie, gigantismus, zvýšený výskyt nádorů, často Wilmsův nádor), který je spojen s defekty na chromosomu 11p15. V této oblasti bylo identifikováno několik dalších kandidátních genů, které se mohou spolupodílet na vývoji Wilmsova nádoru. Jsou to IGF2 a WT2. Konečně, v rodinách s výskytem Wilmsova nádoru byl na 11. chromosomu identifikován další kandidátní gen WT3.

Mnohočetná endokrinní neoplasie (MEN1, MEN2)

MEN 1 je syndrom provázející vrozené endokrinně aktivní nádory příštítných tělísek, pankreatu a přední hypofýzy. MEN 2 se dělí na MEN2A a MEN2B, které spolu s familiárním medulárním karcinomem štítné žlázy (FMTC) tvoří tři rozdílné klinické syndromy dědičné se autosomálně dominantním způsobem. MEN2A a 2B bývají rovněž spojeny se vznikem feochromocytomu.

Gen pro MEN1 byl identifikován na chromosomu 11q13. Defekty tohoto chromosomu byly objeveny rovněž u sporadických forem nádorů výše uvedených lokalizací. Pro vznik nádoru je však nezbytná inaktivace obou alel.

Gen pro MEN2A byl nalezen na chromosomu 10. Ve stejné oblasti byly zjištěny rovněž geny odpovědné za MEN2B a FMTC. Produkt genu má funkci receptorové tyrosin kinázy, její aktivace zesiluje signální transdukcii vedoucí k buněčné proliferaci. Mutace genu pro MEN2A a FMTC se primárně vyskytují v extracelulární doméně bohaté na cystein a způsobují substituci cysteinu jinou aminokyselinou. Jedna z nejčastějších mutací, která je spojená i s vývojem karcinomů příštítných tělísek je náhrada cysteinu v kodonu 634 argininem. Pro vývoj MEN2B je nezbytná mutace v kodonu 918, při které dochází k náhradě threoninu methioninem v tyro-

zin kinázové doméně genu nazvaného RET. Tento gen má tak funkci onkogenu.

Tuberózní skleróza

Jde o sporadicky se vyskytující nebo autosomálně dominantně děděný syndrom zahrnující mnohočetné hamartomy v různých orgánech, včetně kůže, ledvin, mozku, srdce, retiny a plic. Počet sporadických případů je asi dvakrát větší než počet případů vrozených. Rodiny s výskytem tohoto onemocnění mají asi ve 30-50% případů LOH na chromosomu 9q43, zbývající část postižených rodin zpravidla na chromosomu 16. Předpokládá se, že geny způsobující tuberózní sklerózu působí pravděpodobně jako nádorové supresory. Gen z chromosomu 16 se nazývá TSC2 a kóduje protein nazvaný tuberin. Je homologii s GTPázou aktivujícím proteinem GAP3. Gen na chromosomu 9 dostal označení TSC1 a jeho přesná funkce dosud nebyla zjištěna.

Rabdomyosarkom

Většina případů (okolo 60%) se histologicky jeví jako embryonální rabdomyosarkom, mezi zbývajících případů dominuje diagnóza alveolárního rabdomyosarkomu. Chromosomální abnormality byly zjištěny u obou histologických typů. U první

ho však jsou dosti nespecifické, zatímco druhý případ vykazuje typickou translokaci t(2;13)(q35;q14). Na chromosomu 2 byl zjištěn zlomový bod právě v místě genu PAX3, který reguluje embryonální vývoj a na chromosomu 13 lokalizace genu pro transkripční faktor označovaný jako FKHR (forkhead transcription factor). Chromosomálními přesuny dochází k tvorbě fúzního genu kódujícího část molekuly PAX3 společně s DNA vazebnou doménou FKHR. To vede k produkci fúzního proteinu schopného vázat normální cílové geny produktu PAX3, ale s aberantní regulací transkripce. Nedávné studie našly rovněž u embryonálního rabdomyosarkomu LOH v oblasti chromosomu 11p15.5. V tomto lokusu se předpokládá existence nádorového supresoru, jehož inaktivace může vést k vývoji nádoru. Je zajímavé, že stejná oblast je zapojena do vývoje Wilmsova nádoru a že oba typy nádorů mohou být součástí výše zmiňovaného Beckwith-Wiedemannova syndromu.

Práce byla podpořena MSM151100001

Literatura souhrnně

Z. Kolář a kolektiv: Molekulární patologie nádorů. Monografie. EPAVA, Olomouc 2003, 168 stran. (ISBN 80-86297-15-2).

informace

Vážení kolegové,
srdečně Vás zveme na jednodenní *onkogynekologický seminář*

KARCINOM DĚLOŽNÍHO HRDLA

pořádáný Gynekologicko-porodnickou klinikou I. LF UK a VFN v Praze ve spolupráci s nadačním fondem Vita et futura
v sobotu dne **20. listopadu 2004 od 8.00 hodin**
v posluchárně **Gynekologicko-porodnické kliniky, Apolinářská 18, Praha 2.**

PŘEDBĚŽNÝ PROGRAM:

08.00 – 08.30	Úvod <i>doc. MUDr. P. Freitag, CSc.</i>	11.30 – 12.30	Přestávka
08.30 – 09.00	Prekancerózy – diagnostika (kolposkopie, HPV test) <i>doc. MUDr. P. Freitag, CSc.</i>	12.30 – 13.15	Chirurgická léčba, radikální hysterektomie a trachelektomie <i>Doc. MUDr. D. Cibula, CSc., MUDr. J. Svárovský</i>
09.00 – 09.45	Prekancerózy – management <i>doc. MUDr. P. Freitag, CSc.</i>	13.15 – 14.00	Možnosti a limitace radioterapie <i>MUDr. P. Mareš, CSc (Onkologická klinika I. LF UK)</i>
09.45 – 10.00	Přestávka	14.00 – 14.15	Přestávka
10.00 – 10.45	Histologická klasifikace, význam histotypů pro prognózu <i>MUDr. P. Dunder, Patologicko-anatomický ústav I. LF UK</i>	14.15 – 15.00	Chemoterapie – neoadjuvance, léčba recidiv <i>MUDr. N. Jančárková</i>
10.45 – 11.30	Staging, stagingová vyšetření, význam ultrazvuku <i>MUDr. D. Fischerová</i>	15.00 – 15.45	Chirurgická léčba recidiv <i>Doc. MUDr. D. Cibula, CSc</i>

Přihlášení účastníci kurzu obdrží pozvánku se složenkou (na pozvánce bude uvedeno bankovní spojení pro bezhotovostní převod). Poplatek činí 400 Kč. Nebude-li uhrazen předem, lze zaplatit na místě v hotovosti ve výši 450 Kč. Nepřihlášený účastník uhradí 500 Kč.

Absolventi kurzu obdrží certifikát podle Stavovského předpisu č. 16 ČLK.

Vaše přihlášky, prosím, posílejte na adresu: Děkanát I. LF UK – odd. doškolování lékařů, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2, e-mail: eva.svobodova@lf1.cuni.cz nebo vzdelavani.lekaru@lf1.cuni.cz, tel. + fax: 224965675, mobil: 732146799 nebo na adresu david.cibula@iol.cz.

SOUČASNÝ STAV CHIRURGIE PLICNÍCH METASTÁZ – REVIEW

SURGERY OF THE PULMONARY METASTASES – STATE OF THE ART

ČAPOV I., WECHSLER J., JEDLIČKA V., JANÍČEK P.¹, DOLEŽEL J., ČOUPKOVÁ H.², PEŠTÁL A., KATOLICKÁ J.², VLČEK J.³, SPURNÝ V.², ČERNÝ M.¹, JELÍNEK O.¹, VLČEK P., POSTRÁNECKÁ V.⁴, SUŠKEVIČ I.⁴, KORBIČKA J.

I. CHIRURGICKÁ KLINIKA MASARYKOVY UNIVERZITY, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

¹ I. ORTOPEDICKÁ KLINIKA MASARYKOVY UNIVERZITY, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

² ODDĚLENÍ KLINICKÉ A RADIAČNÍ ONKOLOGIE, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

³ KLINIKA FUNKČNÍ DIAGNOSTIKY A REHABILITACE MASARYKOVY UNIVERZITY, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

⁴ KLINIKA ZOBRAZOVACÍCH METOD MASARYKOVY UNIVERZITY, FN U SVATÉ ANNY, BRNO

Souhrn: Chirurgická léčba plicních metastáz představuje vysoce efektivní a bezpečnou modalitu u exaktně vybraných nemocných. Autoři hodnotí formou přehledu následující aspekty, podílející se na úspěšnosti metody – volbu operačního přístupu, rozsah operačního zákroku, úplnost resekce, roli mediastinální lymfadenektomie, všímají si jednotlivých prognostických faktorů (počtu a velikosti metastáz, disease free intervalu, tumor doubling time, opakovaných plicních resekcí apod.).

Klíčová slova: plicní metastázy, chirurgická léčba, prognostické faktory

Summary: Surgical metastasectomy is a safe and effective modality in the accurately selected group of patients. In the review the main factors influencing the benefit of the procedure are evaluated: the type of the surgical approach, the extension of the procedure, the completeness of the resection, the role of the mediastinal lymphadenectomy. Different types of prognostic factors (number and diameter of the metastases, disease free interval, tumour doubling time repeated lung resection) are discussed, too.

Key words: pulmonary metastasis, surgery, prognostic factors

1. Úvod

Plicce představují pro mnoho nádorů nejčastější cílové místo jejich metastatického šíření. Méně do plic metastazují nádory zažívacího traktu, které se šíří spíše systémem portálního řečiště. Velmi často jsou plicce postiženy metastázami hematogenního původu, poněvadž se do nich vrací systémová venózní krev. První literární údaj o plicní resekcii pro její metastatické postižení pochází z roku 1929 od českého chirurga Diviše. Podobnou operaci v Severní Americe vykonali o deset let později Barney a Churchill. V roce 1944 provedl Blalock poprvé odstranění plicní metastázy (PM) karcinomu kolorekta. Do roku 1950 představovaly lobektomie a pneumonektomie hlavní typy operací pro plicní metastázy, prováděly se však jen velmi zřídka. Po dlouhé době skepse se plicní metastasektomie stala široce akceptovanou léčebnou modalitou, která může významně zvýšit dlouhodobé přežívání (2,12). Došlo k odklonu od provádění velkých resekčních zákroků u plicních metastáz a do popředí se dostaly neanatomické resekční zákroky typu klínových resekcí. Prognóza pacientů s neléčenými plicními metastázami je nepříznivá. Do 6 měsíců jich zemírá 44% a v průběhu dvou let 91% (22). Retrospektivní studie ukázaly, že jen 6% nemocných s metastatickým onemocněním plicce přežívá 5 let bez resekce těchto metastáz (15). Vzhledem k nízkému výskytu pooperačních komplikací, k velmi nízké letalitě (do 2%) a pětiletému přežívání 35%-68% se stala resekční léčba PM akceptovanou terapeutickou metodou (7,15). I když je problematika plicních metastáz neustále diskutována, zůstává řada otázek otevřených. Současná literatura věnující se problematice plicních metastáz je charakteru retrospektivního a je založená na malých souborech, ve kterých byly provedeny menší operační zákroky. Velmi řídké se vyskytují metastatické nádory i ve velkých dýchacích cestách - endobronchiálně (31). Murray v roce 1991 uvedl, že dlou-

hodobé výsledky extenzivních resekcí mnohočetných plicních metastáz, reoperací pro rekurentní plicní metastázy a resekce plicních metastáz a metachronních jaterních metastáz nejsou dosud všeobecně akceptovány. Operační přístup k tomuto typu onemocnění by se měl řídit Kocherovým pravidlem, že chirurg je lékař, který umí operovat a který ví, kdy to nelze (39). V našich zemích jsou plicní metastázy na pokraji zájmu odborné onkologické veřejnosti. Jen někteří onkologové jsou u PM radikálnější a chirurgickou léčbu považují za jednu z nejefektivnějších léčebných modalit. Cílem naší práce je poukázat na současný stav chirurgie plicních metastáz. Práce se zabývá jednotlivými faktory ovlivňujícími dlouhodobé přežívání po plicní metastasektomii.

2. Výběr nemocných k operaci

Efekt operace PM je dán zejména exaktním výběrem nemocných vhodných k operaci. Existují problémy jak s identifikací velmi drobných lézí (<3mm) na předoperačních CT scanech, tak i možností kvalitativní diagnózy těchto ložisek. V takových případech je vhodná pozitronová emisní tomografie (PET-scan) (29). Opakovaně bylo prokázáno, že jemná palpace desuflované plicce během operace často odhalí další drobná ložiska v plicním parenchymu, obvykle menší než 5mm, která nebyla zachycena na předoperačním CT vyšetření. Loehe a spol. našli během operace až o 30% více ložisek ve srovnání s předoperačním CT. Pastorino a spol. uvádějí ve své studii, že předoperačně bylo radiologicky přesně diagnostikováno pouze 61% případů PM, podhodnoceno 25%, nahodnoceno 14%. U provedených jednostranných torakotomií byla radiologická přesnost v 75% případů (-16%, +9%). Výrazný přínos v diagnostice proti konvenčnímu CT má spirální CT. Rémy-Jardin a spol. prokázali, že počet metastatických ložisek nalezených na spirálním CT byl významně vyšší než při

využití konvenčního CT. Týkalo se to jak uzlů do 5mm, tak i při velikosti 5-10mm (9). Současné generace „High Resolution“ CT a pozitronové emisní tomografie mohou identifikovat uzlíky velikosti 2 – 3mm a mohou tak výrazně napomáhat při identifikaci PM (51). Klinicky jsou PM obvykle bezpříznakové u 72 – 89,5% (25,27,40). Plicní metastázy jsou většinou náhodným nálezem při pooperačních kontrolách. Nejdůležitějšími faktory pro selekci nemocných s PM k operaci jsou: 1) kontrola primárního tumoru, 2) nepřítomnost metastáz jiné lokalizace, 3) možnost kompletního odstranění PM, 4) dostatečná kardiopulmonální rezerva, 5) nemožnost jiné lepší léčebné modalit, 6) nízké operační riziko (2,4,12). Rozhodnutí k chirurgickému řešení PM by mělo být stanoveno na základě úzké multidisciplinární spolupráce (onkolog, patolog, pneumolog, chirurg, anesteziolog). Je-li nalezena metastáza, měla by být při splnění výše uvedených faktorů odstraněna (4). Chirurgická resekce plicních metastáz v indikovaných případech představuje zcela bezpečnou a potenciálně kurativní léčbu na rozdíl od chemoterapie či radioterapie (4,7,38). Jen v některých torakochirurgických centrech se provádí metastasektomie systematicky i u mnohočetného a oboustranného výskytu. Kontraindikace operační léčby vyplývají částečně i z výše uvedených indikačních kritérií (45): 1) nedostatečná funkční rezerva plic, 2) nemožnost kompletní resekce, 3) „déšť“ metastáz – přítomnost mnohočetných droboučkových metastáz rozestých po celé plicí. Předoperační diagnostické zhodnocení musí analyzovat jak funkční operabilitu (kardiopulmonální rezerva), tak i resekabilitu PM.

3. Volba operačního přístupu

Operační přístup je obvykle volen na základě výskytu PM, to znamená zda se jedná o jednostranné či oboustranné, solitární či mnohočetné nálezy a podle lokalizace PM v plicním parenchymu. U jednostranných solitárních nálezů se doporučuje provedení torakotomie (klasická posterolaterální, axilární svaly šetřící či limitovaná) – (13,25,38,39,42). Mezi hrudními chirurgy není všeobecně přijímán názor zásadně redukovat při operaci obě plice, jestliže jsou předoperačně diagnostikovány PM pouze na jedné straně (59). Zajímavé jsou výsledky autorů, kteří provádějí vždy mediální sternotomii i u jednostranných solitárních nálezů. Oceňují možnost oboustranného zhodnocení plicního parenchymu při nízké morbiditě. Při vyšetřování plicního parenchymu až ve 30% nacházejí druhostranné PM, které při předoperačním vyšetření nebyly odhaleny (37,44). U oboustranných nálezů připadají v úvahu: torakotomie (synchronní či následná), mediální sternotomie, „clamshell“ torakotomie. Obecně se doporučuje dávat přednost u velkých, oboustranných, centrálně uložených metastáz, či lokalizovaných v levém dolním laloku posterolaterální torakotomii (25). Následně synchronní torakotomie se provádějí v jedné operační době, metachronní torakotomie s odstupem 4 – 8 týdnů (3,5). Někteří autoři preferují u oboustranných lézí mediální sternotomii kromě níže uvedených stavů, kdy dávají spíše přednost následně torakotomii (ať už v jedné operační době či s odstupem 1 měsíce): 1) více než 4 metastázy na každé straně, 2) objemnější léze v blízkosti plicního hilu, 3) nálezy metastatických depozit v dolním laloku, zejména zadních segmentech dolních laloků a zejména vlevo. Velkými zastánci „clamshell“ torakotomie jsou Shimizu a spol., kteří tomuto přístupu dávají přednost u oboustranného postižení. Řez je veden obvykle 4. mezižebřím (11). Podle Valerie Rusch se jedná o více bolestivý přístup než je klasická mediální sternotomie. Bolestivost je však snadné ovlivnit pomocí epidurální anestezie. Ambrogi a spol. referovali v roce 2000 o transxiphoidálním videoasistovaném přístupu, jež umožňuje manuální palpaci obou plic. McAfee a spol. preferují mediální sternotomii u oboustranného výskytu s výjimkou předchozí sternotomie anebo u případů, kdy jsou PM lokalizovány za plicním hilem a zvláště vlevo (40). Pro ilustraci rozdělení přístupů u největšího sou-

boru hodnocených PM Pastorina a spol. - jednostranná torakotomie 311x (58%), oboustranná torakotomie (synchronní či metachronní) 576x (11%), sternotomie 1415x (27%), VATS 93x (2%).

Videotorakoskopický přístup v chirurgii PM slouží zejména k identifikaci a histologické verifikaci drobných solitárních ložiskových lézí (diagnostická resekce). První videotorakoskopickou resekci plicní metastázy s využitím laseru provedl v roce 1991 Dowling. Výhodou je, že se operuje na desuflované neventilované plicí (separovaná plicní ventilace). Pomocí VATS je však nemožné provést dokonalou peroperační identifikaci plicních metastáz, zvláště je-li diagnostikováno předoperačně více ložisek, zejména velmi malých (okolo 4mm) a jsou-li uložena hlouběji v parenchymu (7). Zde chybí jemná digitální palpce plicního parenchymu. Ani využití endoskopické UZV sondy se nejví v těchto případech jako přínosné. Jednou z možností zaměření ložiska je předoperační CT vyšetření s označením ložiska metylenovou modří. I tato technika je možná spíše u perifernějších lézí. Liu a spol. se u všech operovaných snažili provést i digitální vyšetření plicního parenchymu. Zjistil tak na rozdíl od konvenčního CT o pět nemocných s drobnými meta ložisky více u celkového počtu 47 ošetřených (10). DeGiacomo referuje o svých zkušenostech při ošetření 24 nemocných se solitárními periferními ložisky. Pětileté přežívání v souboru bylo 49,5%. Poukazuje na možnost konverze operačního zákroku. V literatuře se rovněž objevily sporadicky kasuistiky o možnosti implantace tumorózních buněk při VATS (51). Zastánci VATS přístupu u PM zdůrazňují, že biologické vlastnosti tumoru jsou důležitější determinantou přežívání než typ operace či operační přístup (8). Závěrem je možné říci, že role VATS v chirurgii plicních metastáz je kontroverzní. Jednoznačně je však VATS doporučována jako vhodná metoda k odstranění drobné, solitární, periferní coin lesion k histologické verifikaci (15,51,53). Jedná-li se o primární bronchogenní karcinom operační výkon se rozšíří (39). Ve většině případů nemocných s viscerálními malignitami má často metastazektomie u mnohočetných drobných lézí jen diagnostickou hodnotu, s ohledem na existenci řady mikrometastáz, které jsou latentní ať už v plicí či jiných orgánech (21). Zcela jednoznačně se staví proti torakoskopickému odstranění metastáz Cerfolio a spol. Považují ji za inadequate kurativní léčbu.

4. Rozsah operačního zákroku

Cílem chirurgického zákroku je odstranit PM, současně maximálně šetřit funkční plicní parenchym a to při minimální morbiditě a letalitě. Rozsah plicní resekce pro PM je jednou z nejdůležitějších a stále diskutovaných otázek (33). Většina PM jsou diskrétní, malé subpleurálně lokalizované uzly. Enukelace, klínová resekce či segmentektomie představují základní a nejčastější operační zákroky pro ošetření PM (45,60). Role a spol. označují resekční výkon jako „nodulektomii“, který provádějí v 95% pomocí laseru. (54). Klínová resekce je možná klasickým způsobem, s využitím staplerové techniky nebo s použitím laseru. Bylo prokázáno, že radikálnější zákroky typu lobektomie či pneumonektomie nezvyšují šanci na přežití po metastasektomii. Tyto zákroky jsou obvykle nutné u centrálněji uložených PM. Velmi řídké jsou prováděny resekční zákroky na solitární plicí (16). Ike a spol. pozorovali vysokou incidenci lokálních recidiv po limitovaných resekčních zákrocích typu klínové excise. Proto doporučují u solitární PM do velikosti 3 cm jako operační výkon lobektomii, u metastáz větších lobektomii s mediastinální lymfadenektomií. U mnohočetného postižení indikují jen parciální resekci a časnou pooperační chemoterapii (29). Koong rozděluje pneumonektomie na primární a na doplňující. Doplňující pneumonektomie se provádí pro rekurentní onemocnění či pro reziduální chorobu (16,21). Spaggiari a spol. hodnotili skupinu 42 nemocných, u kterých byla provedena pneumonektomie (26x vlevo a 16x vpravo). U 1/4 nemocných souboru se jednalo o dopl-

ňující pneumonektomii, v 11 případech o intraperikardiální pneumonektomii. Většina těchto nemocných absolvovala před operačním zákrokem chemoterapii. V pooperačním průběhu byly pozorovány závažné komplikace až v 10% případů. Pairoloero se staví velmi kriticky k rozsahu resekce. Pneumonektomie je indikována pouze u nemocných se solitární centrální lézí, s dlouhým disease-free intervalem (DFI) a kteří nemají již předchozí plicní resekci pro metastázu (34). Podle některých autorů jsou nesarkomatózní solidní tumory vhodnější pro pneumonektomii než ostatní nádory. Ve skupině nemocných po pneumonektomii byl hlavním histologickým nálezem adenokarcinom tračnicku, prsu, melanomu a renálního karcinomu (35). Putnam a spol. referovali o 38 nemocných s rozšířenými resekcemi za období 23 let. Mezi rozšířené resekce zahrnují pneumonektomie a dále jakoukoliv plicní resekci s „en bloc“ resekci hrudní stěny, bránice, perikardu či horní duté žíly. Rozšířené resekce pro PM se ve světě provádějí extrémně řídce. Evidentní plicní metastáza objevená do 3 měsíců od chirurgického zákroku všeobecně reprezentuje onemocnění opomenuté (neodstraněné) během primární resekce. Pozdější výskyt znamená nové plicní metastázy (39). Nejčastějším zákrokem v současnosti však zůstává klínová resekce s bezpečnostní linií cca 5-10mm (42). Pro ilustraci uvádíme typy jednotlivých zákroků z vybraných literárních zdrojů (3,7,25,28,45): klínová resekce 38-66%, segmentektomie 5-29%, lobektomie 18-36%, pneumonektomie 0-5%, rozšířené operační zákroky 4%.

5. Role mediastinální lymfadenektomie v chirurgii plicních metastáz

Role mediastinální lymfadenektomie (MLA) nebyla doposud v chirurgii plicních metastáz jasně definována. Příležitostně se nacházejí postižené mediastinální lymfatické uzliny, které představují nepříznivý faktor pro dlouhodobé přežívání (19). Systematická mediastinální lymfadenektomie (stejná jako při bronchogenním karcinomu) není všeobecně přijímána, více se zatím provádí u velkých tumorů v rámci samplingu (2). Metastatické šíření z plicních metastáz do hilových a mediastinálních uzlin je méně časté než u primárního plicního nádoru. Shirouzu pozoroval metastatické postižení hilových a/nebo mediastinálních lymfatických uzlin (MLU) častěji u PM větších než 3cm v průměru, což je hlavní důvod pro horší prognózu u těchto nemocných (21). Někteří autoři provádí lymfadenektomii u metastasektomie rutinně (5,19,23,57). Nebyl však zatím prokázán příznivý vliv mediastinální lymfadenektomie na přežívání nemocných s postiženými uzlinami. Naopak bylo prokázáno nižší pětileté přežívání u nemocných s pozitivními uzlinami – 24,4% (53). Zjištění přítomnosti metastáz v mediastinálních lymfatických uzlinách po kompletní resekci plicních metastáz má vliv na rozhodování o adjuvantní terapii. Incidence pozitivních MLU odvisí od lokalizace primárního tumoru a vyskytovala se v rozmezí 5,6% (tračník a rektum) po 33,3% (gynekologické malignity). Metastázy do hilových a mediastinálních uzlin jsou nalezány v 2–14,3% případů (5,7,23,27). Někteří autoři doporučují provést lobektomii s mediastinální lymfadenektomií u solitárních metastáz a při DFI delším než 2 roky z důvodů lepší prognózy. Pogrebnjak doporučuje operovat pouze nemocné bez zvětšených mediastinálních uzlin na CT scanu. Nakagawa a spol. našli pozitivní uzliny v 8%, jestliže byly metastázy do 3cm. Frekvence záchytu však výrazně stoupá až na 50% či více, jestliže průměr metastázy přesahuje 3,1cm (30). Spaggiari a spol. nacházeli v souboru pneumonektomovaných vysoké procento pozitivních lymfatických uzlin v závislosti na různých typech primárních tumorů - u sarkomů v 50% případů, u karcinomů až v 55% případů. Ishida a spol. doporučují provádět mediastinální exploraci a mediastinální lymfadenektomii, jsou-li přítomny zvětšené regionální uzliny. Anyanwu a spol. provedli mediastinální lymfadenektomii u 68 pacientů (65,4%) a u 29 z nich našli pozitivní lymfatické uzliny. Domnívají se, že u této skupiny nemocných by byla metastasektomie inkom-

pletní, jestliže by nebyla provedena MLA. Piltz a spol. prokázali signifikantní vztah mezi existencí metastaticky postižených lymfatických uzlin v době odstranění primárního tumoru a dlouhodobým přežíváním.

6. Prognostické faktory

Plicní metastázy mohou být považovány za společného jmenovatele pokročilých stádií nádorů různých lokalizací (56). Je proto nasnadě se domnívat, že problematika prognostických faktorů bude velmi složitá a ne vždy s jednoznačným závěrem. V naší práci si stručně všimáme následujících prognostických faktorů: A) úplnost resekce, B) počet a velikost metastáz, C) Disease Free Interval (DFI), D) opakované plicní resekce, E) Tumor Double Time (TDT), F) primárního nádoru - histologie, G) biologické agresivity tumoru.

Ad:A) Úplnost (kompletnost) resekce je zásadním a vysoce signifikantním prognostickým faktorem (1,25,26,35,53,55). Podle některých autorů je jediným přesným faktorem (54). Kompletní chirurgická resekce je nejdůležitějším faktorem pro získání dlouhodobého přežívání (53,54). Podle Loeha je nejvíce určující prognostický faktor přežívání kompletní resekce všech metastáz. Inkompletní resekce snižuje významně přežívání (5). Pastorino a spol. referovali o 12% výskytu inkompletních resekci, ať už ve formě mikroskopického residuálního onemocnění či makroskopického (7). Pětina z nich podstoupila mnohočetné metastasektomie (redo surgery). Dvakrát metastasektomii absolvovalo 15% nemocných, 4% tři operace a 1% čtyři a více operací. Nejvíce bylo provedeno sedm operací u jednoho nemocného (7). Pfannschidt a spol. udávají pětileté přežívání u kompletních resekci v 41,5% naproti tomu u inkompletních resekci pouze v 22,1%. Mineo, Rolle a další autoři doporučují k odstranění plicních metastáz využití laseru. Vyzdvihují excelentní hemostázu, nízký výskyt pooperační vzduchové netěsnosti, limitovanou ztrátu parenchymu. Nevýhodou techniky je nemožnost vyšetření resekčních okrajů (12). Groeger hodnotí soubor 42 nemocných, u kterých byly provedeny opakované metastasektomie v počtu 2–4 (celkem 113 operací). Interval mezi operacemi byl minimálně 3 měsíce. Pacienti s DFI>1 rok měli signifikantně lepší přežívání ($p=0,0001$). V tomto souboru bylo pětileté přežívání 48% (ve srovnání se souborem primárních resekci, kde bylo pouze 34%) (15). Jedná se o velmi překvapivý nálezk této retrospektivní analýzy. Okumura ve svém souboru udává 3,1% inkompletních resekci a to z důvodů mnohočetných drobných lézí a pro postižení hlavního bronchu prorůstáním z metastaticky postižených mediastinálních lymfatických uzlin. Temeck a spol. si všimli kompletnosti resekce u opakovaných metastasektomií sarkomového původu v dětském věku. U druhé torakotomie byla kompletní resekce v 73% případů, u třetí torakotomie v 87% a konečně u čtvrté torakotomie v 70% případů. Putnam a spol. provedli v souboru rozšířených resekci 87% kompletních resekci (33 z 38) a pětileté přežívání 25,4%. Cerfolio a spol. pouze 65,3% kompletních operací. Kompletní operace je podle řady autorů zásadní faktor pro přežívání (45). Anyanwu, Rolle a Pfannschmidt popisují až 4/5 kompletních operací. Liu a spol. u testikulárních tumorů až 99%.

Ad:B) Velká nejednotnost názorů panuje v pohledu na množství resekovaných plicních metastáz a jeho vlivu na dlouhodobé přežívání. Lepší pětileté přežívání udávají u sarkomů Casson u méně než 3 PM, Putnam u méně než 4 PM. U renálního karcinomu pak přežívali nemocní, kteří měli maximálně 2 PM signifikantně déle (59). Podobně i Pfannschmidt našel u počtu menšího než 7 PM lepší přežívání 46,8% versus 14,5%. V souboru Roberta a spol. se pohyboval počet v rozmezí 1–23 u první operace pro PM (průměr 3,6). Rovněž ve svém souboru pozorovali solitární výskyt ve 118 případech (44%) a ve 148 případech mnohočetné PM (56%). Zatímco jednostranných bylo 191 případů (69%), oboustranný výskyt

byl pozorován v 85 případech (31%). Počet plicních metastáz neměl vliv podle některých vlivů na přežívání (5). The International Registry of Lung Metastases (7) zahrnoval 5 206 sledovaných případů, z tohoto počtu se jednalo o solitární metastázu v 2 383 případech (46%). 1 373 nemocných mělo 2-3 metastázy a 4 a více PM 1 353 nemocných, 20 a více 165. Nejvíce resekovaných metastáz v jedné době u jednoho pacienta bylo 154 (7). Kobayashi a spol. měli ve svém souboru 47 nemocných, kteří následně podstoupili operace PM a jaterních metastáz, nálezy 21 solitárních PM, počet 2-3 v 17 případech, 4-5 v pěti případech a 6 a více PM nalezeno ve čtyřech případech. Současně tito nemocní měli ve 30 případech solitární jaterní metastázu, v 11 případech metastázy 2, 2x 3 metastázy a konečně 4 byly ve 4 případech. Ve 25 případech z 47 byly jaterní metastázy resekovány před PM. Počet metastáz někteří označují jako vysoce signifikantní prediktor přežívání (37). V souboru měli průměrně 4,2 PM na nemocného (rozmezí 1-14). Lepší přežívání nacházeli u nemocných, kteří měli 1-3 PM. Stewart a spol. pozorovali v souboru 34x solitární PM a ve 29 případech mnohočetné PM. Anyanwu a spol. pozorovali v 34 případech solitární PM, ve 22 případech 2-3 PM a v 61 případech více než 4 metastázy. Počet nalezených metastáz během operace souhlasil s předoperačně stanovenou diagnózou a počtem PM jen u 50 nemocných z celkového počtu 117 operací (43%). Multivariační analýza prokázala, že skóre velikosti tumoru je nejlepším prediktorem výsledků, tedy přežívání. Pacienti s NSS (Number Size Score) rovným či větším než 5 měli signifikantně delší přežívání než nemocní s NSS 6 a více. Hodnocení NSS může napomáhat rovněž v rozhodování u hraničních případů u kterých jiné klinické faktory povolují chirurgický zákrok. Příklad počítání NSS: 1 metastáza o průměru 2,5cm, 2x metastáza 1,0 cm celkem 4,5 zaokrouhleno na 5. Nalezli signifikantní hodnotu $p < 0,05$ (6). Neexistuje hranice počtu plicních metastáz v rámci indikačního limitu pro resekční zákrok. Pfannschmidt a spol. resekovali až 30 PM u jednoho nemocného (median v souboru 4 PM), Robert a spol. resekovali až 23 PM u jednoho nemocného. Pozorování Piltze a spol. v kontrastu s nálezy Cerfolia a spol. prokázaly, že pacienti s průměrem PM $> 2\text{cm}$ měli signifikantně horší přežívání než pacienti s PM menšími.

Ad:C) DFI je definován jako doba ode dne stanovení diagnózy primárního nádoru k datu stanovení diagnózy PM (1,17,41,43). Dlouhý DFI je indikátorem méně biologicky agresivního tumoru (35). Na vztah mezi délkou DFI a prognózou (délkou přežívání) existují stále kontroverzní názory (7,14,27,59,60). Maniwa doporučuje zaměřit se na vztah DFI a určitého typu nádoru a jeho lokalizaci. Kandioler a spol. rozdělili DFI na DFI“1“ (viz klasická definice) a DFI“2“ (doba mezi první a druhou metastazektomií). Tito nemocní byli rozděleni do 3 skupin (< 10 měsíců, 11-40, > 40 měsíců). Pacienti, jež měli dlouhý DFI“1“ měli rovněž dlouhý DFI“2“. Bylo-li DFI“1“ > 20 měsíců, byla operace spojena s delší dobou přežívání ($p = 0,0043$) a bylo-li DFI“2“ > 40 měsíců pak bylo rovněž pozorováno delší přežívání ($p = 0,0012$). 28% pacientů žilo více než 10 let (14). Pastorino s spol. rozdělili DFI následujícím způsobem. DFI „0“ 10,7%, „1-11 měsíců“ 22,5%, „12-35 měsíců“ 35,7%, „ > 36 měsíců“ 31,1%. DFI menší než rok byl spojen se signifikantně horším přežíváním (12). Temeck a spol. považují DFI“2“ < 6 měsíců za velmi špatný ukazatel přežívání. Pfannschmidt a spol. pozorovali u nemocných s DFI < 23 měsíců pětileté přežívání pouze v 24,7%, na rozdíl od nemocných s DFI > 23 měsíců, kteří přežívali až v 47%. Kamishihara prezentuje ve své práci 6 pacientů s DFI delším než 10 let. Tumor prsní žlázy byl pozorován ve 2 případech, 1x tumor tračníku, 1x leiomyom, 1x tumor štítné žlázy, 1x tumor močového měchýře. Po operaci však dochází časné k rekurencím. Tento úkaz se snaží autoři vysvětlit hypotézou, že růst se rapidně zvýšil po resekci metastatického ložiska.

ka. Tedy, že existuje možnost, že latentní metastáza je aktivována operačním stresem a že chirurgický výkon zapříčiňuje diseminaci nádorových buněk do okolí. Dle Fourquiera pacienti s DFI $> 3,4$ roky měli lepší přežívání než ostatní s dobou kratší. Ris a spol. nenalezli statisticky signifikantní korelaci mezi DFI a přežíváním. Signifikantně lepší přežívání bylo podle Ishidy u nemocných, kteří měli DFI > 12 měsíců a velikost tumoru do 3cm a TDT > 40 dnů ($p < 0,05$).

Ad:D) opakované plicní resekce pro PM mohou prodloužit přežívání u některých nemocných (21,24,41). Saclarides a spol. udávají signifikantně vyšší přežívání u nemocných, kteří podstoupili opakované operace pro PM a nebo měli jednu operaci pro solitární metastázu (22). Opakované torakotomie pro plicní metastázy (2-4) nebyly spojeny s nárůstem morbidit a letality (53). U většiny nemocných s rekurencí PM jsou obvykle tyto nalezeny na původní straně výskytu (59). Pooperační relaps je považován za velmi důležitý prognostický faktor. Prognóza byla obzvláště nepříznivá, jestliže k relapsu došlo v průběhu 6 měsíců od plicní resekce (60).

Ad:E) Collins a spol. referovali o růstu plicních metastáz ve smyslu „doubling time“ rozmezí 11–164 dní a byl označen jako Tumor Doubling Time (TDT). Podle délky TDT byly nádory děleny do skupiny „pomalu rostoucích nádorů“ (> 75 dnů) a „rychle rostoucích nádorů“ (< 25 dnů). TDT je spojen se zhoubností tumoru a v korelaci s pooperačními výsledky a přežíváním. Kratší TDT předpovídá kratší dobu přežívání. Tento aspekt však nepotvrdil Belal a spol. Lepší prognóza však nalezena pro tumory s TDT > 20 dnů. Průměr TDT u sarkomů byl pozorován ve skupině nemocných autorů Belala a spol. 35 dnů. Kamiyoshihara ve své studii nemocných s DFI nad 10 let pozoroval TDT > 75 dnů. Jestliže je tento faktor hodnocen v rámci rozhodování, pak 2 po sobě jdoucí rtg vyšetření by měly stačit pro výpočet TDT.

Ad:F) Statisticky významná diference je pozorována v přežívání mezi nemocnými s karcinomy a sarkomy (41). Shirakusa a spol. dělí PM do 3 skupin dle mikroskopického patologicko-anatomického nálezu: 1) infiltrativní typ – u kterého metastatický tumor infiltruje okolní plicní tkáň podobně jako plicní karcinom. Infiltrativní typ je podobný primárnímu plicnímu adenokarcinomu. Prognóza má tento typ výrazně horší. Byly-li nalezeny pozitivní lymfatické uzliny pak zásadně v této skupině. pětileté přežívání v této skupině bylo pouze 14,7% na rozdíl od celkové 40,7%. Do této skupiny zařazují metastázy karcinomu laryngu, faryngu, maligní fibrózní histiocytom, karcinom kolorektální oblasti. 2.) neinfiltrovatelný typ – má sice expanzivní růst, neinfiltrovuje však okolní parenchym, vůči kterému má jasnou hranici. 3.) pseudokapsulární typ – z pojivové tkáně se vytváří pseudopouzdro. Do této skupiny počítají osteosarkom, karcinom m. měchýře, karcinom dělohy (42). Resekabilita plicních metastáz měla pozitivní vliv na přežívání (43). Celkové přežívání není signifikantně rozdílné u synchronních a metachronních plicních metastáz ve skupině nemocných s osteosarkomem (43). Rober a spol. pozorovali ve svém souboru výskyt jednotlivých primárních lokalit nádoru: sarkom 126x (44%), teratom 88x (32%), karcinom 53x (19%) – kupř. tračník 18x, ledviny 17x, gynekologická oblast 4x, melanom 5x, karcinoid 4x, atd. Role plicní metastasektomie je méně jasná u tumorů typu mamárního karcinomu a melanomu a vyžaduje tak lepší a exaktnější definici budoucích prospektivních studií. U kolorektálního karcinomu je možné postupné ošetření metastáz jaterních a následně plicních. Možné je odstranit cca 20% jaterních metastáz. V současné době připadá v úvahu i radiofrekvenční ablace (RFA).

Inoue a spol. analyzovali přežívání ve vztahu k primárnímu tumoru, maximální velikosti ložiska, počtu metastáz, předoperační hodnotě CEA a postižení MLU.

Tab. č. 1: Potenciální prognostické faktory testovány pomocí univariální analýzy.

Faktor	p hodnota
Primární lokalizace (tračník – rektum)	0,2244
Disease Free Interval	0,6718
Maximální velikost metastatického ložiska (< nebo >3cm)	0,0819
Počet plicních metastáz (solitární či mnohočetné)	0,2370
Předoperační hodnota CEA (zvýšená vs. nezvýšená)	0,0524
Postižení mediastinálních lymfatických uzlin (pozitivní vs. negativní)	0,0067

Regnard a spol. považují za nezávislý prognostický faktor i předoperační hodnotu CEA u nemocných se současnými jaterními metastázami z kolorektálního karcinomu. Časový interval mezi jaterními a plicními metastasektomiemi byl hraniční signifikantní faktor, zvláště když interval byl >36 měsíců. Lepší přežívání pozorovali u metachronních plicních metastáz s delším DFI. Synchronní jaterní a plicní metastázy s krátkým DFI nejsou však absolutní kontraindikací operačního zákroku u jinak resekabilních stavů (24). Zde kladou důraz na neoadjuvantní chemoterapii. Temeck a spol. hodnotí skupinu 70 nemocných s plicními metastázami sarkomového původu. V 36 případech se jednalo o osteosarkom, 11x o Ewingův tumor, 23x o non-rhabdomyosarkom. Rhabdomyosarkom se v této skupině retorakotomovaných neobjevil z důvodů vysoké malignity (32). V těchto případech se jednalo vždy o kombinovanou onkologickou léčbu.

V případě nemocných s renálním karcinomem jsou přítomny plicní metastázy v době stanovení diagnózy u 1/3 nemocných (52). U poloviny nemocných se po radikální nefrektomii vyskytnou PM a to v průměru do 3 let (25).

Incidence plicních metastáz po kurativní resekci kolorektálního karcinomu je přibližně 15 - 22% (39,57). Tyto jsou až v 80% mnohočetné. Incidence jaterních metastáz je cca 33%. Rektní karcinom metastazuje mnohem častěji do plic než karcinom tračníku (39).

Plicní metastasektomie u testikulárních tumorů přichází v úvahu po absolvování definitivní primární léčby, jež zahrnuje semikastraci, event. retroperitoneální lymfadenektomii a chemoterapii (cisplatina) (45,47). 95% testikulárních tumorů tvoří tumory ze zárodečných buněk (45). Někteří autoři popisují diagnostiku plicních metastáz v době stanovení primárního tumoru až ve 39% (45).

Sarkomy reprezentují 1% malignit dospělého věku. Belal a spol. pozorovali zvýšené přežívání po resekci izolovaných plicních metastáz.

Spontánní regrese plicních metastáz jsou velmi vzácné. Pravděpodobně se jedná o hormonální a imunologické faktory. Poprvé popsána spontánní regrese v roce 1928 Bumpusem (49).

Ad:G) Nejlepším prediktorem odpovědným za plicní metastasektomii je biologická agresivita tumoru, jež je determinována pomocí DFI, TDT a počtem metastáz (38). Solitární PM (1-2), dlouhý TDT, dlouhý DFI obvykle definují pacienty u kterých se dá očekávat lepší dlouhodobé přežívání po plicní resekci (2). Nepochybně nejdůležitější prognostický faktor je individuální nádorová biologie. Určení jaderné morfologie (DNA ploidy) k tomu napomáhá. Maniwa a spol. prokázali, že se u nemocných po torakotomii zvyšuje hladina vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), který stimuluje růst okultních mikrometastáz u experimentálních modelů. Sledování VEGF může být prevencí relapsu po chirurgickém zákroku pro PM. Maniwa a spol. zkoušeli prostředky, které mají inhibovat neovaskularizaci.

7. Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie následovala u všech nemocných s osteosarkomem a karcinomem laryngu (50). Adjuvantní chemoterapie po resekci plicních metastáz s origem v ledvině neměla zásadní vliv na přežívání (59).

8. Pooperační přežívání

Časná operační letalita byla velmi nízká. Mírně stoupala s náročností výkonů. Pro ilustraci uvádíme výsledky 18 souborů: **0** (12,27,36,37,38,46,50), **0,5%** (6), **0,6%** (15), **0,9%** (2), **1%** (32), **1,3%** (7), **1,4%** (40), **1,8%** (3), **1,9%** (39), **2%** (25,45), **2,1%** (53). Letalita po pneumonektomii byla 4,8% (33), po rozšířených resekcích 5,3% (35).

U pacientů se 3 PM na jedné straně či obou stranách bylo nalezeno pětileté přežívání v 58%, zatímco ve skupině 4 a více PM byla pozorována 100% rekurence během 16 měsíců (4).

Pětileté přežívání po plicní metastasektomii 36% a 26% po 10 letech (5). Přežívání po kompletní metastasektomii: 5 let 36%, 10 let 26%, 15 let 22%. Po inkompletní resekci je pětileté přežívání pozorováno pouze ve 13%, desetileté v 7% (7). Horší prognóza (relative risk of death >1) je spojena s krátkým DFI a větším počtem PM (7). Fourquier pozoroval pětileté přežívání po resekci plicních metastáz u renálního karcinomu v 44% po kompletní resekci a ve 20% po inkompletní resekci. Spaggiari a spol. pozorovali ve skupině pneumonektomovaných medián přežití 6,5 měsíce (rozsah 1-144) s pětiletou pravděpodobností přežívání 16,8%. Ris pozoroval pětileté přežívání v 38%. U 60% operovaných pacientů se objevily rekurentní PM.

Pacienti s testikulárními tumory měli ve srovnání s tumory jiných lokalizací nejlepší přežívání 59 – 68% (45,47). Pfannschmidt a spol. považují za statisticky významné faktory pro přežívání nemocných: 1.) počet resekovaných PM, 2.) DFI > 23 měsíců, 3.) metastatické postižení hilových mediastinálních lymfatických uzlin. Přítomnost jednoho, dvou či tří rizikových faktorů výrazněji snižuje přežívání. McCormack a spol. pozorovali pětileté přežívání u kolorektálního karcinomu ve 44% případů, desetileté v 26%. Nenalezli rozdílu v přežívání podle lokalizace primárního nádoru (tračník versus rektum). Horší prognózu měli ti pacienti, kteří měli předoperačně zvýšenou hodnotu CEA v séru (19). Přežívání nemocných po odstranění jaterních i plicních metastáz ve 3 letech 36% a v 5 letech pak 31% (28). Patologicko-anatomická charakteristika resekovaných vzorků plicních metastáz byla ve skupině testikulárních tumorů velmi různorodá. Anyanwu a spol. popisují, že až 36% obsahovaly vzorky živé nádorové buňky (45). Průkaz živých nádorových buněk vyžaduje nutně další sérii chemoterapie (47). Multivariální analýza prokázala, že lepší prognózu měli nemocní se zárodečnými tumory (germ-cell), DFI delším 36 měsíců a se solitární metastasou (7). Okumura a spol. si stanovili 3 prognostická kritéria: 1.) plíce by měla být prvním místem metastatického postižení po resekci primárního kolorektálního karcinomu, 2.) měla by být pouze jedna solitární metastáza, 3.) neměly by být postiženy lymfatické uzliny. Kritéria splňovalo 69 nemocných, kteří měli pětileté přežívání 62,1% a desetileté 47%. Přežívání ve skupině 90 nemocných nesplňujících kritéria bylo výrazně horší 22,4% (5let) a 10,6% (10 let). Výsledky obou skupin byly statisticky signifikantní (p<0,0001). Celkové přežívání v kompletním souboru bylo 40,5% (5let) a 27,7% (10let). Řada autorů nenalezla rozdílu v přežívání mezi solitárními plicními metastázami a mnohočetnými PM. Za jediný prognostický faktor považují kompletnost resekce (25,26). Ris a spol. kromě kompletnosti resekce ještě typ primárního nádoru. McAfee a spol. měli v souboru pětileté přežívání 30,5%, ovšem v souboru nemocných se solitárními PM a normálními hodnotami CEA až 46,6% (40). Počet plicních metastáz a délka DFI měly signifikantní vliv na přežívání. Bylo-li přítomno méně než 6 metastáz nebo délka DFI > 3 roky bylo možné očekávat mnohem lepší výsledky po chirurgické léčbě (44). Cerfolio a spol. měli přežívání v souboru operovaných 35,9%, jednalo-li se

pouze o solitární plicní metastázy, pak pětileté přežívání dosáhlo hodnoty 45,6%.

9. Závěr

Resekce plicních metastáz představuje v dnešní době stan-

dardní péči. Důraz je kladen na exaktní selekci nemocných vhodných k operačnímu řešení. Ta je možná pouze na základě velmi úzké mezioborové spolupráce. Chirurgická metastasektomie je bezpečná a efektivní léčebná metoda vykazující velmi dobré výsledky.

Literatura

- Girard P, Baldeyrou P, LeChevalier T, LeCesne A, Brigandi A, Grunenwald D. Surgery for Pulmonary Metastases. *Cancer* 1994, 74,2791-7
- Rusch VW. Pulmonary Metastasectomy. Current Indications. *Chest* 1995, 107, 322S-332S
- Robert JH, Ambrogi V, Mermillod B, Dahabreh D, Goldstraw P. Factors Influencing Long-Term Survival After Lung Metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 1997, 63, 777-84
- Hammond GL. Should Pulmonary Metastases Be resected? *Chest* 1995, 107, 6, 1485
- Loeche F, Kobinger S, Hatz RA, Helmberger T, Loehrs U, Fuerst H. Value of Systematic Mediastinal Lymph Node Dissection During Pulmonary Metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 2001,72,225-9
- Fujiwara K, Takeda S, Mioshi S, Matsuda H. Survival after resection of pulmonary metastases. A proposal of number-size (NS) score as a pre-diction. *Eur J Cardiothorac. Surg* 1998, 13,327-9
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB. Long-term Results of Lung Metastasectomy: Prognostic Analyses Based on 5206 Cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997,113,37-49
- Dowling RD, Landreneau RJ, Miller DL. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for Resection of Lung Metastases. *Chest* 1998, 113, 2S-5S
- Rémy-Jardin J, Rémy-Jardin M, Giraud F. Pulmonary nodules: detection with thick section spiral CT versus conventional CT. *Radiology* 1993, 187, 513-20
- Liu HP, Lin PJ, Hsieh MJ, et al. Application of thoracoscopy for lung metastases. *Chest* 1995, 107, 266-8.
- Shimizu J, Oda M, Morita K, Watanabe S, Ohta Y, Hayashi Y, Murakami S, Watanabe Y. Evaluation of the Clamshell Incision for Bilateral Pulmonary Metastases. *Int Surg* 1997,82,262-5
- Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Nofroni I. The Value of the Nd:YAG Laser for the Surgery of Lung Metastases in a Randomized Trial. *Chest* 1998,113,1402-07
- Margaritora S, Cesario A, Galetta D, Kawamukai K, Meacci E, Granone P. Staged axillary thoracotomy for bilateral lung metastases: an effective and minimally invasive approach. *Eur J Cardiovasc Surg* 1999, suppl. 1,16,S37-39
- Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, End A, Müller MR, Wolner E, Eckersberger F. Long-Term Results After Repeated Surgical Removal of Pulmonary Metastases. *Ann Thorac Surg* 1998,65,909-12
- Groeger AM, Kandioler D, Mueller MR, End A, Eckersberger F, Wolner E. Survival after surgical treatment of recurrent pulmonary metastases. *Eur J Cardiovasc Surg* 1997,12,703-5
- Koong HN, Pastorino U, Ginsberg RJ. Is There a Role for Pneumonectomy in Pulmonary Metastases? *Ann Thorac Surg* 1999, 68, 2039-43
- Kamiyoshihara M, Hirai T, Kawashima O, Morishita Y. Resection of Pulmonary Metastases in Six Patients with Disease-Free Interval Greater Than 10 Years. *Ann Thorac Surg* 1998,66,231-3
- Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observation on growth rates of human tumours. *Am J Roentgenol* 1956,76,988-1000
- Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for Pulmonary Metastases From Colorectal Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002,70,380-3
- DeGiacomo T, Rendina EA, Venuta F, Ciccone AM, Coloni GF. Thoracoscopic Resection of Solitary Lung Metastases From Colorectal Cancer Is a Viable Therapeutic Option. *Chest* 1999,115,1441-1443
- Shirouzu K, Isomoto H, Hayashi A, Nagamatsu Y, Kakegawa T. Surgical Treatment for Patients with Pulmonary Metastases after Resection of Primary Colorectal Carcinoma. *Cancer* 1995,76,393-8
- Saclarides TJ, Krueger BL, Szeluga DJ, Warren WH, Faber P, Economou SG. Thoracotomy for Colon and Rectal Cancer Metastases. *Col Rectum* 1993,36,425-9
- Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, Naruke T. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: Experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 112, 867-74.
- Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, Baldeyrou, Levasseur P. Surgical Treatment of Hepatic and Pulmonary Metastases From Colorectal Cancers. *Ann Thorac Surg* 1998,66,214-9
- Fourquier P, Regnard JF, Rea S, Levi JF, Levasseur P. Lung metastases of renal cell carcinoma: results of surgical resection. *Eur J Cardiovasc Surg* 1997,11,17-21
- Pogrebniak HW, Haas G, Linehan WM, Rosenberg SA, Pass HI. Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastasis. *Ann Thorac Surg* 1992,54,33-38
- Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C et al. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1994,57,339-344.
- Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999,118,1090-6.
- Ike H, Shimada H, Ohki S, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y. Results of Aggressive Resection of Lung Metastases from Colorectal Carcinoma Detected by Intensive Follow-Up. *Dis Colon Rectum* 2002,45,468-475.
- Nakagawa K, Tsuchiya S, Seki M, Matsubara T, Ohta H. Surgical treatment of metastatic tumor from colorectal cancer. *Shujutsu* 1989,43,1699-705.
- Mogulkoc N, Goker E, Atasever A, Veral A, Ozkok S, Bishop PW. Endobronchial Metastasis From Osteosarcoma of Bone. Treatment With Osteosarcoma of Bone. *Chest* 1999,116,6,1811-3
- Temeck BK, Wexler LH, Steinberg SM, McClure LL, Horowitz MA, Pass HI. Reoperative Pulmonary Metastasectomy for Sarcomatous Pediatric Histologies. *Ann Thorac Surg* 1998,66,908-13
- Spaggiari L, Grunenwald DH, Girard P, Solli P, LeChevalier T. Pneumonectomy for Lung Metastases: Indications, Risks, and Outcome. *Ann Thorac Surg* 1998,66,1930-3.
- Pairolero PC. Invited Commentary to Paper Spaggiari, Pneumo-nectomy..., *Ann Thorac Surg* 1998,66,1933.
- Putnam JB, Suell DM, Natarajan G, Roth JA. Extended Resection of Pulmonary Metastases:Is the Risk Justified? *Ann Thorac Surg* 1993,55, 1440-6.
- Ris HB, Vorburger T, Noce R, Maibach R, Stirnemann P, Nachbur B, Althaus U. Surgery and Chemotherapy for Pulmonary Metastases: Long-Term Results from a Combined Modality Approach. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1991,39,224-7
- Rutten HJT, Van Geel AN, Van Ooijen B. Pulmonary metastasectomy by median sternotomy. *Netherlands J Surg* 1991,43,4,126-8.
- Stewart JR, Carey JA, Merrill WH, Frist WH, Hammon JW, Bender HW. Twenty Years' Experience With Pulmonary Metastasectomy. *American Surg* 1992,58,2,100-103.
- Murray KD. Excision of Pulmonary Metastasis of Colorectal Cancer. seminars in *Surg Oncol* 1991,7,157-161.
- McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal Lung Metastases: Results of Surgical Excision. *Ann thorac Surg* 1992, 53,780-6.
- Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, Maeda K, Yano T, Sugio K, Sugimachi K. Metastatic Lung Tumors and Extended Indications for Surgery. *Int Surg* 1992,77,173-7.
- Shirakusa T, Tsutsui M, Motonaga R, Ando K, Kusano T. Resection of Metastatic Lung Tumor: The Evaluation of Histologic Appearance in the Lung. *American Surgeon* 1988,54,655-8.
- Van Rijk-Zwikker GL, Nooy MA, Taminiau A, Kappetein AP, Huysmans HA. Pulmonary metastasectomy in patients with osteosarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991,5,406-409.
- Vogt-Moykopf I. Discussion to manuscript van Rijk-Zwikker. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991,5,409.
- Anyanwu E, Krysa S, Buelzebruck H, Vogt-Moykopf I. Pulmonary Metastasectomy as Secondary Treatment for Testicular Tumors. *Ann Thorac Surg* 1994,57,1222-8.
- McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung Resection for Colorectal Metastases. 10-Year Results. *Arch Surg* 1992,127,1403-6.
- Liu D, Abolhoda A, Burt ME, Martini N, Bains MS, Downey RJ, Rusch VW, Bosl GJ, Ginsberg RJ. Pulmonary Metastasectomy for Testicular Germ Cell Tumors: A 28-Year Experience. *Ann Thorac Surg* 1998, 66, 1709-14.
- Klener P. Protinádorová chemoterapie. Galén I. vydání. 1994, str.494.
- Davis SD, Koizumi JH, Pitts WR. Spontaneous regression of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Urology* 1989,33,2,141-4.
- Ambrogi V, Paci M, Pompeo E, Mineo TC. Transsiphoid Video-Assisted Pulmonary Metastasectomy: Relevance of Helical Computed Tomography Occult Lesions. *Ann Thorac Surg* 2000,70,1847-52.
- Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, Baas P, Hart AA, Rutgers EJ. Outcome of Thoracoscopic Pulmonary Metastasectomy Evaluated by Confirmatory Thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2001,72,230-3.
- Veverková L, Růžicka M. Optimal approach to renal tumor surgery in terms surgical management of venous tumour thrombi. II.Congressus Phlebologiae cum participatione internationali, Praha 1990, Sborník abstrakt s.56
- Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer Ch, Dienemann H. Prognostic Factors for Survival after Pulmonary Resection of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002,74,1653-7.
- Rolle A, Koch R, Alpard SK, Zwischenberger JB. Lobe-Sparing Resection of Multiple Pulmonary Metastases With a New 1318-nm Nd:YAG Laser – First 100 Patients. *Ann Thorac Surg* 2002,74,865-9.
- Belal A, Salah E, Hajjar W, El-Foudeh M, Memon M, Ezzat A, Al-Kattan K. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it valuable? *J Cardiovasc Surg* 2001,42,835-40.
- Klein J, Johannes T, Tichy T, Král V, Kolek V, a další. Odhad metastatického potenciálu plicního karcinomu. *Rozhl Chir* 2000, 79, 10,460-3.
- Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical Treatment of Hepatic and Pulmonary Metastases From Colon Cancer. *Ann Thorac Surg* 2001,71,975-80.
- Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, Mountain C, Macmurthrey MC. Five-year survival after pulmonary metastasectomy for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1992,69,662-9.
- Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-Term Results After Pulmonary Resection of Renal Cell Carcinoma Metastases. *Ann Thorac Surg* 2002,73,1082-7
- Maniwa Y, Kanki M, Okita Y. Importance of the Control of Lung Recurrence Soon after Surgery of Pulmonary Metastases. *Am J Surg*, 2000, 179,122-5

PROTEIN P53, STABILIZOVANÝ V NÁDORECH MUTACÍ, JE VÝRAZNĚ FOSFORYLOVÁN NA SERINU 15 A SERINU 392

FREQUENT PHOSPHORYLATION OF OVEREXPRESSED MUTANT P53 PROTEIN AT SERINE 15 AND SERINE 392 RESIDUES IN HUMAN CANCERS

NENUTIL R.¹, ŠMARDOVÁ J.², HANZELKOVÁ Z.¹, PAVLOVÁ Š.³, REJTHAR A.⁴, MÜLLER P.³, VOJTĚŠEK B.³

¹ ODDĚLENÍ PATOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

² PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV, FAKULTNÍ NEMOCNICE, BRNO

³ ZÁKLADNÁ EXPERIMENTÁLNÍ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

⁴ I. PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV, FAKULTNÍ NEMOCNICE U SVATÉ ANNY, BRNO

Souhrn: Východisko: Nádorový supresorový protein p53 je latentní transkripční faktor s krátkým poločasem rozpadu. K jeho stabilizaci a funkční aktivaci dochází v reakci na poškození DNA a to komplexním mechanismem, který zahrnuje fosforylaci proteinu na N- a C-terminálních aminokyselinových zbytcích a zadržení oligomerizovaného proteinu v jádře. Přes všechny dosažené poznatky v oblasti studia antionkogenu p53 je úloha fosforylaci p53 a buněčná lokalizace mutantního proteinu p53 stále nejasná. **Soubor nemocných a metodika:** Analyzovali jsme hladinu proteinu p53 a jeho fosforylovaných forem u karcinomů prsu (23), endometria (3), ovária (6), děložního čípku (2) a vulvy (1) s použitím monoklonálních a polyklonálních protilátek rozeznávajících jednak nefosforylovaný a jednak fosforylovaný cílový epitop specifický pro fosforylovaný serin 15 a serin 392 proteinu p53. Funkční status p53 byl u stejných vzorků hodnocen s použitím metody FASAY. **Výsledky:** Funkční analýzou FASAY byla prokázána mutace p53 u 16 analyzovaných nádorů. U 11 ze 16 nádorů s mutací p53 jsme detekovali vysoké hladiny celkového proteinu p53. V 10 z těchto případů se vyskytovala také vysoká hladina fosforylace serinu 392. Ve všech případech s vysokou hladinou proteinu p53 byl protein fosforylován také na serinu 15. U 13 z 19 nádorů s nemutovaným proteinem p53 a nízkou nebo střední hladinou p53 byla fosforylace serinu 15 naopak imunohistochemicky neprokazatelná. **Závěr:** Analýza exprese proteinu p53 a jeho fosforylované formy na serinu 15 a serinu 392 odhalila vysokou hladinu obou fosforylovaných forem jako fenomén typický pro p53 mutanty s vysokou hladinou exprese.

Klíčová slova: karcinomy, imunohistochemie, FASAY, p53, fosforylace

Abstract: Background: The tumour suppressor protein p53 is a latent, short-lived transcription factor. Its stabilisation and functional activation occurs in response to DNA damage via a complex mechanism that includes protein phosphorylation at N- and C-terminal amino acid residues and nuclear retention of the oligomerised protein. However, very little is known about phosphorylation and localisation of mutant p53. **Patients and methods:** We analysed expression of p53 and its phosphorylated form in breast carcinoma (23), carcinoma of endometrium (3), ovary (6), uterine cervix (2) and vulva (1) using monoclonal and polyclonal p53 specific antibodies recognising target non-phosphorylated epitope or target phosphorylated epitope with phosphorylated serine 15 and serine 392. Functional status of p53 was evaluated using FASAY. **Results:** FASAY detected p53 mutation in 16 analysed cases. 11 of 16 tumours with p53 mutation expressed high level of total p53. In 10 of these cases there was also high level of serine 392 phosphorylation. In all cases with high p53 level, the protein was also phosphorylated at serine 15. In 13 of 19 tumours with wild-type p53 and low or intermediate level of p53, the immunostaining for serine 15 phosphorylation was negative. **Conclusion:** Analysis of expression of p53 and phosphorylated form of p53 at serine 15 and serine 392 revealed high level of both phosphorylated forms as a typical phenomena for p53 mutants with high level of expression.

Key words: carcinoma, immunohistochemistry, FASAY, p53, phosphorylation

Teoretický úvod

Při vývoji lidských nádorů se velmi často setkáváme s genetickými změnami typu mutací nebo delecí genu, který kóduje protein p53 (1). P53 je oligomerní fosfoprotein, který se váže na specifické sekvence DNA a aktivuje transkripci cílových genů jak *in vivo* tak *in vitro* (2). Nemutovaný protein p53 se v buňce nachází v latentní formě s velmi krátkým poločasem rozpadu a k jeho stabilizaci a funkční aktivaci dochází teprve při vystavení buňky nejružnějším stresovým podmínkám. Tyto stresové signály mají za následek aktivaci komplexních mechanismů v buňce, které jsou zodpovědné za fosforylaci N- a C-koncových oblastí p53, což vede i k zadržení proteinových oligomerů v jádře. Takto stabilizovaný protein p53 aktivuje transkripci genů, které kódují proteiny podílející se na regulaci buněčného cyklu, reparace DNA a/nebo apoptózy (3). Různé funkce proteinu p53 jsou tedy regulovány sérií jeho posttrans-

lačních modifikací typu fosforylace nebo acetylace (4). Jedním z nejdůležitějších míst fosforylace proteinu p53 je serin 15, který je fosforylován jak *in vivo* tak *in vitro* celou řadou kináz. Důležitou roli při modifikaci serinu 15 hrají především kinázy DNA-PK (DNA-dependentní protein kináza), ATM (ataxia telangiectasia mutated) a ATR (ataxia telangiectasia related), které patří do rodiny PI-3K (phosphatidyl-inositol-3'-kinase) (5-7) a dále pak MAP kinázy (mitogen-activated protein) p38 a ERK1/2 (8, 9). Fosforylace serinu 15 je nezbytnou podmínkou pro koordinaci komplexní fosforylace proteinu p53 a je rovněž základní příčinou porušení interakce mezi proteiny p53 a MDM2. Modifikace serinu 15 a tím rozrušení vazby mezi p53 a MDM2 má za následek (i) stabilizaci nemutované formy proteinu p53 (10, 11), (ii) porušení jeho transportu z jádra a (iii) stimulaci jeho transkripčně aktivní schopnosti spojené se zvýšenou asociací s koaktivátorem p300. Druhou kritickou modi-

fikací proteinu p53 je fosforylace serinu 392 na C-konci, za níž je zodpovědná CK2 (casein kinase 2). Fosforylace serinu 392 pozitivně ovlivňuje tvorbu tetrameru i zvýšení vazby p53 na DNA (10, 12, 13). Důležitost posttranslačních modifikací proteinu p53 na serinech 15 a 392 potvrzují studie, které dokazují, že současná modifikace serinu 15 a serinu 392 je nezbytná pro účinnou transkripční funkci p53 po poškození DNA vyvolané UV zářením (10). Zda existuje souvislost mezi statusem posttranslačních modifikací proteinu p53 na obou výše zmíněných místech a rezistencí nádoru k používané terapii, zatím nebylo prokázáno.

Bodové mutace v genu p53 inaktivují funkci proteinu a způsobují tak zvýšené riziko vzniku nádorů. Gen p53 je častým cílem mutací vyvolaných různými karcinogeny u více než 50 % lidských nádorů (14). Některé typy mutací přinášejí proteinu p53 nové onkogenní vlastnosti, které jsou závislé na změně struktury proteinu. Jedná se o mutace v centrální části proteinu p53, které jsou časté u lidských nádorů. Tyto bodové mutace byly rozděleny do dvou funkčních tříd: (i) mutace v místech, která přímo ovlivňují kontakt s DNA, a (ii) mutace podílející se na stabilizaci strukturální integrity této domény (15). Nejnovější studie rovněž prokázaly, že různé typy mutací v centrální části proteinu p53 mají za následek i různé biologické vlastnosti lidských nádorů (16, 17). Přes všechny dosažené poznatky, které potvrdily, že fosforylace proteinu p53 probíhá za různých stresových podmínek na různých místech tohoto proteinu, celkový význam těchto modifikací pro funkci proteinu p53 nebyl dosud objasněn. Přestože tyto fosforylace mohou ovlivnit konformační změny nemutovaného i mutovaného proteinu p53 a tím rovněž změnit jeho DNA vazebnou aktivitu, skutečný dopad fosforylace p53 na serinech 15 a 392 u lidských nádorů exprimujících mutované formy proteinu p53 je stále nejasný.

V naší studii jsme využili fosfo-specifické protilátky rozlišující fosforylované formy proteinu p53 na serinu 392 a serinu 15 s cílem analyzovat stupeň posttranslačních modifikací tohoto proteinu na daných aminokyselinách v různých lidských nádorech. Tyto výsledky byly korelovány s výsledky imunohistochemické analýzy proteinu p53 pomocí protilátky DO1 a s výsledky funkční analýzy p53 v jednotlivých nádorových vzorcích metodou FASAY.

Material a metody

Soubor pacientek

Do studie bylo zařazeno 35 pacientek s karcinomem prsu (23), endometria (3), ovária (6), čípku (2) nebo vulvy (1). Vzorky byly získány z diagnostických resekátů, které poskytly dostatečný objem nádorové tkáně pro přípravu formol-parafinových bloků, paralelní odběr a uchování hluboce zmrazeného nativního vzorku. Tkáňový materiál pro imunohistochemickou analýzu byl fixován v neutrálním 4% formaldehydu a zalit do parafinu. Tkáňové řezy o tloušťce 4 µm byly fixovány na elektrostaticky nabitá skla (Superfrost Plus). Nativní materiál pro analýzu RNA, DNA a proteinů byl zmražen do 10 minut po odběru v tekutém dusíku.

Imunohistochemická detekce proteinu p53 a jeho fosforylovaných forem

Tkáňové řezy byly odparafinovány v xylenu a rehydratovány. Endogenní peroxidázová aktivita byla blokována po dobu 15 minut 3% roztokem H₂O₂ v PBS (fyziologický roztok pufovaný fosfátem na pH 7,5). Odmaskování antigenních epitopů bylo provedeno následovně: (i) pro detekci p53 proteinu (protilátkou DO1) povařením řezů po dobu 30 minut při 93 °C v roztoku 1mM EDTA-NaOH, pH 8,0; (ii) pro detekci p53 fosforylovaných forem [Phospho-53(ser15); FPS392] proteinu zahřátím na teplotu 93 °C po dobu 10 minut [pro Phospho-53(ser15)] resp. 30 minut (pro FPS392) v roztoku 1mM EDTA-NaOH, pH 8,0. Po promytí v PBS (3x5 minut) byly z důvodu zablokování nespecifické vazebné aktivity řezy pře-

vrstveny na dobu 15 minut roztokem 1% nízkotučného mléka v TBS (fyziologický roztok pufovaný Tris na pH 7,6). Primární monoklonální protilátky a polyklonální protilátka byly aplikovány na řezy při teplotě 4 °C přes noc. Po trojím promytí v PBS byla nanesena anti-myši resp. anti-králíčí sekundární protilátka značená biotinem a ABC reagensie (Vector Elite ABC kit, Vector) přesně dle návodu a doporučení výrobce. Peroxidázová aktivita byla vizualizována kitem DAB+ (Dako, Denmark). Po promytí v destilované vodě byly řezyobarveny Gillovy hematoxylinem, dehydratovány, projasněny a zamontovány pro mikroskopické zhodnocení. Hladina analyzovaného proteinu byla vyhodnocena semikvantitativně. Bylo vyhodnoceno minimálně 100 jader ve dvou reprezentativních zorných polích. Jádra byla hodnocena jako negativní, slabě pozitivní nebo silně pozitivní. Výsledný index pozitivity byl pak stanoven podle vzorce:

$$\text{index pozitivity} = \frac{\text{odmocnina z \% slabé pozitivity} + \text{\% silné pozitivity}}{2}$$

Použité protilátky

DO1 – myši monoklonální protilátka specifická pro N-koncovou oblast proteinu p53 (sekvenci aminokyselin ²⁰-SDLWKL-²⁵) (18).

FPS392 – myši monoklonální protilátka specifická pro fosforylovanou formu proteinu p53 na serinu 392 (19).

SER15 – králíčí polyklonální protilátka rozlišující fosforylovanou formu proteinu p53 na serinu 15 [Phospho-53(ser15), (Cell Signaling Technology)].

FASAY

Vzorky nádorových tkání uchovávané v kapalném dusíku byly před přípravou RNA homogenizovány v lyzačním pufru RLT (Qiagen Inc.) a uchovávány v -80 °C nebo okamžitě použity pro přípravu RNA. Metoda FASAY byla provedena dle protokolu Flamana et al. (20) s několika modifikacemi (21). Celková RNA byla izolována s využitím RNeasy Mini Kit (Qiagen Inc.). cDNA byla syntetizována pomocí enzymu SuperScript II (Life Technologies Inc.), jako primer byl použit oligo(dT)₁₂. PCR byla provedena s primery P3 (5'-CCT-TGC-CGT-CCC-AAG-CAA-TGG-ATG-AT-3') a P4 (5'-ACC-CTT-TTT-GGA-CTT-CAG-GTG-GCT-GGA-GT-3') a Pfu DNA polymerázou (Stratagene). Kvasinky byly transformovány produkty PCR, linearizovaným vektorem pSS16 a nosičovou DNA (salmon sperm DNA - GibcoBRL) metodou teplotního šoku s použitím acetátu litného (22). Transformované kvasinky byly vysety na minimální medium bez leucinu a s nízkým obsahem adeninu (5 mg/ml) a kultivovány po dobu 2-3 dnů při 35 °C s následnou 2-3 denní inkubací při pokojové teplotě. Následovalo odečtení barvy nejméně 100 kvasinkových kolonií a určení poměru červených a bílých kolonií.

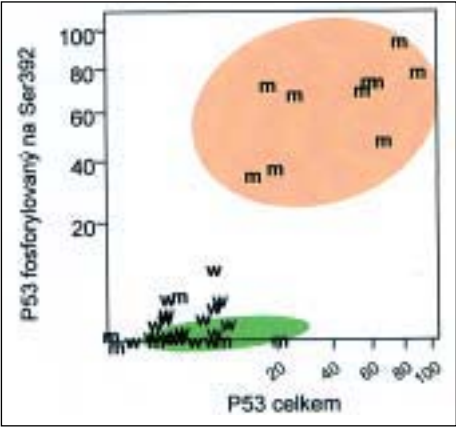
Výsledky

Analyzovali jsme expresi proteinu p53 a jeho fosforylovaných forem na serinu 15 a serinu 392 u 35 lidských nádorů. Funkční analýzou FASAY byla v tomto souboru prokázána mutace p53 u 16 nádorů a absence mutace u 19 nádorů. Tabulka 1 shrnuje výsledky imunohistochemické i funkční analýzy p53.

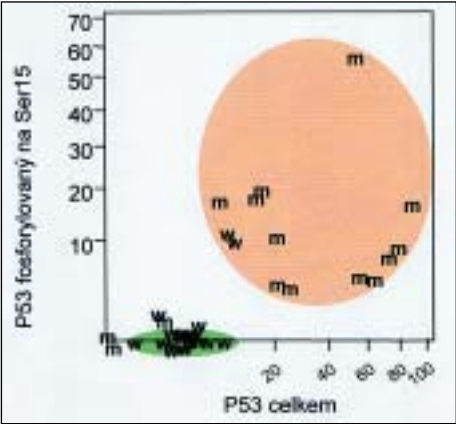
Tabulka 1: Počet nádorů dle výsledku FASAY a indexu pozitivity.

Parametr	Status p53 dle FASAY	Index pozitivity (%)			
		0	0,1-1	1,1-10	10 a více
Celkový p53	Wild-type	0	2	17	0
	Mutace	2	0	3	11
Fosforylace na Ser392	Wild-type	6	9	4	0
	Mutace	5	0	1	10
Fosforylace na Ser15	Wild-type	13	3	3	0
	Mutace	3	1	7	5

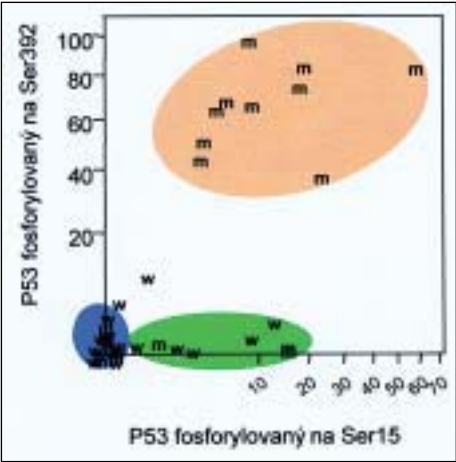
Obrázek 1: Vztah fosforylace na serinu 392 k celkové hladině proteinu p53. Analýza exprese mutované formy proteinu p53 (m) a wild-type formy proteinu p53 (w). V růžovém poli jsou případy s výraznou fosforylací serinu 392. V zeleném poli jsou případy s nedetekovatelnou nebo nízkou fosforylací serinu 392.



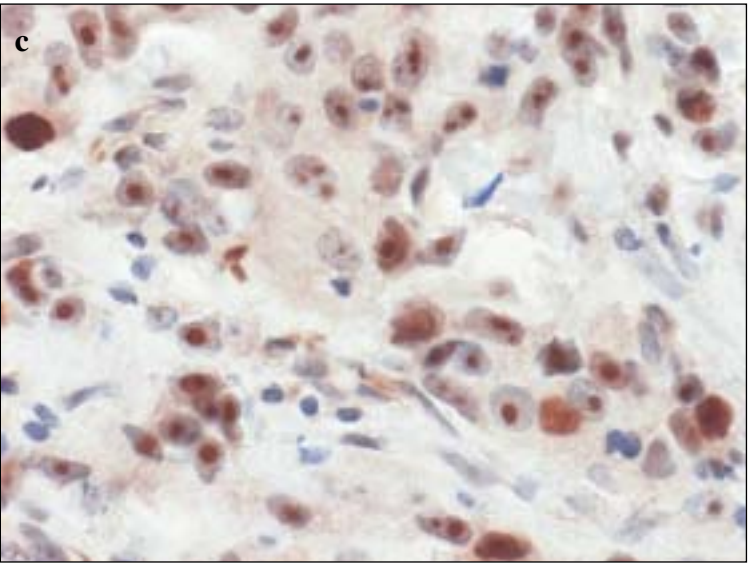
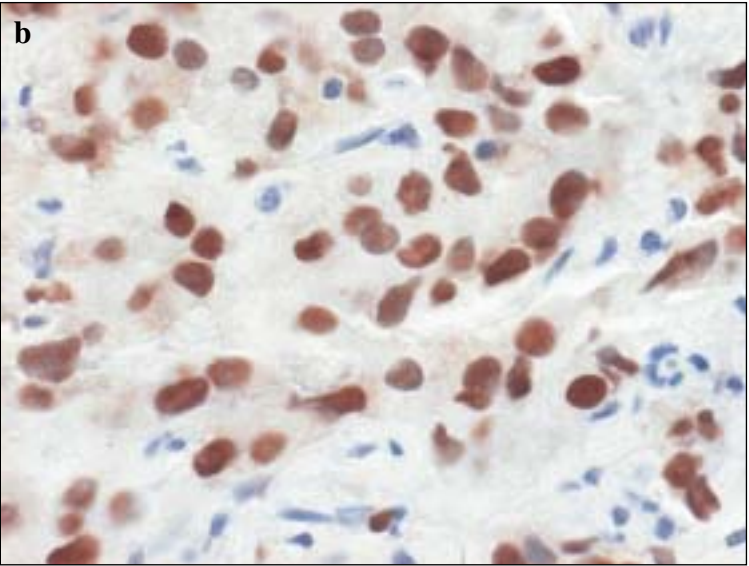
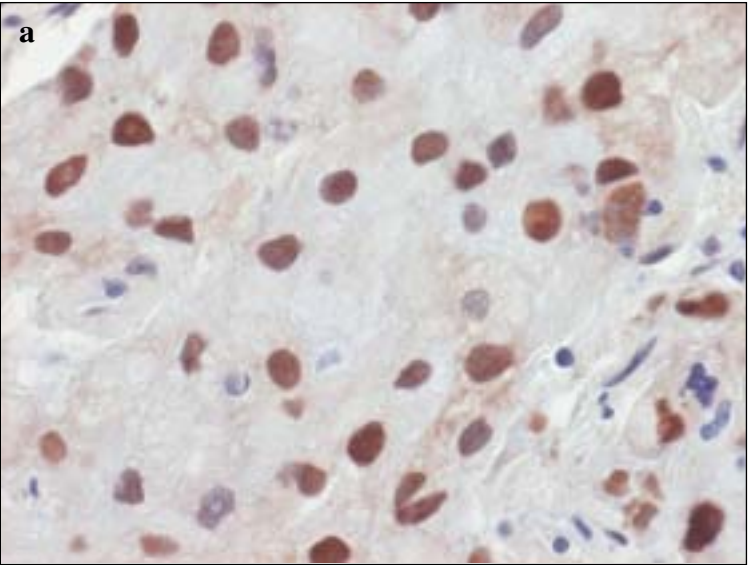
Obrázek 2: Vztah fosforylace na serinu 15 k celkové hladině proteinu p53. Analýza exprese mutované formy proteinu p53 (m) a wild-type formy proteinu p53 (w). V růžovém poli jsou případy s výraznou fosforylací serinu 15. V zeleném poli jsou případy s nedetekovatelnou nebo nízkou fosforylací serinu 15.



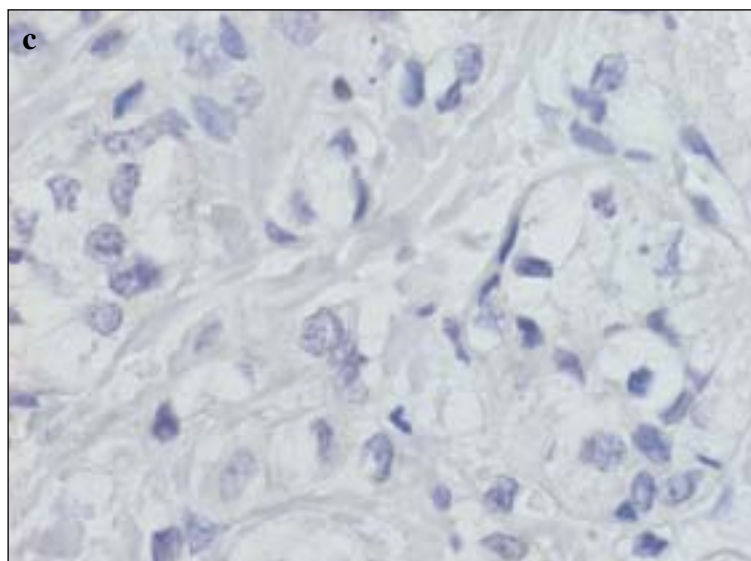
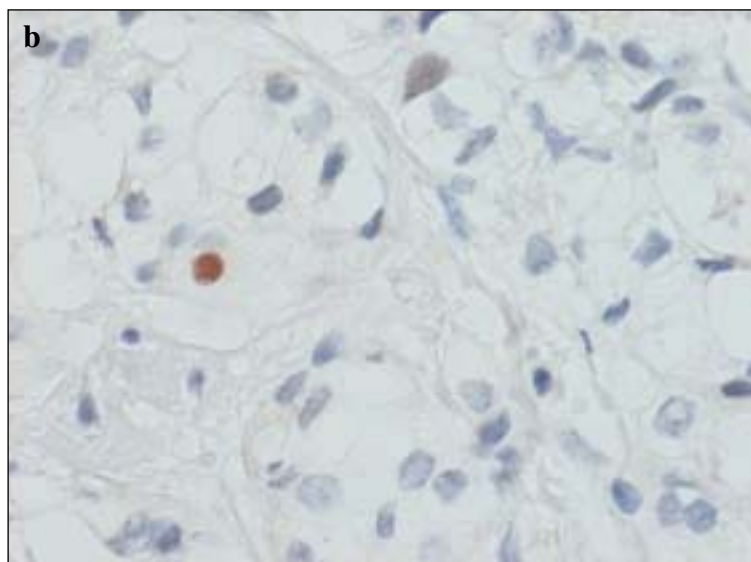
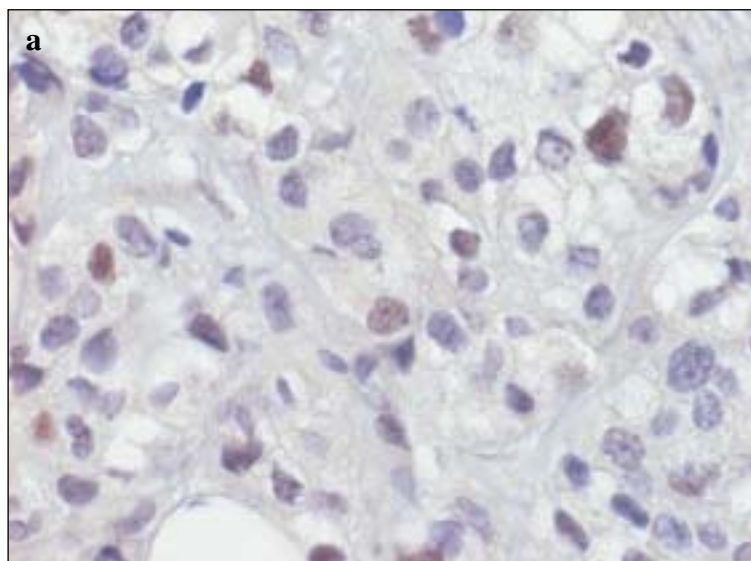
Obrázek 3: Vzájemný vztah fosforylací na serinu 15 a serinu 392. Exprese mutované formy proteinu p53 (m) a wild-type formy proteinu p53 (w). V růžovém poli jsou případy s vysokou fosforylací serinu 15 i serinu 392. V zeleném poli jsou případy s nízkou fosforylací serinu 392 a vyšší fosforylací serinu 15. V modrém poli jsou případy s nízkou fosforylací serinu 392 i serinu 15.



Obrázek 4: Imunoprofil nádoru s mutací v TP53 a stabilizací proteinu. Pozitivita (a) celkového proteinu p53 detekovaná DO-1, (b) fosforylovaného proteinu p53 na serinu 392 detekovaná FPS392 a (c) fosforylovaného proteinu p53 na serinu 15 detekovaná Phospho-53(ser15).



Obrázek 5 : Imunoprofil nádoru s wild-type TP53. Celková hladina proteinu (a) je nízká, ale dobře detekovatelná senzitivní metodou a protilátkou DO-1, (b) část proteinu p53 je fosforylována na serinu 392 (detekovaná FPS392) a (c) fosforylace proteinu p53 na serinu 15 není detekovatelná Phospho-53(ser15) protilátkou.



Vyšší hladiny proteinu p53 byly obecně zjištěny u nádorů s mutací p53, i když u části mutantů byla nalezena nízká resp. nedetekovatelná hladina p53. Nádory s funkčním („wild-type“) p53 měly vždy detekovatelnou, v průměru však nižší hladinu celkového p53. Fosforylace proteinu p53 na serinu 392 převážně odpovídá hladině celkového proteinu p53 (obrázek 1). Pouze v 11 případech nebyla hladina serinu 392 detekována imunohistochemicky. Jednalo se převážně o případy, u nichž byl metodou FASAY určen status p53 jako wild-type. V šesti z těchto 11 případů však byla detekovatelná hladina fosforylace p53 na Ser15 (obrázek 2). Hladina p53 fosforylovaného na serinu 15 leží u většiny nádorů s wild-type p53 pod úrovní senzitivity detekce, naopak mutanty p53 s vyšší celkovou hladinou vykazují zpravidla vyšší index pozitivitu (obrázek 3). Typický imunohistologický profil nádoru s mutací p53 (obrázek 4a, b, c) vykazuje vysokou celkovou hladinu proteinu p53 fosforylovaného na serinu 392 a serinu 15. Naopak nádory s wild-type p53 vykazují nízkou hladinu p53 s odpovídající fosforylací na serinu 392 a nedetekovatelnou fosforylací na serinu 15 (obrázek 5a, b, c).

Diskuse

Je všeobecně známo, že ztráta funkcí proteinu p53 vede k poruchám procesů vývoje a diferenciace, apoptózy a proliferace (23, 24). Je akceptována rovněž myšlenka, že určité mutanty mohou vykazovat kromě ztráty antionkogenní funkce i nové onkogenní vlastnosti, které ještě více zvyšují maligní potenciál buňky (25). Přestože většina mutantů p53 vyskytujících se v nádorech je obecně defektní ve vazbě na promotory nesoucí specifická vazebná místa pro nemutovaný p53, jsou některé z nich naopak schopny vazby na nespecifické sekvenční DNA (3, 26). Onkogenní („gain of function“) fenotyp mutovaného p53 je závislý na zachování transaktivační domény, sekvenčně nespecifické DNA vazebné domény a schopnosti mutované formy p53 oligomerizovat. Přes všechny výše uváděné skutečnosti je málo informací o úloze fosforylací mutované formy p53, které by analogicky jako u wild-type p53 mohly ovlivňovat stabilizaci mutovaného proteinu p53 a/nebo jeho transaktivační aktivitu.

Vhodnost proteinu p53 jako prognostického indikátoru pro různé typy nádorů byla rovněž diskutována v mnoha pracích již od doby, kdy bylo prokázáno, že nádory s aberantní expresí mutované formy proteinu p53 se chovají mnohem agresivněji než nádory s wild-type p53. Přes všechny snahy zaměřené na objasnění daného chování nádorů je mechanismus, kterým alterace p53 mohou ovlivňovat průběh onemocnění stále nejasný (27).

Tyto neúplné poznatky nás vedly ke spekulaci, že mutované formy p53 mohou být s různou intenzitou fosforylovány na N-konci nebo C-konci, i případně v závislosti na typu mutace, a mohou být spojeny s agresivitou onemocnění.

V naší studii jsme provedli imunohistochemickou analýzu exprese proteinu p53 a jeho forem fosforylovaných na serinu 392 a serinu 15 *in vivo* podmínkách na souboru 35 lidských nádorů.

rů se známým statutem genu p53 stanoveným metodou FASAY. Analýza fosforylované formy p53 na serinech 15 a 392 byla vybrána proto, že jedním z mechanismů podílejících se na regulaci funkce proteinu p53 *in vivo* jsou právě jeho posttranslační modifikace typu fosforylace (28, 29). Prokázali jsme, že protein p53 stabilizovaný v důsledku mutace je téměř vždy výrazně fosforylován na serinu 392 a na serinu 15. U nádorů s wild-type p53 je i v případech s poněkud vyšší celkovou hladinou proteinu p53 fosforylace na serinu 15 často nepřítomná. Pokud se týká vzájemné korelace fosforylací serinu 392 a serinu 15, byla zachycena skupina nádorů vykazující výraznou fosforylací na serinu 15 při nízké fosforylací serinu 392. Výsledky potvrzují, že velmi vysoká hladina proteinu p53 souvisí s přítomností mutace v genu p53. Totéž platí pro fosforylované formy proteinu p53, kdy jejich imunohistochemická detekce může být pro stanovení statusu p53 (wild-type versus mutant) přínosná. Z našich výsledků rovněž vyplývá, že modifikace proteinu p53 na serinech 15 a 392 není závislá na typu nádoru, ale na statusu p53.

Některé studie ukázaly, že aktivace p38 MAPK vede k fosforylaci proteinu p53 na serinu 15 a následnému navození apoptózy. Přímá souvislost mezi fosforylací serinu 392 a apoptózou zatím nebyla přesvědčivě prokázána (29, 30). Existuje však celá řada prací, které jednoznačně ukázaly, že za fyziologických podmínek je úroveň hladiny p53 v buňce důležitá pro rozhodování mezi apoptózou a zástavou buněčného dělení, kdy exprese nízké hladiny wild-type p53 má za následek

zástavu buněčného dělení, zatímco vysoká hladina tohoto proteinu vede k navození apoptózy (31, 32). Posttranslační modifikace v oblasti Ser15, Thr18 a Ser20 jsou zodpovědné jednak za snížení vazby proteinu p53 s MDM2 a jednak za zvýšení vazby proteinů transkripčního aparátu (p300 a CBP). Důsledkem fosforylací v tomto místě je tedy jak zvýšení hladiny, tak zvýšení transaktivací schopnosti p53 (33). Nejnovější poznatky také ukázaly, že fosforylace proteinu p53 na serinu 15 koreluje lépe s apoptózou než se stabilizací proteinu p53 a bude tedy nutné v následných pracích věnovat pozornost analýze fosforylace proteinu p53 na serinu 15 (nezávisle na statusu p53) ve vztahu k apoptotickému indexu na jednotlivých nádorech. Pro danou analýzu je zajímavá naše skupina nádorů vykazující výraznou fosforylací na serinu 15 při nízké fosforylací serinu 392 ať v nemutovaném nebo mutované formě. V rámci naší analýzy vzorků jsme však našli rovněž ojedinělé atypické případy (nedetekovatelná hladina p53 při mutaci genu p53). Podrobná analýza takových případů spolu s analýzou vztahu fosforylace proteinu p53 na serinu 15 a apoptotického indexu, které jsou v současné době prováděny, mohou být přínosem z hlediska studia funkční inaktivace proteinu p53 i pro podrobnější studium mechanismu rozhodování mezi zástavou proliferace a apoptózou zprostředkovanými p53.

Poděkování: Práce byla podporována grantovým projektem IGA MZ ČR číslo 7131-3.

Literatura

- Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B. and Harris C. C.: p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253(5015):49-53.
- Vogelstein B. and Kinzler K. W.: p53 function and dysfunction. *Cell* 1992; 70(4):523-6.
- Ko L. J. and Prives C.: p53: puzzle and paradigm. *Genes Dev* 1996; 10(9):1054-72.
- Sionov R. V. and Haupt Y.: The cellular response to p53: the decision between life and death. *Oncogene* 1999; 18(45):6145-57.
- Lees-Miller S. P., Sakaguchi K., Ullrich S. J., Appella E. and Anderson C. W.: Human DNA-activated protein kinase phosphorylates serines 15 and 37 in the amino-terminal transactivation domain of human p53. *Mol Cell Biol* 1992; 12(11):5041-9.
- Banin S., Moyal L., Shieh S., Taya Y., Anderson C. W., Chessa L., Smorodinsky N. I., Prives C., Reiss Y., Shiloh Y. and Ziv Y.: Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. *Science* 1998; 281(5383):1674-7.
- Tibbetts R. S., Brumbaugh K. M., Williams J. M., Sarkaria J. N., Cliby B. A., Shieh S. Y., Taya Y., Prives C. and Abraham R. T.: A role for ATR in the DNA damage-induced phosphorylation of p53. *Genes Dev* 1999; 13(2):152-7.
- Persons D. L., Yazlovitskaya E. M. and Pelling J. C.: Effect of extracellular signal-regulated kinase on p53 accumulation in response to cisplatin. *J Biol Chem* 2000; 275(46):35778-85.
- She Q. B., Bode A. M., Ma W. Y., Chen N. Y. and Dong Z.: Resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis is mediated by extracellular-signal-regulated protein kinases and p38 kinase. *Cancer Res* 2001; 61(4):1604-10.
- Kapoor M., Hamm R., Yan W., Taya Y. and Lozano G.: Cooperative phosphorylation at multiple sites is required to activate p53 in response to UV radiation. *Oncogene* 2000; 19(3):358-64.
- Shieh S. Y., Ikeda M., Taya Y. and Prives C.: DNA damage-induced phosphorylation of p53 alleviates inhibition by MDM2. *Cell* 1997; 91(3):325-34.
- Kapoor M. and Lozano G.: Functional activation of p53 via phosphorylation following DNA damage by UV but not gamma radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(6):2834-7.
- Sakaguchi K., Sakamoto H., Lewis M. S., Anderson C. W., Erickson J. W., Appella E. and Xie D.: Phosphorylation of serine 392 stabilizes the tetramer formation of tumor suppressor protein p53. *Biochemistry* 1997; 36(33):10117-24.
- Hollstein M., Rice K., Greenblatt M. S., Soussi T., Fuchs R., Sorlie T., Hovig E., Smith-Sorensen B., Montesano R. and Harris C. C.: Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res* 1994; 22(17):3551-5.
- Cho Y., Gorina S., Jeffrey P. D. and Pavletich N. P.: Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. *Science* 1994; 265(5170):346-55.
- Berns E. M., van Staveren I. L., Look M. P., Smid M., Klijn J. G. and Foekens J. A.: Mutations in residues of TP53 that directly contact DNA predict poor outcome in human primary breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77(7):1130-6.
- Powell B., Soong R., Iacopetta B., Seshadri R. and Smith D. R.: Prognostic significance of mutations to different structural and functional regions of the p53 gene in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6(2):443-51.
- Vojtesek B., Bartek J., Midgley C. A. and Lane D. P.: An immunochemical analysis of the human nuclear phosphoprotein p53. New monoclonal antibodies and epitope mapping using recombinant p53. *J Immunol Methods* 1992; 151(1-2):237-44.
- Blaydes J. P., Craig A. L., Wallace M., Ball H. M., Traynor N. J., Gibbs N. K. and Hupp T. R.: Synergistic activation of p53-dependent transcription by two cooperating damage recognition pathways. *Oncogene* 2000; 19(34):3829-39.
- Flaman J. M., Frebourg T., Moreau V., Charbonnier F., Martin C., Chappuis P., Sappino A. P., Limacher I. M., Bron L., Benhattar J. and et al.: A simple p53 functional assay for screening cell lines, blood, and tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(9):3963-7.
- Smardova J., Nemajero A., Trbusek M., Vagunda V. and Kovarik J.: Rare somatic p53 mutation identified in breast cancer: a case report. *Tumour Biol* 2001; 22(2):59-66.
- Ishioka C., Frebourg T., Yan Y. X., Vidal M., Friend S. H., Schmidt S. and Iggo R.: Screening patients for heterozygous p53 mutations using a functional assay in yeast. *Nat Genet* 1993; 5(2):124-9.
- Gottlieb E., Haffner R., von Ruden T., Wagner E. F. and Oren M.: Down-regulation of wild-type p53 activity interferes with apoptosis of IL-3-dependent hematopoietic cells following IL-3 withdrawal. *Embo J* 1994; 13(6):1368-74.
- Aloni-Gerstman R., Schwartz D. and Rotter V.: Accumulation of wild-type p53 protein upon gamma-irradiation induces a G2 arrest-dependent immunoglobulin kappa light chain gene expression. *Embo J* 1995; 14(7):1392-401.
- Sigal A. and Rotter V.: Oncogenic mutations of the p53 tumor suppressor: the demons of the guardian of the genome. *Cancer Res* 2000; 60(24):6788-93.
- Koga H. and Deppert W.: Identification of genomic DNA sequences bound by mutant p53 protein (Gly245→Ser) in vivo. *Oncogene* 2000; 19(36):4178-83.
- Furihata M., Yamasaki I., Ohtsuki Y., Sonobe H., Morioka M., Yamamoto A., Terao N., Kuwahara M. and Fujisaki N.: p53 and human papillomavirus DNA in renal pelvic and ureteral carcinoma including dysplastic lesions. *Int J Cancer* 1995; 64(5):298-303.
- Hupp T. R., Sparks A. and Lane D. P.: Small peptides activate the latent sequence-specific DNA binding function of p53. *Cell* 1995; 83(2):237-45.
- Unger T., Sionov R. V., Moallem E., Yee C. L., Howley P. M., Oren M. and Haupt Y.: Mutations in serines 15 and 20 of human p53 impair its apoptotic activity. *Oncogene* 1999; 18(21):3205-12.
- Lee Y. J., Kuo H. C., Chu C. Y., Wang C. J., Lin W. C. and Tseng T. H.: Involvement of tumor suppressor protein p53 and p38 MAPK in caffeic acid phenethyl ester-induced apoptosis of C6 glioma cells. *Biochem Pharmacol* 2003; 66(12):2281-9.
- Chen X., Ko L. J., Jayaraman L. and Prives C.: p53 levels, functional domains, and DNA damage determine the extent of the apoptotic response of tumor cells. *Genes Dev* 1996; 10(19):2438-51.
- Adachi J., Ookawa K., Shiseki M., Okazaki T., Tsuchida S., Morishita K. and Yokota J.: Induction of apoptosis but not G1 arrest by expression of the wild-type p53 gene in small cell lung carcinoma. *Cell Growth Differ* 1996; 7(7):879-86.
- Grossman S. R.: p300/CBP/p53 interaction and regulation of the p53 response. *Eur J Biochem* 2001; 268(10):2773-8.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VYŠETŘOVÁNÍ MÍZNÍCH UZLIN V RESEKÁTECH KARCINOMŮ KOLON A REKTA

FACTORS INFLUENCING THE EXAMINATION OF LYMPH NODES IN RESECTION SPECIMENS OF COLON AND RECTAL CANCER

COUFAL O.^{1a,2a}, SVOBODNÍK A.^{2a}, ŽALOUDEK J.^{1,2}, ŠEFR R.^{1a}, FAIT V.^{1a}, DUŠEK L.^{2a}, DOROCIÁK F.^{1b}

¹ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

^a ODDĚLENÍ CHIRURGICKÉ ONKOLOGIE

^b ODDĚLENÍ PATOLOGIE

² MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

^a CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ MASARYKOVY UNIVERZITY V BRNĚ

Souhrn: Východiska: Pro odhad prognózy a optimální volbu adjuvantní léčby má být po resekci karcinomu kolorekta histopatologicky vyšetřeno alespoň 12 lymfatických uzlin. Náš předchozí článek v Klinické onkologii naznačil, že v praxi tomu tak vždy nebývá. Cílem této práce bylo zjistit, které faktory mohou počet vyšetřovaných uzlin a záchyt případů s uzlinovými metastázami ovlivňovat. **Soubor a metody:** 285 pacientů po kurativní resekci karcinomu kolorekta na pracovištích A a B. Retrospektivní analýza, údaje čerpány z běžné zdravotnické dokumentace. Digitalizace dat a statistické vyhodnocení. **Výsledky:** Počet vyšetřených uzlin závisí zejména na pracovišti, kde se vyšetření provádí a na vyšetřujícím patologovi. Roli mohou hrát i ostatní faktory, jako operující chirurg, rozdíl mezi tračníkem a konečníkem, délka resekátu, použitá metoda zpracování resekátu a další. **Závěr:** Efektivita vyšetřování by se patrně dala zvýšit zohledněním kvalitativních vlastností uzlin - lokalizace a velikosti. Zatím však neexistují jednoznačná doporučení. Tedy je třeba respektovat stávající kvantitativní princip a zaměřit se na faktory, které mohou přispět k jeho lepší praktické realizaci.

Klíčová slova: karcinom kolorekta - lymfatické uzliny - TNM klasifikace - prognostické faktory - prediktivní faktory

Summary: Backgrounds: For the correct assessing of prognosis and the optimal choice of adjuvant therapy in colorectal cancer the minimum number of 12 lymph nodes should be histopathologically examined. Our previous article in Klinická onkologie showed that the reality often does not correspond to this recommendation. The objective of this analysis was to define the factors influencing the number of examined lymph nodes and the retrieval of lymphatic metastases in colorectal cancer resection specimens. **Subjects and Methods:** 285 patients in hospitals A and B (Czech Republic) undergoing the curative resection of the primary colorectal cancer. Retrospective analysis, standard medical case records as the primary data source. Digital data entry, statistical analysis. **Results:** The number of examined lymph nodes depends firstly on the hospital where the examination is performed and on the examining pathologist. Some other factors could be of importance, such as surgeon, the difference between the colon and the rectum, length of the specimen, method of the specimen processing and others. **Conclusions:** Considering the qualitative features of lymph nodes could probably increase the effectivity of histopathological examination. However, no definite recommendations taking these features into account are available yet. Therefore existing quantitative principles are to be respected and our effort should be focussed on the factors that help us to better clinical implementation of the current standards.

Key words: Colorectal cancer - lymph nodes - TNM system - prognostic factors - predictive factors

ÚVOD

Po kurativní resekci karcinomu kolorekta je nejdůležitějším prognostickým a prediktivním faktorem stav mízních uzlin [1, 2]. Pokud patolog při vyšetření resekátu konstatuje metastatické uzlinové postižení, snižuje to v očích onkologa šanci pacienta na vyléčení a zpravidla vede k indikaci adjuvantní chemoterapie.

Kontrolovanými studiemi bylo prokázáno, že správně indikovaná adjuvantní chemoterapie skutečně zlepšuje parametry přežití. Navíc se do ní, kromě dosavadního 5-fluorouracilu s leukovorinem, prosazují i nová cytostatika - irinotekan, oxaliplatin, případně kapecitabin a perorální fluoropyrimidiny. To přináší nejen možnou vyšší účinnost, ale i toxicitu a náklady. Argumenty pro aplikaci chemoadjuvance musejí být proto řádně podloženy. Tak není divu, že chirurgické odstranění a následné vyšetření uzlin je značně důležité. Nejen z hlediska chirurgické terapie samotné, nýbrž i pro rozhodující diagnostické dopady do další zajišťovací léčby. Podle doporučení TNM má být v každém resekátu standardně vyšetřeno alespoň 12 lymfatických uzlin [3].

Náš článek „Standardní klasifikace kolorektálních karcinomů - realita, nebo iluze?“ publikovaný v Klinické onkologii v roce

2002 ukázal, jaký je skutečný stav hodnocení uzlin v klinické praxi, respektive ve dvou vybraných větších centrech, která se léčbou karcinomů kolorekta zabývají. Výsledky nebyly příliš povzbudivé. Na pracovišti A nebyly ve 43,8 % ze 121 případů uzliny vyšetřeny dostatečně, na pracovišti B dokonce ani jedenkrát ze 162 případů nebylo vyšetřeno alespoň 12 uzlin [4].

Ačkoli jsme původně neplánovali srovnávat mezi sebou výsledky pracovišť A a B, rozdíl byl patrný na první pohled. Proto jsme hledali faktory, které mohou celkový počet vyšetřených uzlin a záchyt uzlinových metastáz ovlivňovat. Teoreticky je lze rozdělit do 5 hlavních, ne zcela nezávislých skupin:

- *Pacient* (konstituční faktory – zejména kvantitativní a kvalitativní vlastnosti uzlin, věk, pohlaví, atd.)
- *Patologické poměry* (pokročilost nádoru, stav po neoadjuvantní léčbě nebo jiné faktory ovlivňující lymfatický systém)
- *Biologický materiál* (plocha či objem resekovaného mezokolon, mechanická a chemická alterace, atd.)
- *Metoda* (délka a způsob fixace, metoda detekce uzlin, počet řezů vyšetřených z každé uzliny, atd.)
- *Pracoviště a personál* (atmosféra pracoviště, pokyny vedoucích pracovníků, odborné dovednosti a znalosti, čas věnovaný relevantní činnosti, motivace, atd.)

Vzhledem k použité metodice jsme nemohli posoudit všechny zmíněné faktory, ale i tak jsme dospěli k poměrně zajímavým výsledkům.

SOUBOR PACIENTŮ A METODY

Analýza vychází ze stejného souboru jako v našem předchozím článku. Jednalo se o celkem 285 pacientů léčených v období let 1995 - 2001 na pracovištích A a B pro karcinom kolorekta jakéhokoli cT a cN. Podmínkou byla nepřítomnost klinických známek vzdálených metastáz. Všichni pacienti podstoupili resekční výkon, který byl chirurgem považován za kurativní. Data byla čerpána retrospektivně z běžné zdravotnické dokumentace, zejména operačních protokolů a zpráv o výsledku histopatologického vyšetření.

Srovnání počtu vyšetřených uzlin u jednotlivých případů mezi pracovišti A a B, srovnání metastatické incidence na pracovištích A a B, srovnání počtu uzlin vyšetřených patologem X na pracovišti A a na pracovišti B, srovnání počtu vyšetřených uzlin podle lokalizace nádoru (tračník / konečník) a podle provedení neoadjuvantní terapie u nádorů konečníku a srovnání počtu vyšetřených uzlin v závislosti na pohlaví bylo provedeno *Mann-Whitney U testem*.

Srovnání počtu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin mezi pracovišti A a B, srovnání podílu pN+ případů na pracovištích A a B, srovnání podílu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin u jednotlivých patologií souhrnně z pracovišť A i B a srovnání podílu případů pN+ mezi jednotlivými patologií bylo provedeno *M-L Chi-square testem*.

Srovnání počtu vyšetřených uzlin u jednotlivých stadií (y)pT, vztah mezi délkou resekátu a operačním výkonem, srovnání rozdílů v počtu vyšetřených uzlin u případů operovaných jednotlivými chirurgy a podle typu operačního výkonu bylo provedeno *Kruskal-Wallis testem*.

Vztah mezi počtem vyšetřených uzlin a věkem pacientů byl posouzen neparametrickou korelační analýzou s použitím Spearmanova korelačního koeficientu.

Data jsme hodnotili na hladině významnosti $\alpha = 5\%$.

VÝSLEDKY

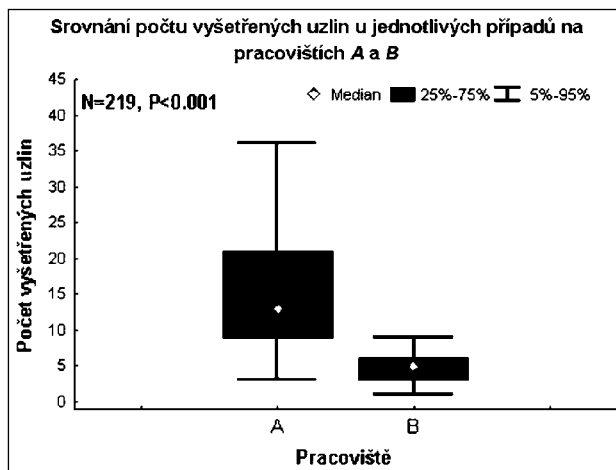
Vliv pracoviště a patologa na vyšetřování uzlin

a) Počet vyšetřených uzlin - vliv pracoviště

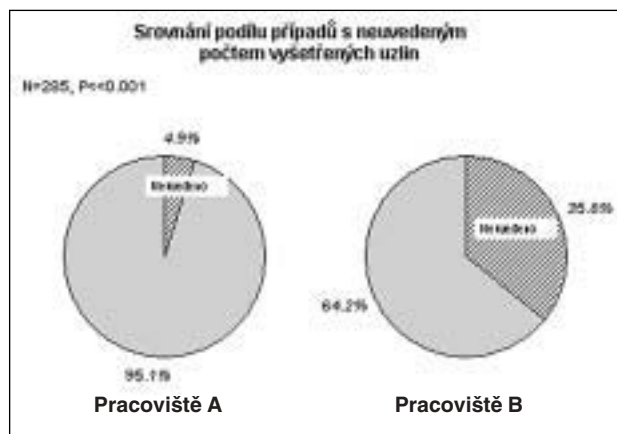
Statistická analýza potvrzuje na první pohled patrný fakt, že na pracovišti A bylo u jednotlivých případů vyšetřováno výrazně více uzlin (průměr 15,8; medián 13) než na pracovišti B (průměr 4,8; medián 5). Hodnotili jsme jen případy s uvedeným počtem vyšetřených uzlin (obr. 1).

Z druhého obrázku vyplývá statisticky vysoce významný rozdíl mezi oběma pracovišti i v zastoupení případů, kdy počet vyšetřených uzlin nebyl uveden (obr. 2).

Obr. 1: Srovnání počtu vyšetřených uzlin u jednotlivých případů na pracovištích A a B - rozdíl je statisticky významný.



Obr. 2: Srovnání podílu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin na pracovištích A a B - rozdíl je statisticky vysoce významný.



Na pracovišti B tedy vyšetřovali podstatně méně uzlin než na pracovišti A a často neuvedli, kolik uzlin bylo vyšetřeno.

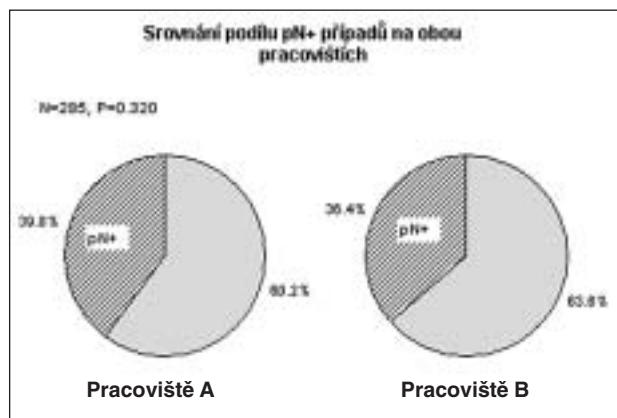
b) „Efektivita“ vyšetřování uzlin - vliv pracoviště

„Efektivitou“ v tomto případě rozumíme podíl počtu metastaticky postižených uzlin z celkového počtu vyšetřených uzlin u každého případu. Odborně se této veličině, udávané v procentech, říká „metastatická incidence“. Zjistili jsme přibližně dvojnásobný rozdíl mezi pracovišti A a B v průměrné hodnotě metastatické incidence. Zatímco na pracovišti A byla metastaticky postižená jen asi každá 7. - 8. vyšetřená uzlina (průměr metastatické incidence = 13,0 %), na pracovišti B to byla téměř každá 3. - 4. uzlina (průměr metastatické incidence = 29,1 %).

c) Zachyt případů pN+ - vliv pracoviště

Podíl případů se zachycenými uzlinovými metastázami (pN+) byl na pracovišti A 39,8 % a na pracovišti B 36,4 %. Rozdíl mezi oběma pracovišti není v tomto ohledu statisticky významný (obr. 3).

Obr. 3: Srovnání podílu případů pN+ na pracovištích A a B - rozdíl není statisticky významný.

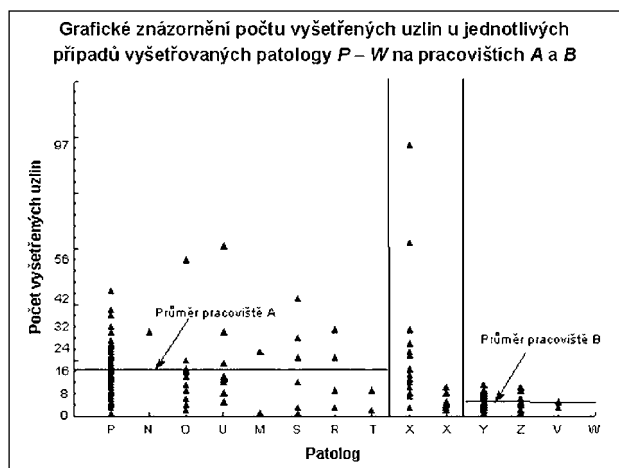


d) Počet vyšetřených uzlin - vliv patologa (a pracoviště)

Na obrázku jsou znázorněny počty vyšetřených uzlin u jednotlivých případů a jednotlivých patologií (obr. 4).

Obrázek zasluhuje podrobnější vysvětlení. Na ose y je vynešen počet vyšetřených uzlin. Trojúhleníky představují jednotlivé případy. Na ose x jsou jednotliví patologové označení písmeny. V levé části grafu jsou patologové pracoviště A, v pravé části patologové pracoviště B. Mezi nimi jsou dva sloupce odpovídající patologovi X. Patolog X pracoval na obou pracovištích. V levém sloupečku X jsou případy vyšetřované patologem X na pracovišti A, v pravém sloupečku X pak případy vyšetřované patologem X na pracovišti B.

Obr. 4: Grafické znázornění počtu vyšetřených uzlin u jednotlivých případů vyšetřovaných patologie P - W na pracovištích A a B. Levá část obrázku = patologové pracoviště A, pravá část obrázku = patologové pracoviště B. Patolog X působil na obou pracovištích.

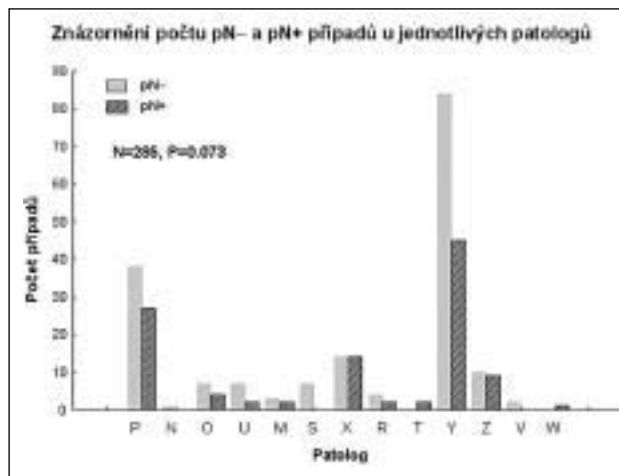


Vidíme, že při svém působení na pracovišti A vyšetřoval patolog X významně více uzlin (16 případů; medián 14, průměr 17,1) než na pracovišti B (11 případů; medián 5; průměr 5,9). Hodnotili jsme i počty případů s uvedeným a neuvedeným počtem vyšetřených uzlin u jednotlivých patologií společně pro obě pracoviště. Rozdíl mezi patologií byl statisticky významný ($n = 285$, $p < 0,001$). Zatímco někteří patologové uvedli počet vyšetřených uzlin vždy, patologové M, Y a Z jej neuvedli více než v jedné třetině vyšetřovaných případů.

e) Záchyt případů pN+ - vliv patologa

Záchyt případů pN+ jednotlivými patologií je vidět z obrázku (obr. 5). Případy, kdy nebyla nalezena žádná metastaticky postižená uzlina jsou označeny jako pN-.

Obr. 5: Znázornění počtu pN- a pN+ případů u jednotlivých patologií; světle šedé sloupce znázorňují případy pN-, tmavější sloupce pN+.



Opticky jsou patrné rozdíly mezi patologií: patolog X zachytil uzlinové metastázy v polovině vyšetřovaných případů, zatímco patolog Y pouze přibližně v jedné třetině. Ze statistického hodnocení však vyplývá 7,3% pravděpodobnost, že rozdíly mezi patologií jsou v tomto směru způsobeny náhodou. Při hodnocení na hladině významnosti 5 % nepovažujeme tedy zjištěné rozdíly za významné, patrně k tomu přispěl i poměrně velký počet patologií vzhledem k celkovému počtu případů.

Vliv ostatních faktorů na počet vyšetřených uzlin

a) Lokalizace nádoru

Odděleně na obou pracovištích jsme sledovali, jak se liší počty vyšetřovaných uzlin mezi karcinomy tračnicku a konečníku. Analýza na pracovišti A prokázala statisticky významně vyšší počet uzlin vyšetřovaných u nádorů tračnicku (36 případů; 3 – 62 uzlin; průměr 20,1; medián 18,5) než u nádorů konečníku (79 případů; 1 – 56 uzlin; průměr 13,6; medián 12). Analýza na pracovišti B statisticky významný rozdíl neprokázala.

b) Neoadjuvantní léčba

Neoadjuvantní radioterapie (případně chemo-radioterapie) bývá aplikována pouze u nádorů rekta. Do analýzy jsme proto zahrnuli pouze případy s diagnózou C.20 a uvedeným počtem vyšetřených uzlin. Těch bylo na pracovišti A 71 a na pracovišti B 45. Rozdíl v počtu vyšetřených uzlin mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný ani na jednom z hodnocených pracovišť.

c) Stadium (y)pT

Při souhrnném hodnocení obou pracovišť se statisticky významně lišil počet vyšetřovaných uzlin u jednotlivých stadií podle hloubky penetrace primárního nádoru střešní stěnou. Zahrnuli jsme jen případy s jednoznačně určenou kategorií (y)pT (1, 2, 3 nebo 4) a s uvedeným počtem vyšetřených uzlin. Nejvíce uzlin bylo vyšetřováno u nádorů stadia pT3 ($n = 214$, $p = 0,033$).

Při hodnocení pouze na pracovišti A byly rozdíly na hranici statistické významnosti. Při hodnocení pouze na pracovišti B se počty vyšetřených uzlin v závislosti na stadiu T téměř nelišily.

d) Pohlaví a věk pacienta

Neprokázali jsme statisticky významný nezávislý vliv ani jednoho z uvedených faktorů na počet vyšetřených uzlin.

e) Délka resekátu

Upozorňujeme, že námi hodnocenou délkou střevního resekátu je nutno považovat pouze za orientační údaj. Způsob měření nebyl standardizován, což mohlo výsledky výrazně ovlivnit. Hodnotili jsme jen případy, kdy patolog délkou resekátu spontánně uvedl. Na pracovišti A to bylo 113 případů (z nich 2 případy totální kolektomie), na pracovišti B 78 případů (z nich 1 případ totální kolektomie).

Na pracovišti A nebyl zaznamenán statisticky signifikantní trend mezi délkou resekátu a počtem vyšetřených uzlin ($n = 13$, $p = 0,989$). Na pracovišti B byla zaznamenána statisticky významná pozitivní korelace ($n = 78$, $p = 0,018$).

f) Typ operačního výkonu a operující chirurg

Zaznamenali jsme rozdíl v délkách resekátů po jednotlivých typech operačních výkonů. Nejdelší byly logicky resekáty totálních kolektomií. I po vyřazení této skupiny byly zjištěny statisticky významné rozdíly. Převážně delší byly resekáty po pravostranných hemikolektomiích, kde však do celkové délky bylo započítáno i resekované terminální ileum. Delší byly také resekáty po levostranných hemikolektomiích, Milesových a Hartmannových resekcích. Spíše kratší byly přední resekáty rektosigmatu a resekáty sigmatu. Nejkratší byly resekáty transverza a extraanatomické segmentární resekáty. Mezi počtem vyšetřených uzlin u resekátů po jednotlivých operačních výkonech však ani na jednom pracovišti nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly.

Stejně tak jsme neprokázali vliv operujícího chirurga na počet vyšetřených uzlin.

DISKUSE

Rozdíl v počtu vyšetřovaných uzlin mezi pracovišti A a B

Výrazným zjištěním je rozdíl v počtu vyšetřovaných uzlin mezi oběma pracovišti. Přesnější definice faktorů, které se na rozdíl podílejí, není na základě dostupných informací možná. Vyjmenujeme některé předpoklady, k nimž jsme dospěli na základě literatury a konzultací s patologií obou pracovišť. Význam má čas věnovaný histopatologickému vyšetřování. Ten je určen mimo jiné objemem práce patologů, respektive počtem vyšetření, která musí patolog denně provést. Na pra-

covišti B byla vytiženost patologů v tomto směru vyšší a proto byl pravděpodobně i čas věnovaný vyšetření jednoho resekátu kratší.

Bez významu není ani atmosféra pracoviště, respektive pokyny vedoucích a motivace patologů. Zatímco na pracovišti A byla deklarována snaha patologů vyšetřit co nejvíce uzlin, na pracovišti B nebylo toto doporučení zdůrazňováno.

Literárně byl ověřen vliv použité metody detekce na celkový počet vyšetřených uzlin. Projasňovací techniky, které mohou usnadnit vyhledávání uzlin v resekátech [5, 6], nebyly aplikovány ani na jednom z hodnocených pracovišť. Pracoviště A i B používají rutinní formolovou fixační metodu. Zatímco na pracovišti B byly vyšetřovány téměř výhradně fixované resekáty, na pracovišti A byly někdy uzliny vyhledávány i v nativním preparátu. To může přispět k jejich snazší palpační identifikaci. Na pracovišti B v důsledku velkého objemu a tím ztížené organizace práce zřejmě někdy docházelo k nepatřičnému prefixování preparátů.

Vysoce významný je rozdíl v podílu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin. Na první pohled se sice nejedná z klinického hlediska o zásadní ukazatel, ale poskytuje informaci o validitě určení pN stadia. U případů bez záchytu uzlinových metastáz je nízký počet vyšetřených uzlin spojen s horší prognózou [7]. Ve sporných případech může uvedený počet vyšetřených uzlin přispět k indikační rozvaze o adjuvantní léčbě. Počet by měl být zmíněn vždy a jeho neuvedení není pro patologa z časového hlediska velkou úsporou.

Rada autorů se opakovaně snaží definovat „minimální počet“ lymfatických uzlin, které musejí být vyšetřeny, aby bylo posouzení pN validní. Předpoklad takového minimálního počtu je zohledněn v TNM klasifikaci – má být vyšetřeno minimálně 12 uzlin. Dvě novější práce však existenci minimálního počtu popírají [8, 9]. Uvedme bližší údaje z druhé citované práce publikované Csernim. Autor provedl retrospektivní analýzu obrovského souboru (8574 případů) kurativně resekovaných karcinomů stadia T3N0M0. Zaměřil se na souvislost počtu vyšetřených uzlin u každého případu s přežitím. Zjistil trvale rostoucí křivku pětiletého i desetiletého přežití se zvyšujícím se počtem vyšetřených uzlin až ke 40 a výše. Je tedy pravděpodobné, že „minimální počet“ skutečně neexistuje a má být vyšetřováno uzlin „co nejvíce“.

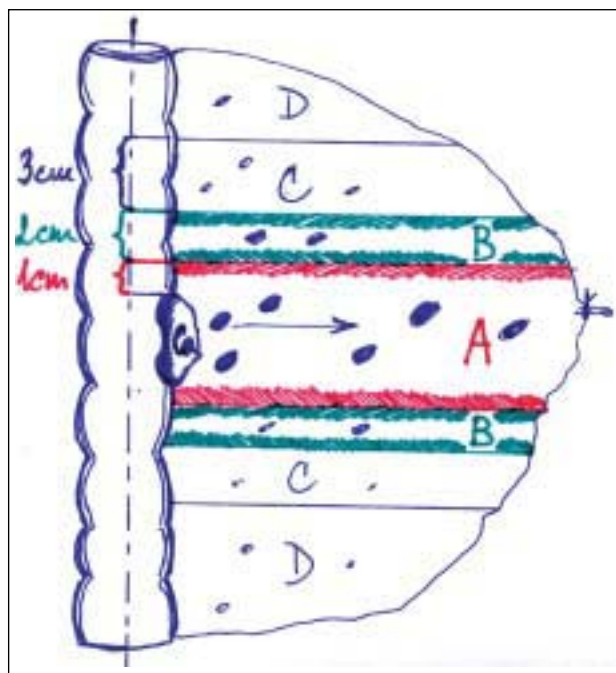
„Efektivita“ vyšetřování uzlin – metastatická incidence a záchyt případů pN+

Metastatická incidence na pracovišti B byla významně vyšší než na pracovišti A. Protože se jedná o podíl postižených uzlin ze všech vyšetřených uzlin, můžeme ji označit za ukazatel „efektivity“ vyšetřování. Tato vyšší efektivita na pracovišti B se promítá v záchytu případů pN+. I přes značný rozdíl v počtu vyšetřovaných uzlin mezi oběma pracovišti byl podíl záchytu pN+ případů velmi podobný! Tak se zdá, že neplatí jednoduchá závislost četnosti záchytu pN+ případů pouze na počtu vyšetřených uzlin a že by měly být zohledněny ještě jiné – kvalitativní vlastnosti regionálních lymfatických uzlin.

I touto otázkou se zabýval Cserni. Vysvětlení jeho závěrů vyžaduje podrobnější výklad: Směr lymfatického odtoku z oblastí tlustého střeva probíhá principiálně v souladu s cévním zásobením. Dá se předpokládat, že spíše budou metastaticky postiženy uzliny vřazené do průběhu lymfatických cév probíhajících ve směru hlavního lymfatického spádu. Jedná se v podstatě o koncept sentinelové uzliny, v tomto případě však určené pouze svým anatomickým umístěním, nikoli podrobným mapováním lymfatických cév. Na základě tohoto předpokladu rozdělil Cserni ve své práci regionální lymfatickou oblast u 100 hodnocených kolorektálních resekátů do frakcí A, B, C a D (obr. 6) [10].

Zjistil, že všechny nádory až na jeden byly klasifikovány správně jako pN0 / pN+ pouze pomocí vyšetření uzlin z frakce A. Všechny nádory až na jeden byly klasifikovány správně jako pN0 / pN1 / pN2 pouze pomocí vyšetření uzlin z frakcí A a B.

Obr. 6: Rozdělení lymfatické spádové oblasti u resekátu karcinomu kolorekta na frakce A, B, C a D volně podle Cserního; Ca = karcinom; hranice mezi frakcemi jsou orientovány kolmo na podélnou osu střeva; frakce A má hranice 1 cm orálně a aborálně od okrajů karcinomu, frakce B zahrnuje 2 cm široké oblasti mezokolon vedle frakce A, frakce C zahrnuje 3 cm široké oblasti vedle frakce B, zbytek mezokolon tvoří frakce D; šipka ukazuje hlavní směr lymfatické drenáže, ovály představují jednotlivé regionální uzliny.



Na základě těchto výsledků Cserni uzavírá, že mají být odebrány uzliny pouze z frakcí A a B, až pokud jsou nalezeny 3 pozitivní uzliny, pak mají být vyšetřeny uzliny i ze zbytku mezokolon [10].

V další své práci se Cserni zaměřil na srovnání velikosti nepostižených a postižených uzlin. Lymfatické uzliny byly signifikantně větší u resekátů pN+ než u resekátů pN0 (4,7 versus 4,3 mm). Postižené uzliny byly signifikantně větší než nepostižené uzliny (6,3 versus 4,2 mm), ovšem v jedné třetině pN+ resekátů měla největší uzlina průměr 5 mm nebo méně. Vyšetření 7 největších uzlin v každém resekátu správně identifikovalo 97 % případů pN+ a 98 % všech karcinomů. Autor uzavírá, že lymfatické uzliny nejsou ekvivalentní co do velikosti. Každá studie, která s tím nebude počítat, zakládá důvody pro chybná doporučení minimálního počtu uzlin pro spolehlivé určení pN0 karcinomů [11].

Diskuse s patologi námi hodnocených pracovišť naznačila, že závěry Cserního prací mohou do jisté míry vysvětlit přibližně dvojnásobnou metastatickou incidenci na pracovišti B v porovnání s pracovištěm A. Na pracovišti B se patologové skutečně zaměřovali na větší lymfatické uzliny nepřilíhající vzdáleně od primárního nádoru. Dělo se tak spíše na empirickém podkladě, zmíněné Cserního práce ještě nebyly publikovány a naše analýza tak zpětně vyzdvihla relevanci jeho závěrů.

Vliv jednotlivých patologů

Ukázali jsme, že existují interindividuální rozdíly mezi patologi jak v počtu vyšetřovaných uzlin, tak v podílu případů s neuvedeným počtem vyšetřených uzlin. Rozdíl v záchytu pN+ případů mezi patologi byl sice v naší analýze naznačen, ale neprokázali jsme statistickou významnost. Částečně to mohlo být způsobeno velkým počtem patologů vzhledem k celkovému počtu případů. Dá se předpokládat, že rozdíly mezi patologi jsou do značné míry určeny pracovištěm. Naznačuje to významný rozdíl v počtu vyšetřovaných uzlin patologem X na pracovišti A a na pracovišti B.

Vliv ostatních faktorů na počet vyšetřených uzlin

- Významný je vliv *lokalizace nádoru* - rozdíl mezi karcinomy tračníku a konečníku na pracovišti A. V literatuře již zazněl předpoklad, že v mezorektu a mezotransverzu může být méně uzlin než v tukovém závěsu zbývajícího tračníku, ale definitivní závěry na toto téma neexistují [12]. Nejspíše hraje hlavní roli plocha či objem resekovaného mezokolón. Rozdíl nebyl zaznamenán na pracovišti B. Pravděpodobně proto, že na pracovišti B nebyli patologové vedeni snahou vyšetřit co nejvíce uzlin, ale zaměřovali se jen na omezený počet uzlin v blízkosti primárního nádoru.
- *Neoadjuvantní (radio)terapie* může vést k fibrózním změnám, což by vyhledávání uzlin znesnadnilo. Naopak vyvolaný zánět by mohl přispět ke zvětšení a snadnějšímu vyhledávání uzlin. Faktor radioterapie však nebyl významný natolik, abychom statisticky prokázali jeho vliv.
- *Zjištěný vliv (y)pT* se zdá mít logické vysvětlení. Na stadiu T1 a T2 je nahlíženo jako na časná, tedy postižení uzlin je méně pravděpodobné a vyšetření může být někdy neoprávněně zanedbáváno. Naopak nádory T4 budou patrně bez ohledu na stav uzlin zajištěny adjuvantní léčbou. Z tohoto pohledu by vyšetření uzlin bylo nejdůležitější právě u stadií pT3. Nelze ovšem zjistit, zda skutečně tyto důvody vedly ke zjištěným výsledkům.
- Vliv *pohlaví* na počet vyšetřených uzlin jsme neprokázali. Věk by mohl ovlivnit počty vyšetřených uzlin například z důvodu involuce lymfatického systému, v naší analýze se však tento předpoklad nepotvrdil.
- Dá se předpokládat, že počet vyšetřených uzlin souvisí s *délkou resekátu* za předpokladu odstranění odpovídající části mezokolón či mezorekta. Tedy alespoň v případech, kdy je patolog veden snahou vyšetřit co nejvíce uzlin. Naše výsledky hovoří v tomto směru poněkud překvapivě. Trend závislosti jsme prokázali pouze na pracovišti B, ovšem počet vyšetřených uzlin se s délkou resekátu zvyšoval jen velmi mírně. Opakovaně zdůrazňujeme hrubě orientační hodnotu uváděných délek resekátů. Bylo zjištěno, že délka střevního resekátu (měřeno na proximálním a distálním pěticentimetrovém úseku) se během krátké doby (10 – 20 minut) ex

vivo snižuje o 40 % a při následné fixaci o dalších téměř 20 % [13]. Změna délky se dá omezit bezprostředním napnutím preparátu na korkovou podložku, ale i tak přetrvávají značné rozdíly při měření chirurgem in vivo a patologem ex vivo [14]. Metoda měření délek v naší analýze nebyla standardizována.

- V souladu s anatomickými fakty jsme zaznamenali rozdíly v délkách resekátů po jednotlivých *typech operačních výkonů*, počty vyšetřených uzlin se však významně nelišily. Rozdíly jsme nezaznamenali ani mezi jednotlivými *chirurgy*. Z praktických zkušeností i z literatury je záměrem, že ne všichni chirurgové dorážují stejné zásady radikality. V porovnání s počtem případů však byl v našem souboru velký počet chirurgů a počty jimi provedených operací byly nerovnoměrně rozloženy. Snad částečně i proto nebyl zaznamenán statisticky signifikantní trend.

ZÁVĚR

Způsob resekce spádové lymfatické oblasti a následné vyšetření odstraněných uzlin má v diagnostice karcinomů kolorekta zásadní důležitost. Výsledek se promítá do odhadu celkové prognózy pacienta a odtud i do zvoleného adjuvantního postupu.

Stále zůstává otevřená otázka, jak lze zvýšit efektivitu vyšetřování uzlin zohledněním jejich kvalitativní vlastností - lokalizace a velikosti. S přihlédnutím k literárním údajům i našim vlastním výsledkům se dá předpokládat, že koncept sentinelové uzliny, ať již na základě lymfatického mapování, nebo jednoduše anatomicky v analogii k Sorgiusově nebo Cabanasově uzlině, by mohl mít význam i u karcinomů kolorekta. Odpověď však stále není jednoznačná.

Tak nám zatím nezbyvá, než respektovat stávající kvantitativní princip. Leckterý chirurg prohlašuje, že odstraní vždy „všechny“ uzliny, stejně tak patolog se hájí, že vyšetří „všechny“ uzliny chirurgem dodané. Chtěli bychom naznačit, že podobné výroky patrně nemají absolutní platnost a že neškodí se občas ohlédnout za výsledky své běžné klinické práce. Pokud článek povede k zamyšlení, které oblasti bychom mohli zlepšit, pak nebyl napsán nadarmo.

Literatura

1. Hermanek, P., Sobin, L., H. Colorectal Carcinoma. In Hermanek, P., Henson, D., E., Hutter, R., V., P., Sobin, L., H. (eds). *Prognostic factors in cancer*. Springer-Verlag, New York 1995, s. 64 – 79.
2. Compton, C., C., Fielding, L., P., Burgart, L., J., Conley, B., Cooper, H., S., Hamilton, S., R., Hammond, M., F., Henson, D., E., Hutter, R., V., Nagle, R., B., Nielsen, M., L., Sargent, D., J., Taylor, C., R., Welton, M., Willet, C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000, roč. 124, č. 7, s. 979 – 994.
3. Sobin, L., H., Wittekind, C., H. *TNM klasifikace zhoubných nádorů, páté vydání 1997 (česká verze)*. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha, 2000. ISBN 80-7280-025-6.
4. Coufal, O., Žaloudík, J., Svobodník, A., Šefr, R., Penka, I., Kaplan, Z., Tomášek, J., Fait, V. Standardní klasifikace kolorektálních karcinomů – realita, nebo iluze? *Klinická onkologie* 2002, roč. 15, č. 6, s. 219 – 225.
5. Hida, J., Mori, N., Kubo, R., Matsuda, T., Morikawa, E., Kitaoka, M., Sindoh, K., Yasutomi, M. Metastases from carcinoma of the colon and rectum detected in small lymph nodes by the clearing method. *J Am Coll Surg* 1994, roč. 178, č. 3, s. 223 – 8.
6. Koren, R., Siegal, A., Klein, B., Halpern, M., Kyzer, S., Veltman, V., Gal, R. Lymph Node-Revealing Solution: Simple New Method for Detecting Minute Lymph Nodes in colon Carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997, roč. 40, č. 4, s. 407 – 10.

7. Caplin, S. et al. For Patients with Dukes B (TNM Stage II) Colorectal Carcinoma, Examination of Six or Fewer Lymph Nodes Is Related to Poor Prognosis. *Cancer* 1998, roč. 83, č. 4, s. 666 – 72.
8. Goldstein, N., S. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002, roč. 26, č. 2, s. 179 – 89.
9. Cserni, G., Vinh-hung, V., Burzykowski, T. Is There a Minimum Number of Lymph Nodes That Should Be Histologically Assessed for a Reliable Nodal Staging of T3N0M0 Colorectal Carcinomas? *Journal of Surgical Oncology* 2002, roč. 81, č. 2, str. 63 – 9.
10. Cserni, G., Tarján, M., Bori, R. Distance of Lymph Nodes From the Tumor – An Important Feature in Colorectal Cancer Specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2001, roč. 125, č. 2, str. 246 – 9.
11. Cserni, G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *J Clin Pathol* 2002, roč. 55, č. 5, s. 386 – 90.
12. Cserni, G., Nodal staging of colorectal carcinomas and sentinel nodes. *J Clin Pathol* 2003, roč. 56, č. 5, s. 327 – 335.
13. Goldstein, N., S., Soman, A., Sacksner, J. Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J Clin Pathol* 1999, roč. 111, č. 3, s. 349 – 51.
14. Sondenaa, K., Kjelleveid, K., H. A prospective study of the length of the distal margin after low anterior resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1990, roč. 5, č. 2, s. 103 – 5.

ODCHYLKY V KREVNÍM OBRAZE A PORUCHY HEMOSTÁZY U PACIENTŮ SE SOLIDNÍMI TUMORY – PŘEHLED A POPIS PŘÍPADŮ

CHANGES IN PERIPHERAL BLOOD SMEAR AND COAGULATION ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH SOLID TUMOURS – REVIEW AND CASE REPORTS

KOUBA M, VOLKOVÁ Z, MAALOUF J, SALAJ P, SOUKUP P, POHLREICH D, ČERMÁK J, CETKOVSKÝ P

ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVNÍ TRANSFÚZE, U NEMOCNICE 1, PRAHA 2

Souhrn: Změny v krevním obraze a v koagulačních vyšetřeních a s nimi spojené klinické projevy jsou u pacientů se solidními tumory velmi časté. Mohou být paraneoplastickým projevem a také důsledkem onkologické léčby. Změny v krevním obraze nebo koagulační abnormality (manifestující se jako trombotické či krvácivé stavy) mohou být i prvním příznakem solidního tumoru dosud nediagnostikovaného. Stejně tak mohou změny v periferním krevním obraze, které nacházíme u pacientů se solidními tumory imitovat primární hematologické onemocnění. Předkládaná práce podává přehled abnormalit v krevním obraze a poruch hemostázy u onkologického pacienta. Uvádíme také pět krátkých kazuistik z našeho pracoviště.

Klíčová slova: hematologický paraneoplastický syndrom, malignita, cytopenie, infiltrace kostní dřeně, leukoerythroblastový obraz, hematologická toxicita

Abstract: Changes in peripheral blood smear and routine investigation of coagulation system and linked clinical are very common symptoms in patients with solid malignancy. They are either paraneoplastic or a sequelae of oncological therapy. They may either be the first presentation of yet unrecognized tumour or can imitate primary haematological disease. The article reviews the changes in peripheral blood smear and coagulation disorders in patient with cancer. Five short case reports from the authors' hospital are added.

Key words: hematologic paraneoplastic syndrome, malignancy, cytopenia, bone marrow infiltration, leukoerythroblastosis, hematologic toxicity

Úvod

Změny v krevním obraze jsou u onkologicky nemocného velmi časté. Není-li v době vyšetření krevního obrazu nádorové onemocnění diagnostikováno, může být zjištěná patologická hodnota v krevním obraze první známkou malignity. V takovém případě je jako první často konzultován hematolog. Závažné abnormality v hematologických laboratorních nálezech mohou být též důsledkem nežádoucích účinků chemoterapie a radioterapie. V některých případech je obtížné jednoznačně určit, zda je hematologický projev důsledkem malignity samotné nebo její léčby.

Tabulka 1 podává přehled patologických nálezů v krevním obraze u pacientů se solidním tumorem. Také trombotické nebo krvácivé komplikace často provázející maligní onemocnění mohou být jeho prvním příznakem. **Tabulka 2** shrnuje krvácivé a trombotické komplikace u pacientů se solidním tumorem. V **tabulkách 1 a 2** uvádíme společně paraneoplastické syndromy a iatrogenní změny.

Také skutečnost, že výsledky běžných vyšetření u pacienta s primární hematologickou chorobou a pacienta se solidním nádorem mohou být velmi podobné nás vedly k napsání tohoto článku.

Naše zkušenosti

Uvádíme pět kazuistik pacientů s maligním onemocněním, kteří byli vyšetřováni na našem pracovišti během jednoho roku pro hematologickou komplikaci solidního tumoru či koincidence hematologické a nehematologické malignity.

1. případ: 60letý pacient byl přijat s podezřením na maligní onemocnění krvetvorby s vyplavováním mladých forem mye-

loidní řady do periferní krve, bicytopenii (trombocytopenie + anemie) a suchou punkcí kostní dřeně. Dominujícími klinickými příznaky byla obtížně zvládnutelná epistaxe při trombocytopenii a náhle vzniklá diplopie při pohledu doleva. Za hospitalizace došlo k rozvoji syndromu míšní komprese při metastatickém postižení páteře. Histologické vyšetření kostní dřeně prokázalo infiltraci adenokarcinomem. Diagnóza karcinomu prostaty byla stanovena na základě kombinace sonografického nálezu zvětšené prostaty, vysoké hladiny PSA a následně potvrzena biopsií prostaty.

Klinická diagnóza: periferní bicytopenie při infiltraci kostní dřeně karcinomem, generalizovaný karcinom prostaty, mnohočetná ložiska v kostech, paraneoplastická neuropatie – obrna levostranného nervus abducens.

2. případ: 52letá pacientka po polypektomii maligního polypu v rektosigmatu s generalizací, po resekci jaterních metastáz a následných opakovaných chemoterapiích (fluoruracilem, mitomicinem C, a oxaliplatinou) byla přijata tři týdny po chemoterapii fluoruracilem a oxaliplatinou pro akutní renální selhání, mikroangiopatickou hemolytickou anemii (hyperbilirubinemie, vysoká hladina LDH, schistocyty v krevním obraze), trombocytopenii, respirační insuficienci (v RTG obraze známky městnání v malém oběhu a oboustranný drobný flui-dothorax). Byla diagnostikována trombotická trombopenická purpura (s jen mírně sníženou hladinou ADAMTS 13). Po 16 plazmaferézách s výměnou jednoho objemu plasmy v denním režimu a souběžné kortikoterapii došlo ke kompletní normalizaci krevního obrazu, renálních funkcí, nálezu na RTG hrudníku, upravily se ventilační parametry i rentgenový obraz hrudníku. CT obraz jater ani vývoj tumorových markerů nesvědčil

Tabulka 1. Přehled odchylek v krevním obraze u pacientů se solidními tumory.

Anemie
1. anemie chronických chorob
2. anemie v důsledku chemoterapie či radioterapie (v rámci pancytopenie)
3. anemie při infiltraci kostní dřeně nehematologickou malignitou (karcinomatóza dřeně)
4. autoimunitní hemolytická anemie asociovaná s maligním onemocněním
5. mikroangiopatická hemolytická anemie (např. v rámci trombocytopenické purpury /TTP/ komplikující např. mucin produkující karcinomy) ^{2,3,6,7,8,9}
6. čistá aplázie červené řady (nejčastější je asociace s thymomem, méně často při lymfoproliferacích, vzácně komplikuje solidní tumory) ³
7. anemie v rámci sekundární hematologické malignity nebo myelodysplastického syndromu.
8. ztrátová anemie
9. nutriční anemie
10. erytrofagocytóza v rámci hemofagocytárního syndromu. ^{5,26,31}
Trombocytopenie
1. v důsledku chemoterapie či radioterapie ^{6,29} (nejčastější)
2. autoimunitní trombocytopenie s přítomností protilátek proti trombocytům při maligním onemocnění ^{3,15,16}
3. při infiltraci kostní dřeně nehematopoetickou malignitou (karcinomatóza dřeně) či při indukované myelofibróze.
4. konzumpční trombocytopenie v rámci syndromu DIC či TTP ^{3,7,8,9,15}
5. v rámci sekundární hematologické malignity nebo myelodysplastického syndromu.
Granulocytopenie
1. sekundární granulocytopenie po chemoterapii či radioterapii je zdaleka nejčastější
2. granulocytopenie v důsledku sekundární hematologické malignity nebo myelodysplastického syndromu.
3. vzácně jsou popsány malignitou indukované autoimunní granulocytopenie ^{3,15}
Pancytopenie
1. po chemoterapii či radioterapii je zdaleka nejčastější ^{6,3,15,29}
2. v důsledku sekundární hematologické malignity nebo myelodysplastického syndromu
3. při infiltraci kostní dřeně metastatazujícím tumorem či při indukované fibróze.
4. při nekróze kostní dřeně ^{10,12,14}
5. v důsledku hemofagocytárního syndromu. ^{5,26,31}
Erytrocytóza
1. v důsledku zvýšené produkce erytropoetinu ^{3,15} (viz tab 5)
2. v důsledku ektopické produkce androgenů či prostaglandinů (tumory nadledvin, ovaria) ³
Trombocytóza
Častá (kromě myeloproliferativních onemocnění) u Hodgkinovy choroby, nonhodgkinských lymfomů, karcinomů. Může být v důsledku ektopické produkce trombopoetinu.
2. „rebound“ trombocytóza“ v období reparaace po chemoterapii ¹⁵
3. stavy po splenektomii
4. reaktivní trombocytóza po větším krvácení
Granulocytóza
Granulocytóza se zvýšením počtu leukocytů nad $15 \times 10^9/l$ při zvýšeném zastoupení segmentů a tyčích v důsledku produkce růstových faktorů tumorem
Monocytóza
Provází granulocytózu nebo se vyskytuje samostatně; také jde zřejmě o důsledek produkce růstových faktorů tumorem
Eozinofilie
Nejčastěji v souvislosti s mycosis fungoides a Hodgkinovou chorobou, vzácněji u jiných tumorů; může vést ke klinickým symptomům podobným Löfflerovu syndromu – prchavé plicní infiltráty s kašlem a horečkou.
Bazofilie
kromě myeloproliferativních onemocnění může být přítomna u karcinomů ² , nemá typickou klinickou symptomatologii.
Přítomnost mladých forem buněk myeloidní a erytrocytární řady v periférii (leukoerytoblastový obraz)
1. Infiltrace kostní dřeně karcinomem – „packed marrow syndrom“ (u některých pacientů se mohou objevit buňky karcinomu i v periferním krevním obraze)
2. Fibrosa dřeně indukovaná jejím metastatickým postižením (k leukoerytoblastovému obrazu dochází častěji při infiltraci karcinomem nežli lymfomem) ^{11,12}
3. Těžká chronická DIC při maligním onemocnění
6. Po významné krevní ztrátě
7. Nekróza kostní dřeně ^{10,12,14}
Přítomnost schistocytů
1. TTP indukovaná tumorem (mucinosní adenokarcinomy) ^{2,6}
2. TTP indukovaná medikamentózně (mitomicin C, cyklosporin A, ticlopidin, chinin...) ⁸
3. další příčiny nesouvisějící přímo s nádorovým onemocněním (autoimunitní procesy, maligní hypertenze...) ²
4. DIC
5. ostatní příčiny mikroangiopatické hemolytické anemie, které nesouvisí přímo s tumorem (maligní hypertenze, chlopenní náhrady....)

Tabulka 2. krvácivé a trombotické komplikace solidních tumorů.

Krvácivé stavy	
1.	krvácivý stav v důsledku trombocytopenie z jakékoliv příčiny – viz tabulka 1
2.	diseminovaná intravaskulární koagulace
3.	nedostatek K vitamin dependentních koagulačních faktorů (blokáda odtoku žluči, metastatické či toxické poškození jater, malabsorpční syndromy) ^{6,28}
4.	krvácení při warfarinizaci i při správné laboratorní monitoraci nebo v důsledku jiné medikace (např. ovlivnění trombocytární funkce nesteroidními antiflogistiky, penicilinovými a cefalosporinovými antibiotiky, plazmaexpandery, cytostatiky – daunorubicin, BCNU, snížení hladin vitamin K dependentních faktorů po L-asparagináze) ^{2,3}
5.	krvácivý stav způsobený přítomností paraproteinu (interference s destičkovými funkcemi, inhibice formace fibrinu apod.) ^{2, 15,28}
6.	získaná vonWillebrandova nemoc (vznik protilátek proti vWf nebo jeho snížená tvorba nebo přímá nespecifická adsorbce vWf na buňky tumoru) ^{2,15}
7.	přítomnost inhibitorů koagulačních faktorů indukovaná malignitou (nejčastěji inhibitor FVIII) ²⁸
8.	lokální příčiny související s tumorem či léčbou (přímá angioinvasze či invaze tumoru do sliznic, mukozitidy GIT po chemoterapii, cystitis po cyklofosfamidu, stavy po radioterapii, krvácení z operační rány)
Trombotické stavy	
1.	zvýšené riziko trombotických komplikací pacientů s malignitou obecně ^{18, 20, 21} , jako nejvíce trombogenní se uvádí karcinomy ovaria, pankreatu (migrující flebitidy –Trousseauův syndrom), prostaty, plic, prsu, žaludku, kolon, tumory centrálního nervového systému ^{7,30}
2.	trombotické komplikace v rámci diseminované intravaskulární koagulace
3.	trombózy asociované s přítomností intravenózních katétrů a jiných cizorodých implantátů ^{18,20,23}
4.	trombózy v místě útlaku venózního řečiště tumorem či lymfadenopatií
5.	trombózy v průběhu chemoterapie mnoha cytostatiky, zvláště často po L-asparagináze ^{2,3,24,18} po kombinaci chemoterapie a hormonální terapie ^{15,17,18,23,30}
6.	trombózy v perioperačním období a v důsledku invazivních instrumentálních zákroků ^{15,17,23,30}
7.	nebakteriální trombotická endokardita (marantická) s embolickými komplikacemi ^{3,15}
8.	antifosfolipidový syndrom indukovaný malignitou ²⁸
9.	zvýšená hladina koagulačních faktorů (faktor VIII)

o probíhající progresi základní malignity. K progresi však došlo nedlouho po úspěšném ukončení léčby TTP.

Klinická diagnóza: Trombocytopenická trombotická purpura, sekundární při generalizovaném adenokarcinomu kolon.

3. případ: 82letý pacient s chronickou lymfatickou leukémií a autoimunitní hemolytickou anémií, která byla diagnostikována při vyšetřování příčiny výrazného anemického syndromu (dušnost, prekolapsový stav). Po zvládnutí hemolyzy kortikoterapií a cyklofosfamidem (pokles bilirubinémie, pokles LD) trvala anemizace, která při dalším ambulantním sledování měla mikrocytární charakter. Kolonoskopickým vyšetřením byl diagnostikován karcinom kolon, který následně chirurgicky řešen. Anemizace se dále neopakovala.

Klinická diagnóza: Mikrocytární sideropenická anémie v důsledku krevních ztrát gastrointestinálním traktem. Nádorová duplicita. 1. chronická lymfatická leukémie stadia Rai 3, komplikována autoimunitní hemolytickou anémií. 2. karcinom kolon.

4.případ: 73letý pacient osmnáct měsíců vyšetřovaný pro bicytopenii (trombocytopenie a leukopenie) a splenomegalii byl odeslán k vyšetření pro suspektní myelodysplastický syndrom, v době prvního vyšetření u nás měl levostrannou bronchopneumonii, trpěl bolestmi na hrudi, opakovanými epistaxemi. Byla zjištěna normochromní anémie a trombocytopenie, relativní lymfocytóza s normálním počtem leukocytů. V nátěru kostní dřeně byly mírné atypie granulopoezy a erytropoezy, nápadné zmnožení megakaryocytů s nápadně atypickou morfologií - velké hyperploidní formy. Při koloskopii provedené pro další anemizaci byl zjištěn tumor tračnicku v oblasti kolon descendens a hepatální flexury, posléze histologicky upřesněn jako adenokarcinom. Pro inguinální lymfadenopatii byla provedena extirpace inguinální uzliny, avšak bez patologického histologického nálezu.

Klinická diagnóza: Karcinom kolon, sekundární myelodysplastické změny.

5. případ: 54letá pacientka s anamnézou povrchové flebitidy na horní končetině byla přijata pro dva dny trvající krvácivé projevy - generalizovaný výsev petechií, krvácení ze sliznice dutiny ústní a makroskopickou hematurii. V osobní anamnéze

byly údaje o konizaci děložního čípku a alergie na Valetol. Otec pacientky zemřel v 63 letech na karcinom rekta. Pacientka užívala 2 týdny před přijetím penicilinové antibiotikum.

Při přijetí byla přítomna hluboká trombocytopenie při normálních hodnotách leukocytů i erytrocytů. Po nasazení kortikoidů došlo k rychlému vymizení krvácivých projevů a normalizaci počtu trombocytů, nález v kostní dřeni nebyl v rozporu s diagnózou idiopatické trombocytopenické purpury. Pacientka byla propuštěna z hospitalizace s pracovní diagnózou idiopatické trombocytopenie. Vyšetření antitrombocytárních protilátek bylo negativní. Ambulantně byla poté doplněna zobrazovací a laboratorní vyšetření k vyloučení sekundární etiologie trombocytopenie. Nález na CT břicha odhalil karcinom pravé ledviny, který byl následně kurativně chirurgicky odstraněn.

Klinická diagnóza: adenokarcinom pravé ledviny, paraneoplastická trombocytopenie.

Diskuse: V hematologické diferenciální diagnóze je často nutné zvažovat přítomnost nehematologické malignity jako vysvětlení souboru laboratorních i klinických příznaků.

Prakticky kterýkoliv z uvedených hematologických nálezů (*tabulky 1 a 2*) může vést ke klinickému podezření na dosud nemanifestované maligní onemocnění. Obtížné je v praxi rozhodnout, jak podrobným vyšetřením pacienta podrobit. Např. výsledky studie SOMIT, kde byli pacienti po idiopatické venózní trombóze podrobeni extenzivnímu vyšetřování (sonografie břicha a pánve, CT břicha a pánve, kolonoskopie, stolice na okultní krvácení, cytologie sputa, tumorové markery, mamografie a gynekologické vyšetření, transabdominální sonografie prostaty) ukazují dobrou výtěžnost tohoto screeningu – umožnil diagnostikovat významné množství malignit v časně fázi.²¹ Velmi podobný soubor vyšetření - doplněný o další laboratorní vyšetření a vyšetření kostní dřeně - používáme na našem pracovišti např. u pacientů s imunitní trombocytopenií či autoimunitní hemolytickou anémií.

Přesné patofyziologické mechanismy jsou známy pouze u některých hematologických komplikací solidních nádorů. Pro klinickou potřebu je možné uvést několik základních mechanismů, které se podílejí na změnách v krevním obraze – *tabulka 3. Tabulka 4* shrnuje mechanismy vedoucí k častým trombotickým a krvácivým komplikacím u pacientů se solidním tumorem – jde však o oblast, kde dosud mechanismy nejsou

Tabulka 3. Mechanismy vzniku odchylek v krevním obraze u pacienta se solidním tumorem

ektopická sekrece	tumorózní produkce mediátorů s vlivem na hematopoézu, typickým příkladem je produkce erytropoetinu adenokarcinomem ledviny
autoimunitní děje	aktivace imunitních dějů, které vedou k destrukci některé z krevních řad, příkladem může být paraneoplastická autoimunitní hemolytická anemie či trombocytopenie
mechanický útlak kostní dřeně	mechanický útlak kostní dřeně metastatickým karcinomem a těž náhrada kostní dřeně fibrózou, která je indukována malignitou, součástí je leukoerytoblastový obraz
konzumpce trombocytů	součást procesu diseminované intravaskulární koagulace
nekróza kostní dřeně	nekróza kostní dřeně vyvolaná malignitou. Jde o poměrně málo prostudovanou klinickou jednotku. Klinický obraz sestává z kostní bolesti, horečky, pancytopenie, leukoerytoblastózy, v 90 % jde o komplikaci maligního onemocnění, v patogenezi hraje roli sekrece TNF ^{11,13}
mikroangiopatická	TTP indukovaná tumorem. existuje průkaz, že pacienti s maligním onemocněním mají sníženou hladinu ADAMTS-13,
hemolytická anemie	tedy depolymerázy štěpící vWF. Při velmi nízké hladině iniciují multimery vWF proces mikroangiopatické hemolytické anemie. Deficit ADAMTS-13 může být způsoben imunitním (protilátkovým) mechanismem. ^{7,8,9}
hemofagocytóza	malignitou indukovaná hemofagocytóza všech krevních řad patologickým klonem histiocytů ^{5,26}
akutní toxicita terapie	myelotoxické působení terapie. Typicky jde o pancytopenii nebo bicytopenii (leukopenie + trombocytopenie) po protinádorové chemoterapii či radioterapii ^{6,24}
sekundární malignity po terapii primárního tumoru	vývoj hematologické malignity (leukémie či lymfomu) nebo preleukemického stavu (myelodysplastického syndromu)
duplicitní hematologická malignita	lymfoproliferativní onemocnění, která predisponují pacienta ke vzniku druhé malignity (tou může být solidní tumor), příkladem je chronická lymfatická leukémie (sekundární vznik melanomu, sarkomů, karcinomu plic a kolon) ²

Tabulka 4. Uvažované příčiny trombofilního stavu onkologicky nemocných

Produkce cancer procoagulant (CP) tumorem	Maligní buňky mnoha tumorů včetně blastů AML M3 exprimují CP. V přítomnosti lipidového povrchu aktivuje koagulační kaskádu (fXa...trombin). ^{6,22,23}
Produkce tkáňového faktoru tumorem ^{6,19,22,23}	Maligní buňky mnoha tumorů exprimují TF, který v přítomnosti lipidového povrchu aktivuje koagulační kaskádu (fXa...trombin). Hyperexprese TF bývá spojena také s agresivitou a metastatickým potenciálem tumoru. ^{6,19,22,23}
Snížení hladiny proteinu S	Vede k rezistenci k aktivovanému proteinu C ²⁴
Získaná rezistence k aktivovanému proteinu C	Průkaz zvýšeného výskytu získané APC rezistence u pacientek s karcinomem prsu. Nejedná se vždy o následek snížené hladiny proteinu S. ^{19,24}
Snížená fibrinolytická aktivita	Snížení hladiny plazminogen aktivátoru ²⁴ , zvýšená hladina PAI-1 (inhibitor aktivátoru plazminogenu). ²³
Změny v hladině TFPI	Hladina tissue factor pathway inhibitor je u pacienta s malignitou zvýšena, ale přesto nechrání před vznikem trombózy. ^{23,27}
Aktivace trombocytů	Průkaz zvýšené aktivace trombocytů a snížené citlivosti k prostacyklinu u gynekologických tumorů. ³⁰
Zvýšená hladina solubilního P-selektinu	Průkaz zvýšení hladin u karcinomu prsu a hematologických malignit. ³⁰
Poškození a dysfunkce endotelu	Průkaz zvýšení vWF jako markeru endoteliálního poškození. ³⁰
antifosfolipidový syndrom indukovaný malignitou ²⁸	Trombofilní stav stejně jako antifosfolipidový syndrom bez přítomnosti malignity
zvýšená hladina koagulačních faktorů	S malignitou asociovaná zvýšená hladina faktoru VIII

Tabulka 5. Příklady cytokinů, odpovídajících symptomů a příslušné malignity.

Mediátor	Projev	Příklady
Erytropoetin	Erytrocytóza	adenokarcinom ledviny, Wilmsův tumor, hepatocelulární karcinom ^{1,15}
Trombopoetin (nebo IL-6)	Trombocytóza	malobuněčný karcinom plic, karcinomy gastrointestinálního traktu, prsu, ovaria, morbus Hodgkin ^{1,15}
G-CSF, GM-CSF, IL-6	Granulocytóza	malobuněčný karcinom plic, karcinomy gastrointestinálního traktu, ovaria, močového měchýře. ¹
IL-1,IL-6, TNF α, IFN γ	Anemie chronických chorob	různé malignity ^{6,25}
IL-5	Eozinofilie	karcinom plic, morbus Hodgkin ¹

podrobně popsány. V **tabulce 5** uvádíme příklady mediátorů způsobujících hematologické paraneoplastické syndromy.

Projevy uvedené v tabulkách 1 a 2 lze rozdělit podle toho, zda jsou vyvolané přítomností tumoru nebo jde o iatrogenní změny způsobené terapií tumoru.

Neléčený tumor může vyvolat např. změny související s invazí do kostní dřeně (packed marrow syndrom), paraneoplastické imunitní cytopenie, změny vyvolané ektopickou sekrecí cytokinů či jiných mediátorů a další.

Protinádorová léčba vyvolává podobně širokou škálu projevů. Jde především o změny vyvolané protinádorovou chemoterapií.

Akutní toxicita cytostatik se liší podle druhu, dávky a časového rozložení dávek cytostatika. Vysokou hematologickou toxicitu vykazují zvláště cytostatika s účinností i na klidové buňky (busulfan, nitrosourea, dusíkatý yperit, cyklofosamid, antracykliny. Fáze specifická cytostatika mají myelotoxicitu vyjádřenou relativně méně (vinca alkaloidy, antimetabolity). Nitrosourea a busulfan jsou charakteristické pozdními protražovanými trombocytopeniemi, Naopak velmi mírnou či žádnou myelotoxicitu vykazují z látek užívaných v protinádorové léčbě např. glukokortikoidy, bleomycin, L-asparaginaza, vinkristin.^{6,24} Pozitivní přímý Coombsův test může být přítomen při terapii karboplatinou.²⁴

Z dlouhodobých hematologických následků chemoterapie jsou významné myelodysplastické syndromy a sekundární malignity – např. akutní leukemie či lymfoproliferativní onemocnění.

Také radioterapie má myelosupresivní vlastnosti, které závisí na dávce a ozářeném objemu. Významná je korekce anémie před léčbou neboť pravděpodobně zvyšuje účinnost aktinoterapie.^{6,29}

Existuje však mnoho případů, kdy se na výsledném laboratorním a klinickém obrazu podílí jak přítomnost tumoru, tak jeho terapie. Disseminovaná intravaskulární koagulace může být vyvolána přítomností tumoru, ale typicky k ní dochází v období terapie. Také k trombotickým komplikacím dochází častěji v době léčby chemoterapií nebo perioperačně. Závažné sta-

vy jako TTP či nekroza kostní dřeně mohou být důsledkem medikace (mitomicin C, ticlopidin ...), ale mohou být přítomné také při progredujícím tumoru.^{7,8,9,10,13,14}

Závěr

Hematologické projevy solidních tumorů mohou být prvním příznakem malignity (laboratorním či klinickým) a umožnit časnou diagnózu. Mohou být příčinou výrazného zhoršení kvality života pacientů s pokročilou malignitou a jejich správná léčba může kvalitu života významně zlepšit. Některé z nich mohou být život ohrožující komplikací malignity, která má jinak při současných terapeutických možnostech dobrou prognózu. Správná diagnóza může být obtížná a vyžaduje spolupráci onkologa a hematologa.

Literatura

1. Braunwald E., Fauci A., Kasper D., Hauser L., Longo D., Jameson J.L.: Harrison's principles of internal medicine. 15 th edition. McGraw-Hill : New York, 2001, p. 2630
2. Beutler E., Coller B., Lichtman M., Kipps T., Seligsohn U.: Williams Hematology. 6th edition. McGraw-Hill:New York, 2001, p.1941
3. DeVita, Hellman, Rosenberg: Cancer. Principles and practice of oncology. 6th edition. Lippincot Williams and Wilkins:New Yourk, 2000-2001.
4. Varet B: Le livre de l'interne hematologie. Médecine-Sciences. Flammarion: Paris 1997.
5. Adam Z, Vorlíček J: Hematologie II. 1. vydání. Grada publishing:Praha, 2001
6. Klenner P: Klinická onkologie. 1. vydání. Galén: Praha, 2002, pp. 83-84, 263-266
7. George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Blood 2000, 96: 1223-1229.
8. Medina PJ., Sipols JM., George JN.: Drug-associated thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Current opinion in hematology 2001, 8:286-293.
9. Mannucci PM, Karimi M, Mosalaei A: Patients with localized and disseminated tumors have reduced but measurable levels of ADAMTS-13. Haematologica 2003, 88(04):454-458
10. Conrad ME: Bone marrow necrosis. J Intensive care Med. 1995, 10:171-178
11. O'Keane JC, Wolf B, Neiman RS: The pathogenesis of splenic extramedullary hematopoiesis in metastatic carcinoma. Cancer. 1989, 63:1539-1543.
12. Rubins JM: The role of myelofibrosis in malignant leukoerythroblastosis. Cancer.1983, 51:308-311.
13. Knapp Ch., Pekala PH, Cornelius P: Extensive bone marrow necrosis in patients with cancer and tumor necrosis factor activity in plasma. American Journal of Hematology.1988, 29:215-221.
14. Janssens AM, Offner FC, Van Hove WZ: Bone marrow necrosis. Cancer. 2000, 88: 1769-80.
15. Staszewski H: Hematological paraneoplastic syndromes. Seminars in Oncology. 1997, 24:329-333.
16. George JN, Vesely SK: Immune Thrombocytopenic Purpura – Let the treatment fit the patient. The New England Journal of Medicine. 2003, 349:9: 903-905
17. Kakkar AJ, Levine M, Pinedo HM: venous Thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. The Oncologist. 2003, 8:381-388
18. Letai A, Kuter DJ: Cancer, coagulation and anticoagulation. The Oncologist. 1999, 4:443-449
19. Nijziel MR, Van Oerle R, Christella M: Acquired resistance to activated protein C in breast cancer patients. British journal of Haematology. 2003, 120:117-122.
20. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E: Venous thromboembolism and cancer. The Lancet 1998, 351:1077-1080.
21. Piccioli A, Prandoni P: Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous Thromboembolism: Yes. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2003, 11:2271-2272
22. Levine MN, Lee AY, Kakkar AK: From trousseau to targeted therapy: new insights and innovations in thrombosis and cancer. Journal of thrombosis and Haemostasis. 2003, 1: 1456-63.
23. Kwaan HC, Parmar S, Wang J: Pathogenesis of increased risk of thrombosis in cancer. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2003, 3:283-290
24. Gastineau DA, Hoagland HC: Hematologic effects of chemotherapy. Seminars in Oncology. 1992, 5: 543-550
25. Weiss G: Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. Blood Reviews. 2002, 16:87-96
26. Janka G, Imashuku S, Elinder G: infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 1998, 12:435-444
27. Iversen N, Lindahl AK, Abilgaard U: Elevated TFPI in malignant disease: relation to cancer type and hypercoagulation. British journal of Haematology. 1998, 4, 889
28. Penka M, Buliková A, Matýšková M: Hematologie I. 1 vydání. Grada publishing: Praha,2001.
29. Dunst J: Hemoglobin level and anemia in radiation oncology:prognostic impact and therapeutic implications. Seminars in oncology.2000, 2: 4-8
30. Lip GYH, Chin BSP, Blann AD: Cancer and the prothrombotic state. The Lancet Oncology. 2002, 3: 27-34
31. Obořilová A, Mayer J, Pavlík P: Hemofagocytární syndrom. Vnitřní lékařství. 2003.49:210-216

METODICKÉ POKYNY PRO FARMAKOTERAPII AKUTNÍ A CHRONICKÉ NENÁDOROVÉ BOLESTI

METHODICAL INSTRUCTIONS FOR PHARMACOTHERAPY OF ACUTE AND CHRONIC NON-MALIGNANT PAIN

METODICKÉ POKYNY BYLY V TOMTO ZNĚNÍ K 15. 4. 2004 SCHVÁLENY VÝBORY SSLB ČLS JEP, ČOS ČLS JEP A SVL ČLS JEP, ČSARIM ČLS JEP A ČSEKFT ČLS JEP

1. Úvod

1.1. Definice bolesti

Bolest je nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potenciálním poškozením tkání, nebo je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní.

1.2. Akutní bolest

V akutních fázích poruchy zdraví má bolest význam signálu nemoci, nebezpečí a ukazuje na narušení integrity organismu. Akutní bolest (AB) trvá krátkodobě (řádově dny a týdny) a je z biologického hlediska účelná. Léčení prvotní příčiny základního onemocnění je zásadním a logickým medicínským krokem. Ani v této fázi onemocnění by však nemocný neměl trpět bolestí a to nejen z hlediska lékařské etiky. Symptomatická léčba má hluboký smysl a AB je nutno razantně léčit. Jinak dochází k rozvoji nepříznivých patofyziologických změn a prohloubení stresu se všemi důsledky. Efektivně vedená léčba AB má preventivní význam z hlediska rizika přechodu do chronické bolesti („paměť bolesti“, neuroplasticita). Rozhodující roli v pohotovém ovlivnění bolesti má farmakoterapie. Pro AB, ve srovnání s chronickou, je typické, že je relativně dobře ovlivnitelná. Často lze vystačit s jednou léčebnou modalitou. Racionálně vedená farmakoterapie má klíčový význam. I u AB jsou však v některých případech zásadní nefarmakologické postupy.

Cíl léčby AB – dosažení komfortní analgezie při současném kauzálním postupu.

1.3. Chronická bolest

Deklarace EFIC (European Federation of IASP Chapters) o chronické bolesti (CHB) jako důležitém problému zdravotnictví a samostatném onemocnění ve vlastním slova smyslu: „*Bolest je důležitý zdravotnický problém v Evropě. Akutní bolest může být považována za symptom onemocnění či úrazu, chronická a opakující se bolest je specifickým zdravotnickým problémem, je samostatným onemocněním.*“

Syndrom chronické nenádorové bolesti (CHNNB) se vyznačuje stížnostmi na bolest tělesnou nebo útrobní, trvající déle než 3-6 měsíců. Za chronickou je třeba považovat bolest i při kratším trvání, pokud přesahuje dobu pro dané onemocnění či poruchu obvyklou. Chronická, dlouhotrvající bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních útrap. Cílem léčebných postupů u chronické bolesti nemusí být nutně úplné uzdravení jedince ale úprava a event. obnovení funkční zdatnosti v dosažitelné míře v oblasti fyzické, psychické i sociální (D. Vondráčková, F. Neradilek, 2001). Důležitým principem, který zvyšuje efektivitu léčby CHNNB, je simultánní použití postupů farmakologických a nefarmakologických.

Terapeutické postupy v léčbě chronické bolesti:

1. Farmakoterapie
2. Rehabilitační postupy
3. Psychoterapeutické metody
4. Sociální podpora
5. Invazivní analgetické metody
6. Postupy alternativní medicíny (akupunktura...)

Cíl léčby CHNNB:

1. Dosažení úlevy od bolesti
2. Zvýšení funkční kapacity a zlepšení kvality života

1.4. Diagnostika a hodnocení bolesti

Dle původu se bolest dělí na nociceptivní (nociceptorová) a neurogení (neuropatickou).

Nociceptivní bolest (NB), někdy nazývaná periferní, vzniká stimulací nervových zakončení mechanickými, termickými a chemickými (zánětlivými) inzulty. Je výrazem normální funkce nervového systému. Jsou dva typy NB: somatická a viscerální. NB bývá popisována jako tupá, škuřavá, ostrá, bolestivý tlak nebo jako „bolení“, somatická NB je dobře lokalizovatelná. NB většinou dobře reaguje na analgetika.

Neuropatická bolest (NPB) je způsobena poškozením nervového systému a je výrazem poruchy jeho funkce. Dle topické postižení se rozlišuje NPB periferní a centrální. Poruchu nervového systému způsobují metabolické choroby, trauma, infekce, ischemie. NPB má dvě základní charakteristiky. Je prožívána buď jako *konstantní* pálivá, palčivá bolest nebo jako *paroxysmální* bolest popisovaná jako bodání, píchání, vystřelování apod. U NPB bývá motorický a senzorický deficit (hypoestezie, hyperalgie, allodynie apod.). NPB reaguje většinou lépe na adjuvantní analgetika než na vlastní analgetika.

Toto orientační dělení a rozlišení bolestivého stavu na akutní a chronický je rozhodující pro nasazení správné analgetické medikace a stanovení správné strategie léčby.

Bolestivý stav je nutno podrobně vyhodnocovat se zaměřením na:

- anamnézu a dobu trvání bolesti
- charakter bolesti a její časový průběh
- faktory ovlivňující průběh bolesti
- topografii bolesti – schematický grafický záznam (pain figure)
- intenzitu bolesti

Léčba musí být pravidelně monitorována. Standardem je hodnocení intenzity bolesti dle vizuálně analogové škály (VAS 0 – 10), kde 0 je stav bez bolesti, 10 je nejsilnější bolest, jakou si pacient dokáže představit. Důležitou pomůckou, zejména při zahájení analgetické léčby, je deník bolesti s možností

zachycení spotřeby „záchranné“ léčby, vedlejších účinků, denních aktivit a kvality spánku.

2. Vlastní farmakoterapie bolesti

2.1. Obecné schéma farmakoterapie bolesti

Mezi základní vodítka pro racionálně vedenou farmakoterapii nenádorové bolesti patří třístupňový analgetický žebříček WHO, původně koncipovaný pro nádorovou bolest. Analgetický žebříček používá dvě základní skupiny analgetik – **neopiodní** (1. stupeň) a **opiodní analgetika** (2. a 3. stupeň). Podle třístupňového žebříčku WHO se u mírných bolestí (VAS 0-4) doporučuje začínat s analgetiky 1. stupně. Pokud to nestačí (středně silná bolest VAS 4-7), mají se přidat slabá opiodní analgetika a pokud ani to nestačí (silná bolest VAS 7-10), mají se slabé opioidy vyměnit za silné. Dále se počítá s uplatněním tzv. **adjuvantních analgetik** (koanalgetika), které mohou tlumit některé typy bolestí a **pomocných léků**, určených k léčbě vedlejších účinků analgetik.

Analgetický žebříček WHO

II. stupeň - středně silná bolest		III. stupeň - silná bolest
I. stupeň - mírná bolest	Slabé opioidy + neopiodní analgetikum	Silné opioidy +/- neopiodní analgetikum
Neopiodní analgetikum		
+/- koanalgetika a pomocná léčiva		

Analgetika, adjuvantní analgetika a pomocná léčiva jsou podrobněji uvedena v příloze. Doporučení, která zde uvádíme, vycházejí především z výsledků metaanalýz kontrolovaných klinických studií účinků léčiv u akutní nebo chronické nenádorové bolesti, přihlížejí však i k osvědčeným klinickým zkušenostem tuzemských algeziologů, odborných a praktických lékařů. Podobně v indikacích, dávkování a aplikačních cestách jednotlivých léčiv vycházíme především ze souhrnů údajů o přípravku (SPC), i když někdy zmiňujeme i některé zkušenosti neuváděné v SPC (tzv. „off label“). Závazné jsou ovšem pouze údaje uváděné v SPC.

2.2. Obecné zásady farmakoterapie bolesti

- Volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. *Nerozhoduje biologický původ bolesti (nádorová, nenádorová), ale její intenzita.*
- Při výběru léčiva z analgetického žebříčku se u AB uplatňuje postup „shora dolů“ (step down), u CHNNB postup „zdola nahoru“ (step up).
- U intenzivní AB je na místě parenterální podání analgetika, event. i opioidu (např. anginózní bolest při AIM, renální a žlučnicková kolika). Jinak má jednoznačnou přednost *neinvasivní podávání* analgetik – p.o., transdermálně, rektálně.
- Z hlediska časového faktoru jsou u AB nejvýhodnější analgetika s rychlým nástupem účinku, u CHB se analgetika podávají podle časového plánu a předchází se tak rozvoji bolesti.
- Analgetika titrujeme proti bolesti a používá se nejnižší analgeticky efektivní dávka.
- Kombinace neopiodních a opiodních analgetik má aditivní účinek. Aditivní efekt má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA. Zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšení riziko vedlejších účinků).
- Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika.
- Od počátku je nutná monitorace účinnosti léčby a vedlejších účinků analgetik, které je nutno razantně léčit.
- U některých typů CHNNB je na místě pacienta vybavit záchrannou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti.
- Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy.

3. Speciální část – návrh farmakoterapie pro vybrané bolestivé stavy

3.1. Akutní bolestivé stavy

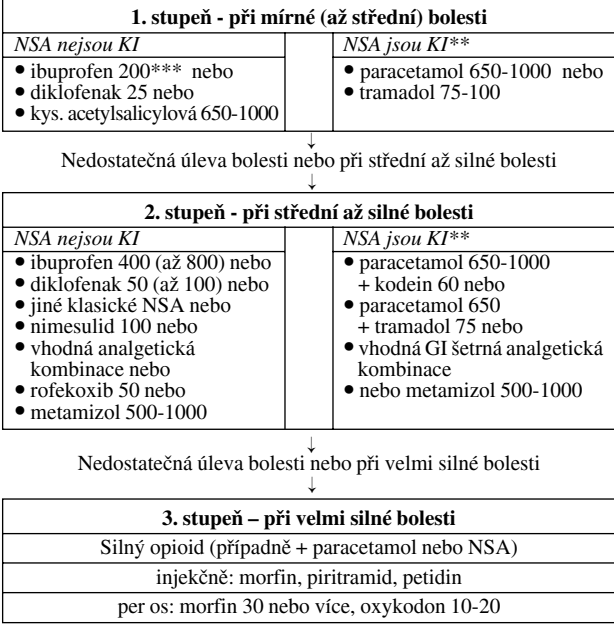
Nejčastější klinické stavy spojené s AB

1. Pooperační bolest (včetně AB po „one day surgery“)
2. Bolest v souvislosti s terapeutickými a diagnostickými procedurami
3. Traumatická bolest (včetně běžných a sportovních úrazů)
4. Bolest při popáleninovém úrazu
5. AB na hrudi
6. Zubní bolest
7. Některé specifické akutní bolestivé stavy
 - a) Akutní herpes zoster
 - b) Některá neurologická onemocnění (RS, Guillain-Barré)
 - c) Akutní a rekurentní břišní bolest (renální a biliární kolika, IBS
 - d) AB u některých hematologických onemocnění (hemofilie, srpkovitá anemie)
8. Bolest v průběhu gravidity
9. Bolesti v oblasti myoskeletálního systému rozličné etiologie
10. Bolesti dolních zad (lumbágo, lumboischialgický syndrom atd.)
11. Bolesti hlavy
12. Bolesti gynekologického původu
13. AB u dětí
14. AB ve vyšším věku

Některé typy akutních bolestí (např. bolesti s neuropatickou komponentou, migréna, pooperační a úrazová bolest, nádorová bolest, anginozní bolest, bolest při náhlých příhodách břišních atd.) vyžadují své specifické farmakoterapeutické postupy a léčbu v některých případech určuje lékař příslušné odbornosti. Základním vodítkem pro racionální farmakoterapii AB však zůstává výběr analgetika dle intenzity bolesti, jejího charakteru a dle analgetického žebříčku. Častým problémem je léčba krátkodobých, tzv. běžných bolestí. Jde o bolesti zad (lumbago, akutní lumboischialgický syndrom, cervikobrachiální syndrom apod), některé typy bolestí hlavy, bolesti v oblasti pohybového systému, bolesti při infekčních chorobách, dysmenorea, bolesti zubního původu atd. Pro ně je určen algoritmus léčby tzv. běžných bolestí.

3.1.1 Algoritmus léčby tzv. běžných, krátkodobých bolestí

Algoritmus farmakoterapie běžných krátkodobých bolestí*



* Bolesti pohybového aparátu, vertebrogenní, hlavy, při akutních infekčních onemocněních, bolesti zubů, po lehkých úrazech, dysmenorea
 ** NSA (nesteroidní antiflogistika, nesteroidní antirevmatika) jsou KI (kontraindikována) zejména u vředové choroby, při současné léčbě anti-koagulancí, kortikoidy (dlouhodobě) a ve vyšším věku (>65 let)
 *** Jednotlivé dávky v mg per os u dospělého

Některé akutní bolestivé stavy vyžadují ještě další farmakoterapeutická opatření podle povahy onemocnění, zde uvádíme jako příklad algoritmus léčby bolesti při akutním herpes zoster.

3.1.2 Algoritmus léčby bolesti při akutním herpes zoster

Úspěšnost léčby bolesti při akutním herpes zoster (AHZ) koreluje i s prevencí postherpetické neuralgie (PHN). Jakákoliv léčba snižující intenzitu a trvání akutní bolesti má význam pro prevenci a tíži PHN. Tento postup je do určité míry specifický, teoreticky a klinicky ověřený a proto je v rámci farmakoterapie AB vyčleněn jako doporučený postup zvlášť.

- **Antivirová léčba** – acyklovir, valaciclovir a famciclovir, jsou-li podány v průběhu prvních 3 dní od vzniku kožních projevů, snižují tíži klinických projevů AHZ, redukují neurologický deficit a trvání bolesti v souvislosti s herpetickým onemocněním.
- **Antidepresiva** – amitriptylin podaný v časně fázi AHZ (počátek kožních projevů) redukuje incidenci PHN. V dávce 25 až 50 mg denně je doporučeno pokračovat 3 měsíce. Není-li amitriptylin tolerován či je kontraindikován je možno podat clomipramin či nortriptylin. Podání amitriptylinu je na místě, jsou-li přítomny rizikové faktory (věk nad 50 let, výrazné kožní projevy, intenzivní bolest, horečka, časný senzorycký deficit, diabetes, oftalmická forma, výrazné prodromy).
- **Antikonvulziva** – jsou indikována v případě paroxysmální, vystřelující, bodavé a neuralgiformní bolesti. Možno podat carbamazepin, gabapentin, clonazepam titračním způsobem ve stoupajících dávkách.
- **Analgetika** – dle třístupňového žebříčku a intenzity bolesti včetně silných opioidů. Při neztišitelné formě akutní bolesti je možno podat silný opioid i parenterálně, např. i.v. titračně (alfentanil po 0,250 mg, piritramid po 2,5 mg, morfin po 2 mg) do dosažení efektu a pak navázat formou s postupným uvolňováním.

V jednotlivých případech mohou být prospěšné: kortikosteroidy celkově i lokálně (ale nelze je užít paušálně); topicky krém s kapsaicinem; aplikace roztoku ASA/chloroform; lidokain místně (náplast).

Farmakoterapie je v popředí léčby celého klinického průběhu AHZ. Nedaří-li se bolest ovlivnit, je nutno pacienta odeslat na pracoviště léčby bolesti (sympatické blokády, epidurální analgezie).

3.2. Chronické bolestivé stavy

Základní dělení dle etiologie:

1. Bolest nociceptivního původu
2. Bolest neuropatického původu
3. Bolest psychogenní
4. Bolest dysautonomní
5. Bolest smíšená

1/ Bolest nociceptivní – vzniká podrážděním nociceptorů, které se nalézají v oblasti tkání (měkké tkáně, kůže, sliznice, perióst).

Příklady typických syndromů :

- vertebrogenní bolesti zad
- osteoartrózy a osteoartridy různé etiologie
- fibromyalgické poruchy

Farmakoterapie:

- aplikace třístupňového analgetického žebříčku, dle klinického obrazu adjuvantní a pomocná léčiva

2/ Bolest neuropatická – vzniká postižením nervového systému periferního či centrálního.

Příklady periferních neuropatických bolestivých stavů:

- postherpetická neuralgie
- polyneuropatické poškození různé etiologie (infekční, metabolické, toxické, poradiační...)
- traumatické poškození periferních nervů

Příklady centrálních neuropatických bolestivých stavů:

- thalamická bolest
- bolest při postižení centrálního nervového systému během neurologickém onemocnění (syringomyelie, stp. CMP různé etiologie, zánětlivá a nádorová onemocnění v centrálním nervovém systému...)
- fantomová bolest (zvláštní forma)

Farmakoterapie:

- základem terapie je použití AA (antidepresiv a antikonvulziv) dle charakteru bolesti:

Konstantní pálivá, palčivá bolest – první volbou jsou anti-depresiva I. generace (amitriptylin, clomipramin, dosulepin). Antidepresiva novějších generací (SSRI, SNRI) jsou méně účinná. Dávky se podávají nižší než v psychiatrických indikacích, nástup analgetického účinku je po 7–14 dnech, dříve než účinek antidepresivní. Nedosáhne-li se postupnou titrací klinického efektu, přidává se antikonvulzivum.

Paroxysmální, neuralgiformní, vystřelující a bodavá bolest – primárně jsou indikována antikonvulziva (karbamazepin, k. valproová, gabapentin, klonazepam, fenytoin, topiramát, lamotrigin). Antidepresivum se přidává následně při nedostatečném klinickém účinku.

- analgetika ze třístupňového žebříčku rovněž připadají v úvahu, nejsou však léky první volby. Užití silných opioidů se řídí doporučeným postupem (viz. níže). Antagonisté NMDA receptorů (ketamin, amantadin), lokální anestetika (mexokain, lidokain), centrální myorelaxancia, α agonisté (klonidin, tizanidin), GABA agonisté (baklofen) mohou být efektivní, nejsou ale léky první volby.

3/ Bolest psychogenní – typ chronické bolesti u které převažuje, či dominuje psychická komponenta. Např. u depresivních poruch a některých neuroz je bolest somatickou projekcí primárních psychických obtíží. Dle Holmgrena a Wise nejčastějšími psychiatrickými poruchami, které mohou způsobit, zhoršit či doprovázet bolest jsou:

- somatomorfní poruchy, hypochondrie a simulace
- předstíraná (faktivní) porucha
- disociační a psychotická porucha
- poruchy osobnosti

Farmakoterapie:

- základ terapie tvoří psychofarmaka, která jsou indikována po podrobném vyšetření pacienta a stanovení druhu psychogenního postižení. Základní chybou je nasazení analgetické léčby u dominující psychogenní bolesti. Terapie je neúčinná i při opakovaných záměnách samostatných analgetik včetně opioidů. Použití TCA ze škály psychofarmak zde není imperativem, uplatní se i další druhy psychofarmak (SSRI), jejichž sporný samostatný analgetický efekt zde není klíčový.

4/ Bolest dysautonomní – jde o typ bolesti, kde zásadní podíl na intenzitě, resp. chronifikaci příznaků má autonomní vegetativní systém, zejména sympatikus. Při akutní bolesti se podílí na typické reakci typu „fright, fight or flight“ (příprava na boj a útek), u bolesti chronické má potom významný podíl na udržování patologického stavu organismu a bolesti samotné. Typickým příkladem je: Komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) typu I. (reflexní sympatická dystrofie, algodystrofie) a II. (kauzalgie).

Farmakoterapie:

- je založena na dominující etiologii onemocnění a ovlivnění jeho vegetativních příznaků. V počátcích u typu I. se používá tzv. Mikešova směs (Prothiaden, Secatoxin, Xanidil, Plegomazin), při typu II. se využívá i strategie léčby bolesti neuropatické (viz výše). Analgetická terapie se řídí obecnými zásadami třístupňové škály dle WHO, včetně indikace opioidů. Farmakoterapie u KRBS může sloužit jako model analgetické terapie i u chronických stavů, kde je významný podíl vegetativních příznaků.

5/ Bolest smíšená – jde o stavy na kterých se podílí více předchozích typů bolesti. Velmi častá je kombinace bolesti neuropatické s nociceptivní (např. failed back surgery syndrom). Asi u 40 procent pacientů s chronickou bolestí je prokazatelná psychogenní složka bolesti.

Farmakoterapie:

- odvíjí se od převažujícího podílu jednotlivých složek, které se podílí na bolestivém stavu.

3.2.3. Pravidla pro léčbu opioidy u chronické nenádorové bolesti (CHNNB)

Kritéria pro zahájení léčby opioidy

1. Léčba opioidy je indikována u nemocných, u kterých v léčbě chronické bolesti selhaly standardní léčebné postupy. Rozhodující je intenzita bolesti, ne její původ. Léčba opioidy, zejména ve vybraných případech (např. abusus alkoholu a psychotropních látek, nejistá sociální anamnéza, poruchy chování, nejasná příčina bolesti) by měla být zahájena, či alespoň konzultována, na specializovaném pracovišti pro léčení chronické bolesti. K léčbě opioidy je indikován nemocný, jehož kvalita života je chronickou bolestí výrazně alterována. Další terapie, která přispívá k dosažení úlevy od bolesti, by měla být ponechána (TENS, antidepressiva, léčebná rehabilitace, psychoterapie....).
2. Bolest musí být opioid-senzitivní. K tomu může sloužit i.v. test s morfinem či fentanylem provedeným ambulantně. Prediktivní hodnota negativního výsledku i.v. testu je dobrá, pozitivního výsledku testu je nízká. Jako přínosnější pro určení citlivosti chronické bolesti na opioidy se ukazuje pomalá p.o. titrace např. morfinem IR.
3. Indikující lékař by měl být dobře seznámen s psychosociální situací nemocného. Významná je anamnéza abúzu alkoholu, psychotropních látek a léků (benzodiazepiny, barbituráty apod.), kouření cigaret. Pozitivní anamnéza abúzu je relativní kontraindikací pro léčbu opioidy.
4. Dlouhodobá léčba opioidy je možná jen tehdy, je-li navozena vzájemná důvěra mezi lékařem a pacientem. Léčba opioidy není právem ani privilegiem nemocného. Nemocný musí být dobře informován o možných vedlejších účincích a potenciálním riziku této léčby. Je doporučeno získání informovaného souhlasu s podpisem pacienta. Nemocný se tak podílí na rozhodování o typu léčby, více akceptuje faktická rizika spojená s podáváním opioidů a lépe dodržuje pravidla terapie.
5. Důležité je stanovení reálných cílů léčby.
6. Léčba musí být analgeticky efektivní a měla by vést ke zvýšení funkční kapacity nemocného a rozsahu jeho denních aktivit. V průběhu léčby je nutno opakovaně hodnotit, zda jsou naplňovány dva základní cíle léčby CHNNB: úleva od bolesti a zlepšení funkce. Izolované navození psychického komfortu se zhoršením funkčního stavu (funkce psychické, fyzické, sociální) je důvodem k přerušení léčby opioidy. V některých případech však nelze při limitujícím somatickém postižení očekávat zlepšení fyzických funkcí.
7. Pravidelné kontroly jsou nezbytné pro adekvátní monitoraci stavu pacienta a dodržování léčebného režimu. Po celou dobu léčení musí být vedena přesná a odpovídající dokumentace.

8. Za předpis opioidů musí být zodpovědný jeden lékař (jedno pracoviště) a léky vydává jedna lékárna.

Kritéria pro přerušení léčby opioidy

1. Nedosažení efektivní analgie. U nemocného s chronickou bolestí však i nevelký pokles ve VAS (vizuální analogová stupnice 0 – 10; např. z 8 na 6), neuspokojivý pro léčení akutní bolesti, může být pro nemocného přínosný.
2. Nedostatečné zvýšení rozsahu aktivit a izolované ovlivnění psychiky v euforizujícím smyslu.
3. Nekontrolované zvyšování dávek, užívání nepředepsaných léků, nedodržení léčebného režimu.
4. Střídání lékařů a snaha sehnat opioidy jinde. Ad 3 a 4 koresponduje se známkami psychické závislosti - jde o projev adiktivního chování.

Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u CHNNB

Volba opioidu

Přednost mají m agonisté (morfin, fentanyl, oxycodon, hydromorfon) a některé jiné opioidy (buprenorfin). Po pozitivním testu na opioid-senzitivitu jsou jednoznačně preferovány lékové formy s postupným uvolňováním (morfin SR, fentanyl TTS, buprenorfin TDS, oxycodon CR). Parenterální formy opioidů nejsou v léčbě chronické bolesti vhodné. O volbě vlastního opioidu rozhoduje zkušenost lékaře a individuální kontext celkového zdravotního stavu pacienta. Skupina agonistů-antagonistů není pro léčbu CHNNB vhodná (stropový efekt, psychotropní účinky). Pro léčbu CHNNB jsou zcela nevhodné intermitentní i.m. injekce opioidů. Zvláště nevhodný je petidin (psychotropní účinky, toxické metabolity) a pentazocin.

Zahájení léčby

Zásadně titrujeme od nejnižších dávek, např. rychle se uvolňující morfin (IR – immediate release) či morfin magistraliter 5 mg po 6 – 12 hod, morfin SR 10mg a 12hod, fentanyl TTS 25 µg/h, buprenorfin TDS 35 µg/h tak, abychom zachytili nežádoucí účinky léčby (nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, útlum dechu z předávkování) a mohli jim předejít podáním adjuvantních léků (metoklopramid apod.). Jsou-li pozitivní anamnestické známky intolerance opioidů (nevolnost, zvracení), je vhodné antiemetické zajištění od počátku léčby, např. metoklopramid 3 x 10 mg či thietylperazin 2 x 6,5 mg event. čípek. Hledání účinné dávky opioidu může trvat i několik týdnů. Při přechodu i z relativně vysokých dávek slabých opioidů (dihydrokodein, tramadol) začínáme zásadně s nejnižší možnou dávkou silného opioidu. Neuvážlivé zahájení léčby neadekvátně vysokou dávkou je pro pacienta nebezpečné a může diskreditovat jeho cílový analgetický efekt.

Udržování léčby

Neexistuje maximální dávka silného opioidu. Optimální denní dávka je taková, při které je dosaženo uspokojivé analgie při minimu vedlejších účinků opioidů (terapeutická odezva na opioidy – opioid responsiveness). I zdánlivě malý pokles v intenzitě bolesti může být pro pacienta s CHNNB přínosný a může vést ke zvýšení denních aktivit, funkčních schopností a kvality života. Ztrácí-li léčba na účinnosti nebo dominantními se stávají vedlejší účinky, je doporučována tzv. rotace opioidů. V této situaci je vhodné dávku nového opioidu zpočátku redukovat o 30 až 50% bez ohledu na ekvivalenční dávky (viz tabulka ekvivalenčních dávek opioidů doporučená SSLB).

Záchranná analgetická léčba

Na rozdíl od bolesti nádorového původu není poskytována paušálně, ale přísně individuálně. Podle charakteru bolesti může být vhodný buď silný opioid (IR forma) nebo některá z rozepsaných forem morfinu připraveného magistraliter, vhodný opioid jiného typu (tramadol) či analgetikum z prvního stup-

ně analgetického žebříčku. Je-li indikován jako „záchranné“ analgetikum silný opioid, velikost jednotlivé dávky se rovná 10–15 % celkové denní dávky základního opioidu. Předepíše se omezené množství opioidu a užití záchranného analgetika by měl pacient zaznamenat (deník bolesti).

Ukončení léčby

Postup závisí na denní dávce, trvání léčby a spočívá v postupném snižování dávky v rozmezí dnů až týdnů. Je nutno důsledně uplatnit individuální přístup. Prospěšné mohou být v této fázi i adjuvantní léky: klonidin 2 x 0,150 mg, β -lytika (např. metipranolol 2 x 5mg), neuroleptika (např. tiaprid 3 x 100 mg), trankvilizéry a antidepresiva. Náhlé odnětí opioidu může vést k rozvoji abstinenciho syndromu jako projevu fyzické závislosti. Každého pacienta léčeného opioidy je nutno považovat za jedince s fyzickou závislostí.

4. Přílohy

4.1. Srovnání analgetické účinnosti analgetik

Nedávno byl sestaven žebříček analgetik na základě meta-analýz četných klinických zkoušení analgetik podle zásad medicíny založené na důkazech (tzv. oxfordská liga analgetik). Tyto meta-analýzy používají jako kritérium analgetické účinnosti tzv. NNT hodnotu [= The Number Needed to Treat], udávající počet pacientů (nereagujících na placebo), který musí být léčen určitým analgetikem, aby alespoň u jednoho z nich došlo nejméně k 50% poklesu intenzity bolesti. Např. NNT 2 udává, že analgetikum má tento efekt u 1 ze 2 pacientů (nereagujících na placebo). Čím nižší je hodnota NNT, tím vyšší je pravděpodobnost, že léčivo bude tlumit bolest. Výhodou NNT hodnoty (mimo jiné) je, že připomíná interindividuální rozdíly v účincích analgetik, což je velmi důležité mít na zřeteli právě při volbě analgetik v lékařské praxi. Výsledky zveřejněné v oxfordské lize analgetik svědčí pro to, že nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku mají u akutních (pooperačních) bolestí nesteroidní anti-revmatika-antiflogistika (NSA), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol (tab. 1, skupina 1). Samotná kyselina acetylsalicylová nebo paracetamol tlumily bolest s menší pravděpodobností než výše uvedená léčiva, a to i v nejvyšších jednotlivých dávkách (1000 mg, tab. 1, skupina 2). Nejhorší se v oxfordské lize analgetik umístily samotné slabé opioidy, tramadol se dostal do skupiny s NNT 4,1–6 (tab. 1, skupina 3), a to až v dávce 100 mg, samotný kodein (60 mg) se podle meta-analýz nelišil od placeba.

Tabulka 1:

Oxfordská liga analgetik (upraveno)		
Skupina	NNT	
1.	< 2,9	• nesteroidní antirevmatika ibuprofen 200 nebo 400 mg, diklofenak 25 nebo 50 mg aj rofecoxib 50 mg • paracetamol + opioidy vysoké dávky paracetamol 1000 mg + kodein 60 mg paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg • metamizol 500 mg
	2,9	• morfin 10 mg i.m., pethidin 100 mg i.m.
2.	3 – 4	• paracetamol nebo KAS vysoké dávky (1000 mg) • paracetamol + kodein střední dávky paracetamol 600–650 mg + kodein 60 mg
3.	4,1 – 6	• paracetamol + kodein nízké dávky paracetamol 300 mg + kodein 30 mg • tramadol 100 mg

Liga analgetik byla sestavena na základě meta-analýz četných klinických zkoušení analgetik, (parametr NNT viz výše) a to podle účinků jednotlivých dávek analgetik per os u akutní (pooperační) bolesti a je přístupná na internetu v bulletinu „Bandolier“: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>

Oxfordská liga tak upřesňuje některé dosavadní vžitě představy o účinnosti analgetik. I když má své meze (měří spíše pravděpodobnost, než intenzitu analgetického účinku, vychází z účinků jednorázové aplikace analgetik u pooperační bolesti), mohla by se také stát (spolu s trojstupňovým analgetickým žebříčkem WHO) určitým vodítkem pro volbu analgetik při farmakoterapii bolesti.

4.2. Neopioidní analgetika

Analgetika-antipyretika

- **Paracetamol/acetaminofen** – v terapeutických dávkách (tj. max. 1000 mg nejdříve po 4 h, max. 4 g denně) patří mezi relativně nejbezpečnější analgetika. Je také nejlevnějším a gastrointestinálně šetrným analgetikem. Důležité je ho však podat v dostatečné dávce, tj. 650–1000 mg pro dosi u dospělého (u dětí až 15 mg/kg pro dosi). Paracetamol je jen vzácně přísně kontraindikován a lze jej využít i v průběhu gravidity.
- **Kyselina acetylsalicylová** – jako analgetikum již byla většinou překonána jinými účinnějšími a někdy i bezpečnějšími NSA, zejména ibuprofenem. Maximální denní dávka z indikace léčby bolesti je 3000 mg.
- **Bazické (nekyselé) pyrazolony** – například **metamizol** (500–1000 mg pro dosi u dospělého, 4000–6000 mg pro die) nebo **propyfenazon**. Pyrazolony mají velmi dobrou analgetickou účinnost bez závažných gastrointestinálních rizik. Vzácně mohou způsobit nebezpečné poruchy krvetvorby nebo anafylaktické šokové reakce. Jejich používání nebývá doporučováno. Jde spíše analgetika poslední volby a zejména nejsou vhodná pro chronickou bolest.

Nesteroidní antiflogistika a antirevmatika (NSA)

NSA tlumí bolest podle meta-analýz se stejnou pravděpodobností jako morfin. NSA lze považovat za velmi účinná analgetika. Dosavadní poznatky svědčí pro to, že analgetická účinnost četných NSA se v průměru příliš neliší (u jednotlivých pacientů se však může značně lišit). Analgetický efekt NSA je závislý na velikosti dávky a není pro ně typický „stropový efekt“ v účinnosti. Další výhodnou vlastností u NSA je minimální tolerance i při dlouhodobém používání a neexistence fyzické závislosti.

Jednou z hlavních nevýhod NSA je riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména krvácení do trávicího traktu. To je zvýšené nejen u vředové choroby a po vyšších dávkách, ale i u starších osob (nad 65 let), při současném podávání kortikoidů, antikoagulantů nebo dalších NSA. Relativní riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků je u různých NSA různé (může být minimální až vysoké). Je minimální u nejméně účinných NSA, **selektivních inhibitorů COX-2** (koxiby např. rofecoxib, parecoxib) a největší u starších, klasických NSA, které tlumí COX-1 i COX-2 (**neselektivní inhibitory COX**), i když i mezi nimi jsou značné rozdíly (nejmenší riziko má ibuprofen). U tzv. **přednostních** (preferenčních, částečně selektivních) inhibitorů COX-2, které tlumí COX-2 mnohem více než COX-1 (např. nimesulid), se předpokládá menší riziko GINŮ než u starších NSA neselektivních inhibitorů COX.

Neselektivní inhibitory COX (starší, klasická NSA)

- **Ibuprofen** – je gastrointestinálně nejšetrnějším klasickým NSA (v dávkách do 1200 mg/den). Relativní riziko GI krvácení po nejméně tříměsíčním podávání ibuprofenu bylo 2,0. Tlumí bolest s vysokou pravděpodobností, a to již ve volně prodejné dávce 200 mg. Dos.max. pro die – 2400 mg.
- **Diklofenak** – je někdy považován za analgeticky účinnější než ibuprofen. To však platí spíše pro určitého konkrétního pacienta, než obecně: v lize analgetik (tab. 1) byly nejčastěji používané dávky ibuprofenu (400 mg) a diklofenaku (50 mg) stejně účinné. Diklofenak patří mezi klasická NSA s menším rizikem krvácení z peptického vředu (rela-

tivní riziko 4,2). Důležité je rozlišovat, zda jde o přípravky s normálním, bezprostředním úplným uvolněním účinné látky (IR forma), které mají rychlý nástup účinku, ale tlumí bolest jen několik hodin, nebo o retardované přípravky s postupným (řízeným) uvolňováním účinné látky (SR a CR formy). Perorální přípravky s postupným uvolňováním mívají (až na výjimky) pomalejší nástup účinku. Jsou dostupné i farmaceutické formule se složkou IR (25 mg) i SR (50 mg), kde se uplatňuje jak rychlý nástup, tak i dostatečně dlouhé trvání (až 24 h) analgetického účinku. Přípravky s řízeným uvolňováním diklofenaku působí 24 h. Dos.max. pro die – 150 mg.

- **Piroxikam** – má na rozdíl od ostatních NSA velmi dlouhý poločas eliminace (průměrně 50 h), což sice umožňuje delší trvání účinku, ale je také spojeno s pomalejším nástupem hladin a účinku a delší trváním dosažení ustálených hladin (několik dní). Komplex piroxikamu s beta-cyklohexanem má rychlejší disoluci. Piroxikam je více GI rizikový (relativní riziko GI krvácení bylo 13,7). Dos.max. pro die – 20 mg.
- **Kyselina tiaprofenová** – analgetický efektivní, dos.max. pro die – 900 mg.
- **Naproxen** – má poněkud delší poločas (13 h) než většina ostatních klasických NSA a patří v některých zemích k nejpoužívanějším NSA. Má střední riziko GI krvácení (relativní riziko 9,1). Dos.max. pro die – 1000 mg.
- **Ketoprofen** – účinný je pravotočivý **dexketoprofen**, má rychlejší nástup účinku. Ketoprofen bývá analgeticky účinný, má však i vysoké riziko GI krvácení (relativní riziko 23,7). Dos.max. pro die – 300 mg.
- **Indometacin** – silný analgetický účinek, vysoké riziko GIT krvácení, nevhodný pro chronické užívání, dos.max. pro die – 200 mg krátkodobě.

Přednostní COX-2 inhibitory

- **Nimesulid** – dobrý analgetický efekt (jeho NNT není známo), není však prostý GI nežádoucích účinků. Hepatotoxicity nebyla potvrzena. Dos.max. pro die – 200 mg.
- **Meloxicam** – dle SPC (Souhrn údajů o přípravku) určen pouze pro revmatické choroby, v zahraničí se však používá i u dalších bolestí. Dos.max. pro die – 15 mg.

Selektivní COX-2 inhibitory

Selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2) – **koxiby** – tlumí bolest s podobně vysokou pravděpodobností jako neselektivní klasická NSA, avšak na rozdíl od nich mají podstatně nižší gastrointestinální toxicitu, která se někdy téměř neliší od placeba. Nicméně koxiby jsou kontraindikovány u pacientů s aktivní peptickou vředovou chorobou. V současné době jsou na trhu tři koxiby – celekoxib, rofekoxib a parekoxib. Celekoxib a rofekoxib (v dávce do 25 mg pro die) jsou určeny pro léčbu revmatoidní artritidy a osteoartrózy.

- **Rofekoxib** – v dávce 1 x 50 mg pro die je určen pro léčbu akutní, krátkodobé bolesti. Výhodou rofekoxibu je delší trvání úlevy bolesti (má poločas 17 hod). Nevýhodou je cena, k dispozici jsou balení po 2 nebo 5 tabletách, které stačí na akutní dvou nebo až pěti denní bolest (např. bolest zubů, dysmenorea, preemtivní a pooperační analgezie – např. v rámci jednodenní chirurgie).
- **Parekoxib** – je zatím jediným injekčním koxibem. Je určen pro léčbu pooperační bolesti.
- **Etorikoxib** – nejrychlejší nástup účinku ze skupiny COX-2 inhibitorů, indikovaný u akutního dnového záchvatu (indikace pro AB není doposud stanovena).

4.3. Opioidní analgetika

Farmakologický účinek opioidních analgetik se rozvíjí aktivací opioidních receptorů. Nejvýznamnější je analgetický účinek, ale opioidy mají na lidský organizmus komplexní vliv. U lidí se uplatňují tři druhy opioidních receptorů: μ , κ a δ , přičemž ještě mohou existovat jejich podtypy (např. μ_1 a μ_2).

Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči těmto receptorům, a samozřejmě i ve svých farmakokinetických vlastnostech. To může být příčinou vysoké variability v individuální odpovědi na opioidy a zároveň podkladem pro provedení tzv. rotace (záměny jednoho opioidu druhým pro nesnášenlivost nebo nedostatečnou účinnost prvního). Opioidní analgetika patří podobně jako paracetamol mezi nejbezpečnější analgetika. Opioidy nejsou toxické pro parenchymatózní orgány a hematopoezu. Mohou sice způsobit různé nežádoucí účinky (nevolnost, zvracení, sedace, dezorientace, pruritus, obstrukce), ale téměř žádný z nich při adekvátním terapeutickém postupu neohrožuje život pacienta. Riziko vzniku psychické závislosti (léková, chemická závislost, toxikomanie) u pacientů bez anamnézy abuzu (alkohol, psychofarmaka, jiná závislost) je nízké. Každý pacient dlouhodobě léčený opioidy však musí být považován za fyzicky závislého. Tzn. při náhlém vysazení je riziko vzniku abstinčního syndromu. Vznik tolerance na analgetický účinek není vážný problém léčby opioidy. Opioidy lze při intenzivní bolesti podávat i v průběhu gravidity. Pro plod je rizikové perinatální období, kdy je nebezpečí útlumu dechového centra. Dalším rizikem pro plod je dlouhodobé užívání opioidů matkou (jako u toxikomanie), kdy je nutno počítat s fyzickou závislostí novorozence.

Slabé opioidy

Ve srovnání se silnými opioidy mají sice slabší analgetický efekt, ale s jejich vedlejšími účinky (nevolnost, obstrukce, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat. Farmakologicky jde o slabé μ , agonisty (tramadol, kodein, dihydrokodein) nebo smíšené agonisty-antagonisty s parciální aktivitou na μ a κ receptorech (pentazocin, butorfanol, nalbupin). Použití agonistů-antagonistů a parciálních agonistů může být limitováno stropovým efektem. V České republice jsou v současné době k dispozici tyto slabé opioidy:

- **Tramadol** – jeho hlavní výhodou je relativně nízké riziko zácpy, vzniku závislosti, dobrá biologická dostupnost po perorální aplikaci a velký počet lékových forem. Někteří pacienti však po něm mívají závratě nebo nauzeu, vzácněji i jiné nežádoucí účinky. Bohužel analgetická aktivita samotného tramadolu může být mnohdy nedostatečná. Jak ukázal poslední výzkum analgetický účinek tramadolu se však dá podstatně zvýšit současným podáváním paracetamolu. Kombinace paracetamolu (650 mg) s tramadolem (75 mg) se výborně umístila v lize analgetik (tab. 1, skupina 1). Dos.max. pro die – 600 mg.
- **Kodein** – je analgeticky poměrně slabý, a proto se používá prakticky jen v kombinacích, nejlépe s paracetamolem. Dostatečnou dávkou u dospělého je alespoň 650 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu (viz oxfordská liga analgetik - tab. 1, skupina 2). Kombinace 1000 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu se dostala dokonce na přední místa ligy analgetik (tab. 1, skupina 1). Dos.max. pro die – 240 mg.
- **Dihydrokodein** – jeho analgetická účinnost je však po perorální aplikaci obdobná jako u samotného kodeinu. Maximální racionální dos. pro die – 360 mg.
- **Tildin** – výhodná je výborná biologická dostupnost po orální aplikaci a snadná možnost aplikace dětem od 1 roku. Nástup účinku urychluje vstřebání z dutiny ústní (kapy na kostku cukru). Je používán u nás, v Německu, nikoli však v anglosaských zemích. Tildin má psychotropní efekt, pro který je vyhledáván některými jedinci s rizikem vzniku psychické závislosti. Proto není vhodný pro léčbu chronické bolesti. Maximální racionální dos. pro die – 400 mg.
- **Pentazocin, butorfanol a nalbupin** – jsou určeny pro akutní nebo krátkodobou bolest, nejsou vhodné pro chronickou bolest. Patří mezi tzv. smíšené agonisty-antagonisty (aktivují kappa receptory ale antagonizují μ receptory) a mají malou biologickou dostupnost per os, takže se musí podávat parenterálně s výjimkou pentazocinu. U této skupiny se uplat-

ňuje stropový efekt (další zvyšování dávek nezvýší analgetický efekt, pouze nežádoucí účinky). U těchto opioidů je zvýšené riziko vzniku psychické závislosti.

Silné opioidy

Silné opioidy jsou plnými agonisty na μ receptorech a jsou určeny pro silné, neztížitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky nebo slabými opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou určeny a nejsou limitovány stropovým efektem. Postup určují pravidla pro léčbu opioidy u CHNNB (viz. výše). V České republice jsou v současné době k dispozici tyto opioidy:

- **Morfin** – je klasickým standardem v léčbě silné bolesti. Injekční forma je vhodná pro léčbu silné akutní bolesti, per os SR formy s postupným uvolňováním působící 12 h nebo až 24 h jsou určeny pro chronickou bolest. Pro léčbu průlomové bolesti je vhodný morfin s bezprostředním uvolňováním (IR forma).
- **Fentanyl** v transdermálním terapeutickém systému – vhodný pro léčbu silné chronické bolesti. Transdermální aplikace prostřednictvím depa umístěného v náplasti zajišťuje třídní působení. Výhodou léčby fentanylem v TTS je velmi stabilní plasmatická koncentrace fentanylu. Ve srovnání s jinými opioidy byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obtíže.
- **Hydromorfon** – efektivní μ agonista, v p.o. formě je určen pro léčbu NB, lze jej uplatnit obecně v rámci rotace opioidů.
- **Oxykodon** – systém s řízeným uvolňováním, další silný opioid pro léčbu silné CHNNB a v některých případech i AB.
- **Buprenorfin** – z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na μ receptorech a antagonistu na kappa receptorech. Přesto je řazen do skupiny silných opioidů, neboť vyšší dávky jsou ekvianalgetické jiným silným opioidům. Trvání účinku je 6–8 h (injekční a sublingvální forma). Preskripce buprenorfinu je nyní vázána na recepty s modrým pruhem. V transdermální formě (systém TDS) se aplikuje na 72 hod. Sublingvální forma je při léčbě TDS buprenorfinem vhodná pro průlomovou bolest. Tento opioid lze užít i v rámci rotace silných opioidů (pokud nejde o režim s vysokou denní dávkou opioidu). Dos.max. dle SPC je 140 $\mu\text{g/h}$, ale tato dávka má význam doporučení. Není zcela jasné, jaký je klinický význam stropového efektu.
- **Pethidin/meperidin** – má ve srovnání s morfinem nižší spazmogenní efekt, je tudíž vhodnější u akutní kolikovitě bolesti. Pethidin však má kratší trvání účinku (2 h) a navíc není vhodný pro chronickou léčbu, protože se při ní může hromadit toxický metabolit norpethidin způsobující třes, myoklony, neklid až křeče. Je také třeba vyvarovat se interakce pethidinu s inhibitory monoaminoxidázy, kdy hrozí nebezpečné poruchy CNS (koma nebo excitace), výrazné změny krevního tlaku a činnosti srdce a hyperpyrexie. Nevhodnost pro léčbu chronické bolesti vyplývá i z psychotropníhoho efektu a zvýšeného rizika vzniku psychické závislosti.
- **Piritramid** – v injekční formě vhodný pro silnou akutní bolest (pooperační analgezie). Jeho účinek trvá poněkud déle (4–6 h), než u pethidinu, snášenlivost je statisticky podobná jako u jiných opioidů, snad způsobuje méně často zvracení.
- Opioidy **sufentanil**, **alfentanil** a **remifentanil** je možno podávat pouze v anesteziologickém prostředí. **Methadon**, opioid se specifickými vlastnostmi, je v ČR zatím určen jen pro detoxikační léčbu psychické závislosti na opioidy ve specializovaných centrech.

4.4. Adjuvantní analgetika (AA)

Jedná se o skupinu léků, primárně určenou pro jinou indikaci než je bolest (epilepsie, deprese atd.). AA se užívají pro svůj

analgetický efekt samostatně nebo jako doplněk při základní analgetické medikaci. Portenoy dělí adjuvantní analgetika na 4 základní velké skupiny:

Víceúčelová AA – působí adjuvantně u většiny typů chronické bolesti.

- **Antidepresiva (AD)** I. generace – **amitriptylin**, titrační podávání, maximálně do 100mg denně, riziko anticholinergních projevů, kontraindikace – glaukom, hypertrofie prostaty, arytmie. **Clomipramin**, nižší anticholinergní projevy, stejné dávkování. **Dosulepin**, dobře snášen, do 150 mg denně. AD II. a III. generace – maprotilin, fluoxetin, paroxetin, citalopram – jsou indikovány v případě zvýšeného rizika AD I. generace. AD III. generace (SSRI) nižší vlastní analgetický efekt než AD I. generace.
- **α 2-adrenergní agonisté** – **klonidin**, **tizanidin** mohou být účinné u chronické refrakterní bolesti s dysfunkcí sympatiku. Klonidin potlačuje projevy abstinčního syndromu.
- **Kortikosteroidy** – mívají podpůrný efekt u některých typů chronické refrakterní bolesti – **metylprednizolon**, **dexametazon** v ekvivalentních dávkách v počáteční nárazové dávce a následně udržovací. Riziko iritace GIT, poruchy tolerance glukózy, koagulopatie, osteoporózy atd.

AA pro neuropatickou bolest

- **Antikonvulziva a GABA agonisté** – **karbamazepin** do 1600 mg pro die, **kyselina valproová** do 1000 mg pro die, **gabapentin** do 3600 mg pro die (výhodný bezpečnostní profil, nízký výskyt lékových interakcí a efektivita jsou faktory, pro které je gabapentin dnes uváděn jako antikonvulzivum první volby pro neuropatickou bolest), **klonazepam** do 3 mg pro die.
- **Lokální anestetika** – **mexiletin**, **mesokain** v pomalé infuzi.
- **Kalcitonin** – bývá efektivní u bolesti udržované sympatií a u bolestí při osteoporóze.
- **Sympatolytika** – **prazosin**, **fenoxybenzamin** – při dysfunkci sympatiku.

AA pro muskuloskeletální bolest – centrální myorelaxancia mohou mít analgetický efekt zejména u některých typů akutních bolestí zad.

AA pro nádorovou bolest – viz doporučený postup pro farmakoterapii nádorové bolesti.

4.5. Pomocná léčiva

Jsou to léčiva používaná k prevenci a léčbě nežádoucích účinků analgetik.

Antiemetika

Zahájení léčby opioidy bývá u vnímavých jedinců spojeno s výskytem nauzey a zvracení. Pacient, u kterého je zahajována léčba opioidy, by měl mít k dispozici antiemetikum. Tam, kde je pozitivní anamnéza nevolnosti v souvislosti s opioidy či výskyt kinetózy, by podání antiemetik mělo být zahájeno současně s opioidy. Vhodný je metoklopramid 3 x 1 tbl a 10 mg, haloperidol 2 x 5 kapek (0,5 mg), thiethylperazin 2 x 6,5 mg, event. 2 x čípek. Při nedostatečném efektu a nutnosti podávat opioidy připadají v úvahu i inhibitory 5-HT₃ receptorů – ondansetron, tropisetron, granisetron.

Laxativa

Pravidelný problém léčby opioidy představuje obtíže, zpravidla výraznější u p.o. opioidů. Vedle úpravy diety (dostatek zeleniny, ovoce, kompoty, kysané mléčné produkty, tekutiny) jsou často nutná laxativa. Nejvhodnější jsou osmotická laxativa – laktulóza 3 x 1 až 2 lžičce. Další možností jsou stimulační laxativa – sena, bisakodyl, dále pikosulfát sodný, parafinové projímadlo, glycerinový čípek. Je vhodné laxativa střídát.

Gastroprotektiva

Riziko vzniku ulcerogenních defektů a závažného krvácení do GIT v souvislosti s podáváním NSA může snížit současné podá-

ni antagonistů H² receptorů, ale především inhibitorů protonové pumpy. Při chronickém podávání NSA a při zvýšeném riziku gastropatie (pozitivní anamneza, kortikoidy, antikoagulan-
cia) je vhodné současné podávání omeprazolu 1 x až 2 x denně 20 mg. U podávání antagonistů H² receptorů není tento pro-
tektivní účinek tak spolehlivý (ranitidin, famotidin).

Psychostimulancia

U některých jedinců nelze dosáhnout efektivní analgezie opi-
oidy, jelikož dříve nastupuje sedativní efekt a deprese kogni-
tivních funkcí. Určitým řešením může být užití psychostimu-
lancí - kofein (šálek kávy), event. methylfenidát 2 x 1 tbl.

Antipruriginóza

Při svědivce v souvislosti s podáváním opioidů může být při-
nosné podání redukované dávky antihistaminika – např. bisu-
lepin 2 x 1/2 tbl.

4.6. Ekvianalgetické dávky opioidů

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená
10 mg morfinu s.c. Přepočet má orientační hodnotu a je nutno
brát v úvahu četné interindividuální difference (věk, aktuální
bolest, vedlejší efekty, vnímavost na opioidy, cestu podání,
opioid na který se rotuje – viz metadon - apod). Podle toho je
vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.

Morfin s.c. (i.m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o. ¹	30	60	90	120	150	180	240	300	600
TTS fentanyl µg/hod. (Durogesic)	12,5	25		50		75	100	125	250
TTS fentanyl v mg/24 hod	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
Oxykodon p.o. (Oxycontin)	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400
Buprenorfin i.m.	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4		
Buprenorfin s.l. v mg/24 hod (Temgesic)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorfin v mg/24 hod (Transtec)		0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
TDS Buprenorfin µg/hod (Transtec)		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon i.m. (Dilaudid)	1,5								
Hydromorfon p.o. (Palladone)	4	8	12	16	20	24			
Petidin - meperidin (Dolsin) i.m.	100 (75)								
Petidin p.o.	300								
Piritramid i.m. (Dipidolor)	15	30	45						
Nalbufin (Nubain)	20								
Tramadol p.o.	150	300	450	600					
Tramadol i.m./i.v.	100	200	300	400					
Dihydrokodein p.o.	120	240	320						
Tilidin p.o.	150	300	450	600					

¹ Platí pro chronické p.o. dávkování morfinu (poměr 1 : 3). Pro jednorázové podání je poměr 1 : 3 - 6 (10 mg morfinu s.c. odpovídá spíše 60 mg morfinu).

4.7. Tabulka rozdílů mezi akutní a chronickou bolestí

	Akutní bolest	Chronická bolest
Charakter	Symptom	Syndrom, onemocnění sui generis
Biologický význam	Pozitivní, signál nemoci, obrana organismu	Negativní, škodlivý, destruktivní
Patofyziologické mechanismy	Relativně jednoduché	Komplexní, složité
Vegetativní odpověď	Bezprostřední, krátkodobá, ↑ tonus sympatiku, stresová reakce	Udržovaná, nevýrazná
Psychická reakce	Anxieta	Deprese
Chování	Ochranné, reaktivní	Naučené, bolestivé
Léčbu určuje a řídí	Praktik, specialista	Algeziolog, tým odborníků
Rozsah terapie	Monomodální, farmakoterapie je klíčová	Multimodální, biopsychosociální, komplexní
Farmakoterapie	Analgetika	Analgetika, adjuvantní a pomocné léky
Analgetický efekt farmakoterapie	Výrazný	Často nevýrazný
Strategie farmakoterapie dle WHO analgetického žebříčku	„Step down“	„Step up“

Kolektiv autorů: DOLEŽAL T., HAKL M., KOZÁK J., KRŠIAK M., LEJČKO J., SKÁLA B., SLÁMA O., ŠEVČÍK P., VORLÍČEK J.

METODICKÉ POKYNY PRO FARMAKOTERAPII NÁDOROVÉ BOLESTI

METHODICAL INSTRUCTIONS FOR PHARMACOTHERAPY OF MALIGNANT PAIN

METODICKÉ POKYNY BYLY V TOMTO ZNĚNÍ K 15. 4. 2004 SCHVÁLENY VÝBORY SSLB ČLS JEP, ČOS ČLS JEP A SVL ČLS JEP, ČSARIM ČLS JEP A ČSEKFT ČLS JEP

Úvod

Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života onkologicky nemocných. Je povinností lékaře, který o onkologicky nemocného pečuje, bolesti věnovat pozornost a účinně ji tišit. V ČR máme v současné době k dispozici prostředky k dostatečnému zmírnění bolesti u všech onkologicky nemocných.

Cíle léčby onkologické bolesti

Při léčbě onkologické bolesti si postupně klademe následující cíle

1. Zajištění bezbolestného spánku (= dosažitelný cíl u všech nemocných)
2. Úleva od bolesti v klidu (= dosažitelný cíl u naprosté většiny nemocných)
3. Úleva od bolesti při pohybu (= dosažitelný cíl u většiny nemocných)

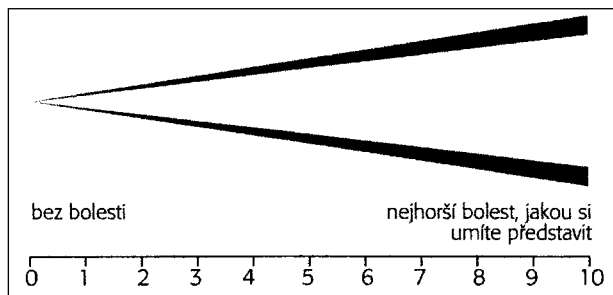
Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- Systematické zhodnocení bolesti (podle charakteru, časového průběhu, vztahu k nádorovému onemocnění a jeho léčbě, účinnosti dosavadní analgetické léčby)
- Zasazení léčby bolesti do komplexního plánu léčby (optimální využití postupů protinádorové léčby, psychosociální podpora atd.)
- Praktická znalost farmakoterapie bolesti
- Pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků.
- Včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na systémově podávanou léčbu

Hodnocení bolesti

- Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné provést podrobnou charakteristiku bolestivého stavu:
 - Doba trvání bolesti
 - Událost, která doprovází její vznik
 - Lokalizace a její šíření
 - Charakter bolesti (škubavá, pálivá, vystřelující, bodavá, křečovitá, tlaková,...)
 - Faktory ovlivňující bolest (zhoršení, zmírnění)
 - Intenzita bolesti a její změny v určitém časovém období
- Pravidelné hodnocení intenzity bolesti je jedním z předpokladů úspěšné léčby.
- Pro hodnocení intenzity bolesti se nejčastěji používá vizuální analogová škála (VAS) (viz obrázek). Pacient na úsece nebo výseči označí intenzitu bolesti od žádné bolesti až po nejhorší bolest, jakou si dokáže představit. Následně se subjektivní hodnocení převede na číselnou škálu od 0–10, kde 0 = žádná bolest a 10 = nejhorší bolest, jakou si pacient dokáže představit.

Obrázek: Vizuální analogová škála.



- Intenzita bolesti se může měnit během denního 24 hodinového intervalu, např. v návaznosti na vykonávání denních aktivit. Pro dosažení cílů analgetické léčby je přínosem, pokud má lékař k dispozici záznamy od pacienta týkající se vývoje bolesti. Je proto vhodné, aby si pacient zaznamenával aktuální stav bolesti do deníku bolesti.

Obecné rozdělení druhů léčby onkologické bolesti

Pokud je to možné, je třeba vždy využívat potenciálu **protinádorové (kauzální) léčby** k zmenšení velikosti nádoru, popř. jeho aktivity. Současně s protinádorovou léčbou a také při přetrvávání bolesti po jejím ukončení podáváme **analgetickou (symptomatickou) léčbu**.

Protinádorové modality v léčbě bolesti

- Chirurgická intervence (radikální nebo paliativní)
- Radioterapie (kurativní nebo nekurativní)
 1. Teleradioterapie
 2. Brachyradioterapie
 3. Otevřená zářiče (izotopy)
- Chemoterapie a hormonální terapie

Symptomatické postupy léčby bolesti

- Systémové podávání analgetik a koanalgetik
- Metody spinální, lokální a regionální analgezie
- Neuroablativní postupy
- RHB a fyzikální léčba
- Psychoterapie

Základním pilířem léčby onkologické bolesti je farmakoterapie!

Pravidla farmakologické léčby

1. Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti
2. Cílem léčby nemusí být vždy úplná bezbolestnost. Je však nutné dosáhnout zmírnění bolesti na subjektivně dobře snesitelnou úroveň.

- Analgetika nasazujeme postupně podle síly jejich účinku. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupňový analgetický „žebříček“ WHO (Schéma 1).
- Je výhodné kombinovat léky ze skupiny neopioidních analgetik se slabými nebo silnými opioidy.
- Pomocné léky („adjuvantní analgetika“, „koanalgetika“) podáváme současně s analgetiky podle charakteru bolesti.
- Analgetika podáváme v pravidelných časových intervalech („podle hodin“). Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových formech.
- K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě (tzv. „průlomové bolesti“) je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním (např. transdermální fentanyl a morfinový sirup).
- Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků. V učebnicích uváděné doporučené a maximální dávky silných opioidů mají informativní charakter, často je zapotřebí dávek vyšších.
- Dáváme přednost co nejméně invazivnímu způsobu podání. Pro dlouhodobou léčbu je výhodné podání perorální a transdermální. V případě nemožnosti těchto způsobů podání lze některá analgetika podávat rektálně.
- Pouze menšina nemocných potřebuje k tlumení chronické bolesti injekční analgetika. Léky lze podávat formou jednotlivých dávek v pravidelných intervalech nebo formou kontinuální subkutánní nebo intravenózní infuze. Ke kontinuální aplikaci je výhodné užití přenosných infúzních pump („lineárních dávkovačů“).
- Pravidelně kontrolujeme analgetickou účinnost a výskyt nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.
- Pacientovi je třeba vystavit písemný časový plán užívání léků s informací o důvodu jejich nasazení a kontakt na lékaře pro případ výskytu závažných nežádoucích účinků.
- Pacienta je třeba poučit o pravidlech užívání volně prodejných léků a přípravků k léčbě bolesti a jiných potravinových doplňků na bolest a uklidnění.
- O úspěšné farmakologické léčbě bolesti lze hovořit pouze pokud prospěch z analgezie jasně převyšuje zátěž nežádoucích účinků.

Schéma 1: Analgetický žebříček WHO.

III. stupeň - silná bolest		
II. stupeň - středně silná bolest		Silné opioidy +/- neopioidní analgetikum
I. stupeň - mírná bolest	Slabé opioidy + neopioidní analgetikum	
Neopioidní analgetikum		
+/- koanalgetika		

Analgetika I. stupně žebříčku WHO (neopioidní analgetika)

- Jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné bolesti. Pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy.
- Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není do 24-36 hodin dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru (VAS maximálně 2-3/10), je indikován přechod na analgetika II. stupně dle žebříčku WHO.
- Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale k zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků.
- Existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých analgetik u daného pacienta. Někdy je výhodné vyzkoušet jiné neopioidní analgetikum.

- Kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) zvyšuje analgetický účinek.
- Kombinace více nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Tabulka č. 1: Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik.

Analgetika- antipyretika					
Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Paracetamol	p.o., p.r.	30 min	4x 500-1000	4x 1000	
Metamizol	p.o., i.v.	30 min	4x 500	6x 1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě- riziko závažné agranulocytózy
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15-20 min	4x 400	4x 600	
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.,	30 min	3x 50	3x 50	
Naproxen	p.o.	2 h	2x 250	2x 500	
Indometacin	p.o., p.r.	60 min	2x 50	2x 100	
COX 2 preferenční NSA					
Nimesulid	p.o.	60 min	2x100	2x 100	Pacienty lépe snášen než ostatní neselektivní NSA
Meloxicam	p.o., p.r.	90 min	1x15	1x15	Pacienty lépe snášen než ostatní neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
COX 2 selektivní NSA					
Celecoxib	p.o.	45 min	2x 100	2x200	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
Rofecoxib	p.o.	30-60 min	1x 25-50	1x50	Viz celecoxib

Analgetika II. stupně žebříčku WHO (slabé opioidy)

- Jsou indikována k léčbě středně silné a silné bolesti. Výhodné je podání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky.
- Dávku je třeba podle léčebného efektu postupně zvyšovat až po maximální denní dávku (viz tabulka č.2). Další zvyšování dávky obvykle nevede k zvýšení analgetické účinnosti, ale pouze k zvýraznění nežádoucích účinků.
- Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do 72 hodin dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru (VAS maximálně 2-3/10), je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle WHO.

Tabulka č. 2: Přehled slabých opioidů.

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá počáteční dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)
Kodein	p.o.	30-60 min	4x 30	4x 60
Dihydrokodein	p.o.	2-3 h	2x 60	3x 120
Tramadol	p.o., p.r., i.v., i.m., s.c.	20-30 min	4x 50	3x 200
Tilidin	p.o.	15-30 min	4x 50	4x100

Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO (silné opioidy)

- Silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti. 60-90 % onkologických pacientů

- (v závislosti na typu nádoru a stupni pokročilosti) trpí bolestmi, které vyžadují léčbu silnými opioidy.
- **Silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nepodaří v přijatelné krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabšími opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění.**
 - Dávku postupně zvyšujeme („titrujeme“) podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků. Rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku. Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni silnými opioidy, uvádí tabulka č. 3. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30-50%.
 - K počátečnímu nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním. Při použití lékových forem s pomalým uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky a rozhodnutí o případném zvýšení vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické hladiny (u retradovaného morfinu a oxycodonu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5–7 dní).
 - Někdy je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky.
 - Je nevhodné kombinovat silné a slabé opioidy.
 - Je nevhodné kombinovat parciální agonisty/antagonisty a čisté agonisty opioidních receptorů (např. pentazocin a morfin). Tato kombinace může vést ke snížení analgetického účinku a zvýraznění nežádoucích účinků.
 - Někdy je výhodné kombinovat lékové formy s pomalým uvolňováním (podávané pravidelně „podle hodin“) a lékové formy s rychlým uvolňováním (podávané „dle potřeby“ v případech průlomových bolestí).
 - Je třeba pravidelně hodnotit a léčit případné nežádoucí účinky silných opioidů (zácpa, nevolnost, sedace).
 - Existuje velká variabilita účinku a nežádoucích účinků jednotlivých analgetik u daného pacienta. Při nevýhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“).
 - Při rotaci opioidů musíme na základě denní dávky původního opioidu stanovit ekvianalgetickou dávku nového opioidu (tj. dávku se stejným analgetickým účinkem). Viz tabulka č. 4.

Tabulka č. 3: Přehled silných opioidů.

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá počáteční dávka	Max. denní dávka	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním	p.o., p.r., s.c., i.m., i.v.	20–30 min	4–6 h	10 mg à 4 hod	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o. : p.r. = 1 : 1 p.o. : s.c. = 2-3 : 1 p.o. : i.v. = 3 : 1
Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3–5 h	12 h	30 mg à 12 hod	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 ug/h	Není stanovena	
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	1–3 h	8–12 h	10 mg à 12 hod	Není stanovena	
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5–1 h	6h	0,2 mg à 6 hod	0,4 mg à 6 hod	
Buprenorfin TDS	náplast	10-12 h	72 h	35ug/h	140 ug/h	
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3–5h	12 h	4 mg à 12 hod	Není stanovena	V ČR proběhla registrace. V době vydání Doporučených postupů nebyl na trhu.
Silné opiody, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečně zkušenosti						
Pethidin, Piritramid, Sufentanil, Remifentanil						

Tabulka č. 4: Ekvianalgetické dávky opioidů.
Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c. Přepočet má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné interindividuální difference (věk, aktuální bolest, vedlejší efekty, vnímavost na opioidy, cestu podání, opioid, na který se rotuje). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.

Morfin s.c. (i.m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o._	30	60	90	120	150	180	240	300	600
Morfin i.v.	7,5	15	20	25	35	40	55	70	140
TTS fentanyl v mg/24 hod	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
TTS fentanyl µg/hod (Durogesic)		25		50		75	100	125	250
Oxycodon p.o. (Oxycontin)	(15)	(30)	(45)	(60)	(75)	(90)	(120)	(150)	
Buprenorfin i.m.	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4		
Buprenorfin s.l. v mg/24 hod (Temgesic)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorfin v mg/24 hod (Transtec)	0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36			
TDS Buprenorfin µg/hod (Transtec)		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon i.m. (Dilaudid)	1,5								
Hydromorfon p.o. (Paladon)	4	8	12	16	20	24			
Petidin - meperidin (Dolsin) i.m.	100 (75)								
Petidin p.o.	300								
Piritramid i.m. (Dipidolor)	15	30	45						
Nalbufin (Nubain)	20								
Tramadol p.o.	150	300	450	600					
Tramadol i.m./i.v.	100	200	300	400					
Dihydrokodein p.o.	120	240	320						
Tilidin p.o.	150	300	450	600					

¹ Platí pro chronické p.o. dávkování morfinu (poměr 1:3). Pro jednorázové podání je poměr 1:3 - 6 (10 mg morfinu s.c. odpovídá spíše 60 mg morfinu).

Pomocná analgetika (koanalgetika)

- Jejich užití je výhodné u některých bolestivých stavů (neuropatické bolesti, kostní bolesti atd.).
- Koanalgetika podáváme, pokud přes optimální nastavení dávky analgetik není dosaženo dobrého poměru analgetické účinnosti a nežádoucích účinků.
- Před nasazením dalšího koanalgetika je třeba optimalizovat dávku předchozího koanalgetika. Obvykle není výhodné současně užívat nízké dávky více různých koanalgetik.

Tab. č. 4: Nejčastěji používaná koanalgetika.

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatické bolesti	Gabapentin	900- 1800
	Clonazepam	1,5-4
	Carbamazepin	600-1600
	Fenytoin	300-500
	Amitriptylin	25-75
	Clomipramin	25-75
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Baclofen	20-100
	Dexametazon	8-96
	Clodronát	1600
Bolesti kostních metastáz	Pamidronát	60-90 mg/3 týdny
	Calcitonin	100-200j.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60-120

Příloha

Nejčastější nežádoucí účinky opioidů a jejich řešení

- Klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinky při dlouhodobé léčbě opioidy jsou zácpa, nevolnost až zvracení a celkový útlum.

- Pacienta je třeba na výskyt nežádoucích účinků připravit a současně stanovit plán jejich léčby.
- Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

Zácpa

- Vyskytuje se obvykle po celou užívání opioidů (na tento NÚ nevzniká tolerance) a může velmi negativně ovlivnit kvalitu života pacientů.
- U většiny pacientů musíme po celou dobu užívání silných opioidů pravidelně podávat laxativa.
- Obvykle začínáme s osmotickými a změkčujícími laxativy (např. *lactulosa* 1-6 polévkových lžic, *Mg SO₄* 10-30 g ve vodném roztoku). Pokud není efekt dostatečný, přidáme kontaktní laxativa (např. *list senny* vývar z 1,5-3 g listu v 250 ml vody, *bisacodyl* 5-15 mg per os). Často je třeba užívat kombinovanou laxativní léčbu.
- Předpokladem účinku laxativ je dobrá hydratace (alespoň 2 l tekutin denně).
- U refrakterní zácpy způsobené orálním podáním opioidů je někdy výhodné přejít na transdermální lékové formy.

Nevolnost a zvracení

- Vyskytuje se často (50-80% pacientů) na začátku podávání silných opioidů. Po 7-10 dnech na ní vzniká tolerance.
- Během prvního týdne léčby silnými opioidy je výhodné podávat profylakticky antiemetika (např. *metoklopramid* 10 mg à 6-8 h, popř. *thiethylperazin* 6,5 mg à 8-12h). Většina pacientů může antiemetickou léčbu po týdně ukončit. Někdy je třeba antiemetika podávat dlouhodobě.
- Při dlouhodobé nevolnosti při užívání daného opioidu je vhodné zvážit změnu druhu („rotaci“) opioidu.

Celkový útlum (sedace)

- Vyskytuje se obvykle na začátku léčby (1-2 týdny). U většiny nemocných se na sedativní účinek opioidů rozvíjí tolerance.
- Pokud je pacient o možnosti sedace na začátku léčby informován a počítá s ní, obvykle jí mnohem lépe snáší.
- Při léčbě vysokými dávkami silných opioidů (ekvivalent stovek miligramů až několika gramů morfinu denně) je sedace častá. Lékař musí s spolu s nemocným stanovit, jak je pro nemocného tento nežádoucí účinek významný.
- Při významné přetrvávající sedaci je vhodné zvážit změnu druhu opioidu.

Kolektiv autorů: DOLEŽAL T., HAKL M., KOZÁK J., KRŠIAK M., LEJČKO J., SKÁLA B., SLÁMA O., ŠEVČÍK P., VORLÍČEK J.

ZÁPIS ZE ZASEDÁNÍ VÝBORU ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP DNE 13. 4. 2004

Schůze se konala ve Fakultní nemocnici v Motole.

Schůzi zahájil předseda ČOS prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc. v 10.00 hod.

1. Provedena kontrola zápisu z minulé schůze a vyplynulo, že:
a) Společnost patologů není zatím zkonsolidována. Počátkem května plánují valnou hromadu a s novým výborem, který snad z valné hromady vzejde, naváže pak náš výbor ČOS další kontakt.
b) Na zasedání EORTC do Bruselu v příštím týdnu pojede za ČOS (a za SRPBF a Onkologickou sekci gyn. spol.) Dr. Stan-kušová a Dr. Robová. Úkolem je vyjasnit pravidla při účasti českých pracovišť v klinických studiích zajišťovaných EORTC.
2. Dne 2. 3. 2004 se uskutečnilo na Ministerstvu zdravotnictví jednání s ředitelkou ÚZIS Dr. Mazánkovou a ředitelem Dr. Březovským (za ČOS přítomni Žaloudík, Vyzula, Vorlíček). O jednání referoval doc. MUDr. R. Vyzula, CSc. – jednání bylo ze strany MZ vstřícné a představitelé MZ nakonec souhlasili s nějakou podobou „Rady NOR“, která byla navrhována ČOS a která by se zabývala klinickým hodnocením a nikterak by se nedotkla současné deskriptivní epidemiologické části NOR. Došlo k domluvě v tom smyslu, že hlášenka NOR by měla mít elektronickou podobu. Zápis z uvedeného jednání bude z MZ výboru ČOS v dohledné době poskytnut.
3. Doc. Abrahámová hovořila s Dr. Petrem Pokorným z VZP ohledně kódů spadajících do kompetence oboru „klinická onkologie“. VZP by ráda revidovala stávající kódy a ČOS nutně potřebuje nasmlouvat dosud nenasmlouvané, ale prováděné výkony (např. aplikace chemoterapie do portu). Dr. Aschermannová, Dr. Příbylová a Doc. Abrahámová ve spolupráci s Doc. Vyzulou se ujmou výše uvedeného činnosti, sejdou se s Dr. Petrem Pokorným z VZP, a to nejpozději do konce srpna 2004. Pro spolupráci je třeba získat Dr. Klimovičovou (ČLK) a Prof. Seemannovou. Ohledně kódů, které jsou styčné s jinými odbornostmi bude výbor ČOS jednat prostřednictvím dopisu (který vypracují výše jmenovaní členové výboru ČOS) s předsedy příslušných odborných společností. Pro jednání s VZP byly výše uvedené kolegyně z výboru ČOS vybaveny písemným zplnomocněním.
4. Ve dnech 26.–28.5.2004 se konají 28. Brněnské onkologické dny a 18. dny onkol. sester (referuje Doc. Vyzula). Letos budou mít onkol. dny převážně klinický charakter. Nově budou zařazeny edukativní bloky (uroonkologie, gyneoonkologie, péče o seniory). Budou celkem 3 sekce. Zasedání sester a laborantů bude mít mezinárodní charakter.
Společenský program: Welcome party bude 26. 5. večer na terasách MOÚ, 27. 5. bude posezení v Moravské chalupě. Program je již v tisku a bude přístupný během týdne na webových stránkách MOÚ. Bude zajištěno, aby při přednáškách byl dodržován vymezený čas.
5. Dne 19. 11. 2004 se koná kongres UICC. Za ČOS se zúčastní prim. MUDr. L. Stáhalová. Z jejího referování po návratu vyplyne užitečnost či neužitečnost členství ČOS v této organizaci, neboť členský poplatek je relativně nákladný.
6. Byli přijati noví členové ČOS: MUDr. Daniela Engelová, MUDr. Martin Beneš, MUDr. Ladislav Slováček a MUDr. Karel Zitterbart.
7. VZP žádá vyslání zástupce ČOS k výběrovému řízení na revizní pracovníky specialisty, dne 28.4.04. Delegována Doc. Abrahámová.
8. ČLK žádá po ČOS vyjádření a projednání vyhlášky „O ukazatelích pro zajištění veřejných služeb ve zdravotnictví“. Poskytnutý materiál prostuduje Dr. Aschermannová a bude referovat na příští výborové schůzi ČOS.

9. Liga proti rakovině má nový výbor. Předsedou je Prof. Dienstbier, místopředsedkyně je Dr. Vaňková. Dva členové výboru ČOS – Dr. Stáhalová a Doc. Konopásek – jsou členy výboru Ligy.
10. Doc. Rob referoval o závažném problému, kterým je příprava skrínungu v onkogynekologii. V gyn. společnosti jsou dva názory, z nichž jeden preferuje každoroční skrínung (cytologický) od 25 do 65 let a druhý prosazuje skrínung každé 3 roky od 35 let. Všichni členové výboru obdrželi publikaci k dané tematice, kterou prostudují a na příštím výboru ČOS se otevře diskuse, aby výbor ČOS mohl zaujmout kvalifikované stanovisko.
11. V rámci bližší spolupráce s ostatními odbornými společnostmi byli na výbor ČOS pozváni představitelé České pneumologické a fizeologické společnosti. Dostavili se: Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc., Doc. MUDr. P. Zatloukal, CSc., Doc. MUDr. M. Marel, CSc. a MUDr. M. Skácel. Během krátké diskuse došlo k jednomyslné shodě a rozhodlo se o založení Pneumoonkologické sekce při ČOS (zájemci se hlásí u předsedy ČOS prof. Vorlíčka, podmínkou je členství v ČOS). Pneumologická společnost sdělila své diagnosticko-léčebné postupy v bronchogenního karcinomu, které již byly zapracovány do Doporučení onkologické společnosti. Veškeré odborné akce obou společností budou navzájem harmonizovány tak, aby se nepřekrývaly (vzájemná sdělení o podzimních akcích do konce června 2004).
12. Novelizace guidelines pro onkologická onemocnění bude hotova do 1. 8. 04. Materiály budou členům výboru zaslány k případnému komentáři.
13. Ing. Pešek z FN Motol (Email: lubomir.pesek@fnmotol.cz) referoval o DRG. Nejprve popsal situaci v Německu. U nás existuje Národní referenční centrum DRG, kde onkologie nemá svou vlastní kapitolu. DRG nekalkuluje bohužel se stagingem a rozdílnými finančními náklady na jednotlivá klinická stadia. Jednou ze základních podmínek je zřejmě pojmenování onkologických centrech.
Na MOÚ mají určitou představu o DRG v onkologii. K tomuto tématu se vrátíme opět při příští schůzi výboru ČOS.
14. Postgraduální specializační vzdělávání v onkologii vyplývá z nového zákona o lékařských povoláních. Existuje 83 základních oborů, kde je klinická onkologie i radiační onkologie, dále dětská hematologie a onkologie na pediatrickém kmeni. Atestace budou v obou oborech jednostupňové. O přesném uspořádání není dosud rozhodnuto.
15. Aktualizace diagnosticko-léčebných doporučení v onkogynekologii – referoval Doc. Rob. Doporučení budou zaslána všem členům výboru, otištěna budou v České gynecologii. Uvažuje se o jejich vydání v Klinické onkologii (nejspíše na podzim jako supplementum).
16. Začaly probíhat akreditace na fakultních pracovištích.
17. Transplantační sekce konaná 27. 2. 2004 – referoval Doc. Eckschlager. Byl získán grant na vytvoření transplantačního registru. Všichni členové výboru obdrželi přehled provedených transplantací u všech nádorových chorob za poslední rok.
18. Výbor ČOS vyslechl informaci o jednání prim. Dr. Stankušové, doc. Petery, doc. Kovaříka a prof. Žaloudíka na schůzi předsednictva ČLK v Praze dne 30. 3. 04. Předsednictvo ČLK ústy prezidenta ČLK dr. Ratha přivítalo Národní onkologický program, vyslovalo podporu záměru VČOS definovat síť specializovaných onkologických pracovišť garantovaných ČOS a požádalo ČOS a SROBF o společné stanovisko k systému postgraduálního vzdělávání a specializace v oboru onkologie do září 2004.
19. Krátká diskuse o centrech excelence, o struktuře onkologických pracovišť, o doporučování ČOS.
20. Příští zasedání výboru ČOS bude 26. 5. 2004 odpoledne, event. večer na MOÚ během konání BOD. Hosty budou členové Slovenské onkologické společnosti.

Zapsala: Doc. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
Datum: 13. 4. 2004