

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Soudobý pohled na léčbu jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

Radioterapie lůžka prostaty – kdy a co léčit?

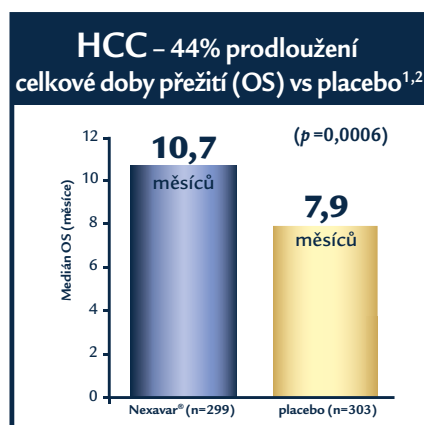
Circulating Tumour Cells in Breast Cancer – Review



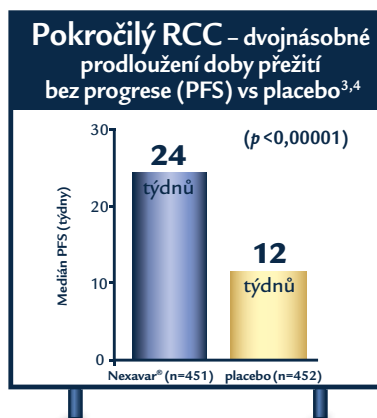
Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495 X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 23 | 2010 | číslo **2**

Účinnost prokázána u dvou těžko léčitelných nádorů: HCC a pokročilého RCC



HCC – hepatocelulární karcinom



RCC – karcinom ledviny

**Kráčejte
životem
dále**



Nexavar®
sorafenib (tablety)

**Nově
hrazeno
u HCC***

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Nexavar 200 mg potahované tablety

Složení: Sorafenibum 200 mg (ve formě tosylátu) v jedné

potahované tabletě. **Indikace:** Hepatocelulární karcinom. Pokročilý

zhoubný nádor ledvin, u kterého léčba založená na interferonu- α nebo interleukinu-2

nebyla úspěšná nebo je pro něj nevhodná. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je

800 mg (dvě tablety po 200 mg 2× denně p.o.). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou

látku. **Zvláštní upozornění:** Po zahájení léčby sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence kožních reakcí na dlaních

a chodidlech a kožní vyrážka, arteriální hypertenze mírného až středně závažného charakteru, ischemie/infarkt myokardu

a krvácivé příhody. Sorafenib by neměli užívat pacienti s těžkým poškozením funkce jater. U pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou

poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současné léčbě warfarinem. Přerušování léčby se doporučuje

u pacientů, kteří podstupují závažný chirurgický zákrok a nebo pokud by došlo k výskytu gastrointestinální perforace, která byla hlášena u < 1 % pacientů

užívajících sorafenib. **Interakce:** Přípravky snižující aciditu, induktory CYP3A4 a/nebo glukuronizace, inhibitory CYP3A4, substráty CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8,

UGT1A1, UGT1A9, P-gp, doxorubicin, irinotekan, docetaxel. **Těhotenství a kojení:** Přípravek by neměl být během těhotenství a kojení podáván. **Účinky na schopnost**

řít a obsluhovat stroje: O tom, že by přípravek Nexavar ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje není zatím nic známo. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími NÚ

je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Další informace

získáte na adrese: Bayer Schering Pharma, BAYER s.r.o., Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2, tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657, www.bayerscheringpharma.cz.

Datum registrace: červen 2006. **Datum revize textu:** 23. 11. 2009. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Německo. **Přípravek**

je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Další informace

získáte na adrese: Bayer Schering Pharma, BAYER s.r.o., Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2, tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657, www.bayerscheringpharma.cz.

Reference: 1. Llovet JM et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of

a Phase III randomized, placebo-controlled trial (SHARP). Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting

Proceedings Part I. Vol. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: LBA1. 2. Llovet JM et al. Sorafenib in Advanced

Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90. 3. Escudier B et al. Randomized Phase III trial of the Raf

kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Journal of

Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part 1 of 11 (June 1 Supplement), 2005:

4510. 4. Escudier B et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):125-134.

*) www.sukl.cz



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

H-08-09-0112-CZ

Obsah | Contents

PŘEHLEDY | REVIEWS

Použití lenalidomidu v léčbě mnohočetného myelomu The Use of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma Holánek M., Hájek R.	67
Soudobý pohled na léčbu jaterních metastáz kolorektálního karcinomu Treatment of Colorectal Liver Metastases: a Current View Oliverius M., Šafanda M., Petruželka L.	73
Radioterapie lůžka prostaty – kdy a co léčit? Prostate Bed Radiotherapy – When and What? Šefrová J., Odrážka K., Paluska P., Brodák M., Rousková L.	78
Circulating Tumour Cells in Breast Cancer – Review Cirkulující nádorové bunky u rakoviny prsníka – přehľad Vertakova Krakovska B., Sanislo L., Španik S., Svec J., Ondrus D.	86

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Detekce sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria s využitím hysteroskopie Sentinel Lymph Node Identification Using Hysteroscopy in Patients with Endometrial Cancer Feranec R., Mouková L., Staníček J., Štefániková L., Chovanec J.	92
Monitorace efektivity chirurgické léčby maligních pleurálních výpotků Monitoring the Effectiveness of Surgical Treatment of Malignant Pleural Effusions Habal P., Mandák J., Šimek J., Štětina M., Jankovičová K., Kondělková K., Krejsek J.	99
Nízkodávková radioterapie v léčbě plantární fasciitidy Low-Dose Radiotherapy in the Treatment of Plantar Fasciitis Hajtmanová E., Kinclová I., Kostková L., Hajtman Andrej, Pěč M.	104
Naše zkušenosti s analýzou genu <i>PTEN</i> u pacientov s podezřením na Cowdenovej syndróm Our Experience with Analysis of the <i>PTEN</i> Gene in Patients Suspected of Having Cowden Syndrome Vasovčák P., Foretová L., Puchmajerová A., Šenkeříková M., Martínek J., Křepelová A.	111
Liečba rekurentného karcinómu ovária – retrospektívna analýza Treatment of Recurrent Ovarian Cancer – a Retrospective Study Tkáčová M., Belohorská B., Ševčíková K., Helpianska L., Ondruš D., Ondrušová M., Španik S.	115

ZPRÁVY | REPORTS

Onkologové využívají komunikační systém pro videokonference Oncologists Use a Communication System for Videoconferencing Vyzula R.	124
---	------------

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Vakcinace proti lidskému papillomaviru v ČR

125

Vaccination against Human Papillomavirus in the Czech Republic

Mouková L., Feranec R., Chovanec J.

INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 23. 3. 2010 v Plzni

127

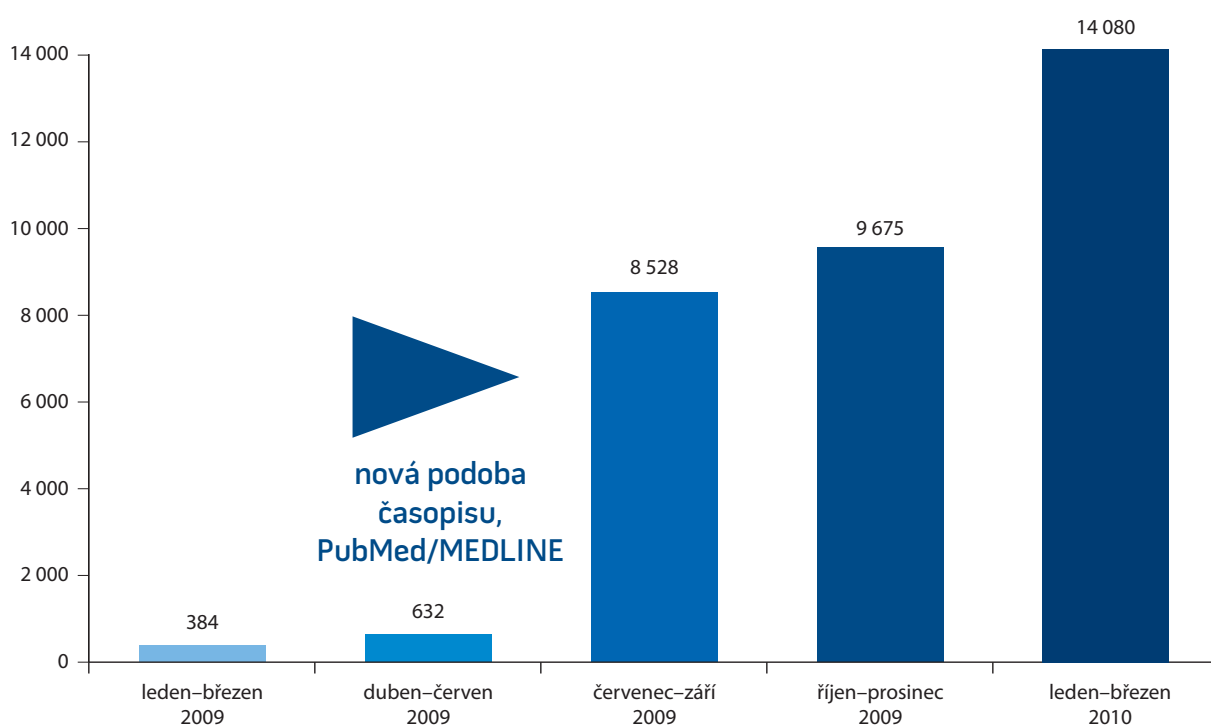
OSOBNÍ ZPRÁVY | PERSONALIA

In memoriam – za doc. MUDr. Zdeňkem Churým, CSc.

130

RECENZE KNIHY | BOOK REVIEW

132

Návštěvnost internetových stránek časopisu Klinická onkologie

EMEND
– Nyní s dalšími
a konzistentními důkazy u středně
emetogenní chemoterapie¹

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

Název: EMEND 125 mg tvrdé tobolky, EMEND 80 mg tvrdé tobolky. **INN:** Aprepitantum. **Terapeutické indikace:**

Prevence akutní a pozdní nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na bázi cisplatinu. Prevence nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií. EMEND 125 mg/80 mg se podává jako součást kombinace terapie. **Dávkování a způsob podání:** EMEND se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃.

Doporučená dávka přípravku EMEND je 125 mg perorálně (p.o.) jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg p.o. jednou denně 2. a 3. den. **Způsob podání:** Tvrdou tobolku je nutno polknout vcelku. Přípravek EMEND lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Současné podávání s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater existuje pouze omezené množství dat a žádné údaje nejsou k dispozici pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater. U těchto nemocných je nutno přípravek EMEND používat s opatrností. EMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují cestou CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin. Inhibice CYP3A4 přípravkem EMEND může vést k zvýšení plazmatických koncentrací souběžně podávaných přípravků, které jsou primárně metabolizovány přes CYP3A4. A naopak, pokud bude EMEND použit spolu s jiným CYP3A4 inhibátorem, plazmatická koncentrace aprepitantu může být zvýšená. **Interakce:** Současné podávání přípravku EMEND s warfarinem vede ke zkrácení protrombinového času, uváděného jako mezinárodní normalizovaný poměr (INR). U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu INR pozorně sledovat během léčby přípravkem EMEND a po dobu 2 týdnů po každé 3denní léčbě přípravkem EMEND dle indikace. Účinnost hormonálních kontraceptiv se může během podávání přípravku EMEND a po dobu 28 dní po ukončení jeho podávání snížit. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po ukončení terapie přípravkem EMEND je třeba používat alternativních nebo pomocných metod antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky uváděnými ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: škytávka (4,6 %, oproti 2,9 %), asténie/únava (2,9 %, oproti 1,6 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,5 %), zácpa (2,2 %, oproti 2,0 %), bolesti hlavy (2,2 %, oproti 1,8 %) a anorexie (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem uváděným ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (2,5 %, oproti 1,6 %). **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Druh obalu a velikost balení:** Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné síly. Hliníkový blister obsahující jednu 125 mg tobolku a dvě 80 mg tobolky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/262/006. **Datum poslední revize textu:** 31/07/2009

Uspořádání A studie (Warr et al., 2005): Ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených a placebem kontrolovaných studiích byl porovnáván léčebný režim zahrnující aprepitant proti antagonistům 5-HT₃ receptorů (aktivní kontrola), celkem u 1043 cisplatin-naivních pacientů, kteří byli léčeni chemoterapií zahrnující cisplatinu v dávce ≥ 70 mg/m² (s průměrnou dávkou 80 mg/m²). Výsledky obou studií byly publikovány jako sdružené. **Protokolová léčba:** Režim zahrnující aprepitant sestával z aprepitantu v dávce 125 mg p.o., ondansetronu v dávce 32 mg i.v. a dexametazonu v dávce 12 mg p.o. v 1. dnu léčby, následně aprepitant 80 mg p.o., 2. a 3. den a dexametazon 8 mg p.o. denně, 2. - 4. den. Režim aktivní kontroly zahrnoval ondansetron 32 mg i.v. a dexametazon 20 mg p.o. v 1. dnu, dále dexametazon 8 mg p.o. 2x denně, 2. - 4. den. Primárním cílem hodnocení byla četnost kompletních odpovědí (žádné zvracení, žádná záchranná léčba), hodnocená v průběhu 5 dnů po podání chemoterapie.



© Registrovaná ochranná známka Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.
© Copyright Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2010.
Všechna práva vyhrazena.

Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., org. sl.*
Křenova 5, 162 00 Praha 6, tel.: 233 010 111, www.msdi.cz
* Affiliate of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

Prokázaná síla, mocná prevence

Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení (CINZ) může být pro pacienty podstupující vysoce nebo středně emetogenní chemoterapii obzvláště zatěžující. Obtěžky mohou často trvat až 5 dnů po aplikaci chemoterapie. EMEND prokázal svoji mocnou účinnost v kombinaci s kortikosteroidy a antagonisty 5-HT₃ receptorů, když zvýšil prevenci CINZ o dalších 20 % v průběhu 5 dnů po podání chemoterapie zahrnující cisplatinu.

Bojujte s CINZ Zařad'te EMEND jako součást antiemetické léčby

EMEND pomáhá předcházet akutní i oddálené CINZ. Začněte s podáváním včas a již od počátku používejte EMEND jako součást kombinované léčby.



20%

Zlepšení prevence CINZ* ve srovnání s kontrolním léčebným režimem (1. - 5. den) při chemoterapii zahrnující cisplatinu²

Seznamte se s uspořádáním A studie

CINZ – Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení

* kompletní odpověď (žádné zvracení, žádná záchranná antiemetogenní léčba) 68% EMEND (n=520) vs. 48% v kontrolní skupině (n=523), p<0,001

Reference:

1. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study [published online ahead of print July 1, 2009]. Support Care Cancer. doi:10.1007/s00520-009-0680-9. 2. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. Eur J Cancer. 2005;41:1278–1285.

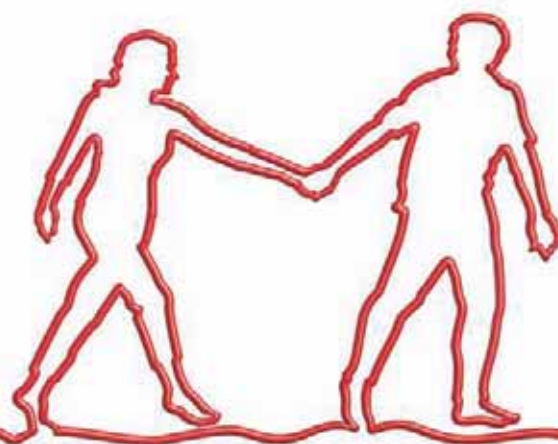
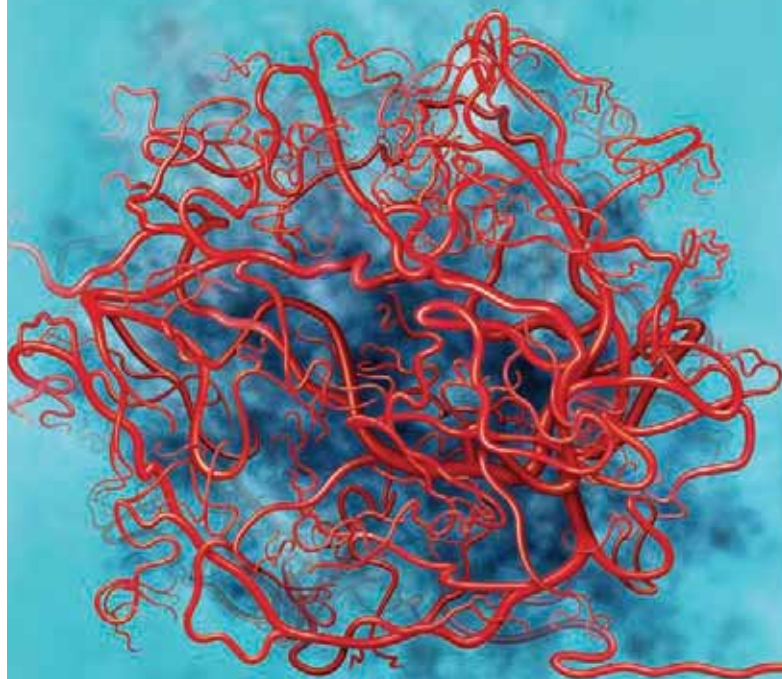
DŘÍVE NEŽ PŘÍPRAVEK PŘEDEPÍŠETE, SEZNAMTE SE, PROSÍM, S ÚPLNÝM SOUHRNEM ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU. TENTO PŘÍPRAVEK JE VÁZÁN NA LÉKAŘSKÝ PŘEDPIS A JE ČÁSTEČNĚ HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ.

10-11-EMD-2010-CZ-1832-J

EMEND®
(aprepitant, MSD)

Prokázaná síla. Mocná prevence. Konzistentní klinická zkušenost.

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

Přesně zacílená inhibice VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) prokazatelně prodlužuje přežití nemocných u řady nádorových onemocnění.

Avastin v 1. linii léčby metastatického karcinomu prsu

Avastin je možné podávat v Komplexních onkologických centrech. Jejich síť je popsána na www.onconet.cz

Od 1. 3. 2010 je Avastin hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný plicní karcinom a karcinom ledviny (podmínky úhrady jsou uvedeny na www.sukl.cz)

AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infúzního roztoku
– Základní informace o přípravku

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

ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinibu malá byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jinak nespecifikované bolesti. **Dávkování a způsob podání** – Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře

snášena infuze podávána během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekcí. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1× 100mg bevacizumabu ve 4ml; 1× 400mg bevacizumabu v 16ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 21. 12. 2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic a karcinom ledviny – přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). **Další informace** o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition

Použití lenalidomidu v léčbě mnohočetného myelomu

The Use of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma

Holánek M., Hájek R.

Interní hematologická klinika, FN Brno

Souhrn

Lenalidomid je nový perspektivní lék v léčbě pacientů s mnohočetným myelomem. Tento analog thalidomidu vznikl s úmyslem zlepšení protinádorového působení, imunomodulačních vlastností, ale též snížení toxicity preparátu. Mechanismem protinádorového působení preparátu se zdá být působení na buněčné složky, mikroprostředí tumoru a zejména regulace produkce cytokinů. Proběhlé klinické studie fáze I a II prokázaly účinnost u pacientů s relabovaným mnohočetným myelomem. Následně velké randomizované studie prokázaly výhodnost terapie u relaxovaných/refrakterních pacientů s mnohočetným myelomem kombinací lenalidomidu s dexametazonem oproti léčbě dexametazonem v monoterapii. Pacienti léčení kombinací lenalidomidu s dexametazonem měli významně vyšší léčebnou odpověď i celkové přežití než pacienti léčení samotným dexametazonem. Zásadní toxicitou se zdá být myelosupresivní vliv lenalidomidu. Práce přináší shrnutí dostupných informací o lenalidomidu v léčbě mnohočetného myelomu.

Klíčová slova

lenalidomid – thalidomid – mnohočetný myelom – autologní transplantace periferních kmenových buněk

Summary

Lenalidomide is a promising new drug in the treatment of patients with multiple myeloma. The analogue of thalidomide was created with the intention of improving the anticancer activity, its immunomodulatory properties as well as reducing the toxicity of the preparation. The mechanism of antitumor action of the preparation appears to be the effect on cells, tumour microenvironment and in particular the regulation of cytokine production. Performed clinical studies Phase I and II have shown efficacy in patients with relapsed multiple myeloma. Subsequently, large randomized trials demonstrated the benefit of combined therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with a combination of lenalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone treatment alone. Patients treated with a combination of lenalidomide and dexamethasone had significantly higher therapeutic response and overall survival than patients treated with dexamethasone alone. Profound toxicity seems to be the myelosuppressive effect of lenalidomide. The work gives a summary of the information available on lenalidomide in the treatment of multiple myeloma.

Key words

lenalidomide – thalidomide – multiple myeloma – autologous peripheral blood stem cell transplantation

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

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

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

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



MUDr. Michal Holánek

Interní hematologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: Erian@email.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 1. 2010

Přijato/Accepted: 18. 2. 2010

Úvod

Lenalidomid je lék, který spolu s thalidomidem patří do skupiny imunomodulačních látek označovaných v literatuře jako IMiDs (ImmunoModulatory DrugS). Jedná se o léky s pozoruhodnou protinádorovou aktivitou především u mnohočetného myelomu (MM), ale i řady dalších nádorových onemocnění [1]. Mimořádná účinnost u MM prvního z nich, thalidomidu, byla objevena náhodně u nemocných podstupujících alogenní transplantaci, kde byl thalidomid používán k tlumení reakce štěpu proti hostiteli. Thalidomid je dnes celosvětově používán u nemocných s MM [2]. Klinické zkušenosti s thalidomidem vedly k zahájení výzkumu jeho dalších derivátů s cílem vyvinout látku s vylepšeným toxickým profilem a ještě lepší účinností. Mezi analogy thalidomidu, které prošly sítí preklinických studií, patří lenalidomid a pomalidomid. Lenalidomid je jedním z nejperspektivnějších léků v léčbě MM, což je dáno jeho mimořádnou účinností, akceptovatelným toxickým profilem a snadnou aplikací u nemocných, neboť jde o perorální lék [3]. Cílem tohoto souhrnného článku je představit stávající znalosti o tomto moderním léku u MM.

Mechanismus účinku lenalidomidu

Druhá generace IMiDů, tedy lenalidomid a pomalidomid, vznikla modifikací struktury thalidomidu k optimalizaci protinádorového působení a imunomodulačních vlastností.

I přes nezpochybnitelnou klinickou účinnost této látky u mnoha onkologických onemocnění není mechanismus účinku zcela objasněn, stejně jako je tomu u thalidomidu.

Důležitou vlastností lenalidomidu je schopnost ovlivňovat produkci cytokinů nádorovou populací buněk, konkrétně se jedná o snižování produkce cytokinů, jako je tumor necrosis faktor alfa, interleukin 6, interleukin 8 a vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), které účinkují ve smyslu zvýšení proliferace buněk, jakož i ve smyslu zvýšení jejich rezistence k podávané chemoterapii [4]. Zdá se také, že lenalidomid je schopen ovlivňovat jiné složky

mikroprostředí tumoru včetně imunitních buněčných komponent, konkrétně se jedná o schopnost aktivace imunitních buněk NK a T-lymfocytů [5]. T-lymfocyty jsou lenalidomidem stimulovány k zvýšené proliferaci a produkci interleukinu 2 a interferonu gama díky aktivaci buněčných receptorů T-lymfocytů. Dále byla též zaznamenána aktivace NK buněk vlivem lenalidomidu. Mimo výše uvedených nepřímých protinádorových účinků má lék i schopnost přímého působení na myelomové buňky.

Preklinické testování lenalidomidu in vitro, in vivo

Mutagenita preparátu byla testována v preklinických studiích in vitro (bakterie, lidské lymfocyty, embryo syrského křečka) a také in vivo (krysí mikronukleus), v obou případech bez průkazu lékem způsobených mutací, ať už na chromozomální či genové úrovni. Ovlivnění embryofetálního vývoje lékem bylo studováno na opičích modelech s cílem zjistit případnou teratogenitu léku. Lenalidomid byl podáván opičím modelům v dávce 4 mg/kg/den a bohužel předběžné výsledky probíhajících studií prokázaly končetinové malformace podobné těm, které se v minulosti vyskytovaly při podávání thalidomidu [6]. Pokud jde o akutní toxicitu, bylo preklinicky prokázáno, že lenalidomid má potenciální akutní toxicitu s minimální letální dávkou (stanoveno při perorálním podávání) více než 2 000 mg/kg/den. Chronická toxicita byla testována na opičích modelech. Opičím byla podávána dávka 4–5 mg/kg/den po dobu 20 týdnů, což mělo za následek zvýšení morbidit a mortality u testovaných zvířat (snížení počtu červených i bílých krvinek stejně jako krevních destiček, mnohočetná orgánová krvácení, záněty gastrointestinálního traktu a další).

Použití lenalidomidu v monoterapii u pacientů s relabovaným/refrakterním mnohočetným myelomem

Richardson et al testovali ve studii fáze I lenalidomid v monoterapii v dávkách 5–50 mg/den u pacientů s refrakterním mnohočetným myelomem [7]. Celková léčebná odpověď (PR + CR) v této

studii činila 29 % s největším počtem léčebných odpovědí při podávaných dávkách 25 mg a 50 mg. Doba do dosažení léčebné odpovědi v této studii byla dva měsíce (medián) a trvání léčebné odpovědi šest měsíců (medián). Na základě této studie byla stanovena maximální tolerovaná dávka (MTD) 25 mg denně.

V následující fázi II studie, které se zúčastnilo 102 pacientů, byl podáván lenalidomid, a to v jedné nebo dvou dávkách denně. Porovnávalo bylo dávkovací schéma obsahující 30 mg podávaných jednou denně se schématem rozdělováním toto množství do dvou stejných, dvakrát denně podávaných dávek [8]. Jelikož u pacientů zařazených do větve s dávkováním 15 mg dvakrát denně byl pozorován výrazně vyšší výskyt těžké myelosuprese, bylo toto rameno předčasně ukončeno. Podrobnosti týkající se této studie ukazuje tab. 1.

Do studie fáze II skutečně zahrnuti Richardso- nem bylo 222 pacientů, kteří obdrželi dávku 25 mg lenalidomidu denně. Lék byl podáván ve dny 1–21 28denního cyklu s následně prokázanou celkovou odpovědí 25 % a časem do progresu činícím 5,1 měsíců [9]. Pro dobrou léčebnou odpověď a dobrou toleranci byl tento způsob dávkování lenalidomidu určen jako standardní.

Výše zmíněné skutečnosti poskytly podklady pro dávkovací schémata použitá v následně uvedených studiích, v nichž byl již lenalidomid kombinován s jinými účinnými léky.

Použití lenalidomidu v kombinovaných režimech u pacientů s relabovaným/refrakterním mnohočetným myelomem

Jako registrační studie pro užití lenalidomidu u pacientů s relabovaným mnohočetným myelomem proběhly dvě dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III. První z těchto studií proběhla v Severní Americe (MM-009) a druhá v Evropě, Izraeli a Austrálii (MM-010) [10]. Do těchto studií bylo zahrnuto 705 pacientů s relabovaným mnohočetným myelomem, kteří obdrželi buď kombinaci dexametazonu s lenalidomidem, či kombinaci obsahující placebo a dexametazon. Dávkovací schéma obsahovalo lenalido-

Tab. 1. Přehled klinických studií s lenalidomidem.

Autor	Název režimu	Dávka	Počet pacientů	Stav léčby	ORR (PR + CR)	CR
Richardson et al	Len	L 15 mg 2 × d × 21d, DC 28 d L 30 mg/d × 21d, DC 28 d	3 567	refrakterní/ relabovaný	14 % 18 %	0 % 6 %
Richardson et al	Len	L 25 mg × 21 d, DC 28 d	222	refrakterní/ relabovaný	25	0 %
Zangari et al	Len	L 25 mg/d × 20 d, DC 28 d L 50 mg/d × 10 d, DC 28 d	4 015	refrakterní/ relabovaný	4 015	0 %
Weber et al	Len + Dex	L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, d 1–4, 9–12, 17–20 DC 28 d	354	refrakterní/ relabovaný	61 %	14 %
Dimopopulos et al	Len + Dex	L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, d 1–4, 9–12, 17–20 DC 28 d	351	refrakterní/ relabovaný	60 %	16 %
Knop et al	RAD	L 10–25 mg/d × 21 d A 4–9 mg/m ² /d, d 1–4 D 40 mg/d, d 1–4, 17–20	69	refrakterní/ relabovaný	60–87 %	0–23 %
Baz et al	DVd-wR	PLD 40 mg/m ² , d 1 V 2 mg, d 1 D 40 mg/d, d 1–4 L 10 mg/d × 21 d DC 28 d	53	refrakterní/ relabovaný	75 %	15 %
Morgan et al	CRD	Cy 500 mg/d, d 1,8,15,21 L 25 mg/d × 21d D 40 mg/d, d 1–4,12–15, DC 28d	20	refrakterní/ relabovaný	65 %	5 %
Richardson a kol.	Len/Bor	L 5–15 mg/d × 14 d Bor 1–1,3 mg/m ² , d 1, 4, 8, 11 D 40 mg/d, d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (přidáno při progresi), DC 21 d	38	refrakterní/ relabovaný	37 %	3 %
Lacy a kol.	Len/Dex	L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, d 1–4, 9–12, 17–20 DC 28d	68	primoléčba	91 %	18 %
Rajkumar et al	Len/Dex (high dose)	L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, d 1–4, 9–12, 17–20, DC 28 d	223	primoléčba	79 %	ND
	Len/Dex (low dose)	L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, D 1, 8, 15, 22, DC 28 d	222	primoléčba	68 %	ND
Palubo et al	R-MP	L 5–10 mg/d × 21 d M 0,18–0,25 mg/kg/d, d 1–4 P 2 mg/kg/d, d 1–4	54	primoléčba	81 %	13 %
Niesvizky et al	BiRD	Bi 500 mg/d × 28 d L 25 mg/d × 21 d D 40 mg/d, d 1, 8, 15, 22 DC 28 d	40	primoléčba	90 %	39 %
Palumbo et al	MPR-R	M 0,18 mg/kg/d, d 1–4 P 2 mg/kg/d, d 1–4 L 10 mg/d × 21 d + udržovací léčba L 10 mg/d × 21 d	152	primoléčba	77 %	18 %
	MPR	M 0,18 mg/kg/d, d 1–4 P 2 mg/kg/d, d 1–4 L 10 mg/d × 21d	153	primoléčba	67 %	13 %
	MP	M 0,18 mg/kg/d, d 1–4 P 2 mg/kg/d, d 1–4	154	primoléčba	49 %	5 %

L, Len – lenalidomid, D, Dex – dexametazon, A – doxorubicin, PLD – pegylovaný lipozomální doxorubicin, V – vinkristin, Cy – cyklofosfimid, Bor – bortezomib, M – melphalan, P – prednison, Bi – biaxin (claritromycin), d – den, DC – délka cyklu, ORR – celková léčebná odpověď, PR – parciální odpověď, CR – kompletní odpověď, ND – není dostupno.

mid ve dny 1–21 28denního cyklu spolu s dexametazonem podávaným ve dny 1–4, 9–12 a 17–20. Celková léčebná odpověď (objective response rate – ORR) byla signifikantně vyšší ve prospěch kombinace len + dex (60 % vs 20 %, $p < 0,001$) a obdobně tomu bylo v případě dosažených kompletních remisí (15 % vs 2 %, $p < 0,001$). Dle smíšených dat z obou studií je zřejmé, že medián času do progresse (time to progression – TTP) byl opět signifikantně delší u kombinace len + dex (13,4 vs 4,6 měsíců, $p < 0,001$). Také porovnání doby celkového přežívání pacientů mluví jednoznačně ve prospěch lenalidomidu (38,0 vs 31,6 měsíců, $p = 0,045$) s follow-up rovným 48 měsícům (medián), a to i navzdory faktu, že po progresi choroby či odslepení studie bylo celých 47,6 % pacientů přearženo ze skupiny léčené placebem do větve obsahující kortikoid s účinnou látkou.

V další studii Baz et al hodnotili účinnost kombinace lenalidomidu v kombinaci s vinkristinem, dexametazonem a pegylovaným lipozomálním doxorubicinem [11]. Do této studie fáze I/II bylo zahrnuto 53 pacientů, kteří obdrželi doxorubicin, vincristin, dexametazon a lenalidomid v dávkách uvedených v tab. 1. Maximální tolerovaná dávka (MTD) lenalidomidu zde byla stanovena na 10 mg/den a limitující toxicitou se zde ukázala být převážně myelotoxicita. Parciální odpovědi (partial response – PR) bylo dosaženo u 60 % pacientů a kompletní remise (complete remission – CR) u 15 % pacientů. TTP byl v této studii stanoven na 12 měsíců. Tato studie, ve které bylo dosaženo léčebných odpovědí u více než dvou třetin pacientů, tedy opět potvrdila účinnost lenalidomidu.

Po dřívějším úspěchu kombinovaného režimu obsahujícího thalidomid, dexametazon a cyklofosfamid u předléčených pacientů byla snaha vyzkoušet tuto kombinaci léků s lenalidomidem nahrazujícím thalidomid.

Tato kombinace byla použita u těžce předléčených pacientů a režim obsahoval cyklofosfamid, dexametazon, lenalidomid, podávané dle schématu uvedeného v tab. 1 [12]. Z 20 hodnocených pacientů dosáhlo parciální remise 60 % a kompletní remise 5 %. Tato léčba si vyžádala použití růstových faktorů u většiny pacientů

a byla provázena poměrně vysokým počtem infekčních komplikací v souvislosti s léčbou indukovanou neutropenií.

Ve studii fáze I/II provedené Richardsonem et al byla podávána kombinace lenalidomidu s bortezomibem u 38 pacientů s relabovaným/refrakterním mnohočetným myelomem, a to v dávkování uvedeném v tab. 1. Pokud došlo při této léčbě k progresi nemoci, byl přidán do kombinace ještě dexametazon 40 mg ve dny podávání bortezomibu a den poté [13]. Přes počáteční optimistické výsledky reprezentované dosaženou parciální remisí u 77 % pacientů, tato klesla po zhodnocení všech skupin pacientů na 34 %. Paradoxně vyšší procento léčebných odpovědí bylo zaznamenáno u pacientů s níže dávkovaným lenalidomidem.

Z výše uvedeného plyne, že kombinované režimy vykazují vyšší procento léčebných odpovědí než režimy obsahující pouze lenalidomid v monoterapii, a je též zřejmé, že v kombinovaných režimech je tedy možné snížení dávky lenalidomidu s následným snížením toxicity.

Podrobný popis všech studií, které proběhly s použitím lenalidomidu, je přehledně shrnut v první části tab. 1.

Lenalidomid u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu

Po průkazu klinické účinnosti lenalidomidu u pacientů s relabovaným mnohočetným myelomem bylo odstartováno několik studií, jejichž cílem bylo ověřit účinnost látky u pacientů v primoléčbě.

Ve studii fáze II, do které bylo zahrnuto 68 pacientů, byl podáván lenalidomid v kombinaci s dexametazonem v dávkovacím schématu popsaném v tab. 1. Po vyhodnocení dat z této studie bylo zřejmé, že u 91 % pacientů bylo dosaženo celkové léčebné odpovědi (PR + CR), z čehož kompletní remise dosáhlo 18 % pacientů [14]. Po dvou letech hodnocený čas bez progresse (progression-free survival – PFS) a celkové přežívání (overall survival – OS) činili 74 % a 91 %. Toto lze bezesporu hodnotit jako mimořádné výsledky, nicméně nutno dodat, že ve studii byla pozorována dvě časná úmrtí a i počet nežádoucích účinků byl relativně vysoký.

Ve snaze snížit výskyt nežádoucích účinků u režimů kombinujících lenalido-

mid a kortikoidy vznikla studie fáze III, do které bylo zahrnuto 445 pacientů. Studie si kladla za cíl porovnat léčebnou odpověď a výskyt nežádoucích účinků u kombinace lenalidomidu s níže a vysoce dávkovaným dexametazonem (detaily dávkování v tab. 1).

Tato studie ukázala, že jednoleté přežívání je signifikantně vyšší u pacientů s dexametazonem níže dávkovaným (96,5 % vs 86 %), a to i přesto, že počet léčebných odpovědí byl vyšší ve skupině s vyšší dávkou dexametazonu. Z toho plyne, že toxicita vysoce dávkovaného dexametazonu má za následek přerušování léčby pro nežádoucí účinky, a tedy nevyužití plného potenciálu nového léčiva.

Následující studie navazovala na dobré zkušenosti s režimy obsahujícími Biaxin (clarithromycin), dexametazon a níže dávkovaný thalidomid. Při použití kombinace s lenalidomidem nahrazujícím thalidomid mezi 40 hodnocenými pacienty činila celková odpověď 90 %, z čehož 39 % pacientů dosáhlo CR. Tyto výsledky jsou tedy ještě lepší než výsledky dříve dosažené v uvedené kombinaci s thalidomidem, a to zejména pokud jde o podíl dosažených kompletních remisí v celkovém množství pacientů (detaily v tab. 1) [15].

Další ze skupiny dříve vyzkoušených kombinací podněcujících k otestování režimu s obměnou lenalidomidu za thalidomid byla MPT, tedy kombinace thalidomidu, melphalanu a prednisonu.

V rámci R-MP bylo 54 pacientů zařazených do studie rozděleno do 4 skupin s rozdílnými dávkovacími schématy [16]. Pacientům byl podáván lenalidomid, melphalan a prednison, jak ukazuje tab. 1., a cyklus byl opakován v 4–6týdenním intervalu. Při mediánu sedmi podaných cyklů bylo celkové ORR dosaženo u 81 % pacientů, z toho CR u 13 % pacientů. Již po prvním cyklu byla léčebná odpověď vyšší než po šesti režimech MP (retrospektivní srovnání), což ukazuje na velice rychlý nástup účinku této kombinace.

Myelosuprese včetně neutropenie st. 3–4 u 52 % nemocných byla nejčastější toxicitou, febrilní neutropenie se vyskytla u 9,5 % nemocných a tromboembolická komplikace u 4,8 % nemocných při profylaxi aspirinem.

Ve snaze optimalizovat použití lenalidomidu u pacientů s nově diagnos-

tikovaným mnohočetným myelomem vznikla multicentrická studie fáze III, v níž se účastní 82 center v Evropě, Izraeli a Austrálii. Do studie MM-015 bylo zařazeno celkem 459 pacientů ve věku nad 65 let s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří byli následně randomizováni do tří ramen studie, jak podrobně ukazuje tab. 1. Pacienti zařazení do první skupiny obdrželi kombinaci lenalidomidu, melphalanu a prednisonu s následnou dlouhodobou podporou lenalidomidem, pacienti v druhé skupině obdrželi tutéž kombinaci bez udržovací léčby lenalidomidem a pacienti ve skupině číslo tři pak byli léčeni kombinací obsahující pouze melphalan a prednison. Přestože cílem studie je porovnat vzájemně všechny tři terapeutické kombinace, předběžně prezentovaná data se soustředí především na porovnání RMP-R vs MP. ORR dosažená v této studii mluví jednoznačně ve prospěch režimů obsahujících lenalidomid, konkrétně RMP-R vs RMP vs MP (77 % vs 67 % vs 49 %, $p < 0,001$ pro RMP-R vs MP) a podobně rychlost nástupu léčebné odpovědi je vyšší u režimů obsahujících lenalidomid. Porovnání PFS s kombinací RMP-R vs MP pak ukazuje snížení rizika progresu nemoci o 50 % ve prospěch RMP-R, PFS je 13,0 měsíců pro skupinu léčenou režimem MP a nebyl ještě dosažen pro RMP-R. Nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby se vyskytly s vyšší incidencí ve skupině léčené lenalidomidem (16 % vs 7 %), ze závažných komplikací st. 3 a 4 se jednalo především o anemii, trombocytopenii, neutropenii a hlubokou žilní trombózu. Na základě výše uvedeného se zdá, že kombinace RMP s následnou udržovací léčbou lenalidomidem by opravdu mohla představovat nový standard léčby pro pacienty nad 65 let věku s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem [17].

Farmakokinetika

Po perorálním podání dosahuje lenalidomid u zdravých dobrovolníků maximální plazmatické koncentrace po 0,6–1,5 hod a podávání jídla spolu s léčivem u pacientů s mnohočetným myelomem neovlivňuje celkové vstřebané množství léku, jen je díky zpomalené absorpci ovlivněna maximální dosažená koncent-

Tab. 2. Nejčastější nežádoucí účinky lenalidomidu ve studiích MM009 a MM010.

Nežádoucí účinek	Revlimid/Dex (n = 346)	Placebo/Dex (n = 345)
neutropenie	28 %	5 %
trombocytopenie	17 %	10 %
anémie	24 %	17 %
trombembolická nemoc	12 %	4 %
průjem	29 %	25 %
zácpa	39 %	19 %
nespavost	32 %	37 %
horečka	23 %	19 %
nevolnost	22 %	19 %
bolesti hlavy	21 %	21 %
periferní otoky	21 %	19 %
závratě	21 %	15 %
dušnost	20 %	15 %
třes	20 %	7 %
váhový úbytek	18 %	14 %
únava	38 %	37 %
vyrážka	16 %	8 %
bolesti zad	15 %	14 %
hyperglykemie	15 %	14 %
svalová slabost	15 %	15 %

race látky v plazmě, a to o 36 % [18]. Je-li má lenalidomid lineární kinetiku, navýšení množství podané dávky má za následek zvýšení plazmatické koncentrace léku a zvětšení plochy pod křivkou koncentrace-čas (AUC). Pokud jde o kompetici o plazmatické bílkoviny séra s jinými látkami, je třeba zmínit, že množství vázané na bílkoviny plazmy není nikterak vysoké a činí přibližně 30 %. Rovnovážné plazmatické koncentrace léku bývá dosaženo po čtyřech dnech [19].

Zkoumání provedená in vitro a na zvířecích modelech pak neprokázala jakékoli ovlivnění cytochromu P-450 a z toho plynoucí ovlivňování farmakokinetiky látek metabolizovaných za pomoci tohoto enzymu. Zdraví dobrovolníci vyloučili přibližně 67 % látky v nezměněné formě močí během 24 hod, a je tedy nasnadě, že je třeba zvýšené opatrnosti při užívání látky pacienty s poškozenými ledvinovými funkcemi [20].

Sběr periferních kmenových buněk po předchozí terapii lenalidomidem

Autologní transplantace kmenových buněk představuje vysoce účinnou terapii pacientů s mnohočetným myelo-

mem, a nelze tedy v této souvislosti nezmínit již dříve popisovaný vliv podávání lenalidomidu na úspěšnost následně prováděných sběrů periferních kmenových buněk. Kumar et al podrobili analýze poměrně velkou skupinu pacientů léčených iniciálně kombinací lenalidomidu a dexametazonu s následným sběrem periferních kmenových buněk [21]. Kritériím umožňujícím zařazení do studie vyhovělo 106 pacientů ve věku 27–75 let (medián 60 let), jimž bylo následně podáno 1–13 cyklů chemoterapie (medián počtu cyklů 4). V případě 92 pacientů (87 %) byly k mobilizaci kmenových buněk použity samotné růstové faktory (G-CSF), u 11 pacientů (10 %) pak stimulace cyklofosfamidem v kombinaci s G-CSF a v případě 3 pacientů blokátor stromálního receptoru AMD3100. Výsledky analýzy následně ukázaly, že zhoršená schopnost mobilizace kmenových buněk jasně koreluje s rostoucím věkem pacientů a také počtem podaných chemoterapeutických cyklů obsahujících lenalidomid. Dále bylo prokázáno, že u většiny pacientů, u kterých se nezdařila stimulace podáním samotných růstových faktorů, lze dosáhnout úspěchu kombinací cyklofosfamidem a ná-

sledně podávaných G-CSF, a pokud po podávání G-CSF nedojde k dostatečné mobilizaci PBSC, lze toto časné zachytit flowcytometricky a následně zvolit záchrannou strategii s podáním AMD3100.

Tato data týkající se vyšší úspěšnosti mobilizace kmenových buněk při použití cyklofosfamidů v kombinaci s G-CSF oproti použití G-CSF samotných byla posléze potvrzena retrospektivní analýzou provedenou Gertzem et al v souboru obsahujícím 716 pacientů [22].

Na základě těchto dat bylo stanoveno doporučení stimulovat pacienty po více než čtyřech cyklech chemoterapie a nad 70 let věku vždy nejlépe kombinací cyklofosfamidů a růstových faktorů.

Nežádoucí účinky

Ve studiích fáze III (MM-009 a MM-010) byl lenalidomid podáván pacientům s relabovaným mnohočetným myelomem v kombinaci dexametazonem [23]. Při zhodnocení dat z těchto studií je zřejmé, že přerušení léčby pro nežádoucí účinky bylo nutné mnohem častěji ve skupině léčené len + dex (45 %) oproti skupině léčené pouze dexametazonem (21 %). Nejvýraznějším vedlejším účinkem při podávání lenalidomidu je neutropenie, následovaná trombocytopenií a trombembolickou nemocí. Neutropenie je těžká, vyžaduje často použití růstových faktorů a je s ní spojené vyšší riziko závažných infekčních komplikací. Incidence trombembolické nemoci byla stanovena na 15 % (MM-009) a 8,5 % (MM-010), nicméně s dobrou ovlivnitelností antikagulačními typy LMWH. Jak bylo zmíněno výše, zásadním problémem se dále zdají být infekční komplikace. Incidence infekčních komplikací stupně II, a tedy nezbytnost léčby ATB terapií u pacientů, činí celých 30 %.

Ostatní vedlejší účinky jsou klinicky zpravidla nezávažné. Téměř se nevyskytují nežádoucí účinky typické pro thalidomid (ospalost, třes, zácpa, neuropatie, kožní alergická reakce) a nejčastější skutečností je fakt, že lenalidomid nezpůsobuje polyneuropatii vídanou pravidelně u thalidomidu a bortezomibu. V kontrastu k tomu je zklamáním, že lenalidomid stejně jako jeho mateřská sloučenina thalidomid má teratogenní vlastnosti, a je tedy nezbytné dodržování bezpeč-

nostního programu stanoveného regulačními autoritami v EU i ČR.

Závěr

Lenalidomid je imunomodulační látkou, která patří v současnosti mezi tři nejúčinnější léčiva používaná v léčbě MM. Jeho mimořádná účinnost byla potvrzena výsledky dvou velkých randomizovaných klinických studií fáze III, které byly základem pro schválení jeho použití u nemocných s relapsem MM. Kombinované režimy na bázi lenalidomidu jsou vysoce účinné a probíhají registrační studie pro jejich schválení v primoléčbě MM. Mezi hlavní přednosti lenalidomidu patří vysoká účinnost, akceptovatelný toxický profil s možností dlouhodobého podávání, absence vedlejšího účinku neuropatie a možnost perorálního podávání. V současnosti probíhá optimalizace používání tohoto léku v terapii mnohočetného myelomu. Cílem je stanovení nejúčinnější kombinace s jinými léky s maximálním léčebným efektem a minimální toxicitou režimu. V klinických studiích je nyní ověřována koncepce dlouhodobé udržovací léčby pomocí tohoto léku. Lenalidomid je lékem, který jako jediný ze stávajících vysoce účinných léků lze používat dlouhodobě po řadu let, neboť jeho toxický profil je velmi příznivý a pacienty je jeho užívání dobře snášeno.

Literatura

1. Bartlett JB, Dredge K, Dalgleish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(4): 314–322.
2. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341(21): 1565–1571.
3. Knight R. IMiDs: A novel class of immunomodulators. *Semin Oncol* 2005; 32 (4 Suppl 5): S24–S30.
4. Marriot JB, Dredge K, Dalgleish AG. Thalidomide derived immunomodulatory drugs (IMiDs) as potential therapeutic agents. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord* 2003; 3(3): 181–186.
5. Anderson KC. Lenalidomide and Thalidomide: Mechanisms of action – similarities and differences. *Semin Hematom* 2005; 42 (4 Suppl 4): S3–S8.
5. Corral LG, Haslett PA, Müller GW et al. Differential cytokine modulation and T-cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- α . *J Immunol* 1999; 163(1): 380–386.
6. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD et al. S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther* 1999; 21(2): 319–330.
7. Richardson PG, Schlossman RL, Keller E et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(9): 3063–3067.

8. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS et al. A randomized phase II study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(10): 3458–3464.
9. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J et al. SUMMIT Investigators. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(9): 2977–2981.
10. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al. Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2133–2142.
11. Baz R, Walker E, Karam MA et al. Lenalidomide and pegylated liposomal doxorubicin-based chemotherapy for relapsed or refractory multiple myeloma: safety and efficacy. *Ann Oncol* 2006; 17(12): 1766–1771.
12. Morgan GJ, Schey SA, Wu P et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 2007; 137(3): 268–269.
13. Richardson PG, Jagannath S, Avigan D et al. Lenalidomide plus Bortezomib (Rev-Vel) in relapsed/refractory multiple myeloma: Final results of a multicenter phase I trial. *Proc Am Soc Hematol* 2006 (abstr 405).
14. Lacy MQ, Gertz MA, Dispenzieri A et al. Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10): 1179–1184.
15. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(3): 1101–1109.
16. Palumbo A, Falco P, Corradini P et al. GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. Melphalan, Prednisone and Lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: A report from GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4459–4465.
17. Palumbo A, Dimopoulos MA, Delforge M et al. A phase III study to determine the efficacy and safety of lenalidomide in combination with melphalan and prednisone (MPR) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. Program and abstracts of the 51st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition. Louisiana 2009: Abstract 613.
18. Kastritis E, Dimopoulos MA. The evolving role of lenalidomide in the treatment of hematologic malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(4): 497–509.
19. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002; 100(9): 3063–3067.
20. Weber DM, Spenser A, Wang M et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstr. 8542.
21. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(8): 619–25.
22. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A et al. Stem cell mobilization following initial therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112: 3467 (ASH Annual Meeting Abstracts).
23. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2123–2132.

Soudobý pohled na léčbu jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

Treatment of Colorectal Liver Metastases: a Current View

Oliverius M.¹, Šafanda M.², Petruželka L.³

¹ Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

² Onkologické oddělení Nemocnice na Homolce, Praha

³ Onkologická klinika VFN UK, Praha

Souhrn

Východiska: Česká republika je zemí s nejvyšším výskytem kolorektálního karcinomu. Každoročně zemře na toto onemocnění více než 4 500 lidí. Je známou skutečností, že až u 50 % nemocných vzniknou v průběhu onemocnění vzdálené metastázy. **Metody:** Ačkoliv onkologická léčba díky novým preparátům a zavedení biologické léčby zaznamenala velký úspěch v prodloužení přežívání nemocných, samotná není schopna zajistit úplné vyléčení. Chirurgická léčba tak nadále zůstává jedinou potenciálně kurabilní metodou. Pokroky v operační léčbě, především snížení morbidit a mortality po jaterních resekcích, umožnily nabídnout chirurgický zákrok většímu množství pacientů. Přesto stále zůstává velké množství nemocných primárně inoperabilních pro rozsah onemocnění. Kombinace léčby chirurgické a onkologické individuálně naplánované v rámci multimodálního léčebného týmu podstatně zvyšuje množství pacientů vhodných k radikální resekci. Tím umožňuje nejen zlepšení celkového pětiletého přežívání, ale i významné prodloužení bezpříznakového období. **Cíl:** Cílem práce je sumarizovat nový pohled na strategii léčby jaterních metastáz kolorektálního karcinomu a předložit doporučení nových vhodných algoritmů.

Klíčová slova

jaterní metastázy – perioperační chemoterapie – adjuvantní chemoterapie – jaterní resekce – embolizace porty – radiofrekvenční ablace

Summary

Backgrounds: The Czech Republic has the world's highest incidence of colorectal cancer, with over 4,500 people dying of this disease each year. It is a well-known fact that up to 50% of patients develop distant metastases. **Methods:** While thanks to novel drugs and the emergence of biological therapy, chemotherapy has been most successful in prolonging patient survival, a complete cure is impossible. Consequently, surgical treatment continues to be the only option potentially capable of achieving complete cure. Advances in surgical management, primarily in reducing morbidity and mortality rates after liver resection, have made it possible to perform surgery on a higher number of patients. Despite this, a large proportion of patients remain in fact primarily inoperable because of the extent of their disease. A combination of individualized surgical and cancer therapy developed by a multidisciplinary team substantially increases the number of patients eligible for radical resection, thus not only improving overall five-year survival rates but, also, significantly extending the symptom-free period. **Aim:** The aim of the paper is to summarize a new perspective of the strategy for treating liver metastases of colorectal cancer and to develop guidelines for new appropriate algorithms.

Key words

liver metastases – perioperative chemotherapy – adjuvant chemotherapy – liver resection – portal vein embolisation – radiofrequency ablation

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

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

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

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



MUDr. Martin Oliverius
Klinika transplantační chirurgie
IKEM, Praha
Víteňská 1958/9
140 00 Praha 4
e-mail: maol@ikem.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 7. 2009

Přijato/Accepted: 24. 1. 2010

Úvod

Česká republika je zemí s vysokým výskytem kolorektálního karcinomu. Průměrná incidence je 42,6/100 tis. obyvatel u mužů a 24,9/100 tis. obyvatel u žen. Mortalita v roce 2005 činila 21,0/100 tis. mužů, resp. 13,1/100 tis. žen. Téměř u poloviny pacientů dochází v průběhu onemocnění k vzniku vzdálených ložisek, nejčastěji lokalizovaných do jater, případně do plic. V současné době pouze chirurgická léčba dává nemocným naději na potenciální vyléčení, event. signifikantní prodloužení života. Z celkového množství pacientů je k chirurgické léčbě primárně indikována necelá čtvrtina nemocných. U zbylých 75 % je onemocnění shledáno jako primárně neresekabilní. Kombinací léčby onkologické a chirurgické lze ale dosáhnout zvýšení resekability u dalších 15–30 % nemocných, a tím zlepšit jejich naději na dlouhodobé přežívání. Klíčovou roli zde sehrává spolupráce všech zainteresovaných stran naplánováním léčebné strategie hned v úvodu onemocnění a její přizpůsobení měnícím se podmínkám. Tento tzv. „tailoring“ aneb ušití léčby na míru přináší nutnost změny v myšlení jak chirurgů, tak onkologů. Vznikají tak nové léčebné postupy, které směřují k společnému cíli, jímž je dlouhodobé přežívání, případně vyléčení pacientů, při zachování dobré kvality života. Tam, kde tato spolupráce dobře funguje, lze dosáhnout pětiletého přežívání pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu přes 50 %.

V klinické praxi musí interdisciplinární týmy řešit tři základní modelové situace: a) *pacient s primárně resekabilními jaterními metastázami*, b) *pacient s primárně neresekabilními metastázami, u kterých lze předpokládat možnost dosažení sekundární resekability* a c) *pacient s metastázami, u kterého nelze předpokládat, že bude dosaženo resekability* [1].

Resekabilita jaterních metastáz a prognostické faktory

Názor na resekabilitu jaterních metastáz, její rozsah a nutnost zachování minimálního okraje zdravé jaterní tkáně se postupně vyvíjel. První práce dokumentující nepochybný význam jaterní chirurgie pro přežívání pacientů se objevují kon-

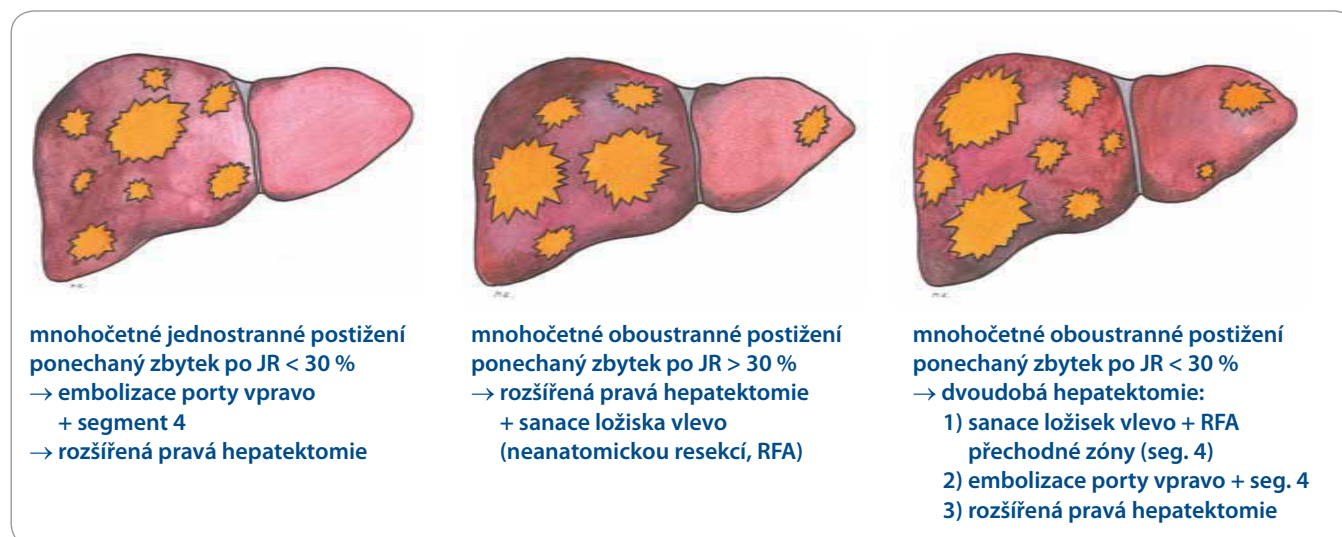
cem 70. let minulého století [2–3]. Z počátku byli k resekci indikováni pacienti s jedním ložiskem, později se hovořilo o maximálně třech ložiscích. V současné době většina center nemá stanoven žádný limit v počtu či velikosti metastatických ložisek, které by kontraindikovaly jaterní resekci. Podobně se vyvíjel i názor na nezbytnost dodržení tzv. „save margin“ – bezpečného lemu zdravé jaterní tkáně, který je nezbytný zajistit, abychom mohli hovořit o radikální (R0) resekci. Tento okraj se z původních 3 cm pomalu zmenšoval až na 1 cm. Některé současné práce referují o nepochybném benefitu resekce při zachování zcela minimálního okraje (5 i méně mm). Podmínkou je, aby ložisko bylo odstraněno celé. Tyto poznatky podporuje zjištění, že se mikrometastázy, na rozdíl od hepatocelulárního karcinomu, vyskytují v okolí ložiska jen u 2 % pacientů a všechny jsou uvnitř lemu 4 mm. V souboru 58 pacientů s 62 jaterními resekcemi byla rekurence u pacientů s okrajem větším 4 mm nulová, s okrajem 2–4 mm 2,8 % a tam, kde byl okraj menší než 2 mm, došlo k rekurenci pouze v 13,3 % [4]. Ačkoli každá chirurgická intervence musí být směřována k primárně radikální R0 resekci, má z prognostického hlediska dokonce i mikroskopicky pozitivní resekční okraj (R1 resekce) benefit z hlediska přežívání, díky vysoce potentní chemoterapii, která může po operaci následovat. V nedávno publikované studii provedené u 436 pacientů bylo ve skupině R0 resekovaných ($n = 234$) dosaženo pětiletého celkového přežití (overall survival – OS) 61 % a ve skupině R1 resekci ($n = 202$) 57 % ($p = 0,27$). Výskyt lokálních recidiv byl pochopitelně větší v druhé skupině (28 % vs 17 %; $p = 0,004$) [5]. Současný konsenzus je ten, že R0 resekce je zlatým standardem a chirurgická strategie musí být plánována s cílem dosažení zdravého resekčního okraje. Pokud se ale R0 resekce nepodaří provést vzhledem k lokalizaci ložiska, je R1 resekce přijatelnou léčebnou strategií s lepšími výsledky než ponechání ložisek bez operace.

Stále jsou diskutovány prognostické faktory s cílem vybrat pro radikální léčbu nejvhodnější kandidáty. Z hlediska dlouhodobé prognózy bereme jako nepří-

znivé prognostické faktory velikost jaterního postižení nad 5 cm, přítomnost synchronních metastáz nebo vznik metachronních ložisek do jednoho roku od resekce nádoru kolorekta. Dalšími negativními faktory z hlediska onemocnění je N1 pozitivita primárního onemocnění a vysoké hodnoty onkomarkerů s hodnotami CEA > 200 ng/ml [6–8]. Nicméně dosud neexistují doporučení, která by tyto nemocné z chirurgické léčby vylučovala, pokud jsou schopni ji absolvovat.

Resekabilní pacient

V klinické praxi se setkáváme se základními dvěma situacemi: synchronní jaterní metastázy a metachronní jaterní metastázy. Jak tedy postupovat v případě **synchronních jaterních metastáz**, které jsou primárně resekabilní? Nejčastěji používanou strategií je primární resekce nádoru střeva, následně chemoterapie a poté resekce jater. Tento dnes spíše konvenční postup vychází z předpokladu lepší stratifikace pacientů, kteří progredují v průběhu léčby [9]. Nicméně výsledky dlouhodobého přežívání a DFS nepotvrzují jednoznačnou správnost této teorie. Jednou z možností je synchronní resekce jater a střeva. Tato strategie se zdá optimální jak z hlediska pacienta, tak ekonomiky celého systému. Podobně i výsledky přežívání jsou z retrospektivních údajů příznivé, avšak možnost provedení tohoto zákroku je limitována dalšími faktory. Rozhodující je symptomatologie nádoru, která si v mnoha případech vyžaduje urgentní řešení (obstrukce, krvácení apod.), a nutný rozsah jaterní resekce, jenž může být pro primární pracoviště limitující [10]. Nicméně synchronní chirurgické řešení onemocnění se z dnešního pohledu zdá optimální. Léčebná strategie zejména u asymptomatických onemocnění směřuje k tomuto cíli. Rozhodnutí o synchronní operaci je v kompetenci multimodálního týmu. Obecným doporučením je primární operace u nádorů pravé poloviny s hepatektomií nepřesahující limity velké jaterní resekce [11]. V případě symptomatického nádoru je na místě využití všech dostupných prostředků k jejich odstranění, jako je např. zavedení kolonických stentů k překlenutí poruch pasáže a následné zahájení vysoce potentní onkologické léčby,



Obr. 1. Strategie léčby primárně neresekabilního metastatického postižení jater.

kteřou následuje definitivní zákrok. Pro tento postup hovoří zejména to, že účinnost soudobé onkologické léčby potencionálně biologickou léčbou (bevacuzimab, cetuximab) má primární odpověď až u 80 % pacientů [12].

V případě, že rozsah jaterního postižení vyžaduje větší chirurgickou intervenci nebo pokud by byl plánován vícedobý zákrok, je optimálním řešením zahájení předoperační chemoterapie podobně jako u primárně neresekabilních ložisek [13].

Pro doplnění je třeba uvést, že původní strategie resekce střeva, následně resekce jater a poté chemoterapie má v současnosti menší oprávnění. Jsou práce hovořící i o možnosti primárně resekovat játra a následně kolon [14]. Aby byla situace ještě komplikovanější, je třeba vzít v úvahu i individuální zkušenosti chirurgických center s komplikovanějšími jaterními resekce. Jde o faktor významný, který lze však obtížně specifikovat.

V případě **metachronních metastáz** rozhoduje o indikaci k chirurgickému zákroku kromě únosnosti pacienta k operaci technická proveditelnost resekce. Je-li ložisko (ložiska) lokalizováno tak, že chirurgický zákrok je primárně proveditelný bez nutnosti extenzivního výkonu (více než lobektomie), je dosavadní léčebnou strategií primární výkon. U pacientů vyžadujících extenzivní chirurgický zákrok je na místě zvažovat strategii podobnou jako u primárně

neoperabilních metastáz. Tedy zahájení onkologické léčby a po „downsizingu“ (zmenšení ložiska) provedení resekce [15–18]. Nový pohled na léčebnou strategii přináší výsledky multicentrické prospektivní randomizované studie III. fáze EPOC 40983 s předoperačně podávanou chemoterapií v režimu FOLFOX 4 v šesti cyklech před jaterní resekci a po ní oproti skupině léčené pouze chirurgicky [19]. Primárním endpointem byl progression free survival (PFS). V průběhu tří let se podíl PFS zvýšil o 8,1 % (hazard ratio (HR) = 0,77; p = 0,041) ve prospěch skupiny léčené. Podobné výsledky podporují další dvě monocentrické studie fáze II s režimy XELOX/FOLFOX [20] a XELOX a bevacuzimab [21]. Na základě těchto studií vyvstává otázka, zda předoperační chemoterapii nezahájí ani u primárně resekabilních ložisek. Pro tuto strategii hovoří menší potřeba rozsáhlejších resekci ve prospěch limitovaných parenchym šetřících resekci, vyšší radikalita a prodloužení doby do relapsu onemocnění – relaps free survival (RFS).

Vzhledem k odlišnému pohledu na resekabilitu mezi jednotlivými chirurgickými centry a chybění „guidelines“ pro typ zvoleného režimu je obtížné definovat obecná doporučení. Strategií našeho centra je primárně resekovat pacienty, kteří mají příznivé prognostické faktory a nevyžadují excesivní resekci. V ostatních případech začínáme léčbu

předoperačně podanou chemoterapií s častými kontrolami a indikací pacienta k zákroku, jakmile je to situace dovolí.

Primárně neresekabilní pacient

Ačkoli v současné době na mnoha pracovištích probíhá pravidelné sledování pacientů po resekci KRCa, stále se setkáváme s určitým podílem nemocných, kteří přicházejí s primárně chirurgicky neřešitelným nálezem. Z této skupiny nemocných je nezbytné vyloučit ty, kteří velmi pravděpodobně nikdy k resekci nedospějí. Prvním kritériem je performance status posuzovaný podle obecně platných kritérií ECOG [22]. Druhým kritériem je mimojaterní chirurgicky neovlivnitelná generalizace. To jsou pacienti indikovaní k paliativní nebo symptomatické léčbě. Všichni ostatní představují soubor potenciálně resekabilních nemocných. Tato skupina nemocných s izolovaným postižením jater (případně s chirurgicky radikálně ovlivnitelným mimojaterním postižením) je indikována k předoperační systémové léčbě. Optimální léčebný režim dosud není stanoven. Na základě klinických studií jsou možností volby režimy s oxaliplatinou (FOLFOX, XELOX). Zařazení biologických léků bevacuzimab či cetuximab do těchto režimů se zdá přínosem, ale pro nedostatek prediktivních faktorů to nelze považovat za standard. Mutace genu k-ras je zatím jediným prediktorem odpovědi pro cetu-

ximab (resp. panitumumab) využitelným v praxi. Prediktivní faktor pro bevacizumab není znám. Další „individualizace“ léčby půjde směrem genetického definování nádorů. V současné době neexistují data spolehlivě preferující některý z biologických léků (bevacizumab, cetuximab). Odpověď možná přinese výsledek probíhající randomizované studie fáze III CALGB 80405 s FOLFIRI/ FOLFOX plus bevacizumab nebo cetuximab [23]. Z praktického hlediska tyto pacienty rozdělujeme na tři skupiny vyžadující odlišnou strategii léčby (obr. 1). První skupinu představují pacienti s unilaterálním postižením jater, kde je primární resekce možná, ale zbylý jaterní parenchym je svým objemem nedostatečný pro bezproblémovou funkci (méně než 30 % u zdravých jater, méně než 40 % u jater nemocných nebo po předchozí chemoterapii). Léčebnou strategií je embolizace portální žíly s cílem dosáhnout kompenzatorní hypertrofie zbylého parenchymu, který umožní rozsáhlejší chirurgický zákrok, event. s předoperační chemoterapií. Druhou skupinu představují pacienti s bilobárním postižením jater, u kterých lze snadno dosáhnout odstranění všech ložisek, a přitom objem zbylého ponechaného parenchymu je funkčně dostačující. Po provedené perioperační léčbě indikujeme jednodobou resekci. Poslední skupinu představují pacienti s multilobárním postižením, kde ponechaná část parenchymu není po odstranění přítomných ložisek funkčně pro svoji velikost dostatečná. V takovém případě po provedené předoperační chemoterapii plánujeme výkon dvoudobý. V první fázi sanujeme budoucí část ponechaného parenchymu a pomocí radiofrekvenční ablace ošetříme přechodovou zónu. Krátce poté provedeme embolizaci porty. V druhé fázi, pokud dojde k dostatečné hypertrofii parenchymu, naplánujeme druhou, definitivní resekci zaměřenou na odstranění zbylých ložisek.

Načasování a délka chemoterapie

Dosavadní zkušenosti jednoznačně ukazují, že předoperačně podávaná chemoterapie následovaná radikální resekci je výhodná pro pacienty jak z hlediska OS, tak PFS. Otázkou zůstává délka podávání

této léčby. Hlavní rizika podávané předoperační chemoterapie jsou tři: 1) hepatotoxický efekt, 2) kompletní radiologická remise a 3) progresse po iniciační odpovědi.

Hepatotoxický efekt léčby

Každá chemoterapie vede k poškození jaterního parenchymu, který má histopatologický korelát. Z pohledu následné chirurgické léčby je důležitý jeho vliv na morbiditu a mortalitu. Rozeznáváme základní dva typy poškození. Léčebné režimy založené na oxaliplatině se projevují především hemoragickými nekrózami a vznikem regenerativní nodulární hyperplazie. Makroskopicky se tyto změny označují jako „blue liver“. Tyto změny zásadně neovlivňují mortalitu, ale mohou vést k většímu krvácení s nutností podávání krevních derivátů, což je spojeno s horším onkologickým výsledkem [24–26]. Chemoterapie založená na podávání irinotecanu vede k **steatóze jater** až k steatohepatitidě, která má již bezprostřední vliv na mortalitu nemocných [27]. Přidáním biologické léčby cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) má za následek sníženou schopnost regenerace jater a potenciální možnost jaterního selhání zejména při extenzivnějších resekcích. Z tohoto důvodu by resekční léčba měla být naplánována s odstupem pěti týdnů po skončení chemoterapie.

Kompletní radiologická remise

To, co je ideálem pro onkologa, tj. dosažení kompletní remise na zobrazovacích vyšetřeních, je noční můrou pro chirurga. Jak ukazují uveřejněné práce a zkušenosti s našimi pacienty, kompletní rentgenologická remise nepředstavuje vyléčení v 83 % lézí u 92 % pacientů [28–30].

Progrese po iniciační odpovědi

Posledním důvodem, který hovoří proti protrahované onkologické léčbě, je nebezpečí promeškání vhodného terapeutického okna. Po iniciační dobré odpovědi na léčbu dochází vlivem selekce některých nádorových linií k progresi, která na další chemoterapii nereaguje. Znovu progredující tumor se tak může

stát sekundárně pro svůj rozsah nebo lokalizaci neresekabilním.

Diskuze a závěr

Základem pro maximální využití všech dostupných metod v léčbě kolorektálního karcinomu je spolupráce mezi chirurgem, onkologem, popř. radioterapeutem, radiologem a patologem. Multimodální tým vede nemocného hned od počátku onemocnění a rozhoduje o správném načasování jednotlivých metod léčby. Tam, kde tyto principy nefungují a léčba je zaměřena pouze jednooborovým směrem, tj. když onkolog léčí pacienta s metastázami, které jsou nebo mohou být operabilní a na druhou stranu chirurg neoperuje pacienty, u kterých lze díky novým léčebným strategiím dosáhnout operability, nelze dospět k lepším výsledkům. Soudobé možnosti nabízejí využití vysoce efektivních chemoterapeutických režimů případně s použitím biologické léčby, jedno- či vícedobé jaterní resekce, event. s využitím embolizace porty. Dále kombinované postupy zaměřené k dosažení sekundární resekability. V mnoha případech je předoperačně podaná onkologická léčba výhodná, bohužel zbývá mnoho neznámých. Jaká kombinace cytostatik, zda s biologickou léčbou, jakou biologickou látkou a kolik cyklů. Za nejdůležitější faktor onkoterapie obecně považujeme její zaměření. Musí být dostatečně agresivní a zároveň časově limitovaná, tak aby chirurgická intervence byla správně načasována. Je tedy na nás, do jaké míry se promítne výhoda ze znalosti a využití těchto metod do léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu.

Literatura

1. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43(14): 2037–2045.
2. Adson MA. Resection of liver metastases – when is it worthwhile? *World J Surg* 1987; 11(4): 511–520.
3. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77(11): 1241–1246.
4. Kokudo N, Miki Y, Sugai S et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002; 137(7): 833–840.

5. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008; 248(4): 626–637.
6. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1 001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230(3): 309–321.
7. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1 568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer* 1996; 77(7): 1254–1262.
8. Treska V, Topolcan O, Stanislav K et al. Preoperative tumor markers as prognostic factors of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(90): 317–320.
9. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ Jr. Interval hepatic resection of colorectal liver metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000; 135(4): 473–480.
10. Adam R. Colorectal carcinoma with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94(2): 129–131.
11. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E et al. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90(8): 956–962.
12. Benoist S, Pautrat K, Mitry E et al. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005; 92(9): 1155–1160.
13. Ablorsu E, Kothaj P. Súčasné postavenie chirurgie v liečbe pečŕňových metastáz kolorektálneho karcinómu. *Klin Onkol* 2006; 19(2): 121–123.
14. Mentha G, Majno PE, Andres A et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of colorectal primary. *Br J Surg* 2006; 93(7): 872–878.
15. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2038–2048.
16. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2038–2048.
17. Treska V, Skalický T, Sutnar A et al. Surgical management of the colorectal carcinoma liver metastases. *Rozhl Chir* 2009; 88(2): 69–74.
18. Alberts SR. Updated options for liver-limited metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7 (Suppl 2): S58–S62.
19. Nordlinger B, Sorbye H, Collette L et al. Final results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 962s.
20. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal liver metastases. *BMC Cancer* 2008; 8: 120.
21. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1830–1835.
22. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649–655.
23. Adam R, Aloia T, Lévi F et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4593–4602.
24. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(3): 460–466.
25. Aloia T, Sebagh M, Plasse M et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(31): 4983–4990.
26. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1991; 214(2): 107–113.
27. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2065–2072.
28. Nordlinger B, Benoist S. Benefits and risks of neoadjuvant therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(31): 4954–4955.
29. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3939–3945.
30. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240(4): 644–658.

Radioterapie lůžka prostaty – kdy a co léčit?

Prostate Bed Radiotherapy – When and What?

Šefrová J.¹, Odrážka K.^{2,3,4,5}, Paluska P.¹, Brodčák M.⁶, Rousková L.¹

¹ Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

² Multiscan s.r.o., Oddělení klinické a radiační onkologie, Pardubická krajská nemocnice, a.s., Pardubice

³ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

⁴ Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK, Praha

⁵ Katedra radiační onkologie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

⁶ Urologická klinika, FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Radioterapie lůžka prostaty se v poslední době – díky výsledkům randomizovaných studií potvrzujících její přínos v adjuvanci – stala standardem léčby u pacientů s rizikovými faktory po radikální prostatektomii. Stejně tak její místo v léčbě biochemického relapsu z důvodu lokální recidivy po radikální prostatektomii zůstává nezastupitelné. Vzhledem k tomu, že tumor na plánovacím CT není ve většině případů zobrazitelný, je třeba využívat veškeré dostupné informace k definici cílového objemu tak, abychom ozářili všechna riziková místa, kde k recidivě může docházet. **Cíl:** Cílem této práce je podat přehled o radioterapii po radikální prostatektomii, o jejích indikacích a zejména o lokalizaci lokálních recidiv, z nichž vyplývají definice klinického cílového objemu. **Závěry:** Léčba karcinomu prostaty vyžaduje úzkou spolupráci urologů a radiačních onkologů, zvláště v dnešní době, kdy se indikace ozáření rozšířila o pacienty s rizikovými faktory po radikální prostatektomii a adjuvantní léčba by měla proběhnout časně po operaci. Je nanejvýš důležité správně definovat ozařovanou oblast, abychom skutečně zabránili lokální recidivě a pacienta zbytečně nevystavili komplikacím léčby.

Klíčová slova

karcinom prostaty – radioterapie – plánování radioterapie

Summary

Backgrounds: Recently, prostate bed irradiation has, due to the results of randomized trials which confirmed its benefit in adjuvant treatment, become the standard treatment for patients with risk factors after radical prostatectomy. It is also irreplaceable in the treatment of biochemical progression caused by local recurrence. In most cases, the tumour is not visible on planning CT, so it is necessary to use all available information to define the target volume to treat all the sites where the recurrence could be present. **Design:** The aim of this review is to provide a compendium of radiotherapy after radical prostatectomy, its indications and especially the localization of recurrences, which implicates the clinical target volume definitions. **Conclusion:** The treatment of prostate cancer requires close co-operation between urologists and radiation oncologists, especially now when the indication of radiotherapy includes patients with risk factors after radical prostatectomy where adjuvant treatment should be performed early after surgery. It is of the utmost importance to precisely define the target volume for radiotherapy to fully prevent local recurrence without unnecessary complications for the patient.

Key words

prostate cancer – radiotherapy – radiotherapy planning

Článek vznikl za podpory Grantové agentury Univerzity Karlovy pod číslem 104909.

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

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

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

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



MUDr. Jana Šefrová

Klinika onkologie a radioterapie

FN Hradec Králové

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: sefrova@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 1. 2010

Přijato/Accepted: 10. 2. 2010

Úvod

Radikální prostatektomie (RP) je stále nejrozšířenější metodou léčby lokalizovaného karcinomu prostaty. Recidiva tumoru se objevuje u 10–40 % pacientů [1], a to zejména u mužů s rizikovými faktory, jako je lokálně pokročilá choroba či pozitivní chirurgické okraje. Patologický nález lokálně pokročilého tumoru přitom nacházíme v 38–52 % histologických preparátů z RP [2–3].

Biochemický relaps se po RP objevuje u 27–53 % pacientů [4], nemocní jsou ohroženi více lokální recidivou nádoru než vzdálenou diseminací [5].

S rostoucím rozsahem choroby extraprostaticky (extrakapsulární extenze, pozitivní okraje, infiltrace semenných váčků) narůstá i riziko recidivy onemocnění, progresu a úmrtí. Vliv má samozřejmě i histologický grading tumoru (Gleason skóre – GS) a předléčebná hodnota prostatického specifického antigenu (PSA) [6–8].

Lokalizace recidivy

Biochemický relaps po RP se objevuje, jak již bylo řečeno, u 27–53 % pacientů během 10 let [4]. Pro rozhodnutí o další léčbě je nezbytné odlišit lokální recidivu od vzdálené diseminace, pro ozáření lůžka prostaty je potom nezbytné vědět, v kterých místech se lokální recidiva objevuje.

Pro vzdálenou diseminaci může svědčit biochemická progresu během dvou let od operace, tumor s Gleason skóre 7 a více, postižení semenných váčků (SV) či lymfatických uzlin, zdvojnásobení PSA kratší než 6 měsíců a pozitivní okraje při operaci [9–10].

Digitální rektální vyšetření (digital rectal examination – DRE) odhalí asi 5 % relapsů [11–12], a to pouze při elevaci

PSA nad 0,2 ng/ml, v obou zmíněných pracích autoři hodnotí při nulovém PSA fyzikální vyšetření jako postradatelné. Leventis et al ale uvádí senzitivitu DRE asi 44 % [13].

Biopsie z oblasti anastomózy pod transrektální ultrazvukovou kontrolou na základě elevace PSA odhalí 39 % recidiv při jedné biopsii. Při opakovaných odběrech se procento prokázaných recidiv zvyšuje o dalších 20 % [13–14]. Ve studii Scattoniho [15] na 119 pacientech biopsie potvrdila recidivu u 50 % pacientů s PSA nad 0,2 ng/ml. Transrektální ultrazvuk (transrectal ultrasound – TRUS) prokázal větší senzitivitu než DRE (75 % vs 50 %), kdežto DRE větší specifitu (85 % vs 66 %). Při PSA nad 2 ng/ml byl TRUS pozitivní u všech pacientů s pozitivní biopsií, naopak u pacientů, kde byl TRUS negativní, byla vždy negativní i biopsie. Podobně vysokou senzitivitu a nízkou specifitu transrektálního ultrazvuku potvrzují i Connolly et al [16].

CT s kontrastní látkou nebo scintigrafie skeletu jsou pozitivní pouze u malého procenta pacientů s prokázanou biochemickou progresí během 3 let (9,4 % a 14 %), a to u pacientů s PSA v řádu desítek ng/ml [17].

K vyloučení postižení mimo lůžko prostaty může pomoci CT nebo pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou (FDG PET), které byly v Seltzerově studii pozitivní u 50 % pacientů s PSA nad 4 ng/ml [18]. Pro nižší hodnoty PSA nejsou tyto metody vhodné, na rozdíl od imunoscintigrafie se 111-indium-capromab pendetidem nebo anti-PSA protilátkami, které mohou být pozitivní i při minimálních hodnotách PSA, mají ale ještě nižší senzitivitu a specifitu než CT a FDG PET [18–19].

Pozitronová emisní tomografie (PET/CT) s použitím 11-C cholinu zobrazí ložiska adenokarcinomu v prostatě s přesností více než 80 %, citlivější je opět u pacientů s elevací PSA [20–21]. Podle práce Reskeho et al na 49 pacientech (z nichž 36 mělo histologicky potvrzenou recidivu a elevaci PSA a 13 bylo klinicky negativních kontrol s PSA pod 0,3 ng/ml bez průkazu recidivy) je senzitivita vyšetření 0,73, specifita 0,88, pozitivní prediktivní hodnota 0,92, negativní prediktivní hodnota 0,61, celková správnost 0,78 [22].

Magnetická rezonance s endorektální cívkou (eMR) zobrazí recidivu na T2 vážených obrazech jako hyperintenzní ložisko oproti pánevním svalům. Senzitivita je dle práce Selly et al provedené na 39 pacientech 95 %, specifita 100 % [23], dle práce Silvermana et al na 35 pacientech dokonce senzitivita i specifita dosahují 100 % [24]. Autoři proto doporučují eMR jako standardní vyšetření při podezření na lokální recidivu u pacientů po RP [23].

Ještě lepších výsledků dosahuje eMR s podáním kontrastu (contrast enhanced eMR – CE-eMR). Z porovnání eMR s CE-eMR provedeném Cirillem et al u 72 pacientů vychází signifikantně vyšší senzitivita a celková přesnost vyšetření s kontrastem (84,2 % vs 61,4 % a 86,1 % vs 69,4 %), nesignifikantně vyšší je specifita vyšetření (89,3 vs 82,1 %). Celkově zde ale senzitivita ani specifita obou vyšetření nedosahují hodnot blízkých se 100 % [25].

Vyšetření, která jsou pozitivní až při elevaci PSA v řádu jednotek, jsou v praxi málo využitelná, neboť největší efekt z radioterapie mají pacienti ozáření při hodnotách PSA pod 2 ng/ml, kde 4 roky bez biochemického relapsu přežívá 74 %

Tab. 1. Nejčastější lokalizace lokálních recidiv po radikální prostatektomii tak, jak je popisují jednotliví citovaní autoři. Uvedeno je celkové množství pacientů s recidivou, které bylo v dané práci hodnoceno, a počty recidiv v jednotlivých lokalizacích.

Autor		Sella [23]	Silverman [24]	Connolly [16]	Leventis [13]	Celkem
celkem recidiv		39	31	61	31	162
počet recidiv v jednotlivých lokalizacích	anastomóza	12	31	42	17	102
	retrovesikálně	17		8	2	27
	krček močového měchýře			10	7	17
	semenné váčky	9				9
kombinace		1		1	5	7

pacientů oproti 22 %, kteří v době zahájení radioterapie měli PSA více než 2 ng/ml [26].

Konkrétní místa biopticky potvrzených recidiv popisuje několik studií (tab. 1). V již zmíněné práci Selly et al [23] to jsou výsledky na základě vyšetření eMR. Z 39 pacientů jich zde mělo 15 recidivu biopticky potvrzenou, a to 12 pacientů (29 %) v oblasti anastomózy, 17 (40 %) retrovesikálně, 9 (22 %) v rezidu semenných váčků, 4 pacienti (9 %) v přední a laterální části chirurgických resekcí okrajů.

V práci Silvermana et al [24] byla recidiva ve 100 % případů v oblasti anastomózy, z 31 pacientů s nálezem na MR a následnou histologickou verifikací mělo 16 recidivu v přední části anastomózy, 9 při zadním okraji a 6 v obou místech, vpředu i vzadu.

V práci Connollyho et al [16] byla lokalizace histologicky potvrzených recidiv popsána pomocí TRUS, a to z 61 pacientů u 42 v anastomóze, u 8 retrovesikálně, u 10 v oblasti krčku močového měchýře a na více místech u 1 pacienta.

Stejně, pomocí TRUS, lokalizovali recidivy i Leventis et al [13], v jejichž práci bylo z 31 biopticky verifikovaných recidiv 17 v oblasti anastomózy, 2 retrovesikálně, 7 v oblasti krčku močového měchýře a 5 na více místech.

Souhrnně lze tedy říci, že dvě třetiny recidiv se objevují v oblasti vesikouretrální anastomózy, z toho 60 % vzadu, 20 % vpředu a 15 % laterálně. Další významnou oblastí je oblast retrovesikální, kde bylo asi 17 % recidiv, 10 % pak v okolí krčku močového měchýře a dalších 10 % v jiných oblastech, např. v reziduálních semenných váčcích.

Dávka záření

Závislost přežití bez relapsu i celkové přežití na dávce záření je známa ze studií radikálního ozáření prostaty [27–32]. Obdobně se tedy nabízí úvaha i pro ozáření lůžka prostaty, zvláště víme-li, že selhání a relaps onemocnění po radikální prostatektomii je zejména lokální [5].

Valicenti prokázal signifikantně lepší výsledky u pacientů pT3 ozářených dávkou větší než 61,2 Gy pro adjuvantní a 64,8 Gy pro záchrannou radioterapii, bez vyšší incidence komplikací a bez

závislosti komplikací na celkové dávce [33]. King a Spiotto porovnávali dávku 60 a 70 Gy pro záchrannou radioterapii, kde byl prokázán signifikantní rozdíl v pětiletém přežití bez biochemického relapsu (bRFS); 23 % vs 66 % pro pacienty s ozářením samotného lůžka prostaty bez hormonální terapie, 17 % vs 55 % pro všechny pacienty bez hormonální léčby, z nichž někteří měli ale ozářenou celou pánev, nicméně rozdíl v dávce na lůžko byl zmíněných 10 Gy [34].

Americká společnost pro radiační onkologii (ASTRO) se shodla na tom, že dávka pro záchrannou (salvage) radioterapii by měla být minimálně 64 Gy [35].

King a Kapp, kteří ve své práci porovnávají data z různých studií, vychází ze vztahu mezi dávkou a odpovědí při radikální radioterapii. Pokud při radikální radioterapii dosáhneme biochemické kontroly u 50 % pacientů při dávce 65,9 Gy, tak pro záchrannou radioterapii je to dávka 66,8, pro adjuvantní radioterapii 60,8 Gy [36].

V randomizovaných studiích, které zkoumaly efekt adjuvantní vs salvage radioterapie, byly používány dávky 60–66 Gy.

Indikace ozáření

Ozáření lůžka prostaty si klade za cíl léčbu nebo snížení rizika lokální recidivy. Z tohoto pohledu rozlišujeme dvě indikace – radioterapii adjuvantní (do 6–8 týdnů po operaci) a radioterapii záchrannou (v případě suspekce nebo průkazu lokální recidivy).

Obecně má adjuvantní ozáření za cíl snížit riziko lokální recidivy, které v důsledku může vést i ke snížení rizika diseminace. U většiny tumorů je indikace adjuvantního ozáření zjevná, neboť lokální recidivy značně zhoršují kvalitu života pacientů (např. karcinom prsu, rekta). Adjuvantní ozáření zlepšuje lokální kontrolu o 40–50 %, přičemž je známo, že záchranná radioterapie po objevení se lokální recidivy má již výrazně nižší efekt.

U karcinomu prostaty nebylo adjuvantní ozáření obecně zavedeno vzhledem k možnosti včasné diagnózy progresu onemocnění pomocí PSA, relativně benignímu chování tumoru ve většině případů a často dobrému efektu záchranné léčby.

Dnes máme k dispozici tři randomizované studie [37–39] zkoumající efekt adjuvantní vs salvage radioterapie u rizikových skupin pacientů, jež nás nutí hlouběji se zamýšlet, kteří pacienti by mohli profitovat z adjuvantní léčby a kteří naopak z léčby záchranné.

Salvage radioterapie

Záchranná radioterapie vychází z předpokladu, že část pacientů s biochemickým relapsem má pouze lokální recidivu, která může být ozářením zcela eradikována. Spolehlivým prediktorem efektu radioterapie se ukázala být hodnota PSA před ozářením [7,26,40]. Čím nižší PSA, tím lepší jsou výsledky léčby.

ASTRO doporučuje provádět radioterapii při hodnotách menších než 1,5 ng/ml [35].

Efekt salvage radioterapie popisují ve své práci Stephenson et al [7], jejichž soubor čítá 500 pacientů ozářených pro relaps po RP. Medián dávky byl 64,8 Gy (37,8–75,6 Gy), v sedmi letech bylo přežití bez relapsu 90 %, celkové přežití 82 %, čas do progresu má medián 12,5 měsíce. Jako prediktory relapsu byly prokázány: PSA před prostatektomií, PSA před radioterapií, GS, negativní okraje, zdvořovací čas PSA ≤ 10 měsíců, invaze do semenných váčků a perzistence nenulového PSA po RP. Co se týče hodnot PSA před ozářením, při hodnotách ≥ 2 ng/ml bylo jednoznačně vyšší riziko progresu. Pacienti s velmi nízkým PSA měli lepší prognózu, při PSA ≤ 0,6 ng/ml vs PSA 0,6–2 ng/ml hazard ratio (HR) 1,6; pro PSA ≤ 0,6 ng/ml vs PSA > 2 ng/ml HR 2,8.

Zajímavé je i porovnání Trocka et al [40], kteří retrospektivně zhodnotili 635 pacientů s biochemickou nebo lokální progresí, z nichž 63 % bylo bez léčby, 25 % bylo ozářeno a 12 % mělo ozáření v kombinaci s antiandrogenní léčbou. Medián sledování byl 6 let, kdy celkem zemřelo na karcinom prostaty 18 % pacientů, ze skupiny bez léčby to bylo 22 %, ze skupiny s radioterapií 11 % a ze skupiny radioterapie s hormonální léčbou 12 %. Přežití bez relapsu (disease-specific survival – DSS) v 10 letech bylo 62, 86 a 82 % pro skupiny bez léčby, se samotnou radioterapií a radioterapií s hormonální léčbou. Přidání

Tab. 2. Souhrn doporučení pro zakreslení klinického cílového objemu dle různých autorů. U doporučení EORTC jsou uvedeny hranice pro zakreslení rizikových oblastí, ke kterým se dále přidává symetrický lem 5 mm ve všech směrech kromě směru k rektu a další lemy při pozitivních okrajích nebo extrakapsulárním prorůstání. Pro RTOG a kanadskou skupinu je za středníkem uvedena hranice pro lokalizace nad horním okrajem symfýzy, pro australskou skupinu hranice pro lokalizace 3 cm od dolního okraje CTV.

Doporučení hranice	EORTC [42] (+ 5 mm)	RTOG [41]	Kanadská skupina [43]	Australská skupina [44]
kraniálně	krček močového měchýře	konec ductus deferens nebo 3–4 cm nad horním okrajem symfýzy	5 mm nad dolním okrajem ductus deferens nebo klipy	distální část ductus deferens včetně nebo místo baze SV definované klipy
kaudálně	15 mm nad bulbus penis	8–12 mm pod anastomózou nebo 1 řez nad bulbus penis	8 mm pod anastomózou nebo horní okraj bulbus penis	5–6 mm pod anastomózou nebo 1 řez nad bulbus penis
laterálně	neurovaskulární svazek nebo m. obturatorius internus	m. levator ani, m. obturatorius int.; fascia sacrorectogenitopubica	m. levator ani, m. obturatorius int.; fascia sacrorectogenitopubica	m. levator ani, m. obturatorius internus
vpředu	včetně anastomózy a uretrální osy	zadní hrana symfýzy; 1–2 cm močového měchýře	zadní hrana symfýzy, 15 mm močového měchýře	zadní hrana symfýzy; 15 mm močového měchýře
vzadu	přední stěna rekta	přední stěna rekta; mezorektální fascie	přední stěna rekta a m. levator ani; mezorektální fascie	přední stěna rekta, m. levator ani; mezorektální fascie

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer, RTOG – Radiation Therapy Oncology Group, CTV (clinical target volume) – klinický cílový objem, m. – musculus, SV – semenné vajíčko. Pro všechna doporučení platí zvětšení objemu o patologicky postižené semenné vajíčko nebo viditelnou recidivu.

hormonální terapie nevedlo k dalšímu signifikantnímu zlepšení DSS oproti samotné radioterapii, HR 0,34 vs 0,32. Signifikantně lepší bylo i celkové přežití pro pacienty se záchrannou radioterapií.

Adjuvantní radioterapie

Pro indikaci adjuvantní radioterapie máme v současnosti tři randomizované studie [37–39]. Všechny prokázaly prodloužení doby do biochemického relapsu, studie SWOG [37] prokázala mimo to i prodloužení doby do vzniku metastáz a prodloužení celkového přežití. Všechny tyto studie se týkají rizikových pacientů (patologické stadium T3, tj. extrakapsulární extenze či infiltrace semenných váčků nebo pozitivní chirurgické okraje).

Ve studii EORTC 22911 [39] byli zařazeni pacienti s patologickým T3 stadiem nebo pozitivními chirurgickými okraji, kteří byli randomizováni do ramene s radioterapií do 60 Gy v 6 týdnech nebo do ramene se sledováním a event. salvage radioterapií 70 Gy při relapsu. Doba bez biochemické progresy byla výrazně prodloužena u pacientů s adjuvantní ra-

dioterapií (75 % vs 53 %, HR 0,48). Incidence lokální recidivy byla 15 % vs 5 % a klinického relapsu obecně 19 % vs 9 % ve prospěch adjuvantní radioterapie. V rameni se sledováním podstoupilo salvage radioterapii 23 % pacientů. V rameni s adjuvantní radioterapií byla signifikantně vyšší toxicita 2. a 3. stupně.

Ve studii ARO 96–02 [38] byli zařazeni pacienti s patologickým T3 stadiem a nedetekovatelným PSA po operaci. Přežití bez biochemické progresy bylo v pěti letech vyšší ve skupině s adjuvantní radioterapií (72 % vs 54 %, HR 0,53). Ke zhodnocení vlivu na přežití je potřeba delší sledování.

Ve studii SWOG 8794 [37] byli zařazeni pacienti s pT3 nebo pozitivním chirurgickým okrajem do ramene se sledováním nebo s adjuvantní radioterapií 60–64 Gy. Medián sledování byl 12,5 let. V té době mělo metastázy 54 % pacientů ve skupině observace vs 43 % ve skupině s adjuvantní radioterapií. Medián do vzniku metastáz byl 12,9 let pro pacienty s observací, 14,7 let pro pacienty s adjuvantní radioterapií. Celkové přežití ve skupině s adjuvantní radioterapií

bylo také vyšší – 15,2 roku vs 13,3 roku; ve skupině s adjuvantní radioterapií zemřelo 41 % pacientů, ve skupině sledovaných 52 %.

Rozdíly se objevily i přesto, že ve skupině sledovaných byl téměř dvojnásobek pacientů léčených hormonální terapií.

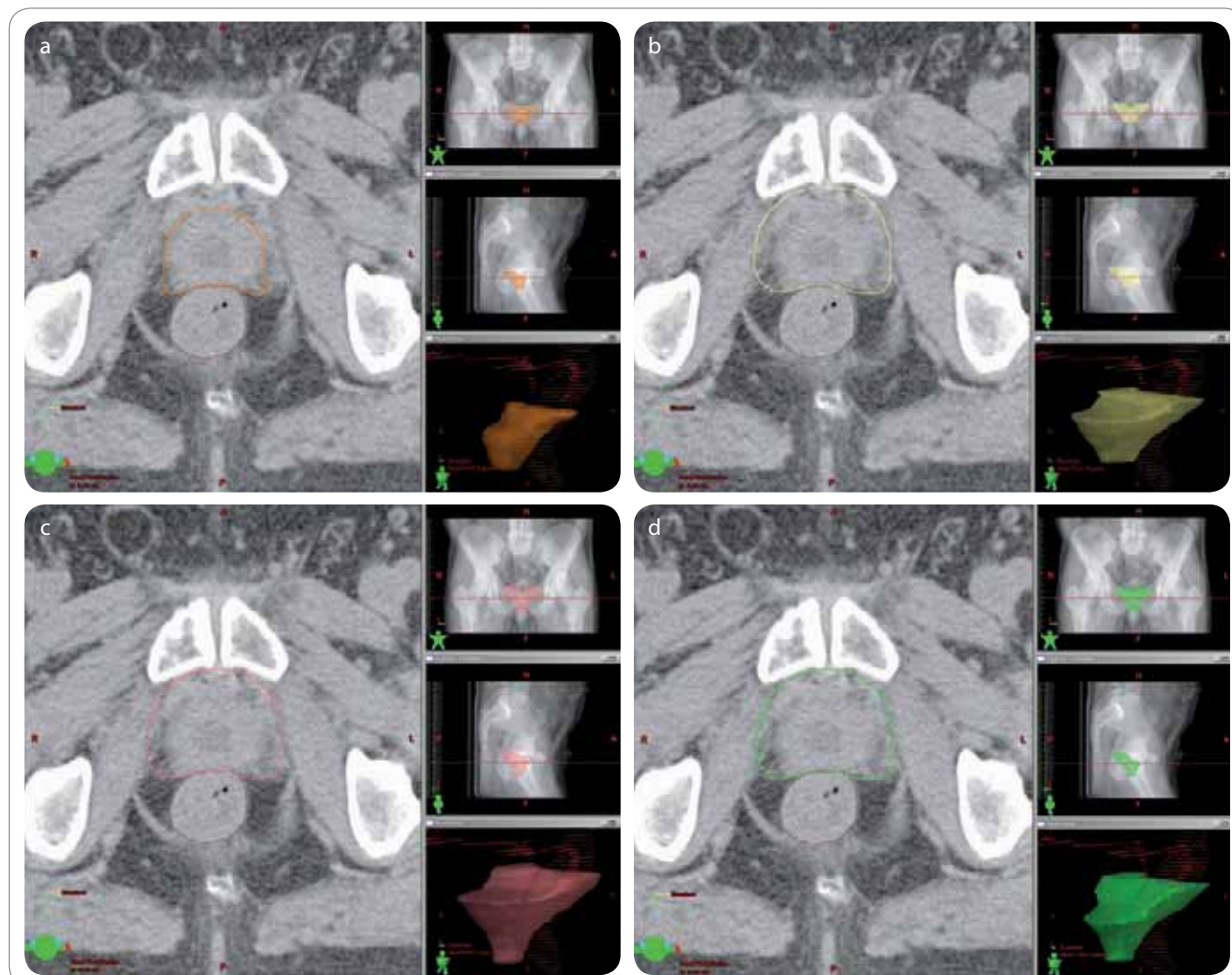
Kvalita života byla v počátku nižší ve skupině s adjuvantním ozářením, po dvou letech se obě ramena vyrovnala a v následujících třech letech byla kvalita života u pacientů s adjuvantní radioterapií dokonce lepší.

Definice klinického cílového objemu

V zakreslení klinického cílového objemu (clinical target volume – CTV) lůžka prostaty existují velké individuální rozdíly [41]. Jako pomůcku pro zakreslování máme několik oficiálních doporučení. Následující přehled a tab. 2 shrnují, co mají společného a v čem se liší.

EORTC doporučení

Doporučení European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)



Obr. 1. Zakreslení klinického cílového objemu u pacienta indikovaného k záchranné radioterapii pro biochemický relaps. Původní stadium pT2cpN0M0, PSA před ozářením 0,2 ng/ml. Vlevo pohled v rovině transverzální, vpravo rovina koronární, sagitální a prstová rekonstrukce. Zakresleno rektum (hnědě) a ductus deferens vpravo a vlevo (červeně). U jednotlivých zakreslení uveden objem CTV a objem plánovacího cílového objemu, který by vznikl rozšířením CTV o symetrický lem 1 cm.

a – dle doporučení EORTC (oranžově), CTV 39,94 ccm, PTV 167,67 ccm,

b – dle doporučení RTOG (žlutě), CTV 91,05 ccm, PTV 304,12 ccm,

c – dle doporučení kanadské skupiny (růžově), CTV 122,19 ccm, PTV 381,61 ccm,

d – dle doporučení australské skupiny (zeleně), CTV 78,68 ccm, PTV 288,38 ccm.

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer, RTOG – Radiation Therapy Oncology Group, CTV (clinical target volume) – klinický cílový objem, PTV (planning target volume) – plánovací cílový objem.

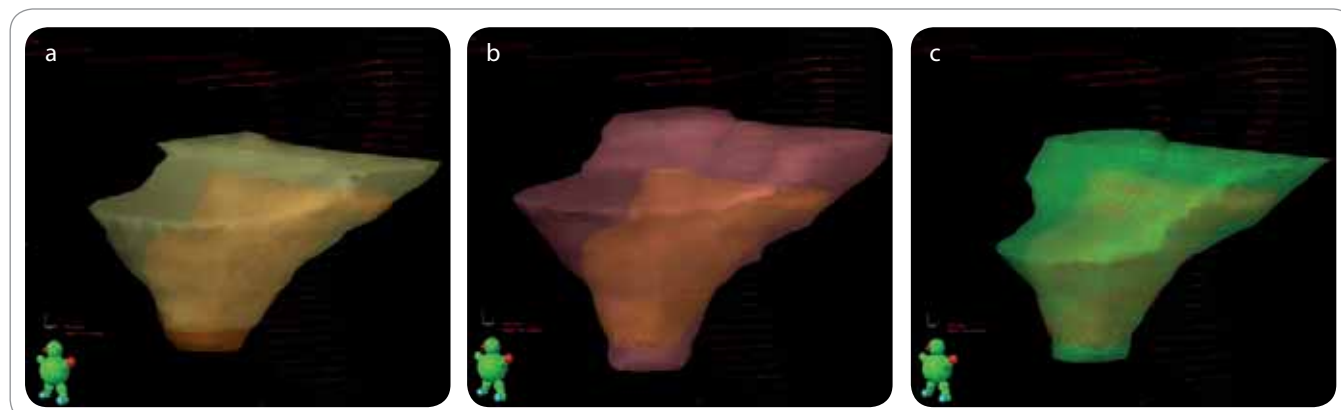
[42] vychází z definice míst, kde jsou nejčastější recidivy, tj. okolí anastomózy, krček močového měchýře, retrovesikální prostor a reziduum semenných váčků (obr. 1a).

Samotné zakreslení pak probíhá ve dvou krocích – zakreslení rizikových míst, která zahrnují uretrovesikální anastomózu, kraniálně krček močového měchýře, kaudálně končí 15 mm nad bulbus penis, laterálně dosahují k nervové

cévním svazkům nebo musculus obturatorius internus, vzadu k přední stěně rekta. K tomuto objemu se přidá lem 5 mm pro mikroskopické šíření, a to ve všech směrech kromě posteriorního, kde objem stále zůstává ohraničen přední stěnou rekta. Další 5 mm má být přidáno v posteriorním a laterálním směru v případě inkompletní resekce extrakapsulární extenze (pT3 s pozitivním okrajem) a dalších 5 mm ve směru mikro-

skopicky pozitivních okrajů v případě, že jsou patologem dostatečně popsány. Výjimku tvoří opět směr k rektu, kam se objem již dále nezvětšuje.

Ve všech případech se zakreslí báze semenných váčků bez dalšího lemu, v případě jejich postižení se zakreslí celé semenné váčky nebo jejich zbytky, také bez dalšího lemu, event. se objem ještě zvětší o viditelnou recidivu, která v zakresleném objemu není zahrnuta.



Obr. 2. Porovnání prostorové rekonstrukce jednotlivých klinických cílových objemů vůči zakreslení dle doporučení EORTC (oranžově). Naznačeno rectum (hnědě) a ductus deferens (červeně).

a – EORTC vs RTOG (žlutě),

b – EORTC vs kanadská skupina (růžově),

c – EORTC vs australská skupina (zeleně).

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer, RTOG – Radiation Therapy Oncology Group, CTV (clinical target volume) – klinický cílový objem.

RTOG doporučení

Doporučení Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [41] vychází z konsenzu radiačních onkologů v zakreslení na CT (obr. 1b). Celkově je zde CTV mírně větší než dle doporučení EORTC. Objem CTV u studovaných dvou pacientů byl $88,5 \pm 74,8$ a $154,4 \pm 116,6$ ccm, shoda všech radiačních onkologů byla pouze v objemech 6,8 a 13,4 ccm, v ostatních částech se odlišovali. Následně s přihlédnutím ke všem doposud známým okolnostem dospěli ke společnému doporučení. Vpředu by měl objem dosahovat k zadní hraně os pubis, nad jejím okrajem pak zahrnuje zadní 1–2 cm močového měchýře. Vzadu dosahuje k přední stěně rekta a mezorektální fascii, laterálně k musculus levator ani a musculus obturatorius internus, nad úrovní symfýzy potom k fascia sacrorectogenitopubica, v případě extrakapsulární extenze až k musculus obturatorius internus. Nahoře objem končí v místě přerušení ductus deferens nebo 3–4 cm nad horním okrajem symfýzy, není-li možno konec ductus deferens definovat. V případě postižení semenných váčků se zakreslí i jejich zbytky. Nejvíce diskuzí panovalo kolem spodního okraje, který by nakonec měl být 8–12 mm pod vesikouretrální anastomózou. Není-li dobře patrná, končí v řezu nad bulbus penis.

Doporučení kanadské skupiny

Wiltshire et al [43] vytvořili konsenzus na základě pohledu urologů, radiologů a onkologů. Studie proběhla na 31 pacientech, zakreslení bylo prováděno do CT a do MR. Vzhledem k velikosti vzniklého objemu autoři doporučují na CTV dávku 45–54 Gy, jelikož se jedná o mikroskopické postižení, s event. boostem do 60–66 Gy na rizikové oblasti. Průměrný objem CTV je 72 ± 16 ccm (obr. 1c).

Hranice CTV je kaudálně 8 mm pod anastomózou nebo při horním okraji bulbus penis, vzhledem k tomu, že chirurgické lůžko prostaty do bulbus penis nikdy nezasahuje a většinou končí 5 mm pod anastomózou. Vpředu jde kontura CTV k zadní hraně os pubis, nad úrovní symfýzy pak zaujímá 1,5 cm zadní stěny močového měchýře. Laterálně dosahuje k mediálnímu okraji musculus levator ani a musculus obturatorius internus, nad nimi pak k fascia sakrorectogenitopubica laterálně od nervové cévního svazku, nikoliv až ke svalu, neboť chirurgické lůžko sahá pouze k fascii. Nahoře končí objem 5 mm nad dolním okrajem ductus deferens, které jsou většinou uzavřeny klipem v horní části lůžka. Vzadu je CTV definován obdobně jako u ostatních – k přední stěně rekta a musculus levator ani, výše pak k mezorektální fascii. Objem by navíc měl zaujímat semenné váčky v případě, že jsou posti-

ženy, dále jakoukoliv viditelnou recidivu a všechny klipy v lůžku (mimo klipy po pánevní lymfadenektomii).

Doporučení australské a novozélandské skupiny

Doporučení Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group Consensus Guidelines [44] vzniklo na základě konsenzu 63 odborníků z řad radiačních onkologů, urologů, radiologů a fyziků (obr. 1d). Pro lokalizaci anastomózy doporučují autoři odložené CT skeny po podání i. v. kontrastu nebo fúzi s MR, kde je anastomóza lépe viditelná.

Hranice CTV je kaudálně 5–6 mm pod anastomózou, níže v případě, že jsou pod tímto místem chirurgické klipy. Pokud není anastomóza lokalizovatelná, měla by být spodní hranice jeden řez nad bulbus penis (při síle řezů 0,25–3 mm). Vpředu sahá objem k zadní hraně symfýzy, 3 cm nad dolním okrajem CTV pak zaujímá již jen 1,5 cm zadní stěny močového měchýře, vzadu je ohraničen přední stěnou rekta a musculus levator ani, výše mezorektální fascií.

Prostor ohraničený musculus levator ani a přední stěnou rekta by měl být zahrnut do CTV v případě, že nebudou překročeny limity dávky na rectum, každopádně musí od zadní hranice CTV k zadní stěně rekta zůstat alespoň 2 cm, abychom nezářili plnou dávkou celou

cirkumferenci rekta. Laterální hranice CTV sahají k musculus levator ani a musculus obturatorius internus, kraniálně objem zaujímá místo baze semenných váčků (většinou označeno klipy) a distální část ductus deferens. Při patologickém postižení SV by měly být do CTV zahrnuty jejich zbytky.

Závěr

Radioterapie lůžka prostaty, ať adjuvantní, nebo záchranná, je potenciálně kurativní metodou léčby karcinomu prostaty po radikální prostatektomii. Ozařujeme relativně vysokou dávkou, pohybujeme se v těsné blízkosti rizikových orgánů (rektum a močový měchýř) a v operovaném terénu. Z toho důvodu je léčbu nutné zodpovědně indikovat a provést tak, abychom skutečně ozářili všechna riziková místa a zároveň se vyvarovali zbytečné zátěže okolních tkání a orgánů.

Adjuvantní radioterapie by měla proběhnout do 8 týdnů po RP u pacientů s rizikovými faktory (pT3, pozitivní okraje), dávka záření by měla být nižší než u radioterapie záchranné, pokud budeme vycházet z randomizovaných studií, měla by dosahovat 60–66 Gy.

Záchranná radioterapie by se měla provádět u pacientů s prokázaným biochemickým relapsem, kde ale PSA nepřesahuje hodnotu 2 ng/ml a kde není podezření na generalizaci onemocnění (zdvojovací čas kratší než 6 měsíců, postižení uzlin na zobrazovacích vyšetřeních). Dávka pro salvage radioterapii by měla být vyšší než při adjuvantním ozařování, tj. 66–70 Gy.

Klinický cílový objem by měl zahrnovat místa, kde se nejčastěji vyskytuje recidiva, tak jak jsou definována v doporučení EORTC [42], která na našem pracovišti používáme. CTV by měl obsahovat krček močového měchýře s lemem, vpředu až k zadní hraně symfýzy, nad krčkem zasahuje CTV cca 15 mm do zadní stěny močového měchýře, vzadu kopíruje konturu rekta až k musculus levator ani. Laterálně dosahuje k nervové cévním svazkům, m. levator ani a m. obturatorius internus. Kaudálně končí 10 mm nad bulbus penis, tak aby plánovací cílový objem do bulbů nezasahoval. Kraniálně by měl zahrnovat oblast baze semenných váčků. Vždy je nutné

zakreslit viditelnou recidivu, v případě postižení SV celé jejich zbytky. Vhodné se jeví i doporučení zahrnout do CTV chirurgické klipy v lůžku, je-li to možné bez enormního zvětšení objemu (klipy slouží k uzavření krvácejících cév, nikoliv k označení lůžka).

Včasná a dobře provedená léčba po RP může být kurativní nebo alespoň významně prodloužit život. Vyžaduje ale dobrou erudici a úzkou spolupráci mezi urology a radiačními onkology.

Literatura

1. Pasquier D, Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 972–979.
2. Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M et al. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer – a new standard? *Eur Urol* 2008; 54(3): 528–542.
3. Bott SR, Freeman AA, Stenning S et al. Links Radical prostatectomy: pathology findings in 1001 cases compared with other major series and over time. *BJU Int* 2005; 95(1): 34–39.
4. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281(17): 1591–1597.
5. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM et al. SWOG 8794, Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2225–2229.
6. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G et al. Links Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term follow-up. *J Urol* 1993; 150(1): 135–141.
7. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004; 291(11): 1325–1332.
8. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 7005–7012.
9. Jhaveri FM, Klein EA. How to explore the patient with a rising PSA after radical prostatectomy: defining local versus systemic failure. *Semin Urol Oncol* 1999; 17(3): 130–134.
10. Scattoni V, Montorsi F, Picchio M et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2004; 93(5): 680–688.
11. Obek C, Neulander E, Sadek S et al. Is there a role for digital rectal examination in the followup of patients after radical prostatectomy? *J Urol* 1999; 162(3 Pt 1): 762–764.
12. Pound CR, Christens-Barry OW, Gurganus RT et al. Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1999; 162(4): 1337–1340.
13. Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001; 219(2): 432–443.
14. Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P et al. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995; 153(3 Pt 2): 1011–1014.
15. Scattoni V, Roscigno M, Raber M et al. Multiple vesico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and the pathological stage. *Eur Urol* 2003; 44(4): 407–414.

16. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr et al. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996; 47(2): 225–231.
17. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61(3): 607–611.
18. Seltzer MA, Barbaric Z, Belldgrun A et al. Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 1999; 162(4): 1322–1328.
19. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002; 94(4): 987–996.
20. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B et al. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(9): 1415–1419.
21. Rinnab L, Simon J, Hautmann RE et al. [(11)C]choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol* 2009; 27(5): 619–625.
22. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [(11)C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(1): 9–17.
23. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004; 231(2): 379–385.
24. Silverman JM, Krebs TL. MR imaging evaluation with a transrectal surface coil of local recurrence of prostatic cancer in men who have undergone radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(2): 379–385.
25. Cirillo S, Petracchini M, Scotti L et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009; 19(3): 761–769.
26. Tiguert R, Forman JD, Hussain M et al. Radiation therapy for a rising PSA level after radical prostatectomy. *Semin Urol Oncol* 1999; 17(3): 141–147.
27. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD et al. Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 980–988.
28. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 1990–1996.
29. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(10): 1233–1239.
30. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(6): 475–487.
31. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3): 491–500.
32. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4): 1028–1033.

33. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M et al. Durable efficacy of early postoperative radiation therapy for high-risk pT3N0 prostate cancer: the importance of radiation dose. *Urology* 1998; 52(6): 1034–1040.

34. King CR, Spiotto MT. Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(1): 23–27.

35. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1155.

36. King CR, Kapp DS. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 346–350.

37. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer

significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181(3): 956–962.

38. Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96–02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27(18): 2924–2930.

39. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007; 25(27): 4178–4186.

40. Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008; 299(23): 2760–2769.

41. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I et al. Development of RTOG Consensus Guidelines for the Definition of the Clinical Target Volume for Postoperative Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(2): 361–368.

42. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K et al. EORTC Radiation Oncology Group Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007; 84(2): 121–127.

43. Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4): 1090–1099.

44. Sidhom MA, Kneebone AB, Lehman M et al. Post-prostatectomy radiation therapy: consensus guidelines of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group. *Radiother Oncol* 2008; 88(1): 10–19.

Circulating Tumour Cells in Breast Cancer – Review

Cirkulujúce nádorové bunky u rakoviny prsníka – prehľad

Vertakova Krakovska B.^{1,2}, Sanislo L.³, Spanik S.^{1,2}, Svec J.^{1,4}, Ondrus D.¹

¹ 1st Department of Oncology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic

² Department of Medical Oncology, St. Elizabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

³ Department of Clinical Immunology and Allergology, St. Elizabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

⁴ Department of Oncology, Slovak Medical University, Bratislava, Slovak Republic

Summary

Disseminated malignancies are responsible for the majority of cancer-related deaths. During the metastatic process, circulating tumour cells (CTCs) are generated. The presence of CTCs, epithelial cells found in the peripheral blood, is an essential step in establishing distant metastases. Circulating epithelial cells have the morphology of malignant cells and their number in the blood correlates with tumour burden. To identify CTCs in peripheral blood, two major approaches are used involving additional antibodies and nucleic acid-based techniques. Tumour cells with HER-2 overexpression are frequently resistant to cytotoxic drugs and radiotherapy. Wider clinical application of the detection of minimal residual disease is partly limited by the lack of standardized methods for detection. Recent studies suggest that in addition to the prognostic significance of tumour cells, determination of CTCs may be important in therapy monitoring or as potential targets for targeted therapy. Persistence of minimal residual disease after primary treatment may be an indication for extensive adjuvant treatment in order to prevent relapse of the disease. Detection of CTCs and the use of prognostic markers such as HER-2 overexpression may help us to better understand the biology and clinical significance of the presence of CTCs in breast cancer patients.

Key words

metastatic breast cancer – circulating tumour cells – minimal residual disease

Súhrn

Diseminované malignity sú zodpovedné za väčšinu úmrtí na rakovinu. Cirkulujúce nádorové bunky (circulating tumor cells – CTC) sú generované počas metastatického procesu. Prítomnosť CTC, epiteliálnych buniek nachádzajúcich sa v periférnej krvi, je povinný krok rozvoja vzdialených metastáz. Cirkulujúce epiteliálne bunky majú morfológiu malígnych buniek a ich počet v krvi koreluje s rozsahom nádorovej choroby. Na detekciu CTC v periférnej krvi sú využívané dva hlavné prístupy: 1) metóda využívajúca reakciu s protilátkou a 2) na detekciu nukleových kyselín založené techniky. Nádorové bunky s HER-2 overexpresiou sú často rezistentné na cytotoxickú liečbu a rádioterapiu. Širšie klinické použitie detekcie minimálnej zvyškovej choroby je čiastočne obmedzené nedostatkom štandardizovaných metód detekcie. Nedávne štúdie naznačujú, že okrem prognostického významu nádorových buniek môže byť ich stanovenie dôležité pri liečbe a následnom sledovaní pacienta, alebo ako potenciálne ciele pre cielenú terapiu. Perzistencia minimálnej reziduálnej/zvyškovej choroby po primárnej liečbe môže byť indíciou na podanie rozsiahlej adjuvantnej liečby, aby sa zabránilo relapsu ochorenia. Detekcia CTC a využívanie prognostických markerov, ako je HER-2 overexpresia, môže napomôcť lepšie pochopiť biológiu a klinický význam prítomnosti CTC u pacientov s karcinómom prsníka.

Kľúčové slová

metastatická rakovina prsníka – cirkulujúce nádorové bunky – minimálna reziduálna/zvyšková choroba

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

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

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

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



Bibiana Vertakova Krakovska, MD.

1st Department of Oncology,
Faculty of Medicine,
Comenius University
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovak Republic
e-mail: bibianakrakovska@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 19. 1. 2010

Přijato/Accepted: 25. 2. 2010

Introduction

Minimal residual disease is defined as the persistence of tumor cells that remain in the body after so-called curative resection of the primary tumor. These cells may lead to a relapse of the disease months or even years after primary treatment. Correlate of minimal residual disease in the biological material is the presence of tumor cells, which can be detected using histogenetic markers in mesenchymal organs (for example bone marrow, blood and lymph nodes). The presence of these cells in the bone marrow and lymph nodes is generally associated with shortened overall survival in malignant diseases [1]. Patients with cancer at an early stage with good prognostic features, often suffer relapse of the disease despite successful primary treatment. The cause of early relapse is the subject of many studies. Disseminated malignancies are responsible for the majority of cancer related deaths [2]. Approximately 25% of breast cancer patients without lymph node metastases develop systemic relapse. It is assumed that metastases are caused by spread of tumor cells in a relatively early stage of the disease [3]. Micrometastases are stroma containing organized group of cells, infiltrating into the capillary system from the primary tumor. As micrometastases are groups of cells labeled by size 0,2–2,0 mm in greatest dimension, they are detectable in lymph nodes by using molecular-diagnostic methods [4]. Several studies support the hypothesis that minimal residual disease may be considered a precursor of clinically overt distant metastasis of solid tumors [6]. Genetic variability and genome instability of the precursors of distant metastases in a state of minimal residual disease has been demonstrated by extensive clinical studies. It seems that the selection of clonally expanding cells forming metastases takes place after the start of the process of dissemination. This story is the reason that modalities of adjuvant therapy are often confronted with an extremely large reservoir of genetically variable cells, which may become resistant cells in the course of therapy [6]. A growing body of evidence supports the notion that hematogenous disse-

mination of breast cancer occurs independently of lymphatic spread of disease, however current clinical practice does not involve routine analyses of circulating tumor cells (CTCs) or disseminated cells [7]. During the metastatic process, CTCs are generated. The presence of CTCs, epithelial cells found in the peripheral blood, is a mandatory step in establishing distant metastases [2]. Disseminated tumor cells (DTCs) are cells which originate from the primary tumor and persist in an isolated form in the bone marrow. Bone marrow is a well vascularized tissue, an ideal incubator in which disseminated cells may stay in a dormant stage, or stage of development [8]. To date, there is no clear correlation between CTCs from peripheral blood and disseminated tumour cells (DTCs) in bone marrow. However, the evidence of DTCs in bone marrow is an independent prognostic factor in patients with carcinoma of breast [9–10], lungs [11] and colon and rectum [12]. Peripheral blood is one of the most important diagnostic specimens and appears an ideal source for monitoring CTCs. Peripheral blood sampling can be done at frequent intervals [13]. Prognostic value of CTC detection in peripheral blood is demonstrated in patients with metastatic disease [14].

Detection methods

Many recently published studies have documented that both CTCs within the blood and DTCs in bone marrow can be identified using a variety of techniques [7]. Detection and characterization of tumor cells is due to their low concentration in the bone marrow and peripheral blood, the frequency of about 1×10^{-5} to 1×10^{-6} , a relatively complicated process. Furthermore, there are several cell contaminants present in tissues (stem cells and other epithelial cells in bone marrow) [15]. There is a heterogeneous group of malignant cells in breast tumors with varying degrees of expression of tumor specific markers. Therefore, CTCs found in one patient, must not express the particular type of marker, which is detected by chosen detection method. The ideal marker for identifying tumor cells should be univer-

sal and uniformly expressed in all cells of malignant breast tumors. Yet been identified, no marker, meets these criteria. In order to increase the detection rate there must be a suitable multimarker method [16]. The methods for identifying CTCs should distinguish between epithelial and other (mainly hematopoietic) cells [13]. As a first step of detection process, enrichment (increasing the number of tumor cells) of the sample is necessary [15]. Molecular studies of CTCs require efficient pre-enrichment steps to obtain a pure population of target cells for further characterization [17]. There are three main enrichment methods – density gradient separation, filtration and immunomagnetic separation [15]. To identify CTCs in peripheral blood, two major approaches are used involving additional antibodies and nucleic acid based techniques [13]. These methods differ in their sensitivity and specificity [16]. The principle of immunocytochemistry using methods (immunocytochemistry, flow cytometry and laser scanning cytometry) is detection of epithelial epitopes and cell surface structures or structures inside the cell, using antibodies that do not react with mesenchymal cells. Metastatic tumor cells exhibit a remarkable heterogeneity in the expression of tumor-associated cell surface molecules, which may affect the effectiveness of this method in the determination of CTCs. Cytometry is now becoming a standard diagnostic method. Cell populations can be studied either by the method of flow cytometry or using a laser scanning cytometry (LSC). The analysis principle of these two methods is essentially the same. While in flow cytometry a suspension of cells is used, LSC allows investigation of cells after immobilization on a conventional microscope slide as well as investigation of in paraffin embedded biopsy samples of tissue [18]. The most suitable method for visualization of CTCs, applied after pre-enrichment, is LSC. LSC has been used for morphological and cytometric analysis of the cells since the beginning of the 90s [18]. The use of LSC for analysing cells on membrane made it possible to simplify the preparation of CTCs and to use cytometric analysis of isola-

ted cells [19]. A new method of intravital flow cytometry allows noninvasive monitoring of circulating tumor cells in vivo during their circulation in the peripheral circulation. Theoretically, non-invasive monitoring in real time can improve detection impressionability allowing analysis of significantly larger volumes of blood, potentially even the entire blood volume. To date, however, the analysis demonstrated success only in the ex vivo labeling of tumor cells prior to intravenous administration. No method for in vivo labeling and quantification of CTCs in clinical use has not yet been developed [20]. Molecular detection methods detect circulating DNA using determination of specific stretches of DNA, or using recognition of messenger RNA (mRNA) and the detection of specific gene expression. Polymerase chain reaction (PCR) method and reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) and its variations are often used in this case [5]. A significant correlation between the presence of circulating DNA in peripheral blood and poor prognosis was described in breast cancer [21]. DNA of tumor cells can be amplified by PCR, which can prove the presence of even a very small number of tumor cells with a tumor DNA in a heterogeneous population of cells. However, DNA in human tissues is relatively stable, and moreover, fraction of circulating tumor DNA varies between patients. Therefore, detection and quantification of circulating tumor DNA may not be indicative with regard to the content of viable tumor cells, and also the extent of metastatic disease [16]. Excellent analytical impressionability of RT-PCR allows the detection of tumor-associated mRNA expression in single tumor cells from 10^6 to 10^8 blood leukocytes. The development of new technological processes allows to obtain results within a few hours [4].

Pitfalls of detection

Apoptotic cells

CTCs are very inefficient in causing metastases [13]. Not all cancer cells detected in peripheral blood and bone marrow, carry metastatic potential, ability to form metastases retain only viable cells [22]. Many CTCs are apoptotic cells which

are detectable but cannot cause spread of the disease [13]. It is difficult, but using new experimental methods possible to differentiate cells that die because of apoptosis, necrosis or other processes, from cells, which hold the metastatic potential. M30 assay and M65 assay are relatively new methods, so called sandwich ELISA tests, which allow the determination of circulating forms of protein – cytokeratin 18 (CK18) in plasma or serum of patients with breast cancer. They are proposed as suitable biomarkers of different mechanisms of cell death [23]. In the process of detection of tumor cells in the peripheral blood or in the bone marrow, the question arises how to prove that these cells are tumor cells and not normal epithelial cells in healthy tissues. Circulating epithelial cells have the morphology of malignant cells and their number in the blood correlates with tumor burden. The evidence that these cells are malignant, is essential for a definitive interpretation of the data and decisions that affect the choice of treatment regimen [22].

CTCs that escape conventional detection

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is defined by the loss of epithelial characteristics and the acquisition of a mesenchymal phenotype [24]. For epithelial malignancies, the epithelial-mesenchymal transition (EMT) is considered to be the crucial event in the metastatic process, which involves the disruption of epithelial cell homeostasis and the acquisition of a migratory mesenchymal phenotype allowing these cells to travel to the site of metastasis formation without being affected by conventional treatment [25–26]. These cells have reduced apoptosis and are drug resistant. A recent report suggests that a direct link might exist between the EMT and the acquisition of stem cell properties [27]. CTCs might be identified partly as cancer stem cells because of similarities such as increased resistance to chemotherapy and decreased proliferation during circulation. Similar findings were reported for CTCs in bone marrow, where tumor cells with a stem cell-like phenotype were demonstrated [28]. Corre-

sponding experimental results for CTCs are still outstanding but preliminary data, presented at the annual meeting of the American Association for Cancer Research 2008, identified a breast cancer stem cell-like phenotype in blood samples of patients with breast cancer [29–30]. In carcinoma cells, EMT can be associated with increased aggressiveness, and invasive and metastatic potential. Sarrio and colleagues assessed the occurrence of EMT in human breast tumors, using a tissue microarray-based immunohistochemical methods in invasive breast carcinomas and carcinosarcomas using 28 different markers. Up-regulation of EMT markers (vimentin, smooth-muscle-actin, N-cadherin, and cadherin-11) and overexpression of proteins involved in extracellular matrix remodeling and invasion (SPARC, laminin, and fascin), together with reduction of characteristic epithelial markers (E-cadherin and cytokeratins), was preferentially observed in breast tumors with the „basal-like phenotype.“ In summary, their data indicate that EMT likely occurs in tumors with the basal-like phenotype, a specific genetic context and suggest the relation to the high aggressiveness and metastatic spread of these tumors [24]. According to data presented by investigators from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, at the annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, 2009, USA., CTCs that undergo epithelial-mesenchymal transition (EMT), resulting in a loss of epithelial markers, may escape conventional epithelial-markers associated detection methods. It is assumed that cells with EMT phenotype are involved in tumor dissemination and represent tumor initiating cells. Data shown during presentation suggest that currently used detection methods may underestimate the most important subpopulation of CTCs, which are involved in tumor dissemination in metastatic breast cancer. During retrospective evaluation of the outcome of breast cancer patients, three subgroups of patients with poor prognosis were observed. Patients with brain metastasis, triple negative tumors or inflammatory breast cancer despite of poor prognosis had low or undetectable

CTCs using conventional detection methods. Scientists suspect that these low or undetectable levels of CTCs were due to existence of a subpopulation of cancer cells that underwent the process of EMT. During the process the cells lose their epithelial receptors. They cannot be no longer detected by detection assays as they use epithelial receptors to identify the cells. Cells without epithelial receptors become resistant to chemotherapy and radiotherapy. Man can hypothesize that CTCs after the process of EMT are responsible for tumor dissemination. Novel detection method capable of identifying these special cells in peripheral blood of breast cancer patients was introduced by researches from M. D. Anderson Cancer Center. In their prospective study they isolated CTCs from peripheral blood of breast cancer patients in all stages of disease (including patients with poor prognosis) using magnetic beads coated with monoclonal antibodies. Following the process of isolation using a PCR they managed to isolate RNA and detect genes involved in EMT. EMT genes were more commonly overexpressed in patients who had triple-negative breast cancer or in by neoadjuvant chemotherapy pretreated patients who have developed resistance to therapy. This new detection method could bring an important prognostic information and could be useful for monitoring treatment efficacy. A confirmatory study in metastatic breast cancer patients to confirm their findings, was also initiated. Ongoing research at The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center and the National Cancer Institute in Bratislava aims the detection of CTCs with tumour-initiating properties, and identification of potential therapeutic targets for CTCs. Identification of therapeutic targets could help to eradicate the micrometastatic disease in breast cancer and epithelial tumors [31].

Clinical use

Surgical treatment

Surgical treatment of malignant breast tumors is performed with the intent to eliminate as much as possible of the tumor mass. Subsequently applied adjuvant systemic therapy should elimi-

nate malignant cells, which were not removed surgically [32]. It was shown that routinely used surgical treatment increases the number of CTCs, which persist in the bloodstream for a long time. Camara [32] presented a new knowledge about the detection of disseminated cells before, during and after surgical intervention. Tumor cells were present in the peripheral blood of patients already before surgery. Increase in their number occurred despite the R0 resection of the primary tumor and the level of epithelial cells was stable even after long time, regardless of the size of the tumor, despite the application of adjuvant therapy. Part of the circulating cell survives long in bloodstream. It is assumed, that these are cells capable of aggressive growth, which contribute to formation of metastases. This hypothesis was confirmed by monitoring of relapsed patients, who had rising concentrations of tumor cells [16]. Even regressive tumors exclude tumor cells the circulation to the same extent as progressive tumors. Most of these cells, however, undergoes apoptosis induced by cytostatic therapy. Theoretically, if complete remission of solid tumor indicates the eradication of disease, in patients with complete remission should be no detectable tumor cells, and they should not develop metastatic disease. Since the primary tumor is removed at surgery, one of the sources of disseminated metastatic cells is the bone marrow, as a reservoir of malignant cells. Disseminated tumor cells have the ability to live in the peripheral circulation, despite the loss of intercellular matrix and are apparently resistant to systemic therapy, thus fulfilling the two basic conditions for metastatic cascade.

Neoadjuvant and adjuvant therapy

Determination of the status of bone marrow after neoadjuvant therapy may identify patients who are at high risk of developing metastatic disease. Moreover, bone marrow examination for the presence of persistent tumor cells, could also help to determine the subgroup of patients who require secondary treatment. Secondary treatment, for example on the basis of targeted agents and

the antibody-based strategies, can help to complete the eradication of minimal residual disease [22]. Cancer can relapse after long time from primary diagnosis and assessment of primary tumor removal. The presence of circulating tumor cells in patients in long-term remission, which are considered to be cured, can represent new knowledge and provides new insight into the mechanism of the process of metastasis. Some of the detected cells survive in an organism in dormant status and can acquire aggression after a long latency time [15]. In some patients, disseminated tumor cells are not eliminated by administration of chemotherapeutic agents. The reason may be that only a minority of these cells is in the growth phase of the cell cycle. Majority of these cells are dormant cells, remaining in G0 phase of cell cycle, which is demonstrable even by negativity of Ki67 as a proliferation marker [2]. Pachman [33] presented, that in patients treated with neoadjuvant chemotherapy, already the first cycle of chemotherapy had an effect on the number of CTCs in peripheral blood. Response of CTCs to therapy was the same as the response of primary tumor cells, thereby confirming the assumption that these cells in untreated patients come from the primary tumor. Correlation between reduction in CTCs and ultimately reducing the size of the tumor indicates, that monitoring the number of CTCs during first cycles of therapy, may help to predict the adequate response to treatment. Thus, toxicity which could accompany ineffective treatment, can be avoided. The authors also mention, that by determination of prognosis would not be appropriate to take into account the total number of tumor cells in the blood of the patient, but rather the behavior of these cells (increase/decrease in the number) in the course of therapy [33].

Targeted therapy

The HER-2 gene is amplified in 20–25% of invasive breast cancer. Survival rates are worse in patients whose tumors carry the HER-2 gene amplification [34]. Tumor cells with HER-2 overexpression are frequently resistant to cytotoxic

drugs and radiotherapy [35]. HER-2 status is often assessed in primary breast tumors, and this information is used to make therapeutic decisions in the metastatic setting. The concordance between HER-2 expression in primary tumors and distant metastases is ranging between 80 and 94%. It is thought that a clinical discordance may be the result of clonal selection or the upregulation of HER-2 during the metastatic process [34]. The HER-2 status of distant metastases is often not evaluated [35]. HER-2 gene amplification can be accurately measured in individual cells and this can be used in determining the HER-2 status of circulating tumor cells [34]. Analysis of HER-2 status of CTCs may help to identify high-risk patients who could benefit from targeted anti-HER-2 therapy [35]. Also, the presence of HER-2 positive CTCs in women with non-metastatic disease could be a specific indicator of the presence of hidden metastases. CTCs could present a suitable marker for micrometastatic disease detectable long time before macroscopic detection of metastatic process. Their detection may influence therapeutic decisions by the addition of targeted therapy in the adjuvant administration. Determination of HER-2 status of tumor cells in real time and repeatedly during the course of the disease may help to monitor the disease because of the fact that HER-2 status may change as a result of the ongoing genetic changes in circulating tumor cells [36]. Targeted therapy using trastuzumab following detection of HER-2/neu amplification on CTCs represents one of new therapeutic modalities [31].

Metastatic breast cancer

The incidence of metastases in patients with negative lymph nodes at the time of diagnosis points to the possibility that cancer cells appear to circumvent the lymph nodes and disseminate directly hematogenous to distant organs [36]. Early detection of minimal residual disease has the potential to improve the risk stratification in subsequent therapeutic decisions, or even in adaptation, eventually adding conventional or targeted therapies to eradicate these cells before the development of distant me-

tastases. The results indicate poor prognosis in patients with present CTCs at the time of the primary diagnosis and primary treatment [36]. As CTCs are an important predictor of survival in metastatic breast cancer patients, the presence of an increased number of these cells is associated with poor prognosis [31]. The detection of CTCs in patients with metastatic breast cancer, who are about to start a new line of treatment, has been shown to predict progression-free survival and overall survival and treatment benefit. Therefore, the measurement of these cells has a potential as a surrogate marker for monitoring anti-angiogenic treatment and drug activity, and could help determine the optimal dose of drugs used in medical oncology [37].

Conclusion

Wider clinical application of detection of minimal residual disease is partly limited by the lack of standardized methods for detection. Furthermore, clinical studies, which would demonstrate a significant benefit of real therapeutic interventions based on evidence of tumor cells in bone marrow and peripheral blood are still lacking. Recent studies suggest that in addition to prognostic significance of tumor cells, determination of CTCs may be important in therapy monitoring or as potential targets for targeted therapy. Persistence of minimal residual disease after primary treatment may be an indication for extensive adjuvant treatment, in order to prevent relapse of disease. Detection of CTCs and the use of prognostic markers such as HER-2 expression may help to better understand the biology and clinical significance of the presence of CTCs in breast cancer patients [36]. Very provocative theory is that the persistent subpopulation of tumor cells could be seen as cancer stem cells. They are dormant cells, but also retain the ability to grow in spite of the applied treatment. Identification and characterization of this cell subsets may, in the future, help to better understand the mechanism of tumor cell growth and metastatic disease. Moreover, the development of new drugs, based on the results of pre-clinical and clinical studies,

can help to optimize treatment strategies, if the assumption of direct role of CTCs in metastatic process is confirmed [22]. In general, new markers like for example presence of CTCs in bone marrow and CTCs in peripheral blood may have a role as prognostic factors indicating a possible further development of the disease, or predictive factors which have a role with respect to the expected response to therapy. Moreover, new markers themselves can serve as targets of a new biological treatment. While it will be possible to introduce these new markers in the management of patients, it is required to meet certain specified criteria, especially in methods of detection [5]. Methods for determination must be standardized and must have guaranteed quality. The clinical relevance must be proven by independent clinical studies. In addition, a new marker has to be clinically usable as part of therapeutic decision independently of the existing markers.

References

1. De Vita VT Jr. Breast cancer therapy: exercising all our options. *N Engl J Med* 1989; 320(8): 527–529.
2. Jacob C, Sollier C, Jabado N. Circulating tumor cells: detection, molecular profiling and future prospects. *Expert Rev Proteomics* 2007; 4(6): 741–756.
3. Rosner D, Lane WW. Predicting recurrence in axillary-node negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25(2): 127–139.
4. Diel IJ, Neumaier M, Schuetz F. Bone marrow micrometastases and circulating tumor cells. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M et al (eds). *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005: 697–707.
5. Janni W, Rack B, Lindemann K et al. Detection of micrometastatic disease in bone marrow: Is it ready for prime time? [<http://www.theoncologist.aplphamedpress.org/cgi/content/full/10/7/480/T1>].
6. Klein CHA, Blakennstein T, Schmidt-Kittler O et al. Genetic heterogeneity of single disseminated tumor cells in minimal residual cancer. *Lancet* 2002; 360(9334): 683–689.
7. Lang J, Hall E, Carolyn S. Significance of micrometastasis in bone marrow and blood of perable breast cancer patients: research tool or clinical application. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7(10): 1463–1472.
8. Balic M, Dandachi N, Hofmann G et al. Comparison of two methods for enumerating circulating tumor cells in carcinoma patients. *Cytometry B Clin Cytom* 2005; 68(1): 25–30.
9. Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(22): 1652–1658.
10. Wiedswang G, Borgen E, Karesen R et al. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3469–3478.
11. Pantel K, Izibicki J, Passlick B et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone mar-

row of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996; 347(9002): 649–653.

12. Lindemann F, Schlimok G, Dirschedl P et al. Prognostic significance of micrometastatic tumour cells in bone marrow of colorectal cancer patients. *Lancet* 1992; 340(8821): 685–689.

13. Lacroix M. Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells-review. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(4): 1033–1067.

14. Vincent-Salomon A, Bicar FC, Pierga JY. Bone marrow micrometastasis in breast cancer: review of detection methods, prognostic impact and biological issues. *J Clin Pathol* 2008; 61(5): 570–576.

15. Witzig TE, Bossy B, Kimlinger T et al. Detection of circulating cytokeratin positive cells in the blood of breast cancer patients using immunomagnetic enrichment and digital microscopy. *Clin Cancer Res* 2002; 8(5): 1085–1091.

16. Gilbey AM, Burnett D, Coleman RE et al. The detection of circulating breast cancer cells in blood. *J Clin Path* 2004; 57(9): 903–911.

17. Tveito S, Naelandsmo G, Hoifodt H. Specific isolation of disseminated cancer cells: a new method permitting sensitive detection of target molecules of diagnostic and therapeutic value. *Clin Exp Metast* 2007; 24(5): 317–327.

18. Galbavy S, Kuliffay P. Laser scanning cytometry (LSC) in pathology – a perspective tool for the future? *Bratisl Med J* 2008; 109(1): 3–7.

19. Zabaglo L, Ormerod MG, Parton M et al. Cell filtration-laser scanning cytometry for the characterisation of circulating breast cancer cells. *Cytometry A* 2003; 55(2): 102–108.

20. He W, Wang H, Hartmann LC et al. In vivo quantification of rare circulating tumor cells by multiphoton in-

travital flow cytometry. *Proc Nat Acad Sci* 2007; 104(28): 11760–11765.

21. Anker P, Mulcahy H, Chen WQ et al. Detection of circulating tumor DNA in the blood/plasma/serum of cancer patients. *Cancer Metast Rev* 1999; 18(1): 65–73.

22. Fehm T, Becker S, Becker-Pergola G et al. Presence of apoptotic and nonapoptotic disseminated tumor cells reflects the response to neoadjuvant systemic therapy in breast cancer [monograph on the Internet]. *Breast Cancer Res* 2006; 8(5): R60.

23. Bivén K, Erdal H, Hägg M et al. A novel assay for discovery and characterization of pro-apoptotic drugs and for monitoring apoptosis in patient sera. *Apoptosis* 2003; 8(3): 263–268.

24. Sarrio D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res* 2008; 68(4): 989–997.

25. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(6): 442–454.

26. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(10): 755–768.

27. Mani SA, Yang J, Brooks M et al. Mesenchyme Forkhead 1 (FOXC2) plays a key role in metastasis and is associated with aggressive basal-like breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(24): 10069–10074.

28. Balic M, Lin H, Young L et al. Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype. *Clin Cancer Res* 2006; 12(19): 5615–5621.

29. Theodoropoulos PA, Polioudaki H, Sanidas E et al. Detection of circulating tumor cells with breast cancer stem cell-like phenotype in blood samples of patients

with breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2008; 49: 452.

30. Aktas B, Tewes M, Fehm T et al. Stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers are frequently overexpressed in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2009; 11(4): R46.

31. Open Access cancer journal from The European Institute of Oncology. SABCS congress news: CTCs that undergo EMT may escape conventional detection [<http://www.ecancermedicalscience.com/news-insider-news.asp?itemId=848>].

32. Camara O, Kavallaris A, Nöschel H et al. Seeding of epithelial cells into circulation during surgery for breast cancer: the fate of malignant and benign mobilized cells. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 67.

33. Pachmann K, Camara O, Kavallaris A et al. Quantification of the response of circulating epithelial cells to neoadjuvant treatment for breast cancer: a new tool for therapy monitoring. *Breast Cancer Res* 2005; 7(6): R975–R979.

34. Esteva FJ. Commentary: can circulating HER-2 extracellular domain predict response to trastuzumab in HER-2 negative breast cancer? *Oncologist* 2008; 13(4): 370–372.

35. Meng S, Tripathy D, Shete S et al. HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses. *PNAS* 2004; 101(25): 9393–9398.

36. Wulfinck P, Borchard J, Buerger H et al. HER2-positive circulating tumor cells indicate poor clinical outcome in stage I to III breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(6): 1715–1720.

37. Cristofanili M. Circulating tumor cells and endothelial cells as predictors of response in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research* 2007; 9.

Detekce sentinelové uzliny u pacientek s karcinomem endometria s využitím hysteroskopie

Sentinel Lymph Node Identification Using Hysteroscopy in Patients with Endometrial Cancer

Feranec R.¹, Mouková L.¹, Staníček J.², Štefáníková L.¹, Chovanec J.¹

¹ Oddělení gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Zhoubné nádory těla děložního jsou nejčastější gynekologickou malignitou. Incidence je 30 : 100 000 a má stoupající tendenci. Hlavní léčebnou modalitou je radikální operační výkon. **Cíl studie:** V souladu s trendem snižování radikality onkologických chirurgických výkonů je cílem studie zhodnotit možnosti detekce sentinelové uzliny u časných stadií karcinomu endometria. Principem je využití hysteroskopické aplikace radiokoloidu v kombinaci s předoperační lymfoscintigrafií a peroperační detekcí ruční gamasondou. **Typ studie:** Prospektivní studie. **Soubor a metodika:** Od května 2006 do ledna 2009 byl u 21 pacientek s karcinomem endometria předoperačně podán nanokoloid značený techniciem Tc99 Nanocol (aktivita 100 MBq). Radiofarmakum společně s Patent Blau bylo aplikováno 20 Gauge jehlou pomocí hysteroskopu subendometriálně v den operace. Za 60 min od aplikace byla u všech pacientek provedena lymfoscintigrafie. Terapeutický operační výkon následoval za 2 hod po podání farmaka v rozsahu abdominální hysterektomie s bilaterální adnexektomií, peritoneální laváží, pánevní a v případě pozitivitu high-risk prognostických faktorů i paraaortální lymfadenektomií. V průběhu operačního výkonu byly sentinelové uzliny detekovány ruční gamasondou. **Výsledky:** U 17 z 21 (81 %) pacientek dosud zařazených do studie byla identifikována alespoň jedna sentinelová lymfatická uzlina. Průměrně jsme detekovali 2 sentinelové uzliny v rozmezí 1–5. Osm ze 17 (47 %) pacientek mělo prokázanou sentinelovou uzlinu izolovaně v paraaortální oblasti. Současný výskyt sentinelové uzliny v pánevní a paraaortální oblasti byl nalezen u 1 ze 17 (6 %) případů. Celkově u 4 z 9 (44 %) případů paraaortální lokalizace sentinelové uzliny byly nalezeny sentinelové uzliny v úrovni nad odstupem a. mesenterica inferior. U jedné pacientky zařazené do studie bylo prokázáno metastatické postižení 3 detekovaných sentinelových uzlin (3 uzliny s mikrometastázou). Lymfatické uzliny neoznačené jako sentinelové byly v daném případě histologicky negativní. Senzitivita a specifita detekce metastatického postižení sentinelových lymfatických uzlin uvedenou metodou je 100 %. **Závěr:** Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria se jeví jako slibná metoda s potenciálem upřesnění stagingu a snižování radikality operačního výkonu. Využití hysteroskopické aplikace radiokoloidu respektuje anatomické souvislosti a přirozenou drenáž endometria. Využitelná je kombinace předoperační lymfoscintigrafie a peroperační detekce pomocí ruční gama sondy.

Klíčová slova

karcinom – endometrium – sentinelová uzlina – hysteroskopie

Práce vznikla za podpory Výzkumného záměru MZ0MOU2005.

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

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

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

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



MUDr. Richard Feranec
Oddělení gynekologické onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: feranec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 11. 2009

Přijato/Accepted: 20. 1. 2010

Summary

Backgrounds: Endometrial carcinoma is the most frequent gynecologic malignancy. The incidence is 30 : 100,000 with an increasing tendency. The main therapeutic modality remains radical surgery. The purpose of the study is to evaluate the feasibility of sentinel lymph node (SLN) detection in endometrial cancer using hysteroscopic administration of radiocolloid and the combination of preoperative lymphoscintigraphy with intraoperative gamma-detection probe examination. **Patients and Methods:** From May 2006 to January 2009, 99mTc-labelled nanocolloid (100 MBq) was administered preoperatively in 21 patients with endometrial cancer. On the day of surgery, radiocolloid together with blue dye was injected via 20-gauge needle under the endometrium using hysteroscopy. Lymphoscintigraphy was performed in all patients after 60 minutes. Therapeutic surgery followed the tracer administration 2 hours later in extensity of abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, peritoneal wash, pelvic lymphadenectomy and in patients with positive high-risk prognostic factors of paraaortic lymphadenectomy. SLN was located by use of gamma-detecting probe intraoperatively. **Results:** At least one SLN was detected in 17 of 21 (81%) patients included in the study. The mean number of detected SLNs was 2 (range 1–5). 8 of 17 (47%) patients had radioactive nodes only in the paraaortic area. Synchronous appearance of SLNs in the pelvic and paraaortic areas was detected in 1 of 17 (6%) cases. Overall, in 4 of 9 (44%) cases of sentinel lymph node localization in the paraaortic area the SLNs were detected at the level above the inferior mesenteric artery. The metastatic involvement of 3 sentinel lymph nodes was detected in one patient (3 lymph nodes with micrometastases). All the remaining lymph nodes not labelled as SLNs were histologically negative in this case. The sensitivity and specificity for SLN metastases detection was 100%. **Conclusion:** SLN detection in endometrial cancer appears to be a promising method with the potential to reduce unnecessary surgery radicality and to clarify staging. The utilization of hysteroscopic application of radiocolloid respects the anatomical consequences and natural lymphatic drainage of the endometrium. The combination of pre-operative lymphoscintigraphy and intra-operative detection using a handheld gamma probe can be beneficial.

Key words

carcinoma – endometrium – sentinel lymph node – hysteroscopy

Úvod

Zhoubné nádory těla děložního jsou nejčastější gynekologickou malignitou. Incidence má v České republice stoupající tendenci (asi 30 onemocnění na 100 tisíc žen, tj. více než 1 600 nových případů ročně). Za hlavní rizikové faktory jsou považovány vysoký věk, obezita a diabetes mellitus, dále vyšší příjem živočišných tuků a bílkovin, pozdní menopauza, nuliparita, ovariální poruchy s neoponovaným prolongovaným působením estrogenů, imunodeficitní onemocnění a imunosuprese. Hlavní léčebnou modalitou je radikální operační výkon, který je ale vzhledem k výše uvedenému profilu typické pacientky s korporálním karcinomem často v plném rozsahu nemožný. Za standardní výkon možno zjednodušeně označit radikální abdominální hysterektomii s oboustrannou adnexektomií a peritoneální laváž. Kontroverzní je role pánevní a paraaortální lymfadenektomie [1]. Incidence postižení lymfatických uzlin u pacientek s karcinomem endometria v klinickém stadiu I je cca 10%. Podle literárních údajů přibližně 50% postižených lymfatických uzlin nacházíme v oblasti pánve, ale postižení pelvických a paraaortálních uzlin současně se vyskytuje až ve 30% případů [2]. Izolované postižení paraaortálních lymfatických uzlin se vyskytuje asi ve 20% případů. Kompletní pelvická

a paraaortální lymfadenektomie je však spojena s prodloužením operačního výkonu, větší krevní ztrátou, vyšší frekvencí operačních a pooperačních komplikací ve smyslu krvácení, poranění cév a močového traktu, ileozního stavu a lymfedému. Ve snaze o minimalizaci uvedených komplikací u často polymorbidních a obézních pacientek je snaha definovat pacientky s pozitivitou high-risk faktorů, u kterých je indikován kompletní operační výkon včetně paraaortální lymfadenektomie. Mezi prognostické faktory vysokého rizika patří G3, hluboká invaze myometria, postižení lymfatických uzlin, prorůstání nádoru do čípku, serózní papilární a clear-cell karcinom. I přes racionální selekci u více než poloviny high-risk pacientek metastaticky postižené lymfatické uzliny nenacházíme.

Ve snaze vyhnout se systematické (a často zbytečné) lymfadenektomii byl pro mnohé nádory vypracován koncept sentinelové lymfatické uzliny. Metodika je v onkogynekologické praxi využívána u karcinomu prsu, u karcinomu vulvy probíhají studie III. fáze, hledá se využití u cervikálního karcinomu. Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria však zatím naráží na nedostatek dat a zkušeností.

Cílem studie je zhodnotit možnosti detekce sentinelové uzliny u časných stadií karcinomu endometria s využitím hysteroskopické aplikace radioko-

loidu a kombinace předoperační lymfoscintigrafie s peroperační detekcí ruční gamasondou.

Soubor a metodika

Soubor pacientek

Od května 2006 do ledna 2009 bylo do studie zařazeno 21 pacientek s karcinomem endometria, které podepsaly informovaný souhlas a splňovaly vstupní kritéria pro zařazení do studie. Ve shodě se závěrem etické komise Masarykova onkologického ústavu byla vstupní kritéria definována jako histologicky verifikovaný endometroidní karcinom těla děložního s prokázanými prognostickými faktory vysokého rizika (G3, hluboká invaze myometria), nebo histologicky potvrzený prognosticky nepříznivý clear-cell karcinom a serózní papilární karcinom, jenž řadí pacientky do skupiny high-risk. Pacientky splňující tato kritéria podstoupily operační výkon v rozsahu radikální abdominální hysterektomii s oboustrannou adnexektomií, peritoneální laváž, pánevní a paraaortální lymfadenektomií až do úrovně odstupe renálních vén. Do studie byly dále zařazeny i pacientky nízkého rizika. U těchto pacientek byla provedena systematická pánevní lymfadenektomie a v případě lokalizace sentinelové uzliny v paraaortální oblasti nebylo přistoupeno k systematické paraaortální lymfadenektomii,

ale pouze ke značení sentinelové uzliny a její izolované exstirpaci, nepředstavující pro operantky větší zátěž.

Vyloučeny byly pacientky s extrauteriním šířením tumoru dle předoperačních stagingových vyšetření (vaginální UZ, CT, NMR, event. PET). Všechny pacientky musely být schopny podstoupit operační výkon plánovaný v uvedeném rozsahu.

Hysteroskopie a lymfoscintigrafie pomocí 99m-Tc

Pacientkám zařazeným do studie byl předoperačně podán nanokoloid značený techneciem Tc99 Nanocoll (aktivita 100 MBq). Radiofarmakum společně s Patent Blau bylo aplikováno jehlou pomocí hysteroskopu subendometriálně v den operace. Ve všech případech byl použit bipolární hysteroskop Gynecare Versascope s průměrem zevního pláště 3,5 mm a optikou 1,8 mm. Hysteroskopická aplikace byla prováděna v analgo-sedaci s využitím paracervikálního bloku pomocí 1% mesocainu. Tolerance metody byla velmi dobrá, anestezie nebyla nutná u žádné z pacientek. Pro vlastní aplikaci jsme používali výhradně jehly COOK délky 35 cm, průměru 20 Gauge. Radiofarmakum bylo ředěno s Patent Blau. Aplikace patentové modři neměla za cíl značení sentinelových lymfatických uzlin. Cílem bylo upřesnění místa vpichu probarvením roztoku a snadnější identifikace případného úniku barviva do dutiny děložní (leakage). Po vizualizaci suspektního ložiska jsme injikovali radiofarmakum s patentovou modří přísně subendometriálně peritumorálně průměrně ve 3 bodech. V souvislosti s hysteroskopií jsme nezaznamenali žádnou komplikaci. Radiokoloid Nanocoll použitý ve studii je připraven z lidského sérového albuminu získaného z lidské krve dárce testovaných podle předpisů EEC na nepřítomnost povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg), protilátky proti viru imunodeficiency (anti HIV 1/2), protilátky proti viru hepatitidy C (anti HCV). Nejméně 95 % koloidních částic lidského albuminu má průměr menší nebo rovný 80 nm.

Za 60 min od aplikace byla u všech pacientek provedena lymfoscintigrafie s označením „hot spots“ odpovídajícím sentinelovým uzlinám. V několika přípa-

Tab. 1. Charakteristika pacientek.

Pacientka	Věk	Stadium	Histologie	Hluboká invaze myometria	Lavage
1	60	IB	G1	0	0
2	62	IB	G1	0	0
3	71	IIB	G2	0	0
4	52	IB	G1	0	0
5	67	IIA	G1	0	0
6	62	IB	G1	0	0
7	66	IA	G3	0	0
8	73	IB	G3, sp	0	0
9	52	IA	G2	0	0
10	61	IB	G1	0	0
11	63	IA	G1	0	0
12	70	IB	G1	0	0
13	50	IA	G1	0	0
14	63	IIA	G3	+	0
15	48	IB	G1	0	0
16	66	IIIA	G3	+	+
17	67	IIA	G1	+	0
18	52	IIB	G2	0	0
19	61	IIIC	G3, sp	0	0
20	58	IB	G1	0	0
21	64	IB	G1	0	0

sp – serózní papilární karcinom

dech jsme využili i techniku fúze obrazu z lymfoscintigrafie s CT obrazem.

Peroperační detekce sentinelové uzliny

Terapeutický operační výkon následoval za 2 hod po podání farmaka v rozsahu abdominální hysterektomie s bilaterální adnexektomií, peritoneální laváží, pánevní a v případě pozitivitu high-risk prognostických faktorů i paraaortální lymfadenektomií. Hloubku myometrální invaze a grade tumoru jsme stanovovali peroperačně histologickým zpracováním technikou frozen section. V průběhu operačního výkonu byly sentinelové uzliny detekovány ruční gamasondou. Za sentinelové lymfatické uzliny byly považovány všechny uzliny vykazující minimálně desetinásobek pozadí radioaktivity. Veškeré uzliny označené jako sentinelové byly následně kontrolovány gamasondou ex vivo a odeslány k histopatologickému zpracování separátně.

Histopatologické zpracování

Sentinelové uzliny nebyly zpracovány a hodnoceny peroperačně technikou fro-

zen section, ale byly před definitivním zpracováním fixovány. Malé uzliny byly pouze přepůleny a zpracovány byly obě poloviny. Větší uzliny se kompletně nakrájely na přiměřeně silné plátky cca 2–4 mm a ty se po řadě zablokovaly (bloky číslované po řadě od jednoho konce uzliny k druhému, nezůstává žádná rezerva). Ze všech bloků se nakrájely v tenkých řezech na jedno sklo HE (hematoxilineozin) prořezávky, dle velikosti uzliny 2–4 řezy. Při negativitě uzliny v HE a zároveň po ověření, že primární ložisko je invazivní malignita, se v dalším kole provedlo detailní prokrájení a imunohistochemie (IMH) ze všech bloků sentinelové uzliny. Z každého bloku byl proveden řez každých 100 µ, 4 řezy byly konstantně obarveny HE a pátý řez obarven IMH CKAE (protilátky proti cytokeratinu). Postup prokrájení se opakoval dvakrát, tzn. že ke každému bloku ze sentinelové uzliny vznikly 2 řezy IMH a 8 řezů HE. Nález byl hodnocen jako negativní až tehdy, pokud všechny imunoreakce i řezy HE byly negativní. Pokud byla v uzlině evidentní metastáza, zpracovala se běžným způsobem.

Tab. 2. Lokalizace sentinelových uzlin (absolutní počet detekovaných uzlin).

Pacientka	Paraaortální		Společné ilické	Externí ilické	Interní ilické	Interilické	Obturatorní
	Horní	Dolní					
1	2	0	0	0	0	0	0
2	0	0	2	1	0	0	0
3	0	0	0	0	0	1	0
4	2	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0
6	1	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	1	0	0	0
8	0	0	1	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	1
10	0	0	3	0	2	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0
12	0	1	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0
14	0	1	0	0	0	0	0
15	0	1	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	1	3
17	0	0	0	0	0	3	0
18	0	0	0	0	0	2	0
19	0	3 (MTS)	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0
21	0	1	0	0	0	0	0
celkem	6	7	6	2	2	7	4

MTS – metastatické postižení sentinelové uzliny

Výsledky

Charakteristika pacientek

Charakteristiku 21 pacientek zařazených do studie shrnuje tab. 1. Věk zařazených pacientek se pohyboval od 48 do 73 let (průměr 61 let). Z histopatologických typů převažoval endometrioidní adenokarcinom, ve 2 případech (9%) byl nalezen serózní papilární karcinom. Hluboká myometrální invaze tumoru byla popsána u 3 pacientek (14%).

Úspěšnost detekce a lokalizace sentinelových lymfatických uzlin

Předoperační lymfoscintigrafie prokázala alespoň jedno ložisko odpovídající sentinelové uzlině (hot spot) u 19 z 21 (90%) případů. Peroperačně jsme ale pomocí ruční gamasondy našli sentinelovou uzlinu pouze u 17 pacientek (81%). Modré zbarvení sentinelových uzlin jsme pozorovali pouze v 15% případů, žádná z modře obarvených uzlin nebyla negativní při kontrole gama sondou. Všechny sentinelové uzliny vykazovaly aktivitu detekovatelnou ruční scintilační sondou.

Průměrně jsme detekovali 2 sentinelové uzliny v rozmezí 1–5. Distribuci lokalizace sentinelových uzlin ukazuje tab. 2. Osm ze 17 (47%) pacientek mělo prokázanou sentinelovou uzlinu izolovaně v paraaortální oblasti.

Současný výskyt sentinelové uzliny v pánevní a paraaortální oblasti byl nalezen u 1 ze 17 (6%) případů. Celkově u 4 z 9 (44%) případů paraaortální lokalizace sentinelové uzliny byly nalezeny sentinelové uzliny v úrovni nad odstupem a. mesenterica inferior. Pouze v pánevní oblasti byly detekovány sentinelové uzliny ve 47% s maximem výskytu v interilické a obturatorní oblasti.

U jedné pacientky zařazené do studie bylo prokázáno metastatické postižení 3 detekovaných sentinelových uzlin (3 uzliny s mikrometastázou). Lymfatické uzliny neoznačené jako sentinelové byly v daném případě histologicky negativní. Senzitivita a specifita detekce metastatického postižení sentinelových lymfatických uzlin uvedenou metodou je 100%.

Diskuze

Zhoubné nádory těla děložního jsou nejčastější gynekologickou malignitou. Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria zatím naráží na nedostatek dat a zkušeností. Jedním z důvodů je obtížný přístup k intrakavitálně lokalizovanému karcinomu v dutině děložní a současně složitá lymfatická drenáž těla dělohy. Děloha je orgán lokalizovaný ve střední rovině, takže drenáž lymfy může být oboustranná. Zatímco oblast čípku děložního je drénována do pánevních lymfatických uzlin, fundus děložní je drénován cestou infundibulopelvic- kých svazků do paraaortální oblasti. V recentní literatuře lze najít pouze několik studií zaměřených na detekci sentinelové uzliny (sentinel lymph node – SLN) u karcinomu endometria, využívající různé techniky, jež se liší především místem aplikace barviva.

Burke et al se v roce 1996 na souboru 15 žen pokusili o prokázání možnosti lymfatického mapování a upřesnění chirurgického stagingu karcinomu en-

ometria identifikací sentinelové uzliny. V průběhu laparotomie byla aplikována patentová modř subserózní injekcí do myometria ve třech místech. Barvení lymfatických cest bylo následně observováno po dobu 10 min. Sentinelová uzlina byla nalezena pouze v 67 %. Následně byla provedena hysterektomie s bilaterální adnexektomií, selektivní pánevní a paraaortální lymfadenektomií. Z celkově zachycených 31 SLN bylo 12 lokalizovaných v paraaortální oblasti. Práci je vytýkán způsob aplikace barviva nerespektující lokalizaci tumoru, jenž nelze abdominálně odhadnout. Drenáž subserózní oblasti rovněž nemusí odpovídat lymfatické drenáži endometria. Značení sentinelové uzliny s využitím pouze Patent Blau vykazuje obecně výrazně nižší senzitivitu záchytu ve srovnání s kombinovanou technikou [3].

Na práci Burkeho navázali Holub et al [4–6]. Ve svých pracích použili laparoskopický přístup k subserózní myometrální injekci patentové modři. Pronikání barviva bylo standardně monitorováno po dobu 5 min. Následně byl laparoskopicky otevřen retroperitoneální prostor. Senzitivita záchytu sentinelové uzliny uvedenou metodikou ve shodě s prací Burke et al byla pouze 63 %. V pozdějších pracích uvedený kolektiv autorů srovnával subserózní myometrální aplikaci Patent Blau (skupina SM) kontra vaginálně – laparoskopicky/abdominálně aplikované injekce barviva do čípku děložního a současně do subserózního myometria fundu (skupina CSM). Sentinelová uzlina byla ve skupině SM ve shodě s předchozími výsledky zachycena pouze v 62 % případů, ve skupině CSM ale záchyt vzrostl na 83 %. V práci byla prokázána 100% negativní prediktivní hodnota metody, kdy ani v jednom případě histologicky negativní SLN nebyly zachyceny metastázy v dalších lymfatických uzlinách.

Ve studii Pelosi et al [7] byly radiokoloid a patentová modř aplikovány pouze do cervikální oblasti. Pánevní lymfadenektomie i detekce SLN pomocí gamasondy byla prováděna laparoskopicky. Záchyt sentinelové uzliny byl ve 100 %, prokázána negativní prediktivní hodnota rovněž 100%. Obdobný postup i výsledky publikovali i Barranger et al

[8]. Metodice lze vytknout nerespektování lymfatické drenáže těla děložního a lokalizaci tumoru. Cervikální aplikace nezávisle na lokalizaci tumoru mohla logicky vést k selhání záchytu sentinelové uzliny v oblasti paraaortální, a tím i k možnému podhodnocení stadia onemocnění v případě jejich metastatického postižení.

Niikura et al [2] jako první použili hysteroskopické injekce radiokoloidu a Patent Blau peritumorózně do subendometriální vrstvy. Patentová modř byla použita pouze k přesnější vizualizaci místa vpichu a vyloučení úniku radiofarmaka do distenčního média. U všech pacientek po provedení lymfoscintigramu následovala abdominální hysterektomie s bilaterální adnexektomií, totální pánevní lymfadenektomií a paraaortální lymfadenektomií do úrovně odstupů renálních vén. Před zahájením lymfadenektomie byly detekovány radioaktivní lymfatické uzliny pomocí ruční scintilační gamasondy. Za radioaktivní uzliny (sentinelové) byly považovány všechny uzliny vykazující minimálně desetinasobek aktivity pozadí. Průměrný zisk lymfatických uzlin z oblasti pánve byl 42,9 a 27,9 uzlin bylo odstraněno z paraaortální oblasti. Průměrný zisk detekovaných sentinelových uzlin byl 3. Tři pacientky měly prokázanou sentinelovu uzlinu pouze paraaortálně, 15 pacientek současně paraaortálně i v malé pánvi. Sentinelová uzlina byla nalezena v 82 %, ve všech případech selhání se jednalo o hlubokou myometrální invazi tumoru, event. i s postižením lymfatických uzlin. Senzitivita i specifita metodiky dosáhly 100%.

Fersis et al [9] obdobně použili hysteroskopickou injekci radiokoloidu (bez barviva) do peritumorózní oblasti. Ve studii nebyl zachycen jediný falešně negativní výsledek.

Raspagliesi et al [10] jsou dalšími, kteří využívají subendometriální hysteroskopickou injekci radiokoloidu a následně Patent Blau. Autoři nezaznamenali ani jeden případ falešné negativity vyšetření sentinelové uzliny. Všechny sentinelové uzliny byly detekovány primárně pomocí lymfoscintigrafie, obarvení patentovou modří bylo pozorováno pouze ve 33 %. Důležité je, že ve 24 % případů

byla nalezena sentinelová uzlina i v oblasti paraaortální, což potvrzuje primární lymfatické cesty endometriálního karcinomu do uvedené oblasti.

Pilka et al [11] v první podskupině pacientek s karcinomem endometria aplikovali po provedení peritoneální laváže a přerušení vejcovodů izosulfanovou modř do děložní dutiny pomocí Schulzeho kanyly. Ve druhé podskupině aplikovali izosulfanovou modř do děložního fundu. V další skupině byl aplikován transcervikálně subendometriálně radiokoloid pod kontrolou vaginální ultrazvukové sondy. V podskupině, kde byla modř aplikována do dutiny dělohy, nebyla sentinelová uzlina nalezena ani v jednom případě. Při aplikaci barviva do děložního fundu se podařilo zobrazit lymfatické kanály v malé pánvi ve všech případech, jejich průběh do paraaortální oblasti se zobrazit nepodařilo. Úspěšnost zobrazení lymfatických uzlin touto technikou byla ale pouze 40 %. Transcervikální podání radiokoloidu vedlo k zobrazení sentinelových uzlin a je doporučeno autorem jako jeden z možných přístupů detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria.

Maccauro et al [12] prokázali použitelnost metody vyšetření sentinelové uzliny u karcinomu endometria využitím hysteroskopie na souboru 26 pacientek. Po hysteroskopické aplikaci Tc-99 Nanocoll a Patent Blau subendometriálně a přísně peritumorózně následovala lymfoscintigrafie a ve stejný den za 3–4 hod vlastní operace. Ta spočívala v hysterektomii, bilaterální adnexektomii a pánevní lymfadenektomii. Paraaortální lymfadenektomie byla provedena pouze v případech průkazu serózního papilárního karcinomu. Všechny sentinelové uzliny byly vyšetřeny barvením hematoxilineozinem a imunohistochemickými metodami. Deklarovaná senzitivita uvedené techniky v záchytu SLN je 100%. Průměrný zisk sentinelových uzlin byly tři uzliny, v rozsahu 2–4. 14 ze 65 získaných sentinelových uzlin bylo lokalizováno paraaortálně (21 %), všechny další sentinelové uzliny byly nalezeny v malé pánvi. Metastaticky postižená paraaortálně lokalizovaná SLN byla prokázána pouze v jednom případě. Pouze 38 % sentinelových uzlin bylo obarve-

ných Patent Blau, všechny modré uzliny ale vykazovaly radioaktivitu při peroperační detekci ruční gamasondou. V práci nebyla potvrzena žádná korelace mezi lokalizací tumoru a lokalizací SLN.

Výsledky ze souboru 33 pacientek publikovali v roce 2006 Dzvinčuk et al [13]. Ve své práci aplikovali nanokoloid značený techneciem Tc99 s aktivitou 50 MBq transcervikálně jehlou do myometria. Dávka rozdělená do 4–6 porcí byla aplikována cervikálním kanálem do oblasti fundu, do přední a zadní stěny a za vnitřní branku. Snahou byla přísná subendometriální injekce nejprve pod ultrazvukovou kontrolou, později pouze podle děložní sondy a pohmatem. Autoři identifikovali sentinelovou uzlinu v 79 %, průměrný počet detekovaných uzlin byl 2,9. Histopatologicky byly prokázány metastázy v 5 ze 72 uzlin (7 %), všechny z pánevní oblasti. Nebyl zaznamenán případ falešně negativní sentinelové uzliny.

Frumovitz et al [14] použili k detekci sentinelových uzlin u 18 žen techniku subserózní injekce izosulfanové modři s radiokoloidem značeným techneciem Tc99. Sentinelová uzlina byla detekována pouze ve 45 % a autoři hodnotí subserózní injekci patentové modři s radiokoloidem jako nespolehlivou metodu v identifikaci sentinelové uzliny u pacientek s high-risk karcinomem endometria.

Ve své studii Lopes et al [15] použili metodu subserózní myometrální injekce patentové modři. Sentinelová uzlina byla detekována u 31 ze 40 pacientek (77,5 %). 16 % sentinelových uzlin bylo postiženo metastatickým procesem. Autoři zaznamenali falešnou negativitu metody ve 4 % případů.

Delaloye et al [16] na souboru 60 žen s karcinomem endometria prokázali použitelnost hysteroskopické subendometriální injekce Patent Blau a radiokoloidu v detekci sentinelové uzliny. Ta byla úspěšně detekována v 82 %. Průměrný počet identifikovaných sentinelových uzlin byl 3,7 (1–8). Ve 33 % byla sentinelová uzlina nalezena současně v pánevní a paraaortální oblasti. U žádné z pacientek nedetekovali sentinelovou uzlinu izolovaně v paraaortální oblasti. Metastázy v lymfatických uzlinách

byly prokázány u 9 pacientek (15 %), u 8 z nich byla alespoň jedna sentinelová uzlina pozitivní.

Perrone et al [17] porovnali techniku cervikální injekce technecia s jeho hysteroskopickou aplikací. Do studie bylo zařazeno 54 pacientek s endometriálním karcinomem, které byly rozděleny do dvou skupin. Ve skupině cervikální injekce radiokoloidu byla sentinelová uzlina detekována v 70 % a všechny SLN byly nalezeny pouze v pánevní oblasti. Ve skupině hysteroskopické aplikace technecia byla úspěšnost detekce 65 %. V této skupině byly ve všech případech sentinelové uzliny detekovány v pánvi a 2 pacientky měly lokalizovány sentinelové uzliny v pánvi a současně nad bifurkací aorty. Autoři považují hysteroskopickou metodu na základě svých zkušeností za jedinou vhodnou metodu v detekci sentinelové uzliny u karcinomu endometria.

Na souboru 38 pacientek s karcinomem těla dělohy prokázali Ballester et al [18] limity předoperační lymfoscintigrafie prováděné jeden den před vlastní peroperační detekcí sentinelové uzliny pomocí scintilační sondy. Vlastní aplikace radiofarmaka byla prováděna intracervikální injekcí ve čtyřech bodech jeden den před chirurgickým výkonem. Pomocí lymfoscintigrafie byly detekovány sentinelové uzliny v 86,8 % případů (33/38). U žádné z pacientek nebyla sentinelová uzlina lokalizována v paraaortální oblasti, což pravděpodobně souvisí s místem aplikace farmaka do čípku dělohy. Při následné peroperační detekci sentinelové uzliny den poté popisují autoři 92,1 % úspěšnosti (35/38), v paraaortální oblasti rovněž bez detekce sentinelové uzliny.

Robová et al [19] použili v skupině 24 pacientek s karcinomem endometria hysteroskopickou aplikaci technecia a srovnali výsledky se souborem 67 žen, u kterých aplikovali technecium a patentovou modř subserózně. V hysteroskopické skupině byla sentinelová uzlina detekována v 50 % případů, v subserózní skupině v 73,1 %.

Abu-Rustum et al [20] ve své práci zvolili intracervikální aplikaci radiofarmaka ve dvou bodech s následným provedením lymfoscintigramu. Patentová modř

byla autory aplikována intracervikálně v celkové anestezii na operačním sále před vlastním výkonem, ve druhé skupině pacientek byla doplněna ještě injekce modři do oblasti fundu dělohy peroperačně. Do studie bylo zařazeno celkově 42 pacientek. 50 % pacientek absolvovalo intracervikální aplikaci radiokoloidu a patentové modři, dalším 21 pacientkám byla navíc injikována následující dávka modři do fundu dělohy. Sentinelová uzlina byla vizualizována předoperační lymfoscintigrafií v 71 % případů, peroperačně zaznamenali autoři vyšší úspěšnost detekce SLN (86 %) i díky patentové modři. Pouze ve 4 % byla sentinelová uzlina nalezena v paraaortální oblasti. Podle autorů injekce barviva do oblasti děložního fundu nezvyšovala úspěšnost detekce sentinelové uzliny ve srovnání se skupinou izolované intracervikální aplikace.

V naší práci jsme zkoumali možnosti detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria s využitím hysteroskopie. Tento přístup má teoreticky nejlepší předpoklad respektování anatomických souvislostí a přirozené lymfatické drenáže těla dělohy.

Kontroverzní je role hysteroskopie u karcinomu endometria v souvislosti s možným rizikem implantace nádorových buněk transportovaných do malé pánve distenčním médiem z dutiny děložní (peritoneal seeding). Pouze v 1 případě z našeho souboru 21 pacientek jsme zaznamenali pozitivní lavage dutiny děložní při následujícím chirurgickém výkonu.

V naší studii jsme používali hysteroskop s průměrem zevního pláště 3,5 mm, jenž umožňoval hysteroskopickou aplikaci radiokoloidu bez nutnosti celkové anestezie. Tolerance metody při analgosedaci byla velmi dobrá, současný paracervikální blok 1 % mesocainem zlepšoval compliance.

Dosažený detection rate 81 % je srovnatelný s výsledky jiných autorů využívajících hysteroskopickou aplikaci radiokoloidu, ale i jiné techniky detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria. Patentová modř byla v naší práci použita pouze za účelem lepší vizualizace místa vpichu a vyloučení úniku radiokoloidu do dutiny děložní (leakage). Pouze v 15 % případů byly sentinelové uzliny obarveny modří. Úspěšnost de-

tekce sentinelové uzliny při značení pouze Patent Blau je literárně obecně nižší ve srovnání s použitím kombinované metody značení. Ve srovnání s patentovou modří je výhodou scintigrafie delší doba, po kterou přetrvává radiokoloid v lymfatické tkáni, ale i možnost předoperační lyfoscintigrafie s orientačním označením „hot spots“ a následnou přesnější lokalizací sentinelových uzlin ruční gamma sondou. I když korelace výsledků předoperační lyfoscintigrafie a peroperační detekce sentinelové uzliny nedosahuje v naší práci ani literárně 100%, její význam a přínos pro detekci sentinelové uzliny je nesporný. Na rozdíl od jiných autorů jsme v naší práci zaznamenali vyšší úspěšnost v detekci sentinelové uzliny pomocí předoperační lyfoscintigrafie. Horší výsledky peroperačního mapování lymfatických uzlin mohou souviset se zvolenou dávkou radioizotopu, velikostí partikul radiokoloidu, ale i časovým intervalem mezi aplikací farmaka a vlastním operačním výkonem.

Námi zaznamenaná lokalizace SLN v pánevní, paraaortální a současně v aortopelvické oblasti je v korelaci s literárními údaji týkajícími se lymfatického mapování u karcinomu endometria.

Nespornou výhodou metody je možnost ultrastagingu a vyšší úspěšnost v detekci uzlinových mikrometastáz.

Závěr

Detekce sentinelové uzliny u karcinomu endometria se jeví jako slibná metoda

s potenciálem snižování radikality operačního výkonu a upřesnění stagingu. První zkušenosti naznačují, že využití hysteroskopické aplikace radiokoloidu pravděpodobně nejlépe respektuje anatomické souvislosti a přirozenou drenáž endometria. Kombinace předoperační lyfoscintigrafie a peroperační detekce pomocí ruční gama sondy je použitelná pro identifikaci sentinelové uzliny u časných stadií karcinomu endometria. Metodika je pacientkami dobře tolerována, zatím však zůstává určena pouze pro vědecké studie vzhledem k nedostatku dat a zkušeností.

Literatura

1. Feranec R, Otevrel P, Frgala T et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Endometrial Cancer. *Klin Onkol* 2007; 20(2): 199–204. Review. Czech.
2. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2): 669–674.
3. Burke TW, Levenback C, Tornos C et al. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and para-aortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996; 62(2): 169–173.
4. Holub Z, Kliment L, Lukac J et al. Laparoscopically-assisted intraoperative lymphatic mapping in endometrial cancer: preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22(2): 118–121.
5. Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(1): 53–57.
6. Holub Z, Jabor A, Lukac J et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit* 2004; 10(10): 587–591.
7. Pelosi E, Arena V, Baudino B et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun* 2003; 24(9): 971–975.
8. Barranger E, Fay S, Cortez A et al. Value of sentinel node biopsy in uterine. *Cancers Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32(9): 694–702.
9. Fersis N, Gruber I, Relakis K et al. Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(3): 339–342.
10. Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2): 435–439.
11. Pilka R, Kudela M, Koranda P et al. Possible approaches to sentinel node detection in women with endometrial cancer: Pilot study. *Ceska Gynekol* 2001; 66(6): 427–431. Czech.
12. Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of (99m)Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(5): 569–574.
13. Dzvincuk P, Pilka R, Kudela M et al. Sentinel lymph node detection using 99mTc-nanocolloid in endometrial cancer. *Ceska Gynekol* 2006; 71(3): 231–236. Czech.
14. Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in woman with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1): 100–103.
15. Lopes LA, Nicolau SM, Baracat FF et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(5): 1113–1117.
16. Delaloye JF, Pampallona S, Chardonens E et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106(1): 89–93.
17. Perrone AM, Casadio P, Formelli G et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 113(2): 296–297.
18. Ballester M, Rouzier R, Coutant C et al. Limits of lymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 112(2): 348–352.
19. Robova H, Charvat M, Strnad P et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(3): 391–394.
20. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009; 113(2): 163–169.

Monitorace efektivity chirurgické léčby maligních pleurálních výpotků

Monitoring the Effectiveness of Surgical Treatment of Malignant Pleural Effusions

Habal P.¹, Mandák J.¹, Šimek J.¹, Štětina M.¹, Jankovičová K.², Kondělková K.², Krejsek J.²

¹ Kardiochirurgická klinika, Univerzita Karlova v Praze

² Ústav klinické imunologie a alergologie LF a FN v Hradci Králové

Souhrn

Východiska: Recidivující pleurální výpotky doprovázejí asi 10 % maligních onemocnění. Opakované hrudní punkce či drenáže mohou být komplikovány pneumotoraxem, hemotoraxem nebo infekcí pleurální dutiny. Aplikace práškové formy biotalku torakoskopicky patří k nejefektivnějšímu paliativnímu způsobu léčby. Úspěšnost se pohybuje kolem 70–90 %. Výhodou je i možnost odběru materiálu k histologické verifikaci procesu. Snahou je předpovědět úspěšnost chemické pleurodény na základě míry celkové zánětlivé reakce organismu, jež udává dynamika hodnot humorálních a buněčných zánětlivých parametrů jak v séru, tak v pleurálním výpotku. **Soubor pacientů:** V období 6/2008 až 12/2009 jsme aplikovali biotalek u 14 nemocných s maligním pleurálním výpotkem. Soubor tvořilo 10 mužů a 4 ženy průměrného věku 71 let. Indikace k zařazení byla nutnost druhé a další hrudní punkce, zkracující se interval mezi intervencemi, prognóza předpokládané doby přežití > 3 měsíce a možnost operace v selektivní plicní ventilaci. **Metoda:** Odběr pleurálního výpotku a krevního séra jsme prováděli ve 12hodinových intervalech. První odběr peroperačně před aplikací biotalku, dále po dobu trvání ztrát z hrudního drénu větším než 150 ml za 24 hod. Doba hrudní drenáže byla 4 dny ± 1 den. Úspěšnost léčby jsme sledovali pomocí UZ vyšetření před odstraněním drénu, po dobu prvních 3 měsíců vždy v intervalu 1 měsíc a dále po 3 a 6 měsících v závislosti na vývoji onemocnění. **Výsledky:** Pokud byl poměr hodnot pleurálního CRP (P-CRP) a sérového CRP (S-CRP) větší než 60 %, k recidivám nedošlo, pokud byl jen okolo 30 %, výpotek recidivoval. **Závěr:** Sledování efektivity pomocí vzestupu CRP je jednoduché a pro praxi vhodné. Signifikantní vzestup je v intervalu 24–48 hod. Z malého souboru plyne, že recidivující výpotky u mezoteliomu pleury jsou metodou neovlivnitelné. Dílčí výsledky v oblasti buněčné imunity ukazují, že zánětlivá reakce je časnější.

Klíčová slova

maligní pleurální výpotek – torakoskopie – talkáž – CRP

Práce podpořena Výzkumným záměrem MZO 00179906.

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

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

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

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



MUDr. Petr Habal
Kardiochirurgická klinika
FN v Hradci Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: phabal@seznam

Obdrženo/Submitted: 9. 12. 2009

Přijato/Accepted: 1. 2. 2010

Summary

Backgrounds: Recurrent pleural effusion occurred in 10% of cancer patients. Repeated thoracocentesis or drainage may be complicated by pneumothorax, haemothorax or pleural cavity infection. Thoracoscopic talc poudrage is one of the most effective pleurodesis technique in patients with malignant pleural effusions. The effectiveness of such pleurodesis is reaching the 70 to 90%. This surgical approach also allows to take a biopsy for histological verification of the process. An effort to predict the success rate of chemical pleurodesis on the basis of the body's general inflammatory reaction rate, which is determined by the dynamics of values of humoral and cellular inflammatory parameters in both serum and in pleural effusion. **Patients:** In the period 6/2008–12/2009 we applied biotalcum to 14 patients with malignant pleural effusions. The group of patients consisted of 10 male patients and 4 female patients of average age 71 years. Indication to include patients in the group was a second or further thoracic puncture, shortening of the interval between interventions, estimated time of survival > 3 months and the possibility of operation under selective pulmonary ventilation. **Method:** We performed the collection of pleural effusion and blood serum at 12-hour intervals. The first collection was performed preoperatively before biotalcum application, and then during the time of losses from thoracic drainage bigger than 150 ml in 24 hours. The duration of thoracic drainage was 4 days $\pm$ 1 day. The success of the treatment was observed by ultrasound scan before drainage removal; during the first three months always at intervals of 1 month and then after 3 and 6 months, depending on the progression of a disease. **Results:** No recurrence occurred when the P-CRP (pleural) and S-CRP (serum) ratio exceeded 60 % during the first 48 hours after pleurodesis. On the other hand, when the ratio fall below 30-35 %, the effusion relapsed frequently. **Conclusion:** The P-CRP/S-CRP ratio as a promising marker of talc pleurodesis effectiveness and monitoring both P-CRP and S-CRP levels is inexpensive and acceptable method for clinical practice. The pleural effusion caused by malignant mesothelioma appears to be resistant to talc pleurodesis.

Key words

malignant pleural effusion – thoracoscopy – biotalcum – CRP

Úvod

Recidivující pleurální výpotky představují svízelnou komplikaci řady chorob. Jedná-li se o komplikace zánětlivých onemocnění plic a pleury, lze předpokládat, že po zvládnutí základní choroby dojde i k odeznění tvorby pleurálního výpotku. Nejčastěji se jedná o parapneumonické výpotky při zánětlivém poškození plic. Incidence těchto výpotků i přes dobře vedenou cílenou antibiotickou léčbu se pohybuje okolo 15%.

Komplikovanější bývají výpotky, které se tvoří buď při primárním nádorovém poškození plic a pleury, nebo důsledkem metastatického poškození plicního parenchymu, viscerální či parietální pleury.

Naší snahou, často bohužel jen paliativní, je zamezit opakované tvorbě výpotku tím, že se eliminuje anatomický prostor mezi listy viscerální a parietální pleury. K tomu slouží řada metod od chirurgického odstranění nástěnné pleury (pleurektomie) až po aplikaci různých

chemických látek, např. colimycinu, tetracyklinu, bleomycinu, či talku nebo biotalku. Cílem léčby je navození aseptické pleuritidy, která jako každá zánětlivá reakce vyvolá jak celkovou, tak i místní kaskádu zánětlivých reakcí [1].

Důsledkem toho je vytvoření adheze obou listů pohrudnice se zánikem pleurálního prostoru. Nejeftektivnější cestou aplikace se jeví užití videotorakoskopie, při které jednak můžeme před vlastní aplikací látky odebrat celou řadu biologického materiálu pro případné upřesnění diagnostiky základní choroby, jednak příslušnou chemickou látku cíleně aplikovat. I přesto nebývá léčba přibližně u 20% pacientů z mnoha důvodů úspěšná.

Materiál a metodika

Za 18 měsíců jsme ošetřili 14 nemocných (10 mužů a 4 ženy) s průměrným věkem 71 let, kteří byli v různé etapě adjuvantní chemoterapie nebo radioterapie (tab. 1). Kritériem zařazení nemocného k torakoskopickému výkonu byla recidiva výpotku po druhé a další punkci, zkracující se interval mezi punkcemi a cytologický průkaz maligních buněk v punktátu. Důležitá je prognóza předpokládané doby přežití, která by měla být min. 3 měsíce.

Aplikaci biotalku jsme provedli pomocí videotorakoskopie v doporučené dávce 5 g [2]. Insuflace biotalku

Tab. 1. Soubor nemocných v sledovaném období.

Pohlaví	Věk	Dg	Strana	Σ punkcí
M	78	GIT	levá	4
M	74	GIT	levá	3
F	82	ovarium	pravá	6
M	66	GIT	levá	4
F	48	mamma	levá	3
M	78	Hodgkin	pravá	5
M	77	GIT	levá	4
F	74	mamma	levá	4
M	77	mezoteliom	levá	5
M	69	GIT	pravá	4
F	54	mamma	levá	4
M	82	GIT	levá	6
M	62	mezoteliom	levá	3
M	69	mezoteliom	pravá	5
Průměr	70,7			4,3

M (male) – muž, F (female) – žena

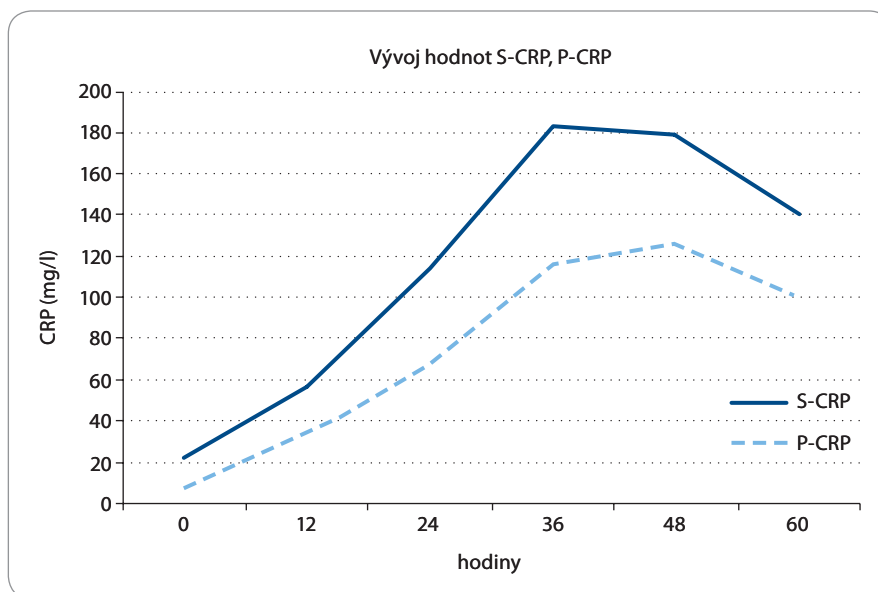
do pleurální dutiny se provádí jednoduchým zařízením pomocí portu 10 mm, kterým se před ukončením výkonu zavěde hrudní drén. Používali jsme silikonový drén 28 F, jenž byl fixován pomocí převlečeného kroužku k pokožce nemocného. Tato fixace nám umožňuje snadnější manipulaci – povytahování – v průběhu léčby. Drén byl vždy napojen na uzavřený drenážní systém s možností navození kontrolovaného podtlaku. Po celou dobu založené drenáže jsme udržovali kontrolovaný podtlak do hodnoty – 20 cm H₂O. V počátku léčby – první 4 hod po výkonu – byl systém napojen jen na spádovou drenáž a až poté jsme postupně v průběhu dalších 4 hod zapojili aktivní odsávání. Tento algoritmus je poměrně důležitý jako prevence vzniku možné komplikace – reexpančního plicního edému.

Odběr pleurálního výpotku a krevního séra jsme prováděli ve 12hodinových intervalech vždy v 6.00 a 18.00 hod. První odběr peroperačně před aplikací biotalku a další po dobu trvání odpadů z hrudního drénu v množství 150 ml a více za 24 hod. Průměrná doba hrudní drenáže byla 4 dny ± 1 den.

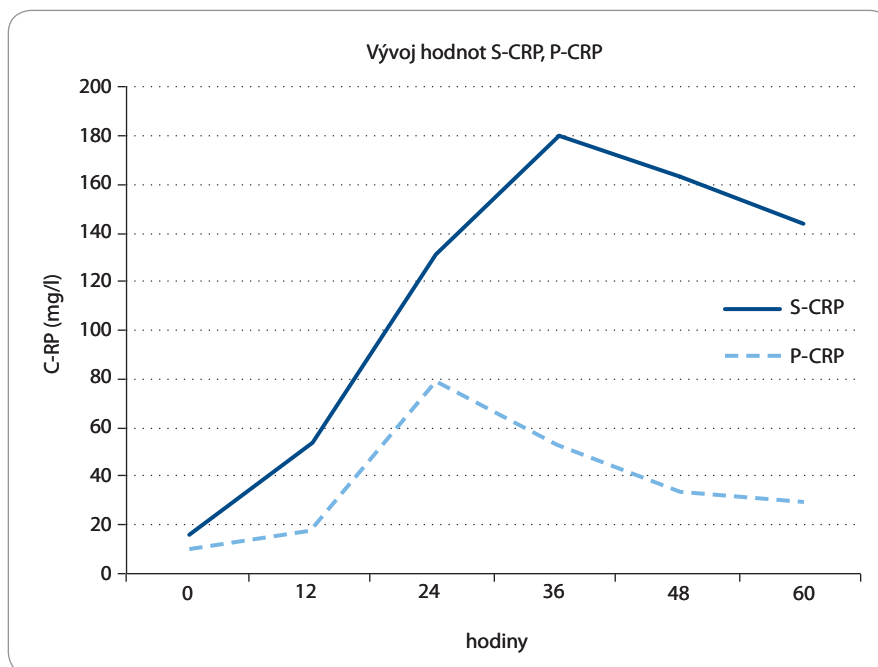
Úspěšnost a efektivitu léčby jsme sledovali pomocí UZ vyšetření pleurální dutiny standardně přístrojem Toshiba Xario s použitím konvexní sondy 2–5 MHz, a to před odstraněním hrudní drenáže, po dobu prvních 3 měsíců vždy v intervalu 1 měsíc a dále po 3 a 6 měsících v závislosti na vývoji základního maligního onemocnění.

Výsledky

U všech nemocných došlo k vzestupu sledovaných parametrů S-CRP i P-CRP. Maximum hodnot bylo v období 12–48 hod. Na základě výsledků jsme soubor rozdělili podle poměru P-CRP (pleurální C-reaktivní protein) ku S-CRP (sérový C-reaktivní protein) do 2 skupin. V první skupině 11 nemocných došlo k výraznému vzestupu hodnot CRP v pleurálním výpotku tak, že poměr P-CRP ku S-CRP byl větší než 60 % (graf 1). Recidivu výpotku jsme zaznamenali 3krát, a to v průběhu 2. a 3. měsíce sledování. Ukázalo se, že u těchto 3 nemocných došlo po počátečním vzestupu P-CRP v průběhu 24–36 hod k jeho prud-



Graf 1. Závislost průměrných hodnot S-CRP a P-CRP při úspěšně vyvolané pleurodéze.
S-CRP – sérový C-reaktivní protein, P-CRP – pleurální C-reaktivní protein



Graf 2. Závislost průměrných hodnot S-CRP a P-CRP při recidivě výpotku.
S-CRP – sérový C-reaktivní protein, P-CRP – pleurální C-reaktivní protein

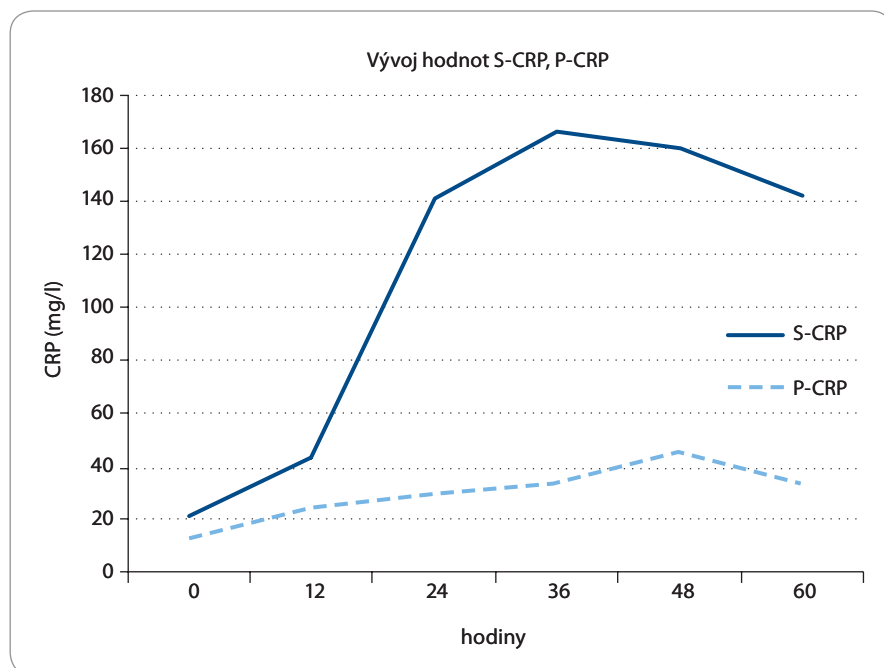
kému poklesu v čase sledování, i když poměr P-CRP/S-CRP dosahoval 32 % (graf 2).

V druhé skupině 3 nemocných jsme ve dvou případech museli provést opakované intervence hrudní punkcí i hrudní drenáží. Třetí nemocný zemřel po 2 měsících na progresi základní maligní choroby.

V této skupině 3 nemocných byl poměr P-CRP ku S-CRP menší než 30 % (graf 3). Množství výpotku v pleurální dutině v čase sledování udává tab. 2.

Diskuze

Kontinuální tvorba výpotků způsobuje nemocnému metabolický a minerálový rozvrat, který se nejen spolupodílí na



Graf 3. Závislost průměrných hodnot S-CRP a P-CRP při neúspěšně vyvolané pleurodézě.
S-CRP – sérový C-reaktivní protein, P-CRP – pleurální C-reaktivní protein

rozvoji kachexie, ale postupně komprimuje plicní parenchym. Důsledkem toho je nárůst dušnosti. Pokud komprese parenchymu trvá delší dobu, dochází ke vzniku plicní atelaktázy a nemocný je ohrožován vznikem zánětlivého onemocnění plicního parenchymu. Opakovanými jednorázovými evakuacemi

hrudními punkcemi může dojít k řadě iatrogenních komplikací, jako např. vznik pneumotoraxu. Není ani vzácností vznik hemotoraxu při poranění interkostálních cév u často kachectických onkologických nemocných. Hrozí také zavlčení infekce do pleurálního prostoru se vznikem empyému u ne-

mocných s výrazně oslabenou imunitou buď důsledkem vlastní maligní choroby, nebo i v důsledku chemoterapie či radioterapie.

Příčinou tvorby výpotku je až v 77 % případů malignita [3]. Průkaz maligního charakteru výpotku může být první manifestací malignity. Z výše uvedeného vyplývá nutnost rozdělení výpotků na maligní a paramaligní. Paramaligní výpotek není způsoben maligním pleurálním rozsevem, ale jeho vznik je v přímé souvislosti nejčastěji s primárním plicním nádorem nebo maligním onemocněním mezihrudí a má transsudativní charakter [4]. V těchto případech se ani nedoporučuje provádět cytologii punktátu [5]. U ostatních výpotků, které mají vždy charakter exsudátu, je nutné vyvinout veškerou snahu prokázat jejich skutečný původ. Například v sérii 96 pacientů, kteří měli maligní výpotek, byla u 44 (46 %) jeho detekce prvním znakem přítomnosti karcinomu [6]. Výsledky rozboru rozsáhlých studií ukazují, že hlavní příčinou maligního výpotku jsou metastázy nádorů plic, prsu, vaječníků, žaludku a lymfomy [7]. Tři čtvrtiny diagnóz maligních výpotků připadají na karcinom plic, prsu a lymfom [8]. Karcinom prsu je celkově druhou nejčastější příčinou tvorby maligní pleurální efuze. Uvádí se, že u 7–11 % pacientů s karcino-

Tab. 2. Množství tekutiny při UZ kontrolách (ml).

Pohlaví	Věk	HD-ex	1. měsíc	2. měsíc	3. měsíc	6. měsíc	12. měsíc	18. měsíc
M	78	≥ 200	200	??	500	450	350	??
M	74	250	≥ 300	350	≤ 400	400	≤ 450	300
F	82	≥ 250	≥ 350	400	??	≤ 400	350	300
M	66	≥ 250	≥ 350	≥ 350	≥ 400	≥ 350	350	??
F	48	≥ 150	200	150	≤ 200	200	xx	xx
M	78	300	350	350	300	≥ 450	≤ 450	??
M	77	≥ 400	≥ 350	250	≥ 300	??	400	??
F	74	350	450	≤ 600	1 200*	xx	xx	xx
M	82	≥ 350	≥ 550	1 600*	300	300	200	xx
M	69	350	300	700	500	≤ 500	500	xx
F	54	≥ 400	≤ 700	1 200*	??	≤ 700	xx	xx
M	77	450	??	+	+	+	+	+
M	62	≥ 400	800	1 600*	1 000	1 700*	≥ 700*	≤ 700
M	69	500	≥ 700*	≤ 500	??	650	≥ 700*	≤ 500

M (male) – muž, F (female) – žena, HD-ex – objem výpotku v době ukončení drenáže, ?? – na kontrolu se nedostavil, + – exitus letalis, * – nová hrudní intervence (punkce, drenáž), xx – v průběhu monitor.

mem prsu postihne v průběhu choroby metastatický rozsev na pleuru. Z těchto pacientů je ve 43 % výpotek první manifestací choroby [9].

Hlavní mechanismy tvorby výpotku u maligního onemocnění:

- přímá invaze pleurálního povrchu maligním procesem díky hematogenímu, lymfatickému nebo kontinuálnímu šíření malignity;
- invaze nádoru do lymfatického systému, zejména do mediastinálních a hilových uzlin s bloádou lymfatické cirkulace;
- obstrukce bronchu maligním nádorem se vznikem atelektázy a s tvorbou výpotku „*e vacuo*“;
- nádorová stenóza bronchu vyvolá vznik obstruktivní pneumonie či pneumonitidy s tvorbou reaktivního výpotku;
- dráždivý vliv radio- nebo chemoterapie na pleuru s následnou tvorbou exsudátu;
- hypoproteinemie či srdeční selhávání v souvislosti s terapií anebo celkovým stavem pacienta.

Závěr

Snahou je předpovědět úspěšnost chemické pleurodézy na základě míry cel-

kové zánětlivé reakce organismu, jež udává dynamika hodnot humorálních a buněčných zánětlivých parametrů jak v séru, tak v pleurálním výpotku. Z prvních výsledků studie se zdá, že sledování efektivity pomocí vzestupu CRP jako jednoho z parametrů zánětlivé reakce organismu je jednoduché a prospěšné. Efekt signifikantního vzestupu se ale dostavuje s určitou latencí. Další dílčí výsledky naší pilotní studie v oblasti buněčné imunity ukazují, že zánětlivá reakce je časnější a přesněji detekovatelná, a to i s ohledem na různé příčiny vzniku recidivujících výpotků. Naším cílem je vytvoření algoritmu sledování buněčné odpovědi tak, abychom mohli úspěšnost léčby predikovat přesněji a dříve.

Z našeho malého souboru také plyne, že recidivující výpotky u maligní formy mezoteliomu pleury jsou touto metodou léčby pravděpodobně neovlivnitelné.

Jistě lze polemizovat o tom, zda nestačí aplikovat látku ve vodném roztoku zavedeným hrudním drénem. Tak se v řadě případů postupuje, i když účinnost navozené pleurodézy oproti naší metodě je zhruba poloviční. Vysvětlujeme si to tím, že jednak pod kontrolou

zraku můžeme dobře evakuovat veškerou tekutinu uloženou ve srůstech, jednak práškovou formu látky lze lépe distribuovat v celém pleurálním prostoru. Indikace nemocných vhodných k našemu zákroku je v kompetenci onkologa, který vždy musí stanovit prognózu nemocného a také anesteziologa, jenž musí zvážit únosnost selektivní plicní ventilace.

Literatura

1. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189–197.
2. Colt HG. Thorascopic management of malignant pleural effusions. *Clinics in Chest Med* 1995; 16(3): 505–518.
3. Marel M, Zrůstová M, Šťastný B. The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central Bohemia. *Chest* 1993; 104: 1486–1489.
4. Marel M, Fila L. Diferenciální diagnostika a léčba maligních pleurálních výpotků. *Klin Onkol* 2001; 1(zvl. č.): 16–19.
5. Assi Z, Caruso JL, Herndon J et al. Cytologically proved malignant pleural effusions: distribution of transudates and exudates. *Chest* 1998; 113: 1302–1304.
6. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: An analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695–702.
7. Ruckdeschel JC. Management of malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 1995; 22: 58–62.
8. Vargas FS, Teixeira LR. Pleural malignancies. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 335–340.
9. Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK. The outcome of patients with pleural effusions of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 145–149.

Nízkodávková rádioterapia v liečbe plantárnej fasciitídy

Low-Dose Radiotherapy in the Treatment of Plantar Fasciitis

Hajtmanová E.¹, Kinclová I.¹, Kostková L.¹, Hajtman Andrej², Péc M.³

¹ Onkologické centrum, Martinská fakultná nemocnica, Martin, Slovenská republika

² Súdno-lekárske pracovisko Úradu pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, pobočka Martin, Slovenská republika

³ Ústav lekárskej biológie JLF UK Martin, Slovenská republika

Súhrn

Cieľ: Vyhodnotenie analgetického efektu nízkodávkového rádioterapie v liečbe plantárnej fasciitídy. Analýza prognostických faktorov liečby. **Metódy:** V retrospektívnej analýze bolo sledovaných 273 pacientov. Hodnotili sme analgetický efekt I. a II. série liečby s režimom celkovej dávky žiarenia 4,0 Gy, s dávkou na frakciu 1,0 Gy, aplikovanú 2–3krát za týždeň. Interval sledovania liečebnej odpovede bol 3 mesiace. Súčasne sme v 323 prípadoch plantárnej fasciitídy hodnotili prognostické faktory: vek, pohlavie pacientov a trvanie bolesti pred liečbou. **Výsledky:** Analgetický efekt celkovej dávky 4,0 Gy bol po I. sérii liečby 55,7% a po II. sérii liečby 74,8%. Výsledky boli porovnateľné s publikovanými údajmi. Z hodnotených prognostických faktorov malo signifikantný vplyv na liečbu trvanie bolesti kratšie ako 6 mesiacov. Vplyv veku bol tiež signifikantný, s benefitom vo vekovej skupine pacientov mladších ako 50 rokov. **Záver:** Získané výsledky potvrdzujú dobrý analgetický efekt dávkového režimu aplikovaného v našej skupine 273 pacientov. Z analýzy hodnotenia prognostických faktorov vyplýva vyšší benefit liečby v akútnom štádiu plantárnej fasciitídy. U mladých pacientov je však nutné zvažovať potenciálne riziká rádioterapie oproti iným liečebným alternatívam.

Kľúčové slová

plantárna fasciitída – nízkodávková rádioterapia – prognostické faktory

Summary

Backgrounds: To evaluate the analgesic effect of low-dose radiotherapy in the treatment of plantar fasciitis and to analyse prognostic factors. **Patients and Methods:** Retrospective analysis was used in the assessment of the analgesic effect after the 1st and 2nd series of low-dose radiotherapy. The treatment regime of 273 patients included total dose of 4.0 Gy, with fraction dose 1.0 Gy, received 2–3 times a week. Recommended follow-up was 3 months. In 323 cases of plantar fasciitis, prognostic factors (age, sex and pain duration before treatment) were evaluated. **Results:** Analgesic effect of total dose of 4.0 Gy was 55.7% after the 1st series and 74.8% after the 2nd series. The results are comparable to published results. Pain duration before treatment shorter than 6 months had a significant effect on the treatment. Age was also a significant prognostic factor, with benefits in the group of patients younger than 50 years. **Conclusion:** Results confirm the advantageous analgesic effect of the dose regime received by our group of 273 patients. Analysis of prognostic factors shows greater benefit of treatment in the acute stage of plantar fasciitis. When treating young patients, however, the possible risks of radiotherapy should be considered compared to other treatment modalities.

Key words

plantar fasciitis – low-dose radiotherapy – prognostic factors

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

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

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

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



MUDr. Eva Hajtmanová, PhD.
Onkologické centrum MFN
Martinská fakultná nemocnica
Kollárova 2
036 59 Martin
Slovenská republika
e-mail: hajtmanova@mfnsk

Obdrženo/Submitted: 19. 1. 2010

Přijato/Accepted: 13. 2. 2010

Úvod

Plantárna fasciitída je jednou z najčastejších príčin bolesti v oblasti pätnéj kosti. Bolestivý syndróm pätnéj kosti popísal už v roku 1900 nemecký chirurg Plettner. Ako prvý použil anatomický termín „Kalkaneussporn“. Vo svojej rádio-morfologickej štúdii opísal exostózu pätnéj kosti v plantárnej oblasti a označil ju ako plantárna pätná ostroha – „plantar heel spur“ [1]. Pre synonymicky používané pojmy – plantárna ostroha alebo syndróm ostrohy pätnéj kosti, „heel spur syndrom“ (HSS) – bol v anglo-amerických krajinách zaužívaný termín plantárna fasciitída – „plantar fasciitis“ [2].

Bolesť pätnéj kosti – kalkaneodýnia – sa objavuje asi od 8. roku života až do neskorého veku. Maximum výskytu je v strednom veku, u pacientov nad 40 rokov. Bolesti sa prejavujú na rôznych miestach päty a môžu byť spôsobené príčinami zápalovými, metabolickými, neurogennými, útlakovými alebo degeneratívnymi. V detskom veku vznikajú spontánne v súvislosti s rastovým vývojom spojivového tkaniva. V dospelom veku sa vyskytujú prevažne ako dôsledok degeneratívnych zmien [3].

Najčastejšou príčinou bolesti pätnéj kosti u dospelých je plantárna fasciitída, tendinitída Achillovej šľachy a retrokalkaneálna burzitída. Ďalšími príčinami môžu byť syndróm tarzálneho tunela, atrofia tukového vankúšika pod pätnou kosťou, únavová zlomenina pätnéj kosti, zlomenina spôsobená kostnou cystou, primárnym zhubným nádorom pätnéj kosti alebo metastázou. Menej častou príčinou kalkaneodýnie je osteomyelitída pätnéj kosti, systémové zápalové ochorenia kĺbov, séronegatívna spondylartropatia, ankylozujúca spondylitída, psoriatická artritída, reaktívna artritída a artritída pri nešpecifickom črevnom zápale. Reumatoidná artritída môže postihovať pätnú kosť a príslušné štruktúry, ale izolovaná bolesť päty je v tomto prípade neobvyklá, lebo postihnutie chodidla je už prejavom pokročilej choroby [4].

Plantárna fasciitída je najčastejšou príčinou kalkaneodýnie dospelých. Je spôsobená opakovaným neúmerným zaťažovaním alebo náhlym preťažením inzercie plantárnej fascie na pätnú kosť [5]. Napriek tomu, že termín fasciitída

označuje zápal, najnovší výskum ukázal, že sa jedná o nezápalový degeneratívny proces, myxoidnú degeneráciu a fragmentáciu plantárnej fascie. Vhodnejším označením by malo byť „plantárna fasciíza“ [6]. Typickým prejavom plantárnej fasciitídy je postupný vznik bolesti v plantárnej oblasti, ktorá sa zhoršuje pri prvých krokoch typicky ráno, alebo po dlhšom sedení. Vo väčšine prípadov je bolesť spojená s patologickou exostózou v oblasti proximálnej plantárnej fascie, označovanou ako ostroha pätnéj kosti – *calcar calcanei* [7]. Exostózy pätnéj kosti boli zistené aj u asymptomatických osôb, sú nešpecifické, a preto sa nemôžu považovať za jednoznačnú príčinu bolesti pätnéj kosti [8]. Dôležitú úlohu v patogenéze exostózy hrá chronické poškodenie alebo kontinuálna mikrotrauma v oblasti inzercie plantárnej aponeurózy. Chronické poškodenie spôsobuje zníženie elasticity chrupavky v mieste inzercie, jej trhliny s inváziou mezenchymálnych buniek a tvorbu jazvitého tkaniva s následnou osifikáciou [1]. Za hlavnú príčinu stimulácie rastu exostózy sa považuje kombinácia tlaku telesnej váhy a trakčných mechanizmov [9]. Z uvedeného vyplýva, že bolesť pätnéj kosti je spôsobená kombináciou viacerých klinických entít. Pre zmätok v terminológii bol navrhnutý Bartoldom [10] v roku 2003, podobne ako v minulosti Plettnerom, názov „plantar heel pain syndrome“ (PHPS).

Plantárna fasciitída patrí medzi bolestivé stavy pohybového aparátu, ktoré dokážu postihnutého nadiľho vyradiť z bežných fyzických aktivít. V prípade neúspešnej liečby prebieha často pod obrazom syndrómu chronickej nepotlačiteľnej bolesti s ďalekosiahlymi psychosociálnymi dopadmi. V liečbe plantárnej fasciitídy sa uplatňujú rôzne liečebné postupy. Okrem redukcie telesnej hmotnosti v prípadoch obezity sú to ortézy, individuálne vytvarované vložky do topánok, rôzne typy fyzioterapie a elektrofyziologickej liečby, lokálna infiltrácia steroidmi alebo anestetikami, perorálne nesteroidné antireumatiká, iontoforéza, laser a ultrazvuková terapia. V poslednej dobe sú to extrakorporálne nárazové Machove vlny (extracorporeal shock wave therapy – ESWT). Chirurgická interven-

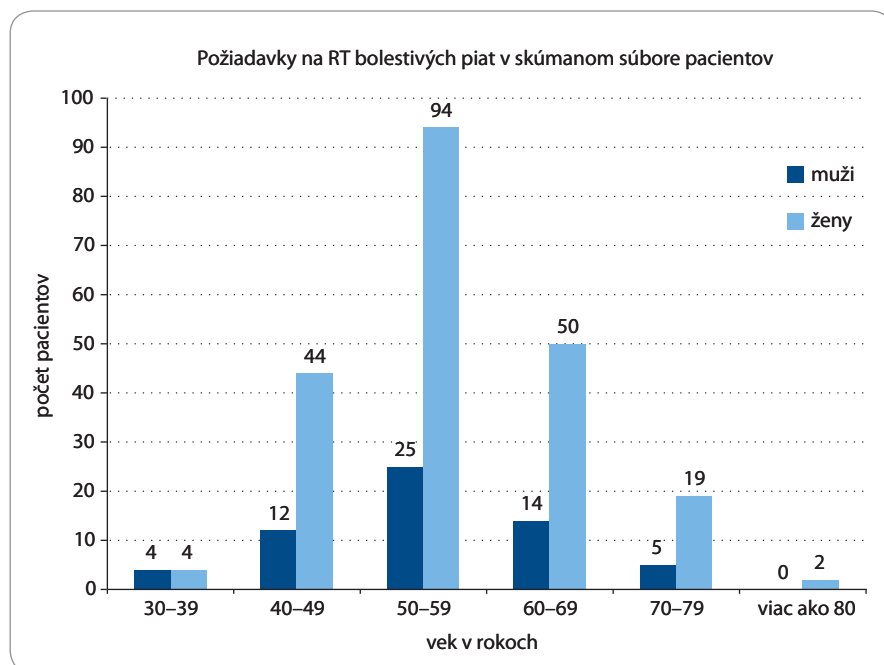
cia indikovaná pri refraktérnych stavoch so syndrómom chronickej bolesti je však zaťažená vysokým rizikom komplikácií. Napriek širokej škále uplatňovaných liečebných metód však žiadna z nich nepriinesla presvedčivé výsledky [11].

Nenádorová nízкодávková rádioterapia je liečbou voľby plantárnej fasciitídy. Početné retrospektívne štúdie potvrdili analgetický efekt nízkych dávok rádioterapie u 65–90 % pacientov [12]. V indikovaných prípadoch je nízкодávková rádioterapia efektívnou liečebnou metódou s nízkym rizikom vedľajších účinkov. Je tiež ekonomicky relatívne výhodná.

Základné zásady nenádorovej rádioterapie sú: aplikovať čo najmenšiu a zároveň najefektívnejšiu jednotlivú a celkovú dávku žiarenia, zvažovať indikáciu ožiarovania veľkými poľami, použiť jednoduché techniky ožarovania, orientovať zväzok žiarenia smerom od trupu pacienta a od radiosenzitívnych orgánov (štítia žľaza, gonády, očná šošovka), v prípade potreby používať individuálnu úpravu tvaru ožarovovaných polí, používať ochranné prostriedky (hlavne u RTG terapie, napr. olovené krytie testes, olovený límec na oblasť krku, olovenú zásteru na oblasť panvy), vek pacienta by mal byť vyšší ako 40 rokov [13]. U mladých pacientov je nutné zvážiť riziká nežiaducich účinkov žiarenia oproti iným liečebným alternatívam [14].

Nenádorovú rádioterapiu odporúča odborník iného odboru, v prípade plantárnej fasciitídy napríklad ortopéd, rehabilitačný lekár alebo reumatológ. Indikáciu však potvrdzuje radiačný onkológ, ktorý berie do úvahy absolútne i relatívne kontraindikácie liečby ionizujúcim žiarením [13].

Absolútne kontraindikácie nenádorovej rádioterapie sú: nejasná a neoverená diagnóza, kožné zmeny v ožarovanom poli spôsobené aplikáciou dráždivých látok alebo poškodením kože (poleptanie, popálenie, omrzliny), miestna infiltrácia kortikoidmi menej ako 4 týždne pred rádioterapiou, ožarovanie imobilných pacientov v oblasti ohrozenej vznikom dekubitov, predchádzajúca rádioterapia v rovnakej lokalizácii, ak nie sú spoľahlivé údaje o spôsobe ožarovania a dávke žiarenia, tehotenstvo, hematologické ochorenia, ožarovanie detí a mladistvých.



Graf 1. Histogram veku pacientov v čase liečby.

Relatívne kontraindikácie nenádorovej rádioterapie sú: ožarovanie osôb pracujúcich s ionizujúcim žiarením, ožiarenie po predchádzajúcej nenádorovej rádioterapii na inom pracovisku [15].

Každý pacient je plne informovaný o spôsobe aplikovanej liečby, o prípadných možných akútnych a neskorých nežiaducich účinkoch nízкодávkovej rádioterapie a podpisuje informovaný súhlas s liečbou.

Materiál a metódy

Nenádorová rádioterapia má v Martinskej fakultnej nemocnici dlhoročnú tradíciu. Prvé záznamy o využití röntgenového žiarenia na liečbu neonkologických ochorení sú z 20. rokov minulého storočia. Do roku 2009 bolo podľa archivovaných záznamov liečených 62 056 pacientov, ktorí absolvovali 184 163 liečebných sérií.

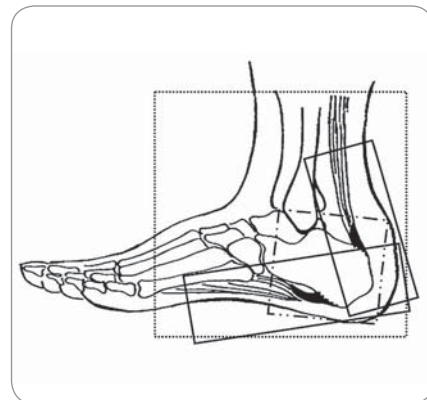
Sledovaní pacienti boli v Onkologickom centre Martinskej fakultnej nemocnice (OC MFN) liečení nízкодávkovou rádioterapiou v čase od februára do novembra 2007. Z celkového počtu 273 liečených pacientov bolo 60 mužov a 213 žien. Priemerný vek liečených bol 56 rokov (od 38 do 92 rokov) (graf 1). Pacientom odporučil liečbu žiarením najčastejšie ortopéd, rehabilitačný lekár, reumatológ, chirurg a obvodný lekár.

Celkove bol analyzovaný súbor 323 prípadov plantárnej fasciitídy, z toho 158 vpravo a 165 vľavo. U 50 pacientov boli liečené obe päty súčasne.

Priemerné trvanie bolestí pred nenádorovou rádioterapiou bolo 7 mesiacov (od 1 mesiaca do 2 rokov). 168 pacientov udávalo trvanie bolestí ≤ 6 mesiacov a 105 viac ako 6 mesiacov.

Z celkového počtu len 4% pacientov nedostali pred ožarovaním žiadnu liečbu. Ostatní pacienti absolvovali jednu alebo viac liečebných metód: obštrukciu lokálnym anestetikom/steroidom, magnetoterapiu, iontoforézu, elektroliečbu, laserterapiu, rázové vlny, p.o. antiflogistiká, lok. gély a maste.

Kritériom indikácie nízкодávkovej rádioterapie bolo fyzikálne vyšetrenie, röntgenové vyšetrenie chodidla a dodržanie absolútnych kontraindikácií liečby. Pacienti boli informovaní o charaktere, spôsobe liečby a jej možných vedľajších účinkoch, čo potvrdili podpisom informovaného súhlasu. Zvláštna pozornosť bola venovaná ženám vo fertilnom veku. Každá pacientka bola poučená o dôležitosti presného určenia dňa jej menštruačného cyklu (ako prvý deň cyklu sa počíta prvý deň menštruačného krvácania) v čase začatia liečby žiarením. Po 10. dni pravidelného menštruačného



Obr. 1. Možnosti určenia cieľového objemu (upravené podľa Micke et al [11]).

cyklu alebo v prípadoch nepravidelného menštruačného cyklu bola poučená o tom, že nie je možné vylúčiť tehotenstvo, a teda i riziko radiačného poškodenia plodu. V uvedených prípadoch súhlasila väčšina z poučených so zmenou termínu liečby. Ostatné pacientky podpísali súhlas, že vedome absolvujú liečbu aj napriek tomuto riziku.

Interval zhodnotenia analgetického účinku liečby bol 3 mesiace. V prípade pretrvávania bolesti bola indikovaná II. séria nenádorovej rádioterapie za dodržania tých istých podmienok liečby. V torpídnych prípadoch bola u pacientov po ďalšom trojmesačnom intervale aplikovaná III. séria liečby. Nenádorová rádioterapia bola obmedzená celkove na tri ožarovacie série na tú istú oblasť.

Zdrojom žiarenia bol ožarovací prístroj Cesiotherax 3N, ktorý využíva izotop cézia – ^{137}Cs . Pacienti boli ožarovaní v stabilizovanej polohe na boku. Olovené tienenie bolo umiestnené na oblasť štítnej žľazy a oblasť malej panvy – gonád. Ožarovanie bolo realizované jedným priamym poľom bez simulácie, vzdialenosť SSD (vzdialenosť od zdroja po povrch kože) bola 40 cm. Ožarovateľný objem bol ohraničený na plantárnu oblasť pätnéj kosti s úponom plantárnej fascie a dorzálnu oblasť pätnéj kosti s úponom Achillovej šľachy (obr. 1). Rozmer ožarovacieho poľa bol v priemere 10×8 cm, ožarovateľný objem bol priemerne 480 cm^3 . Celková dávka žiarenia počítaná do stredu pätnéj kosti (2,5–3,5 cm od povrchu kože) bola 4,0 Gy s dávkou na frakciu 1,0 Gy, aplikovanou 2–3krát v týždni.

Tab. 1. Analýza prognostických faktorov.

Prognostický faktor	Úspešnosť liečby (%) (kontrola)
Vek	
< 50 rokov	69,4 % (3 mesiace)
≥ 50 rokov	51,8 % (3 mesiace)
log-rank test: $p = 0,008$	
Trvanie bolesti pred liečbou	
≤ 6 mesiacov	70,8 % (3 mesiace)
> 6 mesiacov	33,6 % (3 mesiace)
log-rank test: $p < 0,001$	
Pohlavie	
muž	63,4 % (3 mesiace)
žena	53,6 % (3 mesiace)
log-rank test: $p = 0,142$	

Štatistická analýza

Analgetický účinok liečby bol vypočítaný pomocou Kaplan-Meierovej metódy ako krivka času do vzniku udalosti (za udalosť sa považuje pretrvávanie, resp. návrat bolesti). Vplyv prognostických faktorov na úspešnosť liečby bol vyhodnotený pomocou Mantel-Coxovho log-rank testu. Všetky p-hodnoty boli výsledkom týchto štatistických testov, za štatisticky významné boli považované hodnoty $p < 0,05$. Na spracovanie a štatistickú analýzu všetkých údajov bola využitá aplikácia SPSS/PC Software package, verzia 17.0.

Výsledky

Úspešnosť liečby

Z celkového počtu 323 prípadov plantárnej fasciitídy bol po prvej sérii liečby nízкодávkovou rádioterapiou dosiahnutý analgetický účinok u 180 prípadov. Úspešnosť liečby po troch mesiacoch od podania prvej série bola podľa Kaplan-Meierovej analýzy 55,7%.

V prípade pretrvávania bolesti bola v súbore 143 sledovaných prípadov podaná II. séria nízкодávkovej rádioterapie. Úspešnosť liečby v tomto súbore bola po 3 mesiacoch od podania II. série 74,8%. Porovnanie I. a II. série pomocou log-rank testu ukázalo, že II. séria bola úspešnejšia ($p < 0,001$).

Analýza prognostických faktorov

Zhodnotenie prognostických faktorov, ktoré mali vplyv na analgetický účinok,

bolo uskutočnené po troch mesiacoch od podania prvej série ožarovania. Sledované boli prognostické faktory – dĺžka trvania bolesti, vek a pohlavie pacientov (tab. 1). Dĺžka trvania bolesti pred liečbou bola významným prognostickým faktorom úspešnosti liečby. Pri anamnéze bolesti dlhšej ako šesť mesiacov bola úspešnosť 33,6% prípadov fasciitídy v porovnaní s 70,8% pri anamnéze bolesti ≤ 6 mesiacov ($p < 0,001$). U pacientov mladších ako 50 rokov bola úspešnosť 69,4% prípadov porovnaní s 51,8% úspešnosťou u starších pacientov (≥ 50-roční) ($p = 0,008$). Pohlavie pacientov nemalo signifikantný vplyv na analgetický efekt ($p = 0,142$).

Pacienti ≥ 50 rokov

V súvislosti s nižšou pravdepodobnosťou neskorých vedľajších účinkov sme hodnotili súbor prípadov plantárnej fasciitídy u pacientov ≥ 50 rokov. V súbore 251 prípadov s kratším trvaním bolesti ako šesť mesiacov bola po troch mesiacoch od I. série úspešnosť 66,0% oproti 31,7% u pacientov s chronickou bolesťou (viac ako šesť mesiacov) ($p < 0,001$).

Diskusia

Nízкодávková rádioterapia je efektívnou liečbou syndrómu bolestivej päty. Využíva sa hlavne v Nemecku, kde má asi 100-ročnú tradíciu, a v štátoch strednej a východnej Európy. V severnej Európe a anglo-amerických kraji-

nách je však spojená so značným skepticizmom [16]. Dôvodom je skutočnosť, že aj napriek dobrým liečebným výsledkom dlhodobo chýbajú prospektívne klinické štúdie s významnou úrovňou dôkazu a obava z vedľajších účinkov liečby, zvlášť u mladých pacientov [17]. V roku 1995 bola v Nemecku spolu so spoločnosťou German Radiation Oncology Society založená pracovná skupina German Working Group on Radiotherapy of Benign Diseases, ktorej cieľom bolo vypracovať liečebné odporúčania nenádorovej rádioterapie [18]. V roku 1999 boli pre jednotlivé diagnózy stanovené úrovne dôkazu a stupne odporúčania liečby vychádzajúce z medzinárodnej škály „evidence based medicine“ [19–20]. Na ESTRO konferencii v Nice z roku 2005, venovanej rádioterapii nenádorových ochorení, došlo k zhode v rozdelení jednotlivých diagnóz do troch kategórií:

- A – dostatočný dôkaz, akceptácia indikácie na obvyklom základe,
- B – dôkaz je nejednoznačný, indikácia je len v súvisi s klinickým dôkazom,
- C – dôkaz je nedostatočný, indikácia je neprijateľná na obvyklom základe.

Do kategórie A bola zaradená nízкодávková rádioterapia plantárnej fasciitídy len pre pacientov vo vyššom veku (> 50 rokov), v prípadoch zlyhania iných liečebných metód. Pre mladších pacientov bola nenádorová rádioterapia plantárnej fasciitídy zaradená do kategórie B. Dôvodom bolo nedostatočné porovnanie analgetickej liečby lokálnymi steroidnými obstrukmi a nízкодávkovej rádioterapie [21].

Plantárna fasciitída patrí medzi najčastejšie diagnózy liečené v Onkologickom centre Martinskej fakultnej nemocnice nenádorovou rádioterapiou. Analgetický efekt nízкодávkovej rádioterapie po prvej sérii liečby bol v našej skupine porovnateľný s výsledkom skupiny Miszczyka et al [22], ktorí hodnotili ústup bolesti u 52% prípadov. Opačný efekt liečby ako v našej skupine publikovali Mücke et al [1]. Analgetický efekt I./II. série liečby bol 69,7%/32,2% prípadov. Vysvetľujú to pravdepodobne nevhodným výberom pacientov sledovanej skupiny. Analgetický efekt bol hodnotený v tejto re-

Tab. 2. Prehľad literárnych údajov efektivity nízкодávkovej rádioterapie (upravené podľa Mücke R et al [1]).

	Počet pacientov	Počet prípadov	Typ rádioterapie	Úspešnosť (%)
Richarz (1924)	5	5	OV	80
Cocchi (1943)	6	6	OV	33
Mitrov (1967)	1 520	1 520	OV	50
Zschache (1972)	49	49	OV	12
Mantell (1978)	17	26	240–300 kV	53
Basche (1980)	102	102	120 kV	32
Sautter-Bihl (1993)	15	15	HV	60
Schäfer (1995)	18	21	Kobalt-60	58
Seegenschmiedt (1996)	141	72 pacientov 12 Gy 98 pacientov 3–5 Gy	200–250 kV	6 772
Oehler (2000)	212	258	OV	81
Koeppen (2000)	673	673	250 kV	13
Schreiber (2000)	70	87	6 MV	67
Heyd (2001)	105	127	6 MV	46
Glatzel (2001)	141	161	175 kV	63
Schlehuber (2001)	63	63	6 MV	33
Mücke (2003)	117	136	6 MV	75
Schneider (2004)	141	161	OV	18
Kiffer (2004)	29	29	MV	65

trospektívnej štúdií až 103 mesiacov po liečbe žiarením. Početné publikované údaje retrospektívnych štúdií v rozmedzí 60–90 % úspešnosti liečby sú ťažko porovnateľné pre rôzne časové intervaly hodnotenia analgetického efektu od ukončenia liečby [5]. Zdrojmi žiarenia používanými v týchto štúdiách boli ortovoltové terapeutické röntgeny, megavoltové lineárne urýchľovače, kobaltové a céziové ožarovacie prístroje, podobne ako na našom pracovisku. Rádioizotopové zdroje žiarenia sa však už používajú obmedzene a sú nahrádzané röntgenovými terapeutickými prístrojmi. Výmenu cézievého prístroja plánujeme aj na našom pracovisku. Dôvodom je ekonomická záťaž pri likvidácii izotopu. Hodnotenia účinnosti liečby v súvislosti s použitím rôznych ožarovacích prístrojov sú nejednoznačné. Mücke et al [1] hodnotí použitie megavoltovej techniky v ich multicentrickej štúdií ako priaznivý prognostický faktor. Benefit vysvetľujú homogénnejším rozložením dávky megavoltového žiarenia v porovnaní s ortovoltovou terapiou. Problémom však môže byť ekonomická náročnosť liečby. Naproti tomu Schlöcker et al [23] sledovaním analgetického efektu v skupine

289 pacientov, z toho 137 liečených ortovoltovou – 200 kV terapiou a 152 lineárnym urýchľovačom – 6 MV s celkovou dávkou 5–6 Gy, nezistili rozdiely medzi oboma skupinami liečených. V tab. 2 uvádzame prehľad literárnych údajov efektivity nízкодávkovej rádioterapie v liečbe plantárnej fasciitídy. Problémom porovnateľnosti výsledkov je nejednotná charakteristika hodnotených skupín.

Analgetický efekt celkovej dávky žiarenia 4 Gy aplikovanej v našej skupine pacientov bol podľa Kaplan-Meierovej analýzy 55,7%. V prospektívnej štúdií Seegenschmiedt et al [24] hodnotili tri dávkové režimy. V 72 prípadoch bola aplikovaná celková dávka 12 Gy v dvoch sériách po 6×1 Gy počas dvoch týždňov, 50 pacientov dostávalo $10 \times 0,3$ Gy a v 48 prípadoch bola použitá schéma $10 \times 0,5$ Gy. Najlepšie odpovede boli dosiahnuté v poslednej skupine s celkovou dávkou 5 Gy. Potvrdila to aj retrospektívna štúdia Mückeho et al [1] z roku 2007, ktorá hodnotila prognostické faktory v skupine 502 pacientov. Počas 5-ročného sledovania bol analgetický efekt zaznamenaný u 86,2 % pacientov. Celková dávka 12 Gy nepri-

niesla lepšie výsledky. V dlhodobom horizonte sledovania mala aplikácia celkovej dávky 5 Gy a 12 Gy lepšie výsledky ako celková dávka 3 Gy, s dávkou na frakciu 0,3 Gy. Jednorazová dávka 0,3 Gy sa neodporúčala, pretože je považovaná za prahovú dávku pre tkanivovú alkalózu, ktorá je podľa viacerých autorov hlavnou príčinou úľavy bolesti. Väčšina autorov odporúča jednotlivé dávky na frakciu v rozmedzí 0,3–0,5 Gy do celkovej dávky 3–6 Gy. Efekt vyšších jednotlivých a celkových dávok žiarenia je zatiaľ nejednoznačný [1]. Dôležitú úlohu má okrem dávok žiarenia aj časový odstup aplikácie jednotlivých frakcií. Arenas et al [25] sledovali dynamiku protizápalového efektu nízкодávkovej rádioterapie v experimentálnej in vivo štúdií. Hodnotili časový priebeh poklesu adhézie leukocytov na bunky endotelu a vzostup produkcie rastového faktoru TGF- β_1 ako potenciálneho mediátora. Na základe výsledkov doporučili ako najoptimálnejší frakcionálny režim s 3 frakciami za týždeň.

Celková dávka žiarenia 4,0 Gy, dlhodobo aplikovaná na našom pracovisku, patrí k najnižším odporúčeným dávkam [26]. Pomerne široké rozmedzie odpo-

ručených dávok žiarenia [13] nám dáva priestor na využitie iných dávkových režimov. Na vyhodnotenie efektu jednotlivých liečebných režimov považujeme za vhodnú schému Calcaneodynia-Score, vypracovanú German Cooperative Group (GCG) [27] s vizuálnou analógovou škálou bolesti (VAS).

Prognostické faktory – vek, pohlavie pacientov a anamnéza bolesti pred liečbou, na ktoré sme sa zamerali v našej skupine pacientov, boli hodnotené v mnohých publikovaných prácach. V retrospektívnej štúdii Mücke et al [1] zaznamenali výrazne lepšie výsledky u pacientov starších ako 58 rokov – 81,3 % oproti 47,9 % s intervalom sledovania 103 mesiacov. Podľa autorov môže ísť pravdepodobne o zmenu nocicepcie vo vyššom veku a z pohľadu rádiobiológov o narušenie oxidatívnych procesov v súvislosti s vekom. Benefit nízкодávkovej rádioterapie u pacientov starších ako 50 rokov zaznamenali v prospektívnej štúdii aj Schneider et al [26], čo sme potvrdili aj v našej skupine pacientov.

Trvanie bolesti do 6 mesiacov pred liečbou bolo v mnohých prácach hodnotené ako priaznivý prognostický faktor nízкодávkovej rádioterapie plantárnej fasciitídy [1,8,11,23,24,28]. Benefit liečby v akútnom štádiu bol jednoznačný aj v našej skupine pacientov. Aj na základe benefitu prognostických faktorov – veku a trvania bolesti pred liečbou – je nízкодávková rádioterapia optimálnou liečbou prvej voľby u starších pacientov.

Rádiobiologický výskum v posledných rokoch potvrdil, že analgetický a protizápalový účinok nízkych dávok žiarenia je výsledkom komplexných interakcií rôznych efektov. Staršie teórie popisovali vplyv nízkych dávok žiarenia na vaskulárny endotel, deštrukciu zápalových elementov, hlavne lymfocytov, za pôsobenia cytokínov a proteolytických enzýmov, vplyv na zvýšenie membránovej permeability a zmenu pH ožarovaného tkaniva. Novšie teórie vysvetľujú účinok nízкодávkovej rádioterapie na molekulárnej a celulárnej úrovni ako ovplyvnenie molekulárnej adhézie, apoptózy, expresie cytokínov a zápalových kaskád [11,29]. Niektorí autori zaznamenali zvýraznenie bolesti počas ožarovania, čo sme zistili u viac ako 50 % našich pacien-

tov. Zdôvodnením je pravdepodobne prechodné zvýšenie acidózy v ožarovanej oblasti [1].

Obavy z miestnych nežiaducich účinkov nízкодávkovej rádioterapie aplikovanej na oblasť pätných kostí sú podľa publikovaných údajov nadhodnotené [12,21,30]. Na našom pracovisku, s dlhoročnou tradíciou nenádorovej rádioterapie, sme doteraz nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky liečby alebo podozrenia z poškodenia plodu u žien v súvislosti s nízкодávkovou rádioterapiou, resp. z vzniku sekundárnej malignity v ožarovanej oblasti. Micke et al [11] napríklad nezaznamenali žiadne sekundárne malignity po dobu sledovanosti 28 rokov. Doteraz nebola publikovaná žiadna lokálna toxicita ani indukcia zhubnej nádorovej choroby po celkových dávkach v rozmedzí 3–12 Gy. Dávka žiarenia na oblasť pohlavných žliaz bola porovnateľná s dávkou pri rádiodiagnostických vyšetreniach [8]. Podľa koncepcie efektívnej dávky žiarenia, definovanej Medzinárodnou komisiou pre rádiologickú ochranu – Internal Commission on Radiological Protection (ICRP) – sa riziko kancerogenézy u starších pacientov ešte znižuje faktorom 3 [31]. Napriek intenzívnemu výskumu v posledných rokoch však stále nie je známa presná kvantifikácia rizika sekundárnych malignít [32–34].

Záver

Výsledky našej retrospektívnej analýzy potvrdzujú dobrý analgetický efekt nízкодávkovej rádioterapie plantárnej fasciitídy. Vzhľadom na výraznejší efekt v akútnom štádiu fasciitídy je indikácia liečby najoptimálnejšia počas prvých 6 mesiacov trvania bolesti. U starších pacientov by preto nízкодávková rádioterapia nemala byť považovaná za poslednú možnosť liečby. Pomerne široké dávkové rozmedzie s možnosťou rôznych frakčných režimov je však nutné zhodnotiť v prospektívnych štúdiách. U mladých pacientov je potrebné zvažovať potenciálne riziká rádioterapie oproti iným liečebným alternatívam.

Literatura

1. Mücke R, Micke O, Reichl B et al. Demographic, clinical and treatment related predictors for event-free pro-

1. bability following low dose radiotherapy for painful heel spurs – a retrospective multicenter study of 502 patients. *Acta Oncol* 2007; 46(2): 239–246.
2. Furey JG. Plantar fasciitis (The painful heel syndrome). *J Bone Joint Surg A* 1975; 57: 672–673.
3. Borrosch D, Berning W, Micke O. On the diagnostic imaging of heel spurs. *Benign News* 2001; 2(2): 27–28.
4. Tracy A. Diagnostika bolesti paty u dospelých. *Medicina po promoci* 2004; 5(6): 19–23. Dostupné z: https://www.zdravcentra.sk/cps/rde/xbcr/zcsk/6-2004_04_Sl.pdf.
5. Miszczyk L, Jochymek B, Wozniak G. Retrospective evaluation of radiotherapy in plantar fasciitis. *Brit J Radiol* 2007; 80: 829–834.
6. Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis a degenerative (fasciosis) without inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc* 2003; 93(3): 234–237.
7. Brown C. A review of subcalcaneal heel pain and plantar fasciitis. *Aust Fam Physician* 1996; 25(6): 875–881.
8. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O et al. Randomized multicenter trial on the effect of radiotherapy for plantar fasciitis (painful heel spur) using very low doses – a study protocol. *Phys Oncol* 2008; 3: 27–32.
9. Smith S, Tinley S, Gilheany M et al. The inferior calcaneal spur – anatomical and histological considerations. *The Foot* 2007; 17(1): 25–31.
10. Bartold SJ. The plantar fascia as source of pain – biomechanics, presentation and treatment. *J BodyWork Mov Ther* 2004; 8(3): 214–226.
11. Micke O, Seegenschmiedt MH. German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases. Radiotherapy in painful heel spurs (plantar fasciitis) – results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(3): 828–843.
12. Schäfer U, Micke O, Glashorst M et al. The radiotherapy treatment of painful calcaneal spurs. *Strahlenther Oncol* 1995; 171(4): 202–206.
13. Národní radiologické standardy – radiační onkologie/rádioterapie. Návrh k 6. 11. 2007: 59–60. Dostupné z: http://www.srobf.cz/dokumenty/standard_RT_11_2007.doc.
14. Šlampa P a kol. Radiační onkologie v praxi. 2. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2007: 238–242.
15. Kvech J, Růžicková J, Šlampa P et al. Nenádorová rádioterapie. In: Šlampa P, Petera J et al. Radiační onkologie. Praha: Galén 2007: 391–396.
16. Leer JW, van Houtte P, Davelaar J. Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases, a survey. *Radiother Oncol* 1998; 48(3): 249–257.
17. Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski HB et al. Radiotherapy of benign diseases: a pattern of care study in Germany. *Strahlenther Oncol* 1999; 175: 541–547.
18. Micke O, Seegenschmiedt MH. German Working Group on Radiotherapy of Benign Diseases. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(2): 496–513.
19. Cook DL, Guyatt GH, Laupacis A et al. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of anti-thrombotic agents. *Chest* 1989; 102 (Suppl 2): 305S–311S.
20. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of anti-thrombotic agents. *Chest* 1989; 102 (Suppl 2): 25–45.
21. Leer J, van Houtte P, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of non-malignant disorders: Where do we stand? *Radiother Oncol* 2007; 83(2): 175–177.
22. Miszczyk L, Wozniak G, Jochymek B et al. Evaluation of the effectiveness of the calcaneal spurs radiotherapy. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 2003; 68(3): 191–195.
23. Schlöckner I, Lilienthal A, Oehler W. Painful calcaneal spur: is there any influence of radiation quality (orthovoltage vs. high voltage) on pain relief after radiotherapy? *Radiother Oncol* 2004; 73 (Suppl 1): S233–S234.

24. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Katalinic A et al. Heel spur: radiation therapy for refractory pain – results with three treatment concepts. *Radiology* 1996; 200: 271–276.
25. Arenas M, Gil F, Gironella M et al. Time course of anti-inflammatory effect of low-dose radiotherapy: Correlation with TGF- β 1 expression. *Radiother Oncol* 2008; 86(3): 399–406.
26. Schneider O, Stücker CA, Bosch E et al. Effectiveness and prognostic factors of radiotherapy for painful plantar heel spurs. *Benign News* 2002; 3(1): 3–5.
27. Calcaneodynia – Score of the GCG-BP. *Benign News* 2001; 2(2): 23–24.

28. Schneider O, Stücker CA, Bosch E et al. Effectiveness and prognostic factors of radiotherapy for painful plantar heel spurs. *Benign News* 2002; 3(1): 3–5.
29. Mücke R, Schönekaes K, Micke O et al. Low-dose radiotherapy for painful heel spur. Retrospective study of 117 patients. *Strahlenther Oncol* 2003; 179(11): 774–778.
30. Rödel F, Hofmann D, Auer J et al. The anti-inflammatory effect of low-dose radiation therapy involves a diminished CCL20 chemokine expression and granulocyte/endotelial cell adhesion. *Strahlenther Oncol* 2008; 184(1): 41–47.

31. Surenkok S, Dirican B, Beyzadeoglu M et al. Heel spur radiotherapy and radiation carcinogenesis risk estimation. *Radiat Med* 2006; 24(8): 573–576.
32. Broerse JJ, Jansen JTM, Seegenschmiedt MH. Carcinogenic risks in radiotherapy of benign diseases from head to heel. *Radiother Oncol* 2004; 71 (Suppl 1): 1S.
33. Trott KR. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? *Radiother Oncol* 2009; 91(1): 1–3.
34. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies after radio therapy? A critical review. *Radiother Oncol* 2009; 91(1): 4–15.

XIII. setkání Klubu mladých onkologů

11. až 13. června 2010

Setkání se již tradičně uskuteční v Hotelu Medlov, který se nachází na Vysočině v oblasti Žďárských vrchů (www.hotelmedlov.cz).

Odborný program bude zaměřen na
DIAGNOSTIKU A TERAPII NÁDORŮ HORNÍ ČÁSTI GIT, JATER, ŽLUČOVÝCH CEST, SLINIVKY
a dále na
DIAGNOSTIKU A TERAPII NÁDORŮ CNS.

Registrace účastníků je nutná nejpozději **do 28. května 2010**.
Podrobnosti jsou uvedeny na internetových stránkách KMO: www.kmo.koc.cz

Těšíme se na Vás!

Za organizační výbor: Martin Matějů (*Praha*), Radim Němeček (*Brno*), Jan Novotný (*Pleš*),
Igor Richter (*Liberec*), Marek Svoboda (*Brno*), Tomáš Svoboda (*Plzeň*)



Naše zkušenosti s analýzou genu *PTEN* u pacientů s podezřením na Cowdenovou syndrom

Our Experience with Analysis of the *PTEN* Gene in Patients Suspected of Having Cowden Syndrome

Vasovčák P.¹, Foretová L.², Puchmajerová A.¹, Šenkeříková M.³, Martínek J.⁴, Křepelová A.¹

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, FN Motol a 2. LF UK, Praha

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Oddělení lékařské genetiky, FN Hradec Králové

⁴ Oddělení hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Súhrn

Východiská: Cowdenovej syndróm (CS) je vzácne autozomálne dominantné ochorenie so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny prsníka, štítnej žľazy a maternice. Medzinárodné Cowdenovej konzorcium definovalo striktné diagnostické kritériá pre jednotlivcov aj rodiny s podezrením na CS. **Súbor pacientov a metódy:** Analyzovali sme genomovú DNA 16 pacientov prostredníctvom sekvenacej analýzy a metódou MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). **Výsledky:** U dvoch pacientov sme našli zárodočné mutácie, c.825_840del, resp. c.438delT. Oba pacienti spĺňali prísne diagnostické kritériá. Ostatní pacienti, s výnimkou jedného, ktorí nespĺňali tieto kritériá, neboli nositeľmi žiadnej patologickej varianty. Pacienti nespĺňajúci striktné diagnostické kritériá boli do štúdie zaradení na základe symptómov, ktoré patria medzi veľké kritériá CS, ale nie patognomické. **Záver:** Naše výsledky a informácie získané z odborných publikácií naznačujú, že striktné medzinárodné kritériá sú dobre definované a analýza tzv. CS-like pacientov nemá veľký prognostický význam.

Klíčové slová

Cowdenovej syndróm – rakovina prsníka – rakovina štítnej žľazy – hamartómy – mukokutánne lézie

Summary

Backgrounds: Cowden syndrome (CS) is a rare autosomal dominant disorder with an increased risk of breast, thyroid and uterine cancer development. The International Cowden Consortium has defined strict diagnostic criteria for individuals and families suspected of having CS. **Patients and methods:** We analyzed the genomic DNA of 16 patients by sequencing analysis and MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) method. **Results:** We found germline mutations, c.825_840del, resp. c.438delT, in 2 patients. Both patients fulfilled strict diagnostic criteria. The other patients, except one, who did not fulfil the criteria, did not harbour any pathogenic mutation. Patients not fulfilling strict diagnostic criteria were included in the study according to major CS criteria but not pathogenic. **Conclusion:** Our results and information from relevant articles show that strict international criteria are well established and analysis of „CS-like“ patients has no significant prognostic meaning.

Key words

Cowden syndrome – breast cancer – thyroid cancer – hamartomas – mucocutaneous lesions

Práca bola podporená MZOFNM2005.

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

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

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

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



RNDr. Peter Vasovčák

Ústav biologie a lékařské genetiky

FN Motol a 2. LF UK

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: pevav78@centrum.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 12. 2009

Přijato/Accepted: 2. 2. 2010

Úvod

Cowdenovej syndróm (OMIM 158350), ochorenie s odhadovanou frekvenciou výskytu 1 : 200 000, sa vyznačuje mnohopočetnými benígnymi hamartómami, ktoré sa najčastejšie vyskytujú v koži, štítnej žľaze, prsníkoch, gastrointestinálnom trakte a mozgu [1–2]. Príčinou tohto ochorenia sú zárodočné mutácie génu *PTEN* (OMIM 601728) nachádzané u 80 % pacientov s CS [2]. Stanovenie diagnózy CS býva problematické kvôli variabilnej expresívite a pleiotropii tohto ochorenia. Medzi patognomické znaky CS patria mukokutánne lézie, nachádzané u 99 % pacientov pred 30. rokom života [3]. Rakovina prsníka a štítnej žľazy sú dve najčastejšie malignity spojené s týmto syndrómom. Patria medzi veľké kritériá spoločne s rakovinou maternice a makrocefáliou. Celoživotné riziko rakoviny prsníka u žien s CS je 25–50 %, v porovnaní s 11 % všeobecnej populácie. Celoživotné riziko rakoviny štítnej žľazy je 10 % u mužov aj žien. Z histologického hľadiska ide najčastejšie o folikulárny, výnimočne papilárny karcinóm štítnej žľazy. Riziko rakoviny endometria sa odhaduje na 5–10 % [4–5].

Kritériá CS prevzaté z NCCN sú každoročne aktualizované
NCCN v.1.2009

Patognomické kritériá:

- Lhermittovo-Duclosovo ochorenie, LDD (dysplastický gangliocytóm mozočku)
- mukokutánne lézie
- trichilemómy (v oblasti tváre a hlavy)
- akrálne keratózy
- papilómy pier a bukalnej sliznice

Veľké kritériá:

- rakovina prsníka
- nemedulárny karcinóm štítnej žľazy
- makrocefália (nad 97. percentilom)
- rakovina maternice

Malé kritériá:

- benígne nálezy štítnej žľazy (adenómy, struma, uzly)
- mentálna retardácia (IQ pod 75)
- gastrointestinálne hamartomatózne polypy
- fibrocystické ochorenie prsníkov
- lipómy
- fibrómy

Tab. 1. Pacienti s podozrením na CS.

pacient č.	vek v čase diagnózy	príbuzní	analýza BRCA1/2
1*	makrocefália, polypóza GIT 14, papilomatóza pier, akrálne keratózy	/	
2*	makrocefália, struma 34, meningeóm 49, polypóza GIT, k. šž. 54	/	
3	k. p. 43, k. šž. 45	/	+
4	k. p. 46	dcéra – k. šž. 29	+
5	benígny k. p. 27, k. šž. 53	sestra – k. p. 56, sestra – k. p. 61	+
6	k. p. 43	paternálna teta – k. p. 59	+
7	k. p. 46	sestra – k. šž. 25 matka – k. p. 60, sestra – k. p. 47	+
8	k. p. 53	mat. sesternica – k. šž. 67 dcéra mat. sesternice – k. šž. 46	+
9*	k. p. 31, verrukoidné lézie	matka – k. p. 51, brat – t. t. 20, k. šž. 29	+
10	k. šž. 26, k. p. 36	/	+
11	strumektómia?, dysplázia prsníkov?	brat hypofunkčná struma?, sestra dysplázia prsníkov?	–
12	k. p. 23	matka – k. šž. 40	–
13	k. p. 37	matka matky – k. šž.?, brat matky k. šž.?	–
14	k. šž. 33, bazalióm, papilóm	matka matky – k. p. 67	–
15	adenóm šž. 20, polypy, cysta prsníka	matka – melanóm 50, otec – k. šž. 51	–
16	k. p. 49, melanóm 51, k. rektosigmoideum 54, 2x bazalióm	/	–

GIT – gastrointestinálny trakt, k. p. – karcinóm prsníka, k. šž. – karcinóm štítnej žľazy, t. t. – testikulárny tumor, mat. – maternálna, * – pacienti spĺňajúci kritériá, ? – vek v čase diagnózy neudaný

- genitourinárne nádory (hlavne karcinóm obličky)
- genitourinárne malformácie
- fibroidy maternice

Diagnostické kritériá pre jedinca s podozrením na CS:

- ktorékoľvek patognomické kritérium (LDD a/alebo mukokutánne lézie)
- mukokutánne lézie samostatne ak:
 - 6 a viac tvárových papuliek, z ktorých minimálne 3 musia byť trichilemómy
 - kožné tvárové papulky a ústna slizničná papilomatóza

- ústna slizničná papilomatóza a akrálne keratózy
- 6 a viac palmoplantárnych keratóz
- dve alebo viac veľkých kritérií (jedno musí byť makrocefália)
- jedno veľké a minimálne tri malé kritériá
- štyri a viac malých kritérií

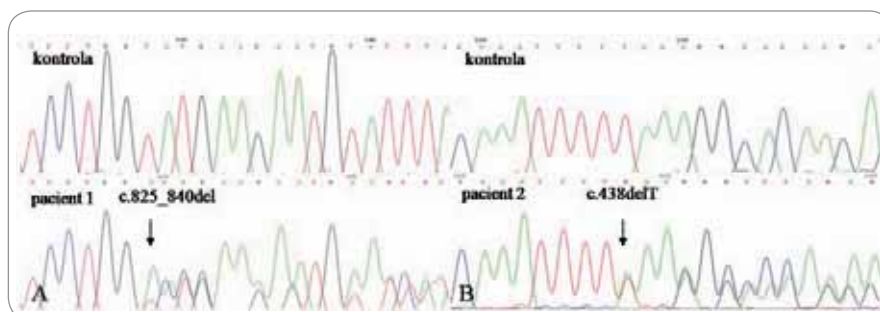
Diagnostické kritériá pre jedincov v rodinách s potvrdeným CS:

- patognomické kritérium
- jedno veľké s alebo bez malého kritériá
- dve malé kritériá
- anamnéza BRRS (Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrómu)

Súbor pacientov a metódy

Celkovo bolo analyzovaných 16 pacientov (15 žien a 1 muž) s podozrením na CS (tab. 1). Traja pacienti spĺňali diagnostické kritériá. Ostatní boli zaradení do štúdie na základe symptómov patriacich medzi hlavné diagnostické kritériá CS, ale nespĺňali striktné operačné kritériá stanovené medzinárodným CS konzorciom. Pacienti nespĺňajúci CS kritériá boli zaradení na základe výskytu rakoviny prsníka a/alebo nemedulárneho karcinómu štítnej žľazy. Boli bez mukokutánnych lézií a/alebo makrocefálie. Osem žien pred zaradením do nášho súboru bolo negatívne testovaných na *BRCA1* a *BRCA2* mutácie.

Všetci pacienti podpísali informovaný súhlas s genetickým vyšetrením. Ich DNA bola izolovaná z periférnej krvi prostredníctvom izolačného kitu (Gentra). Genomová DNA bola amplifikovaná primermi prekrývajúcimi všetkých deväť kódujúcich exónov. Po prečistení PCR produktov purifikačným kitom (Bioline) bola prevedená sekvenčná reakcia s BigDye Terminator v3.1 sekvenčným kitom a automatická analýza pomocou 3100-Avant genetického analyzátoru (ABI). Vzorky s negatívnym výsledkom boli potom analyzované me-



Obr. 1. Sekvenčný elektroforeogram: A – posunová mutácia v 8. exóne (delícia 16 nukleotidov), B – delícia T v 5. exóne.

tódou MLPA, kitom SALSA MLPA KIT P225-A1 *PTEN* (MRC Holland) na odhľadnie prípadných veľkých prestavieb génu *PTEN*.

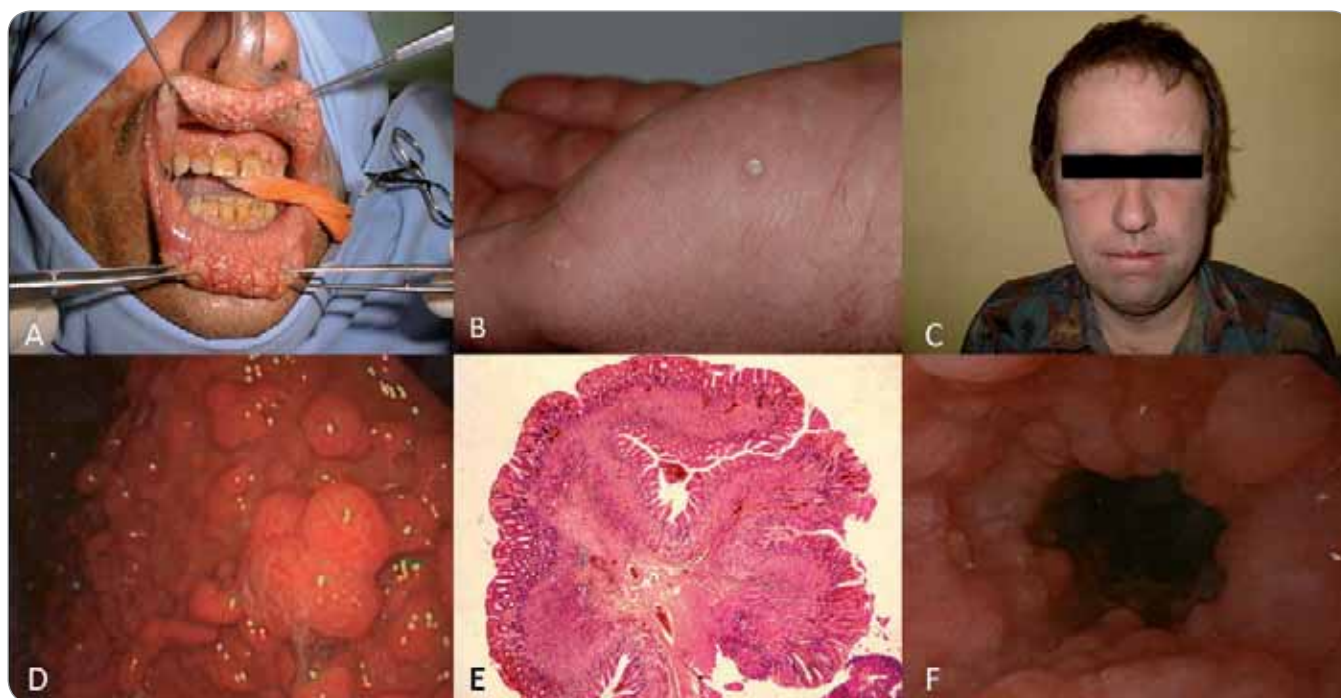
Výsledky

Zo 16 nepríbuzných pacientov, u ktorých bola uskutočnená mutačná analýza génu *PTEN*, sme našli zárodočné mutácie u dvoch z nich. Obaja spĺňali prísne diagnostické kritériá.

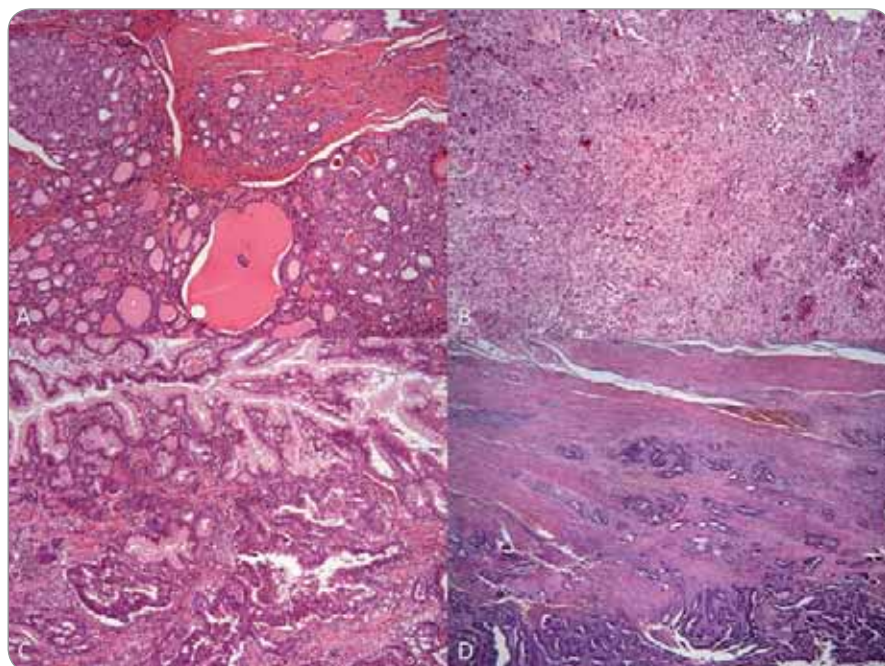
Prvým pozitívne testovaným pacientom bol 36-ročný muž, ktorý už bol publikovaný, a je nositeľom zárodočnej mutácie c.825_840del (obr. 1A) [6]. Do nemocnice bol prijatý pre opakované žalúdočné záchvaty a tam bol podro-

bený gastrointestinálnemu vyšetreniu, ktoré odhalilo mnohopočetné polypy. Histologické vyšetrenie potvrdilo hyperplastické a hamartomatózne polypy v žalúdku a taktiež zápalové polypy a adenómy v hrubom čreve. Ďalej bola diagnostikovaná glykogénna akantóza, rozsiahla papilomatóza pier, tri plantárne keratózy a makrocefália (obr. 2). Ultrasonografia štítnej žľazy odhalila niekoľko uzlov. Struma a karcinóm neboli potvrdené. Otec probanda bol bez klinických príznakov CS a matka spáchala samovraždu v 33 rokoch. Pacient nemá žiadnych súrodencov a je bezdetný.

Ďalším pozitívne testovaným pacientom bola 55-ročná žena, u ktorej sme



Obr. 2. Pacient 1: A – rozsiahla papilomatóza pier, B – akrálne keratózy, C – makrocefália, D – polypóza žalúdka, E – histologický preparát hyperplastického polypu žalúdka, F – glykogénna akantóza.



Obr. 3. Pacient 2: histologické preparáty: A – folikulárny karcinóm štítnej žľazy, B – meningeóm, C – hyperplastický polyp žalúdka s adenokarcinómom, D – tubulárny adenokarcinóm hrubého čreva

zistili zárodočnú mutáciu c.438delT (obr. 1B) (sub. Familial Cancer). Do 34 rokov, keď bola u nej zistená struma, nemala žiadne vážnejšie ochorenie. O 9 rokov neskôr podstúpila hysterektómiu pre myomatózu a adnexektómiu pre adenopapilokarcinóm ľavého vaječníka. O dva roky neskôr bola vykonaná strumektómia a histologické vyšetrenie potvrdilo makrofolikulárny adenóm v ľavom laloku a uzavretý nádor v pravom laloku. V 54 rokoch jej pre folikulárny karcinóm bola kompletne odstránená štítna žľaza. Ako 49-ročná bola hospitalizovaná kvôli epileptickým paroxyzmálnym záchvatom. CT vyšetrenie mozgu ukázalo ľavostrannú frontálnu léziu, ktorá bola chirurgicky odstránená a klasifikovaná patológom ako benígny meningeóm. Pacientka bola opakovane chirurgicky liečená kvôli rekurencii meningeómu a zhoršujúcemu sa stavu v 53 a 57 rokoch. Komplexné vyšetrenie pri prvej detekcii meningeómu odhalilo mnohopočetné polypy v žalúdku, duodene a hrubom čreve. Histologicky boli klasifikované ako hyperplastické zápalové polypy a tubulovilózne a vilózne adenómy (obr. 3). V 57 rokoch, po niekoľkých predchádzajúcich biopsiách s negatívnym nálezom, bol u nej potvrdený adenokarci-

nóm v hyperplastickom polype žalúdka. O rok neskôr bol zistený aj agresívne rastúci synchronný adenokarcinóm anorekta a sigmoidea. Bola vykonaná Milesova operácia. Pacientka zomrela mesiac po zákroku kvôli pooperačným komplikáciám. O rodičoch a súrodencoch pacientky sa nám nepodarilo získať žiadne informácie. Syn, ktorý je bez príznakov CS, bol negatívne testovaný.

Ďalší pacienti, s výnimkou pacientky, u ktorej bol diagnostikovaný karcinóm prsníka v 31 rokoch a verukoidné lézie (nepodarilo sa zistiť počet ani lokalizácia), boli výlučne ženy s karcinómom prsníka a/alebo štítnej žľazy bez ďalších symptómov typických pre CS. Makrocefália alebo kožné zmeny u týchto pacientiek neboli zaznamenané alebo táto informácia nebola dostupná. Na koľko tieto kožné zmeny môžu byť veľmi diskrétné, poprípade prehliadané z dôvodu, že sa bežne vyskytujú aj u zdravých jedincov populácie, bolo ich zaradenie do súboru odôvodnené. Na druhej strane, metaanalýzou všetkých dostupných článkov zaoberajúcich sa problematikou CS sme zistili, že bol zaznamenaný len jediný prípad pacienta s CS bez mukokutánných lézií a LDD [7]. V súlade s literatúrou mutácie génu

PTEN sa v rodinách s rakovinou prsníka, resp. štítnej žľazy, nachádzajú vzácné [7–10]. Marsh et al uskutočnili mutačnú analýzu 64 nepríbuzných v „CS-like“ rodinách, kde aspoň jeden člen rodiny mal nemedulárny karcinóm štítnej žľazy a druhý minimálne karcinóm prsníka v akomkoľvek veku. Testovali taktiež pacientov s rakovinou prsníka alebo štítnej žľazy spoločne s ďalším kritériom CS, avšak bez spĺňajúcich CS kritérií. V jednom prípade našli zárodočnú mutáciu (c.209T > C) u 31-ročného pacienta s karcinómom štítnej žľazy, ktorého matka mala diagnostikovaný adenokarcinóm prsníka v 49 a 53 rokoch. Obaja boli bez kožných lézií a makrocefálie [7].

Na základe našich výsledkov a informácií získaných z relevantných publikácií môžeme povedať, že u pacientov bez patognomických kritérií, hlavne mukokutánných lézií, spoločne s niektorým s ďalších kritérií CS, má analýza génu *PTEN* mizivú úspešnosť záchytu zárodočných mutácií. Z tohto dôvodu detailné klinické vyšetrenie jedinca s podozrením na CS, zvlášť akýchkoľvek mukokutánných lézií, je mimoriadne dôležité a malo by byť uvedené pri odporúčaní na genetické vyšetrenie.

Literatura

1. Lloyd KM 2nd, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963; 58: 136–142.
2. Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA et al. Germline mutations in the *PTEN/MMAC1* gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997; 6(8): 1383–1387.
3. Eng C. *PTEN*: one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 2003; 22(3): 183–198.
4. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986; 29(3): 222–233.
5. Waite KA, Eng C. Protean *PTEN*: form and function. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4): 829–844.
6. Vasovcak P, Krepelova A, Puchmajerova A et al. A novel mutation of *PTEN* gene in a patient with Cowden syndrome with excessive papillomatosis of the lips, discrete cutaneous lesions, and gastrointestinal polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19(6): 513–517.
7. Marsh DJ, Dahia PL, Caron S et al. Germline *PTEN* mutations in Cowden syndrome-like families. *J Med Genet* 1998; 35(11): 881–885.
8. Chen YM, Ott DJ, Wu WC et al. Cowden's disease: a case report and literature review. *Gastrointest Radiol* 1987; 12(4): 325–329.
9. Tsou HC, Teng DH, Ping XL et al. The role of *MMAC1* mutations in early-onset breast cancer: causative in association with Cowden syndrome and excluded in *BRCA1*-negative cases. *Am J Hum Genet* 1997; 61(5): 1036–1043.
10. Ueda K, Nishijima M, Inui H et al. Infrequent mutations in the *PTEN/MMAC1* gene among primary breast cancers. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89(1): 17–21.

Liečba rekurentného karcinómu ovária – retrospektívna analýza

Treatment of Recurrent Ovarian Cancer – a Retrospective Study

Tkáčová M.^{1,2}, Belohorská B.^{1,2}, Ševčíková K.^{1,2}, Heľpianska L.¹, Ondruš D.¹, Ondrušová M.³, Špánik S.^{1,2}

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

² Interná-onkologická klinika OÚSA, Bratislava, Slovenská republika

³ Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Liečba rekurentného karcinómu ovária nie je štandardizovaná. Predklinické testy dokázali synergický účinok gemcitabínu a platiny, ktorý môže prelomiť rezistenciu na platinu. Preto sa predpokladá účinnosť kombinovaného režimu gemcitabín a platina nielen v liečbe platina senzitívneho, ale aj v liečbe platina rezistentného ochorenia. Pred plánovanou chemoterapiou by sa malo zvážiť operačné riešenie recidívy ochorenia, tzv. sekundárna (príp. terciárna) chirurgická cytoredukcia. **Pacienti a metódy:** Ide o retrospektívnu analýzu súboru 58 pacientok s rekurentným karcinómom ovária liečených režimom gemcitabín a platinový derivát (GP) v druhej alebo tretej línii chemoterapie. U určitej skupiny pacientok pred systémovou liečbou bola vykonaná sekundárna cytoredukcia. Cieľom analýzy bolo zistiť liečebnú odpoveď, čas do progresie ochorenia a celkové prežívanie pacientok v celom súbore a v podskupinách s platina senzitívnym a platina rezistentným ochorením. Ďalším cieľom bolo zistiť koreláciu medzi sekundárnou chirurgickou cytoredukciou a efektívnou chemoterapiou. **Výsledky:** Systémovou liečbou GP sa v celom súbore dosiahla liečebná odpoveď 53,5 % s časom do progresie ochorenia 10 mesiacov a celkovým prežívaním 23,5 mesiaca. Pri porovnaní skupín s platina senzitívnym a platina rezistentným ochorením bola dokázaná lepšia liečebná odpoveď, dlhší čas do progresie ochorenia a celkové prežívanie u pacientok s platina senzitívnym ochorením, avšak rozdiel nebol štatisticky signifikantný. U 20 pacientok bola pred systémovou liečbou vykonaná efektívna sekundárna chirurgická cytoredukcia. Pacientky s efektívnou sekundárnou cytoredukciou mali štatisticky lepšiu liečebnú odpoveď (RR: 80 % vs 39,5 %), dlhší čas do progresie ochorenia (PFS: 13,5 m vs 9 m, $p = 0,006$) a dlhšie celkové prežívanie (OS: 40 m vs 16,9 m, $p = 0,006$) ako pacientky bez sekundárnej cytoredukcie. **Záver:** Potvrdili sme účinnosť režimu gemcitabín a platinový derivát v liečbe rekurentného karcinómu ovária, a to v skupine pacientok s platina senzitívnym, ako aj v skupine s platina rezistentným ochorením. Významným prognostickým faktorom v celom súbore bolo vykonanie efektívnej sekundárnej chirurgickej cytoredukcie.

Kľúčové slová

rekurentný karcinóm ovária – gemcitabín – karboplatina – cisplatina – chirurgická liečba

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

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

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

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



MUDr. Marcela Tkáčová

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

Obdrženo/Submitted: 10. 2. 2010

Přijato/Accepted: 12. 3. 2010

Summary

Backgrounds: Treatment of recurrent ovarian cancer is not standardized. Pre-clinical tests have confirmed the synergistic effect of gemcitabine and platinum, which can break through drug resistance to platinum. Therefore, efficacy of a combined gemcitabine and platinum-based regimen can be expected not only in therapy platinum-sensitive but also in platinum-resistant disease. Surgery – so-called secondary (eventually tertiary) cytoreductive surgery, should be considered in recurrent disease before planning the chemotherapy. **Patients and methods:** This is a retrospective analysis of 58 patients with recurrent ovarian cancer treated with a gemcitabine and platinum-based regimen (GP) as the second or third-line chemotherapy. Some of the patients underwent secondary cytoreductive surgery before starting the systemic treatment. The aim of the study was to detect the response rate, progression-free survival and overall survival in the whole group of patients and in subgroups with platinum-sensitive and platinum-resistant disease. Another aim was to detect the correlation between secondary cytoreductive surgery and the efficacy of chemotherapy. **Results:** Systemic treatment (GP) has helped to achieve a response rate of 53.5%, with time to progression 10 months and overall survival 23.5 months. A better response rate, progression free survival and overall survival were achieved in the group of patients with platinum-sensitive disease compared to patients with platinum-resistant disease, but this difference was not statistically significant. 20 patients underwent effective secondary cytoreductive surgery before the systemic treatment. Patients who underwent effective secondary cytoreductive surgery had a statistically better response rate (RR: 80% vs 39.5%), longer progression-free survival (PFS: 13.5 m vs 9 m, $p = 0.006$) and longer overall survival (OS: 40 m vs 16.9 m, $p = 0.006$) when compared to patients without secondary cytoreductive surgery. **Conclusion:** We have confirmed the efficacy of a gemcitabine and platinum-based regimen in the therapy of recurrent ovarian cancer, in both platinum-sensitive and platinum-resistant disease. An important prognostic factor in the whole group of patients was the realization of effective secondary cytoreductive surgery.

Key words

recurrent ovarian cancer – gemcitabine – carboplatin – cisplatin – surgical treatment

Úvod

Zhubné nádory vaječníka majú v rámci nádorov ženských pohlavných orgánov osobitné zastúpenie, a to z viacerých dôvodov: chýba jednoznačná detekovateľná *in situ* forma nádoru, neexistujú účinne aplikovateľné spôsoby screeningu a samotný nádor sa často manifestuje v klinicky pokročilom štádiu s nepriaznivou prognózou.

Incidenca zhubných nádorov ovária značne varíruje medzi jednotlivými krajinami sveta (obr. 1). Vo všeobec-

nosti sa vyššie hodnoty incidencie zaznamenávajú vo vyspelých v porovnaní s rozvojovými krajinami, čo je obdobná paralela ako pri zhubných nádoroch prsníka. Najvyššie hodnoty štandardizovanej incidencie (na svetovú štandardnú populáciu – nad 13/100 000) sa opakovane zaznamenávajú u belošiek v USA, v Európe sú najvyššie hodnoty na Islande (16,2/100 000), vo Švédsku (15,2) v Českej republike (14,2), v Írsku (13,5) a v Dánsku (13,3). Najnižšie hodnoty štandardizovanej inciden-

cie sú v ázijských krajinách, napr. v Číne a v Japonsku (pod 7/100 000) [1–2]. Rozdiely vo výskyte ochorenia sa vysvetľujú jednak rozdielmi v kompletnosti zozbieraných dát v jednotlivých krajinách sveta, ale s väčšou pravdepodobnosťou sa tu uplatňuje vplyv odlišných počtov hysterektómií a ooforektómií v jednotlivých krajinách, ako aj aplikácia orálnych kontraceptív a priemerná parita žien. Slovenská republika (SR) sa hodnotami štandardizovanej incidencie 13,1/100 000 žien v roku 2005 zaraďuje medzi krajiny so stredným výskytom tohto ochorenia. Zhubné nádory vaječníka tvoria v jednotlivých krajinách sveta 2–8% všetkých zhubných nádorov u žien, na Slovensku sa v roku 2005 podieľali počtom 539 chorých 4,3 % na všetkých zhubných nádoroch (graf 1) [3].

Vo väčšine vyspelých štátov sveta, vrátane SR, zostáva incidencia nádorov ovária za posledných 25 rokov pomerne stabilizovaná, aj keď sa zaznamenal vzostup ochorenia u starších a pokles u mladších žien. Pokles počtov ochorení v mladších vekových skupinách sa pripisuje protektívnemu vplyvu v súčasnosti široko aplikovaných orálnych kontraceptív. Nádory ovária sú zriedkavé pred 40. rokom života, a pokiaľ sa v tomto období vyskytnú, ide v 90% o nádory z germinatívnych buniek. Vekovo špecifická incidencia epitelových nádorov začína prudko stúpať po 40. roku života, s kulmináciou



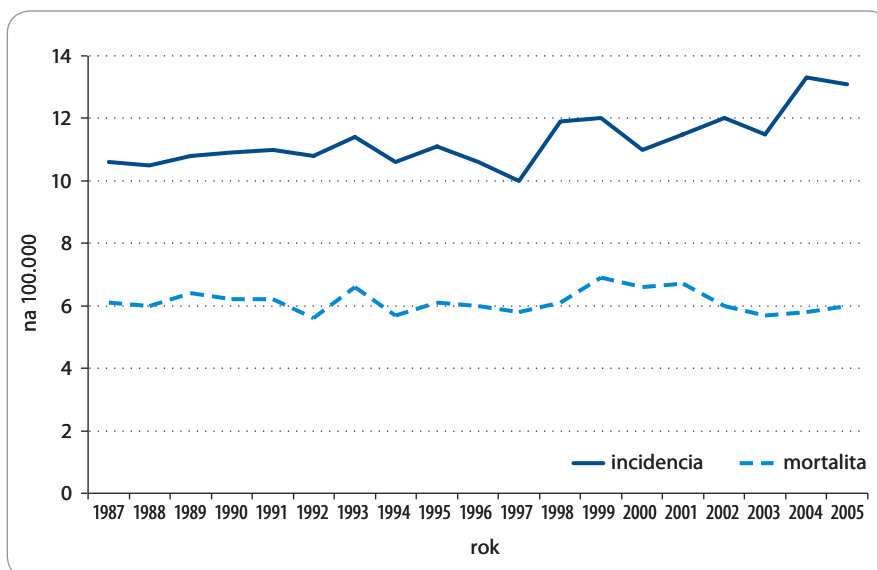
Obr. 1. Incidenca karcinómu ovária vo svete.

medzi 65. a 79. rokom života [2]. Celkovo má krivka vekovo-špecifickej incidence v SR stúpajúci trend od 30.–40. roku života, s kulmináciou v 7. decéniu a následným miernym poklesom výskytu ochorenia.

Najvyššie hodnoty mortality sa celosvetovo zaznamenávajú v USA, v európskych krajinách s vysokou incidenciou a naopak, najnižšie hodnoty v Ázii [4]. Zaujímavý je pokles mortality v európskych krajinách (vrátane SR), kde boli jej hodnoty vysoké začiatkom 50. rokov uplynulého storočia, hoci v ostatných krajinách s mortalitou v polovici uplynulého storočia nízkou, má v súčasnosti vzostupný trend [4]. V SR v poslednom štatisticky spracovanom roku 2005 zomrelo 266 žien s karcinómom ovária, čo predstavuje štandardizovanú mortalitu 6/100 000 žien (graf 1).

Až 70 % pacientok s karcinómom ovária má v čase stanovenia diagnózy pokročilé štádium ochorenia, preto toto ochorenie predstavuje celosvetovo závažný medicínsky a spoločenský problém. Liečba pokročilého karcinómu ovária pozostáva z radikálnej operácie a následnej štandardnej chemoterapie v schéme paklitaxel a karboplatina. Približne u 70 % pacientok s pokročilým karcinómom ovária, ktoré po prvolineovej liečbe dosiahli kompletnú remisiu, dôjde k recidíve ochorenia [5]. Pravdepodobnosť vzniku recidívy závisí od štádia ochorenia v čase stanovenia diagnózy [6]. Vyššia pravdepodobnosť vzniku recidívy ochorenia je pri vyššom štádiu karcinómu ovária v čase diagnózy, pri mucinóznom alebo svetlobunkovom karcinóme ovária, u starších pacientok so zlým stavom telesnej výkonnosti, s reziduálnym tumorom >1 cm po primárnej radikálnej operácii, alebo ak nebola v prvej línii použitá platina [7].

Liečebný postup u rekurentného karcinómu ovária nie je štandardizovaný. U určitej skupiny pacientok do úvahy prichádza opakovať chirurgický zákrok, realizovať tzv. sekundárnu (príp. terciárnu) cytoredukciu. Ide o radikálny operačný výkon u pacientok po skončení primárnej liečby, ktorého úlohou je odstrániť perzistujúci tumor alebo odstrániť recidívu ochorenia [7]. Po operácii je indikovaná druholíniová chemoterapia,



Graf 1. Incidencia a mortalita na karcinóm ovária na Slovensku. Počet prípadov na 100 000 obyvateľov.

rovnako ako u pacientok bez chirurgického odstránenia recidívy ochorenia. Druholíniová chemoterapia v súčasnosti nezabezpečí žiadnu reálnu šancu na vyliečenie pacientok s rekurentným karcinómom ovária. Jej hlavnými cieľmi sú predĺženie celkového prežívania, zlepšenie alebo ústup symptómov ochorenia a zlepšenie kvality života. Aj keď sa druholíniovou chemoterapiou dosiahne liečebná odpoveď, u väčšiny pacientok nastane rekurencia ochorenia a budú pokračovať v liečbe ďalšími líniami chemoterapie. Preto sa rekurentný karcinóm ovária v súčasnosti považuje za chronické ochorenie [8]. Výber systémovej liečby rekurentného karcinómu ovária závisí od dĺžky intervalu bez liečby platinou. Viacerí autori [8–9] zistili, že časový interval bez liečby platinou je dôležitý prediktívny faktor liečebnej odpovede. V súčasnosti sa v klinickej praxi používa delenie rekurentného karcinómu ovária na platina senzitívny (Pt-senzitívny) a platina rezistentný (Pt-rezistentný). Za Pt-senzitívny rekurentný karcinóm ovária sa označuje ten, ak recidíva ochorenia nastane po dobe > 6 mesiacov od skončenia prvolineovej liečby. Ak recidíva nastane po dobe < 6 mesiacov, rekurentný karcinóm ovária sa označuje ako Pt-rezistentný. Pre liečbu Pt-senzitívneho rekurentného karcinómu ovária sa odporúča použitie kombinovaného režimu s platinovým derivátom (platinový derivát

s paklitaxelom, pegylovaným doxorubicínom, príp. gemcitabínom), v závislosti od reziduálnej toxicity po štandardnej prvolineovej liečbe. Pre liečbu Pt-rezistentného karcinómu ovária sa odporúča použitie nie-platinových cytostatík, ktorých liečebná odpoveď varíruje od 14 do 34 % [10]. Ide o skupinu pacientok so zlou prognózou ochorenia, u ktorých hlavným cieľom liečby je paliácia symptómov ochorenia. V klinickej praxi sa najčastejšie používa monoterapia topotekánom, pegylovaným doxorubicínom, paklitaxelom a gemcitabínom. Určitou alternatívou v liečbe rekurentného karcinómu ovária je aj kombinácia gemcitabínu a platinového derivátu, a to v liečbe Pt-senzitívneho, ako aj Pt-rezistentného ochorenia. Na základe predklinických *in vitro* testov sa zistil synergický účinok gemcitabínu a platiny, ktorý môže preložiť rezistenciu na platinu, a to inhibíciou enzymatického komplexu ERCC1. Daný enzymatický komplex zodpovedá za opravu poškodeného DNK a jeho „overexpresia“ je prítomná u pacientok s Pt-rezistentným karcinómom ovária [10–11].

V tejto retrospektívnej analýze sme sledovali efektivitu kombinovaného režimu gemcitabín a platinový derivát v liečbe rekurentného karcinómu ovária a jej zmenu po vykonaní sekundárnej chirurgickej cytoredukcie. Primárnym cieľom bolo zistiť liečebnú odpoveď (response rate – RR) kombinovaného režimu (GP),

Tab. 1. Charakteristika sledovaného súboru.

počet pacientok v súbore (n):	58 pacientok
vek (medián):	53 rokov
histologický typ:	serózný karcinóm 49 (84,5 %) mucinózny karcinóm 2 (3,4 %) svetlobunkový karcinóm 5 (8,6 %) endometroidný karcinóm 1 (1,7 %) zmiešaný karcinóm 1 (1,7 %)
grade:	G2 13 (22,4 %) G3 33 (56,9 %) G4 2 (3,4 %) G neznáme 10 (17,2 %)
štádium ochorenia v čase diagnózy:	IC 4 (6,9 %) II 2 (3,5 %) IIIB 5 (8,6 %) IIIC 31 (53,5 %) IV 16 (27,6 %)
hodnota CA 125 v čase diagnózy:	< 100 U/ml 2 (3,4 %) 100–1000 U/ml 28 (48,3 %) > 1000 U/ml 21 (36,2 %) neznáme 7 (12,1 %)
spôsob histologizácie:	cytologicky 3 (5,2 %) exploratívna laparotómia 10 (17,2 %) exploratívna laparoskopia 2 (3,5 %) primárna debalkizácia 43 (74,1 %)
rozsah primárnej debalkizácie:	optimálna 13 (22,4 %) suboptimálna 41 (70,7 %) bez debalkizácie* 4 (6,9 %)
prvolíniová chemoterapia:	CAP** 1 (1,7 %) CFA + CBDCA** 7 (12,1 %) taxol + CBDCA** 50 (86,2 %)
senzitivita na platínu:	Pt-senzitívny 32 (55,2 %) Pt-rezistentný 10 (17,2 %) Pt-perzistentný 12 (20,7 %) Pt-refraktérny 4 (6,9 %)
lína CHT (GP):	druhá 44 (75,9 %) tretia 14 (24,1 %)
režim CHT (GP):	G+CBDCA*** 21 (36,2 %) G+cDDP*** 31 (53,5 %) G+cDDP/CBDCA*** 6 (10,3 %)
počet cyklov CHT (GP):	interval (3–15), priemerne 6,5 cyklov

* malígny proces verifikovaný histologickým alebo cytologickým vyšetrením

** CAP – cyklofosamid, adriamycín, cisplatina, CBDCA – karboplatina, CF – cyklofosamid

*** G – gemcitabín, CBDCA – karboplatina, cDDP – cisplatina

čas do progresie ochorenia (progression free survival – PFS) a celkové prežívanie (overall survival – OS). Sekundárnym cieľom bolo zistiť, ako sekundárna cytoredukcia ovplyvňuje efektívnosť kombinovaného režimu.

Materiál a metódy

Ide o retrospektívnu analýzu súboru pacientok s rekurentným karcinómom ová-

ria liečených v OUSA v období rokov 2003–2008. Do súboru bolo zaradených 58 pacientok s rekurentným karcinómom ovária liečených kombinovanou chemoterapiou gemcitabín a platinový derivát (GP) v druhej alebo tretej línii. Použili sme dva režimy: gemcitabín 1 000 mg/m² podávaný v deň 1, 8 a karboplatina AUC4/5 podávaná v deň 1 alebo gemcitabín 1 000 mg/m² podá-

vaný v deň 1, 8 a cisplatina 75 mg/m² podávaná v deň 1. Chemoterapia sa podávala každé tri týždne. Všetky pacientky v sledovanom súbore dostali minimálne dva plné cykly kombinovanej chemoterapie. Platinový derivát sa zvolil podľa predchádzajúcej hematologickej toxicity a komorbidít (neuropatia, nefropatia). Súbežne s chemoterapiou sa aplikovala štandardná antiemetická a hydratačná liečba.

U určitej podskupiny pacientok sa pred systémovou liečbou (GP) indikoval chirurgický výkon s cieľom odstrániť čo najväčšie množstvo tumoróznej masy. Ak bolo možné vykonať cytoredukciu, ktorá viedla k objektívnemu zmenšeniu tumoru, operáciu sme považovali za efektívnu. Tzv. open-close operáciu, kde bol peroperačne nález hodnotený ako inoperabilný, sme považovali za neefektívnu. Liečebnú odpoveď, čas do progresie a celkové prežívanie sme hodnotili v celom súbore, v podskupine pacientok s Pt-senzitívnym, Pt-rezistentným ochorením a následne sme ich porovnali. Efektívnosť GP sme porovnávali aj v podskupinách pacientok po sekundárnej chirurgickej cytoredukcii a bez sekundárnej cytoredukcii, ktoré sme neskôr rozdelili aj na základe senzitivity na platínu. Do skupiny pacientok s Pt-senzitívnym karcinómom ovária sme zaradili pacientky, u ktorých nastala recidíva ochorenia po ≥ 6 mesiacoch od skončenia prvolíniovej liečby. V skupine s Pt-rezistentným karcinómom ovária boli pacientky, u ktorých nastala recidíva ochorenia po < 6 mesiacoch od skončenia prvolíniovej liečby, pacientky s Pt-perzistentným ochorením, ktoré čiastočne odpovedali na prvolíniovú liečbu, a pacientky s Pt-refraktérnym ochorením, ktoré na prvolíniovú liečbu neodpovedali. Vzhľadom na podobnú odpoveď na liečbu platinovým derivátom a pre ľahšie hodnotenie výsledkov sme celú túto skupinu označili ako Pt-rezistentní. Liečebná odpoveď sa hodnotila na základe fyzikálneho vyšetrenia, hladiny markeru CA 125 a CT vyšetrenia. Ako liečebnú odpoveď (RR) sme hodnotili kompletnú remisiu (KR) a parciálnu remisiu (PR) ochorenia. Stabilizáciu ochorenia (stable disease – SD) a progresiu ochorenia (PG) sme za liečebnú odpoveď nepovažovali.

Výpočty boli vykonané v štatistickom softvare Statistica (StatSoft, Inc. (2009). STATISTICA (data analysis software system), version 9.0. www.statsoft.com) Pre hodnotenie celkového prežívania a času do progresie ochorenia bol použitý Kaplan-Meierov odhad krivky prežívania. Porovnanie prežívania (času do progresie) medzi dvoma skupinami pacientok bolo vykonané log-rank testom. Porovnanie podielu pacientok s liečebnou odpoveďou (RR) a bez liečebnej odpovede (SD + PG) v jednotlivých skupinách bolo vykonané Fisherovým testom. Všetky štatistické testy boli obojstranné a boli vykonané na hladine významnosti $\alpha = 0,05$.

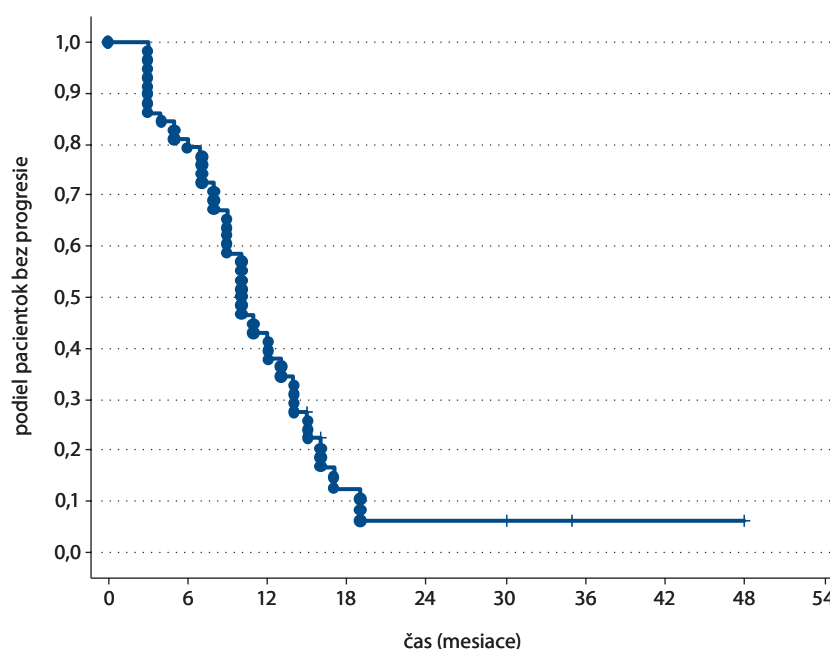
Výsledky

Do súboru bolo zaradených 58 pacientok s mediánom veku 53 rokov. Základné charakteristiky súboru uvádza tab. 1. Najčastejší histologický typ v sledovanom súbore bol serózný adenokarcinóm. Väčšina pacientok mala v čase stanovenia diagnózy pokročilé štádium ochorenia. Primárna optimálna radikálna operácia sa vykonala u 13 pacientok (22,4 %), primárna suboptimálna radikálna operácia sa vykonala u 41 pacientok (70,7 %). U štyroch pacientok sa žiadna radikálna operácia nevykonala, malígny proces sa verifikoval cytologickým alebo histologickým vyšetrením. Väčšina pacientok bola liečená štandardnou prvolíniovou chemoterapiou v schéme paklitaxel a karboplatina. V sledovanom súbore malo Pt-senzitívny karcinóm ovária 32 pacientok (55,2 %), Pt-rezistentný karcinóm ovária malo 26 pacientok (44,8 %). Z celého súboru sa u 27 pacientok indikovala sekundárna chirurgická cytoredukcia, z toho u 20 pacientok sa vykonala efektívne a 7 pacientok neefektívne. U 31 pacientok (53,5 %) sa neindikovalo operačné odstránenie recidívy ochorenia. Všetky pacientky sa liečili kombinovanou chemoterapiou gemcitabín a platinový derivát. Najčastejšie sa použil režim gemcitabín a cisplatina ($n = 31$; 53,5 %), v 6 prípadoch sa platinový derivát zmenil počas liečby pre nežiaduce účinky. Pacientky v sledovanom súbore dostali priemerne 6,5 cyklov.

Kombinovanou chemoterapiou sa v celom súbore dosiahla liečebná odpoveď

Tab. 2. Efektivita kombinovaného režimu GP.

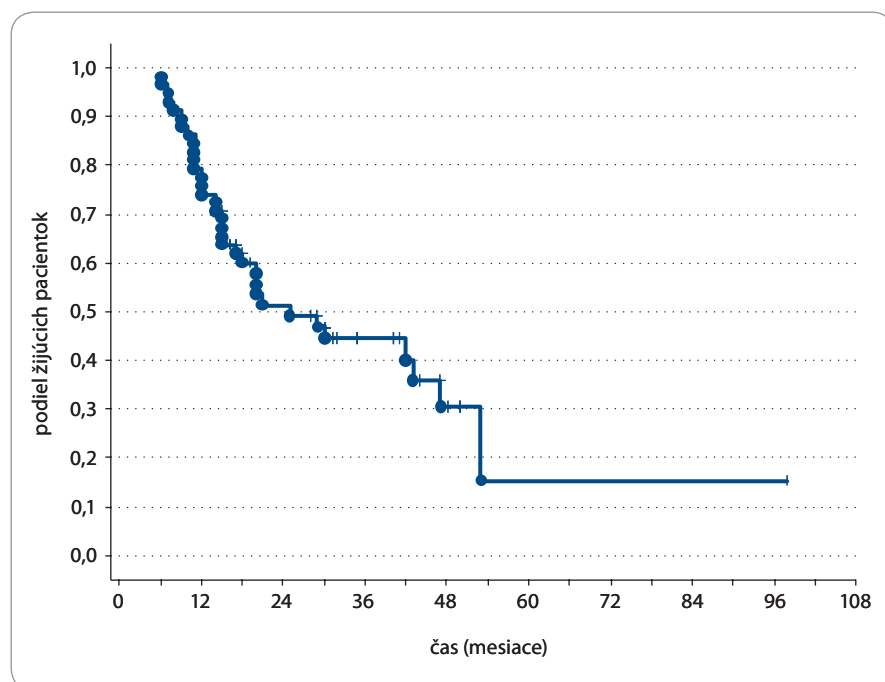
	Celý súbor	Pt-senzitívne ochorenie	Pt-rezistentné ochorenie
n (pacientov)	58	32	26
KR	16 (27,6 %)	11 (34,4 %)	5 (19,2 %)
PR	15 (25,9 %)	10 (31,3 %)	5 (19,2 %)
SD	4 (6,9 %)	2 (6,3 %)	2 (7,7 %)
PG	23 (39,7 %)	9 (28,1 %)	14 (53,6 %)
RR (KR+PR)	53,5 %	65,6 %	38,5 %
PFS (mesiace)	10 m	12 m	8 m
OS (mesiace)	23,5 m	35,6 m	15 m



Graf 2. Čas do progresie ochorenia v celom súbore.

(RR) 53,5 % (tab. 2). Kompletnú odpoveď na liečbu malo 16 pacientok (27,6 %), parciálnu remisiu ochorenia 15 pacientok (25,9 %), stabilizáciu ochorenia štyri pacientky (6,9 %) a progresiu ochorenia malo 23 pacientok (39,7 %). Čas do progresie ochorenia v celom súbore bol 10 mesiacov (graf 2) a celkové prežívanie bolo 23,5 mesiaca (graf 3). U 36 pacientok (62,1 %) sa vyskytla hematologická toxicita s následnou úpravou režimu (vynechanie dňa 8 alebo redukcia dávky) alebo odkladom liečby. Nehematologická toxicita bola zriedkavá (neuropatia 8,6 %, nauzea a vomitus 6,9 %, hepatotoxicita 1,7 %, ototoxicita 1,7 %). V skupine pacientok s Pt-senzitívnym karcinó-

mom ovária sa dosiahla lepšia liečebná odpoveď ako v podskupine pacientok s Pt-rezistentným ochorením (RR: 65,6 % vs 38,5 %). Rozdiel nebol štatisticky významný, mal však trend dosiahnuť štatistickú významnosť ($p = 0,063$, tab. 3). Čas do progresie ochorenia a celkové prežívanie bolo dlhšie v skupine s Pt-senzitívnym karcinómom ovária v porovnaní s Pt-rezistentným ochorením (PFS 12 vs 8 mesiacov, $p = 0,335$; OS 35,6 vs 15 mesiacov, $p = 0,099$) (tab. 2). Efektivitu kombinovaného režimu sme hodnotili aj vo vzťahu k sekundárnej cytoredukcii (tab. 4). Pacientky po sekundárnej cytoredukcii mali štatisticky významne vyššiu liečebnú odpoveď ako pacientky bez se-



Graf 3. Celkové prežívanie od začiatku liečby gemcitabín + platina.

 Tab. 3. Liečebná odpoveď u pacientok s Pt-senzitívnym a Pt-rezistentným ochorením, $p = 0,063$.

	Pt-senzitívne ochorenie	Pt-rezistentné ochorenie
RR (KR+PR)	21 (65,6%)	10 (38,5%)
SD+PG	11 (34,4%)	16 (61,5%)

kundárnej operácie (tab. 5), čo sa prejavilo aj v štatisticky signifikantne dlhšom PFS (13,5 vs 9 mesiacov; $p = 0,006$) a OS (40 vs 16,9 mesiacov; $p = 0,006$) (graf 4, 5). Pri podrobnejšej analýze podskupiny pacientok s vykonanou sekundárnou cytoredukciou sa nezistil štatisticky významný rozdiel v PFS medzi pacientkami s Pt-senzitívnym a s Pt-rezistent-

ným ochorením (PFS 15 vs 10 mesiacov; $p = 0,466$), avšak dokázalo sa štatisticky lepšie celkové prežívanie u pacientok s Pt-senzitívnym ochorením (OS – vs 24,5 mesiacov; $p = 0,036$), aj keď medián v tejto skupine nebol dosiahnutý. V podskupine bez sekundárnej cytoredukcie sa nedokázal štatisticky významný rozdiel v čase do progresie ochorenia (PFS

10 vs 6 mesiacov; $p = 0,272$), ani v celkovom prežívaní (OS 20 vs 13 mesiacov; $p = 0,147$) medzi pacientkami s Pt-senzitívnym a Pt-rezistentným karcinómom ovária. Pri porovnaní pacientok s Pt-senzitívnym ochorením, ktoré podstúpili efektívnu sekundárnu cytoredukciu, a pacientok s Pt-senzitívnym ochorením, ktoré ju nepodstúpili, sa zistil štatisticky dlhší čas do progresie ochorenia (PFS 15 vs 10 mesiacov; $p = 0,013$, graf 6) a štatisticky dlhšie celkové prežívanie (OS – vs 20 mesiacov; $p = 0,0008$, graf 7) pre pacientky po sekundárnej cytoredukcii. Pacientky s Pt-rezistentným ochorením po sekundárnej cytoredukcii mali dlhší čas do progresie a celkové prežívanie ako pacientky s Pt-rezistentným ochorením bez sekundárnej cytoredukcie, ale nedokázal sa štatisticky významný rozdiel, aj keď mal trend dosiahnuť štatistickú významnosť ($p = 0,065$). Nedokázaný rozdiel je pravdepodobne spôsobený príliš malým počtom pacientok v jednotlivých podskupinách.

Diskusia

V priebehu posledných dekád sa liečba karcinómu ovária zmenila. Napriek veľkému entuziazmu pre optimálne radikálne chirurgické výkony a agresívnu adjuvantnú chemoterapiu so zámerom úplného vyliečenia u väčšiny pacientok nie je možné tento cieľ dosiahnuť. U 70% pacientok s chirurgicky potvrdenou kompletnou remisiou ochorenia po primárnej liečbe sa vyskytne rekurencia ochorenia [12]. Od 80. rokov sa kľúčovým liekom pre liečbu karcinómu ovária stala platina, so zlepšením liečebnej odpovede na 50–80%

Tab. 4. Efektivita kombinovaného režimu a sekundárna cytoredukcia.

	Sekundárna cytoredukcia			Bez sekundárnej cytoredukcie		
	Pt-senzitívny	Pt-rezistentný	celkovo	Pt-senzitívny	Pt-rezistentný	celkovo
počet pacientů (n)	9	11	20	23	15	38
KR	7 (77 %)	5 (45,5 %)	12 (60 %)	4 (17,4 %)	0	4 (10,5 %)
PR	2 (23 %)	2 (18,2 %)	4 (20 %)	8 (34,8 %)	3 (20 %)	11 (28,9 %)
SD	0	1 (9,1 %)	1 (5 %)	2 (8,7 %)	1 (6,7 %)	3 (7,9 %)
PG	0	3 (27,3 %)	3 (15 %)	9 (39,1 %)	11 (73,3 %)	20 (52,6 %)
RR	100 %	63 %	80 %	52,2 %	20 %	39,5 %
PFS (mesiac)	15 m	10 m	13,5 m	10 m	6 m	9 m
OS (mesiace)	–	24,5 m	40 m	20 m	13 m	16,9 m

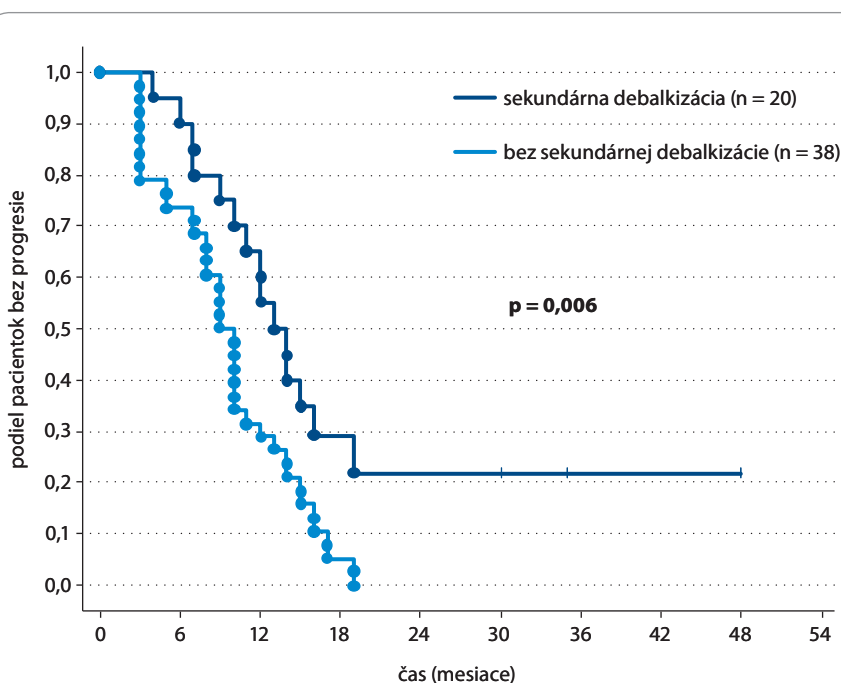
a predĺžením celkového prežívania na 12–30 mesiacov [9]. Pri liečbe rekurentného karcinómu ovária je dôležitým prediktívnym faktorom senzitivita na platínu [9]. U pacientok s platina senzitívnym rekurentným karcinómom ovária sa platinovou liečbou môže dosiahnuť až 70 % liečebných odpovedí [10]. Viaceré klinické štúdie [13–15] potvrdili superioritu kombinovaného režimu s karboplatinou v porovnaní s monoterapiou karboplatinou v liečbe Pt-senzitívneho karcinómu ovária. Klinická štúdia AGO-OVAR 2.5 [14] porovnávala režim gemcitabín a karboplatina s monoterapiou karboplatinou v liečbe rekurentného Pt-senzitívneho karcinómu ovária. Pri mediáne follow-up 17 mesiacov bola liečebná odpoveď pre GP 47,2 % a čas do progresie ochorenia bol 8,6 mesiaca. V ramene s monoterapiou karboplatinou bola RR 30,9 % a PFS 5,8 mesiaca. V ramene s kombinovaným režimom sa častejšie vyskytovala hematologická toxicita.

V našom súbore v skupine pacientok s platina senzitívnym ochorením sa dosiahla liečbou GP liečebná odpoveď takmer 66 % s mediánom PFS 12 mesiacov a mediánom OS takmer 36 mesiacov. Hematologická toxicita bola častá aj v nami sledovanom súbore.

Pri liečbe Pt-rezistentného karcinómu ovária monoterapiou karboplatinou sa dosiahne liečebná odpoveď len 10 % [7]. Limitovanú účinnosť vykazujú aj ostatné cytostatiká, ktoré sa používajú v monoterapii: topotekán RR 12,4 % [16], perorálny etoposid RR 27 % [17], gemcitabín RR 15–20 % [18]. Efektivitu kombinovaného režimu gemcitabín a platina v liečbe Pt-rezistentného karcinómu ovária sledovali autori Rose [11] a Nagourney [19]. Kombinovaným režimom (gemcitabín 750 mg/m² a cisplatina 30 mg/m²) sa dosiahla liečebná odpoveď 43–57 % s časom do progresie

Tab. 5. Liečebná odpoveď u pacientok so sekundárnou cytoredukciou a bez sekundárnej cytoredukcie podľa senzitivity ochorenia na platínu.

	Pt-senzitívny		Pt-rezistentný	
	sek. cytoredukcia	bez sek. cytoredukcie	sek. cytoredukcia	bez sek. cytoredukcie
RR (KR+PR)	9 (100%)	12 (52,2%)	7 (63,6%)	3 (20,0%)
SD + PG	0 (0%)	11 (47,8%)	4 (36,4%)	12 (80,0%)
p – hodnota	0,013		0,043	



Graf 4. Čas do progresie podľa sekundárnej cytoredukcie.

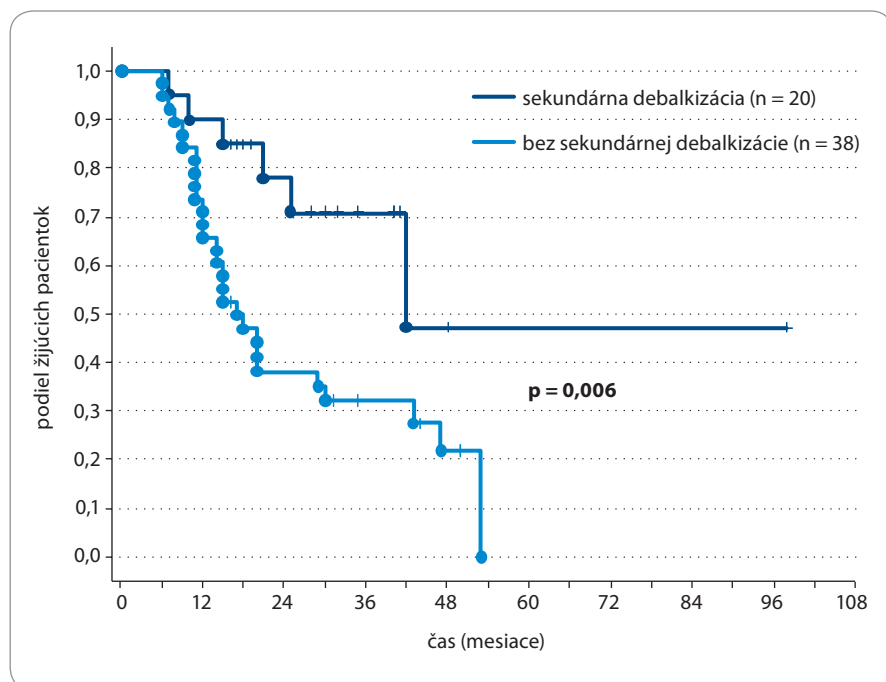
sie ochorenia 6 mesiacov pre obidve štúdie [11,19]. V klinickej štúdii Villella [12] bola sledovaná efektivita gemcitabínu (1 000 mg/m², deň 1, 8) a cisplatiny (75 mg/m², deň 1) alebo karboplatiny (AUC 5, deň 1) v liečbe rekurentného karcinómu ovária. Liečba sa podávala každé tri týždne, s mediánom 6 cyklov. Do súboru bolo zaradených 29 pacientok s rekurentným karcinómom ovária. Interval bez liečby platínou bol 0–65 mesiacov,

s mediánom 12 mesiacov. V celom súbore sa dosiahla liečebná odpoveď 55 %. Z celého súboru malo platina rezistentný karcinóm ovária 19 pacientok (66 %). V tejto podskupine sa dosiahla liečebná odpoveď 42 %.

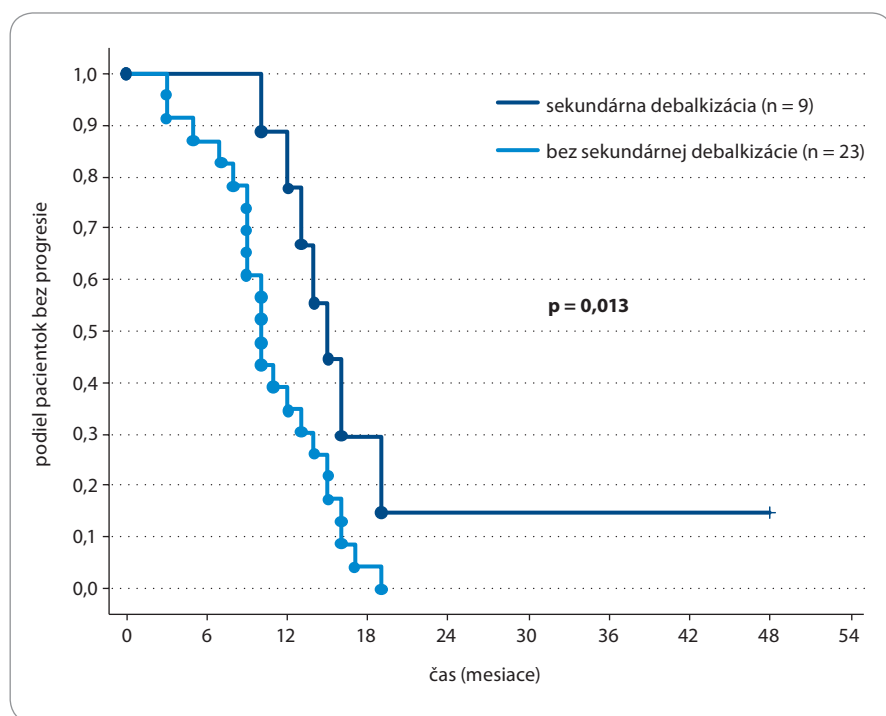
Tieto výsledky sú porovnateľné s výsledkami v nami sledovanom súbore, kde liečebná odpoveď v celom súbore bola 53,5 % a v podskupine s Pt-rezistentným karcinómom ovária 38,5 %.

Tab. 6. Odporúčania pre sekundárnu cytoredukciu. DFS (disease free survival) – doba bez ochorenia.

DFS	jedno miesto výskytu recidívy	viac miest výskytu recidívy, bez karcinomatózy	prítomná karcinomatóza
6–12 mesiacov	vykonať sek. debalkizáciu	zvážiť sek. debalkizáciu	nevykonať sek. debalkizáciu
12–30 mesiacov	vykonať sek. debalkizáciu	vykonať sek. debalkizáciu	zvážiť sek. debalkizáciu
30 mesiacov	vykonať sek. debalkizáciu	vykonať sek. debalkizáciu	vykonať sek. debalkizáciu



Graf 5. Celkové prežívanie od začiatku liečby gemcitabín + platina podľa sekundárnej cytoredukcie.



Graf 6. Čas do progresie ochorenia u pacientok s Pt-senzitívnym karcinómom ovária podľa sekundárnej cytoredukcie.

V súčasnosti prebieha klinická štúdia GOG 126L fáza II [20], ktorá hodnotí režim GP v liečbe rekurentného Pt-rezistentného karcinómu ovária, jej výsledky by mohli prispieť k zlepšeniu terapeutického postupu.

Analýzou sledovaného súboru sme potvrdili, že sekundárna cytoredukcia zlepšuje liečebnú odpoveď kombinovaného režimu, predlžuje čas do progresie ochorenia ako aj celkové prežívanie,

čo sa ukázalo ako štatisticky významné v celej skupine pacientok so sekundárnou cytoredukciou ako aj v podskupine s Pt-senzitívnym karcinómom ovária. Nedokázal sa štatisticky signifikantný rozdiel v PFS u pacientok po sekundárnej cytoredukcií pri delení na základe senzitivity na platínu. Avšak sa dokázalo štatisticky významne dlhšie prežívanie pacientok po sekundárnej cytoredukcií s Pt-senzitívnym ochorením v porovnaní s pacientkami s Pt-rezistentným ochorením. Rovnako sa nedokázal štatisticky významný rozdiel účinnosti chemoterapie v skupine pacientok s Pt-rezistentným ochorením s sekundárnou cytoredukciou alebo bez nej.

Význam operačného riešenia recidívy, príp. perzistencie ochorenia spočíva v zmenšení tumoru, eliminácii potenciálne chemorezistentných buniek, v odstránení zle prekrvených tumoróznych mäs, čo zlepší distribúciu chemoterapie a jej liečebnú odpoveď [5]. Podľa viacerých autorov má sekundárna cytoredukcia význam, ak je vykonaná optimálne, to znamená s reziduom < 1 cm [21]. Agresívne cytoredukčné výkony s reziduom > 1 cm nie sú opodstatnené v paliatívnej liečbe. Podľa analýzy Leitaa a Chia [5] u všetkých pacientok s jedným miestom výskytu recidívy bez ohľadu na dĺžku času bez liečby, tak ako u pacientok s časom bez liečby > 30 mesiacov, bez ohľadu na počet miest výskytu recidívy, by sa malo zvážiť operačné riešenie recidívy. U pacientok s karcinomatózou peritonea a časom bez liečby < 12 mesiacov by sa operačné riešenie recidívy nemalo zvažovať, pretože by neprinieslo benefit v zmysle predĺženia celkového prežívania. Odporúčania pre vykonanie sekundárnej cytoredukcie uvádza tab. 6 [5]. Klinickou štúdiou DESKTOP-OVAR [18] sa potvrdil benefit sekundárnej cytoredukcie v zmysle predĺženia prežívania, ak sa vykonala optimálne, s reziduom < 1 cm. Pre jej dosiahnutie boli dôležité tieto prediktívne faktory: stav telesnej výkonnosti, FIGO štádium v čase diagnózy, veľkosť reziduálneho tumoru po primárnej radikálnej operácii, prítomnosť ascitu > 500 ml a interval bez príznakov ochorenia > 6 mesiacov. Či dané prediktívne faktory určujú vhodnú skupinu pacientok na vykonanie optimálnej se-

kundárnej cytoredukcie, overí prospektívna klinická štúdia AGO-DESKTOP II [22]. V súčasnosti prebieha klinická štúdia GOG 213 [5], ktorej cieľom je určiť význam operácie pri prvej rekurencii ochorenia. Do štúdie sa zaraďujú pacientky, u ktorých sa vyskytla rekurencia ochorenia po > 6 mesiacoch od skončenia prvolíniovej liečby. Pacientky sú randomizované do ramena so sekundárnou cytoredukciou a bez nej. Následne sú randomizované do dvoch ramien s liečbou paklitaxel/karboplatina alebo paklitaxel/karboplatina/bevacizumab. Výsledky tejto štúdie môžu byť prínosom pri rozhodovaní o terapeutickom postupe u pacientok s rekurentným karcinómom ovária.

Záver

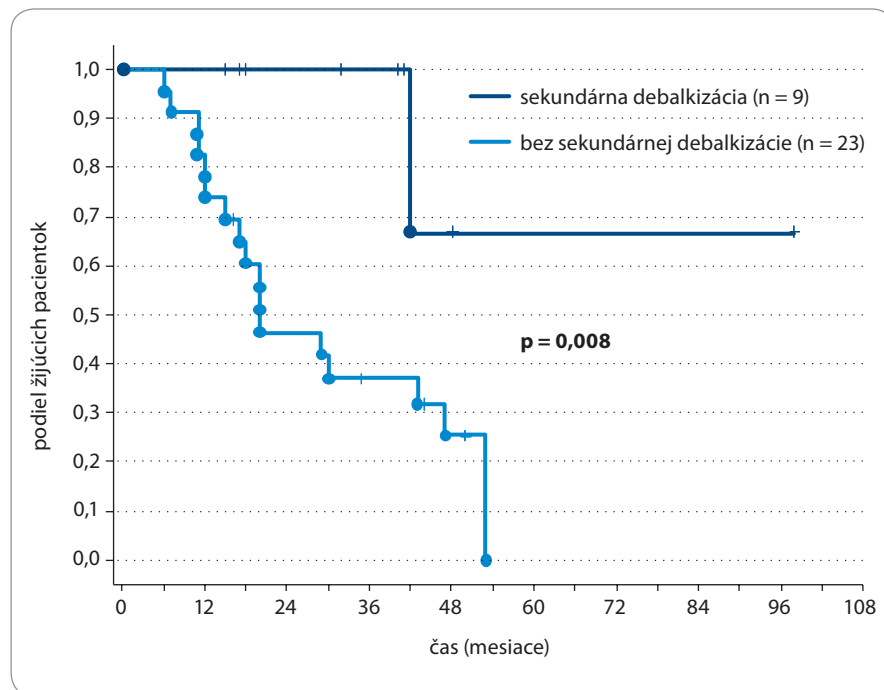
Kombinovaná chemoterapia gemcitabín a platinový derivát predstavuje efektívnu alternatívu pri výbere liečby rekurentného karcinómu ovária. Jej účinnosť je značná nielen v liečbe Pt-senzitívneho, ale aj v liečbe Pt-rezistentného karcinómu ovária. Pred plánovanou systémovou liečbou rekurentného karcinómu ovária je nutné zvážiť operačné riešenie recidívy ochorenia, zvlášť u pacientok, u ktorých dôjde k recidíve ochorenia po > 6 mesiacoch od skončenia prvolíniovej liečby. Efektívne chirurgické riešenie recidívy ochorenia zvýši účinnosť pooperačnej chemoterapie a zlepši prežívanie pacientok.

PodĎakovanie

Ďakujem všetkým spolupracovníkom a hore menovaným spoluautorom za pomoc a odborný prínos pri realizácii tejto práce.

Literatúra

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al (eds). Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. Lyon: IARC Scientific Publication 2002; 155.
2. Gertig D, Hunter D. Ovarian cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds). Textbook of cancer epidemiology. New York: Oxford University Press 2002; 378–399.
3. Safaee Diba C, Pleško I, Obšitniková A et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2005. Národný onkologický register SR. NCZI 2009.



Graf 7. Celkové prežívanie u pacientok s Pt-senzitívnym karcinómom ovária podľa sekundárnej cytoredukcie.

4. Zatonski W, Smans M, Tyczynski J et al (eds). Atlas of cancer mortality in Central Europe. Lyon: IARC Scientific Publication 1996; 134: 86–89.
5. Leitao MM, Chi DS. Surgical management of recurrent ovarian cancer. Semin Oncol 2009; 36(2): 106–109.
6. Relapsed/Refractory ovarian cancer: Decision points in diagnosis and new treatment strategies (CD-ROM). Clinical care options, LLC, 2006.
7. Helińska L et al. Karcinóm ovária. Bratislava 2006: 12–15, 31–37, 63–77, 94–113.
8. Bukowski RM, Ozols RF, Markman M. The management of recurrent ovarian cancer. Sem Oncol 2007; 34 (2 Suppl 2): 8–13.
9. Copeland LJ. Epithelial Ovarian Cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). Clinical Gynecologic Oncology. 7th ed. Mosby Elsevier 2007: 313–395.
10. Lorusso D, Di Stefano A, Fanfani F et al. Role of gemcitabine in ovarian cancer treatment. Ann Oncol 2006; 17 (Suppl 5): 188–194.
11. Rose PG, Mossbruger K, Fusco N et al. Gemcitabine reverse cisplatin resistance: Demonstration of activity in platinum – and multidrug-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. Gynecol Oncol 2003; 88(1): 17–21.
12. Villella J, Marchette D, Odunsi K et al. Response of combination platinum and gemcitabine chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004; 95(3): 539–545.
13. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003; 361(9375): 2099–2106.
14. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an inter-

- group trial of AGO-OVAR, the NCICCTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol 2006; 24(29): 4699–4707.
15. González-Martín AJ, Calvo E, Bover I et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: A GEICO (Group Español de Investigación en Cáncer de Ovario) study. Ann Oncol 2005; 16(5): 749–755.
16. Bookman MA, Malmström H, Bolis G et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. J Clin Oncol 1998; 16(10): 3345–3352.
17. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR et al. Prolonged oral etoposide as second-line chemotherapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology study. J Clin Oncol 1998; 16(2): 405–410.
18. Markman M, Webster K, Zanotti K et al. Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. Gynecol Oncol 2003; 90(3): 593–596.
19. Nagourney RA, Brewer CA, Radecki S et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin repeating doublet therapy in previously treated, relapsed ovarian cancer patients. Gynecol Oncol 2003; 88(1): 35–39.
20. Tewari D, Monk BJ, Hunter M et al. Gemcitabine and cisplatin chemotherapy is an active combination in the treatment of platinum-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. Invest New Drugs 2004; 22(4): 475–80.
21. Tesařík Z. Kontroverze v moderní léčbě pokročilého ovariálního karcinomu. Klin Onkol 2002; 15(4): 136–141.
22. Harter P, du Bois A, Hahmann M et al. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group. Surgery in recurrent ovarian cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol 2006; 13(12): 1702–1710.

Onkologové využívají komunikační systém pro videokonference

Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Onkologům se dostalo nového způsobu komunikace, kterou je videokonference. Všechna komplexní onkologická centra a onkologická oddělení některých dalších nemocnic mají od konce roku 2009 postupně k dispozici připojení do Lékařské videokonferenční sítě a přístup na portál MojeMedicína. Na portálu MojeMedicína je možno síť pro videokonference rezervovat s využitím adresáře lékařů majících přístup do videokonferenční sítě. Zabezpečená síť je určena pouze pro videokonferenční přenosy a pomocí videoterminálů a videokamer umožňuje snadnou komunikaci z kanceláře do kanceláře. Šetří se tím čas a odborníci si mohou navzájem vyměňovat zkušenosti a nové poznatky. K rozjezdu videokonferencí s více účastníky byla nejdříve použita komunikace s koordinátory klinických registrů pro biologickou a cílenou léčbu na konci minulého roku. V únoru a březnu jsme pak vyzkoušeli nový formát – sérii videokonferencí ke stejnému odbornému tématu, které se týkalo léčby velmi malých karcinomů prsu, exprimující HER2 receptor. Konference se zúčastnilo 9 ze 13 komplexních onkologických center (KOC). Po vyladění systému a techniky spojení proběhly nakonec všechny videokonference bez potíží.

Výše zmíněné odborné téma je kontroverzní a je třeba k němu vést diskuzi, protože je značně aktuální. Denně se naši odborníci setkávají s řešením stanovení optimální strategie malých karcinomů prsu ≤ 1 cm (T1a,b, N0), které se nedostaly do protokolů klinických studií, ale přitom je evidentní, že jejich prognóza je odvislá rovněž od prognostic-

kých a prediktivních parametrů jako u nádorů větších. Pozornost se upíná zvláště na možnosti biologické léčby, která je nejen efektivní a v jistých případech kurativní, ale i značně ekonomicky náročná. Právě proto je nutno na dané téma hovořit, a to opakovaně. Pocho-pitelně ne všechny takto malé nádory je nutné agresivně léčit, ale přítomnost právě HER2 receptoru vede onkology k dalšímu dilematu, zda léčit, či ne, i v případě, kdy by pacientku jen sledovali. Diskutovalo se o názoru, že vyčkávat na relaps onemocnění není z hlediska prognózy pacientky příznivé, což podpořila většina. Nicméně přístup je třeba zvolit individuálně a je třeba zhodnotit i jiné parametry, jako je věk, grading, vaskularizace nádoru. Vhodné je rovněž danou problematiku probrat i se samotnou pacientkou a vysvětlit jí možná rizika biologické léčby a probrat tuto záležitost zvláště u pacientek s četnými komorbiditami, zejména pak kardiálními. V případě rozhodnutí pacientku jen sledovat je otázkou, jak často a co vlastně sledovat. Není k tomu jednotný názor a zřejmě 3měsíční klinické sledování s občasným, každých 6 měsíců, provedením kontroly jater by mělo být dostačující, avšak obecný standard neexistuje. Zvláště malé nádory, jako jsou T1a, však léčbu trastuzumabem diskutují většinou odmítli, zvláště pak dlouhodobou, trvající 52 týdnů. V budoucnosti se však může potvrdit relevance kratšího podávání trastuzumabu a léčba v indikovaných případech bude možná. Diskutovalo se i o vysokém indexu HER2/chr17, který by i u malých nádorů, pokud je nad 10, mohl být vodítkem k zahájení léčby



prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: vyzula@mou.cz

trastuzumabem. Problém ovšem spočívá v tom, že ne všechna pracoviště takovou analýzu od patologů dostávají. Na příkladech z praxe se možnost léčby trastuzumabem u malých nádorů potvrdila jako prospěšná.

Závěrem lze shrnout, že diskutující se shodli na tom, že díky mamografickému screeningu je přítomnost malých nádorů stále častější a jejich léčba ne zcela standardně stanovená. Klinické studie řešící tento problém se v současné době neplánují. T1a nádory by většina odborníků neléčila, ale stanovení indexu HER2/chr17 by bylo přínosem, protože zkušenosti ukazují, že hodnota nad 10 by mohla být vodítkem pro započítí takové léčby. Nádory T1b jsou spíše vhodné pro léčbu trastuzumabem, je však třeba k ní přistupovat individuálně a zvažovat i další parametry, jako jsou věk, komorbidita, grading, toxicita léčby.

Nastíněný problém s malými HER2 pozitivními nádory je krásným příkladem nutných diskuzí, ale vzhledem k časovým možnostem všech odborníků a jejich dennodenní přetíženosti je častější hromadné setkávání prakticky nemožné. Z toho důvodu byla možnost videokonferencí přijata pozitivně.

Vakcinace proti lidskému papillomaviru v ČR

Vaccination Against Human Papillomavirus in the Czech Republic

Mouková L., Feranec R., Chovanec J.

Oddělení gynekologické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Úvod

Lidský papillomavirus (human papillomavirus – HPV) hraje hlavní roli v etiopatogenezi karcinomu hrdla děložního a významně se podílí na vzniku spinocelulárních karcinomů vagíny, vulvy, penisu, anu a orofaciální oblasti.

HPV je druhově a tkáňově specifický. U člověka bylo popsáno cca 120 sérotypů HPV, které podle onkogenního potenciálu dělíme na high risk HPV (sérotypy 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) a low risk HPV (sérotypy 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 70, 72, 74, 81) [1]. Na vzniku karcinomu děložního hrdla se podílí cca v 70 % HPV typ 16 a 18 a cca ve 20 % HPV typy 31, 33, 45, 52 a 58 [2].

HPV viry se přenášejí zejména pohlavním stykem, dále je možný přenos z rukou či úst na pohlavní orgány a při porodu z matky na dítě. Mezi rizikové faktory vzniku karcinomu děložního hrdla patří časné zahájení sexuálního života, pohlavní promiskuita, koincidence jiných sexuálně přenosných chorob, opakovaná porodní poranění děložního hrdla, kouření cigaret, hormonální antikoncepce, imunosupresiva, primární a sekundární imunodeficitní stavy [2]. Promořenost populace HPV ve věku od 16 do 18 let je cca 80 %. Při dobrém imunitním systému jedince bývá virus po určité době přirozeně zničen. Taktéž může v organizmu přetrvávat, aniž by způsoboval patologické změny. Při oslabení imunitního systému se high risk HPV viry zabudují do genomu buněk hostitele, kde odstartují přednádorové až nádorové změny. Inkubační doba je 1 až 8 měsíců, k tvorbě protilátek dochází zhruba za 9 až 12 měsíců.

Princip vakcinace

Podstatou vakcinace je aplikace synteticky připravených L1 proteinů (VLP – virus-like-particle) virové kapsidy, které

stimulují tvorbu protilátek proti příslušným sérotypům HPV.

Vakcíny dostupné v ČR

V České republice byla jako první aplikována kvadrivalentní vakcína Silgard dne 5. 12. 2006 v Brně. Dne 20. 9. 2007 byla Evropskou komisí schválena aplikace bivalentní vakcíny Cervarix. V České republice jsou v současné době k dispozici dvě rekombinantní vakcíny:

Kvadrivalentní vakcína Silgard (Gardasil) obsahuje L1 protein HPV sérotypu 6, 11, 16 a 18. Aplikační schéma je 0., 2. a 6. měsíc, je možno využít zkráceného schématu 0., 1. a 4. měsíc. Všechny tři dávky je nutno aplikovat do 1 roku od první vakcinace. Vakcinovat lze i při kojení. Je možno vakcinovat chlapce i dívky od 9 let do 15 let, dále dívky a ženy od 16 let do 26 let. Od září 2009 je schválena Evropskou komisí informace o účinnosti pro ženy ve věku od 24 let do 45 let.

Vakcína je indikována v prevenci vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN II a CIN III), vysokého stupně vulvárních a vaginálních dysplastických lézí, karcinomu děložního hrdla iniciovanými HPV typy 16 a 18, a bradavic zevního genitálu v příčinné souvislosti s HPV typem 6 a 11. Studie Future jsou zaměřeny na průkaz prevencí lézí. Účinnost vakcinace je prokázána na dobu 5,5 let.

Bivalentní vakcína Cervarix obsahuje protein L1 typu HPV 16 a 18. Aplikační schéma je 0., 1. a 6. měsíc. Vakcinace při kojení není v indikaci SPC. Vakcinují se ženy a dívky ve věku 15 let až 25 let. Vakcína je indikována k prevenci vysokého stupně cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN II a CIN III) a karcinomu děložního hrdla, způsobené HPV typem 16 a 18. Studie Patricia zdůrazňují hlavně kon-



MUDr. Lucie Mouková

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

centrace titru protilátek a prevenci perzistující infekce. Díky novému adjuvans v přípravku je po vakcinaci výraznější imunitní odpověď projevující se tvorbou vyšších hladin protilátek a větším množstvím paměťových buněk [3]. Účinnost vakcinace je prokázána na dobu 6,4 let.

Ke dni 31. 12. 2009 bylo v České republice naočkováno přibližně 112 830 osob. Z toho cca 70 % vakcínou Silgard, což se odvíjí i od dřívějšího příchodu tohoto preparátu na trh.

HPV testace není před očkováním rutinně indikována. Mladé ženy a dívky mají vysokou schopnost přirozenými imunitními mechanismy infekci zničit a výsledek testace neukáže předchozí kontakt s infekcí. Pokud je žena infikována některým z virů, jehož L1 protein je obsažen ve vakcíně, stále ještě profituje z očkování proti ostatním virům a ze zkřížené ochrany [4]. Nežádoucí účinky neživých vakcín jsou minimální, nejčastěji bývá bolestivost a zarudnutí v místě vpichu. U obou vakcín je prokázána zkřížená protekce proti dalším high risk HPV typům.

K indikacím a způsobu vakcinace je vhodné poznamenat:

- Optimální je vakcinace u dětí a mladistvých, kteří ještě nezahájili sexuální život. Účinek vakcinace proti HPV 16 a 18 se udává až 100 %.

Tab. 1. Úhrada vakcinace proti HPV-infekci zdravotními pojišťovnami v ČR v roce 2010.

Zdravotní pojišťovna (kód)	Věk	Výše úhrady (Kč)	Podmínky, způsob úhrady originální účet o platbě (kopie očkovacího průkazu)
Oborová zdravotní pojišťovna	12–19 let	1 000/rok	
Všeobecná zdravotní pojišťovna		0	
Průmyslová zdravotní pojišťovna	do 18 let	1 000/rok	
Revírní bratrská pokladna	12–26 let	1 000	po ukončení aplikace úhrada dle počtu pojištěnců v rodině
Metal-Aliance	12–17 let	2 000–4 000	
Zdravotní pojišťovna Ministerstva vnitra	do 26 let	200	
ZP Škoda	12–18 let ženy i muži	5 000	
Pojišťovna MEDIA	10–16 let dívky 13–15 let chlapci		3 dávky
Vojenská zdravotní pojišťovna	13–19 let	2 500	

- Dívky a ženy, které již měly pohlavní styk, by měly být před vakcinací gynekologicky vyšetřeny.
- Dle doporučení České gynekologicko-porodnické společnosti vakcinace u žen nad 26 let a vakcinace mužů není postupem non lege artis. I zde je nutné důkladné poučení [4].
- Dle doporučení České gynekologicko-porodnické společnosti mohou být očkovány i ženy s abnormálním výsledkem cytologie, kondylomaty či ošetřenou prekancerózou v anamnéze. Tyto pacientky je nutno informovat o tom, že vakcíny nemají terapeutický efekt a že benefit vakcinace bude pro ně nižší [4].
- Dle doporučení České gynekologicko-porodnické společnosti provedení jakéhokoliv vyšetření či testu (HPV test, onkologická cytologie, kolposkopie) před vakcinací není nutné, žena má být ale upozorněna na nutnost pravidelných gynekologických kontrol. Na screeningu karcinomu děložního hrdla se nic nemění [4].
- Vakcinace v době gravidity není indikována. V klinických studiích sice neplánovaně otěhotněly některé pacientky, ale počty těhotenských abnormalit byly stejné jako u neočkovaných žen.
- Je nutné aplikovat všechny 3 dávky vakcín s respektováním vakcinačních

schémat dle doporučení jednotlivých SPC preparátů.

- Není doporučeno vakcinovat v době nemoci, kdy je oslaben imunitní systém. V tomto případě je vhodné vakcinaci odložit cca o 14 dnů.
- V případě plánované současné vakcinace proti jinému onemocnění je vhodné vakcinaci posunout alespoň o 1–2 týdny, aby se dal zjistit původ případné alergické reakce. V případě nutné aplikace dvou vakcín v týž den se doporučuje vakcinace na rozdílná místa.
- Preskripci vakcíny a vakcinaci může provádět v České republice kterýkoliv lékař. U dětí bývá vakcinace většinou v rukou pediatra, u dospívajících a starších žen pak většinou gynekologa.

Úhrada vakcinace zdravotními pojišťovnami v České republice

Ceny obou vakcín jsou v České republice zhruba stejné, výrazně se ovšem liší v různých lékárnách i u jednotlivých lékařů. Pohybují se cca od 2 800 Kč do 3 500 Kč za 1 dávku vakcíny. K částečné či plné úhradě vakcinace přistupovaly zdravotní pojišťovny v ČR postupně. Zpočátku byly vakcíny hrazeny pouze v omezeném věkovém rozmezí u dívek a žen, později byla možnost úhrady z tzv.

rodinných balíčků preventivních programů. Některé pojišťovny začaly hradit i vakcinaci u chlapců.

Úhrada vakcinace proti HPV infekci se každým rokem mění, aktuální přehled pro rok 2010 ukazuje tab. 1.

Závěr

Lidský papillomavirus typ 16 a 18 zodpovídá za 70 % karcinomů děložního hrdla. Předpokládá se, že pokud by byly naočkovány všechny dívky a ženy v daných indikacích, při zavedeném organizovaném screeningu, došlo by za 20 let k poklesu výskytu karcinomu děložního hrdla cca o 70 %.

Nezanedbatelná je ochrana vakcíny proti kondylomátům, které způsobují papillomaviry typu 6 a 11, jejichž medikamentózní terapie bývá velmi zdoluhavá.

Byly již zahájeny studie zabývající se terapeutickými a terapeuticko-profylaktickými vakcínami, které mohou sehrát v budoucnosti významnou roli v léčbě karcinomu děložního hrdla a jeho prekanceróz.

Literatura

1. Tachezy R. Epidemiologie genitální papillomavírové infekce ve světě a ČR. Moderní gynekologie a porodnictví 2006; 15(4 Suppl A): 589–594.
2. Cibula D, Petruželka L. Onkogynekologie. 1. vyd. Praha: Grada 2009: 393–394, 399–400.
3. Cibula D. Cervarix – další krok v primární prevenci cervikálního karcinomu. Medical Tribune 2007; 3(29): reprint.
4. Fait T a kol. Očkování proti lidským papillomavírům: Kvalitativní HPV vakcína Silgard tři roky v klinické praxi. Maxdorf 2009.
5. Schwarz TF. Human papillomavirus – 16/18 candidate vaccine adjuvanted with AS04 and its impact on the incidence of cervical cancer. Expert Rev Obst Gynecology 2007; 2(3): 293–303.
6. Olsson SE, Villa LL, Costa RLR et al. Induction of immune memory following administration of prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. Vaccine 2007; 25(26): 4931–4939.
7. Bosch FX, Castellsagué X, de Sanjosé S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination. Br J Cancer 2008; 98(1): 15–21.
8. Kahn JA. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. N Engl J Med 2009; 361(3): 271–278.
9. Pluta M, Rob L, Robová H et al. Onemocnění spojená s infekcí humánním papillomavírem. Farmakoterapie reprint 2007; 3(5): 529–532.
10. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al. Efficacy of quadrivalent prophylactic human papillomavirus (type 6, 11, 16, 18) L1 virus – like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three clinical trials. Lancet 2007; 369(9574): 1693–1702.
11. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324(1): 17–27.

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 23. 3. 2010 v Plzni

Přítomni: Vorlíček, Fínek, Abrahámová, Feltl, Cwiertka, Aschermannová, Jelínková, Bartoš, Petera

Omluveni: Vyzula, Příbylová, Žaloudík, Petruželka, Stáhalová

Hosté: dr. Samek, dr. Nováková – Roche, doc. Dušek, prof. Babjuk

V zastoupení ředitelky FN Plzeň Ing. Jaroslavy Kunové přivítal přítomné doc. Fínek.

1. Kontrola zápisu prof. Vorlíčkem.
2. **Cenu ČOS za Nejlepší monografii** v roce 2009 získává Onkogynekologie – autoři David Cibula, Luboš Petruželka a kolektiv.
3. **Cena ČOS za Nejlepší práce in extenso** v roce 2009 získává kolektiv autorů Slabý, Svoboda, Michálek, Vyzula za MicroRNA in colorectal cancer: translation of molecular biology into clinical application, Molecular Cancer 2009.
4. Dr. Samek, dr. Nováková – informace o **lékařské videokonferenční síti**, celkem jsou do sítě zapojení odborníci z 5 oborů a 68 zdravotnických zařízení.
5. Příspěvek z výtěžku **Běhu naděje** – vítězí systém vizualizace žilního systému a transportní mechanismus pro nemocné pro FN Plzeň.
6. Hodnocena **situace v úhradách nákladných léků** pro KOC.
Výbor ČOS doporučuje, aby vedoucí KOC informovali management nemocnic o tom, jak ve shodě s právními předpisy a požadavkem plátců péče – aby náklady byly na ložské úrovni – má být indikována léčba cytostatiky (skupina L01). Z více pracovišť jsou informace, že management mylně požaduje, aby indikace léčby byla jak kvalitativně (stejně léky ve stejných indikacích), tak kvantitativně (počet pacientů) stejná jako v ložském roce. Toto stanovisko je dáno nepochopením, že veškerá léčiva ve všech indikacích, pro které je stanovena výše a podmínky úhrady, jsou plátcí péče hrazena stejným způsobem (pro většinu pracovišť z paušálu) a také že lékař je při informování pacienta povinen jej informovat o všech pro něj vhodných způsobech léčby. Pokud tak nečiní, vystavuje riziku právního postihu jak sebe, tak zdravotnické zařízení. Management nemocnic také není plně informován o poklesu ceny léčivých přípravků, k čemuž došlo na přelomu roku (–7%, „Janotův balíček“) a v průběhu procesu stanovování výše a podmínek úhrady (např. Avastin, –19%). Pro celou skupinu L01 je toto snížení proti minulému roku k 1. 3. 2010 více než 10%, což zároveň znamená možnost zvýšit počet léčených pacientů i v indikacích, které loni hrazeny nebyly.
7. Doc. Dušek navrhuje edukační grant firmy Novartis využít pro seminář Edukace mladých onkologů s pohledem na proběhlé ASCO 2010, společně s minisymposiem Jak porozumíme výsledkům klinických studií, dále pro vzdělávací program Skřínink nádorů a guidelines, pro prezentaci výstupů z konference MEFANET. Výbor souhlasí a pověřuje organizací **Post ASCO meeting** prof. Vyzulu a doc. Fínka. Původně navržený termín 21.–23. června 2010 se zdají výboru příliš časně a navrhuje září 2010. Přesný termín určí prof. Vyzula a doc. Fínek.
8. **Onkologické číslo Postgraduální medicíny** – prof. Ryska, prof. Petruželka – Komplexní léčba nemocných se solidními maligními nádory. Výbor ČOS chválí tuto prezentaci mezioborové spolupráce.
9. Prof. Babjuk referuje o **postoji ČUS ke screeningu karcinomu prostaty**. V nedávné době byly prezentovány výsledky dvou studií, z nichž jedna prokázala pozitivní vliv na přežití nemocných. Postoj Evropské urologické společnosti i ČUS k celoplošnému screeningu je však v současné době rezervovaný. ČUS však plně podporuje strategii aktivního vyhledávání karcinomu prostaty u informovaného pacienta. Výbor ČOS tento názor sdílí. ČUS připraví širší materiál a návrh společného postupu v této oblasti, který předloží výboru ČOS.
10. Výbor ČOS souhlasí se založením **Národního onkologického registru nádorů dětského věku** a tkáňové banky nádorů dětského věku. Výbor ČOS podmiňuje svůj souhlas s tím, že se nejedná o kompetici s NOR a zmíněný registr zlepší hlásivost nádorů dětského věku do NOR.
11. Doc. Dušek předává členům výboru ČOS výtisky knihy **Czech Cancer Care in Numbers**. Informuje, že připravuje obdobnou publikaci zaměřenou na pololaickou veřejnost v češtině.
12. Doc. Dušek referuje: **OECD dotazník** zkoumající stav národních programů screeningu a stav různých aspektů léčby zhoubných nádorů (způsob platby za léčbu v daném státě, organizace, dostupnost); dotazník byl takto předán přes ÚZIS ČR a Národní ref. centrum plátců péče – vyplněné dotazníky budou rozeslány členům výboru k odsouhlasení, do zahraničí bude odesílat NRC.

13. Konference s MZ ČR, Brno a Plzeň. Výbor ČOS sepisuje žádost o grant MZ ČR na téma **protinádorové prevence**. Výbor ČOS pověřuje prof. Vorlíčka a doc. Duška dotazem na MZ (náměstkyně MUDr. Hellerová), jak pokračuje příprava IOP pro prevenci nádorů a screeningových programů.
14. Prof. Vorlíček referuje: Založena **pracovní skupina pro výživu v onkologii**. Výbor ČOS souhlasí.
15. Doc. Fínek zdůvodňuje potřebu **farmakoekonomické sekce ČOS**. Výbor ČOS souhlasí – založení farmakoekonomické sekce ČOS.
16. Prof. Vorlíček referuje – založena **Pracovní skupina klinické farmacie**. Výbor ČOS souhlasí.
17. Výbor ČOS považuje předávání onkologicky rozléčených nemocných bez uvedení důvodu v průběhu proponované léčby za neetické.
18. **Přípravek Yondelis**, držitel registrace firma Pharma Mar. SA. Zastoupená v ČR firmou Swedish Orphan Int., přestal být v ČR náhle dostupným, neboť firma Swedish Orphan Int. nepožádala včas po vypršení 12měsíční lhůty určené pro vysoce inovativní výrobek o nové stanovení ceny regulátora – SÚKL. Ač byla firma Orphan žádána jak poskytovateli, tak plátcí péče, aby ke své újmě zajistila preparát alespoň pro rozléčené nemocné, neučinila tak. Výbor ČOS jednání firmy Swedish Orphan Int. považuje za neetické.
19. Otevřený dopis prof. Žaloudíka o jeho distančním členství ve výboru ČOS adresovaný prof. Vorlíčkovi nebude součástí zápisu. Všichni přítomní členové výboru ČOS souhlasí.
20. **Záštitu pro vědecké akce** výbor ČOS schvaluje:
 - Empirická a preemptivní antitumorová léčba u nemocných s hematologickými malignitami Czech leukemia study group,
 - V. den hospicové a paliativní péče – Medicína stárnutí a důstojnosti člověka, Prachatice.
21. Výbor souhlasí s použitím kontaktů na členy ČOS pro projekt www.mojepacientka.cz, obsahující zajímavé kazuistiky.
22. **Noví členové ČOS:** Vít Matějka, Plzeň, Zuzana Vlachová, Olomouc, Markéta Gančarčíková, Dačice, Eva Malinová, Praha, Soňa Argalácsová, Praha, Jindřich Polívka, Praha, Tomáš Pikus, Praha, Pavel Lazarov, Liberec.
23. Reakce na dopis prof. Žaloudíka ze dne 24. února 2010. Výbor ČOS konstatuje, že prohlášení prof. Vorlíčka o kvalitě onkologické péče, přednesené na konferenci Organizace onkologické péče v ČR odpovídá názoru výboru ČOS. Jednohlasně schváleno všemi přítomnými členy výboru.
24. Prim. Jelínková informuje výbor ČOS, že se nepřipravuje změna ve vyhlášce 95 o postgraduálním vzdělání.
25. Ústřední vojenská nemocnice požadovala za doplnění nálezů pro potřeby NOR platbu 400,- Kč. Výbor ČOS upozorňuje, že doplnit data do onkologického hlášení je povinnost ZZ ze zákona.
26. Doc. Dušek – členové ČOS, pracovníci NOR a vedoucí KOC jsou zváni 23. 4. 2010 na sekci NOR v rámci BOD, budou prezentována nová data o využití NOR a také data o horšící se kvalitě hlásivosti. **Výbor ČOS účast velmi doporučuje.**
27. Prof. Abrahámová doporučuje apelovat na ÚZIS, aby sháněl **prostředky pro provoz NOR**, doporučuje svolávat schůze Rady NOR, což se v minulém roce nestalo.
28. Prim. Aschermannová referuje – pokračuje jednání na MZ ohledně **koncepce oboru paliativní medicíny**.

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

HERCEPTIN® 150 mg

Základní informace o přípravku

- **Účinná látka:** trastuzumabum
- **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Velká Británie
- **Registrační číslo:** EU/1/00/145/001
- **Indikace:** Léčba metastazujícího karcinomu prsu u pacientů, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (human epidermal receptor 2): **a)** v monoterapii u pacientů, kteří byli pro své metastazující nádorové onemocnění již léčeni nejméně 2 chemoterapeutickými režimy; **b)** v kombinaci s paklitaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění a pro něž léčba antracyklinem není vhodná; **c)** v kombinaci s docetaxelem k léčbě pacientů, kteří nedostávali předchozí chemoterapii k léčbě metastatického nádorového onemocnění; **d)** v kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu s pozitivitou hormonálních receptorů, dosud neléčených trastuzumabem. Léčba pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu po chirurgickém zákroku, chemoterapii (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a radioterapii (pokud je to relevantní).

Herceptin v kombinaci s kapecitabinem nebo 5-fluorouracilem a cisplatinou je indikován k léčbě nemocných s HER2-pozitivním metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo gastro-esofageálního spojení, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění.

- **Kontraindikace:** Pacienti se známou přecitlivělostí na trastuzumab, myší proteiny nebo na některou z pomocných látek. Pacienti, kteří z důvodu komplikací spojených s pokročilým onkologickým onemocněním trpí klidovou dušností nebo vyžadují podpurnou kyslíkovou terapii.
- **Upozornění:** Stanovení HER2 musí být provedeno ve specializované laboratoři při zajištění dostatečné validace testovacích postupů. Užití samotného Herceptinu je spojeno s určitým rizikem kardiotoxicity, současně podávání přípravku v kombinaci s antracykliny toto riziko zvyšuje. U nemocných, kterým byly antracykliny podávány v minulosti, je riziko kardiotoxicity nižší než při současném podávání. Bezpečnost pokračování léčby nebo opětovného zahájení léčby přípravkem u pacientů s projevy kardiotoxicity nebyla prospektivně hodnocena. Nicméně u většiny pacientů, u kterých došlo v pilotních studiích s přípravkem k rozvoji srdečního selhání, se klinický stav zlepšil po podání standardní léčby. U většiny pacientů se srdečními příznaky a prokázaným prospěchem z léčby se pokračovalo v týdenní terapii přípravkem Herceptin bez dalších klinických srdečních příhod.
- **Klinicky významné interakce:** Studie lékových interakcí u lidí nebyly s přípravkem Herceptin prováděny. Riziko vzniku interakcí se současně užívanými přípravky proto nemůže být vyloučeno.
- **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** při léčbě Herceptinem v monoterapii nebo v kombinaci s paklitaxelem byly příznaky spojené s podáním infuze [obvykle po první infuzi přípravku] - hlavně horečka a/nebo třesavka, méně často nauzea, zvracení, bolest, ztuhlost, bolest hlavy, kašel, závratě, vyrážka, astenie, dušnost; zřídka hypotenze, hypertenze, bronchospasmus, tachykardie, dechová tíseň, angioedém; alergické a hypersenzitivní reakce. Některé z těchto reakcí mohou být závažné. Dalšími čtenějšími nežádoucími účinky byly bolesti břicha, astenie, bolest na hrudi, třesavka, horečka, bolest hlavy, nespecifikovaná bolest; průjem, nauzea, zvracení; artralgie, myalgie, vyrážka, vypadávání vlasů. Byly zaznamenány izolované případy závažných plicních příhod, které v několika případech vedly k úmrtí pacienta. Tyto případy mohou být součástí reakcí spojených s podáním infuze nebo k jejich výskytu může dojít později po podání přípravku. U nemocných léčených přípravkem Herceptin byly zaznamenány některé projevy srdeční toxicity jako snížení ejekční frakce a příznaky srdečního selhání, např: dušnost, ortopnoe, zvýšený kašel, plicní edém a třetí srdeční ozva.
- **Dávkování a způsob podání:** Herceptin by měl být podáván pouze nemocným s nádory se zvýšenou HER2 expresí, nebo nemocným, jejichž nádory vykazují amplifikaci genu HER2 zjištěnou a vyhodnocenou odpovídající metodou. Léčba přípravkem Herceptin by měla být zahájena pouze lékařem, který má dostatečné zkušenosti s podáváním cytotoxické chemoterapie. Příslušné informace o dávkování a způsobu podání Herceptinu v monoterapii a ve výše uvedených kombinacích v nasycovacích a následujících dávkách viz platný Souhrn údajů o přípravku Herceptin.
- **Dostupná balení přípravku:** Herceptin 150 mg, prášek pro koncentrát pro přípravu infúzního roztoku v injekční lahvičce.
- **Podmínky uchování:** Při teplotě 2 °C až 8 °C. Po rekonstituci se sterilní vodou na injekce je rekonstituovaný roztok fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.
- **Datum poslední revize textu:** 19. 1. 2010



Herceptin®
trastuzumab

Precision • Power • Promise



Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. K léčbě karcinomu prsu je léčivý přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, o úhradě k léčbě karcinomu žaludku dosud nebylo rozhodnuto. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Herceptin nebo na adrese: **Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111.**

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

In memoriam – za doc. MUDr. Zdeňkem Churým, CSc.

Je tomu právě rok, kdy jsme se u příležitosti výročí 90 let Masarykovy univerzity a 90 let doc. MUDr. Dušana Mrkose, CSc., uveřejnili článek Vývoj oboru klinické hematologie dospělých v Brně do 90. let minulého století [*Vnitř Lék 2009; 55 (Suppl 1): S149–S152 a Transfuze Hematologie dnes 2009; 15(3)*].

V článcích byl zmiňován význam doc. Z. Churého pro vývoj hematologie v nelehkých podmínkách 2. poloviny minulého století v Brně. Bohužel nás pan docent dne 26. 1. 2010 po těžké krátké nemoci ve svých 85 letech opustil.

Narodil se 10. 1. 1925 v Kyjově. Po maturitě absolvoval studium na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity, kde promoval 12. 2. 1951. Již během studií pracoval v ústavu experimentální patologie u zakladatele brněnské hematologie prof. MUDr. et RNDr. Viléma Uhra, DrSc. (1902–1970) jako asistent (od 1. 5. 1950). Odborným asistentem byl ustanoven po promoci dne 1. 4. 1951. Současně byl zaměstnán na hematologické ambulanci na čtvrtinový úvazek u MUDr. Uchytila na poliklinice Zahradníková, kde hodnotil morfologické preparáty.

V roce 1961 byl jmenován kandidátem věd na základě obhajoby práce „Pokusná imunohematologická chudokrevnost“. Docentem byl jmenován v roce 1963. Habilitační práce měla název „Ak-

tivita sérových fermentů u hemolytické anémie“.

Mezi roky 1955 a 1970 docházel na III. interní kliniku, kde se bezplatně věnoval hematologicky nemocným. Stalo se tak na základě dohody prof. MUDr. V. Uhra a přednosty III. interní kliniky prof. MUDr. et PhDr. J. Pojera. A v roce 1970 jsem tuto činnost přebrala a z mého učitele se stal můj celoživotní konzultant.

V důsledku změny poměrů na LF a úmrtím prof. MUDr. V. Uhra i přechodem ústavu na výzkum umělého srdce na zvířatech přijal dne 1. 6. 1972 místo městského hematologa, vybudoval v Husovicích městskou hematologickou ambulanci, kde vchoval několik dalších hematologů. Bohužel byl proti své vůli propuštěn 30. 6. 1987 a převeden na dorostové oddělení. Velmi trpěl tím, že byl odtržen od své milované hematologie, krátce na to utrpěl po pádu vážný úraz. Ironií bylo, že jím vybudovaná ambulance se do 3 let rozpadla. Dne 1. 1. 1988 byl přijat do Výzkumného onkologického ústavu (dnes Masarykův onkologický ústav), kde se realizoval jako skvělý morfolog v hodnocení patologických nálezů. Vchoval tam dalšího hematologa a úzce spolupracoval s onkology.

Ač svým vzděláním a dosaženými hodnostmi nebyl k ničemu nucen, při

své preciznosti v době svého působení v MÚNZ vykonával atestaci interny i z hematologie a transfuze krve.

Ještě jako penzista docházel denně do Masarykova onkologického ústavu, kde uplatňoval svoje znalosti do začátku posledního desetiletí. Hematologie byla jeho hlavním koníčkem.

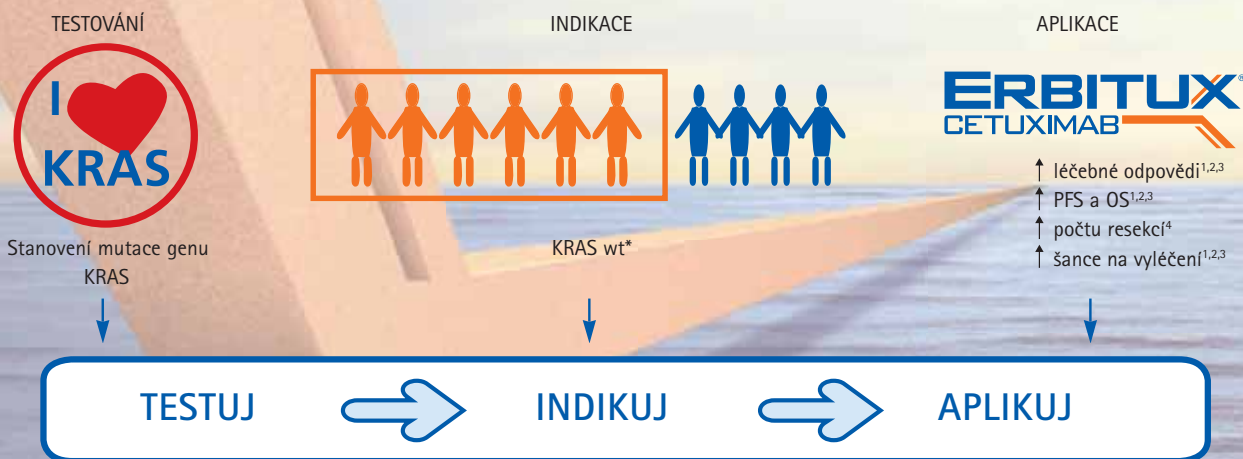
Jeho celoživotní vášní byla filatelie, měl cenné sbírky, které prezentoval na výstavách, několikrát byl oceněn. Významná byla jeho sbírka známek potomků anglické královny Viktorie, převážně členů vládnoucí šlechty z celé Evropy, z nichž někteří mužové trpěli hemofilií a některé ženy byly přenašečkami. Královna Viktorie byla prokazatelně přenašečkou hemofilie [*publikováno ve Vnitř Lék 1994; 43(4)*].

Miloval svoji rodinu, dožil se i pravnoučete. Velmi rád spolu se svou rodinou trávil volné chvíle na chalupě ve Věstíně-Žleby u Rovečného na Vysočině.

Poznala jsem ho jako velmi vzdělaného, skromného člověka, odborníka plně oddaného hematologii, který se nezištně dělil o své znalosti četnými konzultacemi a množstvím odborných publikací. Tak si ho uchovávám ve své paměti. Je mi ctí, že jsme s ním mohla pracovat.

MUDr. Jiřina Jedličková
e-mail: jirina.jedlickova@fnusa.cz

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU



Merck Serono Oncology | *Combination is key*TM

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

Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux je možné použít v kombinaci s chemoterapií a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** **Hypersenzitivní reakce:** Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychium). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušení léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzí 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 07/2009. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

* KRAS wt – nemutovaná forma genu KRAS, protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-17.

2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-71.

3. Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: Results according to KRAS and BRAF mutation status. Eur J Cancer Suppl 2009;7:345. Updated information presented at 15th Congress of the European Cancer Organization / 34th Congress of the European Society for Medical Oncology. Abstract 6.077.

4. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology 2010;11(1):38-47.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck Pharma k.s.,
Na Hřebenech II. 1718/10 140 00 Praha 4

Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307

erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

Linhartová V.

Kapitoly z dějin Masarykova onkologického ústavu v Brně.

Brno: Masarykův onkologický ústav 2010. 91 s. ISBN 978-80-86793-14-6.

V lednu letošního roku vydala Věra Linhartová z Kabinetu dějin medicíny LF MU svou další (jubilejní) publikaci o dějinách všeobecně známé instituce s dnešním názvem Masarykův onkologický ústav. V brožurě většího formátu a v pěkné obálce, vyšlé s podporou firmy Roche, chtěla připomenout čtyři výročí: 75. od jeho otevření a od úmrtí Lucie Bakešové, 80. od smrti doc. MUDr. Jaroslava Bakeše, čili jeho dvou zakladatelů, a konečně 135. od narození zapomenutého prof. MUDr. Richarda Wernera.

Autorka nám po svém Úvodu otevírá „pětasedmdesátiletý příběh, stejně jako příběhy lidí kolem“. V první kapitole Lucie a Jaroslav Bakešovi – Bez zakladatelů není pokračovatelů se seznamujeme s některými příslušníky elitní rodiny Wanklových a Bakešových především v Blansku a v Ořechovickách (Ořechově) u Brna. Patřili do ní např. MUDr. Jindřich Wankel (ten však lékařství ve Vídni nestudoval), Lucie Bakešová–Wanklová (1853–1935), její muž František Bakeš (ten však v Lišni nikdy neučil), jejich syn Jaroslav Bakeš (1871–1930). Bakešovi žili od roku 1874 na rozlohou malém velkostatku v dnešním Ořechově (kupní smlouva na něj je z roku 1871, nikoli 1861) a Bakeš starší zasedal jako poslanec moravského zemského (nikoli panského) sněmu. Sledujeme ve zkratce cestu Bakeše mladšího za vzděláním na českém gymnáziu v Brně a na lékařské fakultě ve Vídni, stáže na vídeňských klinikách, jeho samostatné působení v třebešské nemocnici (1902–1909), odkud vyjížděl na kongresy chirurgů v západní Evropě, kde řečnil s chutí o výsledcích svých pozoruhodných operací a předváděl vlastní vynálezy lékařských nástrojů, přístrojů a pomůcek, či vyučoval chirurgickou propedeutiku na C. k. české vysoké škole technické v Brně (od 1906), jejímž byl docentem (tam chybně České vysoké učení technické). Pak působil v Moravské zemské nemocnici u sv. Anny v Brně a tamní pověstné chirurgické pracoviště pozbyl ve prospěch nově zřízené kliniky a jejího přednosty prof. MUDr. Julia Petřivalského.

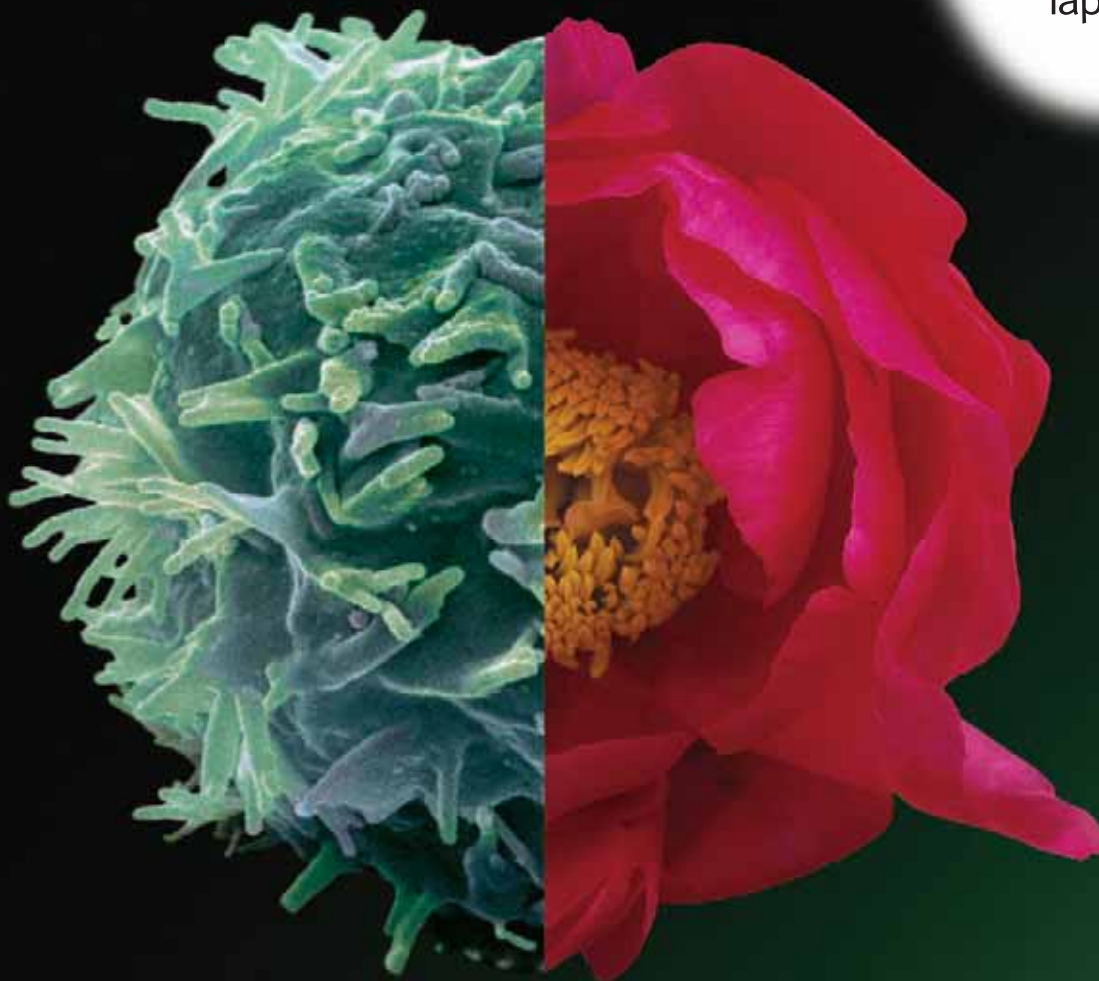
Doc. Bakeš přešel na jaře 1922 jinam a bez ohledu na okolnosti usilovně pracoval (Budování druhého zemského chirurgického oddělení Chirurgické zemské nemocnice, dnes Bakešova pavilonu na Žlutém kopci v Brně). Závist, rivalita a neklid se znovu vystupňovaly již v době Zrození „Domu útěchy“ – Masarykovy léčebny, dnes Masarykova onkologického ústavu. V roce 1927 Bakešová psala a přednášela o potřebě zřízení euthanasionu. Ihned všemi cestami získávala spolupracovníky. Vznikl Spolek Dům útěchy a obstarával budoucímu jedinečnému protirakovinnému ústavu peníze. Léta 1927–1929 byla předeherou k dalším dramatickým bojům o stavbu, umístění a o samostatnost ústavu. Vizi charitativního chorobince Bakeš záhy změnil na specializovaný léčebně-badatelský ústav, spojený s jeho Chirurgickou zemskou nemocnicí a hlásící se k soudobým onkochirurgickým poznatkům ve světě. Tomu brněnská univerzita a její lékařská fakulta (hlavně prof. MUDr. Petřivalský!) hodlaly zabránit a podnikaly protiakce nevybíravými prostředky. Do toho předčasně zemřel MUDr. Bakeš a Spolek (jemuž odkázal dvě třetiny svého velkého majetku) statečně připravoval stavbu zahájenou v červnu 1933. Ta byla předána veřejnosti dne 13. ledna 1935.

V další kapitole Linhartová píše o zkušeném „německém“ odborníku [První ředitel profesor MUDr. Richard Werner (1875–1945)]. Následující část Spolek Dům útěchy a jeho další úkoly po otevření ústavu je průvodcem po jednotlivých odděleních instituce s ukázkami jejich vybavení a výkonů. Do galerie významných mužů patří dále biochemik prof. RNDr. PhMr. Vladimír Morávek (1896–1992). První přednosta badatelského oddělení a vedoucí laboratoří ústavu. Instituce fungovala i po březnu 1939 a po dobu druhé světové války, jak vyčteme z kapitoly Zemský radioléčebný ústav v Brně (1942–1945). Až příliš výrazné je tu představen radiobiolog prof. RNDr. MUDr. Ferdinand Herčík, pozdější lysenkovec.

Těžká byla rovněž poválečná etapa, popisovaná v oddílu Masarykův státní radioléčebný ústav (1945–1954). Vyniknout v ní dokázali mimo jiné ředitel Jan Šprindrich a biochemik Zbyněk Brada, za pozoruhodné je nutno označit například aktivní depistáže (vyšetřování velké skupiny populace v terénu, 1951–1955). Další cestu zařízení v závislosti na politicko-spoločenských podmínkách, zdravotnické politice státu a vedoucích pracovnících, časté změny, mnohá zklamání, administrativní překážky, ba chaos chronologicky popisují kapitoly Krajský ústav národního zdraví – Onkologický ústav (1954–1975), Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie. Nová vývojová etapa ústavu v letech 1976–1986, Institut medicínského výzkumu Brno. Přechodná vývojová etapa ústavu v letech 1988–1990. Ze zajímavostí můžeme uvést odtržení výzkumné složky od ústavu, zavedení chemoterapie (cisplatina, karboplatina atd., vyráběné v Lachemě Brno), betatron (od 1972) či Brněnské onkologické dny (od 1976).

Pak už následuje oddíl Masarykův onkologický ústav Brno. Vývojová etapa od roku 1990. Tehdy se zařízení osamostatnilo, zvýšilo úspěšnost léčby, byla postavena nová budova (Švejdlův pavilon), instalován lineární urychlovač či pozitronový emisní tomograf, ustaveno Univerzitní onkologické centrum (1998), dosaženo několika akreditací (2004, 2007, 2009), převzata Bakešova nemocnice (2006), řešeny velké výzkumné projekty a vymyšleny preventivní programy. Po závěru autorka zařadila anglické resumé, galerii jedenácti ředitelů a současného vedení ústavu, přehled pracovišť, použité prameny a literaturu, jmenný rejstřík a vše uzavřela 29 barevnými fotografiemi pořízenými za návštěv ústavu a kulturních akcí. Nejnovější útlá knížka osloví širší publikum a poslouží jako podklad k dalšímu prohloubení studiu dějinného vývoje této úctyhodné instituce nad Brnem.

Gustav Novotný



Inhibice receptorů uvnitř buňky přináší naději na život

Tyverb[®] v kombinaci s kapecitabinem v léčbě ErbB2 (HER2)-pozitivního pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu.



GlaxoSmithKline
Oncology

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: TYVERB 250 mg, potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Lapatinibum ditosylatum monohydrát v množství odpovídajícím 250 mg lapatinibu. **INDIKACE:** Tyverb je v kombinaci s kapecitabinem indikován k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují ErbB2 (HER2) a u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ:** Lapatinib se užívá v kombinaci s kapecitabinem. Doporučená dávka lapatinibu je 1250 mg (tj. pět tablet) užívaných jedenkrát denně kontinuálně. Denní dávka se nemá dělit. Lapatinib se užívá buď nejméně jednu hodinu před nebo nejméně jednu hodinu po jídle. Ke snížení variability u každého jednotlivého pacienta by mělo být užívání lapatinibu vzhledem k podání jídla standardizováno, např. vždy před jídlem. Doporučená dávka kapecitabinu je 2000 mg/m²/den užívaných ve 2 dávkách po 12 hodinách ve dnech 1 – 14 v průběhu 21denního cyklu. Kapecitabin se užívá s jídlem nebo během 30 minut po jídle. **Odložení nebo snížení dávky u srdečních příhod, intersticiální plicní nemoci/pneumonie a jiné toxicity viz SPC.** Doporučení týkající se odložení nebo snížení dávky kapecitabinu jsou uvedena v informaci o použití kapecitabinu. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin se doporučuje zvýšená opatrnost, u těchto pacientů nejsou žádné zkušenosti s podáváním lapatinibu. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lapatinib podáván se zvýšenou opatrností. Podávání dětem se nedoporučuje. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání lapatinibu. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivo nebo kteroukoli pomocnou látku. Kontraindikace a údaje o bezpečnosti při užívání lapatinibu v kombinaci s kapecitabinem - viz informace o použití kapecitabinu. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je před léčbou v rozmezí stanovených normálních hodnot. V průběhu léčby lapatinibem je třeba průběžně hodnotit LVEF. Pacienti je třeba sledovat s ohledem na možný rozvoj příznaků plicní toxicity. Opatrnost je nezbytná při podávání lapatinibu pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Jaterní funkce (transaminázy, bilirubin a alkalická fosfatáza) mají být zhodnoceny před zahájením léčby a dále jednou měsíčně nebo podle potřeby na základě klinických příznaků. Při léčbě lapatinibem byl hlášen průjem, včetně průjmu těžkého. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout současnému podávání lapatinibu se známými induktory anebo

se silnými inhibitory CYP3A4. Grapefruitová šťáva se nemá v průběhu léčby konzumovat. Přípravek se nemá podávat s látkami zvyšujícími pH žaludku. Při užívání lapatinibu v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) se může objevit těžká neutropenie s průjemem. Současné podávání lapatinibu s kapecitabinem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto látek (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Potenciální riziko pro člověka není známo. Lapatinib se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytné nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné antikoncepce v průběhu léčby. U žen, které jsou léčeny lapatinibem, musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté a současně nejčastější: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestázie [PPE] a vyrážka včetně akneiformní dermatitidy. Incidence PPE ve skupině užívající lapatinib s kapecitabinem byla podobná incidenci zaznamenané ve skupině užívající samotný kapecitabin. Další velmi časté nežádoucí účinky: dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, bolesti končetin a zad, nespavost, únava. **Časté:** snížení ejekční frakce levé srdeční komory (přibližně u 1 % pacientů), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita. **Méně časté:** Intersticiální plicní nemoc (pneumonie). **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor intracelulární tyrozinkinázy domény receptorů EGFR (ErbB1) a ErbB2 (HER2). **UCHOVÁVÁNÍ:** při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** Jedna krabička obsahuje 70 tablet v blistru po 10 tabletech. Vícečetné balení obsahuje 140 potahovaných tablet a skládá se ze 2 balení o obsahu 70 tablet ve vnějším obalu. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Ltd., Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/07/440/001-002. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 26. 2. 2009. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 9. 2009.

GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4
tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444
e-mail: gsk.czmail@gsk.com, www.gsk.cz, www.GSKOncology.com

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

Širší redakční rada

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2010

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

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

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

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

Nakladatel: Medica Healthworld, a.s., ve spolupráci s Ambit Media, a.s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno, tel./fax: +420 533 337 340/312.

Odpovědná redaktorka: Ambit Media, a.s. – Mgr. Jana Lounová, e-mail: jana.lounova@ambitmedia.cz.

Grafická úprava: Medica Healthworld, a.s. – Karel Zlevor. Jazyková korektorka: Mgr. Alena Šmídová.

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

Informace o předplatném podává a objednávky předplatitelů přijímá: Pavla Hrouzková, e-mail: pavla.hrouzkova@ambitmedia.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky přijímá:

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

Rukopisy zasílejte na adresu:

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

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

nová hvězda na onkologickém trhu



SPOLEHLIVÁ GENERIKA OD ORIGINÁLNÍ SPOLEČNOSTI

kompletní onkologická péče



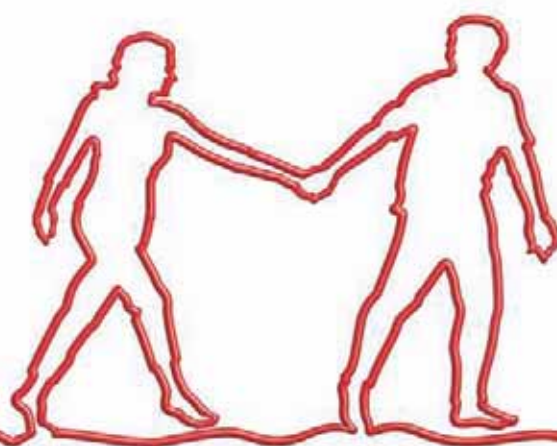
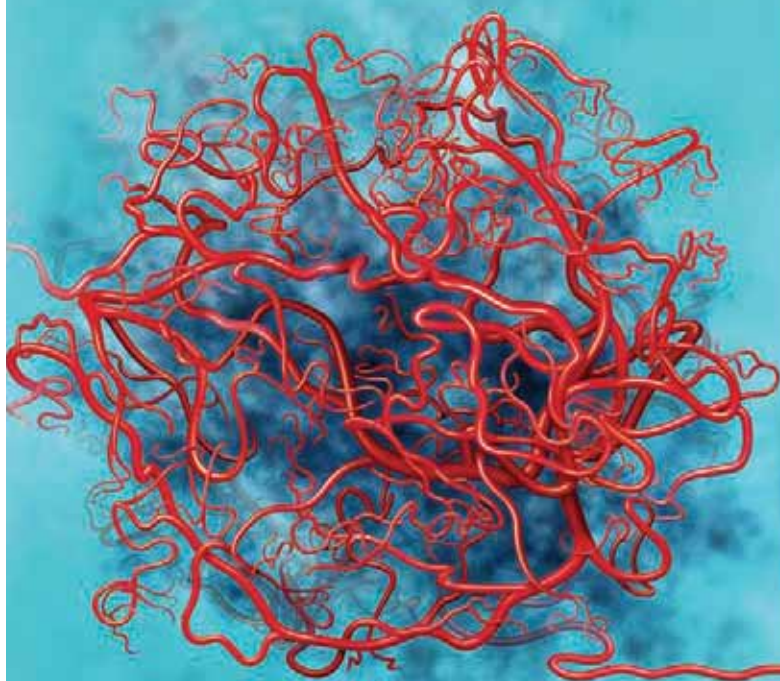
Fresenius Kabi s.r.o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5
Tel.: +420 225 270 111, fax: +420 225 270 562
www.fresenius-kabi.cz



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Kontrolou angiogeneze...



...k prodloužení přežití

Přesně zacílená inhibice VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) prokazatelně prodlužuje přežití nemocných u řady nádorových onemocnění.

AVASTIN JE OD 1. 3. 2010 HRAZEN Z PROSTŘEDKŮ VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ PRO INDIKACE KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM, KARCINOM PRSU, NSCLC A KARCINOM LEDVINY.

Avastin je možné podávat v Komplexních onkologických centrech. Jejich síť je popsána na www.onconet.cz

AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku – Základní informace o přípravku

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

ran), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle le 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, karboplatiny, paklitaxelu a doxorubicinu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinibu malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA). **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní tromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie. Nejčastější nežádoucí účinky – astenie, průjem, dysfonie, nevolnost a jinak nespecifikované bolesti. **Dávkování a způsob podání** – Obecná doporučení: První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře

snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekci. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy: Viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1× 100mg bevacizumabu ve 4ml; 1× 400mg bevacizumabu v 16ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 21. 12. 2009. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění** (pro indikace kolorektální karcinom, karcinom prsu, nemalobuněčný karcinom plic a karcinom ledviny – přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese: www.sukl.cz). **Další informace** o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche, s.r.o., Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

AVASTIN®
bevacizumab
Leading angiogenesis
inhibition