

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Thalidomid v léčbě mnohočetného myelomu se zaměřením na kombinaci s bortezomibem

Karcinom prostaty, aktuální dilema uroonkologie. Jak prospět ohroženým pacientům a neuškodit těm ostatním

Výsledky kurativní chemoradioterapie u pacientů s karcinomy anu





Tyverb® v kombinaci s kapecitabinem nebo letrozolem pro léčbu pacientek s metastatickým HER2 pozitivním karcinomem prsu¹

Citace: 1. Souhrn údajů o přípravku Tyverb®, GlaxoSmithKline, duben, 2013

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: TYVERB 250 mg, potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Lapatinibum ditosylatum monohydricum v množství odpovídajícím 250 mg lapatinibu. **INDIKACE:** K léčbě pacientů s karcinomem prsu, jejichž nádory ve zvýšené míře exprimují HER2 (ErbB2): V kombinaci s kapecitabinem k léčbě pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě, která musí zahrnovat antracykliny a taxany, a dále léčbu trastuzumabem pro metastazující onemocnění. V kombinaci s inhibitory aromatázy k léčbě žen po menopauze s metastazujícím karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, u kterých se neuvažuje o chemoterapii. Pacientky zařazené do registrační studie nebyly dříve léčeny trastuzumabem nebo inhibitory aromatázy. **DÁVKOVÁNÍ:** Kombinace Tyverb/kapecitabin: Přípravek Tyverb v dávce 1250 mg (tj. 5 tablet) 1x denně. Kapecitabin v dávce 2000 mg/m²/den, 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. Kombinace Tyverb/inhibitor aromatázy: Přípravek Tyverb v dávce 1500 mg denně (tj. 6 tablet) 1x denně. Dávkování letrozolu viz příslušné SPC. Léčba přípravkem Tyverb se má přerušit u pacientů s příznaky snížené ejekční frakce levé srdeční komory st.3, intersticiální plicní nemoci st.3 a u jiné toxicity od st. 2 se má také zvážit přerušení či ukončení. Opětovné nasazení viz SPC. **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 opatrnost, nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku. U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater by měl být lék podáván se zvýšenou opatrností. Pokud dojde k závažným změnám jaterních funkcí, má být léčba ukončena. Hepatotoxicita se může projevit po dnech až měsících. Podávání dětem se nedoporučuje. U pacientů starších 65 let jsou k dispozici pouze omezené údaje o podávání přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou nebo kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ**

UPOZORNĚNÍ: Hlášeny případy snížené ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že LVEF pacienta je v rozmezí stanovených norm. hodnot a během léčby je třeba je kontrolovat. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s léčbou. Pozorováno prodloužení intervalu QTc. Doporučeno vyšetřit QT (EKG) před léčbou a dále sledovat. Doporučeno sledovat příznaky plicní toxicity: dušnost, kašel a horečku. Pulmonární toxicita může vést ke vzrůstu respiračního selhání. Hlášená úmrtí neměla jasnou souvislost s přípravkem Tyverb. Opatrnost je nezbytná u pacientů se středně až závažnou poruchou funkce jater a závažnou poruchou funkce ledvin. Vyšší riziko hepatotoxicity je u nositelů HLA alely DQA1*02:01 a DRB1*07:01. Transaminázy, bilirubin a ALP mají být zhodnoceny před léčbou a dále se doporučuje kontrolovat je měsíčně nebo podle potřeby. Pacienti by měli být informováni o riziku hepatotoxicity. Hlášen byl průjem, včetně těžkého, následkem závažné dehydratace zaznamenáno i několik případů akutního renálního selhání. Doporučeno zaznamenat břišní symptomatologii před léčbou a poučit pacienty, že mají lékaře neprodleně informovat o střevních potížích. Důležitá je preventivní léčba průjmu pomocí antidiarhoik. **INTERAKCE:** Je třeba se vyhnout podávání přípravku Tyverb se silnými inhibitory a induktory CYP3A4. S opatrností podávat se středně silně působícími inhibitory CYP3A4. Tyverb je substrátem pro Pgp a BCRP. Grapefruitová šťáva a látky zvyšující pH žaludku se nemají podávat současně s přípravkem Tyverb. Inhibitory protonové pumpy mohou snižovat expozici lapatinibu. Současné podání s irinotekanem (ve FOLFIRI) mělo za následek zhruba 40% nárůst AUC aktivního metabolitu irinotekanu. Při užívání přípravku Tyverb v kombinaci s paklitaxelem (175 mg/m² každé tři týdny) je možná těžká neutropenie s průjmem. Současné podávání přípravku Tyverb s kapecitabinem, letrozolem nebo trastuzumabem neovlivňovalo významně farmakokinetiku těchto látek (nebo metabolitů kapecitabinu) ani lapatinibu. **TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Potenciální riziko pro člověka není známo. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Tyverb se nemá v těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné. Ženy v reprodukčním věku musí být upozorněny na nutnost používání účinné

antikoncepce v průběhu léčby. U kojících žen léčených přípravkem Tyverb musí být kojení ukončeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Velmi časté: průjem, nauzea a zvracení, palmární-plantární erytrodysestézie (PPE) a vyrážka, akneiformní dermatitida. Incidence PPE ve skupině užívající přípravek Tyverb s kapecitabinem je podobná incidenci ve skupině se samotným kapecitabinem, dále dyspepsie, zácpa, bolesti břicha, anorexie, suchá kůže, stomatitida, záněty sliznic, zarudnutí kůže, alopecie, pruritus, bolesti končetin, zad, nespavost, únava, astenie. Časté: snížení ejekční frakce levé srdeční komory (1%), bolesti hlavy, hyperbilirubinémie, hepatotoxicita, změny nehtů, paronychia, zácpa. Méně časté: Intersticiální plicní nemoc, epistaxe, kašel, dyspnoe. **Vzácné:** Hypersenzitivní reakce, anafylaxe. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, skupina: ATC kód: L01XE07, inhibitor tyrozinkinázových receptorů ErbB1 a ErbB2. **UCHOVÁVÁNÍ:** Při teplotě do 30 °C. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ:** V blistru nebo lahvičce po 70, 84, 105 nebo 140 tabletách. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Velká Británie. **REG. Č.:** EU/1/07/440/001-007. **REGISTRACE:** 10. 6. 2008. **REVIZE TEXTU:** 13. 4. 2013. **DOSTUPNOST:** Lék je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese www.sukl.cz). Před předepsáním léku se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na www.gskkompendum.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Poslední aktualizace potvrzené.

Případné nežádoucí účinky nám prosím nahlaste na cz.safety@gsk.com

Zkrácená informace o přípravku je platná ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 5. 2013.

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

Editorial

Střídáním stráží by se mohly nazvat role thalidomidu a lenalidomidu v udržovací léčbě, tak jak je popsáno v článku autorů Roziakové L. a Mistríka M. „Udržovací léčba lenalidomidem u pacientů s mnohopočetným myelómom“ zaměřením na novou roli udržovací léčby lenalidomidem. A thalidomid, jehož roli dnes vidíme v kratší konsolidační léčbě místo v udržovací léčbě, se nám znovu dostává do indukčních režimů, a to především z důvodu ekonomických nákladů. To je hlavní sdělení autorů Hájek R., Plonková H. a Gumulec J. v článku „Thalidomid v léčbě mnohočetného myelomu se zaměřením na kombinaci s bortezomibem“. Po optimalizaci bortezomibu se kombinace imidu a inhibitoru proteazomu (bortezomib s.c. 1krát týdně a thalidomid 50–100 mg denně) zdá jedním z nejefektivnějších léčebných postupů dostupných v České republice. Právě i díky ekonomické schůdnosti této „staré“ imunomodulační látky, jejíž náklady nepřesahují padesát tisíc na celou léčbu.

Je dobré s nadhledem zhodnotit přínos jednotlivých léků. A z toho, co víme, je lenalidomid v udržovací léčbě mimořádným počinem. Čtenáře nenechám na pochybách – ano, hovoříme vždy jen o výsledcích z velkých randomizovaných studií. Lenalidomid téměř zdvojnásobuje dobu do progresu onemocnění a přínos je asi 18 měsíců, zatímco přínos thalidomidu byl maximálně 6–8 měsíců, bortezomibu asi 13 měsíců a autologní transplantace 9–12 měsíců. A to jsme zcela zapomněli na interferon α , jehož přínos v udržovací léčbě byl odhadován na 6 měsíců.

Mám pocit, že někdy (možná stále více) léčíme nemoc a ne nemocné. Některé léky jsou zavrženy jako neperspektivní, přitom máme vlastní historickou zkušenost u malé části nemocných, že byly velmi účinné a dobře tolerovatelné. Selským rozumem lze spočítat, že přínos například thalidomidu a interferonu α musel být pro individuálního nemocného vyšší, než říkají mediány (6–7 měsíců) výše uvedené. Většina nemocných (nejméně 2/3)

ukončila léčbu časně během prvních šesti měsíců udržovací léčby pro netoleranci, dalších 10–20 % nemocných (rovněž časně) z důvodu progresu nádoru. Takže na celkovém výsledku se podílela malá podskupina nemocných (10–20 %), kteří léčbu snášeli a mohli ji užívat. Chce se mně zcela nevědecky navrhnout, že je jedno, co nemocný s myelomem používá za udržovací léčbu, pokud to toleruje a je to účinné. Ovšem naše doba je překotná a naše touha vyzkoušet všechny nové léky co nejrychleji velká. Samozřejmě ku prospěchu nemocných.

Mimochodem, je vážně hrozné psát editorial na svoji publikaci.

Přeji čtenářům časopisu Klinická onkologie, ať si během léta odpočinou na vytoužené dovolené.

S pozdravem

*prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
Klinika hematologie
LF OU a FN Ostrava*

ZYTIGA®

pro pacienty s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty, jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm.^{1,2,3}

V klinické studii fáze III abirateron acetát plus prednison versus placebo plus prednison bylo prokázáno:

- prodloužení celkového přežití o 4,6 měsíce ($p < 0,001$)³
- 33 % snížení rizika radiografické progresy²
- významné snížení bolesti⁴
- nízký výskyt toxicity spojené s léčbou⁵

Dávkování:

- 1 x denně p. o.¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU ZYTIGA

Název: ZYTIGA® 250 mg tablety. **Účinná látka:** abirateroni acetát. **Indikace:** V kombinaci a prednisonem nebo prednisolonem k léčbě metastazujícího karcinomu prostaty rezistentního na kastročnění dospělých mužů, a) *kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgenní deprivace léčby a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; b) jejichž onemocnění progredovalo při chemoterapeutickém režimu založeném na docetaxelu nebo po něm. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 1 000 mg jako jednorázová denní dávka. ZYTIGA® se užívá alespoň dvě hodiny po jídle a po užití tablet se nesmí nic jíst po dobu alespoň jedné hodiny. Užívá se s nízkou dávkou prednisonu nebo prednisolonu. U pacientů, u nichž se během léčby vyvine hepatotoxicita je nutno okamžitě přerušit léčbu. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B) je nutno zvážit podání, se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C) se nesmí podávat. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky, doporučuje se však opatrnost. Neexistuje žádné relevantní použití tohoto léčivého přípravku u pediatrické populace, protože u dětí a mladistvých se karcinomem prostaty nevyskytuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těhotné ženy nebo ženy, které mohou otěhotnět *Závažná porucha jater (Child-Pugh třídy C). **Zvláštní upozornění:** ZYTIGA® může způsobit hypertenzi, hypokalemii a retenci tekutin. Opatrnost je nutná při léčbě pacientů, u nichž může zvýšení krevního tlaku, hypokalemie negativně ovlivnit jejich základní onemocnění (např. kardiovaskulární). *Před zahájením léčby pacientů s významným rizikem městnavého srdečního selhání je nutno zvážit zhodnocení srdečních funkcí; je nutno léčit srdeční selhání a optimalizovat funkci srdce. Vyvine-li se u pacientů kdykoli během léčby závažná hepatotoxicita (ALT odpovídající 20násobku horní hranice normálu), je nutno léčbu ukončit. Podávání přípravku ZYTIGA® v kombinaci s glukokortikoidy může zhoršovat sníženou kostní hustotu a zvyšovat hyperglykémii. Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. **Interakce:** Podání s jídlem významně zvyšuje absorpci abirateron-acetátu. Opatrnost je nutná při současném podávání přípravku ZYTIGA® s léčivými přípravky aktivovanými nebo metabolizovanými CYP2D6. Podle údajů *in vitro* je ZYTIGA® substrátem CYP3A4. Během léčby je nutno se podávání silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 vyvarovat nebo je používat s opatrností. **Těhotenství a kojení:** Neexistují údaje o podávání přípravku ZYTIGA® v těhotenství a tento přípravek není určen k podávání ženám v plodném věku. Stejně platí i pro kojící ženy. Reprodukční studie toxicity nebyly s abirateron-acetátem provedeny. Údaje o vlivu na plodnost nejsou dostupné. **Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluhu strojů:** ZYTIGA® nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou periferní otok, hypokalemie, hypertenze a infekce močových cest. U pacientů léčených přípravkem ZYTIGA® byla hlášena hepatotoxicita se zvýšením



once-daily tablets
Zytiga™
abirateroni acetat

ALT, AST a celkového bilirubinu. Kompletní přehled nežádoucích účinků v úplném Souhrnu údajů o přípravku (SPC). **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/11/714/001. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Doba použitelnosti 2 roky. **Poslední revize textu:** 12/2012

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebyla stanovena. Úplná informace o přípravku je k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>, nebo na adrese: Janssen-Cilag s. r. o., Karla Engliše 3201/6, 150 00 Praha 5, tel: +420 227 012 187 227, fax: +420 227 012 333; www.janssen-cilag.cz

*Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1. ZYTIGA® – Souhrn údajů o přípravku. 2. de Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364: p1995–2005. 3. Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012 Oct; 13 (10): 983–92. 4. Logothetis CJ, Basch E, Molina A et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. Lancet Oncol 2012; Vol 13 (12): 1210–1217. 5. Beltran H et al. New Therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy and Safety Eur Urol. 2011 Aug; 60 (2): 279–90.

Obsah | Contents

Editorial	155
PŘEHLEDY REVIEWS	
Thalidomid v léčbě mnohočetného myelomu se zaměřením na kombinaci s bortezomibem Thalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: Focus on Combination with Bortezomib Hájek R., Plonková H., Gumulec J.	163
Karcinom prostaty, aktuální dilema uroonkologie. Jak prospět ohroženým pacientům a neuškodit těm ostatním Prostate Carcinoma. Current Dilemma of Urooncology. How to Help the Needed and not to Harm the Others Hanuš M., Matoušková M., Dušek L.	170
Inhibice signalizace B buněčným receptorem: první cílená léčba u chronické lymfocytární leukemie a dalších B buněčných lymfomů Inhibition of B Cell Receptor Signaling: A First Targeted Therapeutic Approach for Chronic Lymphocytic Leukemia and Other B Cell Lymphomas Mráz M., Doubek M., Mayer J.	179
Udržiavacia liečba lenalidomidom u pacientov s mnohopočetným myelómom Lenalidomide Maintenance Therapy in Patients with Multiple Myeloma Roziaková L., Mistrík M.	186
Léčba průlomové bolesti u onkologických pacientů Management of Breakthrough Cancer Pain Sláma O.	191
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Komunikácia ako súčasť suportívnej terapie v onkológii Communication as a Part of the Supportive Treatment in Cancer Care Bencová V.	195
Výsledky kurativní chemoradioterapie u pacientů s karcinomy anu Results of Curative Chemoradiotherapy in Patients with Carcinomas of the Anus Gombošová J., Pospíšil P., Tichá H., Šlampa P.	201
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Pacientka s metastatickým karcinoidem z pohárkových buněk A Case Report: Patient with Metastatic Goblet Cell Carcinoid Benciková B., Jurečková A., Lžičarová E., Karásek P., Vyzula R.	208
Karcinom prsu u monozygotních dvojčat Breast Cancer in Monozygotic Twins Hladíková A., Plevová P., Macháčková E.	213

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Zajímavé případy z nutriční péče v onkologii

218

Holečková P, Maňásek V, Tomáška M, Šachlová M, Pazdrová G, Krčmová L, Beneš P.

SDĚLENÍ | SHORT COMMUNICATIONS

Léčba závislosti na tabáku

219

Tobacco Dependence Treatment

Šebestová M, Jakubíčková B, Skříčková J.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech

221

Rozměrná regionální metastáza melanomu

Fait V.

OSOBNÍ ZPRÁVY | PERSONALIA

Prof. MUDr. Ľudovít Milan Jurga, DrSc. – významné jubileum

222

Mechl Z.

Jubileum pana profesora MUDr. Dalibora Ondruše, DrSc.

224

Breza J.

INFORMACE | NEWS

Jaroslav Bakeš (1871–1930): lékař, na něhož se zapomnělo / Gustav Novotný

225

Fait V.

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



I tak může vypadat zmenšení nádoru

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

Merck Serono Oncology | Combination is key™

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

Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutovaným genem KRAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genu KRAS u kolorektálního karcinomu znám. Před zahájením kombináční léčby se musí vzít v úvahu kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** Mírné až středně závažné reakce zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce

dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychia). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka – noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 02/2013. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

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

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

Od léčby symptomů k protinádorové terapii pacientů s GEP-NET
Prokázané 66% snížení rizika progresu nádoru oproti placebo¹



SÍLA, POSTAVENÁ NA NOVÝCH DŮKAZECH

Zkrácená informace

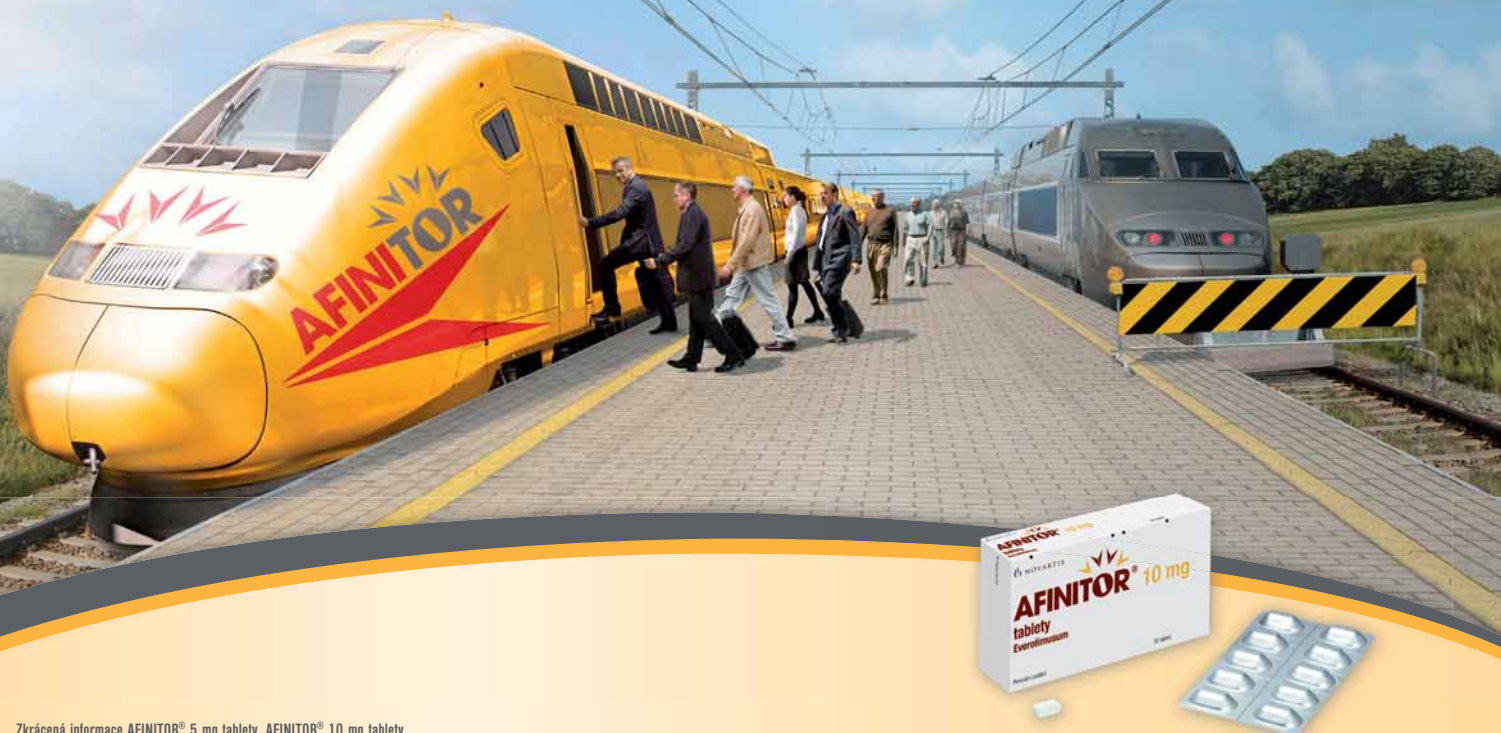
SANDOSTATIN® LAR 20 mg, SANDOSTATIN® LAR 30 mg, prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem

Složení: Léčivá látka: octreotidum 20 mg nebo 30 mg. **Indikace:** Akromegalie: u nemocných, kteří adekvátně reagovali na léčbu Sandostatinem; u pacientů, u kterých je chirurgická léčba nebo radioterapie nevhodná nebo neúčinná nebo v mezidobí, než nastoupí plný účinek radioterapie. Potlačení symptomů souvisejících s funkčními gastro-entero-pankreatickými endokrinními nádory: karcinoidy vyvolávajícími karcinoidní syndrom, VIPomy, glukagonomy, gastrinomy/Zollinger-Ellisonův syndrom, inzulinomy, GRFomy. * **Pokročilé neuroendokrinní nádory středního střeva nebo neznámé lokalizace primárního nádoru.** **Dávkování:** 20 mg nebo 30 mg každé 4 týdny formou i.m. injekce hluboko do gluteálního svalu. **Viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Ženy s akromegalií ve fertilním věku by měly během léčby oktreotidem užívat adekvátní antikoncepci. U pacientů dlouhodobě léčených oktreotidem by měla být sledována funkce štítné žlázy. Byly hlášeny méně časté případy bradykardie. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků jako jsou např. beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu nebo látky kontroly rovnováhy tekutin a elektrolytů. Před zahájením léčby a dále pak v 6měsíčních intervalech se doporučuje provádět UZ vyšetření žlučníku na přítomnost žlučových kamenů. Oktreotid může ovlivňovat regulaci glykemie. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů s diabetem mellitus I. i II. typu a pacientů s inzulinomy. Oktreotid může u některých pacientů měnit absorpci tuků. U některých pacientů léčených oktreotidem byly pozorovány snížené hladiny vitamínu B12 a abnormální Schillingův test. **Viz úplná informace o přípravku.** **Interakce:** Zhoršené vstřebávání cyklosporinu, cimetidinu; zvýšená biologická dostupnost bromokriptinu. Oktreotid může snižovat metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450. **Těhotenství a kojení:** U těhotných a kojících žen smí být oktreotid podáván jen v krajně naléhavých případech. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: průjem, bolesti břicha, nauzea, zácpa, nadýmání, bolesti hlavy, cholelitiáza, hyperglykemie, lokální bolest v místě injekce. Časté: dyspepsie, zvracení, nadmutí břicha, steatorea, úník stolice, změna barvy stolice, závratě, hypotyreóza, porucha funkce štítné žlázy (např. pokles celkového T4 a pokles volného T4), cholecystitis, žlučový písek, hyperbilirubinémie, hypoglykemie, porušená glukózová tolerance, anorexie, zvýšené hladiny transamináz, svědění, vyrážka, alopecie, dyspnoe, bradykardie. **Podmínky uchovávání:** Při teplotě 2 až 8°C (v chladničce), v původním obalu, chráněný před světlem. V den aplikace lze přípravek uchovávat při teplotě pod 25°C v původním obalu, suspenze musí být připravena bezprostředně před podáním. **Dostupné lékové formy/balení:** 1x 20 mg a 1x 30 mg (1 lahvička s lyofilizátem + 1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg.č.: Sandostatin LAR 20 mg: 56/125/00-C, Sandostatin LAR 30 mg: 56/126/00-C. Datum registrace/prodloužení registrace: 1.3.2000/31.1.2007. Datum poslední revize textu SPC: 25.8.2010. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis s.r.o., Praha, ČR. **Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikaci „Pokročilé neuroendokrinní nádory středního střeva nebo neznámou lokalizaci primárního nádoru“ dosud nebyla stanovena.** * Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Literatura: 1. Rinke A. et al: Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group; J Clin Oncol 27/ 2009:4656-4663

Afinitor® u pokročilých pNET

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



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

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

verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/Pgp. Induktory CYP3A4 nebo Pgp, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo Pgp. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** *Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. *Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, trombocytopenie, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, anorexie, dysgeusie, bolesti hlavy, pneumonitida, dušnost, epistaxe, kašel, stomatitida, průjem, slizniční zánět, zvracení, nauzea, vyrážka, suchá kůže, svědění, onemocnění nehtů, únava, astenie, periferní otoky, horečka. Časté: leukopenie, lymfopenie, neutropenie, diabetes mellitus, hypofosfatemie, hypokalemie, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, nespavost, diabetická retinopatie, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, plicní embolie, hemoptýza, sucho v ústech, bolesti břicha, bolest v ústech, dysfagie, dyspepsie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, palmoantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), erytém, kožní exfoliace, akneiformní dermatitida, onychoklaxe, kožní léze, mírná alopecie, artralgie, zvýšená hladina kreatininu, selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), proteinurie, bolest na hrudi. Méně časté: plicní embolismus. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chraňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg. číslo: Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. Datum registrace: 03.08.2009. Datum poslední revize textu SPC: 18.12.2012. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

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

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

Literatura: 1. Yao, J. C. et al, N Engl J Med 2011, 514 - 523. 2. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 07/2012.

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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

AFI-002/08/2012

Redakce časopisu **Klinická onkologie** vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

- Původní práce
- Přehled
- Kazuistika

Podmínky soutěže:

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

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

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

Proč publikovat v časopise Klinická onkologie?

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

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

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

Partner:



Thalidomid v léčbě mnohočetného myelomu se zaměřením na kombinaci s bortezomibem

Thalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: Focus on Combination with Bortezomib

Hájek R., Plonková H., Gumulec J.

Klinika hematonekologie LF OU a FN Ostrava

Souhrn

Thalidomid, první klinicky dostupný imunomodulační lék, dosahuje v monoterapii léčebné odpovědi asi u 1/3 významně předléčených nemocných s mnohočetným myelomem, v kombinaci s glukokortikoidy asi 50 % léčebných odpovědí. Po přidání konvenčního cytostatika do trojkombinace dosahují léčebné odpovědi až u 80 % nepředléčených nemocných či asi 60 % u předléčených nemocných. Léčebná odpověď je dosažena i u 1/3 refrakterních nemocných s mnohočetným myelomem s rezistencí na jinou dostupnou léčbu. S ohledem na četnost nežádoucích účinků, zvláště periferní polyneuropatie, bylo jeho používání v udržovací léčbě téměř opuštěno. Kombinace thalidomidu s bortezomibem má vysoký léčebný potenciál, který v proběhlých vstupních studiích provázela právě vysoká četnost periferní polyneuropatie. Optimalizace režimů s bortezomibem a změna způsobu jeho aplikace vedoucí k významnému snížení četnosti periferní polyneuropatie znovu tuto léčebnou kombinaci činí velmi zajímavou léčebnou alternativou pro klinickou praxi. Jde o jeden z nejúčinnějších ekonomicky dostupných léčebných režimů kombinující výhody dvou významných lékových skupin v léčbě mnohočetného myelomu – inhibitoru proteazomu a imunomodulační látky. Obnovuje se tak zájem o thalidomid, jehož použití v České republice v posledních letech výrazně klesalo. Souhrnná práce je zaměřena na shrnutí dlouhodobých zkušeností s thalidomidem se zvláštním zřetelem na kombinovaný režim s bortezomibem.

Klíčová slova

mnohočetný myelom – thalidomid – bortezomib – imunomodulační látky

Summary

Thalidomide, the first clinically available immunomodulatory drug, reaches monotherapy treatment response in about 1/3 of significantly pretreated patients with multiple myeloma, and in combination with glucocorticoids approximately 50% response rate. After addition of conventional cytostatic into the triple combination, therapeutic response is achieved in 80% of untreated patients or about 60% of pretreated patients. Therapeutic response is achieved even in 1/3 of patients with refractory multiple myeloma resistant to other available treatment. With regard to the frequency of adverse effects, particularly peripheral polyneuropathy, its use as maintenance therapy was nearly abandoned. The combination of thalidomide and bortezomib has a high therapeutic potential that was accompanied by a high frequency of peripheral polyneuropathy in entry studies. After optimizing bortezomib schedule and route of administration, which lead to significant reduction in the frequency of polyneuropathy, this combination is currently a very interesting therapeutic alternative for clinical practice. This is one of the most economically available treatment regimens combining the benefits of two major drug classes in the treatment of multiple myeloma – proteasome inhibitor and immunomodulatory drugs. There is also a renewed interest in thalidomide following sharp decline in its use in recent years in the Czech Republic. Comprehensive work is focused on summarizing the long-term experience with thalidomide, with special reference to combination with bortezomib.

Key words

multiple myeloma – thalidomide – bortezomib – immunomodulatory drugs

Práce byla podpořena prostředky institucionální podpory MZ ČR č. 1 RVO-FNOs/2012. Projekt byl rovněž financován v rámci Institucionálního rozvojového plánu OU v Ostravě v roce 2012. Finanční prostředky přiděluje MŠMT.

This work was supported by the Institutional support of The Ministry of Health, Czech Republic No. 1 RVO-FNOs/2012 and Institutional development plan of University of Ostrava in 2012, financial resources are allocated by The Ministry of Education, Youth and Sports.

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

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

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

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



prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
Klinika hematonekologie
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: roman.hajek@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 1. 2013
Přijato/Accepted: 3. 3. 2013

Úvod

Thalidomid, derivát kyseliny glutamové, je prvním zástupcem skupiny imunomodulačních léků pro léčbu mnohočetného myelomu (MM). Za objevem účinku thalidomidu u nemocných s MM stojí kolektiv pracovníků Arkansaské univerzity [1,2]. Mechanismus účinku thalidomidu není doposud plně vysvětlen a je téměř jisté, že se na celkovém efektu podílí hned několik různých zásahů na úrovni nádorové buňky a jejího okolí [3]. Thalidomid je, podobně jako další léky této skupiny, teratogenní lék. V České republice se používal od roku 2000 thalidomid darovaný firmou Grünenthal. Od roku 2007, kdy byl registrován v EU, je plně hrazen v primoléčbě nemocných s MM. Cena thalidomidu je oproti jiným novým lékům akceptovatelná (asi 3 000 Kč měsíčně při dávce 100 mg denně). Po zavedení prvního inhibitoru proteazomu, bortezomibu do primoléčby MM a lenalidomidu (účinnější imunomodulační látky bez nežádoucího účinku periferní polyneuropatie – PN) do léčby relapsu onemocnění došlo k redukci spotřeby a použití thalidomidu v České republice. Důvodem byla především řada vedlejších účinků thalidomidu. Nicméně několik studií, včetně randomizovaných, prokázalo vysokou účinnost kombinace bortezomibu s thalidomidem. Vedlejší účinky, zvláště četnost PN, však byly při standardním podání velké. Další optimalizace této kombinace a především možnost podkožního použití bortezomibu s významně nižší četností vedlej-

ších účinků znovu tuto kombinaci činí zajímavou pro klinické použití. Navíc díky nízké ceně thalidomidu můžeme v reálné praxi používat poprvé kombinovaný režim se zástupci obou klíčových skupin léků účinných u MM – imunomodulační lék (thalidomid) s inhibitorem proteazomu (bortezomib). To nám dává možnost léčit MM podle nejnovějších znalostí, neboť na základě klonální teorie může existovat u jednoho nemocného s MM již vstupně při stanovení diagnózy více klonů plazmocytů s rozdílnými charakteristikami včetně senzitivity na léčbu. Jejich poměr se u daného nemocného mění v čase a v závislosti na léčbě [4]. Toto zjištění zcela zásadně změnilo náš pohled na účinnost jednoduché kombinované léčby postavené na bázi jednoho nového léku. Naopak jsou dnes upřednostněny kombinace se dvěma novými léky, což je v souladu s významnými úspěchy léčby, včetně vyléčení nemocných léčených intenzivními sekvenčními léčebnými postupy sestávajícími z neúčinnějších léků [5]. Ve stávající době je optimalizace použití thalidomidu ukončena. Toto review je věnováno vývoji role thalidomidu v léčbě MM, zvláště pak stávající nové roli v kombinaci s bortezomibem.

Thalidomid u nově diagnostikovaných mnohočetných myelomů

Z etických důvodů nejsou k dispozici klinické studie hodnotící efekt thalidomidu u nově diagnostikovaných mno-

hočetných myelomů (NDMM). Dnes se používá thalidomid především v kombinovaných režimech, které dnes patří mezi standardní postupy současnosti u nově diagnostikovaných nemocných s MM. U juniorů, nemocných indikovaných k autologní transplantaci, vedlo retrospektivní srovnání indukčních předtransplantačních režimů 4krát VAD (vinkristin, doxorubicin, dexametazon) a 4krát TD (thalidomid, dexametazon) italských autorů [6] vždy u 100 pacientů k přesvědčivě lepším výsledkům skupiny TD (celková léčebná odpověď 76 % vs 52 %, $p < 0,001$). Podobně dopadlo srovnání TAD (thalidomid, adriamycin, dexametazon) vs VAD ve stejné indikaci v randomizované studii HOVON 50/GMMG-HD3, ve které celková léčebná odpověď byla po 4krát TAD 80 % a po 4krát VAD 63 %. Tyto výsledky se navíc promítly i do lepší léčebné odpovědi po provedení autologní transplantace [7]. Morgan et al prokázali ve studii MRC IX signifikantní zvýšení léčebných odpovědí pomocí režimu CTD (cyklofosamid, thalidomid, dexametazon) oproti konvenčnímu indukčnímu režimu (82,5 % vs 71,2 %; OR 1,91; 95 % CI 1,44–2,55; $p < 0,0001$) a tyto rozdíly v léčebné odpovědi byly sledovatelné i po následném provedení autologní transplantace (CR po transplantaci 50,0 % vs 37,2 %; $p = 0,00052$). Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) a v celkovém přežití (overall survival – OS), třebaže byl pozorovaný trend pro lepší OS při použití režimu CTD [8].

Ještě pozitivnější jsou výsledky pro seniory. K dispozici jsou dnes výsledky celkem osmi velkých randomizovaných klinických studií, v šesti z nich byl srovnáván a potvrzen zásadní přínos přidání thalidomidu k původnímu standardu léčby, kombinaci melfalanu s prednisonem (MPT vs MP) [9–14]. Přehled randomizovaných klinických studií je uveden v tab. 1. Kromě významně lepší celkové léčebné odpovědi (5 z 6 studií) a prodloužení doby do relapsu onemocnění (4 ze 6 studií) bylo zlepšeno i celkové přežití ve 2 francouzských studiích (IFM 99–06 a IFM 01–01). Ve francouzské studii IFM 99–06 dosáhl režim MPT (melfalan, prednison, thalidomid) lepších výsledků nejen oproti

Tab. 1. První linie léčby u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu (klinické studie fáze III).

Autor	n	Režim	ORR (%)	Medián PFS (měsíce)	Medián OS (měsíce)
Facon et al, 2007 [10]	321	MPT vs MP	76 vs 35	27,5 vs 17,8	51,6 vs 33,2
Hulin et al, 2009 [11]	232	MPT vs MP	62 vs 31	24,1 vs 19,0	45,3 vs 27,6
Ludwig et al, 2009 [18]	289	TD vs MP	68 vs 50	16,7 vs 20,7	41,5 vs 49,4
Palumbo et al, 2008 [9]	255	MPT vs MP	76 vs 48	21,8 vs 14,5	45,0 vs 47,6
Waage et al, 2010 [13]	357	MPT vs MP	33 vs 34	16,0 vs 14,0	29,0 vs 32,0
Wijermans et al, 2010 [12]	344	MPT vs MP	66 vs 47	14,0 vs 10,0	37,0 vs 30,0

MP – melfalan, prednison, MPT – melfalan, prednison, thalidomid, TD – thalidomid, dexametazon

standardnímu režimu MP (melfalan, prednison) (PFS 17,8 vs 27,5 měsíce, $p < 0,0001$), ale i oproti režimu s využitím $2 \times 100 \text{ mg/m}^2$ melfalanu s podporou periferálních kmenových buněk (PFS 19,9 vs 27,5 měsíce; $p < 0,0001$) [10]. Dvě metaanalýzy jednoznačně potvrdily přínos MPT režimu v primoléčbě [15,16]. Přínos přidání thalidomidu k režimu MP statisticky významně zlepšil celkové přežití (HR = 0,83; 95% CI 0,73–0,94; $p = 0,004$), což v reálné praxi znamená prodloužení mediánu celkového přežití o 6,6 měsíce (32,7 vs 39,3 měsíce pro MPT), respektive o 20 % oproti režimu MP [15]. Podobné závěry platily pro PFS (20,3 vs 14,9 měsíce, HR = 0,68; 95% CI 0,61–0,76; $p < 0,0001$). Nebylo pozorováno, že by výsledky léčby ovlivňovaly známé prognostické faktory. Nebyl pozorovaný rozdíl v přežití od následné progresy v závislosti na typu léčby [15]. Morgan et al porovnali v randomizované klinické studii režim CTD (cyklofosfamid, thalidomid a dexametazon) oproti MP režimu [17]. I v této studii byla léčebná odpověď signifikantně lepší ve skupině CTD (63,8 % vs 32,6 %; $p < 0,0001$) s vyšším počtem CR (13,1 % vs 2,4 %) a celkové přežití korelovalo s hloubkou léčebné odpovědi ($p < 0,0001$) a příznivým nálezem chromozomálních abnormalit ($p < 0,001$), třebaže rozdíly v PFS a OS nebyly celkově pozorovány [17]. Příliš intenzivní nebo nesprávné používání kombinace léků a jejich dávek mohou být pro seniory nadměrnou zátěží a toxicita režimu negativně ovlivní celkové výsledky. Příkladem je randomizovaná klinická studie srovnávající režim MP oproti režimu thalidomid-dexametazon (TD). Kombinace vstupní dávky thalidomidu 400 mg s vyšší dávkou glukokortikoidu vedla k vysoké toxicitě zvláště u starších věkových skupin. To mělo negativní dopad na dobu do relapsu a celkové přežití v rameni TD, takže celkové výsledky režimu TD byly horší než výsledky standardně používaného režimu MP [18]. I tato studie napomohla k optimalizaci dávkování thalidomidu, které je v podstatě ukončeno. Původní startovací dávky 400–800 mg byly přehodnoceny, neboť toxicita (PN, spavost a zácpa) byla extrémní [2]. Optimální startovací dávkou je 200 mg v monoterapii a 100–200 mg

v kombinovaných režimech pro indukční léčbu a 100 mg pro konsolidační nebo udržovací léčbu [19,20]. I když je zjevné, že rychlost a hloubka léčebné odpovědi souvisí s použitou dávkou, i minimální dávky (25–50 mg) mohou být u určitých nemocných velmi účinné [21,22].

Thalidomid v udržovací léčbě MM v rámci primoléčby

Metaanalýza randomizovaných klinických studií fáze III s udržovací léčbou thalidomidem potvrzuje přínos po provedení autologní transplantace. Došlo k statisticky významnému prodloužení PFS v šesti studiích a prodloužení celkového přežití ve třech studiích. Naopak je problematické hodnocení udržovací léčby po standardním režimu melfalan-prednison s thalidomidem nebo bez thalidomidu. Problémem udržovací léčby je toxicita thalidomidu, zvláště pak PN. Déle než rok toleruje léčbu thalidomidem méně než jedna třetina nemocných. V této fázi, kdy jsou pro udržovací léčbu dostupné méně toxické léky, je thalidomid doporučen jako součást krátkodobých intenzivních konsolidací [23,24]. To je doporučeno i v guidelines České myelomové skupiny [20]. Oproti bortezomibu měl thalidomid hodnocený v udržovací léčbě po provedení autologní transplantace horší výsledek (PFS 36 vs 27 měsíců, $p = 0,002$) [25].

Thalidomid u relabujících a refrakterních MM (RRMM)

V monoterapii dosahuje thalidomid léčebné odpovědi u asi 30 % nemocných s mediánem přežití 14 (5–58) měsíců, což jsou podobné výsledky jako pro monoterapii dexametazonu [26,27]. Nejcenější srovnání a ujasnění významu thalidomidu u RRMM poskytla randomizovaná klinická studie OPTIMUM srovnávající monoterapii thalidomidu (100 mg vs 200 mg vs 400 mg) s dexametazonem RRMM [28]. Celková léčebná odpověď byla v ramenech DEX, THAL 100, THAL 200 a THAL 400 25 %, 21 %, 18 % a 21 %, s minimem kompletních remisí (2–3 %) a mediánem doby do progresy (time to progression – TTP) 6,1, 7,0, 7,6 a 9,1 měsíce. Celkové přežití bylo podobné, ale medián trvání léčebné odpovědi (duration of response – DOR) byl signifikantně

prodloužen v ramenech s thalidomidem. Ve studii byly pozorovány všechny obvyklé nežádoucí účinky thalidomidu, které byly jasně závislé na kumulativní dávce. Studie OPTIMUM tak potvrdila, že dávka 100–200 mg je optimální z pohledu vyváženosti účinnosti a nežádoucích účinků. Podobné výsledky přinesla francouzská studie, která jasně prokázala, že 400 mg oproti 100 mg denně nepřináší žádné zlepšení výsledků léčby, jen vyšší toxicitu léčby [29].

Vyšší počet léčebných odpovědí 46 % (95% CI 42–51 %) byl pozorován při analýze studií u RRMM s použitím thalidomidu s dexametazonem [30]. Byla publikována řada studií s využitím troj- a čtyřkombinací včetně prací českých autorů [31,32]. Recentní analýza České myelomové skupiny u 1 156 nemocných léčených thalidomidem v letech 2000–2011 potvrdila účinnost thalidomidových režimů jak v primoléčbě, tak v léčbě relabujícího MM. Celková léčebná odpověď (overall response rate – ORR) byla 63,6 % včetně 13,6 % kompletní remise (CR) a 22,0 % velmi dobré parciální remise (VGPR). Celkové přežití od zahájení léčby (se zahrnutím nemocných v primoléčbě včetně transplantovaných jedinců) činilo 41,9 měsíce a interval TTP 16,6 měsíce. Byla potvrzena vyšší účinnost v kombinovaných režimech (CTD, MPT, VTD, CVTD) oproti režimu TD i monoterapii thalidomidem (TTP 18,1 vs 12,2 vs 9,1 měsíce). Lepších výsledků bylo dosaženo u nemocných léčených thalidomidem v primoléčbě ve srovnání s léčbou progresy onemocnění. Významný efekt (ORR 33,3 %) byl potvrzen též při opakované léčbě thalidomidem v pozdních fázích onemocnění [33].

Kombinované režimy s thalidomidem a bortezomibem

V několika klinických studiích byla potvrzena lepší léčebná účinnost kombinovaného režimu s imunomodulačním lékem a inhibitorem proteazomu. Randomizovaná klinická studie italských autorů zhodnotila efekt kombinace thalidomidu, bortezomibu a dexametazonu v indukční léčbě před autologní transplantací kmenových buněk (autologous stem cell transplantation – ASCT) a konsolidační léčbě po druhé ASCT u nově diagnostikovaných nemocných

s mnohočetným myelomem. Režim VTD (bortezomib, thalidomid, dexametazon) oproti TD signifikantně zvýšil počet celkových léčebných odpovědí po indukci (93 % vs 79 %, $p < 0,0001$; CR-nCR 31 % vs 11 %, $p < 0,0001$; $\geq$ VGPR 62 % vs 28 %, $p < 0,0001$). Po druhé ASCT a konsolidační léčbě vliv režimu VTD na lepší celkovou léčebnou odpověď přetrvával (93 % vs 84 %, $p = 0,001$). Interval PFS při 3letém sledování byl významně prodloužen u skupiny nemocných, kteří byli léčeni režimem VTD a double ASCT (68 % vs 56 %, $p < 0,006$). Četnost nežádoucích účinků stupně 3 a 4 byla však významně vyšší ve skupině léčené VTD s konvenčním intenzivním podáním bortezomibu (56 % vs 33 %, $p < 0,0001$) včetně PN (10 % vs 2 %, $p = 0,0004$) [34]. Španělská myelomová skupina prokázala efekt VTD vs TD vs VBMCP/VBAD/B (vinkristin, BCNU, melfalan, cyklofosamid, prednison/vinkristin, BCNU, doxorubicin, dexametazon/bortezomib) rovněž u nemocných s NDMM zařazených k autologní transplantaci. Počet kompletních remisí po indukci a ASCT byl vyšší v rameni VTD oproti TD (46 % vs 24 %, $p = 0,004$) nebo VBMCP/VBAD/B (46 % vs 38 %, $p = 0,1$). Medián PFS byl statisticky významně prodloužen ve skupině léčené VTD (56,2 vs 28,2 vs 35,5 měsíce, $p = 0,01$). Četnost PN stupně ≥ 3 byla nejvyšší ve skupině VTD (14 % vs 5 % vs 9 %) [35]. Studie prokázaly, že kombinovaný režim VTD je jedním z nejúčinnějších indukčních režimů v kombinaci s ASCT. Vede k vysokému procentu dosažených léčebných odpovědí, které přetrvávají i po provedení ASCT a následně vedou k prodloužení intervalů doby do progresu onemocnění. Režim je však zatížen vyšší četností (10–14 %) závažné PN stupně ≥ 3 .

V rámci indukční léčby před ASCT u nemocných s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem porovnála randomizovaná studie IFM2007-02 režim VTD s redukovanou dávkou bortezomibu s režimem VD. Podány byly čtyři 21denní cykly VTD (redukce bortezomibu na 1 mg/m², den 1, 4, 8 a 11; thalidomid 100 mg/den, den 1–21; dexametazon 40 mg, den 1–4 a 8–11) nebo VD (bortezomib v konvenčním intenzifikovaném podání 1,3 mg/m², den 1, 4, 8 a 11; dexametazon ve stejném dávko-

vání jako v rameni VTD). Výsledky léčebných odpovědí byly následovné: režim VTD zvýšil nesignifikantně celkový počet léčebných odpovědí po indukci (90 % vs 81 %; $p = 0,096$, $\geq$ near CR 31 % vs 22 %; $p = 0,15$). Pozitivní výsledky přetrvávaly i v hodnocení celkové léčebné odpovědi po ASCT (92 % vs 84 %; $p = 0,33$). Podstatným nálezem bylo výrazné snížení výskytu PN stupně ≥ 2 v rameni VTD z 28 % na 16 % ($p = 0,04$). Četnost PN stupně ≥ 3 byla v obou ramenech nízká (3 % vs 6 %). Kombinace VTD je novou alternativou indukční léčby před autologní transplantací, která vykazuje vysokou účinnost při velmi dobré toleranci [36].

U nově diagnostikovaných nemocných s MM, kteří nebyli vhodní k vysokodávkované chemoterapii, byla provedena randomizovaná klinická studie porovnávající trojkombinaci VMP (bortezomib, melfalan, prednison) s režimem VTP (bortezomib, thalidomid, prednison). Nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly ORR, OS a PFS mezi oběma rameny (ORR 80 % vs 81 %; $p = 0,9$), celkové přežití při 3letém sledování bylo 74 % vs 65 %; $p = 0,3$, PFS 34 vs 25 měsíců; $p = 0,1$. Výskyt PN stupně 3 a 4 byl podobný (9 % ve skupině VMP vs 7 % ve skupině VPT) [37]. Při srovnání léčebné účinnosti VMPT (bortezomib, melfalan, prednison, thalidomid v dávce 50 mg) vs VMP (bortezomib, melfalan, prednison) u seniorů bylo dosaženo vyššího zastoupení CR (38 % vs 24 %; $p < 0,001$) a 3letého intervalu doby do progresu (56 % vs 41 %; HR 0,67; 95 % CI: 0,50–0,90; $p = 0,008$) při léčbě VMPT. Zásadní v této studii bylo zjištění, že změna v podávání bortezomibu z 2krát týdně na 1krát týdně signifikantně redukovala četnost těžké PN z 16 % na 3 % ($p < 0,001$) bez snížení efektu léčby [38].

Efekt kombinované léčby thalidomidu s bortezomibem byl potvrzen i u nemocných s progredujícím mnohočetným myelomem po autologní transplantaci. Garderet et al v analýze s použitím VTD a TD u relabujícího MM po ASCT zaznamenali signifikantně vyšší počet CR a nCR ve skupině léčené VTD (45 % vs 25 %; $p = 0,001$). V rameni VTD byl po dvou letech pozorován trend k pro-

dloužení celkového přežití (71 % vs 65 %; $p = 0,093$). Četnost PN stupně ≥ 3 ve skupině VTD při konvenčním podání bortezomibu však dosáhla 31 % vs 14 % při TD, $p = 0,001$ [39].

Přehled randomizovaných klinických studií hodnotících efekt kombinované léčby thalidomidu a bortezomibu u NDMM a v relapsu onemocnění je uveden v tab. 2.

Kombinace thalidomidu s jinými inhibitory proteazomu

Nově jsou prezentovány výsledky kombinované léčby thalidomidu s inhibitory proteazomu druhé generace – carfilzomibem. Ve studii fáze II holandských autorů bylo režimem CTD (carfilzomib, thalidomid, dexametazon) v indukční léčbě před ASCT a konsolidační léčbě po ASCT dosaženo celkových léčebných odpovědí v 90 % ($\geq$ CR 35 %, $\geq$ VGPR 70 %). Medián PFS byl 97 % ve 12 měsících, celkové přežití 100 % v 10,4 měsíce. Režim byl velmi dobře tolerován. Periferní polyneuropatie stupně 2 a 3 byla zaznamenána v 17 % [40]. K dispozici je tak nově v rámci klinických studií další, vysoce účinný režim na bázi kombinace imunomodulačního léku a inhibitoru proteazomu, klinicky velmi dobře tolerabilní díky absenci nežádoucího účinku PN při použití carfilzomibu.

Vedlejší účinky thalidomidu

Použití thalidomidu má svá rizika a je provázeno řadou vedlejších účinků a řadou profylaktických opatření. Mezi časté léčbu komplikující nežádoucí účinky thalidomidu patří senzomotorická PN, tromboembolizmus, zácpa, ospalost, třes, suchá kůže a sliznice, alergický exantém. Thalidomid je teratogenní lék a při jeho použití je nezbytné dodržet přesně stanovený bezpečnostní program [19]. Vzhledem ke zvýšené četnosti tromboembolických komplikací, zejména při použití kombinovaných režimů, existuje doporučení povinné profylaxe tromboembolické nemoci, nejčastěji s využitím nízkomolekulárního heparinu nebo kyseliny acetylsalicylové u méně rizikových nemocných [20].

Nejzávažnějším z nežádoucích účinků je senzomotorická PN, jejíž vznik je závislý na kumulativní dávce thalido-

Tab. 2. Kombinované režimy s thalidomidem a bortezomibem (klinické studie fáze III).

Autor	n	Režim	ORR (%)	Medián PFS	Medián OS (%)
U nemocných s NDMM					
Cavo et al, 2010 [34]	474	VTD vs TD	93 vs 79 ($p < 0,0001$)	68 % vs 56 % ve 3 letech ($p = 0,005$)	86 vs 84 ve 3 letech ($p = \text{ns}$)
Mateos et al, 2010 [37]	260	VMP vs VPT	80 vs 81 ($p = 0,9$)	34 vs 25 měsíce ($p = 0,1$)	74 vs 65 ve 3 letech ($p = \text{ns}$)
Moreau et al, 2010 [36]	199	vTD vs VD	90 vs 81 ($p = 0,096$)		
Palumbo et al, 2010 [38]	511	VMPT vs VMP	89 vs 81 ($p = 0,01$)	56 % vs 41 % ve 3 letech ($p = 0,008$)	89 vs 87 ve 3 letech ($p = \text{ns}$)
Rosiñol et al, 2012 [35]	386	VTD vs TD vs VBMCP / VBAD / B	85 vs 62 vs 75	56 vs 28,2 vs 35,5 měsíce ($p = 0,01$)	74 vs 65 vs 70 ve 4 letech ($p = \text{ns}$)
U nemocných s RRMM					
Garderet et al, 2012 [39]	269	VTD vs TD	86 vs 74 ($p = 0,014$)	19,5 vs 13,8 měsíce ($p = 0,001$)	71 vs 65 ve 2 letech ($p = \text{ns}$)

TD – thalidomid, dexametazon, VBMCP / VBAD / B – vinkristin, BCNU, melfalan, cyklofosfamid, prednison/vinkristin, BCNU, doxorubicin, dexametazon/bortezomib, VD – bortezomib, dexametazon, VMP – bortezomib, melfalan, prednison, VMPT – bortezomib, melfalan, prednison, thalidomid, VPT – bortezomib, prednison, thalidomid, VTD – bortezomib, thalidomid, dexametazon, ns – ne-signifikantní, NDMM – nově diagnostikovaný mnohočetný myelom, RRMM – relabující a refrakterní mnohočetný myelom

midu. Neexistuje prevence a jediným správným krokem je velmi včasné zastavení léčby thalidomidem. Redukční kroky jsou možné, ale v řadě případů se jen zpomalí zhoršování PN. Reverzibilita thalidomidové PN je malá a ke zlepšení stavu dochází po dlouhé době.

Studie srovnávající nejen efekt, ale i bezpečnost jednoduché kombinované léčby postavené na bázi thalidomidu oproti režimům se začleněním bortezomibu jako dalšího léku s neurotoxickým potenciálem potvrdily lepší léčebné výsledky, avšak i další zvýšení četnosti PN při kombinované léčbě thalidomidu s bortezomibem. Výskyt PN stupně ≥ 3 ve studii GIMEMA VTD vs TD v indukční léčbě před ASCT a konsolidační léčbě po druhé ASCT u nemocných s nově diagnostikovaným MM byl významně vyšší v trojkombinaci VTD (10 % vs 2 %; $p = 0,0004$) [34]. Signifikantně vyšší četnost PN stupně ≥ 3 při použití režimů v této kombinaci byla

zaznamenána i dalšími klinickými studiemi [35].

Naproti tomu však stojí pozitivní výsledky analýz s kombinovanými režimy thalidomidu a bortezomibu, ve kterých redukce dávky bortezomibu (režim vTD vs VD ve studii IFM2007-02) [36] nebo podávání bortezomibu jednou týdně (VMPT vs VMP u seniorů) [38] signifikantně redukovaly četnost těžké PN bez snížení efektu léčby. K zásadnímu snížení výskytu PN přispívá i varianta s podkožním podáním bortezomibu [41]. Četnost PN stupně ≥ 3 při léčbě režimy s thalidomidem a bortezomibem je uvedena v tab. 3.

Závěr

Thalidomid je nový účinný lék zavedený do léčby mnohočetného myelomu v první dekádě tohoto století. Vysokou účinnost prokázal u všech věkových skupin pacientů, v primoléčbě i v léčbě relabujících forem mnohočetného myelomu. Kombinace thalido-

midu s glukokortikoidy a konvenčním cytostatikem významně zlepšila léčebné výsledky, které se promítly i do prodloužení přežití nemocných. Tyto kombinované režimy se zastoupením thalidomidu jako jednoho nového léku však nevedou k vyléčení.

Léčba thalidomidem je provázena řadou vedlejších účinků. Původní relativně vysoké startovací dávky 400–800 mg byly s ohledem na extrémní toxicitu přehodnoceny na 100–200 mg v kombinovaných režimech pro indukční léčbu a 100 mg pro konsolidační léčbu. Z důvodu nežádoucích účinků, zvláště PN, je také v současné době od použití thalidomidu v udržovací léčbě téměř upuštěno, respektive je vhodná a přínosná jen u nemocných bez doprovodných závažnějších nežádoucích účinků.

Recentní výsledky klinických studií potvrzují vysoký léčebný potenciál kombinace thalidomidu a bortezomibu v primoléčbě i v léčbě relapsu mnohočetného myelomu. Podání bortezomibu

Tab. 3. Četnost PN stupně ≥ 3 při léčbě režimy s thalidomidem a bortezomibem i.v. a bortezomibem s.c.

Autor	Režim	Aplikace bortezomibu	PN stupně ≥ 3 (%)
Cavo et al, 2010 [34]	VTD vs TD	2krát týdně	10 vs 2 ($p = 0,004$)
Moreau et al, 2010 [36]	vTD vs VD	2krát týdně	3 vs 6 ($p = 0,34$)
Palumbo et al, 2010 [38]	VMPT vs VMP	v obou ramenech redukce z 2krát týdně na 1krát týdně po interim analýze	16 vs 3 ($p < 0,001$)
Moreau et al, 2011 [41]	V(D) (s.c.) vs V(D) (i.v.)	2krát týdně	6 vs 16 ($p = 0,026$)
Rosiñol et al, 2012 [35]	VTD vs TD vs VBMCP / VBAD / B	2krát týdně	14 vs 5 vs 9 (VTD vs TD: $p = 0,01$, VTD vs VBMCP / VBAD / B: $p = ns$)

TD – thalidomid, dexametazon, VBMCP / VBAD / B – vinkristin, BCNU, melfalan, cyklofosfamid, prednison/vinkristin, BCNU, doxorubicin, dexametazon/bortezomib, VD – bortezomib, dexametazon, VMP – bortezomib, melfalan, prednison, VMPT – bortezomib, melfalan, prednison, thalidomid, VTD – bortezomib, thalidomid, dexametazon, PN – periferní polyneuropatie, V(D) – bortezomib, při nedostatečném efektu monoterapie bortezomibem ($\leq$ PR po 4 cyklech) přidán dexametazon

v týdenním intervalu a podkožně zvyšuje bezpečnost léčby při zachování jejího efektu a umožňuje lépe kombinovat dva léky s neurotoxickým potenciálem, v tomto případě s thalidomidem. Nemocným se takto otevírá nová perspektiva léčby režimem založeným na kombinaci dvou vysoce účinných léků při akceptovatelné toxicitě a ekonomické zátěži zdravotnictví.

Poděkování:

Děkujeme Ing. Ondruschové za administrativní podporu při úpravě publikace, tvorbě tabulek a formátování textu a literatury.

Literatura

- Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001; 28(6): 577–582.
- 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.
- Davies FE, Raju N, Hideshima T et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001; 98(1): 210–216.
- Keats JJ, Chesi M, Egan JB et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(5): 1067–1076.

- Usmani SZ, Crowley J, Hoering A et al. Improvement in long-term outcomes with successive Total Therapy trials for multiple myeloma: are patients now being cured? *Leukemia* 2013; 27(1): 226–232.
- Cavo M, Zamagni E, Tosi P et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106(1): 35–39.
- Lokhorst HM, Breitkreuz B, van der Holt E et al. First interim analysis of the joint HOVON-50/GMMG-HD3 randomized study effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone and HD melphalan in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2005; 90 (Suppl 1): PL10.06.
- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2012; 97(3): 442–450.
- Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008; 112(8): 3107–3114.
- Facon T, Mary JY, Hulin C et al. Intergroupe Francophone du Myélome. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomized trial. *Lancet* 2007; 370(9594): 1209–1218.
- Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3664–3670.

- Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010; 28(19): 3160–3166.
- Waage A, Gimsing P, Fayes P et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 116(9): 1405–1412.
- Beksac M, Haznedar R, Firatli-Tuglular T et al. Addition of thalidomide to oral melphalan/prednisone in patients with multiple myeloma not eligible for transplantation: results of a randomized trial from the Turkish Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2011; 86(1): 16–22.
- Fayers PM, Palumbo A, Hulin C et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011; 118(5): 1239–1247.
- Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia* 2011; 25(4): 689–696.
- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118(5): 1231–1238.
- Ludwig H, Hajek R, Tóthová E et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113(15): 3435–3442.
- Hájek R, Maisnar V, Krejčí M. Thalidomid. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2005; 19(1): 43–46.
- Hájek R, Adam Z, Ščudla V et al. Doporučení vypracované Českou myelomovou skupinou, Myelomovou sekci České hematologické společnosti a Slovenskou Myelomovou Spoločnosťou pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. *Transfúze a hematologie dnes* 2012; 18 (Suppl 1): 31–49.
- Durie BG. Low-dose thalidomide in myeloma: efficacy and biologic significance. *Semin Oncol* 2002; 29 (6 Suppl 17): 34–38.
- Maisnar V, Radocha J, Büchler T et al. Monotherapy with low-dose thalidomide for relapsed or refractory multiple myeloma: better response rate with earlier treatment. *Eur J Haematol* 2007; 79(4): 305–309.
- Ludwig H, Durie BG, McCarthy P et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012; 119(13): 3003–3015.
- van Rhee F, Szymonifka J, Anaissie E et al. Total therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. *Blood* 2010; 116(8): 1220–1227.
- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(24): 2946–2955.
- Glasmaier A, Hahn C, Hoffmann F et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006; 132(5): 584–593.
- Prince HM, Schenkel B, Mileskin L. An analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(1): 46–55.
- Kropff M, Baylon HG, Hillengass J et al. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica* 2012; 97(5): 784–791.

29. Yakoub-Agha I, Mary JY, Hulin C et al. Low-dose vs high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myélome. *Eur J Haematol* 2012; 88(3): 249–259.
30. von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K et al. A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008; 81(4): 247–252.
31. Zemanova M, Scudla V, Adam Z et al. Low-dose thalidomide regimens in therapy of relapsed or refractory multiple myeloma. *Neoplasma* 2008; 55(4): 345–349.
32. Krejci M, Gregora E, Straub J et al. Similar efficacy of thalidomide- and bortezomib-based regimens for first relapse of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2011; 90(12): 1441–1447.
33. Minařík J, Píka T, Bačovský J et al. Thalidomid v léčbě mnohočetného myelomu po 10 letech – může nás ještě překvapit? In: Sborník abstrakt. XXVI. Olomoucké hematologické dny. Olomouc, 24.–26. června 2012. Olomouc.
34. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010; 376(9758): 2075–2085.
35. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012; 120(8): 1589–1596.
36. Moreau P, Facon T, Attal M et al. Comparison of reduced-dose bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone (vTD) to bortezomib plus dexamethasone (VD) as induction treatment prior to ASCT in de novo multiple myeloma (MM): Results of IFM2007-02 study. *ASCO Meeting Abstracts* 2010: 8014.
37. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10): 934–941.
38. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(34): 5101–5109.
39. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30(20): 2475–2482.
40. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S et al. Carfilzomib combined with thalidomide and dexamethasone (CTD) is an highly effective induction and consolidation treatment in newly diagnosed patients with multiple myeloma (MM) who are transplant candidate. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2012.
41. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 431–440.

Karcinom prostaty, aktuální dilema uroonkologie. Jak prospět ohroženým pacientům a neuškodit těm ostatním

Prostate Carcinoma. Current Dilemma of Urooncology. How to Help the Needed and not to Harm the Others

Hanuš M.¹, Matoušková M.¹, Dušek L.²

¹ Urocentrum Praha

² Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

Souhrn

Od širšího zavedení detekce sérové hladiny prostatického speciálního antigenu (PSA) do klinické praxe koncem 90. let minulého století dochází k významnému nárůstu incidence biopsicky diagnostikovaných karcinomů prostaty. Více než polovina těchto nálezů je klasifikována jako T1 a T2 N0M0 s Gleason skóre ≤ 7 , s hladinou PSA pod 10 ug/l (graf 1). Tyto nálezy jsou považovány za prognosticky příznivé. V naprosté většině jsou však tito muži dosud indikováni k retropubické radikální prostatektomii jako k výkonu terapeutickému. V roce 2009 bylo v ČR provedeno přes 2 100 radikálních prostatektomií. Přes tento tzv. časný záchyt karcinomu a následnou operativu mortalita na CAP ovlivněna nebyla (graf 2). Snaha ověřit přínos plošného vyhledávání vedla k realizaci rozsáhlé Evropské randomizované screeningové studie (ERSPC), zahrnující 182 000 mužů, z nichž 162 000 mělo validní data pro analýzu. Průběžné závěry studie po 11 letech prokázaly snížení mortality o více než 20 %, avšak k zachránění života jednoho pacienta muselo být provedeno 48 radikálních prostatektomií a 1 410 pacientů prošlo screeningem. Tyto závěry a některé z dalších studií (PLCO) vedly k úvahám, zda je nezbytné všechny časné diagnostikované nádory operovat (overtreatment), či dokonce zda je tak usilovně vyhledávat (overdiagnosis). Studie z posledních deseti let přinášejí doklady o tom, že nálezy karcinomů ohraničených na prostatu, s Gleason skóre pod 7 a PSA pod 10 ug/l lze hodnotit jako nízkorizikové. U mužů nad 68 let pak vážit jako alternativu konzervativní postup pečlivým sledováním (watchful waiting) nebo aktivnější formou sledování (active surveillance). V posledních letech je nověji diskutován přínos plošného zjišťování hladiny PSA, jehož zvýšená hladina iniciuje spirálu vyšetření, počínaje opakovanými biopsiemi a konče radikální prostatektomií. Objevují se názory, že test by bylo vhodné provádět až po důkladném zvážení indikace lékařem i pacientem.

Klíčová slova

urogenitální nádory – nádory prostaty – karcinom prostaty – prostatický specifický antigen – screening PSA – konzervativní léčba

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

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

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

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



doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.
Urocentrum Praha
Karlovo nám. 3
120 00 Praha 2
e-mail: hanus@urocentrum.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 4. 2013

Přijato/Accepted: 12. 5. 2013

Summary

There is a remarkably rising incidence of histologically proven prostate cancer since the introduction of prostatic specific antigen (PSA) test into clinical practice. TNM classification of these tumors in about 50% of cases is in categories T1,2 N0M0, Gleason score ≤ 7 and PSA level under 10 ug/l (Graph 1). Such tumors are considered low risk and therefore conservative approach seems to be acceptable therapeutic variant. In spite of non-surgical approach, patients with the so-called early stage diagnosed disease have been almost only indicated for radical prostatectomy with a therapeutic approach. More than 2,100 men underwent radical prostatectomy (RP) in the Czech Republic in 2009 but mortality curve remained unchanged for years (Graph 2). The largest study (ERSPC) looking for influence of PSA screening on mortality, involving 182,000 men, of which 162,000 were valuable for analysis, really lowered mortality. After 11 years, in the screened arm (PCA arm) mortality decreased by more than 20% in the screened arm (PCA arm) when compared with unscreened arm. But to save one life, 1,410 patients had to be screened and 48 of them underwent RP. But ERSPC results (and those similar from eg. PLCO study) gave a rise of speculation if all early detected tumors are indeed candidates for surgery (overtreatment), even if such intensive PSA screening is reasonable (overdiagnosis). In last decades, results of several studies support an opinion that low risk tumors diagnosed in men over 68 years, with several co-morbidities and in less favorite health status would not be proper candidates for conservative approach (active surveillance or watchful waiting). As a consequence of these considerations, a question arises whether selected PSA test should not be more reasonable. In such a case, a patient should thoroughly discuss what profit the PSA test brings to him with his doctor.

Key words

urogenital neoplasms – prostatic neoplasms – prostate cancer – prostate-specific antigen – PSA screening – conservative approaches

Trvalý alarmující vzestup incidence karcinomu prostaty

Od širšího zavedení zjišťování sérové hladiny PSA do klinické praxe koncem 90. let minulého století zaznamenáváme trvalý nárůst incidence biopsicky diagnostikovaných karcinomů prostaty (prostate cancer – CAP).

Z detailnější analýzy dostupných dat Národního onkologického registru ČR (NOR) vyplynulo, že v roce 2009 bylo z nově diagnostikovaných CAP klasifikováno 54,6 % jako nízkorizikových (GS ≤ 6) a ve stadiích I a II (T1–2 N0M0) 61,9 %. V této skupině bylo 61,4 % pacientů mladších 70 let. Tento vzestupný trend potvrzují i predikce provedené Českou onkologickou společností pro rok 2013 [1], kde je očekáván další, až ex-

ponenciální nárůst ve srovnání s posledními roky (8 340 nových případů) (tab. 1). Relativní podíl nádorů ohraničených na prostatu v celkové incidenci se přitom za posledních 10 let až zdvojnásobil, z 36 % (2000) na 67 % (2009). S tímto vysokým podílem časně diagnostikovaných nádorů počítají i predikce do dalších let. Přitom věk mužů diagnostikovaných s časným karcinomem prostaty se v posledních letech staticky významně nemění, i když je patrná mírně klesající tendence (2009 – medián věku 68 let).

Predikce počtu časných zhoubných nádorů prostaty (stadium 1 a 2, T1–2 N0M0) v použitém modelu zohledňuje recentní rozdílný trend v zastoupení jednotlivých stadií u nově diagnostikovaných C61. Přes strmý nárůst incidence a s tím sou-

visející prevalence se křivka úmrtnosti na karcinom prostaty nezměnila (graf 2).

Statistická data předkládaná NOR a IBA (Institut biostatistiky a analýz – IBA) jsou nepochybně profesionálně zpracovaná a čísla správná. Vycházejí ale z údajů, jejichž klinická a histopatologická relevance je v posledních letech relativizována na podkladě výsledků velkých studií. Jde jednak o změnu histologického hodnocení, jednak o pozměněný pohled na maligní potenciál diagnostikovaných nálezů (viz dále). Snaha ověřit přínos plošného vyhledávání CAP vedla k realizaci rozsáhlé Evropské randomizované screeningové studie (ERSPC), zahrnující 182 000 mužů, z nichž 162 000 mělo validní data pro analýzu [2].

Průběžné závěry studie takto plošného vyhledávání po 11 letech skutečně prokázaly snížení mortality o více než 20 %, avšak k zachránění jednoho pacienta muselo být provedeno 48 radikálních prostatektomií (RP) a 1 410 mužů podstoupilo screening. Tyto závěry a některé z dalších studií byly důvodem k úvahám, zda všechny časně diagnostikované nádory je nezbytné operovat (overtreatment), či zda u mnoha případů nepostupovat pečlivým sledováním [3], zvláště když výsledky analýzy studie PLCO (Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening trial) se souborem přes 76 000 mužů po 13 letech neprokázaly signifikantní ovlivnění mortality [4].

Celý vyhledávací, diagnostický i léčebný proces začíná odběrem krve na PSA.

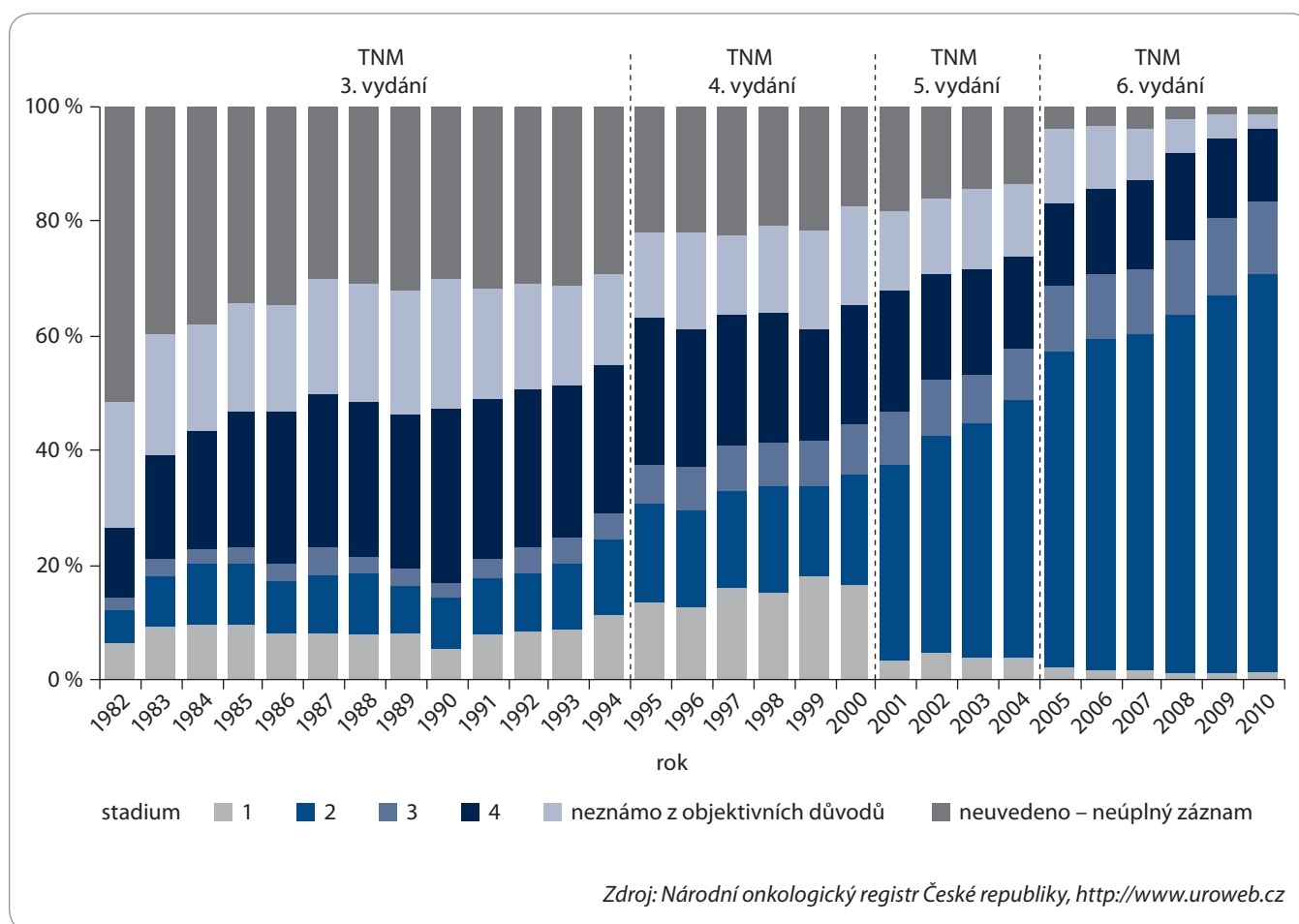
Tab. 1. Predikce incidence ZN prostaty s ohledem na pokročilost onemocnění (bodové odhady jsou doplněny 90% intervaly spolehlivosti).

	2011 ¹	2012 ¹	2013
C61 (počet případů)	6 830 (6 035; 7 625)	7 312 (6 464; 8 164)	8 340 (7 653; 9 027)
nízkorizikový C61 ² (počet případů)	3 722(3 289; 4 156)	3 985 (3 523; 4 449)	4 545 (4 171; 4 920)
časný C61 ³ (počet případů)	4 447 (3 984; 4 910)	4 854 (4 353; 5 355)	5 889 (5 514; 6 263)

¹ predikce pro rok 2011 a 2012 je zahrnuta vzhledem k nedostupnosti dat NOR pro tyto roky

² nízkorizikový C61: novotvar s Gleason skóre ≤ 6 (grade ≤ 2)

³ časný C61: novotvar ve stadiu I nebo II (T1–2 N0 M0)



Graf 1. Změna zastoupení stadií ZN prostaty.

PSA – validní i zavádějící marker?

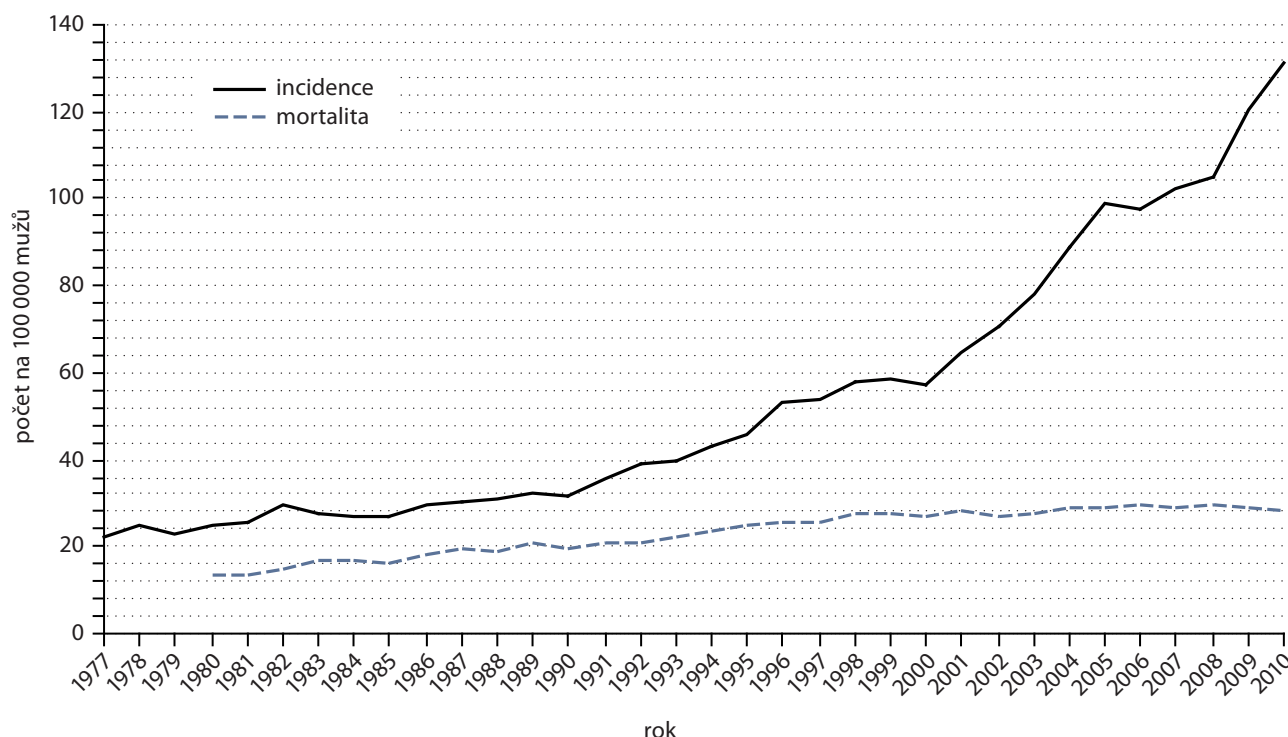
PSA je dnes v povědomí praktických lékařů i specialistů chápán jako velmi spolehlivý uroonkologický marker a jeho zjišťování je od určitého věku prakticky automaticky indikováno. Výsledkem je velký počet biopsií prostaty, mnohdy několikrát opakovaných, se záchytem histologicky verifikovaných karcinomů prostaty. Tento trend přetrvává do dnešních dnů [5]. Avšak dlouhodobé výsledky rozsáhlých randomizovaných studií vyvolávají jisté pochybnosti, zda hektické pátrání po karcinomu prostaty by nemělo být podrobeno revizi a stanovena nová diagnostická kritéria. Již pouhá absolutní hodnota PSA, jakési rozhraní indikující biopsii, je velmi nespolehlivá, vlastně stanovená empiricky. Obvyklá hodnota rozhraní kolem 4 ug/l by měla být pouze jedním z aspektů ovlivňujících indikaci biopsie. Již před více než 20 lety, v době před érou široké aplikace PSA,

Sakr et al [6] publikovali nálezy z autopsií, které prokazovaly ložiska intraepiteliální neoplazie u mladých mužů, jež jsou považována za prekursor karcinomu, a také vlastní karcinomy. Muži ve třetí, čtvrté a páté životní dekádě měli intraepiteliální neoplazii v 9%, 20% a 44% a histologicky verifikovaný karcinom v 0%, 27% a 34%. Soubor tvoří 152 případů. Autoři uzavírají, že nálezy předcházejí o desítky let klinické příznaky.

Vlastní hodnota PSA (celkové PSA, tPSA) a hodnota volného PSA (free PSA – fPSA) jsou doplňovány procentuálním poměrem fPSA/tPSA (f/t PSA index), kdy hodnota 18% je považována za hraniční, nižší pak za signalizující přítomnost karcinomu. Dalším pomocným vodítkem je obvykle výpočet denzity, který je poměrem celkového PSA a hmotnosti žlázy. Hodnota 0,15 a vyšší značí suspekci na karcinom. Kombinace těchto a dalších hodnot PSA vedly k matematickému

hledání spolehlivějšího ukazatele. Catalona et al publikovali užitečnost indexu phi (prostate health index), který je výsledkem poměru p2PSA (izomeru PSA) k fPSA násobeném tPSA. Hodnota nad 25 zvyšuje pravděpodobnost CAP. Autoři dokládají na podkladě výsledků studie s téměř 900 muži, že stanovení phi umožní oddálit interval rebiopsií prostaty [7]. Jistým vodítkem je i dynamika elevace PSA v čase (velocita) nebo doba do zdvojení hodnoty PSA (doubling time). Jde opět o orientační parametr.

Podobně se nabízí využití PCA3, též označovaného jako DD3 (gen kódující specifickou mRNA). Tento marker je ve vysoké koncentraci produkován v nádorové prostatické tkáni. Stanovení PCA3 má pomoci při správném výběru pacientů pro biopsii, event. rebiopsii prostaty, zejména v případech hodnot PSA 2,5–10 ug/l. Vyšetřuje se z moče po masáži prostaty. Podle GDL EAU (Guideli-



Zdroj: Národní onkologický registr České republiky, <http://www.uroweb.cz>

Graf 2. Vývoj incidence a mortality ZN prostaty v ČR.

nes European Association of Urology) [8] může hodnota PCA3 pomoci v indikaci rebiopsie. Přínos v monitorování CAP zatím potvrzen nebyl.

Tedy pomocných ukazatelů je řada, což svědčí o absenci průkazného parametru. Nicméně ve svém komplexu nám v rozhodování pomoci mohou.

Sumární analýza validních publikovaných randomizovaných studií zahrnujících více než čtvrt milionu mužů dochází k závěrům, že screening PSA může označit skupinu skutečně ohrožených nemocných až několik dekád před klinickou manifestací, a tím prokazatelně snížit mortalitu, pokud je ovšem následná léčba – ať chirurgická, nebo radiační – kvalifikovaně provedena. Křivky mortality se ale významněji rozcházejí až po více než 10 letech. Screening je však spojen s nezanedbatelným počtem nadbytečných diagnóz. Téměř tři čtvrtiny z uvedeného gigantického počtu pacientů měly biopsii do G1 + 3. Pokud tito muži byli starší 60 let, pak varianta pečlivého sledování (nejlépe formou

active surveillance – AS) by byla medicínskou alternativou. Statisticky lze předpokládat, že většina z nich se nedožije klinické manifestace karcinomu a konzervativní přístup jim zajistí lepší kvalitu života [9].

Podobně Vickers et al [10] v analýze studií ERSPC a PLCO připomínají, že dosud přetrvávající plošné vyhledávání karcinomu prostaty testováním PSA v USA minimalizuje benefit screeningu, avšak bohužel maximalizuje škody způsobené pacientům. Zmiňují, že 80 % chirurgů v USA provádí RP v počtu do 10 ročně, což průkazně zhoršuje kurativní výsledek operace a je doprovázeno zvýšeným počtem komplikací. I když v malém, situace v České republice je podobná.

Po zkušenostech vyplývajících z nadměrného počtu diagnóz (overdiagnosis) se nabízí otázka, zda mechanicky každému muži po padesátce odběr krve na PSA vůbec ordinovat. Zde je namístě uvést recentní doporučení prof. F. Schrodery, tvůrce a realizátora studie ERSPC, zveřejněné na webu Světové urologické

organizace (SIU) pod titulkem: The three documents for PSA testing: To test or not to test [11], kde je navrhováno provedení testu PSA až po zvážení vhodnosti odběru pacientem s jeho lékařem.

Víme, že specifita PSA se pohybuje mezi 70 a 90 % [12–14]. Elevace může být důsledkem velké benigní hyperplazie, iritace žlázy po sexu, přítomnosti zánětu nebo mechanického podráždění. Automatické náběry bez rozumné indikace jsou nejen medicínsky neopodstatněné, ale i významně zavádějící, pacienta zbytečně stresující psychicky a ovšem též neekonomické.

V této souvislosti je nutno připomenout, že v posledních letech v mnoha zemích světa a také v ČR je propagována prevence karcinomu prostaty hnutím Movember (<http://cz.movember.com/en>). Hnutí nepochybně založené s dobrým úmyslem pomoci v aktuální podobě informačně zůstává. Web Movember v češtině propaguje boj proti rakovině prostaty, bohužel nepřesnými statistickými údaji, a z dneš-

Tab. 2. Komplikace biopsií bez ohledu na počet odebraných vzorků podle GDL EAU [29].

hemospermie	37,4
hematurie delší než 1 den	14,5
krvácení z rektu < 2 dny	2,2
prostatitis	1,0
febrilita > 38,5 °C	0,8
epididymitis	0,7
krvácení z rektu > 2 dny anebo vyžadující chirurgickou intervenci	0,7
retence moče	0,2
jiné komplikace s nutností hospitalizace	0,3

ního pohledu trochu nekriticky zdůrazňuje plošné odběry. Zřejmě nejde o specifitu České republiky, protože na stránkách SIU prof. Schroder uvádí, že po dohodě s centrálou Movember v Austrálii SIU závázala hnutí ke zveřejnění obsahu *The three documents* v celé šíři a v jazyce dané země. Na českých stránkách toto není ani zmíněno, stejně jako i na stránkách spolupracující nadace Muži pro zdraví, na které Movember Czech Republic odkazuje. Právě uvedené dokumenty by měly v češtině v plné šíři objektivně informovat pacienty, jaký je skutečný přínos PSA a kdy je to vhodné vědět. Také zde statistické údaje o mortalitě na karcinom prostaty jsou nadsazené a strašící čtenáře.

Před indikací testu PSA je nezbytné fundovaně informovat pacienta o tom, jaký přínos hodnota testu v jeho případě má, zvážit jeho věk, zdravotní stav, hereditární zatížení, komorbiditu, psychickou odolnost, rodinné zázemí, fyzikální, laboratorní a přístrojové nálezy. Po zvážení všech těchto aspektů je možno ve spolupráci s pacientem rozhodnout o vhodnosti odběru.

Po obdržení výsledku testu je nutné zvážit zjištěnou hodnotu z hlediska navržení biopsie prostaty. Jde o intervenční diagnostický výkon. Největším problémem je indikace v případě hodnot v šedé zóně, 4–10 ug/l. U určité části nemocných (cca do 10 % i více) nacházíme elevaci nebo oboustranné kolísání PSA, někdy i významně vyšší, aniž bychom potvrdili přítomnost karcinomu opakovanými biopsiemi [10]. Důležitá je

korekce hodnocení s přihlédnutím k aspektům výše uvedeným a zcela zásadní je pravidlo ověřit elevaci minimálně třikrát při vyloučení všech negativních vlivů, alespoň jednou s aplikací antimikrobiálních přípravků s dobrou penetrací do prostatické tkáně, např. fluorochinolony, den před odběrem. Intervaly odběrů mohou být dvou- i tříměsíční. Pokud hodnota nestoupá nebo nachází její oscilace až 20 % kolem prvotní hodnoty bez trvalé elevace, je vhodné s biopsií vyčkat. A to někdy i přes významně zvýšenou hladinu PSA, která ale nemá elevační dynamiku. Odběry a zpracování mají probíhat za stejných podmínek a ve stejné laboratoři. To je dlouholetá zkušenost autorů článku.

DRE, TRUS

Pro rozhodnutí k biopsii jsou důležitá i další vyšetření. Posouzení prostaty per rektum, běžně prováděné, nemá zdaleka tak velkou vypovídací hodnotu, jak je v obecném povědomí. I zkušený urolog v mnoha případech hodnotí nález jako normální (tvar, elasticita, konzistence, ohraničení, citlivost a další), a přesto je karcinom přítomen. Je-li významná elevace PSA, pak suspektní nález zjištěný zkušeným urologem významně zvyšuje pravděpodobnost karcinomu. Naopak při nízkém PSA je pozitivní prediktivní hodnota mezi 4 a 11 % [15]. Nedostačnou vypovídací hodnotu, především z digitálního vyšetření (DRE), připomínají i Schröder et al [16].

Transrektální sonografie (TRUS) dokáže poměrně věrně vykreslit zonální

anatomii prostaty, avšak není výrazněji přínosná pro průkaz karcinomu. Mnoho karcinomů prostaty je izodenzních nebo hyperdenzních. Hypodenzních je jen něco přes 50 %, a to ještě nevýrazně, bez jasné demarkace [17]. I novější zobrazovací techniky snaží se lépe zviditelnit karcinom, a tím lépe nasměrovat biopsickou jehlu, nejsou zatím dostatečně průkazné [18]. Proto jsou v GDL EAU jmenovány jako testované, avšak dle EBM (Evidence Based Medicine) neověřované (NMR, transrektální CT, histoscanning, elastografie a jiné).

Biopsie prostaty

Histologický průkaz karcinomu je bezpodmínečně nutný pro zahájení léčby. Odběr tkáně k získání validních preparátů je prováděn v naprosté většině transrektálně, automatickým odběrovým zařízením (biopsy gun). Jehla (obvykle 16–18 G) je vedena ultrazvukovou transrektální sondou. Dnes je považováno 6 vzorků jako minimum, lépe 8–12. Při negativním nálezu je počet vyšší, i přes 20 (saturační biopsie). V tomto případě je vhodné provést odběr na lůžku, jinak jde o výkon ambulantní. Jsou však prováděny i transperineální (aseptické) biopsie se 40 až 100 vzorky, s mnohem vyšší diagnostickou výtěžností [19,20].

Vzhledem k transrektálnímu odběru přes vysoce infekční prostředí rektu pacienty zajišťujeme obvykle fluorochinolony. Přesto je odběr provázen až 10 % febrilit septického charakteru (tab. 2). Téměř pravidelná jsou krvácení z konečníku, hemospermie a hematurie. Může se vyvinout akutní prostatitis nebo perzistovat močová infekce [21].

Indikace je třeba provádět uvážlivě a individuálně. Opakování biopsie při negativním nálezu není vhodné dříve než za půl roku, spíše později, pokud nás k tomu nenutí naléhavé okolnosti. Vždy je povinností lékaře situaci s pacientem probrat, protože v této fázi se již vyskytují anxiózní karcinofobie s velmi negativním dopadem na kvalitu života pacienta. V případě pozitivní biopsie je rozhodování o dalším postupu složité a v poslední době s rozdílnými přístupy. Empiricky stanovená hladina 4 ug/l určuje pomyslné rozmezí, od kterého se lékař obvykle rozhoduje pro biopsii pro-

Tab. 3. Riziko karcinomu prostaty v závislosti na hladině PSA podle GDLE EAU [29].

Hladina PSA [ug/l]	Pravděpodobnost karcinomu prostaty [%]
0–0,5	0,8
0,6–1	1
1,1–2	2
2,1–3	4,6
3,1–4	6,7

staty. Publikované práce však dokládají, že použitím tohoto rozmezí stále nezachytíme významný počet nositelů karcinomu prostaty. Pravděpodobnost výskytu karcinomu prostaty u nízkých hladin PSA sumarizuje tab. 3.

Punglia et al [14] uvádějí, že ve své PSA screeningové studii zahrnující 6 691 mužů podstoupilo biopsii 702 mužů (věkem < 60 let) s PSA již od 2,6 ug/l a z nich 182 mělo prokázán karcinom prostaty. Zdůrazňují, že při tomto rozhraní stoupl detection rate (DR) z 18 na 36 %, tedy pravděpodobnost zachytu se zdvojnásobila. Tudíž doporučují u mužů pod 60 let věku indikační biopsie rozhraní 2,5 ug/l. Při posuzování nálezů je však důležitý individuální přístup.

Vývoj klinické a histologické klasifikace biopsií prostaty

V průběhu posledních tří dekad 20. století postupně narůstala zjevná potřeba uvést do souladu klinický průběh onemocnění a histologický popis stanovující diagnózu karcinomu prostaty. Recentní práce upozorňují na velmi mírný až stacionární klinický průběh onemocnění u nálezů Gleason Gr 1 a Gr 2. I z řad urologů bylo voláno po revizi popisů karcinomu, který někteří klinici hodnotili spíše jako buněčné atypie [22,23].

V praxi ovšem tyto nálezy byly a jsou v ČR dosud v naprosté většině indikací k radikální prostatektomii. Např. Čapoun et al [24] uvádějí v souboru 471 nemocných v definitivních nálezech GI skóre vyšší než 6 pouze u 20 % operovaných. Doležel et al [25] ve skupině 153 robo-

Tab. 4. Sumarizace dat klinických studií s AS [30].

		Počet	Věk [r]	Median FU [m]	OS	CSS
Van As	2008	326	67	22	98	100
Carter	2007	407	66	41	98	100
Soloway	2008	99	66	45	100	100
Roemeling	2007	278	70	41	89	100
Schroeder	2009	533	70	48	90	99
Chatami	2007	270	64	63	not stated	100
Klotz	2009	452	70	73	82	97

tických RP mají téměř 80 % pacientů s GI skóre 6 a dalších 20 % s GI skóre 7. Autoři z Hradce Králové [26] uvádějí ve skupině 252 RP medián GI skóre 7.

Problémem hodnocení stupně anaplazie a rozsahu postižení prostaty se zabývala konference amerických urologických patologů ISUP v San Antoniu v roce 2005. Výsledkem byla podstatná revize původní stupnice tkáňové dediferenciace grade 1–5, navržená Donaldem Gleasonem v roce 1966. Nálezy Gleason grade 1 a 2 (tedy GI skóre ≤ 4) byly označeny jako atypická hyperplazie prostaty (Gr 1) nebo high grade pin (Gr 2), tudíž prognosticky příznivé. Stěžejním problémem na konferenci byla revize nálezů Gr 3 a Gr 4, tedy v součtu GI skóre 7, neboť tento nález je téměř zásadním vodítkem pro rozhodování klinika o volbě léčebného postupu. Zde bylo dosaženo mezi odborníky pouze převažujícího konsenzu [27]. Histolog při stanovování Gleason skóre sečítá dva nejčastěji se vyskytující stupně (patern, stupeň buněčné anaplazie, Gr) ze škály 1–5 v pořadí podle rozsahu výskytu. Někdy může být ještě udáván terciální nález, jsou-li v nízkém procentu (< 5 %) nalezena vysoce anaplastická místa. Dále je (již ne vždy) histologem samostatně udáván stupeň tkáňové anaplazie, grade, podle Mostofiho, ve škále Gr I–III (event. zcela anaplastický Gr IV). Mostofi Gr II odpovídá GI skóre 5–7 [22,28]. Publikované práce dokládají, že Gleason grade 3 má biologickou charakteristiku odlišnou od nálezů Gr 4, a Gleason skóre 6 řadí mezi karcinomy nízkorizikové, s nízkým maligním potenciálem. Odlišně nutno po-

suzovat skóre 7, kde lze očekávat větší onkologickou agresivitu. Je však třeba u skóre 7 pečlivě vážit podíl Gr 4 v celkovém objemu zaslaných vzorků, především u skóre 3 + 4 (též označovaných jako 7a), které je ještě řazeno spíše k nízkorizikovým, zatímco GS 4 + 3 (7b) a vyšší představují i významně vyšší ohrožení života nositele [22,23].

Operovat, nebo sledovat?

Uvedená data by měla vést k zamyšlení, zda více nezvažovat doporučení konzervativního postupu u mužů blížících se sedmdesátce, s nízkorizikovým karcinomem prostaty, zvláště s více komorbiditami [29]. K této zásadní otázce shromáždil Klotz [30] silné argumenty podporující implementaci konzervativního postupu u vybraných případů. Zdůrazňuje, že dosud širší uplatnění AS negativně ovlivňují: 1. obtížná identifikace vhodných pacientů, 2. potřeba výchovou zklidňovat atmosféru nekriticky medializované kancerofobie z karcinomu prostaty, 3. pečlivé sledování nálezů v čase, včetně PSA a rebiopsií a 4. navržení příslušné léčby u případů vykazujících progresi. Klotz [30] v tab. 4 rozebírá data sedmi velkých studií s AS, která dovolují následující závěry: v průběhu sledovaných období byla asi jedna třetina pacientů reklasifikována na vyšší stadium a léčena, v průběhu sledovaných 5–10 let byla úmrtnost na karcinom velmi nízká, ve skupině Toronto 10leté přežití s karcinomem bylo 97 % a po 8 letech sledování byla pravděpodobnost na neonkologické úmrtí 19krát vyšší než na vlastní karcinom prostaty. Konečně

v celém souboru s více než 2 000 případy muži po 70 letech byli ohroženi úmrtím na karcinom v poměru 1 : 9 proti jiným příčinám.

Ve skupině 141 pacientů s karcinomem prostaty konzervativně sledovaných (watchful waiting – WW) průměrně 60 měsíců prezentovali Hanuš et al [31] podobné výsledky. Čtyřicet jedna pacientů bylo konvertováno na aktivní léčbu, ze zbývajících 100 jich zemřelo 32: 22 z neonkologických příčin, 8 na nádorovou duplicitu a pouze 2 na vlastní karcinom prostaty. Ostatní jsou v dobrém stavu. Průměrný vstupní věk byl 70 let.

Již v roce 2002 D'Amico et al zastávali názor, že nálezy Gleason ≤ 6 , PSA ≤ 10 , T1c-2a lze označit za nízkorizikové [32]. Na podkladě výsledků rozsáhlých PSA screeningových studií vedoucích k migraci stadií pak docházejí Cooperberg et al [33] k závěru, že až 50 % nově diagnostikovaných CAP spadá do skupiny nízkorizikových karcinomů.

V roce 2009 bylo u nás provedeno dle výkazů na ÚZIS celkem 1 975 výkonů (ÚZIS osobní sdělení 5/2012), z dotazníků vyplněných všemi urologickými lůžkovými odděleními byl hlášený počet vyšší, 2 111 RP. NOR obdržel hlášení o 6 154 nových případech (incidence), z nich > 70 % uvádí stadium I a II (> 4 300 případů). Predikce IBA (tab. 1) pro rok 2013 předpokládá 8 340 nových záchytů karcinomů prostaty, z nichž bude 4 545 nízkorizikových karcinomů stadií I a II (T1–2 N0M0). Pokud by naprostá většina těchto mužů podstoupila RP (tedy přetrvával dnešní indikační trend v ČR), pak ve smyslu výše uvedeného bude minimálně každý 48. nemocný ušetřen úmrtím na karcinom prostaty, zatímco ostatní se budou ve vysokém procentu potýkat s erektilní dysfunkcí (30–50 %) a nemalý počet s různým stupněm močové inkontinence. GDL EAU uvádějí lehkou inkontinenci až v 50 % a závažnou inkontinenci až v 15,4 % [8]. Všichni nemocní projdou operační zátěží a dlouhodobým psychickým i fyzickým snížením kvality života (quality of life – QoL). V dnešní době významných úspěchů onkologické léčby tato čísla představují až neúměrně vysokou daň za jeden zachráněný život. Klotz logicky dovozuje, že pokud se na pod-

kladě EBM argumentů nepodaří zmírnit tempo usilovného pátrání po karcinomu prostaty, může až polovina nízkorizikových nálezů být zbytečně operována [30]. Narůstající počet publikovaných dat podporujících oprávněnost konzervativního přístupu WW a AS dokládá, že se zvětšuje počet urologů, kteří tyto nechirurgické modality indikují [18].

V současné době jsou jmenovány dvě varianty odložené léčby. První možností je pečlivé sledování (WW), někdy označované jako odložená léčba určená závažností symptomů, ať již lokálních, nebo systémových. V případě progresu je možná léčba jen paliativní (desobstrukce při mikčních retenčních obtížích, hormonální léčba a radioterapie při generalizaci). V tomto smyslu bylo WW používáno na konci minulého století.

Druhou možností je aktivní vyčkávání (AS, též active monitoring – AM), který je založen na zhodnocení nálezu jako nízkorizikového, a zvolené pozorné sledování s opakovanými biopsiemi. Ty by měly prokázat progresi histologickou (vyšší dediferenciaci) ještě v době, kdy můžeme přistoupit k radikální operaci (event. radioterapii). To je aktuální doporučení z GDL EAU, jež se též mimo jiné opírá o skutečnost, že pouze u 15–20 % mužů je karcinom prostaty za života diagnostikován a jen 3 % z nich karcinom na životě skutečně může ohrozit [8].

V literatuře jsou publikovány názory, že přínos opakovaných biopsií není zcela spolehlivý vzhledem k malé zobrazitelnosti karcinomu potřebné pro zaměření rebiopsie. Validitu rebiopsií diskutují autoři z MSKCC, když ve skupině 104 pacientů s prokázaným CAP v rebiopsiích po třech měsících u 26 % karcinom vůbec nezjistili [34]. Nicméně pozdější analýza na větším souboru 238 pacientů prokázala v opakovaných rebiopsiích v 27 % vyšší stupeň anaplazie, což opravňuje rebiopsie provádět. Avšak i tam byl velký počet negativních biopsií [35].

Domníváme se, že i další parametry mají indikační hodnotu (dynamika PSA, denzita, symptomy, lokální vyšetření) a také letitá zkušenost urologa může být dostatečným zdrojem informací pro rozhodování a dalším postupu, který by měl terapeutický cíl. Tedy modernější varianta WW, pečlivého sledování bez

rebiopsií, kterou můžeme označit jako watchful monitoring (WM).

Na jaře 2012 se v Praze konalo mezinárodní sympozium na téma karcinom prostaty, obsazené více než 350 špičkovými odborníky z celého světa. Zde R. Valdagni, koordinátor ESO (European School of Oncology), uvedl podnětný příklad: na klinice v Miláně [36] léta pracuje multidisciplinární tým složený z klinického onkologa, psychologa, dvou zkušených radiačních onkologů, dvou zkušených urologů a uropatologa. Tým analyzuje všechny případy ze spádové 300 000. populace a zatímco v roce 2006 indikoval k AS 43 % nemocných, pak v roce 2010 to bylo již 73 %. V tomto časovém rozpětí klesl počet RP nebo radioterapií o 50 %. Rozhodnutí týmu zajišťuje vyvážený přístup k nálezům a významně eliminuje užší zájmy jednotlivých profesí. Trend konzervativního postupu podpořila řada přednášejících na kongresu v Tel Avivu v červenci 2012 [37].

Autoři Rider et al zcela recentně publikovali v *European Urology* Rider [38] dlouhodobé výsledky švédské studie sledující průběh onemocnění karcinomem prostaty u 76 437 mužů rozdělených do pěti rizikových kategorií, z nichž první dvě představovaly nízkou a středně rizikové karcinomy. Přežití v těchto skupinách se ve srovnání s lokální léčbou neliší. Komorbidita byla hodnocena podle Charlsonova indexu komorbidit (Charlson comorbidity index – CCI). Analýza potvrdila předpokládané skutečnosti, že prognóza pacientů závisí na klasifikaci karcinomu a závažnosti souběžných onemocnění, a to i u mužů mladších 65 let. Studer et al [39] v editoriale ke článku upozorňují na nedostatky studie: především se jedná o fakt, že v průběhu studie byla pozměněna histopatologická klasifikace (San Antonio 2005), což komplikovalo hodnocení jednotlivých případů, a také medián sledování byl relativně krátký (4,4 roku). Nicméně název editoriale *It's time to change the treatment paradigm for prostate cancer!* dokládá, že je třeba otevřít širokou diskuzi s cílem přehodnotit léčebné přístupy k nově diagnostikovaným karcinomům.

Volba WW a AS bude nepochybně znamenat větší zátěž ambulantních uro-

logů spočívající především v nutnosti četnějších kontrol, podrobnějších rozhovorů s pacientem. Bude vyžadovat i více osobní odvahy lékaře podstoupit riziko indikace konzervativního sledování z obavy možných stížností v případě nekontrolované progresse nemoci. Naše více než 10leté zkušenosti potvrzují, že při dodržení všech zásad je ale riziko pro lékaře velmi malé. Na straně druhé tak mnoha pacientům umožníme život v nezměněné kvalitě. A to je velmi silný medicínský argument. Důsledkem dosavadního extenzivního přístupu jsou také požadavky nákupu dalších robotů nebo moderních ozařovacích přístrojů. Navíc si vyrábíme nositele inkontinenčních pomůcek a dlouhé řady uživatelů nehraných sildenafilů apod. Samozřejmě že výrobci přístrojů a farmaceutické firmy i distributoři z tohoto chaotického stavu profitují. I v médiích je populace zkresleně informována o rizicích karcinomu prostaty a možnostech trvalého vyléčení. Především urologové by se měli odpovědně zamyslet nad indikacemi PSA, následně biopsií a konečně operací. Při velmi střízlivém přístupu, se znalostí problematiky bychom možná až polovinu pacientů ušetřili zbytečné diagnostiky i především léčby a uchovali jim nezměněnou QoL [30]. Samozřejmě bychom ušetřili velké finanční prostředky a pracovní síly s možností využití jinde v onkologii.

Závěr

Pro definovanou část pacientů představuje AS, WW (event. WM) medicínsky zdůvodněnou nechirurgickou variantu. Lékař musí provést klasifikaci onemocnění s maximální pečlivostí a s nemocným probrat současné trendy léčebného přístupu k onemocnění klasifikovanému jako nízkorizikové. Je třeba vážit individualitu každého případu s ohledem na dynamiku onemocnění, věk, zdravotní stav, změnu kvality života i preference nositele. Přihlédnout k pravděpodobnosti náležité spolupráce. Pacient své rozhodnutí musí potvrdit informovaným souhlasem a je povinen dodržovat stanovený režim kontrol. V Urocentru v posledních 20 letech zaznamenáváme zvyšující se počet žádosti o druhý názor (second opinion) právě s cílem vysvětlení

navržené varianty léčby u nově diagnostikovaných karcinomů prostaty a možností jiné volby. Je to důsledek prohlubujících se znalostí populace týkajících se této problematiky. Podle našich zkušeností řada pacientů je schopna velmi racionálně vážit všechny aspekty konzervativního postupu a po vysvětlení přínosu i rizik přijmout možnost pečlivého sledování jako přijatelně únosnou.

I když mezi odbornou (urologickou) veřejností převažuje názor propagující aktivní vyhledávání a následnou operativu i u příznivých nálezů, je nezbytné přihlédnout k novým publikovaným faktům a zahájit diskuzi na téma „místa konzervativních postupů v léčbě karcinomu prostaty“. Jednou z možností vyváženějších návrhů léčby by bylo vytvoření multidisciplinárních týmů garantujících komplexní indikační přístup.

Literatura

1. Uroweb.cz [internetová stránka]. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit. Masarykova univerzita, Česká republika. [citováno 2013]. Dostupné z: <http://www.uroweb.cz>.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1320–1328.
3. Schröder FH. Landmarks in prostate cancer screening. *BJU Int* 2012; 110 (Suppl 1): 3–7.
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(2): 125–132.
5. Dušek L, Mužik J, Gelnarová E et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2010; 23(5): 311–324.
6. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150(2 Pt 1): 379–385.
7. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011; 185(5): 1650–1655.
8. Heidenreich A, Bastion PJ, Bellmunt J et al (eds). In: Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2012. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf.
9. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010; 341: c4521.
10. Vickers AJ, Roobol MJ, Lilja H. Screening for prostate cancer: early detection or overdiagnosis? *Annu Rev Med* 2012; 63: 161–170.
11. Siu-urology.org [homepage on the internet]. Société Internationale d'Urologie. The three documents for PSA testing: To test or not to test. Available from: <http://www.siu-urology.org/psa-aid.aspx>.

12. Punglia RS, Kuntz KM, Catalona WJ et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen and verification bias. *JAMA* 2005; 294(21): 2698–2699.
13. Mänttinen L, Hakama M, Tammela TLJ et al. Specificity of serum prostate-specific antigen determination in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer* 2007; 96(1): 56–60.
14. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ et al. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003; 349(4): 335–342.
15. Vickers A, Cronin A, Roobol M et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *J Clin Oncol* 2010; 28(15): 2493–2498.
16. Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(23): 1817–1823.
17. Washington SL, Bonham M, Whitson JM et al. Transrectal ultrasonography-guided biopsy does not reliably identify dominant cancer location in men with low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012; 110(1): 50–55.
18. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 62(6): 976–983.
19. Taira AV, Merrick GS, Bennett A et al. Transperineal template-guided mapping biopsy as a staging procedure to select patients best suited for active surveillance. *Am J Clin Oncol* 2013; 36(2): 116–120.
20. Bittner N, Merrick GS, Butler WM et al. Incidence and pathologic features of prostate cancer detected on transperineal template-guided mapping biopsy following negative transrectal ultrasound-guided biopsy. *J Urol*. In press 2013.
21. McCormack M, Duclos A, Latour M et al. Effect of needle size on cancer detection, pain, bleeding and infection in TRUS-guided prostate biopsies: A prospective trial. *Can Urol Assoc J* 2012; 6(2): 97–101.
22. Lavery HJ, Drolier MJ. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represent separate disease States? *J Urol* 2012; 188(5): 1667–1675.
23. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012; 36(9): 1346–1352.
24. Čapoun O, Babjuk M, Dvořáček J et al. Predikce patologické klasifikace karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2008; 12(1): 31–36.
25. Doležel J, Tvarůžek J, Staník M et al. Časné zkušenosti s roboticky asistovanou laparoskopickou radikální prostatektomií – prvních 153 pacientů. *Ces Urol* 2009; 13(2): 168–177.
26. Brodák M, Košina J, Hušek P et al. Srovnání laparoskopické a retropubické radikální prostatektomie – zkušenosti z jednoho centra. *Ces Urol* 2012; 16(4): 222–229.
27. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(9): 1228–1242.
28. Helgason B, Egeved L. Modified gleason grading. An updated review. *Histol Histopathol* 2009; 24(5): 661–666.
29. Hanuš M, Králková V, Jarkovský J et al. Analýza urologické chirurgické péče lůžkových urologických oddělení v ČR. In: Sborník abstrakt. XXXV. Brněnské onkologické dny a XXV. Konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky. Brno, 21.–23. dubna 2011. Brno: Masarykův onkologický ústav 2011: 51–52.
30. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: review. *Arch Esp Urol* 2011; 64(8): 806–814.
31. Hanuš M, Matoušková M. Trendy diagnostiky a léčby CaP v České republice – vlastní výsledky konzervativního postupu. *Ces Urol* 2012; 16 (Suppl 1): 73.

32. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002; 95(2): 281–286.
33. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007; 178 (3 Pt 2): S14–S19.
34. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat bio-

psy in patients eligible for active surveillance. *J Urol* 2008; 180(5): 1964–1967.

35. Adamy A, Yee DS, Matsushita K et al. Role of prostate specific antigen and immediate confirmatory biopsy in predicting progression during active surveillance for low risk prostate cancer. *J Urol* 2011; 185(2): 477–482.

36. Magnani T, Valdagni R, Salvioni R et al. The 6-year attendance of a multidisciplinary prostate cancer clinic in Italy: incidence of management changes. *BJU Int* 2012; 110(7): 998–1003.

37. The Friends of Israel – Urology Symposium (FOIU), Tel Aviv, Israel, July 3–5, 2012.

38. Rider JR, Sandin F, Andrén O et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013; 63(1): 88–96.

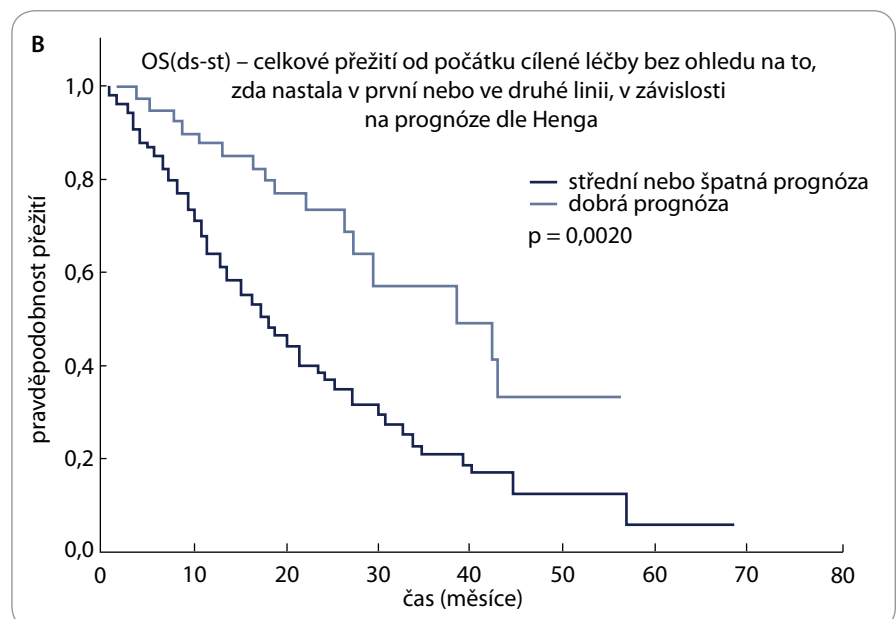
39. Studer UE, Albertsen PC. It's time to change the treatment paradigm for prostate cancer! *Eur Urol* 2013; 63(1): 97–99.

ERRATUM

Erratum

V *Klin Onkol* 2013; 26(2) byla v článku „Poprach A et al. Epidemiologická a klinicko-patologická charakteristika pacientů s renálním karcinomem: analýza 544 případů z jednoho centra“ chybně vytištěna hodnota p v grafu č. 3B. Autorům se omlouváme a níže přikládáme opravenou verzi grafu č. 3B.

The incorrect value p in Graph 3B was published in „Poprach A et al. Epidemiological and Clinico-Pathological Characteristics of Patients with Renal Carcinoma: A Single Institution Analysis of 544 Cases“, *Klin Onkol* 2013; 26(2). We apologize to all the authors and enclose the corrected version of the Graph 3B.



Graf 3 A, B. Křivky přežití (celkové přežití ve vztahu k onemocnění od započetí cílené léčby v závislosti na prognóze dle Henga, B – bez ohledu na to, zda cílená terapie nastala v první nebo druhé linii).

Inhibice signalizace B buněčným receptorem: první cílená léčba u chronické lymfocytární leukemie a dalších B buněčných lymfomů

Inhibition of B Cell Receptor Signaling: A First Targeted Therapeutic Approach for Chronic Lymphocytic Leukemia and Other B Cell Lymphomas

Mráz M.¹⁻³, Doubek M.^{1,2}, Mayer J.^{1,2}

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

³ University of California-San Diego, Moores Cancer Center, La Jolla, CA, USA

Souhrn

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější a stále konvenčními metodami nevyléčitelnou leukemií dospělé populace v západním světě. Hromadí se poznatky o úloze signalizace zprostředkované B buněčným receptorem (BCR) v biologii maligních CLL B lymfocytů vedly k úvahám o možnosti klinického využití „BCR inhibitorů“. V nedávné době byly publikovány výsledky klinických studií tří různých molekul (fosfatinib, ibrutinib a GS-1101) inhibujících kinázy zapojené v BCR dráze (Syk, Btk, PI3K), které vedly k impresivní klinické odpovědi u CLL. Domníváme se, že výsledky těchto klinických studií mohou výrazně změnit léčbu chronické lymfocytární leukemie a některých dalších B buněčných lymfomů v několika následujících letech a „BCR inhibitory“ možná představují tolik hledanou „cílenou léčbu“. V následujícím textu shrneme poznatky o molekulární podstatě deregulace BCR signalizace u CLL lymfocytů a výsledky klinických studií využívajících jejich inhibitorů.

Klíčová slova

BCR signalizace – B buněčný receptor – Btk protein – Syk protein – Lyn protein – PI3K – CAL-101 – PCI-32765 – R788

Summary

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most frequent, yet by conventional therapy still incurable, leukemia in the Western world. Accumulating evidence of the role of B cell receptor (BCR) pathway in CLL B cell biology suggests the possible use of 'BCR inhibitors' for targeted therapy. Recently published results of clinical trials of three different molecules (fosfatinib, ibrutinib and GS-1101) targeting BCR-associated kinases (Syk, Btk, PI3K) showed impressive clinical activity in CLL. These findings will likely modify treatment approaches for chronic lymphocytic leukemia and some other B cell lymphomas in the near future. Herein, we review the data on BCR pathway deregulation in malignant CLL B cells, and the results of clinical trials utilizing fosfatinib, ibrutinib and GS-1101.

Key words

BCR signaling – B cell receptor – Btk protein – Syk protein – Lyn protein – PI3K – CAL-101 – PCI-32765 – R788

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT11218-6/2010 a Grantovou agenturou ČR.

This study was supported by grant of Integral Grant Agency of the Czech ministry of Health No. NT11218-6/2010 and Grant Agency of CR.

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. Mgr. Marek Mráz, Ph.D.
Moores Cancer Center, University of California-San Diego
3855 Health Sciences Dr. #0820
La Jolla, CA, 92093, USA
e-mail: marek.mraz@email.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 1. 2013

Přijato/Accepted: 24. 3. 2013

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (chronic lymphocytic leukemia – CLL) představuje nejčastější leukemii dospělé populace v západním světě. Jedná se o onemocnění s velmi variabilním klinickým průběhem, u něž bylo popsáno množství klinicko-biologických faktorů přispívajících k patogenezi a prognóze (shrnutí v [1,2]). Přesto, že se jedná o jednu z nejčastěji studovaných B buněčných malignit, dosud se nepodařilo navrhnout vhodnou cílenou léčbu vycházející z identifikace kauzálních molekulárních aberací. Nedávno byly publikovány výsledky celogenomového a exomového sekvenování mnoha genomů CLL pacientů (shrnutí v [3]), které překvapivě ukázaly, že u CLL neexistuje žádná jednotlicí genová aberace a i ty nejčastější mutace se vyskytují u méně než 15 % případů. Pozornost výzkumníků se tedy opět obrátila k úloze deregulace BCR (B cell receptor – BCR) signalizace, která byla u CLL opakovaně popsána z mnoha úhlů a je možná tím základním patogenetickým mechanismem. Tyto domněnky podpořila recentní publikace v časopise Nature [4], která ukázala, že u CLL dochází ke konstitutivní signalizaci přes B buněčný receptor bez přítomnosti antigenu, což je zřejmá paralela k deregulaci aktivčních kináz u mnoha jiných nádorových onemocnění. Hromadí se poznatky o úloze BCR signalizace vedly k úvahám o terapeutickém využití její inhibice. V nedávné době byly publikovány výsledky klinických studií tří různých inhibitorů BCR dráhy (fostamatinib, ibrutinib a GS-1101), které vedly k léčebné odpovědi u výrazné části pacientů. Domníváme se, že výsledky těchto klinických studií jsou natolik zásadní, že mohou výrazně změnit terapii CLL v několika následujících letech a možná i představují onu tolik hledanou „cílenou léčbu“. Inhibice BCR signalizace je podstatný krok také v léčbě dalších B buněčných lymfomů, u nichž byla popsána dependence na BCR dráze (např. ABC subtyp DLBCL). V následujícím textu shrneme poznatky o molekulární podstatě deregulace BCR signalizace u maligních CLL lymfocytů a výsledky klinických studií využívajících jejich inhibitorů.

BCR signalizace u normálních a CLL B lymfocytů

První poznatky o důležitosti BCR pro popis CLL patogeneze pocházejí ze studia struktury těžkého řetězce imunoglobulinu, který tvoří základní povrchovou komponentu BCR. Ve většině případů exprimují CLL buňky na membráně IgM a IgD imunoglobulin a na základě přítomnosti či absence somatických hypermutací v jeho těžkém řetězci je lze přiřadit k jednomu ze dvou klinicko-biologických subtypů onemocnění [5,6]. Pacienti, u nichž došlo k hypermutacím ve variabilní části těžkého řetězce imunoglobulinu (IgHV), mají lepší prognózu a předpokládá se, že tyto buňky prošly germinálním centrem lymfatické uzliny, kde došlo k aktivaci AID enzymu zodpovědného za tento proces [1]. Druhá polovina CLL pacientů nemá mutace v IgHV (nebo jen minimální množství) a u těchto buněk se předpokládá, že došlo k maligní transformaci B lymfocytu před vstupem do germinálního centra. Důležitost struktury imunoglobulinové komponenty BCR je také zřejmá z preferenčního zastoupení některých variabilních subgenů IgHV (např. V3–21, V1–69) nebo vzniku tzn. stereotypních receptorů, které jsou přítomny u cca 1/3 případů CLL [7]. Stereotypní IgHV receptory mají identickou strukturu oblasti CDR3 u nepříbuzných CLL pacientů. Oblast CDR3 vzniká při přeskupení imunoglobulinových subgenů (V-D-J-C) a představuje hlavní místo vazby antigenu na imunoglobulin. Tyto poznatky vedly k všeobecně akceptovanému názoru, že se na patogenezi CLL podílí stimulace antigenem, pravděpodobně auto-antigenem [6,8,9]. U CLL buněk také dochází k endocytóze povrchových IgM molekul, což je známou reakcí B lymfocytů na perzistentní kontakt s antigenem vedoucí k částečné anergii [6,10]. Bylo identifikováno několik antigenů, které se mohou vázat na Ig z CLL lymfocytů, a například představují produkty apoptických buněk [11–13]. Stimulace BCR receptorem antigenem vede k expresi genů pro-proliferačních a anti-apoptických drah, což chrání buňky před spontánní i indukovanou apoptózou [14–16]. Další důkaz významu BCR signalizace pro CLL pochází ze studie srovnáva-

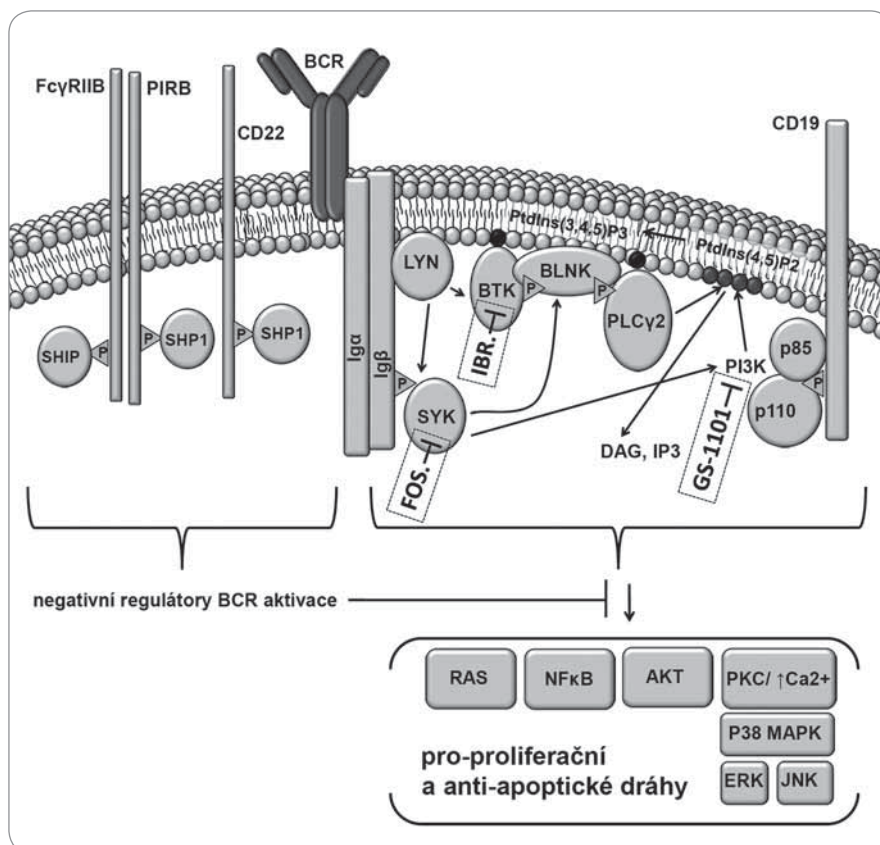
ající genovou expresi CLL buněk izolovaných z různých kompartmentů (periferní krev, lymfatická uzlina, kostní dřeň) [17]. Tato studie ukázala, že právě v lymfatických uzlinách, kde probíhá nejvýraznější proliferace CLL buněk, dochází k prominentní aktivaci BCR dráhy. Důležitost BCR signalizace byla také popsána u difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL) a lymfomu z plášťových buněk (MCL). U MCL jsou v maligních B lymfocytech konstitutivně aktivní kinázy Syk nebo PKC β II a u DLBCL se u agresivnějšího subtypu onemocnění, označovaného jako ABC (activated B cell-like), vyskytují mutace v BCR-modulujících proteinech CARD11, CD79b a CD79a [18,19].

Základní subtypy CLL definované přítomností/absencí mutací v IgHV se výrazně liší nejenom v prognóze [1], ale především v některých funkčních aspektech BCR signalizace. Buňky s nemutovaným IgHV odpovídají na stimulaci BCR *in vitro* výraznější aktivací signálních molekul a fosforylací kináz zodpovědných za aktivaci genů anti-apoptické odpovědi [1,20]. Na druhé straně CLL buňky s mutovaným IgHV exprimují menší množství IgM na svém povrchu a jsou více anergní vůči BCR stimulaci [6]. Je třeba zdůraznit, že tyto poznatky vycházejí ze studia CLL buněk získaných z periferní krve a pravděpodobně neodrážejí charakteristiky klíčové populace dělících se CLL buněk v lymfatických uzlinách a kostní dřeni. Zároveň bylo nedávno překvapivě popsáno, že specifická struktura BCR receptoru derivovaného z CLL buněk způsobuje konstitutivní signalizaci bez přítomnosti antigenu [4]. Tyto poznatky zatím nejsou zcela vysvětleny na molekulární úrovni, ale je pravděpodobné, že antigen-dependentní signalizace se u CLL buněk často kombinuje také s konstitutivní aktivací BCR dráhy.

Signalizace přes BCR zprostředkovává u CLL buněk nezbytné signály pro přežití, proliferaci, migraci a rezistenci k terapii [21,22]. Není překvapivé, že inhibice BCR dráhy má pro maligní lymfocyt fatální důsledky, uvědomíme-li si její důležitou úlohu pro osud vyvíjejícího se normálního B lymfocytu a klonální proliferaci maturovaného B lymfocytu. Dovo-

líme si zde stručně rekapitulovat klíčové proteiny a dráhy aktivované antigenem po vazbě na povrchový Ig. Imunoglobulinová komponenta BCR sama o sobě nemá kinázovou aktivitu a první kinázou odpovídající na jeho stimulaci je Lyn, která fosforyluje cytoplazmatické části BCR-asociovaných Igα a Igβ (ITAM), které následně slouží jako místa organizace „signalosomu“ (obr. 1, shrnuto v [23]). BCR signalizace je dále propagována kinázou Lyn rekrutující PI3K, kinázou Syk pomocí asociace s adaptorovou molekulou BLNK a kinázou Btk aktivující fosfolipázu PLCγ2. Pořadí, v kterém jsou jednotlivé kinázy a adaptorové molekuly sdruženy a aktivovány, bylo doposud studováno především na normálních B lymfocytech a v myších modelech, které prokázaly nezbytnost proteinů Syk, Btk, PI3Kδ a fosfolipázy PLCγ2 pro funkci BCR [23]. Je zajímavé, že první responsivní kináza Lyn není nezbytně nutná pro BCR signalizaci a její inhibice může paradoxně vést k posílení BCR dráhy, neboť Lyn zastává klíčové funkce také v její inhibici a „ukončení“ BCR aktivity. Tyto inhibiční funkce, na rozdíl od jejich úloh v aktivaci BCR, nejsou redundantní a u myši s delecí genu pro Lyn dochází k hyperaktivaci B lymfocytů a vzniku těžké autoimunity [23].

Funkcí výše zmíněných kináz je aktivovat proteiny PLCγ2 a PI3K zodpovědné za integraci signálu a produkci tzv. druhých posílů. PLCγ2 produkuje inositol-1,4,5-trifosfát (IP3) a diacylglycerol (DAG), které vedou k vylití intracelulárních zásob kalcia a aktivaci proteinkinázy C, MAPK, ERK1/2, p38, transkripční aktivaci NFκB a dalších. PI3K je na membráně vázána k intracelulární části CD19 a dává vznik fosfatidylinositol 3,4,5-trifosfátu a posiluje BCR signalizaci přes další aktivaci Btk a Akt dráhu [23]. U CLL byla kromě výše zmíněných proteinů popsána důležitá úloha tyrosinkinázy ZAP-70, která zde ale pravděpodobně funguje spíše jako adaptorová molekula některé z kináz [24]. Rozdíly v expresi ZAP-70 jsou silně asociované s odpovědí CLL buněk na stimulaci BCR *in vitro* a jsou dobře známým prognostickým faktorem spojeným s nemutovaným IgHV [25]. Podobně také CD38 a C49d, obě asociované s prognózou CLL, napomáhají svými funkcemi v iniciaci BCR signalizace a možná tak in-



Obr. 1. Schéma BCR signalizační dráhy (dle [23]). BCR-signalizační dráha obsahuje množství vzájemně interagujících kináz (např. SYK, LYN, BTK, PI3K), fosfatáz (SHP-1, SHIP) a adaptorových molekul (BLNK). Výsledkem aktivace BCR dráhy je produkce druhých posílů např. IP3, DAG a aktivace pro-proliferací/anti-apoptických drah jako NFκB, RAS, AKT, PKC, p38 MAPK, JNK, ERK apod. V současné době jsou klinicky testovány inhibitory BCR-signalizace působící na BTK (ibrutinib – IBR.), SYK (fosfatinib – FOS.) a PI3K (GS-1101).

tegují více signálů v mikroprostředí lymfatických orgánů, kde zprostředkovávají adhezi a migraci [26–28].

Inhibice BCR-asociovaných kináz ovlivňuje nejen signalizaci, ale také migraci B lymfocytů, což bylo zřejmě od počátečních aplikací těchto inhibitorů pacientům. Aplikace „BCR inhibitorů“ vyvolává u většiny CLL pacientů během několika dní mobilizaci B lymfocytů z uzlin a kostní dřeně [29]. Tato iniciální lymfocytóza vedla k obavám, zda u pacientů nedochází k progresi choroby při léčbě, neboť vzestup periferní lymfocytózy při chemo-/chemoimunoterapii je uznaným hodnotícím kritériem pro progresi. Transientní lymfocytóza trvající několik měsíců je například přítomna u 70 % pacientů léčených Btk inhibitorem ibrutinibem (viz níže), ale nebývá provázena klinickými příznaky hyperviskozity. V kontextu těchto

poznatků lze níže diskutované inhibitory klíčových enzymů BCR dráhy označit spíše za „BCR inhibitory v širším smyslu“, neboť specificky neinhibují pouze jednu molekulární dráhu. Je pravděpodobné, že právě kombinace inhibice několika drah, které jsou důležité pro přežití maligních B lymfocytů (BCR signalizace, signalizace chemokiny a integriny apod.), stojí za jejich dobrým klinickým efektem. Zároveň „BCR inhibitory“ prakticky postrádají myelotoxicitu, což dovoluje do jejich klinických studií zařazovat pacienty s hlubokou cytopenií, kteří by nebyli vhodní pro agresivní chemo-/chemoimunoterapeutické kombinace.

„BCR inhibitory“

Inhibice Syk pomocí fostamatinibu

Syk (Spleen Tyrosine Kinase) představuje nerekceptorovou tyrosinkinázu, která ve

Tab. 1. Klinicky testované inhibitory BCR dráhy u CLL (dle [21,29,35,37,42,43,54–56]).

	GS-1101 (CAL-101) [37,42]	Ibrutinib (PCI-32765) [29,43]	Fostamatinib(R788; R406) [35]
cílová molekula inhibitoru	PI3Kδ	BTk	SYK (dále FLT3, KIT, LCK, JAK1, JAK3)
hlavní substráty inhibované kinázy	fosfatidyl-inositol PIP2	PLCγ2, PKCβ	substráty SYK: SYK, BLNK, BTK
inhibované (ovlivněné) molekulární dráhy	BCR , CD40, BAFF, TLR, IL-4R, IL-7R, RAS	BCR , CD40, BAFF, TLR, FcR, integriny a chemokiny zprostředkovaná signalizace	BCR , FcR, integriny a chemokiny zprostředkovaná signalizace
testovaná dávka	150 mg p.o. 2krát denně	420 mg nebo 840 mg p.o. 1krát denně	200 mg p.o. 2krát denně
kohorta	54 (relabovaní pacienti)	116 (3 kohorty: n = 31 nepředléčení pacienti; n = 61 relabovaní a refrakterní pacienti; n = 24 pacienti s vysokým rizikem (relaps do 2 let nebo del17p))	15 (relabovaní nebo refrakterní CLL/SLL pacienti)
léčebná odpověď dle iwCLL kritérií (samostatný inhibitor)	uzlinová odpověď u 80 %; PR u 26 %; PFS více než 15 měsíců	OR: nepředléčení pacienti 71%; relabovaní a refrakterní pacienti 67 %; pacienti s vysokým rizikem 50 % PFS po 22 měsících: nepředléčení pacienti: 96 %; relabovaní/refrakterní pacienti + vysoké riziko 76 %	PR u 55 %; medián PFS 6,4 měsíců
nežádoucí účinky (3/4 stupně)	pneumonie 24 %; neutropenie 24 %; trombocytopenie 7 %; anémie 6 %	infekce 26 %; neutropenie a trombocytopenie u < 10 % pacientů	neutropenie 18 %; anémie 7 %; hypertenze 6 %
fáze klinického testování u CLL	ukončena fáze 1, pokračuje fáze 2/3	ukončena fáze 1, pokračuje fáze 2/3	ukončena fáze 2
probíhající testování u CLL v kombinaci	rituximab a/nebo bendamustin (Stanford University); ofatumumab (Cornell University)	rituximab (MD Anderson)	neprobíhá
klinické testování u jiných diagnóz	non-hodgkinské lymfomy	non-hodgkinské lymfomy	non-hodgkinské lymfomy; ukončena 1. studie fáze 3 u revmatoidní artritidy
PR (partial response) – parciální odpověď, OR (overall response) – celková odpověď, PFS (progression free survival) – podíl pacientů bez progresu			

vývoji B lymfocytů zaujímá částečně redundantní funkce se ZAP-70 (význam ZAP-70 u CLL viz výše). Delece genu Syk v myším modelu způsobuje blok ve vývoji a absenci zralých B lymfocytů. U CLL byla popsána konstitutivní aktivace Syk (fosforylace pY352) u signifikantního množství pacientů a amplituda aktivity Syk v odpovědi na stimulaci BCR je také známkou agresivnějšího fenotypu [24,30,31]. Inhibice Syk kinázy přeruší

stromatem mediovanou rezistenci k apoptóze a inhibuje BCR-, chemokin- a integrin- dependentní signalizaci [16,30,32].

Fostamatinib (R788, FosD) je prvním „inhibitorem BCR signalizace“, který byl u CLL testován a prokázal životaschopnost tohoto terapeutického konceptu (opomineme-li dasatinib, který také částečně inhibuje tuto dráhu přes vazbu na Lyn). Fostamatinib je podáván orálně a konvertován na aktivní metabolit

(R406) [33], který inhibuje preferenčně Syk, ale také Flt3, Jak a Lck [34]. V klinické studii fáze 1/2 byl testován fostamatinib u 68 pacientů s relabujícím non-hodgkinským lymfomem, kteří zahrnovali také 15 CLL/SLL pacientů, z nichž 55 % dosáhlo klinické odpovědi (výsledky klinického testování shrnuty v tab. 1) [35]. U ostatních diagnóz dosáhl fostamatinib výrazně menšího procenta léčebné odpovědi – 22 % (5 z 23) u DLBCL, 10 %

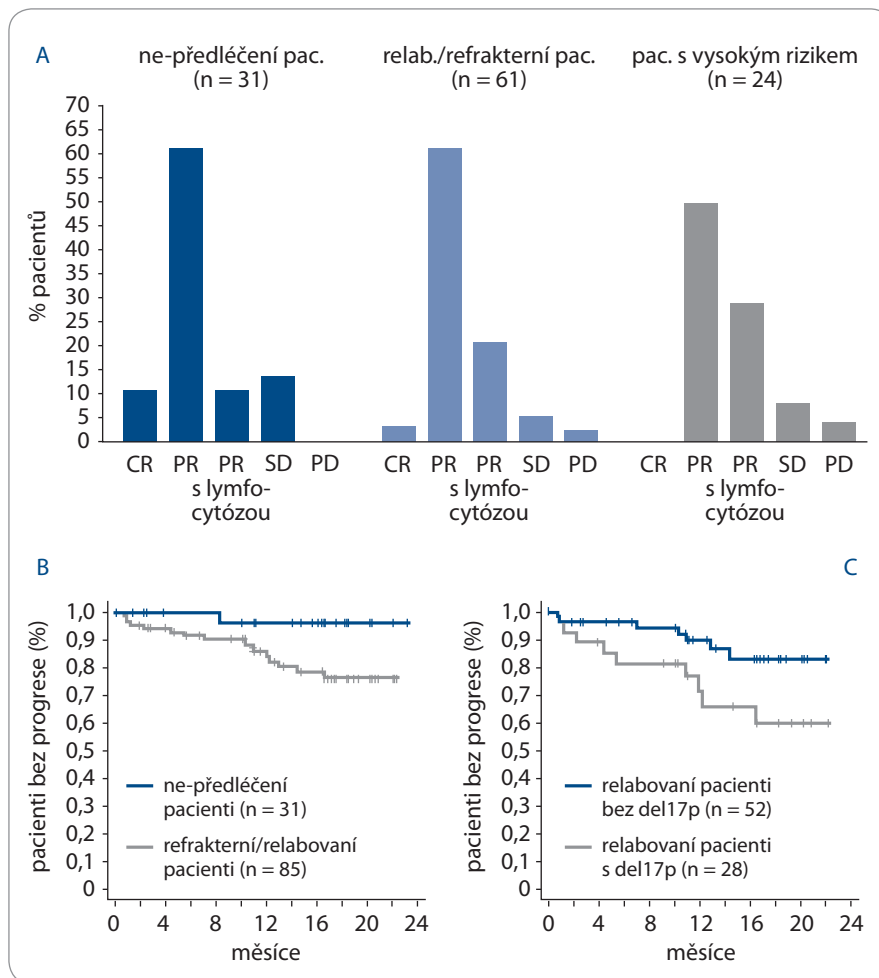
(2 z 21) u FL a 11 % (1 z 9) u MCL [35]. V současném okamžiku nepokračuje testování u hematologických diagnóz, neboť výrobce (AstraZeneca) se soustředil na schválení preparátu pro léčbu revmatoidní artritidy. Lze však očekávat, že budou u CLL testovány nové, specifickéjší inhibitory Syk.

Inhibice PI3K pomocí GS-1101

PI3K se skládá z regulační subjednotky p85 a katalytické subjednotky p110, které integrují množství proliferačních a anti-apoptických signálů a dále je přenášejí prostřednictvím rekrutování Btk, PLC γ 2 a aktivace Akt (obr. 1). V B lymfocytech se především vyskytuje jedna ze čtyř izoform enzymu označovaná jako PI3K delta (δ). Mutace inaktivující gen pro PI3K δ způsobuje u myši poruchu vyžívání B lymfocytů (především B1 a MZ) a produkce protilátek [23]. U CLL je PI3K konstitutivně více exprimována ve srovnání s normálními B lymfocyty a je aktivována podobně jako Syk v odpovědi na BCR stimulaci, chemokiny a adhezi přes integriny [36].

GS-1101 (dříve CAL-101, Gilead Sciences) byl vyvinut jako selektivní, orálně podávaný inhibitor PI3K izoformy δ , tak aby se odstranilo maximum nežádoucích účinků způsobených inhibicí PI3K mimo hematopoetické buňky. Ve fázi 1/2 byl GS-1101 podán 54 CLL pacientům, z nichž u 80 % došlo ke zmenšení lymfatických uzlin alespoň o 50 % [37]. Vzhledem k lymfocytóze, která je přičítána inhibici migrace a adheze maligních buněk (viz výše), byla celková terapeutická odpověď hodnocená dle standardních kritérií relativně nízká (26 %) – výsledky klinického testování shrnuty v tab. 1. Tyto výsledky (společně s výsledky při podávání ibrutinibu, viz níže) vedly k zavedení provizorní kategorie hodnocení léčebné odpovědi „parciální odpověď s lymfocytózou“ a pravděpodobně povedou k přepracování hodnotících doporučení v tomto smyslu.

Předpokládaným mechanismem účinku GS-1101 je indukce apoptózy, inhibice BCR signalizace a také vliv na chemotaxi [38–41]. Podávání GS-1101 vede k normalizaci hladin chemokinu CXCL12 a CXCL13 u CLL pacientů, což by mohlo být využitelné jako marker odpovědi na léčbu [38]. Velmi zajímavé výsledky s lé-



Obr. 2 A. Klinická odpověď CLL pacientů (n = 116) na ibrutinib dle rizikové skupiny. CR – kompletní odpověď, PR – parciální odpověď, PR s lymfocytózou – parciální odpověď u pacienta, kde přetrvává ibrutinibem vyvolaná mobilizace maligních buněk do periferní krve, SD – stabilní choroba, PD – progresse. **Obr. 2 B, C.** Čas do progresu u pacientů léčených ibrutinibem. Převzato a upraveno z [29].

čebnou odpovědí u > 80 % pacientů poskytuje kombinace GS-1101 s rituximabem nebo bendamustinem [42]. Kombinace léčiv mobilizujících maligní B lymfocyty do periferie s monoklonálními protilátkami je velmi racionální, neboť bylo prokázáno, že stromální buňky kostní dřeně a lymfatických uzlin chrání B lymfocyty před efekty terapeutických protilátek [28]. U kombinace „BCR inhibitorů“ s protilátkami je pozorován velmi dobrý klinický efekt při odstranění některých komplikací plynoucích z aplikace chemoterapeutické komponenty onkologických režimů [43].

Inhibice Btk pomocí ibrutinibu

Brutonova tyrosinkináza (Btk) byla popsána při studiu primárního imunodefici-

citu projevujícího se nízkou koncentrací imunoglobulinů v séru a absencí B lymfocytů v periferní krvi. Tento imunodeficit byl nazván X-vázaná agamaglobulinémie (XLA) u lidí a X-vázaná imunodeficiencie u myši s mutací v genu Btk [44]. Btk je k BCR signalosomu připojena v závislosti na aktivitě PI3K a má esenciální funkce v aktivaci PLC γ 2, která produkuje DAG, IP3 a umožňuje vyplavení kalcia (obr. 1). Btk je také zapojena do mnoha dalších interakcí B lymfocytů v mikroprostředí [21,22,45,46]. Terapeutický potenciál Btk inhibitoru byl poprvé odhalen při studiu agresivních buněk ABC subtypu DLBCL, kde byla prokázána jejich vysoká dependence na BCR dráze [47].

Ibrutinib (PCI-32765) je orální ireverzibilní inhibitor fosforylace a enzymatické

aktivity Btk, který kromě BCR signalizace inhibuje stromatem a cytokiny mediovanou protekci před apoptózou [48–50]. První studie fáze I testovala ibrutinib (výrobce Pharmacyclics) u 50 pacientů s relabovaným a refrakterním B buněčným lymfomem, kde popsala klinickou odpověď u 60 % pacientů [51]. Zároveň byl v této studii využit sofistikovaný přístup s fluorescenčně značenou próbou vázající se na Btk, který umožnil sledování vlivu dávky ibrutinibu na jeho vazbu ke kináze. Pomocí tohoto přístupu bylo popsáno, že 420 mg 1krát denně je dostatečnou dávkou k inhibici více než 90 % aktivity Btk [51]. Do navazující studie fáze Ib/II u CLL [29] bylo zatím zařazeno 116 pacientů, kteří jsou rozděleni do tří kohort na základě agresivity onemocnění: (i) dosud neléčení pacienti nad 65 let, (ii) relabující a refrakterní pacienti a (iii) pacienti s vysokým rizikem, u nichž došlo k progresi choroby po léčbě do 24 měsíců a/nebo mají del17p (delece 17p zahrnující tumor-supresor p53 je nejagresivnějším subtypem CLL s mediánem přežití cca tři roky). U těchto kohort jsou testovány dávky 420 a 840 mg/denně. Doposud zveřejněné výsledky jsou bezprecedentní, neboť bez ohledu na nepříznivé prognostické faktory dosahuje tato léčba vysokého procenta klinických odpovědí (> 80 %) a u pacientů navozuje dlouhotrvající remisi (tab. 1, obr. 2 A). Předpokládán čas bez progresu po 22 měsících sledování je u relabovaných/refrakterních pacientů 76 % (n = 85) a u nepředléčených pacientů 96 % (n = 31), viz obr. 2 B, C. Podobně předpokládané přežití po 22 měsících je u relabovaných/refrakterních pacientů 85 % (n = 85) a u nepředléčených pacientů 96 % (n = 31). Hlavním nežádoucím účinkem léčby (stupeň ≤ 2) je diarea (54 %), fatigue (29 %), infekce horních cest dýchacích (29 %), rash (28 %), nausea (26 %) a atalgie (25 %). Hematologická toxicita stupně ≥ 3 je relativně vzácná (< 10 %) a nevykazuje známky kumulativní toxicity. Je zajímavé, že přes známý vliv absence funkčního Btk na vznik agamaglobulinemie k tomuto u CLL pacientů nedochází a léčba způsobuje spíše vyšší hladiny IgA a nemá efekt na plazmatické hladiny IgG/IgM [29]. Podobně

jako u GS-1101 je ibrutinib nyní testován v kombinaci s rituximabem [43] a pro účely registrace FDA porovnáván s léčbou chlorambucilem.

Ibrutinib se také ukázal dobře účinným u lymfomu z plášťových buněk, který je obecně obtížně léčitelný a se špatnou prognózou [52]. V této studii byl ibrutinib podán 48 pacientům, z nichž 19 mělo za sebou léčbu bortezomibem. Pacienti ve studii byli všichni starší 60 let (medián 67 let), s mediánem počtu předěšlých terapií 2 (1–5). Terapeutické odpovědi dle IWG kritérií bylo dosaženo u 67 % pacientů (58 % u bortezomib-nepředléčených a 75 % u bortezomib-předléčených). Nejčastějším nežádoucím efektem byla stejně jako u CLL diarea a léčba byla prakticky bez známek myelotoxicity [52].

Zajímavých výsledků bylo také dosaženo při podání ibrutinibu pacientům s DLBCL, kteří byli rozděleni pro hodnocení účinnosti na prognosticky nepříznivý subtyp ABC (activated B cell, n = 29) a prognosticky příznivý subtyp GC (germinal center, n = 20) [53]. Autoři studie předpokládali, že na rozdíl od klasické terapie můžeme u pacientů s ABC očekávat lepší terapeutickou odpověď, neboť byla popsána „závislost“ těchto buněk na BCR dráze a četné mutace v CD79a/b, které ji konstitutivně aktivují. Tato hypotéza se potvrdila a u subtypu ABC dosáhlo klinické odpovědi 40 % pacientů ve srovnání s 5 % u subtypu GC. Subtyp ABC byl vůči ibrutinibu responsivní bez ohledu na přítomnost (60 % pacientů) či absenci mutace v CD79b [53]. Tyto výsledky naznačují potenciál ibrutinibu v léčbě u agresivního DLBCL a již jsou testovány možnosti synergie s mTOR inhibitory.

Závěr

Intenzivní výzkum molekulární patogeneze B buněčných lymfomů umožnil odhalení dependence některých těchto onemocnění či subtypů onemocnění na aktivaci BCR signalizace. Klinické testování molekul, které inhibují BCR-asociované kinázy, prokázalo, že je možné toto využít k účinné cílené léčbě CLL a některých lymfomů. Obrovskou výhodou těchto „BCR inhibitorů“ je jejich minimální myelotoxicita, orální aplikace, dobrý efekt i u onemocnění refrak-

terního na cytostatika (např. pacienti s aberací p53 u CLL, ABC subtyp DLBCL) a potenciál ke kombinaci s monoklonálními protilátkami, jejichž účinek potencují. Zůstává otázkou, do jaké míry jsou efekty „BCR inhibitorů“ kombinací jejich vlivu na další důležité dráhy, v nichž jsou cílové kinázy zapojeny (především migrace a adheze). Lepší pochopení mechanismu účinku je nezbytné pro jejich případné vzájemné kombinace a odhalení molekulárních mechanismů rezistence. V případě CLL se zdá, že léčba ibrutinibem či GS-1101 bude ve velmi blízké době schválena americkou F. D. A. (Federal Drug Agency) a stane se standardním režimem u tohoto onemocnění.

Podíl autorů na rukopisu

Marek Mráz sepsal rukopis. Všichni autoři revidovali rukopis a přispěli k diskusi nad relevancí publikovaných studií. Marek Mráz děkuje za diskusi nad tématem Dr. T. J. Kippsovi a Dr. M. Choiovi (University of California, San Diego).

Literatura

- Mráz M, Pavlová Š, Malčíková J et al. Molekulární patogeneze chronické lymfocytární leukémie. *Transfúze a hematologie* dnes 2010; 16: 16–20.
- Zenz T, Mertens D, Küppers R et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(1): 37–50.
- Mráz M, Trbušek M, Doležalová D et al. Identifikace patogeneticky významných mutací u chronické lymfocytární leukémie pomocí „sekvencování nové generace“. *Transfúze a hematologie* dnes 2012; 18: 72–75.
- Dühren-von Minden M, Übelhart R, Schneider D et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. *Nature* 2012; 489(7415): 309–312.
- Packham G, Stevenson F. The role of the B-cell receptor in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Semin Cancer Biol* 2010; 20(6): 391–399.
- Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118(16): 4313–4320.
- Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A et al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood* 2012; 119(19): 4467–4475.
- Caligaris-Cappio F, Ghia P. Novel insights in chronic lymphocytic leukemia: are we getting closer to understanding the pathogenesis of the disease? *J Clin Oncol* 2008; 26(27): 4497–4503.
- Herve M, Xu K, Ng YS et al. Unmutated and mutated chronic lymphocytic leukemias derive from self-reactive B cell precursors despite expressing different antibody reactivity. *J Clin Invest* 2005; 115(6): 1636–1643.
- Krysov S, Potter KN, Mockridge CI et al. Surface IgM of CLL cells displays unusual glycans indicative of engagement of antigen in vivo. *Blood* 2010; 115(21): 4198–4205.
- Catera R, Silverman GJ, Hatzi K et al. Chronic lymphocytic leukemia cells recognize conserved epitopes as-

- sociated with apoptosis and oxidation. *Mol Med* 2008; 14(10–12): 665–674.
12. Chu CC, Catera R, Zhang L et al. Many chronic lymphocytic leukemia antibodies recognize apoptotic cells with exposed nonmuscle myosin heavy chain IIA: implications for patient outcome and cell of origin. *Blood* 2010; 115(19): 3907–3915.
 13. Steininger C, Widhopf GF, Ghia EM et al. Recombinant antibodies encoded by IGHV1–69 react with pUL32, a phosphoprotein of cytomegalovirus and B-cell superantigen. *Blood* 2012; 119(10): 2293–2301.
 14. Krysov S, Dias S, Paterson A et al. Surface IgM stimulation induces MEK1/2-dependent MYC expression in chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 2012; 119(1): 170–179.
 15. Potter KN, Mockridge CI, Neville L et al. Structural and functional features of the B-cell receptor in IgG-positive chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2006; 12(6): 1672–1679.
 16. Quiroga MP, Balakrishnan K, Kurtova AV et al. B-cell antigen receptor signaling enhances chronic lymphocytic leukemia cell migration and survival: specific targeting with a novel spleen tyrosine kinase inhibitor, R406. *Blood* 2009; 114(5): 1029–1037.
 17. Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 117(2): 563–574.
 18. Ceconi D, Zamò A, Bianchi E et al. Signal transduction pathways of mantle cell lymphoma: a phosphoproteome-based study. *Proteomics* 2008; 8(21): 4495–4506.
 19. Lenz G, Davis RE, Ngo VN et al. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. *Science* 2008; 319(5870): 1676–1679.
 20. Guarini A, Chiaretti S, Tavoraro S et al. BCR ligation induced by IgM stimulation results in gene expression and functional changes only in IgV H unmutated chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells. *Blood* 2008; 112(3): 782–792.
 21. Burger JA. Inhibiting B-cell receptor signaling pathways in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7(1): 26–33.
 22. Burger JA. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia is changing the therapeutic landscape. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(6): 643–649.
 23. Dal Porto JM, Gauld SB, Merrell KT et al. B cell antigen receptor signaling 101. *Mol Immunol* 2004; 41(6–7): 599–613.
 24. Chen L, Widhopf G, Huynh L et al. Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100(13): 4609–4614.
 25. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351(9): 893–901.
 26. Deaglio S, Capobianco A, Bergui L et al. CD38 is a signaling molecule in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 2003; 102(6): 2146–2155.
 27. Deaglio S, Vaisitti T, Aydin S et al. CD38 and ZAP-70 are functionally linked and mark CLL cells with high migratory potential. *Blood* 2007; 110(12): 4012–4021.
 28. Mraz M, Zent CS, Church AK et al. Bone marrow stromal cells protect lymphoma B-cells from rituximab-induced apoptosis and targeting integrin α 4- β 1 (VLA-4) with natalizumab can overcome this resistance. *Br J Haematol* 2011; 155(1): 53–64.
 29. Byrd JC, Furman RR, Coutre S et al. The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Promotes High Response Rate, Durable Remissions, and Is Tolerable in Treatment Naïve (TN) and Relapsed or Refractory (RR) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Patients Including Patients with High-Risk (HR) Disease: New and Updated Results of 116 Patients in a Phase Ib/II Study *Blood* 2012; American Society of Hematology Annual Meeting, December. Atlanta, USA: abstract 189.
 30. Gobessi S, Laurenti L, Longo PG et al. Inhibition of constitutive and BCR-induced Syk activation downregulates Mcl-1 and induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Leukemia* 2009; 23(4): 686–697.
 31. Gobessi S, Laurenti L, Longo PG et al. ZAP-70 enhances B-cell-receptor signaling despite absent or inefficient tyrosine kinase activation in chronic lymphocytic leukemia and lymphoma B cells. *Blood* 2007; 109(5): 2032–2039.
 32. Buchner M, Baer C, Prinz G et al. Spleen tyrosine kinase inhibition prevents chemokine- and integrin-mediated stromal protective effects in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010; 115(22): 4497–4506.
 33. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58(11): 3309–3318.
 34. Braselmann S, Taylor V, Zhao H et al. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319(3): 998–1008.
 35. Friedberg JW, Sharman J, Sweetenham J et al. Inhibition of Syk with fostamatinib disodium has significant clinical activity in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010; 115(13): 2578–2585.
 36. Ringshausen I, Schneller F, Bogner C et al. Constitutively activated phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3K) is involved in the defect of apoptosis in B-CLL: association with protein kinase Cdelta. *Blood* 2002; 100(10): 3741–3748.
 37. Coutre SE, Byrd JC, Furman RR et al. Phase I study of CAL-101, an isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3 kinase P110d, in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *American Society of Clinical Oncology Meeting June 1–15, Chicago, USA. J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 15): abstract 6631.
 38. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M et al. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118(13): 3603–3612.
 39. Meadows SA, Vega F, Kashishian A et al. PI3K inhibitor, GS-1101 (CAL-101), attenuates pathway signaling, induces apoptosis, and overcomes signals from the microenvironment in cellular models of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119(8): 1897–1900.
 40. Castillo JJ, Furman M, Winer ES. CAL-101: a phosphatidylinositol-3-kinase p110-delta inhibitor for the treatment of lymphoid malignancies. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21(1): 15–22.
 41. Lannutti BJ, Meadows SA, Herman SE et al. CAL-101, a p110delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. *Blood* 2011; 117(2): 591–594.
 42. Coutre SE, Leonard JP, Furman RR et al. Combinations of the Selective Phosphatidylinositol 3-Kinase-Delta (PI-3Kdelta) Inhibitor GS-1101 (CAL-101) with rituximab and/or bendamustine are tolerable and highly active in patients with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results from a phase I study *American Society of Hematology Annual Meeting, December 2012. Atlanta, USA: abstract 191.*
 43. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG et al. The Btk Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) in combination with rituximab is well tolerated and displays profound activity in high-risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. *American Society of Hematology Annual Meeting, December 2012. Atlanta, USA: abstract 187.*
 44. Rawlings DJ, Saffran DC, Tsukada S et al. Mutation of unique region of Bruton's tyrosine kinase in immunodeficient XID mice. *Science* 1993; 261(5119): 358–361.
 45. Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. *Int Rev Immunol* 2012; 31(2): 119–132.
 46. Honnigberg LA, Smith AM, Sirisawad M et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(29): 13075–13080.
 47. Davis RE, Ngo VN, Lenz G et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2010; 463(7277): 88–92.
 48. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood* 2011; 117(23): 6287–6296.
 49. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 2012; 119(5): 1182–1189.
 50. Winer ES, Ingham RR, Castillo JJ. PCI-32765: a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor for the treatment of lymphoid malignancies. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21(3): 355–361.
 51. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2012; 31(1): 88–94.
 52. Wang L, Martin P, Blum KA. The Bruton's tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 is highly active as single-agent therapy in previously-treated Mantle Cell Lymphoma (MCL): Preliminary results of a Phase II trial. *American Society of Hematology Annual Meeting, December 2011. San Diego, USA: abstract 442.*
 53. Wilson WH, Gerecitano JF, Goy A et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC subtype of relapsed/refractory de novo diffuse large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study. *American Society of Hematology Annual Meeting, December 2012. Atlanta, USA: abstract 686.*
 54. Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 120(24): 4684–4691.
 55. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood* 2012; 120(6): 1175–1184.
 56. Flinn IW. B-cell receptor inhibitors in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011; 9(8): 605–606.

Udržiavacia liečba lenalidomidom u pacientov s mnohopočetným myelómom

Lenalidomide Maintenance Therapy in Patients with Multiple Myeloma

Roziaková L.¹, Mistrík M.²

¹ Oddelenie klinickej patofyziológie, Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a UN Bratislava

² Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a UN Bratislava

Súhrn

Udržiavacia liečba bola definovaná ako akákoľvek liečba podávaná po ukončení indukčnej liečby u pacientov s buď odpovedajúcim, alebo neprogredujúcim ochorením, s cieľom predĺžiť prežívanie pacientov. Viacero štúdií sledovalo použitie nových liekov v udržiavacej liečbe po transplantácii so snahou zlepšiť interval prežitia bez progresie a celkového prežívania. Ako ukázali nedávne štúdie, thalidomid a bortezomib sú vhodnejšie lieky na konsolidáciu, s efektom prehĺbenia liečebnej odpovede. Na druhej strane, lenalidomid je doposiaľ najúčinnnejším liekom v udržiavacej liečbe, s nízkou toxicitou a benefitom z predĺženého podávania. Úloha lenalidomidu v udržiavacej liečbe bola posudzovaná v troch randomizovaných klinických štúdiách. U pacientov s lenalidomidom došlo k predĺženiu prežívania bez progresie a v jednej štúdii aj k zlepšenému prežívaniu. Neočakávaným zistením bol zvýšený výskyt sekundárnych malignít v tejto skupine pacientov. Otázne ostáva, či udržiavacia liečba sa má zahájiť u každého pacienta. Zatiaľ sa odporúča udržiavacia liečba lenalidomidom pacientom, ktorí nedosiahli kompletnú remisiu po transplantácii, a vysokorizikovým pacientom. U pacientov so štandardným rizikom by sa malo zvážiť riziko/benefit udržiavacej liečby oproti sledovaniu pacientov, pokiaľ nebudú dostupné údaje o zlepšenom prežívaní u týchto pacientov. V súčasnosti sú teda potrebné ešte ďalšie analýzy udržiavacej terapie lenalidomidom na určenie rizikových pacientov z hľadiska možného rozvoja sekundárnych malignít a dlhšie sledovanie pacientov na zistenie vplyvu takejto liečby na celkové prežívanie.

Kľúčové slová

mnohopočetný myelóm – lenalidomid – udržiavacia liečba

Summary

Maintenance therapy was recently defined as any treatment administered after the completion of induction therapy in patients whose disease is either responsive or nonprogressive at the time, with the goal of prolonging survival. Several studies have evaluated the use of novel agents as part of posttransplantation maintenance to improve progression free survival and overall survival. As shown by recent clinical trials, thalidomide and bortezomib are more indicated as consolidation agents, increasing the response rates. In contrast, lenalidomide showed a low toxicity profile and a benefit from prolonged treatment, making the drug one of the best choices for maintenance treatment. The role of lenalidomide in the maintenance therapy was evaluated in three randomized clinical trials. Lenalidomide was associated with a significantly increased progression free survival and in one study with a significant survival benefit. An unexpected finding from these trials was a modest increase in the incidence of secondary cancers. Whether lenalidomide maintenance should be routinely offered to patients is controversial among experts. For now, lenalidomide maintenance should be considered standard for patients not achieving a complete remission after stem cell transplantation, and for high-risk patients. For patients with low-risk disease, the risk/benefits of lenalidomide maintenance versus watchful waiting should be discussed until we have more data regarding survival benefits. Further analysis of lenalidomide maintenance therapy to determine the long-term risk of secondary malignancies and longer follow-up to assess the impact on overall survival is required.

Key words

multiple myeloma – lenalidomide – maintenance

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. Ľubica Roziaková, Ph.D.

Oddelenie klinickej patofyziológie
Klinika hematológie a transfúziológie
LF UK a UN Bratislava
Nemocnica sv. Cyrila a Metoda
Antolská 11
851 07 Bratislava-Petržalka
Slovenská republika
e-mail: lubica.roziakova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 13. 1. 2013

Přijato/Accepted: 7. 3. 2013

Úvod

Mnohopočetný myelóm (MM) je malígne lymfoproliferatívne ochorenie charakterizované infiltráciou kostnej drene patologickými plazmatickými bunkami, osteolytickými léziami v skelete a prítomnosťou monoklonálneho imunoglobulínu v sére a/alebo moči [1]. Doteraz sa o ňom hovorilo ako o nevyliciteľnom ochorení. V súčasnosti za priaznivých prognostických podmienok a použitia komplexnej intenzívnej vstupnej liečby vrátane udržiavacej liečby možno vyliečiť asi 10 % pacientov s MM [2]. Prítomnosť minimálnej reziduálnej choroby je však zodpovedná za relaps ochorenia. Medián trvania odpovede po najnovších indukčných režimoch s následnou vysokodávkovanou chemoterapiou a autológnu transplantáciu periférnych krvotvorných buniek (autologous stem cell transplantation – ASCT) väčšinou nepresahuje 36 mesiacov [3]. Preto sa hľadajú ďalšie možnosti predĺženia mediánu trvania odpovede a oddialenia relapsu ochorenia, a to buď v podobe krátkotrvajúcej konsolidačnej, alebo prolongovanej udržiavacej liečby. Kým úlohou konsolidačnej liečby je prehlĺbenie odpovede po indukčnej liečbe s následnou redukciiu reziduálnej choroby, úlohou udržiavacej liečby je udržanie odpovede, a tým kontrola reziduálnej choroby s oddialením progresie ochorenia. Doteraz neboli publikované žiadne klinické štúdie, ktoré by porovnávali výhody a superioritu konsolidácie verzus udržiavacej liečby.

Udržiavacia liečba po ASCT bola navrhnutá ako stratégia pre zlepšenie liečebných výsledkov [4]. Prvé štúdie skúmali úlohu melfalanu a prednizonu v udržiavacej liečbe. Hoci sa zaznamenal vplyv na prolongáciu trvania remisie, nezistil sa ich vplyv na prežívanie [5,6]. Použitie interferónu v udržiavacej liečbe tiež nevyústilo do zlepšeného intervalu prežitia bez progresie (progression free survival – PFS) alebo celkového prežitia (overall survival – OS) [4,7]. Navyše ich dlhodobé použitie bolo limitované toxicitou liečby. Výsledky klinických štúdií s bortezomibom sú tiež povzbudivé. Pozitívne výsledky boli dosiahnuté aj u prognosticky vysoko rizikových pacientov [8]. Imunomodulačné látky, ako sú thalido-

mid a lenalidomid, boli najviac študované v udržiavacej liečbe, jednak pre ich perorálne podávanie a jednak pre ich antitumorózny efekt. Účinnosť thalidomidu bola potvrdená vo viacerých randomizovaných štúdiách. Hoci vo viacerých štúdiách došlo k predĺženiu PFS a OS, jeho dlhodobé použitie bolo limitované jeho výraznou neurotoxicitou [9–14].

Lenalidomid v udržiavacej liečbe

Lenalidomid je imunomodulačná látka s duálnym mechanizmom účinku. Jeho protinádorový účinok vedie priamo k usmrteniu nádorových buniek a jeho imunomodulačný účinok môže udržať nádor v remisii. Aktuálny prehľad možných kombinovaných režimov s lenalidomidom spracúvajú viaceré prehľadové články [15,16]. V súčasnosti je v Slovenskej republike registrovaný v liečbe relabujúceho alebo refraktérneho mnohopočetného myelómu spolu s glukokortikoidom. Nakoľko však dexametazon síce posilňuje protimyelómový účinok lenalidomidu, na druhej strane antagonizuje jeho imunomodulačný efekt, preto sa odporúča v udržiavacej liečbe monoterapia lenalidomidom [17]. V súčasnosti viaceré práce sumarizujú použitie lenalidomidu nielen v liečbe relabujúceho a refraktérneho mnohopočetného myelómu, ale aj jeho použitie v rámci konsolidačnej a udržiavacej liečby novodiagnostikovaných pacientov [18,19]. Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu v udržiavacej liečbe bola skúmaná vo fáze III v troch veľkých randomizovaných štúdiách a vo viacerých menších štúdiách (tab. 1). Dve nezávislé randomizované štúdie (CALGB 100104 a IFM 2005-02) hodnotili účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu v udržiavacej liečbe u pacientov po ASCT a jedna randomizovaná štúdia (MM-015) u seniorov nevhodných pre ASCT [20–22].

Fáza III klinickej štúdie IFM 2005-02 zistila s mediánom sledovania 45 mesiacov zlepšenú liečebnú odpoveď po ASCT a predĺženie PFS. V štúdiu bolo sledovaných 614 pacientov mladších ako 65 rokov, ktorí podstúpili ASCT s konsolidáciou 2 cyklami lenalidomidu 25 mg v deň 1–21. Následne bolo 307 pacientov randomizovaných v rámci udržiavacej liečby do ramena s lenalidomi-

dom 10–15 mg až do relapsu ochorenia a 307 pacientov do ramena s placebom. Konsolidácia s lenalidomidom vyústila do prehlĺbenia počtu odpovedí. Počet kompletných remisií (KR) a veľmi dobrých odpovedí (VGPR) stúpol z 58 % pred konsolidáciou na 69 % po konsolidácii ($p < 0,001$). Následná udržiavacia liečba lenalidomidom viedla k signifikantnému zlepšeniu počtu odpovedí v porovnaní s placebom. Až 84 % pacientov na udržiavacej liečbe lenalidomidom dosiahlo KR alebo VGPR v porovnaní so 76 % pacientov v skupine s placebom ($p = 0,009$). Súčasne došlo v skupine pacientov na udržiavacej liečbe lenalidomidom k signifikantnému predĺženiu PFS o 18 mesiacov v porovnaní so skupinou s placebom (41 mesiacov vs 23 mesiacov, HR = 0,5, $p < 0,001$). Tento prínos sa pozoroval aj v rôznych podskupinách pacientov na základe hladiny B2-mikroglobulínu, cytogenetického profilu (prítomnosť del13q) alebo liečebných odpovedí po ASCT. Trojročné celkové prežívanie (OS) od randomizácie bolo podobné v skupine s lenalidomidom oproti placebo (80 % vs 84 %, $p = 0,29$). Na hodnotenie vplyvu udržiavacej liečby na OS je však potrebné dlhšie pozorovanie pacientov. Udržiavacia liečba lenalidomidom bola dobre tolerovaná, 27 % pacientov na lenalidomide a 15 % pacientov užívajúcich placebo muselo prerušiť liečbu kvôli toxicite. Vyššia toxicita u pacientov na udržiavacej liečbe lenalidomidom sa zaznamenala až po 2 rokoch liečby. Neurotoxicita 3. a 4. stupňa bola podobná v oboch ramenách, tromboembolické komplikácie boli zaznamenané častejšie v skupine pacientov s lenalidomidom (6 % vs 2 %, $p = 0,01$) a hematologická toxicita 3. a 4. stupňa bola tiež vyššia u pacientov s lenalidomidom (58 % vs 23 %, $p < 0,001$). Neočakávaným zistením bol mierny vzostup sekundárnych malignít u pacientov v ramene s lenalidomidom oproti ramenu s placebom (26 vs 12 prípadov). Po štyroch rokoch sledovania v oboch skupinách prežíva viac ako 70 % pacientov [20].

Primárnym cieľom ďalšej veľkej randomizovanej štúdie CALGB 100104 bolo zistiť, či lenalidomid v udržiavacej liečbe predlžuje dobu do progresie (time to progression – TTP) po ASCT. Do štú-

Tab. 1. Prehľad najdôležitejších klinických štúdií s lenalidomidom v udržiavacej liečbe.

Autor	Počet pacientov, medián veku	Indukcia, konsolidácia	Ramená	Odpovede	TTP alebo PFS	Prežívanie	Prerušenie liečby kvôli toxicite (%), výskyt SM
Attal et al, 2012 [20]	614 (55)	rôzna indukcia, s následnou ASCT, konsolidácia Len 25 mg 2krát	Len 10–15 mg	KR 29 %, VGPR 55 %	41 mesiacov	4-ročné: 73 %	27 %, SM: 26 pac.
			placebo	KR 27 %, VGPR 49 %, $p = 0,009$	23 mesiacov, $p < 0,001$	4-ročné: 75 %	15 %, SM: 12 pac.
McCarthy et al, 2012 [21]	460 (59)	rôzna indukcia, s následnou ASCT	Len 10 mg	NA	46 mesiacov	3-ročné: 88 %	16 %, SM: 18 pac.
			placebo	NA	27 mesiacov, $p < 0,001$	3-ročné: 80 %, $p = 0,03$	2 %, SM: 6 pac.
Palumbo et al, 2012 [22]	459 (71)	MPR	Len 10 mg	ORR 77 %	31 mesiacov	3-ročné: 70 %	16 %, 3-ročné riziko SM: 7 %
		MPR	placebo	ORR 68 %, $p < 0,001$	14 mesiacov, $p < 0,001$	3-ročné: 62 %	14 %, 3-ročné riziko SM: 7 %
		MP	placebo	ORR 50 %, $p = 0,002$	13 mesiacov, $p < 0,001$	3-ročné: 66 %	5 %, 3-ročné riziko SM: 3 %
Palumbo et al, 2010 [24]	102 (67)	PAD, ASCT, konsolidácia Len 25 mg 4krát	Len 10 mg	KR 66 %, VGPR 20 %	2-ročný PFS: 87 % u pac. s KR 76 % – VGPR	2-ročné: 86 %	NA

TTP – doba do progresie, PFS – prežívanie bez progresie, ASCT – autológna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek, Len – lenalidomid, KR – kompletná remisia, VGPR – veľmi dobrá parciálna remisia, MPR – melfalan, prednizon, revlimid, MP – melfalan, prednizon, PAD – bortezomib, doxorubicín, dexametazon, SM – sekundárne malignity

die bolo randomizovaných 460 pacientov mladších ako 70 rokov s časovým odstupom 100–110 dní po autológnej transplantácii. Pri mediáne sledovania 34 mesiacov v skupine s lenalidomidom progredovalo alebo zomrelo 37 % pacientov v porovnaní s 58 % pacientov v skupine s placebom. Pacienti v ramene s lenalidomidom mali až 66 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v porovnaní s placebom. Medián doby do progresie (TTP) bol signifikantne dlhší v ramene s lenalidomidom oproti placebo (46 vs 27 mesiacov, $p < 0,001$). Celkový počet úmrtí bol významne nižší u pacientov na udržiavacej liečbe lenalidomidom oproti pacientom užívajúcim placebo (35 vs 53, $p = 0,03$), teda 85 % pacientov v skupine s lenalidomidom a 77 % pacientov v skupine s placebom žilo v čase analýzy. Súčasne bolo dosiahnuté štatisticky významné celkové prežívanie v skupine pacientov s lenalidomidom (88 % vs 80 %, $p = 0,03$). Celkové prežívanie, ako aj doba

do progresie sa signifikantne neodlišovali v ramene s lenalidomidom a v ramene s placebom, keď sa pacienti stratifikovali na základe hodnoty B2-mikroglobulínu a použitia thalidomidu v rámci indukčnej liečby. Avšak berúc do úvahy použitie lenalidomidu v indukčnej liečbe, sa pozorovali o niečo dlhšia doba do progresie a zlepšené celkové prežívanie v ramene s lenalidomidom oproti placebo. Pacienti na udržiavacej liečbe lenalidomidom mali signifikantne vyššiu hematologickú toxicitu Gr 3–4: neutropénia (45 % vs 15 %, $p < 0,001$), anémia (5 % vs 1 %, $p = 0,006$), trombocytopénia (14 % vs 4 %, $p = 0,001$). Z nehematologickej toxicity Gr 3 bol signifikantný vzostup v ramene s lenalidomidom oproti placebo, avšak nebol signifikantný rozdiel v toxicite Gr 4 medzi oboma ramenami. Podobne ako v predchádzajúcej štúdii bol zaznamenaný vzostup sekundárnych malignít oproti placebo (18 v ramene s lenalidomidom a 6 v ramene s placebom) [21].

U starších pacientov, nevhodných pre ASCT, prebehla III. fáza randomizovanej klinickej štúdie (MM-015) s melfalanom, prednizonom a lenalidomidom (MPR). Do štúdie bolo zaradených 459 pacientov randomizovaných do troch skupín, ktorí po indukčnej chemoterapii MPR dostávali udržiavaciu liečbu lenalidomidom 10 mg (MPR-R) alebo po režime MPR a MP dostávali len placebo. Analýza s mediánom sledovania 30 mesiacov sa zamerala na pacientov vo veku 65 až 75 rokov, nakoľko u týchto pacientov bol pozorovaný najväčší prínos. Režim MPR-R vyústil do signifikantne vyššieho počtu liečebných odpovedí oproti režimu MP (77 % vs 47 %, $p < 0,001$) a zároveň aj lepšej kvality odpovedí (32,9 % vs 12,3 % odpovedí bolo aspoň VGPR, $p < 0,001$). Liečebná odpoveď bola dosiahnutá rýchlejšie u pacientov s režimom MPR-R oproti režimu MP (dva mesiace vs tri mesiace, $p < 0,001$). Iba u 6 % pacientov s režimom MPR-R v po-

rovnaní s 19 % pacientov s režimom MPR a 31 % s MP bol zaznamenaný relaps ochorenia. S mediánom sledovania 30 mesiacov, režim MPR-R redukoval riziko progresie ochorenia o 68 % a signifikantne predĺžil medián PFS oproti režimu MP (31 vs 13 mesiacov, HR 0,4, $p < 0,001$) a súčasne aj oproti MPR (31 vs 14 mesiacov, HR 0,49, $p < 0,001$). Na druhej strane, očakávané 3-ročné celkové prežítie bolo podobné vo všetkých troch skupinách (70 % v režime MPR-R, 62 % – MPR a 66 % – MP). Udržiavacia liečba lenalidomidom bola celkovo dobre tolerovaná, bez známk kumulatívnej toxicity na rozdiel od thalidomidu. Liečbu muselo prerušiť 13 % pacientov vo veku 65–75 rokov a 22 % pacientov vo veku nad 75 rokov. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrila hematologická toxicita. Neutropénia 4. stupňa bola pozorovaná u 35 % pacientov s režimom MPR-R, 32 % pacientov s MPR a 8 % pacientov s režimom MP. Incidencia febrilnej neutropénie však neprekročila hranicu 5 % ani v jednej skupine. Hlboká žilová trombóza sa objavila u 3 % pacientov liečených lenalidomidom a u 1 % pacientov liečených režimom MP. Súčasne bol zistený zvýšený výskyt sekundárnych malignít v skupine pacientov s lenalidomidom. Trojročné riziko sekundárnych malignít bolo 7 % u pacientov s režimom MPR-R, 7 % s MPR a 3 % s MP. Hoci je výskyt sekundárnych malignít pri použití lenalidomidu o niečo vyšší, toto riziko jednoznačne prevažuje riziko progresie ochorenia alebo úmrtia na MM [22].

Falco et al (2012) nedávno v časopise Blood publikovali II. fázu multicentrickej štúdie sledujúcej účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu u starších pacientov, nevhodných pre ASCT. Do štúdie bolo zaradených 46 pacientov s mediánom veku 75 rokov. Lenalidomid s prednizonom bol podávaný v rámci indukčnej liečby s následnou konsolidáciou melfalanom, lenalidomidom a prednizonom a udržiavacou liečbou lenalidomidom a prednizonom. Až 80 % pacientov dosiahlo aspoň PR s 29 % VGPR. Medián doby do progresie bol 19,4 mesiacov. Toxicita režimu bola akceptovateľná [23].

Účinnosť bortezomibu v indukčnej terapii pred ASCT a lenalidomidu v kon-

solidačnej a udržiavacej liečbe bola hodnotená vo fáze II multicentrickej, neporovnávajúcej a otvorenej štúdie [24]. Celkovo bolo zaradených 102 pacientov liečených bortezomibom, doxorubicínom a dexametazonom (PAD schéma) v rámci indukcie pred ASCT s následnou konsolidačnou liečbou lenalidomidom 25 mg a prednizonom (4 cykly) a pokračovaním v udržiavacej liečbe lenalidomidom 10 mg až do progresie ochorenia. Doba do dosiahnutia PR bola pomerne krátka (medián 21 dní). Počet liečebných odpovedí lepších ako VGPR bol vyšší po konsolidačnej a udržiavacej liečbe lenalidomidom oproti odpovediam po skončení režimu PAD a ASCT (86 % vs 58 % vs 82 %). Súčasne sa zvýšil aj počet „stringent“ KR (66 % vs 13 % vs 38 %). Z uvedenej liečby profitovali aj pacienti so zlými prognostickými ukazovateľmi. V skupine pacientov mladších ako 70 rokov boli dosiahnuté o niečo lepšie liečebné odpovede. S mediánom sledovania 21 mesiacov bolo očakávané 2-ročné celkové prežítie 86 %. Počas sledovania progredovalo alebo relabovalo 12 % a zomrelo 11 % pacientov. Dvojročné PFS bolo 87 % u pacientov s dosiahnutou KR, 76 % u pacientov s VGPR a 43 % u pacientov s PR. Liečba lenalidomidom bola pomerne dobre tolerovaná, bez kumulatívnej toxicity. Z hematologickej toxicity 3. a 4. stupňa prevládala neutropénia (16 %), trombocytopenia (6 %), a z nehematologickej toxicity to boli pneumónia (5 %) a kožné vyrážky (4 %).

Autori Roussel et al (2010) sledovali účinnosť nových liekov (bortezomibu a lenalidomidu) v indukčnej a konsolidačnej liečbe s následnou udržiavacou liečbou lenalidomidom u novodiagnostikovaných pacientov s MM vhodných pre ASCT. Do súboru bolo zaradených 31 pacientov s mediánom veku 58 rokov (rozhranie: 33–65). Počet liečebných odpovedí lepších ako VGPR bol vyšší po konsolidačnej liečbe oproti odpovediam po ASCT a po skončení indukčného režimu (89 % vs 68 % vs 54 %). Medzi časté nežiaduce účinky patrila senzitivná neuropatia 1. a 2. stupňa (45 %), neuropatická bolesť (13 %) a gastrointestinálne ťažkosti (42 %). Z hematologickej toxicity 3. a 4. stupňa bola prítomná neutropénia (26 %) a trombocytopenia (6 %). Nebola

zaznamenaná žiadna tromboembolická komplikácia [25].

Použitie a efektívnosť lenalidomidu v udržiavacej liečbe po nemyeloablatívnej alogénnej transplantácii krvotvorných buniek (TKB) bola hodnotená u 30 pacientov s mediánom veku 53 rokov v čase zahájenia udržiavacej liečby. Liečba lenalidomidom 10 mg p.o. podávaná v deň 1–21 bola zahájená 1–6 mesiacov od alogénnej TKB, s plánovaným podaním 24 cyklov. Už po dvoch cykloch muselo liečbu prerušiť 14 (47 %) pacientov, a to z dôvodu rozvoja akútnej reakcie štetu proti hostiteľovi (GvHD), 5 (17 %) pacientov kvôli iným nežiaducim účinkom a 5 (17 %) pacientov kvôli progresii základného ochorenia. Počet odpovedí sa zlepšil u 37 % pacientov a očakávané 1-ročné obdobie bez progresie ochorenia (PFS) od začiatku liečby lenalidomidom bolo 69 %. Vyšetrením imunologického profilu sa zistilo, že lenalidomid zvyšuje expresiu HLA-DR na CD4+ a CD8+ T-bunkách už v prvých 15 dňoch od zahájenia liečby, čo indikuje aktiváciu T-lymfocytov. Na základe týchto zistení autori Kneppers et al (2011) neodporúčajú udržiavaciu liečbu lenalidomidom po nemyeloablatívnej alogénnej TKB, hlavne kvôli indukci rozvoja akútnej GVHD [26].

Výskyt sekundárnych malignít po liečbe lenalidomidom

Viacere práce popísali zvýšený výskyt sekundárnych malignít po liečbe lenalidomidom. Najnovšia analýza 11 klinických štúdií s lenalidomidom hodnotila 3 846 pacientov. Iba 263 pacientov (7 %) bolo liečených lenalidomidom v monoterapii, zvyšní pacienti dostávali lenalidomid v kombinácii s dexametazonom. Medián dĺžky liečby lenalidomidom bol päť mesiacov. Celková relatívna incidencia sekundárnych malignít, vrátane nádorov kože, bola 3,62. V analýze zahŕňajúcej 313 pacientov, ktorí dostávali lenalidomid dlhšie ako 24 mesiacov, autori zistili celkovú relatívnu incidenciu 2,35, čo bolo porovnateľné s pacientmi dostávajúcimi lenalidomid v kratšom časovom intervale [27]. Podobne aj veľké randomizované štúdie s lenalidomidom v udržiavacej liečbe popísali zvýšený výskyt sekundárnych malignít, či už hema-

tologických alebo solídnych tumorov [20–22].

V súčasnosti sú však potrebné ďalšie štúdie na zistenie skutočného rizika týchto komplikácií, identifikovanie rizikových faktorov a poznanie možnej prevencie týchto potenciálne život ohrožujúcich komplikácií. Európska lieková agentúra (EMA) došla však k záveru, že pomer prínosu a rizika liečby lenalidomidom u relabovaného/refraktérneho MM v schválenej indikácii ostáva pozitívny v prospech prínosu. Podobne aj v štúdiách s lenalidomidom v udržiavacej liečbe prínos z predĺženia PFS presahuje riziko vzniku sekundárnych malignít. Z tohto dôvodu však bude ale pravdepodobne nutné obmedzenie dĺžky podávania.

Záver a odporúčania pre prax

Účinnosť lenalidomidu bola potvrdená v troch veľkých randomizovaných štúdiách. Dve štúdie u pacientov po ASCT a jedna štúdia u pacientov nevhodných pre transplantáciu potvrdili zlepšené PFS u pacientov s udržiavacou liečbou lenalidomidom. Jedna štúdia dokonca zistila zlepšené OS oproti pacientom užívajúcim placebo. Lenalidomid v udržiavacej liečbe bol veľmi dobre tolerovaný a s akceptovateľnou toxicitou. Úvodná dávka by mala byť 10 mg, s úpravou dávky v závislosti od tolerancie na 5–15 mg.

Lenalidomid na základe prebehnutých štúdií ostáva najúčinnším liekom v udržiavacej liečbe. Použitie lenalidomidu zatiaľ limituje fakt, že doposiaľ nie je v primolieve v krajinách EU registrovaný ani v indukcií, ani v udržiavacej liečbe.

Jednou z nevyriešených otázok zostáva dĺžka podávania udržiavacej liečby. V klinických štúdiách bola doporučená až do relapsu alebo progresie ochorenia. Z dôvodu zvýšeného výskytu sekundárnych malignít pravdepodobne dôjde k obmedzeniu dĺžky podávania. V prevencii sekundárnych malignít sa odporúčajú pravidelné kontroly hemogramu a štandardný skríning malignít. Otázne ostáva ďalej zistiť, či pacienti na udržiavacej liečbe lenalidomidom budú odpovedať na eskalované dávky lenalidomidu

a pridanie dexametazonu v prípade relapsu ochorenia. Medzi ďalšie otázky, ktoré je potrebné zodpovedať, je spektrum pacientov, ktorí by mohli profitovať z udržiavacej liečby lenalidomidom, nakoľko ešte neboli publikované práce porovnávajúce účinnosť lenalidomidu v jednotlivých rizikových skupinách. Autori Giralt et al (2011) odporúčajú zahájiť udržiavaciu liečbu u pacientov, ktorí nedosiahli KR po ASCT a vysoko rizikových pacientov aj napriek KR. U pacientov s nízkym rizikom a dosiahnutou KR po ASCT treba zvážiť riziko/benefit z tejto liečby [28].

Na presné určenie pacientov, ktorí by mohli profitovať z tejto udržiavacej liečby, ako aj na zodpovedanie daných otázok sú potrebné ešte ďalšie analýzy a dlhšie sledovanie pacientov.

Literatúra

- Hájek R, Krejčí M, Pour L et al. Multiple Myeloma. *Klin Onkol* 2011; 24 (Suppl): S10–S13.
- Hájek R, Zahradová L. Možnosti a limitace farmakoterapie mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie* 2012; 3: 25–28.
- Ludwig H, Durie BG, McCarthy P et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012; 119(13): 3003–3015.
- Badros AZ. The role of maintenance therapy in the treatment of multiple myeloma. *J Natl Compr Center Netw* 2010; 8 (Suppl 1): S21–S27.
- Alexanian R, Balcerzak S, Haut A et al. Remission maintenance therapy for multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1975; 135(1): 147–152.
- Belch A, Shelley W, Bergsagel D et al. A randomized trial of maintenance versus no maintenance melphalan and prednisone in responding multiple myeloma patients. *Br J Cancer* 1988; 57(1): 94–99.
- Fritz E, Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: meta-analysis of 30 randomized trials among 3948 patients. *Ann Oncol* 2000; 11(11): 1427–1436.
- Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/CMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(24): 2946–2955.
- Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108(10): 3289–3294.
- Spencer A, Prince HM, Roberts AW et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009; 27(11): 1788–1793.
- Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F et al. Thalidomide arm of total therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008; 112(8): 3115–3121.
- Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose

melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 115(6): 1113–1120.

13. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119(1): 7–15.

14. Krishnan A, Pasquinini MC, Logan B et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous hematopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(13): 1195–1203.

15. Cives M, Simone V, Brunetti O et al. Novel lenalidomide-based combinations for treatment of multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85(1): 9–20.

16. Holánek M, Hájek R. The use of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma. *Klin Onkol* 2010; 23(2): 67–72.

17. Gandhi AK, Kang J, Capone L et al. Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function. *Curr Cancer Drug Targets* 2010; 10(2): 155–167.

18. Cives M, Milano A, Dammacco F et al. Lenalidomide in multiple myeloma: current experimental and clinical data. *Eur J Haematol* 2012; 88(4): 279–291.

19. Lupo B, Palumbo A. Lenalidomide in the treatment of young patients with multiple myeloma: from induction to consolidation/maintenance therapy. *Adv Hematol*. In press 2012.

20. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1782–1791.

21. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1770–1781.

22. Palumbo A, Hájek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1759–1769.

23. Falco P, Cavallo F, Larocca A et al. Lenalidomide-prednisone induction followed by lenalidomide-melphalan-prednisone consolidation and lenalidomide-prednisone maintenance in newly diagnosed elderly unfit myeloma patients. *Leukemia*. In press 2012.

24. Palumbo A, Gay F, Falco P et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 800–807.

25. Roussel M, Avet-Loiseau H, Moreau P et al. Frontline therapy with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRD) induction followed by autologous stem cell transplantation, VRD consolidation and lenalidomide maintenance in newly diagnosed multiple myeloma patients: primary results of the IFM 2008 Phase II Study. *Blood* 2010; 116(21): 274–275.

26. Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood* 2011; 118(9): 2413–2419.

27. Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012; 119(12): 2764–2767.

28. Giralt S, Stadtmauer E, McCarthy P. What did we learn in 2010 from the phase III trials? Is maintenance therapy the new standard for myeloma? *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (Suppl 1): S30–S32.

Léčba průlomové bolesti u onkologických pacientů

Management of Breakthrough Cancer Pain

Sláma O.

Ambulance podpůrné a paliativní onkologie, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Průlomová bolest je definována jako přechodné zhoršení bolesti u pacienta, který má relativně stabilní a adekvátně zmírněnou základní bolest. Více než polovina pacientů s chronickou nádorovou bolestí trpí nějakou formou průlomové bolesti. Při řešení průlomové bolesti kombinujeme farmakologické a nefarmakologické postupy. Základním předpokladem je optimalizace pravidelné analgetické medikace a volba vhodné záchranné medikace. Nové lékové transmu-kózní formy fentanylu představují významné rozšíření našich možností v léčbě průlomové bolesti.

Klíčová slova

průlomová bolest – fentanyl – opiody – optimalizace analgetické medikace – záchranná medikace

Summary

Breakthrough cancer pain has been defined as a transitory increase in pain intensity that occurs despite relatively stable and adequately controlled background pain. More than half of cancer patients with chronic pain suffer by some form of breakthrough cancer pain. The management of breakthrough cancer pain is comprehensive and includes pharmacological and non-pharmacological approaches. The principal treatment strategies are optimization of regular analgesic medication combined with effective rescue medication. The new transmucosal forms of fentanyl represent an important improvement in our treatment options.

Key words

breakthrough pain – fentanyl – opioids – optimization of analgesic medication – rescue medication

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. Ondřej Sláma, Ph.D.

Ambulance podpůrné a paliativní onkologie
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: oslama@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 4. 2013

Přijato/Accepted: 19. 4. 2013

Úvod

V posledních 35 letech bylo v léčbě nádorové bolesti dosaženo významných pokroků. Základním paradigmatem pro léčbu chronické bolesti se stala představa, že je třeba pravidelným podáváním analgetika dosáhnout dostatečné a vyrovnané plazmatické koncentrace léčiva tak, aby byla bolest trvale „pokryta“ [1]. Vývoj perorálních a transdermálních lékových forem s prodlouženým uvolňováním umožnil dosáhnout vyrovnaných plazmatických koncentrací jednoduchým a neinvazivním způsobem. Mohlo by se zdát, že účinná léčba nádorové bolesti je nyní pouze otázkou dostatečné dávky vhodně zvoleného analgetika podávaného ve správných intervalech. Řada studií, ale i každodenní klinická zkušenost však ukazují, že u většiny pacientů intenzita bolesti během dne výrazně kolísá v závislosti na řadě různých faktorů. Fáze dobře kontrolované bolesti jsou přerušovány epizodami často velmi silné bolesti. Větší pozornost věnovaná časovému průběhu intenzity bolesti vedla v posledních 15 letech k formulování konceptu tzv. průlomové bolesti (PB).

Definice průlomové bolesti

Průlomová bolest bývá definována jako přechodné zhoršení bolesti u pacienta, který má relativně stabilní a adekvátně zmírněnou základní bolest [2]. V souladu s výše uvedenou definicí je možné vymezit, co není typická průlomová bolest.

Co není průlomová bolest

- Pokud pacient netrpí chronickou základní bolestí, neužívá pravidelně analgetika a pouze občas pociťuje epizody středně silné nebo silné bolesti, jedná se o intermitentní epizodickou bolest, a nikoliv o bolest průlomovou.
- Pokud má pacient většinu dne základní bolest nedostatečně mírněnou („středně silná“ a „silná“ bolest), nemá smysl při hodnocení a léčbě pracovat s konceptem průlomové bolesti. Jedná se obvykle o neadekvátně léčenou základní bolest.
- Pokud pacient pravidelně poslední hodiny před další časovanou aplikací analgetika pociťuje bolest, jedná se obvykle o tzv. bolest na konci dávko-

vého intervalu („end of dose pain“). Bolest je zde působena neadekvátním dávkováním analgetika (nízká dávka nebo příliš dlouhý dávkový interval).

Základní charakteristiky průlomové bolesti [2,3]

- Průlomovou bolestí trpí dle různých průzkumů 40–70 % onkologických pacientů, kteří pro chronickou bolest pravidelně užívají analgetika.
- Pacienti mají obvykle 2–3 epizody PB denně (rozmezí 1–60).
- Trvání epizody průlomové bolesti je v průměru kolem 30–60 min, ve skutečnosti ale sahá od několika sekund po několik hodin.
- PB má obvykle rychlý nástup. Maxima intenzity bolesti je dosaženo během několika desítek vteřin až několika minut. Pomalejší postupný rozvoj bolesti pozorujeme cca u 40 % pacientů.
- Patofyziologický charakter průlomové bolesti obvykle souvisí se základní chronickou bolestí, již pacient trpí. V jednom větším souboru bylo zastoupení typů průlomové bolesti následující: bolest somatická 33 %, viscerální 20 %, neuropatická 27 % a smíšená 20 % [2].
- Epizody průlomové bolesti mohou být pravidelně spojené s určitým pohybem nebo činností. Tyto činnosti mohou být volní nebo mimovolní. Část epizod PB (cca 30 %) se objevuje zcela nečekaně, bez identifikovatelné vyvolávající příčiny.

Hodnocení průlomové bolesti v klinické praxi

Pro posouzení charakteru PB a rozhodnutí o volbě správného léčebného postupu je třeba odpovědět na následující otázky:

- Jak rychle bolest nastupuje?
- Jak dlouho epizoda bolesti trvá?
- Jaká je intenzita epizodické bolesti?
- Kolik epizod za den pacient má?
- Je nástup bolesti předvídatelný?
- Je bolest vyvolána pohybem?

Současné možnosti léčby průlomové bolesti

Průlomová bolest je souhrnné označení pro pestré skupině bolestivých stavů. Nejedná se tedy o samostatnou nozolo-

gickou jednotku, kterou by bylo možné hodnotit a léčit bez ohledu na širší klinický kontext. PB je třeba vždy hodnotit ve vztahu k základní chronické bolesti a její léčbě [4]. Je třeba mít na mysli metodologická úskalí měření intenzity bolesti jednoduchými nástroji typu numerické nebo analogové škály bolesti u pacientů s chronickou bolestí. Změna intenzity bolesti často souvisí s krátkodobými, spíše psychosociálními příčinami – únavou, frustrací, nadměrnou aktivitou, úzkostí a změnami nálady. Všechny tyto faktory mohou významně ovlivnit stupeň bdělosti, vnímání bolesti i distres, který bolest působí. Léčebný plán PB musí být vždy „šitý na míru“ s ohledem na charakteristiky pacienta (základní diagnóza, prognóza, emoční stav, dosavadní snášenlivost léků atd.) i bolestivého stavu (charakter PB, délka trvání, frekvence). V léčbě PB kombinujeme jednu nebo více obecných léčebných strategií. Využíváme farmakologické i nefarmakologické postupy.

Základní léčebné strategie při řešení průlomové bolesti [5]

1. Optimální využití onkologické léčby.

Aplikace zevní radioterapie a radionuklidů vede k zmírnění intenzity průlomové bolesti u pacientů s nádorovou kostní nemocí [6,7]. Podobný efekt má protinádorová chemoterapie a hormonální léčba u pacientů s chemosenzitivními typy nádorů (např. mnohočetný myelom, prs, prostata, malobuněčný nádor plic). Pravidelná aplikace bisfosfonátů a denosumabu u pacientů s metastatickým postižením skeletu vede ke snížení intenzity základní bolesti i frekvence a intenzity PB u pacientů s nádorem prostaty a prsu [8].

2. Operační postupy. Stabilizace a fixace přítomných a hrozících patologických fraktur na obratlích a dlouhých kostech má výrazný analgetický potenciál. Významnou úlevu od bolesti mohou přinést výkony typu vertebroplastiky nebo kyfoplastiky při metastatickém postižení obratlů [9].

3. Ovlivnění vyvolávajících a spouštěcích faktorů průlomové bolesti.

V závislosti na charakteru bolesti je třeba upravit pacientovo prostředí

(vhodné lůžko, toaletní křeslo, vozík), zajistit protetické pomůcky (např. ortézy, berle, chodítka), léčit související patologické stavy (např. podání antitusik a laxativ u bolestí vyvolaných kašlem, resp. defekací při zácpě). Velmi důležité je pacienta edukovat o vhodných pohybových vzorcích (např. vstávání z lůžka a křesla, vhodné rozložení denních aktivit atd.).

4. Psychologické postupy. Publikované průzkumy a každodenní praxe ukazují, že někteří pacienti sami nebo pod odborným vedením využívají v léčbě své epizodické bolesti postupy jako meditace, autogenní trénink, řízená imaginace a hypnóza. Pokud jsou tyto postupy analgeticky efektivní, je vhodné je podporovat.

5. Optimalizace pravidelné opioidní i neopoidní medikace. Jak vyplývá z definice, má smysl o PB hovořit pouze za předpokladu, že základní bolest je většinu denní a noční doby zmírněna na dobře snesitelnou intenzitu (tj. pacient bolest hodnotí jako „žádná bolest“ nebo „mírná bolest“, popř. udává intenzitu 0–4 na číselné škále). Tohoto lze dosáhnout adekvátním nastavením dávek analgetik a koanalgetik. S ohledem na rozdílnou dynamiku bolesti během dne a během noci je třeba nastavit takové dávkování analgetik, které tyto rozdíly kopíruje. U pacienta, který trpí bolestí především během dne, musí být denní dávka výrazně vyšší než dávka noční (např. při léčbě transdermálním fentanylem lze denní dávku opioidů navýšit formou jedné ranní dávky perorálního silného opioidu, např. oxycodonu). Navýšení dávek především opioidních analgetik je základní strategií v léčbě velmi krátkých epizod PB, které trvají několik vteřin až několik minut (např. ostré pleurální nebo skeletální bolesti při kostních metastázách). Rovněž u krátkých epizod neuropatické bolesti je třeba preventivně nastavit účinnou dávku analgetik a koanalgetik. Léčba analgetiky „dle potřeby“ u těchto bolestí obvykle nebývá účinná. V léčbě nádorové bolesti se nemůžeme spokojit s úlevou od bolesti u pacienta v klidu, vleže. Cílem by měla být kontrola bolesti, která pa-

cientovi umožní bezbolestný pohyb a aktivitu. Podáváme proto maximální dávku, která je analgeticky účinná a je provázena ještě přijatelnými nežádoucími účinky [10]. Při nepříznivém poměru úleva od bolesti / nežádoucí účinky zvažujeme rotaci opioidů.

6. Využití intervenčních algeziologických metod (např. neurolytická blokáda ggl. celiacum). Na tyto metody je třeba myslet a včas pacienty odesílat do specializovaných pracovišť léčby bolesti. Pro pacienty mohou znamenat zásadní přínos v řešení chronické i epizodické bolesti.

7. Podání tzv. záchranné medikace. Podání záchranné medikace vychází z představy, že krátkodobé a střednědobé epizody intenzivní bolesti lze řešit přidáním krátkodobě rychle působícího analgetika. Některé epizody PB lze zvládnout perorálními neopoidními analgetiky (např. paracetamol 1 g, diclofenac 50 mg, ibuprofen 400 mg, metamizol 500–1 000 mg). Úskalím tohoto přístupu je poměrně pomalý nástup účinku (u perorálních forem cca za 20–40 min) a při opakovaném podání riziko překročení denních bezpečných dávek. Častěji jsou proto v léčbě PB jako záchranná medikace užívány opioidy. V lůžkových zdravotnických zařízeních jsou opioidy nejčastěji aplikovány parenterálně (morfin i.m., i.v., s.c., fentanyl i.v., s.c., piritramid i.m., s.c., pethidin i.m., s.c.). Nástup analgetického účinku je v závislosti na aplikační cestě 3–15 min. Zásadním omezením parenterálních forem je nutnost podání zdravotníkem nebo dávkovací pumpou (např. systém PCA). To je obvykle možné pouze za hospitalizace. Při řešení průlomové bolesti u pacientů v domácím prostředí je parenterální podání „logisticky“ komplikované. Perorální opioidy s rychlým uvolňováním (např. tramadol 50 mg tbl. nebo preparát Sevredol [morfinIR]) se vyznačují jednoduchou aplikací. Účinek však nastupuje po 20–40 min, dosahuje maxima za 60 min a trvá dalších 4–6 hod. Velká část epizod průlomové bolesti do této doby spontánně odezní. Z tohoto důvodu pro léčbu krátkých epizod silné bolesti nejsou dostupné perorální

opioidy optimální [11]. Zásadní přínos pro léčbu této formy PB představují preparáty fentanylu k trans mukózní aplikaci.

Fentanyl k trans mukózní aplikaci (TMF)

Fentanyl je vysoce lipofilní syntetický čistý agonista μ opioidních receptorů s přibližně 80–100násobnou analgetickou potencí ve srovnání s morfinem. V léčbě bolesti se užívá od začátku 60. let 20. století. Parenterální lékové formy se běžně užívají v léčbě bolesti v prostředí ARO, transdermální (náplastové) lékové formy jsou užívány v léčbě chronické bolesti. Od konce 90. let 20. století jsou postupně vyvíjeny různé lékové formy trans mukózního fentanylu určené specificky k léčbě průlomové bolesti u pacientů dlouhodobě léčených opioidy. Díky vysoké lipofilnosti dochází k rychlému přestupu přes bukalní nebo nazální sliznici do cévního řečiště bez průchodu játry, který u fentanylu jinak vede k významnému snížení plazmatické koncentrace (first pass effect). Klinicky významný účinek nastupuje po 5–10 min a trvá 1–2 hod. Řada studií prokázala dlouhodobou bezpečnost a účinnost těchto lékových forem u pacientů, kteří pravidelně užívají silné opioidy (min. 60 mg perorálního morfinu nebo 50 mg/hod transdermálního fentanylu) [12–15]. Při trans mukózní aplikaci fentanylu se mohou vyskytnout všechny klasické nežádoucí účinky silných opioidů. Výskyt závažných nežádoucích účinků jako útlum dechového centra a hypotenze jsou velmi vzácné. U pacientů léčených dlouhodobě silnými opioidy dochází po aplikaci trans mukózního fentanylu někdy k rozvoji utlumenosti, někdy současně s pocitem celkové nevolnosti se zvracením, závratí, podráždění v hrdle a zvýšeného pocení. Tyto nežádoucí účinky však svou intenzitou bývají nejvýše mírné až středně silné. Z publikovaných studií vyplývá, že není korelace mezi velikostí bazální dávky opioidu a velikostí jednotlivé záchranné dávky [14,15]. Velikost záchranné dávky je třeba individuálně titrovat, vždy od nejnižší dávky pro danou lékovou formu. V roce 2013 jsou v ČR registrovány tři preparáty: fentanyl ve spreji k nazální

aplikaci (Instanyl), efervescentní tablety k bukalní aplikaci (Effentora) a sublingvální aplikaci (Lunaldin). Mezi jednotlivými lékovými formami existují určité rozdíly, které mohou být u konkrétních pacientů významné. Intranazální podání předpokládá intaktní nosní sliznici a správnou techniku aplikace spreje, může však být výhodné tam, kde pacient trpí výraznou suchostí sliznic dutiny ústní, popř. bolestivou mukozitidou. Sublingvální podání je jednoduché a intuitivně dobře přijatelné pro pacienty zvyklé na tabletové lékové formy. Transmukózní fentanyl mnohem přesněji „kopíruje“ dynamiku PB. Představuje tak bezpečnou a účinnou alternativu k parenterálně podávaným opioidům. Umožní i pacientům s komplikovanými bolestivými stavy pobývat v domácím prostředí.

Závěr

Průlomová bolest zásadním způsobem ovlivňuje celkový vliv bolesti na kvalitu života a spokojenost pacientů s léčbou. Management průlomové bolesti vyžaduje aktivní léčebný přístup, efek-

tivní komunikaci a zapojení pacienta do hodnocení a léčby bolesti. U většiny pacientů lze PB optimalizací pravidelné analgetické medikace a podáváním účinné záchranné medikace uspokojivě zmírnit.

Literatura

1. Hanks GW, Conno F, Cherny N et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84(5): 587–593.
2. Portenoy RK, Forbes K, Lussier D et al. Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N (eds). *Oxford textbook of palliative medicine*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press 2003: 438–458.
3. Sláma O, Lejčko J, Kozák J et al. Epidemiologie a léčba průlomové bolesti u onkologických pacientů v ČR. Výsledky výzkumného projektu PARMA. Část 1. Prevalence a klinické charakteristiky průlomové bolesti. *Bolest* 2011; 14(1): 158–160.
4. Mercadante S. Breakthrough pain: on the road again. *Eur J Pain* 2009; 13(4): 329–330.
5. Kabelka L, Lejčko J, Kozák J et al. Doporučený postup pro léčbu průlomové nádorové bolesti. *Farmakoterapie* 2011; 7(5): 521–523.
6. Wu JS, Monk G, Clark T et al. Palliative radiotherapy improves pain and reduces functional interference in patients with painful bone metastases: a quality assurance study. *Clin Oncol* 2006; 18(7): 539–544.
7. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T et al. Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. *Support Care Cancer* 2007; 15(3): 339–342.
8. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T et al. Decreases in pain at rest and movement-related pain during zoledronic acid treatment in patients with bone metastases due to breast or prostate cancer: a pilot study. *Support Care Cancer* 2007; 15(10): 1177–1184.
9. Burton AW, Reddy SK, Shah HN et al. Percutaneous vertebroplasty: a technique to treat refractory spinal pain in the setting of advanced metastatic cancer: a case series. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(1): 87–95.
10. Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28(5): 505–510.
11. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004311.
12. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91(1–2): 123–130.
13. Blick SK, Wagstaff AJ. Fentanyl buccal tablet: in breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer. *Drugs* 2006; 66(18): 2387–2395.
14. Lennernäs B, Hedner T, Holmberg M et al. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(2): 249–253.
15. Kress HG, Orońska A, Kaczmarek Z et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III multinational, randomised, double blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open label extension treatment period. *Clin Ther* 2009; 31(6): 1177–1191.

Komunikácia ako súčasť suportívnej terapie v onkológii

Communication as a Part of the Supportive Treatment in Cancer Care

Bencová V.

I. onkologická klinika LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Súhrn

Východiská: Zručnosť v interpersonálnej komunikácii ako súčasti suportívnej liečby v onkológii nadobúda nové rozmery po tom, čo sa podarilo demonštrovať pozitívny vplyv komunikácie na zvýšenú schopnosť pacientov vyrovnávať sa s nádorovou chorobou, viac dôverovať ošetrovúcemu personálu, akceptovať záťažovú terapiu a redukovať emocionálny stres a psychosociálnu záťaž. Z hľadiska efektívnej komunikácie cielenej na potreby pacienta je popri empatii potrebné osvojiť si percepčné a behaviorálne schopnosti v komunikácii s onkologickým pacientom. Lekári, zdravotné sestry a onkologickí sociálni pracovníci musia získať schopnosť aktívne počúvať pacienta a niekedy chápať i jeho neochotu rozprávať o svojich obavách a ťažkostiach. Cieľom predloženej práce bolo vypracovať metaanalýzu údajov o princípoch a metodách asertívnej komunikácie s onkologickým pacientom ako formy suportívnej terapie pri zvládaní jeho emocionálnych a sociálnych dysfunkcií. **Materiál a metódy:** Údaje o interpersonálnej komunikačnej zručnosti v onkológii uvádzané v súčasnej literatúre boli získané z elektronických databáz a boli spracované formou metaanalýzy výsledkov prezentovaných v 24 vybraných publikáciách. **Výsledky:** Aktívny behaviorálny prístup znamená porozumieť aj neverbálnym indikátorom strachu, neistote, podráždenosti, depresie a apatie, ktoré sa zražia v jeho mimike a gestách. Odhalenie týchto a ďalších príčin emocionálnej dysfunkcie (manželské, partnerské a sexuálne problémy, zmeny fyzickej a sociálnej funkčnosti a i.) je základným predpokladom pre poskytnutie účinnej psychosociálnej podpory. Zručnosti v interpersonálnej komunikácii možno získať klinickou praxou a teoretickou prípravou. **Záver:** Onkologickí zdravotnícki pracovníci by si mali osvojiť pravidlá percepčnej a behaviorálnej komunikácie už počas vysokoškolských štúdií. Avšak zaradenie programu výučby princípov komunikačných zručností do študijných programov medicíny, ošetrovateľstva a sociálnej práce je stále ešte iba v plienkach, napriek tomu, že klinická prax jasne ukázala, že profesionálna forma komunikácie s onkologickým pacientom i členmi jeho rodiny má priaznivý vplyv na pacienta i na samotný liečebný proces, potvrdený vedeckým výskumom a skúsenosťou klinických onkológov.

Kľúčové slová

nádorová choroba – psychosociálna záťaž – suportívna liečba – komunikácia – princípy – dopad – výučba

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

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

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

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



PhDr. Viera Bencová, Ph.D.

I. onkologická klinika LF UK
a Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: viera.bencova@hafling.sk

Obdrženo/Submitted: 18. 2. 2013

Přijato/Accepted: 17. 3. 2013

Summary

Background: Interpersonal communication skills as part of the supportive care in cancer won new dimensions by demonstrating the association with enhanced ability of patients to cope with the disease, to enhance trust in health care providers, compliance with treatment and to reduce emotional distress and psychosocial burden. Besides empathy the effective patient-centered communication is based upon perceptual and behavioral skills of caregivers. Doctors, nurses, and oncology social workers have to achieve skills to listen to patient's complains and to respond to his/her support needs. The aim of the present paper was to perform a meta-analysis of published data dealing with principles and methods of the assertive doctor-patient communication within the supportive care of patients suffering from emotional and social dysfunctions. **Material and methods:** The data of interpersonal communication skills in oncology presented in the current literature were collected using electronic databases and were elaborated in form of meta-analysis of 24 selected publications. **Results:** Active behavioral approach involves the understanding of the non-verbal indications of patient's needs, preferences, and expectations, the evaluation of patient's non-verbal expression of fear, uncertainty, irritability, depression and apathy or even the unwillingness to disclose his/her concerns. Recognizing these and other concerns (marital and sexual problems, physical and cognitive functioning etc.), caregivers should respond these concerns in verbal form of psychosocial support. Skills in the interpersonal communication can be learned by clinical experience and theoretical preparation. **Conclusion:** Developing the communication skills including the perception and behavioral style is particularly important in clinician's early medical teaching. The implementation of communication skills into undergraduate and postgraduate study programs in medicine, nursing, and other paramedical subjects is still in infancy, although the professional communication with cancer patient and its family members is associated with clear and important outcomes of care approved by clinical research and recognized by cancer professionals.

Key words

cancer – psychosocial burden – supportive care – communication – principles – outcomes – education

Úvod

Diagnóza rakoviny je nesporne jednou z najstresujúcejších skúseností v živote človeka. Avšak každé ochorenie, nielen onkologické, má svoj priebeh, ktorým musíme viesť pacienta citlivo a pozorne previesť od jeho prvých príznakov, až po liečbu vedúcu k uzdraveniu. V prípade nevyliciteľne chorého pacienta, pri poskytovaní symptomatickej terapie, nesmieme zabúdať na jeho obavy z toho, čo bude nasledovať, s rešpektom k poskytovaniu reálnej nádeje [1]. Epizódy anxiety a depresie, strach z predčasnej smrti, z mutilácie spôsobenej agresívnou liečbou, pocity beznádeje, opustenosti, straty identity a životnej perspektívy spôsobujú, že bez adekvátnej suportívnej liečby pacienti strácajú schopnosť nádorovej chorobe vzdorovať [2].

V komunite odborníkov a vedeckých pracovníkov sa stále častejšie uplatňuje názor, že súčasťou interdisciplinárneho prístupu pri diagnostike, liečbe a pri prevencii nádorovej choroby je nepochybne komunikácia s onkologickým pacientom. V ére personalizovanej medicíny je správna forma komunikácie počas celej trajektórie choroby od diagnostiky až po liečbu, prežívanie a niekedy i progresiu ochorenia dominantnou podmienkou pre zachovanie schopnosti pacienta vyrovnávať sa s chorobou a vzdorovať jej [3].

Pri vytváraní vzťahov medzi poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti a pa-

cientom, ktoré sú v rámci liečebnej starostlivosti tak potrebné, zohráva efektívna komunikácia dôležitú úlohu. Vo všeobecnej rovine je komunikácia definovaná ako podávanie informácií prostredníctvom signálov a prostriedkov, ale v zdravotníctve má svoje špecifiká. Nejde v nej iba o rozprávanie ako také, ale ide o získavanie a odovzdávanie informácií, od ktorých závisí naše zdravie a častokrát aj život. Medzi základné požiadavky zdravotníckej komunikácie patrí zásada, že vždy vieme, čo chceme povedať, kedy to chceme povedať, kde a ako budeme s pacientom komunikovať. Usporiadanie myšlienok pred začatím rozhovoru pri oznamovaní diagnózy, správne načasovanie s ohľadom na psychické rozpoloženie pacienta, vytvorenie príjemného prostredia bez rušivých efektov, ako aj vhodný tón hlasu, primeraná úroveň vyjadrovania lekára a tempo rozhovoru, tvoria základ pre vybudovanie vzťahu medzi ošetrojúcim personálom a pacientom, založenom na vzájomnej úcte, dôvere a rešpekte [4].

Komunikácia s onkologickým pacientom má viaceré spoločné princípy a pravidlá komunikácie s pacientmi trpiacimi na iné chronické, život ohrozujúce choroby. Napriek tomu sa pri oznamovaní onkologickej diagnózy vyžaduje osobitná metódológia komunikácie a špeciálny prístup, ktorý je rovnako dôležitý dodržiavať aj pri

podávaní informácií o indikovaných formách agresívnej multimodálnej liečby a jej dopadu na viaceré životné funkcie a pri riešení dlhodobého obdobia neistoty onkologických pacientov v období postterapeutického prežívania [5]. Tieto a ďalšie premenné kladú osobitné nároky na schopnosť ošetrovateľského personálu na jednej strane uplatniť prísne vedecky overené formy komunikácie s pacientom v snahe zmierniť jeho utrpenie a hlbokú psychosociálnu záťaž a na druhej strane viesť túto komunikáciu bez ohľadu na vlastnú frustráciu z reality, ktorú musí sám lekár prekonať pri oznamovaní diagnózy rakoviny a ďalších nevyhnutných informácií súvisiacich s liečbou a prognózou ochorenia [6].

Cieľom predloženej práce bolo formou metaanalýzy literárnych údajov spracovať, prezentovať a posúdiť princípy a metodológiu personalizovanej komunikácie s onkologickým pacientom vo vzťahu k jeho emocionálnej a psychosociálnej záťaži.

Metódy

Údaje o princípoch, metódach a aplikačných formách interpersonálnej komunikácie s onkologickými pacientmi počas celej trajektórie choroby boli získané z literárnych údajov v databázach Medline, Blackwell-Synergy, Web of Science pod heslom „cancer communication“, „supportive care

communication“ a „interpersonal communication“. Zo súboru bolo vybraných 24 adresných prác a výsledky boli spracované formou metaanalýzy, zameranej na princípy, metódy, formy a výstupy interpersonálnej komunikácie v onkológii.

Výsledky

Ciele psychosociálne zameranej komunikácie

Z hľadiska psychosociálnej záťaže je principiálnym cieľom komunikácie [7]:

- pripraviť pacienta na vyrovnanie sa so zlou správou,
- riešiť dopad emocionálnej záťaže pacienta s život ohrozujúcou chorobou,
- umožniť pacientovi pochopiť a akceptovať komplexné informácie,
- pripraviť pacienta na komunikáciu so všetkými pracovníkmi ošetrovateľského personálu,
- porozumieť klinickým údajom o prognóze ochorenia,
- pomôcť prekonať pocit neistoty a podporovať nádej na prežitie,
- podporovať dôveru pacienta k ošetrovateľskému tímu a túto dôveru udržiavať počas dlhodobého procesu prežívania.

Epstein a spolupracovníci [8] definovali štyri základné kritériá komunikácie s onkologickým pacientom:

1. odhaliť, posúdiť a akceptovať pacientove pocity (obavy, strach, očakávania),
2. porozumieť pacientovi v kontexte jeho psychosociálneho statusu a sociálnej siete,
3. dosiahnuť vzájomné pochopenie a porozumenie pri rozhodovaní o liečbe nádorovej choroby,
4. vzbudiť v pacientovi pocit spolupodpornosti pri rozhodovaní o spôsobe liečby a ďalších postupoch vo vzťahu k jeho zdraviu.

Cielená odborná komunikácia musí byť zameraná na zvýšenie pocitu pohody a redukciu útrap pacienta tak, aby jej pozitívny efekt na pacienta pretrvával aj potom, ako sa rozhovor skončil. Napríklad, ak sa lekár bude striktnie pridávať hore uvedených štyroch kritérií, len ťažko dosiahne zlepšenie kvality života pacienta v prípadoch, kedy liečba stráca na účinnosti a choroba progreduje, kedy sa liečba neočakávane preruší, prípadne zmení, ak

sa zhorší prístup k potrebným službám, ak je pacient protichodne informovaný meniacim sa ošetrovateľským personálom, alebo ak rodinní príslušníci spochybnia závery spoločných rozhodnutí ošetrovateľského personálu a pacienta o postup liečebného procesu. Pri rozhovore s pacientom je potrebné počítať s kontextuálnymi faktormi, ktoré ovplyvňujú a menia vzťah medzi výsledkom komunikácie a jeho vplyvu na pocity pacienta [9].

Emocionálna a kognitívna reakcia onkologického pacienta

Nádorová choroba sa často diagnostikuje úplne náhodne, pri plnom zdraví pacienta, napríklad pri preventívnych prehliadkach. Diagnóza rakoviny je jednou z najstresujúcejších udalostí v živote človeka. Lekár musí zodpovedať množstvo otázok šokovaného pacienta: „Prečo práve ja?“, „Ako ďalej?“, „Budem znetvorený/á?“, „Musím zomrieť?“. V tomto štádiu je základnou požiadavkou pacienta získať informácie o podstate choroby a jej prognóze, ktoré má podávať lekár-onkológ. Epstein a spolupracovníci upozorňujú, že pacient konfrontuje získané informácie komunikáciou s inými odborníkmi, prípadne hľadá odpovede na svoje otázky na internetových stránkach [8]. Preto podávané informácie musia byť výstižné a pravdivé. Je prirodzenou snahou pacienta získavať počas procesu o rozhodovaní o terapeutických modalitách ďalšie podrobnejšie informácie rozhovorom s klinickým onkológom, chirurgom a rádiológom. Pravdivo podané informácie môžu pacientovi pomôcť zvládnuť stres, na druhej strane môžu akcelerovať pocit frustrácie a beznádeje. V pozadí emocionálnej reaktivity pacienta je i strach, úzkosť, neistota a obavy zo zaťažujúcej liečby. Obavy z dôsledkov nádorovej choroby (mutilácie), pocit neistej a ohrozennej budúcnosti, narušené rodinné a sociálne vzťahy, beznádej a depresiu naviac potencujú celkové nepriaznivé vedľajšie príznaky ochorenia (chudnutie, nespavosť, bolesť a i.). V priebehu samotnej liečby nadobúda emocionálny distress nové rozmery. Popri strachu z budúcnosti a obavách z výsledku liečby pacient hľadá oporu v rozhovore s najbližšími osobami ošetrovateľského personálu – lekármi, sestrami a sociálnymi pracovníkmi. Pri hľá-

daní odpovede na chýlostivé a dôverné otázky, týkajúce sa dopadu ochorenia a liečby na rodinný, manželský, sexuálny, pracovný vzťah a obmedzené podmienky prežívania, sa odborná komunikácia stáva súčasťou suportívnej terapie. V tejto fáze je psychosociálna intervencia tou formou suportívnej liečby, ktorá pomáha zmierniť pacientovo psychické utrpenie a nájsť silu pre vzdorovanie chorobe. Osobitná forma komunikácie sa vyžaduje pri relapse ochorenia, v preterminálnej a terminálnej fáze ochorenia, kedy pacienti hľadajú nádej často v neštandardných formách liečby a emocionálnu pomoc očakávajú najmä u najbližších príbuzných.

Proces komunikácie s onkologickým pacientom

Pozitívny efekt komunikácie s onkologickým pacientom závisí od behaviorálnej zručnosti a percepčnej schopnosti lekára a ošetrojúceho personálu.

Behaviorálny princíp komunikácie ako súčasti suportívnej terapie

Pre cielenú formu komunikácie, ktorá prispieva k procesu liečby a ktorá vedie k redukcii psychosociálneho stresu, je potrebné, aby zdravotnícki pracovníci, psychológovia, onkologickí sociálni pracovníci, ale i členovia pacientovej rodiny a jeho sociálnej siete uplatňovali behaviorálne princípy rozhovoru s pacientom. Laxný, alebo naopak bezstarostný a príliš optimistický prístup môže vzbudiť v pacientovi pocit nedôvery, čo sa môže paradoxne prejaviť zhoršením symptomatológie psychosociálnej záťaže. Lekár, ktorý sa zaujíma o to, s čím sa chce pacient lekárovi zveriť, si udržuje pri rozhovore s pacientom očný kontakt, zostáva pozorný a vedie rozhovor smerom k témam, ktoré predostrel pacient. Iným behaviorálnym aspektom je kognitívne smerovanie komunikácie, najmä ak stresovaný pacient nie je schopný prejsť svoje obavy. Vtedy lekár na začiatku rozhovoru povzbudzuje pacienta k prejavu jeho pocitov a obáv. V prípade ochoty pacienta zveriť sa so svojimi obavami neprerušuje jeho prejav. Z hľadiska behaviorálneho prístupu je dôležité podávať pacientovi informáciu o jeho chorobe laickou, pre neho zrozumiteľnou formou a rovna-

Tab. 1. Zásady behaviorálneho prístupu v komunikácii s onkologickým pacientom [6].**Neverbálna forma**

- udržiavanie očného kontaktu
- naklonenie tela k pacientovi (behaviorálny prejav záujmu)
- prikyvovanie na znak porozumenia
- zabránenie vstupu rušivých elementov (telefón)

Verbálna komunikácia

- dostatočné časové rozpätie rozhovoru
- vyhýbanie sa prerušeniu rozhovoru
- zdôraznenie dôvodu návštevy
- povzbudenie pacienta k rozhovoru
- snaha o získanie informácií o pacientových obavách, hodnotách a preferenciách
- hodnotenie závažnosti pacientovej emocionálnej záťaže
- hodnotenie stavu sociálneho postavenia a sociálnych väzieb
- hodnotenie kvality rodinných a manželských vzťahov
- kontrola zrozumiteľnosti podaných informácií
- podpora sebadôvery pacienta v spôsobilosti zvládnuť ochorenie
- poskytnutie emocionálnej podpory a povzbudenie

kým spôsobom odpovedať aj na jeho otázky. Pre dosiahnutie čo najvyššej kvality a efektivity behaviorálneho prístupu musí mať lekár dostatok teoretických vedomostí a praktických skúseností. Behaviorálne zásady komunikácie s onkologickým pacientom sumarizuje tab. 1.

Pri správne volenej suportívnej forme komunikácie, ktorá je smerovaná k podpore sebadôvery a povzbudeniu pacienta vzdorovať chorobe, pacient nadobúda dôveru k lekárovi a ľahšie sa odhodláva hovoriť o svojich zdravotných a emocionálnych problémoch [10].

Percepčný princíp komunikácie

Pozornosť a schopnosť počúvať pacienta sú základné atribúty percepčného princípu verbálnej komunikácie [11]. Lekár, sestra, onkologický sociálny pracovník sa musia naučiť porozumieť prejavom pacienta. Verbálna komunikácia s onkologickým pacientom je dvojstranný rozhovor, ktorého cieľom je vzbudiť v pacientovi pocit, že jeho informácie sú dôležité pre pochopenie jeho obáv, stresových situácií v konfrontácii s informáciami, ktoré pacient získal [12]. Lekár, sestra a ďalší pracovníci smerujú rozhovor k pochopeniu pacientových obáv. Sú tieto obavy výlučne dôsledkom choroby, alebo majú hlbší koreň? Bez sústre-

deného vnímania pacientovej verbálnej informácie sa nedozvieme, prečo sa u jedného pacienta dostáva do popredia hnev z vlastnej bezmocnosti, u druhého strach z predčasnej smrti, u tretieho depresia a pocit opustenosti a beznádeje. Psychosociálna reflexia nádorovej choroby je komplikovaný proces, kde do emocionálneho prejavu pacienta zasahujú aj faktory vlastnej funkčnosti v rodine, v manželskom vzťahu, sexuálnej sfére, v sociálnych vzťahoch a v spirituálnej rovine [13]. V nemalej miere je intenzita psychosociálnej záťaže a emocionálnej reaktivity závislá na veku pacienta.

Úloha motivácie

Lekár a každý člen zdravotníckeho personálu je bezpochyby motivovaný poskytovať pacientom kvalitnú a účinnú zdravotnú starostlivosť. Lekár, ktorý vníma komunikáciu s pacientom nielen ako formu výmeny informácií, ale i prostriedok k nastoleniu interpersonálnych vzťahov založených na vzájomnej dôvere, smeruje rozhovor tak, aby pacient získal pocit, že lekár plne pochopil jeho ťažkosti, obavy, strach. Správna voľba komunikácie má motivovať aj pacienta k otvorenej a pravdivej diskusii o jeho obavách, strachu, očakávaniach a preferenciách [14]. Často sa však stáva, že pacienti opatrne

obchádzajú problémy, ktoré sú pre nich nepríjemné a frustrujúce (napríklad sexuálne problémy). Domnievajú sa, že z choroby vyplývajúca porucha rodinnej, sexuálnej, alebo sociálnej funkčnosti nespadá do okruhu informácií, ktoré sú dôležité pre ich liečbu [15]. A naopak lekár, frustrovaný povinnosťou poskytovať pacientovi šokujúce informácie, neprejavuje dostatočnú pozornosť a osobnú angažovanosť pri riešení pacientových problémov, vedie rozhovor „spoza počítača“ a snaží sa ho skrátiť na minimum. Kompetentný prístup ku komunikácii s onkologickým pacientom si vyžaduje okrem prirodzenej empatie najmä motiváciu, odbornú prípravu, dostatočné vedomosti, dostatočné percepčné a jazykové schopnosti, ako aj vnútorné presvedčenie, že zvolená forma komunikácie pacientovi skutočne pomôže [3].

Úloha informovanosti a odbornej pripravenosti

Metodológiu a spôsob komunikácie v onkológii si lekár osvojuje dvomi spôsobmi: skúsenosťou s rozhovorom s pacientmi rôznych vekových, pohlavných, intelektuálnych či etnických kategórií a osvojením si teórie komunikácie a filozofie pomoci [16]. Lekár musí mať vyvinutý pozorovací talent a musí rozpoznať reakcie pacienta v priebehu komunikácie. Je potrebné zdôrazniť, že viesť rozhovor s pacientom s nádorovou chorobou si vyžaduje nielen empatický prístup, ale aj cielenú odbornú pripravenosť [17,18]. V interakcii s pacientom samotným, ako aj s jeho najbližšou rodinou, si nemôžeme vystačiť iba s používaním sociálnej komunikácie, ktorá sa využíva hlavne pri vytváraní vzťahu s pacientom a ktorej základ tvorí neplánovaný bežný rozhovor. Pre dosiahnutie čo najefektívnejšieho vzťahu medzi lekárom a pacientom s pozitívnym dopadom na kvalitu života a liečbu je potrebné neustále sa zdokonaľovať v komunikačných zručnostiach a naučiť sa používať štruktúrovanú (informačnú), ako aj terapeutickú (intervenčnú) formu komunikácie. Štruktúrovaná komunikácia je na rozdiel od sociálnej komunikácie plánovaná a má určitú náplň. Dôraz sa kladie na zrozumiteľnosť informácií, nakoľko je ovplyvnená aktuálnym stavom pacienta. V prí-

pade, že chceme pacientovi poskytnúť oporu a pomoc v ťažkých chvíľach, využívame terapeutickú komunikáciu formou emocionálnej intervencie [19].

V ostatných dvoch dekádach sa problematika komunikácie s onkologickým pacientom dostáva do popredia najmä v anglosaských krajinách. Stúpa záujem o výskum psychológie komunikácie lekár-pacient a otvára sa otázka potreby výučby komunikačných zručností na lekárske a zdravotníckych školách. Akreditačná komisia pri Výbore pre štúdium medicíny už v roku 1999 v USA podmienila akreditáciu študijných programov na amerických univerzitách potrebou zaviesť do výučbového programu všeobecného lekárstva a ošetrovateľstva predmet „medicínska komunikácia“ ktorý má byť zameraný na „...získanie zručnosti v interpersonálnej komunikácii, ktorej výsledkom je efektívna výmena informácií medzi zdravotníckym pracovníkom a pacientom, ďalšími odborníkmi a rodinnými príslušníkmi pacienta“ [20]. Federácia štátnych medicínskych výborov USA navrhla zavedenie samostatnej skúšky z odboru „medicínska komunikácia“ v 8. semestri štúdia medicíny, ktorá požaduje od študentov „...demonštrovať schopnosť efektívne komunikovať s onkologickým pacientom, spracovať získané informácie a prezentovať klinické kompetencie pri ich využití v klinickej praxi“ [21].

Správne smerovanie komunikácie s onkologickým pacientom si vyžaduje odborné vedomosti o tom, prečo a kam smerovať rozhovor. Pre dosiahnutie cieľa pomôcť pacientovi v jeho traume lekár citlivou formou a spôsobom primeraným intelektuálnej úrovni a miery anxiózy pacienta informuje pacienta o jeho zdravotnom stave a spôsoboch liečby. Zdôrazňuje objektívne možnosti priaznivého výsledku klinicky overenej liečby daného ochorenia a reaguje na pacientove potreby psychosociálnej intervencie. Lekár sa musí vedieť „dopátrať“ týchto potrieb, ktoré sú spôsobené strachom z predčasnej smrti a obavami o budúcnosť. Rovnako musí vedieť získať informácie o pacientových preferenciách, hodnotách a očakávaniach a viesť ho k dôvere a ochote chorobe vzdorovať. Na základe takéhoto vzájomného vzťahu a porozumenia je lekár pripra-

vený personalizovať odporúčania, prispôbiť formu rozhovoru intelektuálnej úrovni pacienta a viesť rozhovor tak, aby jeho informácie, stanoviská a odporúčania boli pre pacienta zrozumiteľné. Výsledky vedeckého výskumu v tejto oblasti upozorňujú na skutočnosť, že nepochopenie príliš odborných informácií podávaných v medicínskom „žargóne“ a mylná interpretácia týchto informácií zo strany pacienta môže viesť k nedorozumeniam a konfliktom, ktoré negatívne vplyvajú na emocionálnu záťaž pacienta [22,23].

Stres, depresia, beznádej, pasivita a ďalšie negatívne emocionálne prejavy pacienta sú jeho prirodzenou reakciou na nádorovú chorobu. Rovnako silné emocionálne reakcie sprevádzajú nevhodne formulovanú informáciu o progresii nádoru, o zlyhávaní terapie a prechode na paliatívnu liečbu. Tu vystupuje do popredia verbálna kompetencia lekára a ovládanie asertívnej formy komunikácie. Ústrednou otázkou stále zostáva dilema: Povedať či nepovedať pravdu o živote ohrozujúcej chorobe. Odborná verejnosť sa prikláňa k názoru, že pacient má právo na informácie o svojom zdraví. Je len otázkou, ako túto informáciu podať, aby ju pacient prijal pokiaľ možno bez extrémnej stresovej reakcie.

V odbornej literatúre je celý rad publikácií, ktoré sa touto témou zaoberajú. Snáď najvýznamnejším publikovaným zdrojom sú odporúčania Dr. Hitoshi Okamuru z Národného onkologického ústavu v Tokyu [24]. Tieto možno zhrnúť nasledovne:

1. Diagnóza nádorovej choroby musí byť oznámená pacientovi ako prvému.
2. Diagnózu má šetrne oznámiť pacientovi ošetrojúci lekár, ktorý, ak je to možné, sprevádza pacienta počas celého obdobia jeho liečby a poskytuje mu informácie, ktoré jednak umožňujú pacientovi spolurozhodovať o modalitách liečby, jednak zachovávajú jeho dôveru k lekárovi a jeho rozhodnutiam.
3. Rozhovor o diagnóze sa musí uskutočniť v intimnom tichom prostredí bez prítomnosti tretích osôb. Je neprípustné oznamovať diagnózu rakoviny pacientovi formou telefonického rozhovoru, e-mailovým spojením, alebo inou formou nepersonálnej komunikácie.

4. Od momentu prvej komunikácie má lekár povedať pacientovi pravdu dôsledne a informovať ho o všetkých nálezochoch, ktoré sú v čase rozhovoru k dispozícii. Zásadou je nezverejňovať diagnózu nádorovej choroby, pokiaľ nie je dokonale verifikovaná.

5. Pri oznámení diagnózy nádorovej choroby musí lekár zvoliť formu komunikácie zrozumiteľnú pre pacienta. Je nenáležité „bombardovať“ pacienta faktami bez toho, aby bol braný do úvahy jeho vzdelanostný a intelektuálny potenciál.

6. Aj v prípade diagnózy pokročilej formy nádorovej choroby bez nádeje na jej vyliečenie nesmie byť pacientovi vzatá nádej na zlepšenie zdravotného stavu. Pri komunikácii musí brať lekár do úvahy skutočnosť, že bezohľadným „profesionálnym“ prístupom môže u pacienta vyvolať vážny anxiodepresívny syndróm so všetkými dôsledkami na jeho rizikové behaviorálne rozhodnutia (rodinné väzby, suicídium). Naopak, lekár má zdôrazniť iné, pozitívne alternatívy, akými sú suportívna liečba, liečba bolesti, možnosť stabilizácie ochorenia a i.

7. Nádorová choroba sa najčastejšie diagnostikuje u pacientov počas preventívnych alebo cielených onkologických prehliadok na ambulantných pracoviskách. Komunikácia s pacientom, ktorý je vystrašený už samotnými diagnostickými postupmi, si vyžaduje dostatok času a trpezlivosti.

8. Pri rozhovore s lekárom sa stáva, že pacient je rezervovaný v rozhovore o svojich obavách a pochybnostiach a očakáva, že lekár ho týchto pocitov zbaví. Významnú úlohu v komunikácii s pacientom zohrávajú zdravotné sestry a najmä onkologickí sociálni pracovníci, ku ktorým sú pacienti otvorenejší. Pri riešení psychosociálneho distresu je dôležitá vzájomná informovanosť lekára, sestier, onkologických sociálnych pracovníkov.

9. Akákoľvek snaha urýchliť rozhovor s pacientom pri oznamovaní strastiplnej diagnózy je neprípustná. Naopak, opakované rozhovory môžu pacientovi významne pomôcť vyrovnať sa s danou skutočnosťou.

10. Lekár, oznamujúci diagnózu život ohrožujúcej choroby, sa musí vžiť do situácie, ktorú pacient musí zvládnuť. Lekár musí poznať psychické reakcie pacienta v tejto situácii, čo mu umožňuje adekvátne zvládnuť pacientove reakcie.

Diskusia

Rozhovor s pacientom je dnes základnou podmienkou pre poskytovanie kvalitnej suportívnej liečby v onkológii. Komunikácia sa stáva zvlášť významnou v období, kedy pacient požaduje vysvetlenia súvisiace s diagnózou jeho choroby a informácie o prognóze ochorenia, možných formách liečby a jej dôsledkoch [21]. Primárnym cieľom personalizovanej komunikácie s individuálnym pacientom je pomôcť mu prekonať primárny stres, ovplyvniť jeho emocionálne útrapy a vzbudiť v ňom odhodlanie nádorovej chorobe vzdorovať [3]. Hlboký význam komunikácie v suportívnej liečbe onkologických ochorení sa odzrkadľuje vo Výzve Národného onkologického ústavu (NCI) v Bethesde (Maryland, USA) z roku 2008, v ktorej sa zdôrazňuje potreba zintenzívniť výskum komunikačnej kvality medzi poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti a pacientmi s nádorovou chorobou. Táto inštitúcia poskytla desiatky miliónov USD na rozvoj vedeckého výskumu v oblasti komunikácie v onkológii Centru excelencie vo výskume komunikácie v onkológii pôsobiacemu na Univerzite Severnej Karolíny (Dakota, USA). Výsledky výskumu zverejnila NCI v monografii „Ústredné postavenie komunikácie v onkologickej starostlivosti: podporiť liečbu a obmedziť útrapy“ [3]. Predmetná analýza vyzýva autority v onkológii rozvinúť ambicióznejšie štúdie komunikačného procesu ako súčasti suportívnej liečby, ktoré by adresne riešili kontextuálnu komplexitu onkologickej starostlivosti v priebehu diagnózy, liečby a prežívania.

Predložený prehľad klinických zásad komunikácie s pacientom s nádorovou chorobou vyúsťuje do logického záveru, že problém efektívnej komunikácie ako súčasti emocionálnej podpory pacienta si vyžaduje i v našich podmienkach zvýšenú pozornosť. Lekári, ktorí pracujú

na špičkových onkologických pracoviskách v stredo-východnej Európe i na Slovensku, často vyjadrujú neistotu v problematike otvorenosti pri oznamovaní diagnózy rakoviny, pri rozhovore o algoritme liečby, pri objektívnom hodnotení prognózy a komplikáciách liečby. Osobitným problémom zostáva oblasť komunikácie pri zlyhávaní liečby, pri relapse ochorenia, pri prechode na paliatívnu liečbu v preterminálnom a terminálnom štádiu choroby. Komunkačná neistota sa týka nielen pacienta samotného, ale i jeho rodinných príslušníkov. Problémom sa stáva pocit zlyhania lekára, ktorý v ponímaní osobnej bezmocnosti, emocionálnej záťaže a frustrácie len veľmi ťažko hľadá cestu, ako citlivou formou informovať o reálnom stave pacienta. Autori zdôrazňujú, že pacient a jeho rodina často nerozumejú medicínskej rétorike. Členovia ošetrovateľského personálu sa musia naučiť požívať terminológiu, prispôbenú percepčnej schopnosti a vedomosti adresáta [22]. Technika komunikácie a obsahového zamerania v personifikovanej podobe je predmetom osobitnej výučby na vysokých školách vyspelých európskych a zámorských krajín [18]. Problematika komunikácie s onkologickým pacientom v edukačných programoch vo všeobecnom lekárstve, v ošetrovateľstve, i v postgraduálnom vzdelávaní poskytovateľov zdravotnej starostlivosti na slovenských univerzitách chýba, alebo je nedostatočná [25]. Preto zaradenie tejto problematiky do výučby poskytovateľov zdravotnej starostlivosti je aktuálne a nanajvýš potrebné už aj z pohľadu na skutočnosť, že nádorová choroba postihuje ľudí v každom veku a týka sa každého somatického orgánu.

Literatúra

1. Vorlíček J, Adam Z, Pospíšilová Y. Paliatívna medicína. 2. vyd. Praha: Grada-Avicenum 2004: 537.
2. Wilkinson AV, Barrera SL, McBride CM et al. Exact health behaviors and uptake of standardized vs. tailored health messages among cancer survivors enrolled in the fresh start trial: a comparison of fighting spirits vs. fatalists. *Psychooncology* 2012; 21(1): 108–113.
3. Epstein RM, Street RL. Patient-centered communication in cancer care. Promoting healing and reducing suffering. National Cancer Institute. Bethesda (MD, USA): NIH Publ. 2007. Available from: <http://www.outcomes.cancer.gov/areas/pcc/communication>.

4. Janáčková L, Weiss P. Komunikace ve zdravotnické péči. 1. vyd. Praha: Portál 2008: 136.
5. Bencova V, Bella J, Svec J. Psychosocial morbidity and psychosocial support needs of breast cancer survivors one and three years after breast-conserving surgery. *Psychooncology* 2011; 20 (Suppl 2): 112–113.
6. Brédart A, Bouleuc C, Dolbeault S. Doctor-patient communication and satisfaction with care in oncology. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(4): 351–354.
7. Baile WF, Aaron J. Patient-physician communication in oncology: past, present, and future. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(4): 331–335.
8. Epstein RM, Franks P, Fiscella K et al. Measuring patient-centered communication in patient-physician consultation: theoretical and practical issues. *Soc Sci Med* 2005; 61(7): 1516–1528.
9. Krupat E, Rosenkranz SL, Yeager CM et al. The practice orientation of physicians and patients: the effect of doctor-patient congruence on satisfaction. *Patient Educ Couns* 2000; 39(1): 49–59.
10. Street RL. Communicative styles and adaptation in physician-patient consultation. *Soc Sci Med* 1992; 34(10): 1155–1163.
11. Zachariae R, Pedersen CG, Jensen AB et al. Association of perceived physician communication style with patient satisfaction, distress, cancer-related self efficacy, and perceived control over the disease. *Br J Cancer* 2003; 88(5): 658–665.
12. Brown RF, Butow PN, Henman M et al. Responding to the active and passive patient: flexibility is the key. *Health Expect* 2002; 5(3): 236–245.
13. Parchman ML, Burge SK. The patient-physician relationship, primary care attributes and preventive services. *Fam Med* 2004; 36(1): 22–27.
14. Beach MC, Roter DL. Interpersonal expectations in the patient-physician relationship. *J Gen Intern Med* 2000; 15(11): 825–827.
15. Marvel MK, Epstein RM, Flowers K et al. Soliciting the patient's agenda: have we improved? *JAMA* 1999; 281(3): 283–287.
16. Hall JA, Hogan TG, Stein TS et al. Living in the physician-patient relationship. *Patient Educ Couns* 2002; 48(1): 69–77.
17. Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V et al. Enduring impact of communication skills training: results of a 12-month follow-up. *Br J Cancer* 2003; 89(8): 1445–1449.
18. Merckaert I, Libert Y, Razavi D. Communication skill training in cancer care: where we are and where we are going? *Curr Opin Oncol* 2005; 17(4): 319–330.
19. Venglářová M, Mahrová G. Komunikace pro zdravotní sestry. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2006: 144.
20. Teutsch C. Patient-doctor communication. *Med Clin North Am* 2003; 87(5): 1115–1145. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14621334>
21. Sibille K, Greene A, Bush JP. Preparing physicians for the 21 century: Communicating skills and the promotion of health behavior change. *Ann Behav Sci Med Educ* 2010; 16(1): 7–13.
22. Davis TC, Williams MV, Marin E et al. Health literacy and cancer communication. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(3): 134–149.
23. Bruera E, Willey JS, Palmer JL et al. Treatment decisions of breast carcinoma: patients preferences and physician perceptions. *Cancer* 2002; 94(7): 2076–2080.
24. Okamura H, Uchitomi Y, Sasako M et al. Guidelines for telling the truth to cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28(1): 1–4.
25. Bencova V, Mrazova A, Svec J. Psychosocial morbidity – an unfilled gap in undergraduate courses of medicine and nursing. *Clin Social Work* 2010; 1–2: 37–46.

Výsledky kurativní chemoradioterapie u pacientů s karcinomy anu

Results of Curative Chemoradiotherapy in Patients with Carcinomas of the Anus

Gombošová J.¹, Pospíšil P.¹, Tichá H.², Šlampa P.¹

¹ Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení radiologické fyziky, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Karcinom anu je vzácně se vyskytující nádorové onemocnění. Chirurgická léčba se uplatňuje u malých povrchových tumorů análního okraje, pokročilejší onemocnění je léčeno konkomitantní chemoradioterapií. Cílem naší práce bylo zhodnotit výsledky léčby u pacientů léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 2006–2010. **Soubor pacientů a metody:** Byla vyhodnocena klinická data 29 pacientů (věkové rozmezí 40–84 let, průměr 60,7 roku, medián 60,6), kteří byli nově diagnostikováni a léčeni v letech 2006–2010. Analýza se týkala demografických dat, velikosti a rozsahu onemocnění, byla hodnocena toxicita léčby, celkové přežití. **Výsledky:** Akutní kožní toxicita G4 byla zaznamenána u dvou pacientů, G3 u devíti pacientů. Akutní intestinální toxicita G4 nebyla pozorována u žádného pacienta, G3 u čtyř pacientů. Akutní urologická toxicita G3–4 nebyla u žádného pacienta. Z akutní hematologické toxicity byla zaznamenána leukopenie G3/4 u 7/1 pacientů, neutropenie G3/4 u 9/4 pacientů, anémie G3/4 u žádného pacienta a trombocytopenie G3/4 u 10/0 pacientů. Závažná akutní toxicita G3–4 byla pozorována častěji u pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií. Chronická toxicita kožní G2 byla pozorována u dvou pacientů, G1 u čtyř pacientů, chronická intestinální toxicita G1 byla zaznamenána u čtyř pacientů. U jednoho pacienta byla zaznamenána stenóza uretry a u tří pacientů stenóza anu bez nutnosti invazivního řešení. Jedna pacientka měla osteoradionekrózu levé stydké kosti. V celém souboru 29 pacientů bylo zaznamenáno 5leté přežití 76 %. Vzhledem k malému a heterogennímu souboru se nám nepodařilo prokázat lepší přežívání ve skupině pacientů klinického stadia I a II oproti skupině pacientů s nemocí klinického stadia III, ani lepší přežívání ve skupině pacientů, kteří absolvovali konkomitantní chemoradioterapii oproti skupině pacientů léčených pouze radioterapií. **Závěr:** Konzervativní terapie lokálně pokročilého karcinomu anu je poměrně dobře tolerovaná a při adekvátní podpůrné terapii i bezpečná léčba. Účinností je srovnatelná s chirurgickou terapií, navíc je výhodnější z hlediska kvality života pacientů vzhledem k zachování funkce svěrače.

Klíčová slova

karcinom anu – chemoradioterapie – radioterapie – analýza přežití

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

Supported by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805).

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 Gombošová

Klinika radiační onkologie LF MU
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: gombosova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 1. 2013

Přijato/Accepted: 27. 2. 2013

Summary

Background: Anal carcinoma is a rare cancer. Surgical treatment is applied for small superficial tumors of the anal margin, the more advanced disease is treated with concomitant chemoradiotherapy. The aim of our study was to evaluate treatment outcomes in patients treated at the Masaryk Memorial Cancer Institute in 2006–2010. **Patients and Methods:** We reviewed the clinical data of 29 newly diagnosed adult patients (aged 40–84, average 60.7, median 60.6 years) treated between 2006–2010. Demographic parameters, tumor-related variables, toxicity of treatment, overall survival were analyzed. **Results:** Acute dermal toxicity G4 was observed in two patients, G3 in nine patients. Acute intestinal toxicity G4 was not observed in any patient, G3 in four patients. Acute urologic toxicity G3–4 was not observed in any patient. Acute hematologic toxicity was observed: leukopenia G3/G4 in 7/1 patients, neutropenia G3/4 in 9/4 patients, anemia G3/4 in no patient and thrombocytopenia G3/4 in 10/0 patients. Severe acute toxicity G3–4 was observed more frequently in patients treated with concurrent chemoradiotherapy. Chronic dermal toxicity G2 was observed in two patients, G1 in four patients, chronic intestinal toxicity G1 was observed in four patients. One patient had urethral stenosis and three patients had stenosis of anus without invasive solutions. One patient had osteoradionecrosis of the left pubic bone. The 5-year overall survival of all patients was 76%. We failed to demonstrate improved survival due to the small and heterogeneous file in the group of patients in clinical stage I and II compared with patients with clinical stage III disease, or better survival in the group of patients who received concomitant chemoradiotherapy compared with patients treated only with radiotherapy. **Conclusion:** Conservative treatment of locally advanced anal cancer is relatively well tolerated and safe treatment. Efficiency is comparable to surgical therapy, is also advantageous in terms of quality of life of patients due to the sphincter preservation.

Key words

anal carcinoma – chemoradiotherapy – radiotherapy – survival analysis

Úvod

Karcinom anu patří mezi poměrně vzácně se vyskytující tumory. Podíl karcinomu anu na celkovém počtu nově diagnostikovaných tumorů dosahuje ročně asi 0,1–0,2 % a představuje asi 2 % ze všech karcinomů gastrointestinálního traktu. V současnosti má výskyt onemocnění mírně stoupající tendenci, která souvisí s koincidencí infekcí HIV (human immunodeficiency virus), HPV (human papillomavirus) [1,2].

Karcinom anu je souhrnný název používaný pro nádory análního okraje a nádory análního kanálu, rozhodující je anatomický vztah k linea dentata, karcinomy análního okraje jsou lokalizovány aborálně od linea dentata a karcinomy análního kanálu orálně od linea dentata. Proximální část análního kanálu nad linea dentata drénují lymfatické uzliny oblasti anorektální, perirektální, presakrální, obturatorní, vnitřní a zevní ilické. Část distálně od linea dentata pak navíc lymfatické uzliny inguinální. Karcinomy análního okraje tvoří přibližně 15 % všech análních karcinomů [2].

Tumory anu metastazují nejčastěji lymfatickou cestou do regionálních lymfatických uzlin v závislosti na své lokalizaci. Tumory lokalizované nad linea dentata se šíří do anorektálních, perirektálních a interních ilických uzlin, tumory lokalizované pod linea dentata a tumory análního okraje se šíří hlavně do povrchových inguinálních lymfatických

uzlin [3,4]. Hematogenní diseminace je u análních karcinomů vzácná, častější je u nádorů análního kanálu. Metastazuje nejčastěji do jater v 5–8 %, do plic ve 2–4 % a do kostí ve 2 % [2].

Rizikové faktory jsou četné. Příčinná souvislost byla prokázána u herpetických virů (HSV 2), papilomavirů (HPV 16, 18), viru HIV. Onemocnění se vyskytuje zpravidla ve věku nad 50 let, častěji u žen [2,5]. Dalšími rizikovými faktory jsou anální pohlavní styk v anamnéze, pohlavní přenosné nemoci, u žen předchozí výskyt gynekologické malignity (karcinom hrdla děložního, karcinom vulvy, karcinom pochvy), imunosuprese po orgánové transplantaci, autoimunitní onemocnění, hematologické malignity, kouření [6–8]. Predisponujícím faktorem pro vznik análního karcinomu jsou chronické perianální léze (anální fistuly a píštěle) a intraepiteliální anální neoplazie [9,10].

Histologicky se nejčastěji vyskytuje spinocelulární karcinom (asi 75–80 %). Čtvrtá klasifikace dle WHO (World Health Organization) zařazuje pod spinocelulární karcinom anu další subtypy jako kloakogenní, velkobuněčný keratinizující, velkobuněčný nekeratinizující a bazaloidní [3,11]. Mezi vzácnější typy análního karcinomu patří adenokarcinomy, malobuněčný karcinom, nediferencovaný karcinom a melanom. Velmi vzácný je Kaposiho sarkom, který se vyskytuje u imunosuprimovaných pacientů [4].

U špatně diferencovaných tumorů se předpokládala horší prognóza, tento předpoklad ale nebyl potvrzen [12].

Pro určení strategie léčby je rozhodující stupeň pokročilosti onemocnění. Léčebný postup vychází ze zhodnocení výsledků provedených vyšetření, prognostických faktorů a individuálních charakteristik pacienta (performance status, komorbidita).

V léčbě se uplatňují jak chirurgické, tak konzervativní postupy. Chirurgická terapie je rezervována pro malé povrchové tumory v oblasti análního okraje do velikosti 2 cm v největším rozměru a bez postižení svodných lymfatických uzlin. Nemá být provedena při postižení sfinkteru nebo při postižení obvodu nad 40 %, neboť chirurgický zákrok může způsobit ztrátu kontinence. Pro lokálně pokročilejší onemocnění (T2–T4 anebo v případě pozitivních uzlin bez detekce vzdálených metastáz) je doporučena konkomitantní chemoradiotherapie [13]. V případě lokálně progredujícího onemocnění nebo lokální recidivy po primární chemoradioterapii je doporučena záchranná chirurgická léčba – abdominoperineální resekce a kolostomie. Individuální postup je volen u pacientů s onemocněním klinického stadia IV. Obvykle jsou užity chemoterapeutické režimy na bázi cisplatiny nebo paliativní radiotherapie [13,14].

U pacientů v kompletní remisi jsou prováděny každých 3–6 měsíců po

dobu 5 let anoskopie a klinická vyšetření zahrnující vyšetření per rectum a palpační vyšetření ingvin. Při perzistenci nemoci je nutné pečlivé sledování pacienta, běžná je pomalá regrese tumoru a dosažení kompletní odpovědi může trvat i 12 měsíců. Proto je doporučeno s případnou biopsií perzistující, ale neprogredující léze vyčkat. Při progredující lézi je nutná bioptická verifikace, při jejím pozitivním výsledku je doporučena abdominoperineální resekce [13].

Soubor a metody

V letech 2006–2010 bylo v Masarykově onkologickém ústavu léčeno s kurativním záměrem 29 pacientů s diagnostikovaným karcinomem anu (tab. 1). Poměr mužů a žen byl 7 : 22. Věk pacientů se pohyboval v rozmezí 40–84 let, průměrný věk pacientů v době diagnózy byl 60,7 roku, medián 60,0 roku. Histologicky se nejčastěji jednalo o spinocelulární karcinom bez určení gradingu (11 pacientů), spinocelulární karcinom G1 byl zachycen u 3 pacientů, G2 u 8 pacientů a G3 u 7 pacientů. U 6 pacientů byla nejdříve provedena chirurgická excize pro benigní afekci s histologickým nálezem spinocelulárního karcinomu s pozitivními okraji, reexcize nebyla indikována, proto byli odesláni ke konzervativní terapii. U dvou z těchto pacientů bylo stanoveno klinické stadium pTx N0 M0 po absolvování diagnostických vyšetření v rámci stagingu. U ostatních pacientů bylo stanoveno klinické stadium I u 2 pacientů, II u 18 pacientů, IIIA u 2 a IIIB u 5 pacientů.

Před započatím léčby byli všichni pacienti náležitě poučeni a podepsali informovaný souhlas s navrhovaným léčebným postupem. Šest pacientů podstoupilo samostatnou radioterapii bez konkomitantní chemoterapie, ta nebyla podána z důvodu interkurentních závažných nemocí. Konkomitantní chemoradioterapii absolvovalo 23 pacientů, z toho 21 pacientů mělo dva cykly chemoterapie, 1 pacient dostal pouze jeden cyklus (pro toxicitu nebyl druhý cyklus podán) a 1 pacient absolvoval celkem tři cykly chemoterapie (třetí cyklus chemoterapie byl podán po ukončení konkomitance). U všech pacientů se systémovou terapií

Tab. 1. Charakteristika souboru.

Sledované parametry		n = 29
věk	medián (roky)	60,7
	průměr (roky)	60
pohlaví	muži	7 (24,1 %)
	ženy	22 (74,9 %)
rozsah onemocnění (klinic. st.)	I	2 (6,9 %)
	II	18 (62,1 %)
	IIIA	2 (6,9 %)
	IIIB	5 (17,2 %)
	X	2 (6,9 %)
	GX	11 (38 %)
histologický typ (spinocelulární karcinom)	G1	3 (10 %)
	G2	8 (28 %)
	G3	7 (24 %)
léčba	radioterapie	6 (33 %)
	chemoradioterapie	23 (67 %)

byl aplikován chemoterapeutický režim s 5-fluorouracilem a mitomycinem C konkomitantně s radioterapií (mitomycin C v 10 mg/m², den 1 v 1. a 5. týdnu; 5-fluorouracil v dávce 1 000 mg/m² den 1–4 v 1. a 5. týdnu).

Ozáření bylo provedeno 3D konformní radioterapií za pomoci plánovacího CT vyšetření na oblast tumoru a svodných lymfatických uzlin. Nejčastěji použitou technikou byla BOX, 3T, u 3 pacientů byl doplněn boost na reziduální tumor pomocí HDR BRT – rektálním válcem. U pacientů léčených pouze samostatnou radioterapií (6 pacientů) byla aplikována dávka do tumoru v rozmezí 51–65 Gy, medián aplikované dávky byl 58 Gy při frakcionaci 1,8–2,0 Gy/den. U pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií (23 pacientů) byla aplikována dávka do tumoru v rozmezí 55–67 Gy, medián aplikované dávky byl 59,4 Gy při frakcionaci 1,8–2,0 Gy/den. U aplikace HDR brachyradioterapie byla použita frakcionace 5,0 Gy/den/1krát týdně, celkem 1–2 frakce, zdrojem záření bylo iridium ¹⁹²Ir. Toxicita léčby byla hodnocena dle kritérií RTOG.

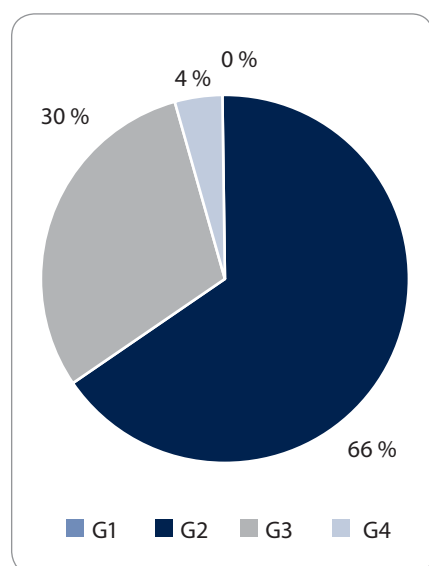
Výsledky

Ve skupině pacientů léčených pouze radioterapií (n = 6) byla pozorována akutní kožní toxicita G4 u jednoho pacienta (celková aplikovaná dávka 60 Gy; píštěl v oblasti skrota, která se po konzerva-

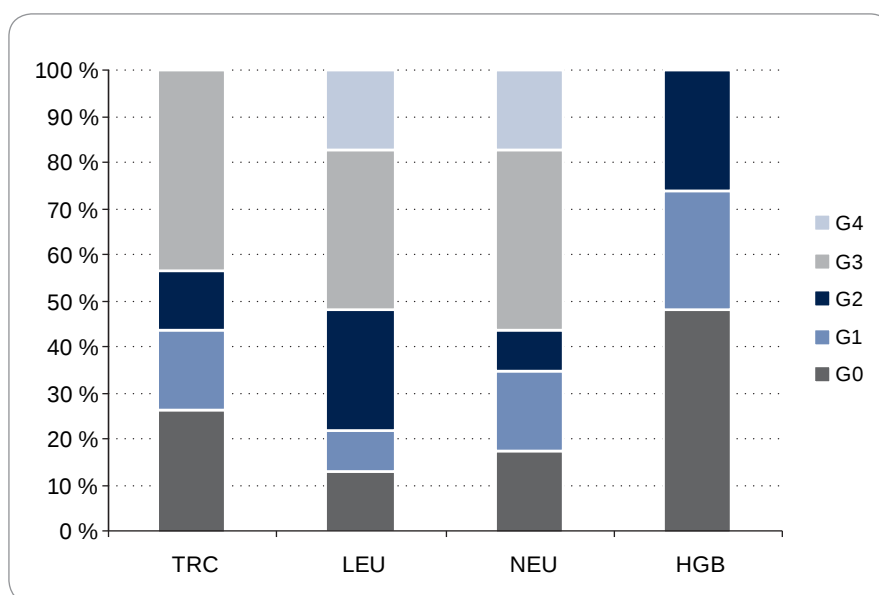
tivní terapii zhojila), G3 u dvou pacientů a G2 u tří pacientů. Intestinální a urologická toxicita G2–4 nebyla pozorována u žádného pacienta. Po hematologické stránce byla radioterapie velmi dobře tolerována, toxicita G3–4 nebyla zaznamenána u žádného pacienta, pouze u jednoho pacienta byla pozorována neutropenie G2. U žádného pacienta nebyla pozorována chronická toxicita kůže a podkoží G2–4.

K červnu 2012 žijí čtyři pacienti (67 %, medián doby sledování 45 měsíců, rozmezí 10–56 měsíců) v kompletní remisi onemocnění, na progresi onemocnění (1krát lokální, 1krát vzdálená) zemřeli dva pacienti (33 %).

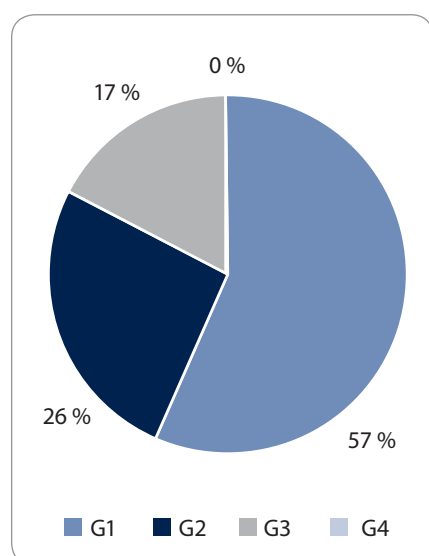
Ve druhé skupině pacientů (n = 23), která byla léčená konkomitantní chemoradioterapií, byla pozorována závažnější akutní toxicita lokální i systémová. Akutní kožní toxicita G4 byla zaznamenána u 1 pacienta (4 %), G3 u 7 pacientů (30 %) a G2 u 15 pacientů (66 %) (graf 1). Akutní intestinální toxicita G4 nebyla pozorována u žádného pacienta, G3 u čtyř pacientů (17 %) a G2 u šesti pacientů (26 %) (graf 2). Akutní urologická toxicita G2–4 nebyla u žádného pacienta. Z akutní hematologické toxicity byla zaznamenána leukopenie G2/G3/G4 u 6/8/4 pacientů (26/35/17 %), neutropenie G2/3/4 u 2/9/4 pacientů (9/40/17 %), anémie G2/3/4 u 6/0/0 pacientů (26/0/0 %) a trombocytopenie



Graf 1. Akutní toxicita kožní.
Hodnoceno dle kritérií RTOG.



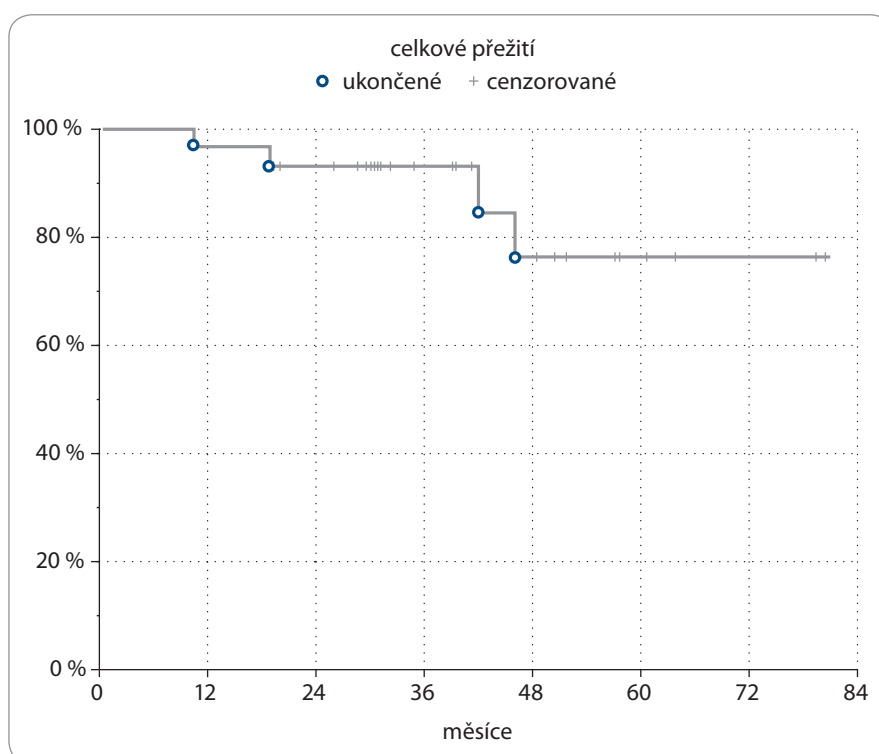
Graf 3. Akutní toxicita hematologická. Hodnoceno dle kritérií RTOG.



Graf 2. Akutní toxicita intestinální.
Hodnoceno dle kritérií RTOG.

G2/3/4 u 3/10/0 pacientů (13/44/0 %) (graf 3).

Chronická toxicita kožní G2 byla pozorována u dvou pacientů, G1 u čtyř pacientů, chronická intestinální toxicita G1 byla zaznamenána u čtyř pacientů. U jednoho pacienta byla zaznamenána stenóza uretry a u tří pacientů stenóza anu bez nutnosti invazivního řešení. U jedné pacientky byla při CT vyšetření popsána osteoporóza skeletu pánve a osteoradionekróza levé stydké kosti. K červnu 2012 žije 21 pacientů (91 %, medián doby sledování 35 měsíců, roz-



Graf 4. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití pro celý soubor.

mezí 19–79 měsíců) v kompletní remisi onemocnění, na progresi onemocnění umřeli dva pacienti (9 %).

V celém souboru 29 pacientů bylo zaznamenáno 5leté přežití 76 % (graf 4). Nepodařilo se nám prokázat lepší 5leté přežívání u pacientů s onemocněním klinického stadia I a II oproti skupině pacientů s nemocí klinického stadia III

($p = 0,62$) (graf 5). Také jsme neprokázali lepší 5leté přežívání u pacientů, kteří absolvovali konkomitantní chemoradioterapii oproti skupině pacientů léčených pouze radioterapií ($p = 0,26$) (graf 6).

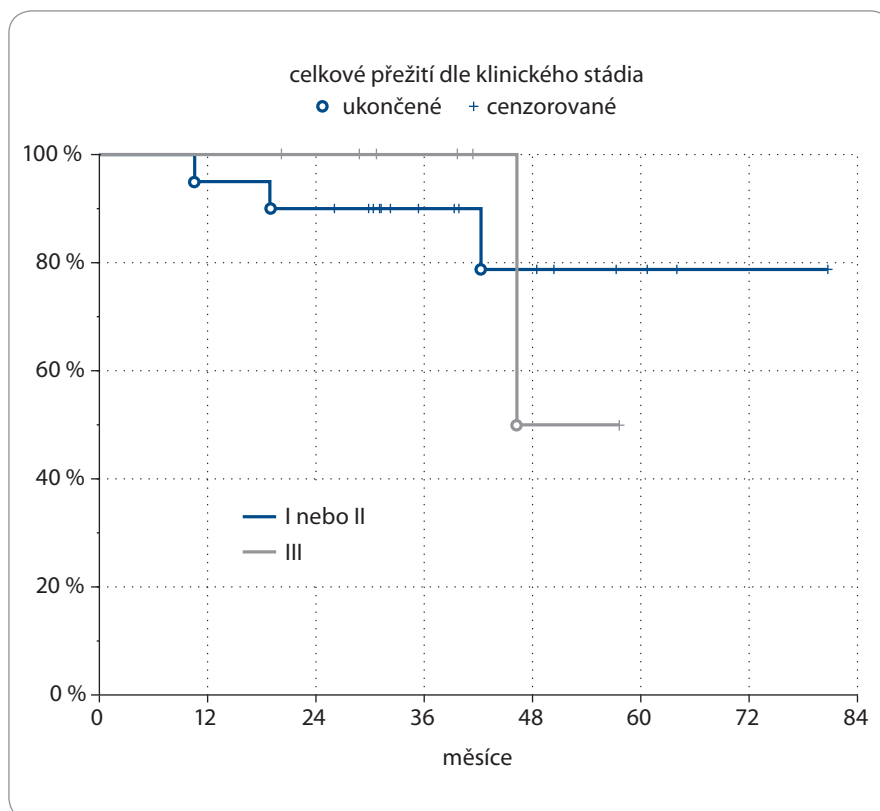
Diskuze

V minulosti dominovala v léčbě tumorů anu léčba chirurgická. Lokální excize se

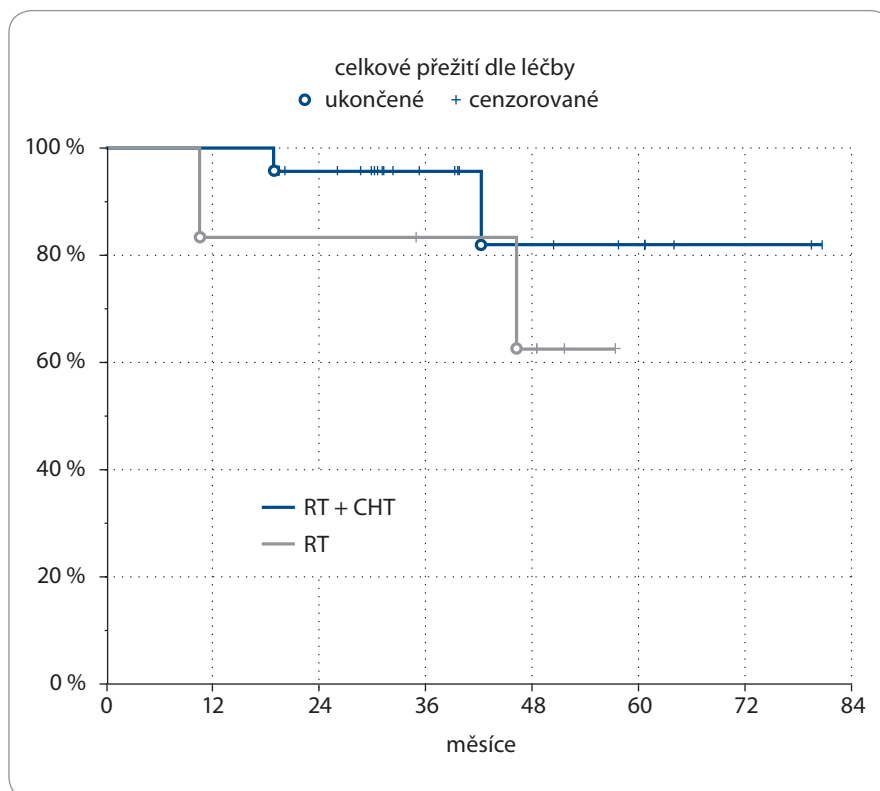
prováděla u malých tumorů análního okraje. Tento postup se ale neukázal jako efektivní u malých tumorů análního kanálu. Pro ostatní tumory byla doporučována abdominoperineální amputace anorekta s trvalou kolostomií. Přibližně u poloviny případů byla chirurgická léčba spojená s lokální rekurencí nemoci a pětileté přežívání bylo mezi 40–70 % [15]. Lokální excize se udržela jako standard pouze u tumorů T1 v oblasti análního okraje. V roce 1974 byla publikována zpráva o kompletní regresi análního karcinomu u několika pacientů léčených radioterapií v konkomitanci s chemoterapií založenou na 5-fluorouracilu s mitomycinem nebo porfiromycinem [16]. Další publikované studie, ve kterých byly použity podobné režimy chemoterapie v konkomitanci s radioterapií, tyto výsledky podpořily [17,18]. Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) srovnávala ve studii fáze III radioterapii samotnou s radioterapií v konkomitanci s 5-fluorouracilem a mitomycinem C. Výsledky studie prokázaly benefit konkomitantní chemoradioterapie; pacienti v této skupině měli pětiletou lokální kontrolu nemoci vyšší o 18 % a o 32 % delší interval bez kolostomie [19]. Nové studie se zaměřují na použití novějších cytostatik jako capecitabin, oxaliplatin a cetuximab v kombinaci s radioterapií v léčbě análních tumorů [13].

Četné studie se také zabývaly optimální aplikovanou dávkou záření. Podle studie, která se soustředila na časná stadia onemocnění (T1 nebo Tis) byly dostatečné dávky 40–50 Gy pro Tis tumory a dávky 50–60 Gy pro T1 tumory [20]. U klinického stadia II a III byla vyšší lokální kontrola prokázána u dávek vyšších než 50 Gy [21]. Studie, která zahrnovala pacienty s tumory T3, T4 nebo s postižením svodných lymfatických uzlin, prokázala další zlepšení lokální kontroly při aplikované dávce nad 54 Gy [22]. Zvyšování dávky nad 59 Gy už nepřineslo další zlepšení výsledků [23].

Přerušení léčby chemoradioterapií není vhodné, může zhoršit výsledky léčby. Tento závěr potvrdila studie fáze II RTOG 92-08, kde u pacientů s plánovaným dvoutýdenním přerušením byla zhoršena lokální kontrola onemocnění ve srovnání s pacienty, kteří měli pouze



Graf 5. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na stadiu onemocnění ($p = 0,62$).



Graf 6. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na typu léčby ($p = 0,26$).

nezbytné přerušení v léčbě pro těžkou kožní toxicitu [24]. Ve studii ACT II, kde léčba probíhala bez plánovaného přerušení, byl pozorován delší čas bez relapsu (75 % po 3 letech) [25]. I přes tyto výsledky došlo ale u více než 80 % pacientů k přerušení léčby v důsledku toxicity konkomitantní chemoradioterapie [26].

S nástupem nových technik se i u plánování radioterapie karcinomů anu stále více začíná uplatňovat technika IMRT. Na četných studiích bylo prokázáno, že pomocí této techniky dochází k výraznému šetření zdravých tkání bez zhoršení výsledků léčby a je výhodná pro detailní tvarování svazku u komplikovanějších cílových objemů [27,28]. V multicentrické studii RTOG 98-11 byla stran toxicity srovnávána 3D radioterapie a technika IMRT. Kožní toxicita G3 byla prokázána ve 38 % a G4 v 0 % u techniky IMRT, u 3D radioterapie byla toxicita G3 ve 43 % a G4 v 5 % [27,29]. V retrospektivní studii nebyl mezi IMRT a 3D konformní radioterapií rozdíl při srovnání času do lokální rekurence nemoci, času bez vzdálených metastáz, času bez kolostomie a dvouletého celkového přežití navzdory tomu, že pacienti v IMRT skupině měli vyšší N stadium nemoci [28].

Dle zahraničních doporučení není jednoznačná indikace brachyterapie u reziduální choroby po provedené chemoradioterapii zevním svazkem. Podle některých prací bylo při použití této metody pozorováno vyšší riziko nekrózy [30].

Stadium onemocnění je nejvýznamnějším prognostickým faktorem (se stoupajícím rozsahem tumoru a s pozitivními uzlinami se prognóza zhoršuje) [15]. Pacienti s tumorem T1, T2 mají lepší prognózu. Posouzení regrese tumoru (> 80 %) po chemoradioterapii má prediktivní význam pro hodnocení přežití bez nemoci a přežití bez kolostomie [12]. Pětileté přežití u pacientů s tumorem T1, T2 bez infiltrace svěrače je asi 80 %. Pacienti s tumorem T3, T4 nebo s postižením lymfatických uzlin mají pětileté přežití přibližně 50 %. Pacienti klinického stadia IV mají pětileté přežití asi 20 % [2].

Závěr

V souboru našich pacientů byla závažná akutní toxicita G3–4 pozorována častěji

u pacientů léčených konkomitantní chemoradioterapií. Závažná chronická toxicita G3–4 nebyla pozorována u žádného pacienta. U jedné pacientky byla zaznamenána osteoradionekróza levé stydké kosti, rizikovým faktorem byla zřejmě osteoporóza skeletu. V celém souboru 29 pacientů bylo zaznamenáno 5leté přežití 76 %, které je srovnatelné s čísly uváděnými v literatuře. Vzhledem k malému a značně heterogennímu souboru se nám nepodařilo prokázat statistickou významnost ve smyslu lepšího 5letého přežívání v závislosti na klinickém stadiu onemocnění (I + II vs III, $p = 0,62$) ani v závislosti na typu absolvované léčby (chemoradioterapie vs radioterapie, $p = 0,26$).

Konzervativní terapie lokálně pokročilého karcinomu anu je poměrně dobře tolerovaná a při adekvátní podpoře terapií i bezpečná léčba. Účinností je srovnatelná s chirurgickou terapií, navíc je výhodnější z hlediska kvality života pacientů vzhledem k zachování funkce svěrače bez mutilující abdominoperineální resekce. Při využití moderních metod radioterapie (IMRT) je možné zlepšit toleranci léčby při výraznějším šetření zdravých tkání a snížení jak akutní, tak chronické toxicity terapie. V rámci systémové léčby může být dalším přínosem využití novějších cytostatik nebo biologické léčby v konkomitaci s radioterapií. V prevenci análního karcinomu by se v budoucnu mohla uplatnit kvadrivalentní HPV vakcína (HPV 6, 11, 16 nebo 18), která je již v praxi zavedena v prevenci karcinomu děložního hrdla u žen [31].

Literatura

1. Siegel R, Ward E, Brawley O et al. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(14): 212–236.
2. Šlampa P, Vošmik M, Přibyllová O et al. Zhoubné nádory anu. In: Šlampa P, Petera J et al (eds). *Radiační onkologie*. Praha: Galén Karolinum 2007: 145–152.
3. Edge SBB, Compton CC, Fritz AG et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer 2010.
4. Cummings BJ, Ajani JA, Swallow CJ. Cancer of the anal region. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA et al (eds). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Eighth Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins 2008.
5. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med* 2008; 148(10): 728–736.

6. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101(2): 270–280.
7. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(19): 1350–1358.
8. Jimenez W, Paszat L, Kupets R et al. Presumed previous human papillomavirus (HPV) related gynecological cancer in women diagnosed with anal cancer in the province of Ontario. *Gynecol Oncol* 2009; 114(3): 395–398.
9. Scholfield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92(9): 1133–1136.
10. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR et al. Malignant progression of anal intraepithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006; 76(8): 715–717.
11. Fenger C, Frisch M, Marti MC et al. Tumours of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). *WHO Classification of Tumours, Volume 2: Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press 2000: 145–155.
12. Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology* 2010; 21 (Suppl 5): v87–v92.
13. NCCN.org [homepage on the Internet]. National Comprehensive Cancer Network, verze 2.2012. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf.
14. Faivre C, Rougier P, Ducreux M et al. [5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer* 1999; 86(10): 861–865.
15. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000; 342(11): 792–800.
16. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974; 17(3): 354–356.
17. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B et al. Epidermoid anal 54. In: Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al (eds). *Fluorouracil, mitomycin, cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for with and without mitomycin C*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 1991; 21: 1115–1125.
18. Papillon J, Chassard JL. Respective roles of radiotherapy and surgery in the management of epidermoid carcinoma of the anal margin. Series of 57 patients. *Dis Colon Rectum* 1992; 35(5): 422–429.
19. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2040–2049.
20. Ortholan C, Ramaoli A, Peiffert D et al. Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or = 10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(2): 479–485.
21. Ferrigno R, Nakamura RA, Dos Santos Novaes PE et al. Radiochemotherapy in the conservative treatment of anal canal carcinoma: retrospective analysis of results and radiation dose effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(4): 1136–1142.
22. Huang K, Haas-Kogan D, Weinberg V et al. Higher radiation dose with a shorter treatment duration improves outcome for locally advanced carcinoma of anal canal. *World J Gastroenterol* 2007; 13(6): 895–900.
23. John M, Pajak T, Flam M et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am* 1996; 2(4): 205–211.

24. Kanski A, Garcia M Jr, John M et al. Evaluation of planned treatment breaks during radiation therapy for anal cancer: update of RTOG 92-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1): 114–118.
25. James R, Wan S, Glynne-Jones R et al. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II). *J Clin Oncol* 2009; 27(18) (Suppl): LBA4009.
26. Roohipour R, Patil S, Goodman KA et al. Squamous-cell carcinoma of the anal canal: predictors of treatment outcome. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(2): 147–153.
27. Salama JK, Mell LK, Schomas DA et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4581–4586.
28. Rothenstein DA, Dasgupta T, Chou JF et al. Comparison of outcomes of intensity-modulated radiotherapy and 3-D conformal radiotherapy for anal squamous cell carcinoma using a propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): 3555.
29. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(16): 1914–1921.
30. Sandhu AP, Symonds RP, Robertson AG et al. Interstitial Iridium-192 implantation combined with external radiotherapy in anal cancer: ten years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(3): 575–581.
31. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1576–1585.

Pacientka s metastatickým karcinoidem z pohárkových buněk

A Case Report: Patient with Metastatic Goblet Cell Carcinoid

Bencsiková B.¹, Jurečková A.¹, Lžičarová E.², Karásek P.¹, Vyzula R.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Karcinoid z pohárkových buněk (goblet cell carcinoid) představuje zvláštní podskupinu apendikálních neoplazií. Jejich patologické charakteristiky a klinické projevy jsou jiné než u klasických karcinoidů a primárních adenokarcinomů appendixu. Správná histopatologická klasifikace a diagnostika jsou základem pro léčbu a prognózu. Morfologická transformace typického karcinoidu z pohárkových buněk na morfolonii adenokarcinomu je pravděpodobně spojena s přídatnými genetickými změnami, proto je nutná subklasifikace této skupiny nádorů. Výzkum molekulárně genetických změn vede k lepšímu chápání této exotické, ale klinicky důležité skupiny nádorů a jejich správné léčbě. **Kazuistika:** Uvádíme případ pacientky s metastatickým karcinoidem z pohárkových buněk s postižením terminálního ilea, colon ascendens, ovaria, omenta a masivní peritoneální diseminací, po debulking operaci a paliativní chemoterapii režimem FOLFOX4 s velmi dobrým léčebným efektem, s regresí onemocnění na CT a PET kompletní remisí. Kombinovaná paliativní léčba vedla ke zmírnění klinických symptomů a zlepšení kvality i délky života. **Závěr:** Správná diagnostika a léčebné úsilí i u rozsáhlého metastatického onemocnění přináší prospěch pacientovi. Poznání vzácných nádorů a porozumění jejich biologii vede ke zlepšení léčebných přístupů.

Klíčová slova

karcinoid z pohárkových buněk – nádory appendixu – chemoterapie

Summary

Background: Goblet cell carcinoid represents a unique entity of appendiceal neoplasia. Its pathological features and clinical behavior are distinct from the classic carcinoid tumor as well as primary adenocarcinoma of the appendix. Correct histopathological classification and diagnosis provide guidelines for treatment and prognosis. Morphological transformation of the Goblet cell carcinoid from typical Goblet cell carcinoid to adenocarcinoma morphology is likely associated with accumulation of additional genetic changes that is why subclassification of this group of tumors is needed. Investigation of molecular genetic changes could increase our understanding of this exotic but clinically important group of tumors. **Case:** We present the case of a patient with metastatic goblet cell carcinoid involving terminal ileum, ascendent colon, ovary, omentum and peritoneal spreading, treated with debulking surgery and chemotherapy (FOLFOX4 regimen) with good response, reduction of disease on CT and PET complete remission. Improvement of clinical symptoms as well as quality of life was reached by combined palliative treatment. **Conclusion:** Correct diagnostics and therapeutic efforts bring patient benefit even in metastatic setting. Better knowledge of rare tumors and understanding of their biology help improve therapeutic approaches.

Key words

goblet cell carcinoid – appendiceal neoplasm – chemotherapy

Práce byla podpořena prostředky institucionální podpory výzkumné organizace poskytnuté Ministerstvem zdravotnictví ČR v roce 2013.

This study was supported by institutional resources for supporting the Research Organization provided by the Ministry of Health of the Czech Republic in 2013.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

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



MUDr. Beatrix Bencsiková

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

65653 Brno

e-mail: bencsikova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 2. 2013

Přijato/Accepted: 16. 5. 2013

Úvod

Karcinoid z pohárkových buněk (goblet cell carcinoid – GCC) představuje zvláštní entitu, subtyp MANEC (mixed adeno-neuroendocrine carcinomas).

Incidence apendikálních karcinoidů z pohárkových buněk (GCC) je 0,01–0,05/100 000/rok a patří mezi velmi vzácné epiteliální neoplazie s maligním chováním [1,2]. Patologické charakteristiky a klinické chování jsou jiné než u klasických neuroendokrinních nádorů (neuroendocrine neoplasm – NEN) či adenokarcinomů apendixu (tab. 1). Průměrný věk v době stanovení diagnózy je 50 let. Morfologicky vznikají karcinoidy z pohárkových buněk (GCC) v mukóze bez předcházejících dysplastických změn apendikálního epitelu. Zásadní morfologickou charakteristikou je přítomnost epiteliálních buněk pohárkového tvaru obsahujících hlen, přítomna je fokální pozitivita neuroendokrinních markerů (chromogranin A nebo synap-

tophysinu), exprese CEA [3,4]. V patogenezi GCC, podobně jako u jejuno-ileálních NEN, se předpokládají změny chromozomů 11q, 16q a 18q [5].

V této skupině nádorů se vyskytuje časté metastatické onemocnění, asi u 10 % případů jsou v době diagnózy přítomny již uzlinové nebo vzdálené metastázy. Častá je diseminace peritoneální a na omentu, s agresivním růstem. TNM klasifikace je stejná jako pro adenokarcinomy apendixu.

Diagnóza je stanovena často náhodně na základě nespecifických břišních symptomů (příznaky akutní apendicitidy v 50–60 %, peritonitidy v 10–20 %, bolesti břicha v pravém dolním kvadrantu, střevní obstrukce ve 20 % případů). Často jde o vedlejší nález při gynekologické operaci nebo apendektomii. Prezentovat se může také jako Krukenbergův tumor ovarií [6,7].

Zobrazovací metody prokazují nejčastěji léze distálního ilea nebo apendixu.

Vstupní staging po stanovení diagnózy je stejný jako u apendikálních nádorů s vysokým rizikem. Doporučuje se CT hrudníku, břicha a pánve, případně magnetická rezonance. V případech negativního octreoscanu je ke zvážení doplnění FDG-PET, který však v diagnostice GCC nemusí být validní [8].

Léčba karcinoidů z pohárkových buněk je chirurgická. Metastatické onemocnění se léčí chemoterapií jako kolo-rectální karcinom.

V laboratorních testech nemá význam měřit chromogranin A (CgA), častěji jsou elevované CEA, CA 19-9 a CA-125.

Prognóza závisí na histopatologickém typu GCC. Nejbenignější skupina má 5leté přežívání 100 %, nejhorší subtyp s vysokým proliferačním indexem vykazuje 3leté přežívání pouze 17 % [9].

Kazuistika

V naší kazuistice prezentujeme případ 67leté pacientky po operaci břicha pro

Tab. 1. Srovnání klinicko-patologických znaků karcinoidu z pohárkových buněk, apendikálních NEN a adenokarcinomu (volně upraveno podle Roy P et al [14]).

	GCC	NEN	Adenokarcinom
klinické znaky			
věk	5.–6. dekáda	4. dekáda	7. dekáda
karcinoidový sy	ne	ano	ne
příznaky	akutní apendicitida	akutní apendicitida	ložisková léze
makroskopický obraz	> 2 cm, ztlustění stěny		
mikroskopický obraz	< 2 cm		
morfologie	shluky pohárkových bb., oddělených vazivem/hlenem	hnízda malých bb.	dobře diferencované žlázy až shluky špatně diferencovaných bb. tvaru pečetiho prstene
atypie	minimálně	minimálně	výrazně
mitózy	vzácné	vzácné	ve zvýšené míře
vaskulární invaze	ano	ne	ano
perineurální invaze	ano	ne	ano
speciální barvení			
argyofilní	pozitivní	pozitivní	obvykle negativní
argentafinní	negativní	pozitivní	negativní
mucikarmín/PAS	pozitivní	negativní	pozitivní
imunohistochemie			
CEA	+	–	+
neuroendokrinní markery	±	±	–
molekulární patologie			
K-Ras mutace,	–	–	+
p53 overexpres			

ileózní stav v lednu 2010. Peroperačně byl zjištěn nádor lokalizovaný v oblasti terminálního ilea a colon ascendens, proto byla provedena pravostranná hemikolektomie, resekce terminálního ilea, resekce pravého ovaria a exstirpace jedné z mnohočetných drobných metastáz mezenteria. Histologicky byl verifikován GCC v primárním tumoru a metastázy v ovariu a mezenteriu. Klinicky bez známek karcinoidového syndromu. Pacientka byla dále sledována.

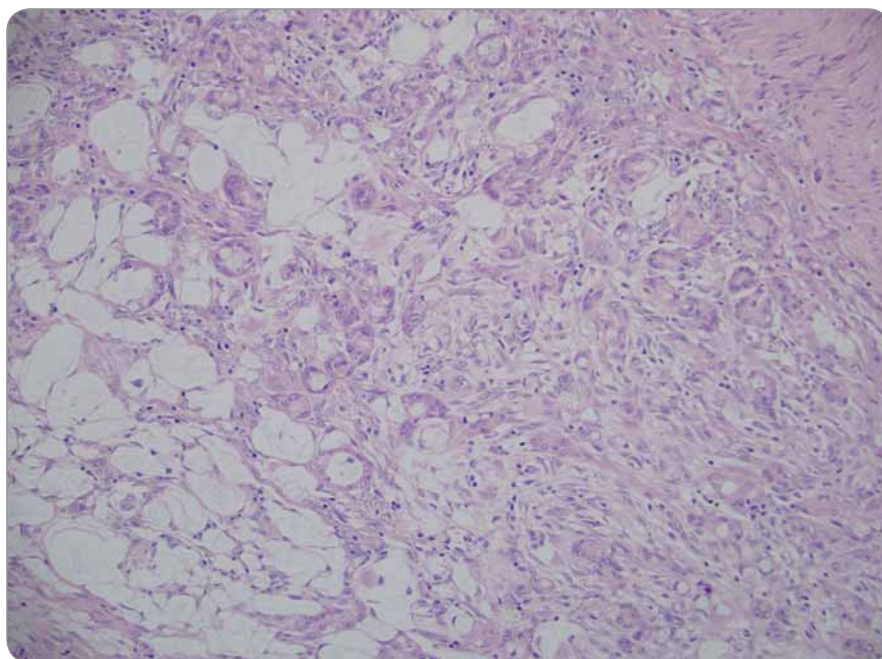
Karnofského index pacientky v době stanovení diagnózy a následného sledování odpovídal 90%. V rodinné anamnéze je udávána leukemie u bratra. V osobní anamnéze nemocné pak hypertenze, chronická ischemická nemoc srdeční, diabetes mellitus II. typu, obezita, hyperlipidemie, chronická venózní insuficience.

Druhé čtení histologie bylo provedeno v MOÚ, s mikroskopickým nálezem infiltrace stěny tenkého střeva trabekulárním a tubulárním tumorem s fokálně výraznou příměsí pohárkových buněk, ložiskově s intra- i extracelulární mukosekrecí. Sliznice infiltrována sekundárně, bez přítomnosti dysplazie. Nádorový infiltrát exprimuje CEA v pohárkových buňkách, dispergované v menší části populace pozitivní chromogranin a CD56. Závěr nálezu: infiltrace ilea karcinoidem z pohárkových buněk, origo pravděpodobně v apendixu (obr. 1–3).

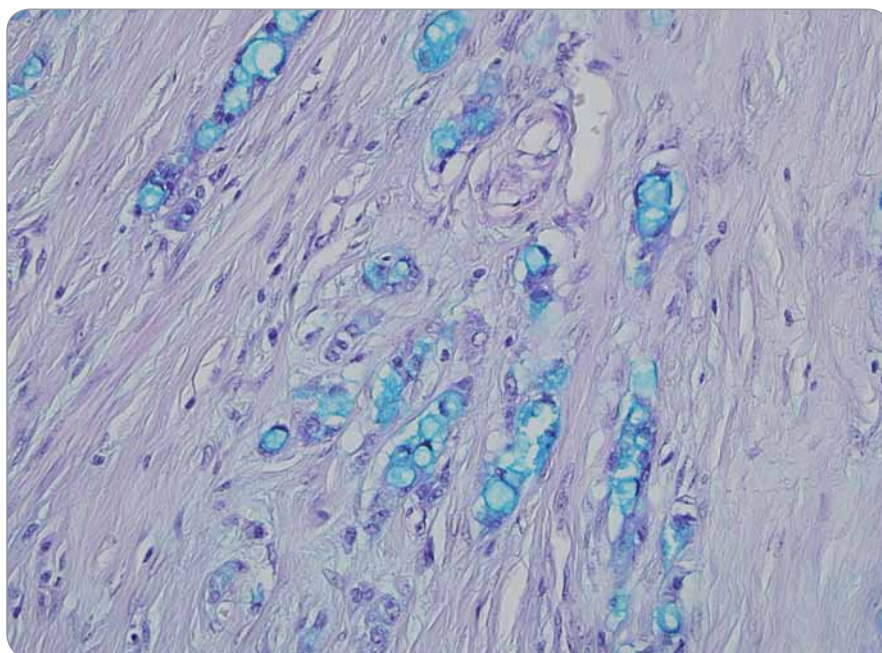
Pooperační CT hrudníku, břicha a pánve v dubnu 2010 bez průkazu patologické expanze v dutině břišní. Kontrolní CT v říjnu 2010 s podezřením na počínající metastatickou diseminaci mezenteria. Další CT v lednu 2011 již s infiltráty v dutině břišní, při přední stěně břišní, MTS peritoneální, nepatrný ascites.

Pacientka byla odeslána k další léčbě do MOÚ. Octreoscan byl negativní, nádor nevykazoval expresi somatostatinných receptorů.

Další léčebný plán byl projednán v komisi pro digestivní onkologii a naplánován debulking. V dubnu 2011 operační revize, provedena částečná omentektomie ve smyslu cytoreduktivního výkonu při peroperačním nálezů mnohočetných infiltrátů dutiny břišní v omentu, na peritoneu a na serózách. Dále byla indikována paliativní systémová chemoterapie režimem FOLFOX4.



Obr. 1. Nádorová infiltrace prostupující muskulární vrstvu střevní stěny. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200krát.



Obr. 2. Přítomnost intracelulárního hlenu ve vakuolizovaných nádorových buňkách, metodika na průkaz kyselých mukopolysacharidů. Barvení alcianová zeleň, zvětšení 400krát.

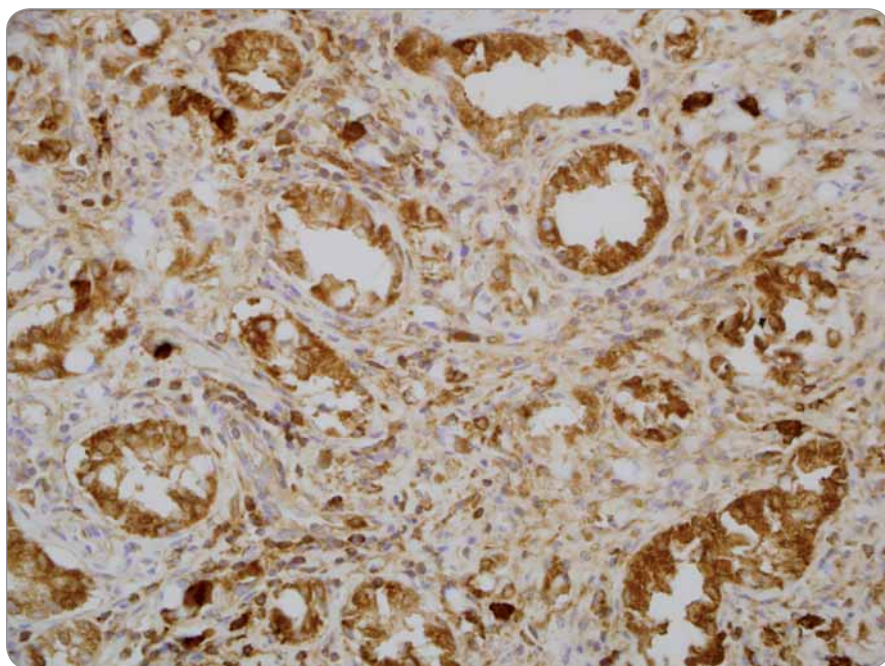
Výsledky

Efekt léčby po 6 cyklech FOLFOX4 byl výborný, na CT přetrvává pouze drobné reziduum metastáz na peritoneu vpravo v mezogastriu velikosti 8 mm.

V říjnu 2011 po 10 cyklech FOLFOX4 v dutině břišní bez známek metastáz,

nově nález trombembolu v pravé hlavní větvi plicnice. Byla zahájena antikoagulační léčba a pokračovala chemoterapie režimem FU/FA DeGramont – od 11. cyklu bez oxaliplatiny z důvodu neurotoxicity.

Přešetření v listopadu 2011 bez známek metastáz, na PET a CT kompletní



Obr. 3. Detekce neuroendokrinní diferenciace v nádorových buňkách prokazující fokální silnou granulární pozitivitu. Imunohistochemická reakce s protilátkou proti chromograninu (Chromogranin, Biogenex), zvětšení 400krát.

remise. Léčebný efekt trval až do srpna 2012, kdy byla na CT prokázána progresse metastáz v pánvi. V říjnu 2012 provedena explorativní laparotomie. Pokus o debulking však nebyl úspěšný vzhledem k rozsahu a lokalizaci metastáz převážně v pánvi.

Histologický nálezn byl verifikován při každé operační revizi, ve shodě s primární diagnózou karcinoidu z pohárkových buněk.

Podání další chemoterapie nebylo možné z důvodu rozvoje ileózního stavu. V prosinci 2012 revize dutiny břišní pro ileus, uvolněny srůsty, vyšita axiální ileostomie.

Nyní pacientka vzhledem k celkovému stavu a interkurencím již není schopna další chemoterapie, tudíž pokračuje léčba symptomatická. Stav nemocné však zůstává stabilní, nezhoršuje se. Na nastavené analgetické a další podpůrné medikaci je klinicky minimálně symptomatická, drží si stabilní hmot-

Tab. 2. Publikované soubory pacientů s karcinoidem z pohárkových buněk a jejich léčba (převzato podle Pahlavan PS et al [11], WJSO 3/2005).

Zdroj, rok	n/věk	Příznaky	N	M	Operační výkon	Adjuvantní léčba	F/U roky	Přežití
Subbuswamy et al (1974)	12/52	akutní / chronická apendicitis, bolesti břicha	0	0	APPE 8x, PHC 3x, HYE 1x	0	1–6	5leté: 16 %
Haqqani et al (1977)	6/47	akutní apendicitis, hematurie, bolesti	0	1	APPE 4x, PHC 2x	0	1–9	5leté: 16 %
Warkel et al (1978)	39/54	akutní apendicitis, obstrukce střeva, bez symptomů	1	6	APPE 13x, PHC 12x, ostatní?	0	1–7	5leté: 80 %
Edmonds et al (1984)	10/44	akutní apendicitis, ložisková léze, nález na ovariu	0	0	APPE 5x, PHC 5x, z toho 1x včetně AE	1x chemoterapie, 1x radioterapie	1–5	5leté: 10 %
Berardi et al (1988)	76/53	akutní apendicitis, bolesti, bez symptomů	0	0	APPE 55x, PHC 21x	0	5	5leté: 33 %
Park et al (1990)	10/56	akutní apendicitis, obstrukce střeva, bolesti	6	0	APPE 6x, PHC 4x	0	8	5leté: 60 %
Butler et al (1994)	9/58	akutní apendicitis, bolesti, bez symptomů	0	4	APPE 3x, PHC 6x	2x chemoterapie na bázi platiny	1–11	1leté: 67 %
McCusker et al (2002)	227/52	bolesti, akutní apendicitis	24	31	APPE 119x, PHC 90x, jiný výkon 18x	0	?	5leté: 75 %

n – počet pacientů ve studii, N – uzlinové metastázy, M – vzdálené metastázy, F/U délka sledování, APPE – apendektomie, PHC – pravostranná hemikolektomie, HYE – hysterektomie, AE – adnexektomie, věk – věkový průměr v letech

nost a péči o ileostomii zvládá velmi dobře.

Diskuze

Chirurgická léčba je základem léčby karcinoidů z pohárkových buněk (GCC). Iniciační apendektomie jako standardní chirurgická intervence převážně většiny GCC není z hlediska onkologické radikality dostatečná. Většinou musí být doplněna pravostranná hemikolektomie z důvodu vysokého metastatického potenciálu onemocnění. Doporučuje se provést nejpozději do tří měsíců po apendektomii. Strategie chirurgické léčby je také podobná léčbě kolorektálních karcinomů. U žen s GCC appendixu se doporučuje provést bilaterální salpingo-ooforektomii, zatím však není potvrzen vliv na přežívání.

Cytoreduktivní chirurgie a adjuvantní intraperitoneální chemoterapie může prodloužit přežívání u případů s pokročilou peritoneální diseminací onemocnění, je však potřeba prospektivních studií k potvrzení těchto dat. V případě jatrních metastáz chybějí údaje, jak postupovat. Tato klinická situace je však vzácná. Ke zvážení je chirurgická léčba analogická s léčbou kolorektálního karcinomu (tab. 2).

Neresekeabilní nebo metastatické onemocnění GCC se léčí chemoterapií. Teraeutického efektu je dosaženo až u 50 % pacientů, popsána stabilizace onemocnění minimálně po dobu 8–12 měsíců [10–12]. U naší pacientky byla dosa-

žena kompletní remise dle zobrazovacích metod a stabilizace onemocnění po dobu 15 měsíců. Nejeefektivnější je režim na bázi 5-fluorouracilu (FOLFOX).

V individuálních případech lze zvážit jiné léčebné strategie: ablativní léčbu jaterních metastáz. PRRT (peptide receptor radionuclide therapy) nelze doporučit z důvodu nepřítomnosti exprese somatostatinových receptorů a menší efektivity u nádorů s vysokým proliferacním indexem Ki-67.

Sledování pacientů probíhá analogicky jako u nemocných s kolorektálním karcinomem. U pacientů s metastatickým onemocněním se doporučuje přeshetřování à tři měsíce k detekci progresu onemocnění a zahájení léčby. Častý je výskyt duplicitních malignit (až 48 %), např. kolorektálního karcinomu, tudíž je nutné dlouhodobé sledování [13].

Závěr

Správná diagnostika a léčebné úsilí i u rozsáhlého metastatického onemocnění přinášejí prospěch pacientovi. Poznání vzácných nádorů a porozumění jejich biologii vede ke zlepšení léčebných přístupů. Zásadní význam má léčba v onkologických centrech se zaměřením na léčbu neuroendokrinních nádorů, s možností multidisciplinárního řešení.

Literatura

1. McGory ML, Maggard MA, Kang H et al. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(12): 2264–2271.

2. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX et al. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973–1998. *Cancer* 2002; 94(12): 307–3312.
3. Landry CS, Woodall C, Scoggins et al. Analysis of 900 appendiceal carcinoid tumors for a proposed predictive staging system. *Arch Surg* 2008; 143(7): 664–670.
4. Tang LH, Shia J, Soslow RA et al. Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(10): 1429–1443.
5. Tönnies H, Toliat MR, Ramel C et al. Analysis of sporadic neuroendocrine tumours of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridisation. *Gut* 2001; 48(4): 536–541.
6. Mandai M, Konishi I, Tsuruta Y et al. Krukenberg tumor from an occult appendiceal adenocarcinoid: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97(1): 90–95.
7. Hristov AC, Young RH, Vang R et al. Ovaria metastases of appendiceal tumors with goblet cell carcinoid-like and signet ring cell patterns: a report of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(10): 1502–1511.
8. Modlin IM, Öberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. *Felsenstein C. C. P.* 2007; 116–123.
9. Bergstruen DS, Aabakken L, Holm K et al. Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(9): 1084–1091.
10. Pham TH, Wolff B, Abraham SC et al. Surgical and chemotherapy treatment outcomes of goblet cell carcinoid: a tertiary cancer center experience. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(3): 370–376.
11. Pahlavan PS, Kanthan R. Goblet cell carcinoid of the appendix. *World J Surg Oncol* 2005; 3(36): 157.
12. Garin L, Corbinais S, Boucher E et al. Adenocarcinoid of the appendix vermiformis complete and persistent remission after chemotherapy (FOLFOX) of a metastatic case. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2760–2762.
13. Pape UF, Perren A, Niederle B et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95(2): 135–156.
14. Roy P, Chetty R. Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: An Overview. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2(6): 251–258.

Karcinom prsu u monozygotních dvojčat

Breast Cancer in Monozygotic Twins

Hladíková A.¹, Plevová P.¹, Macháčková E.²

¹ Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava

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

Souhrn

Východiska: Karcinom prsu je multifaktoriálně podmíněné onemocnění. Studie sledující výskyt sledovaného znaku (konkordanci) u monozygotních dvojčat slouží ke zjištění, zda jsou za vznik určitého onemocnění odpovědné převážně genetické faktory a jaký je podíl faktorů zevního prostředí. **Cíl práce:** Na základě analýzy rodin žen s monozygotními dvojčaty stanovit, jaké je riziko onemocnění nádorem prsu pro monozygotní sestru pacientky s karcinomem prsu. **Soubor pacientů a metodika:** V průběhu let 2005–2011 bylo vyšetřeno 5 rodin s monozygotními sestrami, kde minimálně 1 z nich onemocněla karcinomem prsu. U 4 žen s karcinomem prsu ze 4 rodin byla provedena molekulárně-genetická analýza genů *BRCA1* a *BRCA2*. **Výsledky:** Průměrná doba sledování rodin byla 12,6 roku (7 až 24 let). Ani jedna dvojice nebyla pro karcinom prsu konkordantní. V jedné dvojici sester s mutací v genu *BRCA1* onemocněly nádorovým onemocněním obě sestry, avšak různým nádorem – jedna karcinomem prsu v 54 letech, druhá karcinomem vaječníků ve 43 letech. Ve 4 rodinách bez mutace *BRCA* genů onemocnělo jedno dvojčte karcinomem prsu ve věku 38–50 let (průměrně ve 44 letech), druhé dvojčte zůstává po dobu sledování z onkologického hlediska zdravé. **Závěr:** V našem souboru pacientů jsme nepozorovali konkordanci pro karcinom prsu u 5 párů monozygotních dvojčat – sester. Na základě literárních údajů lze stanovit riziko onemocnění karcinomem prsu u zdravé monozygotní sestry ženy s karcinomem prsu na 20–30 % v případě, že se nenajde mutace v *BRCA* genech. Musejí zde tedy existovat jiné, nedědičné faktory, které by vysvětlovaly diskordantní fenotyp. Svědčí to o významném vlivu faktorů zevního prostředí na etiopatogenezi vzniku karcinomu prsu. V případě potvrzeného hereditárního syndromu karcinomu prsu/vaječníků způsobeného zárodečnými mutacemi v *BRCA* genech je riziko exprese nemoci u zdravé monozygotní sestry stejné jako u jiných nositelek mutace, tj. 45–85 %.

Klíčová slova

karcinom prsu – gen *BRCA1* – gen *BRCA2* – monozygotní dvojčata – rizikové faktory

Summary

Summary: Breast cancer is a multifactorial disease. Twin studies comparing the disease concordance rate in identical twin pairs serve to differentiate the influence of genetic and environmental factors in the disease development. **Aim of the study:** To assess breast cancer risk for an identical twin sister of a patient with breast cancer. **Patients and Methods:** Five monozygotic twin families were examined during 2005–2011 in which at least one of the monozygotic sisters developed breast cancer. In 4 breast cancer women from 4 families, molecular genetic analysis of *BRCA1* and *BRCA2* genes was performed. **Results:** The median follow-up period was 12.6 years (7 to 24 years). No pair of monozygotic sisters was concordant for breast cancer. Familial breast/ovarian cancer syndrome due to *BRCA1* gene mutation was confirmed in one pair. These twins were phenotypically discordant, the first one developing breast cancer at the age of 54 years, her co-sister suffering from ovarian cancer at the age of 43 years. In the other 4 non-*BRCA* families, breast cancer was diagnosed at the age of 38–50 years (median 44 years) in one of the sisters; the other twins remain healthy through the follow-up period. **Conclusion:** We did not observe concordance for breast cancer in 5 pairs of monozygotic twins. Based on results of published studies, the life-time breast cancer risk for a healthy identical twin of a breast cancer non-*BRCA* woman is around 20–30 %. Other non-hereditary risk factors must exist to explain the discordant phenotype. This highlights that environmental factors play an important role in breast cancer development. In case of *BRCA*-associated breast cancer, breast cancer risk for the healthy co-twin is the same as that for other *BRCA* mutation carriers, i.e. 45–85 %.

Key words

breast cancer – *BRCA1* gene – *BRCA2* gene – monozygotic twins – risk 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. Andrea Hladíková, Ph.D.

Oddělení lékařské genetiky

FN Ostrava

17. listopadu 1790

70852 Ostrava

e-mail: andrea.hladikova1@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 3. 2013

Přijato/Accepted: 8. 4. 2013

Úvod

Běžné populační riziko pro karcinom prsu se pro každou ženu v České republice pohybuje v rozmezí 6–7 % [1]. 5–10 % ze všech karcinomů prsu představuje jeho hereditární forma [2], přibližně za 5 % všech karcinomů prsu jsou odpovědné mutace genů *BRCA1*

a *BRCA2* a *TP53* [3,4]. 10–15 % karcinomů prsu je tzv. familiárních (nejsou splněna kritéria k testování žádné ze známých nádorových predispozic). Za jejich příčinu se považují mutace kodominantních genů střední a nízké penetrance, které regulují hormonální pochody a jiné buněčné mechanizmy [5,6].

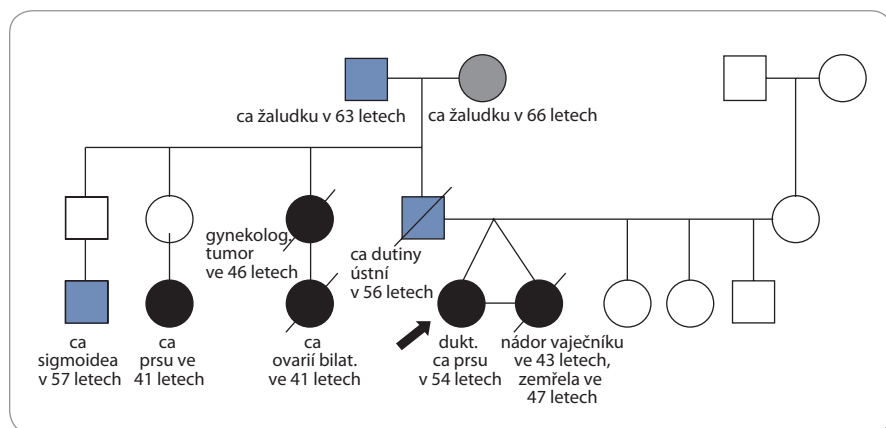
Největší skupinu žen s karcinomem prsu, cca 75–80 %, tvoří sporadické formy (tj. ojedinělý výskyt onemocnění v rodině). Většina nádorových onemocnění prsu jsou náhodně vzniklá onemocnění bez dědičné etiologie a dosud byla identifikována celá řada faktorů, které modifikují relativní riziko vzniku těchto nádorů u jednotlivých členů rodiny [7].

Mezi zevní rizikové faktory uplatňující se v patogenezi karcinomu prsu patří věk nástupu menarche, věk a počet těhotenství, užívání hormonální antikoncepce, hormonální léčba (příprava k umělému oplodnění, substituční léčba v klimakteriu), záněty prsu, úrazy prsu, kouření a abúzus alkoholu, expozice škodlivým vlivům prostředí, nízká fyzická aktivita, dieta – stravovací zvyklosti a životní styl [7].

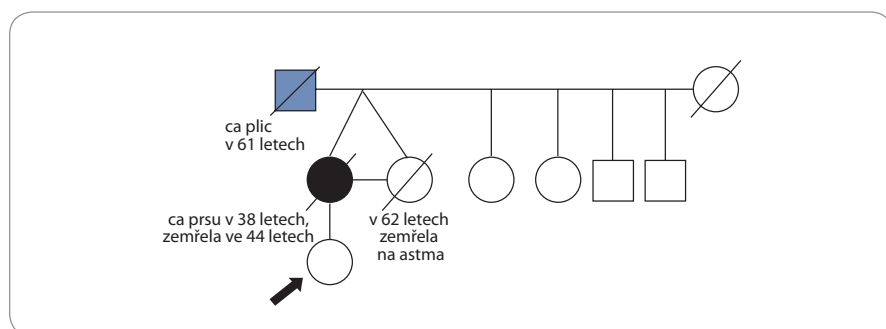
Pro odlišení, zda jsou za vznik určitého onemocnění (nebo sledovaného znaku) odpovědné zejména genetické faktory, nebo zda jsou rozhodující zevní faktory, a pro zjištění, jaký je podíl zevních (sdílených) faktorů životního prostředí, slouží studie jednovaječných, tedy monozygotních (MZ) dvojčat a porovnání s nálezy u dizygotních (DZ) dvojčat. Nález shodného (stejného) výskytu určitého fenotypového znaku u obou MZ dvojčat znamená, že jsou MZ dvojčata pro sledovaný znak (nemoc) konkordantní. V případě diskordance MZ dvojčat jedno dvojčete onemocní, druhé nikoliv [8]. Podstatným zjištěním je, že ani MZ dvojčata nejsou geneticky identická. Bylo publikováno mnoho prací, kde autoři uvádějí diskordanci MZ dvojčat, např. pro Turnerův syndrom [9], Downův syndrom [10], Huntingtonovu choreu [11], syndrom fragilního X chromozomu [12], Duchennovu svalovou dystrofii a další [10]. Příčinou těchto nálezů jsou nové genetické změny, které vznikají v průběhu již samostatného vývoje jednoho z dvojčat. Podle některých prací se mohou pravděpodobně uplatňovat také změny v CNV (copy number variation – jedná se o chybění určitých genetických oblastí nebo jejich mnohočetné kopie) [8]. Uvažuje se také o epigenetických mechanismech jako důležitém faktoru v rozdílné fenotypové expresi znaku [13].

Cíl práce

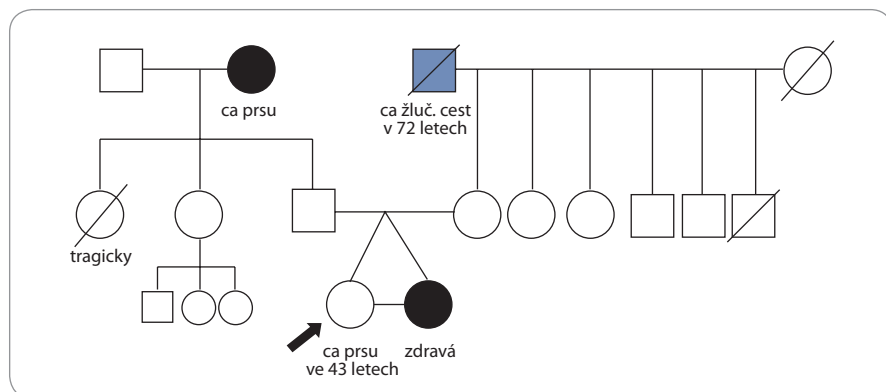
Na základě analýzy rodin žen – monozygotních dvojčat – stanovit, jaké je ri-



Obr. 1. Rodina ženy s duktálním karcinomem prsu v 54 letech a její monozygotní sestra s nádorem vaječníků ve 43 letech; časový interval sledování 11 let; nalezena familiární mutace c.213-12A>G v genu *BRCA1*.



Obr. 2. Rodina ženy s duktálním karcinomem prsu ve 38 letech a její monozygotní sestry, která zemřela na diagnózu nenádorového původu; časový interval sledování 24 let; mutace v *BRCA* genech nenalezena.



Obr. 3. Rodina ženy s duktálním karcinomem prsu ve 43 letech a její monozygotní sestry, která nádorem prsu onemocněla do věku 51 let; časový interval sledování 8 let; mutace v *BRCA* genech nenalezena.

ziko onemocnění nádorem prsu u MZ dvojčete pacientky s karcinomem prsu. Cílem studie bylo zjistit, zda se jedná o hereditární formu onemocnění způsobenou mutacemi v *BRCA* genech, nebo zda se jedná o sporadické onemocnění. V obou případech pak stanovit míru rizika pro druhé monozygotní dvojče na základě literatury.

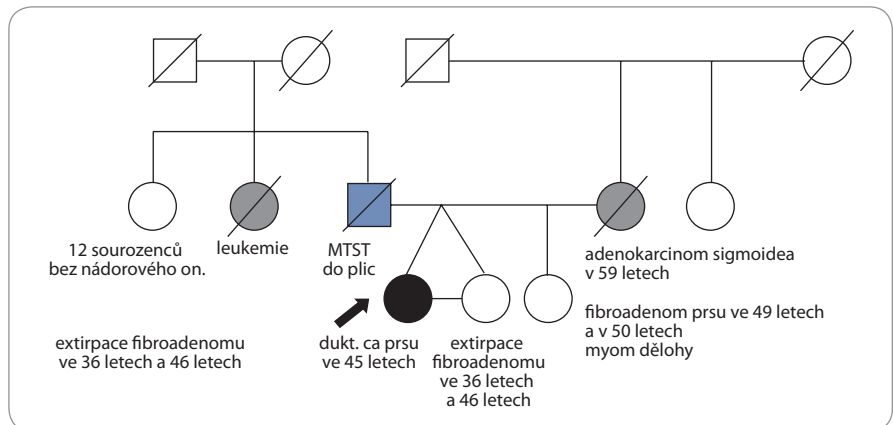
Soubor pacientů a metodika

V průběhu let 2005–2011 jsme vyšetřili 5 rodin, ve kterých se vyskytla monozygotní dvojčata – ženy, z nichž minimálně jedna onemocněla karcinomem prsu. U 4 žen s karcinomem prsu ze 4 rodin byla provedena molekulárně-genetická analýza genů *BRCA1* a *BRCA2* z genomické DNA izolované z periferní krve metodou analýzy křivek tání s vysokým rozlišením (HRM) na přístroji LightScanner (Idaho Technology). Úseky s abnormálním profilem křivek byly následně sekvenovány na genetickém analyzátoru 3130 (Applied Biosystems).

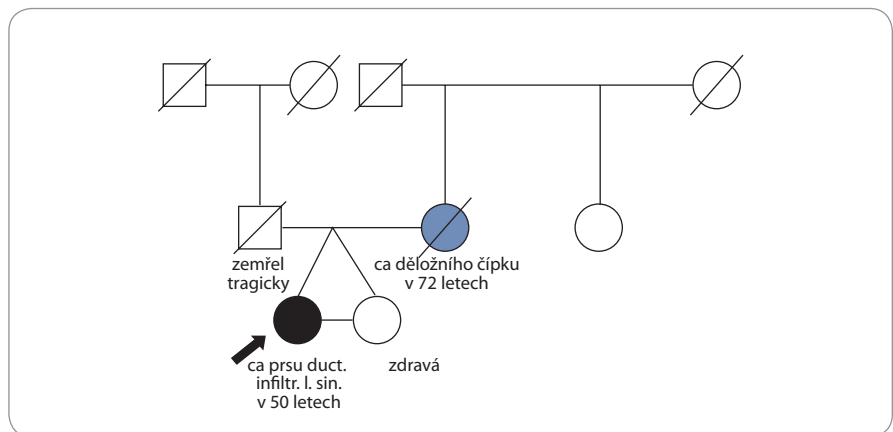
Výsledky

Průměrná doba sledování rodin byla 12,6 roku (7 až 24 let). Ani jedna dvojice nebyla pro karcinom prsu konkordantní. V jedné dvojici s mutací v genu *BRCA1* onemocněly nádorovým onemocněním obě sestry, avšak různým nádorem – jedna karcinomem prsu v 54 letech, druhá karcinomem vaječníků ve 43 letech. Ve 4 rodinách (1 rodina z těchto 4 nebyla testována) bez mutace *BRCA* genů onemocnělo jedno dvojče karcinomem prsu ve věku 38–50 let (průměrně ve 44 letech), druhé dvojče zůstává po dobu sledování z onkologického hlediska zdravé ve věku 51–71 let (průměrně 59 let).

Podrobné záznamy rodokmenů MZ dvojčat dokumentují obr. 1–5. V prvním případě (obr. 1) byl u MZ dvojčat potvrzen hereditární syndrom karcinomu prsu/vaječníků, u jednoho dvojčete s karcinomem prsu byla nalezena mutace aktivující kryptické místo sestřihu v genu *BRCA1* v intronu 5 c.213-12A>G v heterozygotním stavu. Rozdíl v expresi nemoci mezi oběma MZ sestrami byl 11 let. První ze sester onemocněla ve věku 43 let karcinomem vaječníků, druhá onemocněla karcinomem prsu



Obr. 4. Rodina ženy s duktálním karcinomem prsu ve 45 letech a její monozygotní sestry, která nádorem prsu ne onemocněla do věku 52 let; časový interval sledování 7 let; mutace v *BRCA* genech nenalezena.



Obr. 5. Rodina ženy s duktálním karcinomem prsu v 50 letech a její monozygotní sestry, která nádorem prsu ne onemocněla do věku 63 let; časový interval sledování 13 let; molekulárně-genetické vyšetření *BRCA* genů neindikováno, nebyla splněna kritéria pro toto vyšetření.

o 11 let později, tedy ve věku 54 let. Nemocná s karcinomem vaječníků zemřela, a nemohla být proto testována na přítomnost familiární mutace v genu *BRCA1*.

Podrobnosti o dalších rodinách jsou uvedeny na obr. 2–5.

Diskuze

Ani jedna dvojice MZ sester v naší studii nebyla pro karcinom prsu konkordantní. V jedné dvojici sester s mutací v genu *BRCA1* onemocněly nádorovým onemocněním obě sestry, avšak různým nádorem – jedna karcinomem prsu, druhá karcinomem vaječníků. Ve 4 případech rodin bez mutace *BRCA* genů druhé dvojče po dobu sledování karcinomem prsu ne onemocnělo.

V literatuře se touto problematikou zabývá několik prací.

Ahlbom et al [14] se zabývali obecně výskytem nádorových onemocnění u dvojčat, o nichž byly informace dostupné ve Švédském registru dvojčat (Swedish Twin and Cancer Register). Z 279 MZ dvojčat, kdy jedno onemocnělo karcinomem prsu, byla pozorována konkordance u druhého dvojčete ve 22 případech (8%). Relativní riziko bylo stanoveno na 3,8 (95% CI 2,1–6,6).

Peto et al [15] studovali 1 300 MZ a 1 000 párů DZ dvojčat v britské a americké populaci – sester, kdy alespoň jedna z nich onemocněla karcinomem prsu. Zjistili, že u jedné třetiny žen (33%), jejichž sestra onemocněla karcinomem prsu, je rovněž někdy v životě stanovena

stejná diagnóza v porovnání s 1/9 (11 %) žen v obecné populaci. Jejich výsledky ukazují, že MZ dvojčce ženy s karcinomem prsu ve věku < 40 let nemá vyšší riziko rozvoje nemoci ve vyšším věku než dvojčce ženy, u níž byl karcinom prsu diagnostikován ve věku > 50 let. DZ dvojčata vykazují signifikantně nižší riziko než monozygotní.

Mack et al [16] vyšetřili 2 310 párů MZ i DZ dvojčat – sester s karcinomem prsu a zjistili, že jejich MZ dvojčata mají výrazně vyšší riziko vzniku nemoci před i po menopauze (SIR = 4,4; CI = 3,6–5,6). Karcinom prsu u původně zdravého MZ dvojčete již nemocné sestry se objevoval již během 5 let výrazně častěji, než bylo očekáváno (SIR = 20,0; CI = 7,5–3,3), poté incidence onemocnění klesala nepřímě úměrně době sledování. 77 % konkordantních MZ dvojčat neslo mutaci v *BRCA* genech, což svědčí pro vysoký podíl hereditárních faktorů; kumulativní riziko pro vznik karcinomu prsu do věku 75 let bylo u zdravých sester MZ dvojčete s karcinomem prsu na podkladě mutace *BRCA* genů 44,5 %, tedy odpovídající běžně uváděnému riziku pro jakoukoli ženu – nositelku mutace v *BRCA* genech – 45–85 % [17–20]. Riziko pro dizygotní dvojčce ženy s karcinomem prsu nebylo vyšší než pro jiné příbuzné prvního stupně, přestože dvojčata sdílejí v časných fázích života stejné prostředí.

Podle údajů Cancer Research UK je pro MZ dvojčce ženy s karcinomem prsu celoživotní riziko asi 3krát vyšší v porovnání s obecným populačním rizikem, tj. přibližně 20 %. Podle onkologického registru USA je toto riziko asi 4krát vyšší v porovnání s obecným populačním rizikem, tj. asi 30 % [21].

Försti et al [22] na základě analýzy údajů ze Švédského registru dvojčat vyšetřili 12 MZ sester, kdy obě sestry byly konkordantní pro karcinom prsu. U žádného páru nebyla prokázána patogenní mutace v genech *BRCA1* nebo *BRCA2*.

Zajímavé jsou rozdíly uváděné v kazuistických sděleních o výskytu nádorových onemocnění a rizicích vzniku karcinomu prsu a vaječníků v souvislosti s mutací *BRCA* genů u MZ sester. Miesfeldtová et al [23] sledovali dvojici MZ sester, které obě onemocněly nádorem vaječníků po

50. roce života a obě následně zemřely do 10 let od stanovení diagnózy; u obou byla potvrzena mutace v genu *BRCA1* (c.2711delA; systematicky c.2592delA). Obdobně Delgado et al [24] sledovali pár MZ dvojčat s karcinomem prsu, kde byla extrémně vysoká konkordance anamnézy, klinického nálezu a dalších onkologických rizikových faktorů. Obě MZ sestry onemocněly ve stejném věku na shodný typ a staging tumoru, s identickým histologickým nálezem. Nápadná podobnost nálezů u těchto identických dvojčat podporuje důležitost úlohy dědičných faktorů pro definování charakteru onemocnění u pacientů – nositelů zárodečných mutací *BRCA* genů.

K obdobnému závěru došli Wistuba et al [25]. Publikovali kazuistickou práci dvou sester narozených z MZ trojčat, kdy první sestra onemocněla duktálním karcinomem prsu ve věku 22 let, její MZ sestra onemocněla o 2 roky později duktálním karcinomem prsu ve věku 24 let, u obou byla potvrzena mutace v genu *BRCA1* (c.5382insC; systematicky 5266dupC). Jejich třetí MZ sestra podstoupila profylaktickou mastektomii ve 24 letech. U obou nemocných sester byla zjištěna konkordance v expresi proteinů p16, HER2/neu, estrogenových a progesteronových receptorů a diskordance v imunohistochemické expresi proteinů RB a p53 a přítomnosti somatických mutací genu TP53. Byl zjištěn také obdobný profil ztráty heterozygotnosti určitých oblastí genomu v nádorových tkáních. Uvedené výsledky vedly autory k úvaze, že dědičné faktory mohou částečně určovat charakter somatických genetických změn, které vznikají v nádorovém onemocnění.

Naproti tomu Diez et al [26] publikovali kazuistiku 2 MZ sester, kdy jedna onemocněla ve věku 32 let na karcinom prsu a následně ve věku 39 let na karcinom ovarii. Její sestra byla po dobu sledování 17 let z onkologického hlediska zdravá. V době publikace příspěvku měly obě sestry 49 let. Obě dvojčata žila od dětství spolu a sdílela stejné faktory prostředí. Molekulárně-genetické vyšetření potvrdilo, že obě MZ sestry jsou nositelkami *BRCA1* mutace (c.189insTGTC; systematicky c.70_71insTGTC). Stejný kolektiv autorů [27] se vrátil ke sledo-

vané dvojici sester s odstupem 12 let. Obě MZ sestry byly v době druhé publikace 61leté, druhá sestra zůstala po celou dobu zdravá, rozdíl od doby stanovení onkologické diagnózy u první sestry byl již 29 let. Vyšetření CNV (copy number variation, tj. variability v počtu kopií určitých oblastí genomu) nebylo shledáno jako příčina diskordance fenotypu u těchto dvojčat.

Závěr

Ač by se mohlo zdát, že monozygotní dvojčce ženy s karcinomem prsu bez souvislosti se zárodečnou mutací *BRCA* genů nutně musí onemocnět týž onemocněním, skutečnost je jiná. Na základě dostupných studií a údajů z onkologických registrů lze stanovit, že toto riziko se pohybuje mezi 20 až 30 % [21]. Vzhledem k tomu, že po genetické stránce jsou monozygotní dvojčata téměř identická (a mimoto také sdílejí téměř identické zevní prostředí v časných obdobích života), musejí zde existovat jiné, nedědičné modifikující faktory, které by vysvětlovaly diskordantní fenotyp. Uvedené riziko svědčí pro významný vliv faktorů zevního prostředí na etiopatogenezi vzniku karcinomu prsu. Nicméně zvýšení rizika oproti běžnému 6–7 % populačnímu riziku vzniku karcinomu prsu je dokladem existence genetické predispozice k nádoru prsu (jiné než mutace *BRCA* genů) ve smyslu kumulace rizikových alel genů s nízkou penetrancí. Výsledky studií monozygotních dvojčat ukazují, že ve většině případů faktory zevního prostředí pravděpodobně hrají při vzniku karcinomu prsu významnější roli než vlastní genetická predispozice.

Ačkoli tedy zevní prostředí hraje důležitou roli při vzniku karcinomu prsu, v každém případě je riziko 20–30 % poměrně vysoké, proto je zapotřebí zdravou sestru MZ dvojčete po stanovení diagnózy karcinomu prsu u sestry preventivně sledovat podle platných doporučení.

V případě potvrzeného hereditárního syndromu karcinomu prsu/vaječníků způsobeného zárodečnými mutacemi v *BRCA* genech u onkologicky nemocné MZ sestry je riziko exprese nemoci u její zdravé sestry stejné jako u jiných nositelů mutace (45–85 %). Tato skutečnost opět svědčí o důležitém vlivu faktorů ze-

vního prostředí. V každém případě sledování těchto žen by se opět mělo řídit platnými doporučeními pro ženy – nositelky mutace v *BRCA* genech [7].

Literatura

- Foretová L, Petraková K, Palácová M et al. Genetické testování a prevence hereditárních nádorů v MOÚ – více než desetiletá zkušenost. *Klin Onkol* 2010; 23(6): 388–400.
- Rowell S, Newman B, Boyd J et al. Inherited predisposition to breast and ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1994; 55(5): 861–865.
- Peto J, Collins N, Barfoot R et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(11): 943–949.
- Cui J, Antoniou AC, Dite GS et al. After *BRCA1* and *BRCA2* – what next? Multifactorial segregation analyses of three-generation, population-based Australian families affected by female breast cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68(2): 420–431.
- Ford D, Easton DF, Peto J et al. Estimates of the gene frequency of *BRCA1* and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995; 57(6): 1457–1462.
- Feigelson HS, Ross RK, Yu MC et al. Genetic susceptibility to cancer from exogenous and endogenous exposures. *J Cell Biochem* 1996; 25 (Suppl): 15–22.
- Bartoňková H, Foretová L, Helmichová E et al. Doporučené zásady péče o nemocné s nádory prsu a vaječníků se zárodečnými mutacemi genů *BRCA1* nebo *BRCA2*. *Klin Onkol* 2003; 16(1): 28–34.
- Bruder CE, Piotrowski A, Gijsbers AA et al. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet* 2008; 82(3): 763–771.
- Machin GA. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Med Genet* 1996; 61(3): 216–228.
- Kato T, Iwamoto K, Kakiuchi C et al. Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. *Mol Psychiatry* 2005; 10(7): 622–630.
- Petronis A, Kennedy JL. Unstable genes – unstable mind? *Am J Psychiatry* 1995; 152(2): 164–172.
- Helderman van den Enden AT, Maaswinkel-Mooij PD, Hoogendoorn E et al. Monozygotic twin brothers with the fragile X syndrome: different CGG repeats and different mental capacities. *J Med Genet* 1999; 36(3): 253–257.
- Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC et al. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet* 2009; 41(2): 240–245.
- Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmström H et al. Cancer in twins: Genetic and nongenetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(4): 287–293.
- Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet* 2000; 26(4): 411–414.
- Mack TM, Hamilton AS, Press MF et al. Heritable breast cancer in twins. *Br J Cancer* 2002; 87(3): 294–300.
- Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3): 676–689.
- Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in *BRCA1* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1358–1365.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117–1130.
- Evans DG, Shenton A, Woodward E et al. Penetrance estimates for *BRCA1* and *BRCA2* based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: Risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer* 2008; 8: 155.
- Cancer Research.uk [homepage on the Internet]. Breast cancer risk in twins. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/cancer-questions/breast-cancer-risk-in-twins#cancel>.
- Försti A, Luo L, Vorechovsky I et al. Allelic imbalance on chromosomes 13 and 17 mutation analysis of *BRCA1* and *BRCA2* genes in monozygotic twins concordant for breast cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22(1): 27–33.
- Miesfeldt S, Turner BL, Lovell MA et al. A novel *BRCA1* mutation in an identical twin pair with similar clinical histories. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 100(1): 43–48.
- Delgado L, Fernández G, González A et al. Hereditary breast cancer associated with germline *BRCA2* mutation in identical female twins with similar disease expression. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 133(1): 24–28.
- Wistuba II, Tomlison GE, Behrens C et al. Two identical triplet sisters carrying a germline *BRCA1* gene mutation acquire very similar breast cancer somatic mutations at multiple other sites throughout the genome. *Genes Chromosomes and Cancer* 2000; 28(4): 359–369.
- Diez O, Brunet J, Sanz E et al. Differences in phenotypic expression of a new *BRCA1* mutation in identical twins. *Lancet* 1997; 350(9079): 713.
- Lasa A, Ramón y Cajal T, Lloret G et al. Copy number variations are not modifiers of phenotypic expression in pair of identical twins carrying a *BRCA1* mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(3): 901–905.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 28. 5. 2013 v Praze naleznete na www.linkos.cz.

Zajímavé případy z nutriční péče v onkologii

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

¹ Pracovní skupina nutriční péče v onkologii

² Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

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

⁴ Interní onkologická a hematologická klinika LF MU a FN Brno

⁵ Gastroenterologické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁶ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁷ Úsek léčebné výživy, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁸ Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha



MUDr. Petra Holečková
Ústav radiační onkologie
Nemocnice Na Bulovce
Budínova 67/2
180 81 Praha
e-mail: petika1@centrum.cz

V roce 2010 vznikla Pracovní skupina nutriční péče v onkologii (PSNPO) fungující pod záštitou České onkologické společnosti ČLS JEP. Posláním PSNPO je podporovat začlenění adekvátní nutriční péče do komplexní protinádorové terapie. Připravili jsme pro vás soubor komentovaných kazuistik, které vycházejí z reálné klinické praxe. Cílem je poukázat na výhody optimální nutriční intervence v léčebné strategii u konkrétních pacientů v různých etapách nádorového onemocnění a poskytnout návod, jak předcházet situacím, kdy špatná nutriční péče může vést k selhání celé protinádorové terapie. Kazuistiky jsou doplněny nutričně-metabolickým komentářem s návrhem konkrétního řešení.



Kazuistika č. 1

Starší žena s koxartrózou trpěla od ledna 2012 bolestmi v pravém boku a nechutenstvím, tedy omezila příjem jídla v domnění, že jde o žlučnickové potíže. Když byla v dubnu téhož roku vyšetřena praktickým lékařem se zjištěním vysoké sedimentace, byl stav zhodnocen jako koxitida. Pro neefekt léčby byla vyšetřována dále a UZ byl zjištěn tumor pravé ledviny. V srpnu 2012 byla provedena transperitoneální nefrektomie. V lednu 2013 ale byla při kontrolním CT zjištěna recidiva v lůžku a suspektní metastáza v játrech a nemocná byla referována k onkologovi. Skelet a plíce bez metastáz. V tu dobu již ale pacientka zhubla z výchozích 67 kg na 55 kg (12 kg představuje 18 % výchozí váhy), měla významně snížené hodnoty krevních bílkovin. Onkologickou léčbu tyrosinkinázovými inhibitory tak nebylo možno zahájit pro těžkou podvýživu.

Nutričně-metabolický pohled

Potřeba živin je pro dospělého člověka kolem 2 000 kcal za den, $\pm$ 500 kcal v závislosti na pohlaví, věku, hmotnosti a aktivitě. Z anamnestického údaje o sněžené porci (1/4, 1/2, 3/4, 1 celá porce) lze

tedy snadno odhadnout deficit v příjmu potravy. Ten po nějaké době začne odpovídat váhovému úbytku.

Kromě poklesu tukových zásob trpí při podvýživě především proteosyntéza, která je nezbytná k udržení adekvátní svalové síly (soběstačnost, odkašlání), k imuno-kompetenci a k hojení porušených tkání.

Klinicky je podvýživa prokazatelně zodpovědná za snížení kvality života, za kratší přežití, horší toleranci léčby a za významně větší výskyt infekčních i raných komplikací léčby chirurgické.

U onkologických pacientů vzniká podvýživa buď metabolickou zánětlivou reakcí organismu na nádor (tzv. primární kachexie, typicky např. u nádorů plic), anebo nedostatkem živin (tzv. sekundární kachexie). Nedostatek živin může pramenit buď v poškození GIT, nebo být následkem nádorové anorexie.

Návrh řešení

V uvedené kazuistice šlo od počátku o kombinaci primární a sekundární kachexie. Ovlivnění primární složky je multimodální a obtížné: stimulatory apetitu (např. megestrol acetát), antidepresiva s apetit stimulačním efektem (např. mir-

tazapin), modulatory zánětlivé odpovědi (např. omega-3 MK) a léčiva gastrointestinálního traktu – antiemetika, prokinetika a antiulceróza.

Významný sekundární podíl je řešitelný sippingem, tedy popíjením tekutých nutričních doplňků. Většina je balená po 200 ml a má energetickou hustotu 1,5 kcal/1 ml, tedy 300 kcal v jednom balení. Pacient je schopen vypít většinou nejvýše dvě balení denně, což odpovídá 600 kcal a 24 g bílkovin, tedy asi 1/3 nutričních potřeb. Přípravky se pijí chlazené, v době mezi jídly. Existují zvláštní typy pro diabetiky nebo pro nemocné s intolerancí tuku v dietě. Pro onkologické nemocné jsou optimální varianty koncentrované do minimálního objemu (pod názvy Compact, 2-CAL atp.) a varianty bohaté na bílkovinu (většinou značené jako Protein).

Doporučujeme ke stažení z internetu:

Výživná dieta pro onkologické pacienty: <http://www.linkos.cz/files/stranky/pro-odborniky/o-spolecnosti/odborne-sekce-cos/PSNPO/Vyzivna-dieta-pro-onko-pac.pdf>

Tekutá enterální výživa k popíjení: http://www.linkos.cz/files/stranky/pro-odborniky/o-spolecnosti/odborne-sekce-cos/PSNPO/Tekuta-enteralni-vyziva-k-popijeni_22_5_2012.pdf

Léčba závislosti na tabáku

Tobacco Dependence Treatment

Šebestová M., Jakubíčková B., Skříčková J.

Centrum pro léčbu závislosti na tabáku, Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Nikotin je vysoce návyková látka, která má dlouhotrvající účinky na somatický a nervový systém člověka. Závislost na tabáku je onemocněním chronického charakteru, které vyžaduje intenzivní a komplexní léčbu, při které je nutno zaměřit se na obě složky závislosti, a to jak psychickou, tak fyzickou. Je to onemocnění s vysokou tendencí k relapsu, i proto je jeho léčba dlouhodobá a vyžaduje velké odhodlání a motivaci ze strany pacienta. **Soubor pacientů a metodika:** Zaměřili jsme se na retrospektivní zhodnocení činnosti Centra léčby závislosti na tabáku za poslední tři roky (2010, 2011, 2012). Úspěšnost léčby hodnotíme s odstupem jednoho roku (proto úspěšnost za rok 2012 nyní ještě nelze hodnotit). **Výsledky:** V roce 2010 bylo v Centru léčby závislosti na tabáku FN Brno vyšetřeno 57 nových pacientů, z toho 34 mužů a 23 žen. Průměrný věk pacientů byl 42,3 roku. Léčba byla úspěšná u 15 pacientů (26,3 %). V roce 2011 navštívilo naše centrum 40 nových pacientů, z toho 23 mužů a 17 žen. Průměrný věk pacientů byl 45 let. Léčba byla úspěšná u 13 (32,5 %) pacientů. V roce 2012 bylo vyšetřeno 50 nových pacientů, z toho 15 žen a 35 mužů. Průměrný věk 44,4 roku. Úspěšnost léčby je nutno hodnotit s odstupem roku, proto tento výsledek nyní ještě nemáme k dispozici. **Závěr:** Léčba závislosti na tabáku je důležitou součástí prevence kardiovaskulárních, plicních i onkologických onemocnění. V posledních třech letech naši ambulanci navštívilo celkem 147 nových pacientů s odhodláním přestat kouřit. Průměrný věk pacientů v našem souboru byl 43,9 roku, kdy je závislost často již plně rozvinutá. Do budoucna je nutno zaměřit prevenci zejména na nižší věkové kategorie, kde závislost obecně vzniká.

Klíčová slova

poruchy vyvolané užíváním tabáku – odvykání užívání tabáku – prevence a kontrola

Summary

Background: Nicotine is a highly addictive drug with long-term effects on somatic and nervous systems of an individual. The tobacco dependence is a chronic disease which requires an intensive and complex treatment. The treatment should be focused on physical as well as psychological dependence. Nicotine dependence is a disease with a high relapse tendency, therefore requiring long-term therapy as well as patient's determination and motivation. **Patients and Methods:** We have focused on evaluation of results of our tobacco dependence center over previous 3 years (2010, 2011, 2012). The treatment success is evaluated one year after the first visit at the center (therefore the results for 2012 are not yet available). **Results:** In 2010, 57 new patients visited our tobacco dependence center (34 men and 23 women); the average age of the patients was 42.3 years. The treatment was successful in 15 out of 57 patients (26.3%). In 2011, 40 new patients (23 men and 17 women) visited the center; the average age was 45 years. The treatment was successful in 13 out of 40 patients (32.5%). In 2012, 50 new patients visited the center, the average age of the patients was 44.4 years. As the success of the treatment is evaluated in yearly intervals, the results for 2012 are not yet available. **Conclusion:** Treatment of nicotine dependence is essential for the prevention of cardiovascular, pulmonary and oncological diseases. In previous 3 years, 147 new patients visited our tobacco dependence center. The average age of patients coming to the center in order to start treatment was 43.9 years, and their nicotine dependence was fully developed. In the future, we would like to focus on younger age groups, where in general the onset of the dependence is very frequent.

Key words

tobacco use disorder – tobacco use cessation – prevention and control

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. Marianna Šebestová

Centrum pro léčbu závislosti
na tabáku

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno

e-mail:

marianna.sebestova@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 4. 2013

Přijato/Accepted: 29. 4. 2013

Východiska

Nikotin je vysoce návyková látka, která má dlouhotrvající účinky na somatický a nervový systém člověka. Závislost na tabáku je onemocnění chronického charakteru, které vyžaduje intenzivní a komplexní léčbu, při které je nutno zaměřit se na obě složky závislosti, a to jak psychickou, tak fyzickou závislost. V současné době je kromě jiných metod k dispozici i farmakologická léčba závislosti, která pomáhá léčit závislost a zmírňuje abstinenci příznaky. Neméně důležité jsou behaviorální intervence a podpora, které mohou zvýšit úspěšnost farmakologické terapie. Závislost na tabáku je onemocnění s vysokou tendencí k relapsu, i proto je jeho léčba dlouhodobá a vyžaduje velké odhodlání a motivaci ze strany pacienta.

Podle údajů World Health Organization (WHO) na světě pravidelně kouří asi dvě miliardy lidí. Na přímé následky kouření tabáku zemře ročně asi pět milionů lidí. V následujících dvou desetiletích se předpokládá, že na přímé následky kouření zemře osm milionů lidí (80 % z toho v rozvojových zemích) [1]. V české populaci podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) z roku 2011 je 24,5 % denních kuřáků (30 % muži, 19 % ženy) a 7,5 % příležitostných kuřáků [2].

Centrum léčby závislosti na tabáku vzniklo na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno v roce 2005. Jeho úlohou je diagnostika a léčba závislosti na tabáku, edukace laické veřejnosti a odborné poradenství. V centru pracuje několik zaškolených lékařů a sester. K pacientům přistupujeme individuálně a naši společnou snahou je nabízet pacientům nejvhodnější způsob léčby na základě typu závislosti a individuálních potřeb pacienta.

Terapie v našem centru probíhá formou 5–6 sezení během jednoho roku. Při prvním sezení s pacientem odebereme anamnézu, ohodnotíme motivaci pacienta přestat kouřit a stupeň závislosti. Doporučíme léčbu, naplánujeme kontroly, při kterých sledujeme průběh a úspěšnost terapie, hodnotíme míru abstinenci příznaků. Následně upravujeme zavedenou léčbu nebo v ní pokračujeme. Při prvním vyšetření taky provádíme základní spirometrické vyšetření

k zjištění, zda již u pacienta není rozvinutá ventilační porucha. V případě zjištění ventilační poruchy pacienta odesíláme na plicní vyšetření. V tomto případě je zanechání kouření ještě důležitější.

Moderní léčba závislosti na tabáku je komplexní, zaměřená na obě složky závislosti, psychickou i fyzickou. Léčbu rozdělujeme na farmakologickou a nefarmakologickou. Farmakologická léčba využívá preparáty, které pomáhají léčit závislost a zároveň zmírňují abstinenci příznaky. Náhradní nikotinová terapie (NNT) poskytuje substituci nikotinu v několika formách (náplast, žvýkačka, pastilka, inhalátor). Další preparáty, které se v rámci farmakologické léčby používají, snižují chuť na cigarety a pomáhají zmírnit abstinenci příznaky – bupropion (atypické antidepresivum), nortriptylin (tricyklické antidepresivum), vareniklin (parciální antagonist nikotinových receptorů v mozku), který kromě již uvedených účinků způsobuje taky změnu chuti cigarety, pokud pacient během léčby kouří [3].

Nefarmakologická léčba probíhá formou behaviorální intervence, motivace a podpory pacienta. Krátká intervence může probíhat v ambulanci praktického lékaře, specialisty nebo jiného zdravotnického personálu. Konzultace specialisty v oblasti odvykání probíhá ve specializovaných centrech léčby závislosti na tabáku [4].

Soubor pacientů a metodika

Zaměřily jsme se na retrospektivní zhodnocení činnosti Centra léčby závislosti na tabáku za poslední tři roky (2010, 2011, 2012). Úspěšnost léčby hodnotíme s odstupem jednoho roku (proto úspěšnost za rok 2012 nyní ještě nelze hodnotit). Po roku byli pacienti telefonicky kontaktováni s dotazem na úspěšnost léčby.

Výsledky

V roce 2010 bylo v Centru léčby závislosti na tabáku FN Brno vyšetřeno 57 nových pacientů, z toho 34 mužů a 23 žen. Průměrný věk pacientů byl 42,3 roku. U 30 % pacientů byla při vstupním spirometrickém vyšetření nově prokázána ventilační porucha. Léčba byla úspěšná u 15 pacientů (26,3 %). Ze skupiny úspěšně léčených pacientů 10 pacientů

(66,7 %) užívalo vareniklin, 4 pacienti (26,6 %) měli náhradní nikotinovou léčbu. U jednoho pacienta byla kombinace terapie vareniklin + Paipo (aromatizovaný inhalátor).

V roce 2011 navštívilo naše centrum 40 nových pacientů, z toho 23 mužů a 17 žen. Průměrný věk pacientů byl 45 let. U 12,5 % pacientů byla při vstupním spirometrickém vyšetření nově zjištěna ventilační porucha. Léčba byla úspěšná u 13 (32,5 %) pacientů. Ze skupiny úspěšně léčených pacientů se 7 (53,8 %) léčilo vareniklinem, 5 pacientů (38,5 %) používalo náhradní nikotinovou terapii, jedna pacientka byla v léčbě úspěšná bez farmakologické podpory.

V roce 2012 bylo vyšetřeno 50 nových pacientů, z toho 15 žen a 35 mužů. Průměrný věk 44,4 roku. Ventilační porucha byla při vstupním spirometrickém vyšetření zjištěna nově u 10 % pacientů. Úspěšnost léčby je nutno hodnotit s odstupem roku, proto tento výsledek nyní ještě nemáme k dispozici.

Závěr

Léčba závislosti na tabáku je důležitou součástí prevence kardiovaskulárních, plicních i onkologických onemocnění. V posledních třech letech naši ambulanci navštívilo celkem 147 nových pacientů s odhodláním přestat kouřit. Výsledky našeho centra jsou pro nás velkou motivací k další práci. Úspěšná léčba závislosti je výhrou nejen pro samotného pacienta, ale i pro jeho okolí. Průměrný věk pacientů v našem souboru byl 43,9 roku, kdy je závislost často již plně rozvinutá. Do budoucna je nutno zaměřit prevenci zejména na nižší věkové kategorie, kde závislost obecně vzniká.

Literatura

1. Whqlibdoc.who.int [homepage on the Internet]. WHO Global Report: Mortality Attributable to Tobacco. c2011 [updated 2011 Dec; cited 2013 Feb 20]. Available from: <http://whqlibdoc.who.int>.
2. ÚZIS ČR [internetová stránka]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Evropské výběrové šetření o zdravotním stavu v ČR – EHIS CR (Kouření a vystavení tabákovému kouři). Česká republika; c2011 [aktualizováno 12. ledna 2011; citováno 20. února 2013]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz>.
3. Králíková E, Býma S, Cífková S et al. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. Cas Lek Cesk 2005; 144(5): 327–333.
4. Leone FT, Evers-Casey S. Behavioral intervention in tobacco dependence. Prim Care 2009; 36(3): 489–507.

Onkologie v obrazech

Rozměrná regionální metastáza melanomu

Fait V.



Obr. 1. Axilla s protrudující metastázou melanomu před operací.



Obr. 2. Stav po odstranění a sutuře vzniklého defektu.



doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
Oddělení chirurgické onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
email: inbox@vukfait.com

Obdrženo/Submitted: 1. 6. 2013

Stručný popis případu

61letá pacientka, 3 roky po odstranění melanomu na pravé paži, mimo naše pracoviště, s odstupem dochází k růstu metastázy v axile, která postupně perforuje kůži a dosahuje neobvyklých rozměrů.

Pacientka odkázána k symptomatické terapii, poté přichází na naše pracoviště. Po doplnění CT stav zhodnocen jako potenciálně operabilní. Pacientka operována, relaps se daří kompletně odstranit a dosáhnout zhojení.

U regionálních metastáz melanomu je vhodné vždy na prvním místě zvažovat chirurgické řešení, zhodnocení operability je nutné na pracovišti, které se touto problematikou soustavně zabývá. Záměr těchto operací je primárně paliativní, nicméně v některých případech lze paradoxně dosáhnout i dlouhodobější remise.

Prof. MUDr. Ľudovít Milan Jurga, DrSc. – významné jubileum

Mechl Z.

V říjnu 1979 jsme zahájili ve VÚKEO (Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie, dnešní Masarykův onkologický ústav) vydávání občasníku *Chemotherapia Oncologica*. Velký problém prvních čísel byl nedostatek dobrých publikací. A byl to právě prof. Jurga, který nás od počátku zásoboval kvalitními články, jeho příspěvek byl téměř v každém čísle. Takto začala naše úzká spolupráce a osobní přátelství.

Prof. MUDr. Ľudovít Milan Jurga, DrSc., se narodil 17. července 1943 v Bratislavě v rodině univerzitního profesora. Promoval v roce 1967 na LF UPJŠ v Košicích se samými výbornými. Již v roce 1966 byl jmenován asistentem na Katedře patofyziologie a experimentální patologie prof. MUDr. Rudolfa Korce, DrSc. Specializaci I. stupně z radioterapie vykonal v roce 1972, II. stupně v roce 1976. Nádstavbovou specializaci z klinické onkologie získal v roce 1980. V roce 2002 úspěšně složil ESMO (Examination in Medical Oncology) a byl zvolený za „Certified ESMO Member“. Vzdělávání v onkologii vždy považoval za celoživotní proces, měl přitom štěstí na vynikající učitele. V oblasti klinické praxe to byl především prof. MUDr. Eugen Kunštadt, DrSc., v oblasti teoretické vývoj prof. Jurgy významně ovlivnil hluboce vzdělaný, precizní vědec a pedagog doc. MUDr. Miroslav Klvaňa, CSc.

V roce 1977 obhájil na LF UJEP v Brně kandidátskou dizertační práci a v roce 1979 byl na základě řádného habilitačního řízení jmenovaný docentem. V roce 1996 inauguroval na LF MU v Brně a v roce 1997 byl jmenován profesorem. V roce 2001 obhájil doktorskou disertační práci a získal vědeckou hodnost doktora lékařských věd.

V letech 1967–1996 pracoval na radio-
logické klinice v Košicích v různých funk-

cích (vědecký asistent, docent, vedoucí oddělení, přednosta kliniky, vedoucí katedry). Od roku 1996 je přednostou Onkologické kliniky FN a FZaSP Trnavské univerzity. Z původního radioterapeutického oddělení vybudoval úspěšnou Onkologickou kliniku FN s plně kvalifikovanou strukturou. Profesor Jurga absolvoval četné studijní pobyty v předních evropských pracovištích, např. v Oxfordu, Cambridgi, Miláně, Paříži, Erlangenu, Kodaňi, Berlíně, Stockholmu, Amsterdamu a v řadě dalších.

Profesor Jurga publikoval 217 odborných a vědeckých prací, které dosáhly více než 350 citačních ohlasů. Úspěšně řešil čtyři výzkumné úlohy státního plánu technického rozvoje a několik grantových úloh MŠ SR. Na domácích a mezinárodních konferencích a kongresech přednesl 259 přednášek. Opakovaně přednášel na kongresech v Praze, Brně, Budapešti, Miláně, Paříži, Berlíně, Florencii, Amsterdamu, Jeruzalémě, Novém Dillí a dalších. Ve svých pracích se věnoval monitorování průběhu protinádorové léčby pomocí nádorových markerů, včasné detekci nádorové invaze a metastazování, monitorování toxicity kombinované terapie zhoubných nádorů (kardiotoxicita, nefrotoxicita, hepatotoxicita, dřeňová toxicita). Jako první v bývalé ČSFR sestavil vlastní počítačový program ROCK III pro hodnocení validity vyšetření na základě metody rozhodovací analýzy. Tato metoda byla základem pro sestavení tabelárních přehledů optimálních a vhodných nádorových markerů a testů pro včasnou detekci toxicity protinádorové léčby. Intenzivně se věnoval metodám optimalizace kombinované radiochemoterapie. V posledních letech byl hlavním investigátorem četných mezinárodních klinických studií fáze III i fáze I/II. Pracoviště je



koordináčním centrem tří klinických studií, kde je profesor Jurga jejich národním koordinátorem.

Mimořádná byla jeho činnost publikačně-edukační. Je prvním autorem a redaktorem česko-slovenské učebnice „Klinická onkológia a radioterapia“. Jeho nejvýznamnější prací je autorství a redakce kolektivního komprehenzivního díla *Klinická a radiační onkológia*, I a II díl (Osveta Martin, 2010), které nemá v česko-slovenské literatuře obdoby. Je spoluautorem tří dalších monografií, osmi skript, z toho dvou v angličtině.

Je nutno se zmínit rovněž o jeho činnosti výchovné, školil sedm docentů, tři kandidáty věd, osm doktorandů, v současné době školí další tři doktorandy. V letech 1997–2000 vykonával funkci proděkana pro externí studium FZaSP Trnavské univerzity, v letech 2005–2009 byl proděkanem pro léčebně-preventivní činnost. Je členem Vědecké rady FRZ a SP a členem Vědecké rady Trnavské univerzity. Jeho četné jiné funkce by zabraly nejméně jeden další odstavec.

Za svoji práci obdržel řadu ohodnocení. Stříbrnou medaili Slovenské lékařské společnosti, čestné členství Slovenské onkologické společnosti, Slovenské chemoterapeutické společnosti a Société Internationale de Sénologie. Je držitelem medaile Trnavské univerzity a zlaté medaile Vysoké školy zdravotnictví a sociální práce sv. Alžběty v Bratislavě. Za svoji publikační činnost byl opakovaně vyznamenán Slovenskou lékařskou společností. Je členem něko-

lika redakčních rad, např. Klinická onkologie (Brno), Acta chemotherapeutica (Bratislava). Je certifikovaným členem ESMO, ASCO, MASCC a aktivním členem The New York Academy of Sciences a The European Academy of Sciences and Arts v Salzburgu.

Uvedený výčet aktivit profesora Jurgy neobsahuje zdaleka všechny. Pevná víra v trvalé hodnoty, dobře známý kladný vztah k aktivnímu sportování, doplněné relaxačními aktivitami, přispívají k jeho

neutuchajícímu optimizmu, zanícenosti a vytrvalosti, se kterými všechny tyto aktivity bravurně zvládá.

K Tvému jubileu Ti přejeme co nejdelší výdrž, velmi si vážíme Tvého upřímného přátelství a těšíme se na setkání na dalších odborných akcích v České a Slovenské republice.

*MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.
Interní hemato-onkologická klinika LF MU
a FN Brno*

PRVNÍ
KVALITNÍ
DOSTUPNÝ



EGIS Biologicals

Jubileum pana profesora MUDr. Dalibora Ondruše, DrSc.

Breza J.

V júni 2013 sa dožíva významného životného jubilea popredná osobnosť slovenskej i európskej urológie a onkológie, prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.

Život a práca profesora Ondruša sú dôkazom a príkladom toho, ako tvrdá, systematická a cieľavedomá práca môže priniesť nielen odborné a spoločenské ocenenie, ale i radosť a potešenie.

Profesora Ondruša charakterizuje precíznosť, dôslednosť a spoľahlivosť v klinickej i vedecko-výskumnej práci. Po promócii na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v roku 1977 začal pracovať na Urologickej klinike LF UK v nemocnici na bratislavských Kramároch. Bol žiakom prof. Zvaru a prof. Horňáka, ktorí nielen kontrolovali výsledky jeho klinickej práce, ale usmerňovali ho v odbore aj v jeho vedeckom raste.

Dalibor Ondruš intenzívne študoval urológiu a rýchlo získal prehľad v klinickej problematike. Jeho učiteľia preňho zvolili také témy vedeckej práce, ktoré boli nielen medicínsky zaujímavé a dôležité, ale mali veľký význam aj v spoločenskom kontexte. Dalibor využil ponúknutú príležitosť, určené témy rozpracoval a stal sa vedúcim predstaviteľom slovenskej i európskej urológie v problematike urologickej onkológie, najmä nádorov semenníkov.

Po získaní špecializácie z urológie I. a II. stupňa a nadstavbovej špecializácie z klinickej onkológie sa habilitoval a v roku 1999 bol menovaný za profesora v odbore onkológia. V roku 2001 získal vedeckú hodnosť doktora lekárskych vied v odbore chirurgia. Od roku 2004 pôsobí vo funkcii prednostu I. onkologickej kliniky LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave. Je garantom doktorandského štúdia, habilitačného konania a konania na vymenovanie profesorov v odbore onkológia na LF UK v Bratislave.

Obdivuhodný je objem jeho publikačnej činnosti. Doteraz publikoval 450 odborných a vedeckých publikácií v domácich i zahraničných časopisov vysokej bonity, vrátane viacerých vedeckých monografií a vysokoškolských učebníc. Najobjektívnejším kritériom kvality publikácií prof. Ondruša je ohlas jeho prác v odbornej a vedeckej literatúre a to vo forme 900 citácií, z toho 500 citácií v databázach SCI a SCOPUS. Za svoju prácu získal Dalibor viaceré prestížne domáce i zahraničné uznania a ocenenia.

Dôležitou súčasťou konsolidovaného osobného života a práce Dalibora je jeho rodina. S manželkou tvoria dvojicu vedeckých pracovníkov, ktorí sa nielen vzorne starajú o svoje dve krásne deti,



ale efektívne vedecky spolupracujú, vzájomne sa inšpirujú a pomáhajú si.

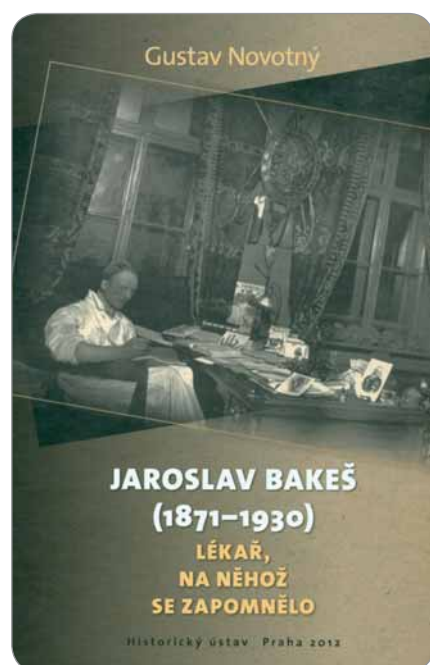
Milý Dalo,
dovoľ, prosím, aby som Ti v mene Tvojich priateľov a kolegov srdečne pogrataloval k životnému jubileu a úprimne Tebe i Tvojej rodine poprial veľa zdravia, spokojnosti a pracovných i osobných úspechov. Teším sa na ďalšiu spoluprácu.

*prof. MUDr. Ján Breza, DrSc.
Urologická klinika LF UK a UN Bratislava*

Jaroslav Bakeš (1871–1930): lékař, na něhož se zapomnělo / Gustav Novotný

Historický ústav AV ČR, v. v. i. Praha 2012, 512 s. ISBN 978-80-7286-205-4.
Rés. A a F. Bibliografie, dokumenty a černobílé obrázky v příloze.

Fait V.



Historická pojednání o významných osobnostech medicíny nejsou příliš častá, a proto jsem se na přečtení této knihy na jedné straně upřímně těšil, na druhou stranu jsem se obával případné suchopárnosti.

Nejedná se totiž v žádném případě o beletrii, ale o dílo, kde každý odstavec a každé tvrzení je podloženo, což ilustrují poznámky pod čarou i seznam použitých pramenů a literatury, který je nečíslovaný, ale zabírá 34 stran. Součástí knihy jsou pak i rozsáhlé přílohy.

Bez ohledu na vědecký přístup k věci se jedná o dílo velmi čtivé a možná právě proto, že se autor nesnaží nic přikrášlovat a vnášet vlastní soudy, je nesmírně inspirativní.

Přiznám se, že jsem nečekal, že takovou publikaci budu číst prakticky jedním dechem.

Samotná osoba docenta Jaroslava Bakeše je nemálo zajímavá. Jednalo se o de facto renesanční osobnost s širokým spektrem zájmů. Leccos je o něm známo, snad ještě více se obecně neví. Nemá smysl přepisovat obsah knihy, stačí vydvihnout, že to byl člověk, který vybudoval tři dobře fungující chirurgická pracoviště na Moravě – posledním byla chirurgická nemocnice na brněnském Žlutém kopci, dnes součást Masarykova onkologického ústavu, tzv. Bakešův pavilon, v němž mám tu čest nyní působit. V závěru svého života pak byl hlavním organizátorem (ale i sponzorem) výstavby Domu útěchy v Brně, dnešního Masarykova onkologického ústavu.

Současně to byl člověk, který přesahoval místní české poměry a jenž neměl sebemenší potíže ve spolupráci s širokou cizinou. A to byl jeden z důvodů, proč byl jistě záměrně potlačován. Znevážení jeho práce příkazem „shora“ a předání jeho místa „vhodnějšímu“ zájemci jsou ostatně způsoby v našich končinách bohužel poměrně typické.

V chirurgii samotné pak měl z dnešního pohledu neuvěřitelný záběr, nejproslulejší je svou choledochoskopií, s níž dosáhl světového prvenství. Vůbec chirurgie žlučových cest jej proslavila asi nejvíce a díky vlastním sondám je Bakeš asi jediným jménem české chirurgie, které je známo skutečně celosvětově. Z jeho odborné práce zaujme i to, že provozoval radioterapii a že uvažoval o farmakologické léčbě nádorů.

Dalo by se upozornit na mnoho momentů z jeho života včetně některých problematických, ale od toho je tu samotná publikace. Při jejím čtení mne však napadaly různé otázky, mezi něž patřilo mimo jiné to, zda byl skutečně nejlepším řešením rozpad Rakousko-Uherska, zda naše studenty vzděláváme dobře a zda by nebylo lépe se v tomto inspirovat starými vzory. Ukazuje se, že lidská povaha je navzdory technickému pokroku stále prakticky stejná, že schopný a velkorysý člověk to bude mít vždy těžké a že člověku světového formátu, zvláště pokud žije a pracuje mimo metropoli, budou vždy házeny klacky pod nohy.

Určitě bych přečtení knihy doporučil všem chirurgům, již v ní naleznou poučný materiál i po odborné stránce. Některá Bakešova doporučení jsou sice dnes již překonána, ale mnohá jsou zajímavá i dnes. Navíc je dobré znát i některé personální otázky a souvislosti tehdejší doby a uvědomit si, že zakladateli moravské chirurgické školy byli ve skutečnosti již po polovině 19. století Karel Katholický, Mořic Nedopil a Jaroslav Bakeš a nikoliv až po vzniku republiky instalovaný Julius Petřivalský, jakkoliv o jeho významu nelze pochybovat.

Pro onkology je pak kromě jiného zajímavé a poučné zjištění, že jejich obor v podstatě vyrostl z chirurgie, a to včetně radioterapie, a že to byli paradoxně právě chirurgové, kteří podnítli vzestup onkologie i v oblastech, které se skalpulu výrazně vzdálily.

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
vedoucí redaktor časopisu Klinická onkologie

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

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

výkonný redaktor

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

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

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

Širší redakční rada

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

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

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

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapest
prof. Jan Klusterský, Brusel

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2013

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

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

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

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

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

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

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

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

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

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

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

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

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

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

Toto číslo vychází 14. 6. 2013.

FASLODEX[™] v dávce **500mg**
fulvestrant

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



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

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

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

HR+ hormonálně pozitivní

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

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

AstraZeneca 

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

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



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



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

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

navir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** *Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci.* Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Uliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únavy. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, trombocytopenie, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, anorexie, dysgeusie, bolesti hlavy, pneumonitida, dušnost, epistaxe, kašel, stomatitida, průjem, slizniční zánět, zvracení, nauzea, vyrážka, suchá kůže, svědění, onemocnění nehtů, únava, astenie, periferní otoky, horečka. Časté: leukopenie, lymfopenie, neutropenie, diabetes mellitus, hypofosfatémie, hypokalemie, hyperlipidemie, hypokalcemie, dehydratace, nespavost, konjunktivitida, edém očních víček, hypertenze, hemoragie, plicní embolie, hemoptýza, sucho v ústech, bolesti břicha, bolest v ústech, dysfagie, dyspepsie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), erytém, kožní exfoliace, akneiformní dermatitida, onychoklaze, kožní léze, mírná alopecie, artralgie, zvýšená hladina kreatininu, selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), proteinurie, bolest na hrudi. Méně časté: plicní embolismus. **Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chraňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Reg. číslo: Afinitor 5 mg - EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg - EU/1/09/538/004. Datum registrace: 03.08.2009. Datum poslední revize textu SPC: 18.12.2012. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

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

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

Literatura: 1. Oudard S et al. Expert Rev. Anticancer Ther, 9(6), 705-717 (2009). 2. J of the National Comprehensive Cancer Network, vol 7, Nr 6. June 2009. 3. de Reijke TM, Bellmunt J et al. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer, EJC 45(2009) 765-773. 4. Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 12/2012

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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