

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Klinická onkologie se připravuje na Impact factor

Manažment pacientov s kastročne rezistentným metastatickým karcinómom prostaty

Estimating Cancer Incidence, Prevalence, and the Number
of Cancer Patients Treated with Anti-tumour Therapy in 2015 and 2020 –
the Analysis of the Czech National Cancer Registry

A New Approach in DCE MRI Data Analysis for Differentiating Benign
and Malignant Breast Lesion





Votrient®
pazopanib



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



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

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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV A LÉKOVÁ FORMA: Votrient 200 nebo 400 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Pazopanibum 200 mg. **INDIKACE:** Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokyiny pro pokročilé onemocnění. Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání, kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii. **DÁVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pazopanibu u obou indikací je 800 mg jednou denně. Dávka se upravuje postupným přidáváním 200 mg podle individuální snášenlivosti. **SPECIÁLNÍ SKUPINY PACIENTŮ:** U poruchy renálních funkcí u pacientů s clearancí kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearancí kreatininu nižší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je třeba věnovat zvýšenou pozornost. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je doporučeno podávat léčbu pazopanibem v dávce 800 mg, event. podle transamináz a hladin sérového bilirubinu dávku sníženou na 200 mg viz SPC. **Přísnější kritérium se vztahuje na pacienty, u kterých dochází k současněmu zvýšení transamináz a bilirubinu během léčby, viz SPC (vyjma Gilbertova sy).** Současné užívání pazopanibu a simvastatinu (statinů) zvyšuje riziko zvýšení hladiny ALT a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování. Pazopanib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí. Nemá být podáván dětem mladším 2 let. O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těžká porucha jaterních funkcí. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových transamináz ALT, AST, většinou izolované bez zvýšení alkalické fosfatázy nebo bilirubinu, s větším rizikem u starších 60 let. Jaterní testy je třeba provést před zahájením léčby, ve 3., 5., 7. a 9. týdnů léčby, dále ve 3. a ve 4. měsíci a s doporučením pokračovat v jejich pravidelném monitorování i po 4. měsíci. **INTERAKCE:** Vzhledem k riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinem P (P-gp) nebo BCRP. V nezbytných případech souběžné léčby se silnými inhibitory CYP3A4 by se měl pazopanib podávat ve snížené dávce 400 mg denně. Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat podávání induktorů CYP3A4 nebo inhibitorů protonové pumpy (esomeprazol) viz SPC. Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uřidil difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností. V průběhu léčby pazopanibem se nesmí pít grapefruitový džus. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Možné riziko pro člověka není známo. Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Nejzávažnějšími závažnými nežádoucími účinky byly tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie a infarkt

myokardu, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace, píštěl, prodloužení QT intervalu, plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení, tromboembolická nemoc a pneumothorax. **Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí souvisejícím s léčbou pazopanibem zahrnovaly krvácení, trombotické příhody a střevní perforaci.** Jiné nežádoucí účinky - abnormální jaterní funkce, ischemická cévní mozková příhoda, závažná infekce mohly mít souvislost s úmrtím. Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně byly: průjem, změna barvy vlasů a kůže, hypertenze, nauzea, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, zvýšení hladiny ALT, AST a bolesti břicha. Časté nežádoucí účinky: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, hypotyreóza, bolest hlavy, závratě, letargie, parestezie, návaly horka, epistaxe, dysfonie, dyspepsie, stomatitida, flatulence, abdominální distenze, porucha jaterních funkcí, hyperbilirubinémie, vyrážka, alopecie, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, hypopigmentace kůže, erytém, pruritus, depigmentace kůže, suchá kůže, hyperhidróza, myalgie, svalové spazmy, proteinurie, asténie, zánět sliznic, otok, bolest na hrudi, snížení hmotnosti, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení lipázy, zvýšení krevního tlaku, zvýšení TSH v krvi, zvýšení GMT, nové mikroangiopatická angiopatie a zadní reverzibilní encefalopatie (PRES). Pazopanib není indikován do kombinace s jinou léčivou látkou. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI:** Inhibitor proteinkinázy, ATC kód: L01XE11, inhibitor na receptorech VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR- α a - β , SCF. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání se nevyžadují. **DOBA POUŽITELNOSTI:** 2 roky. **BALENÍ** HDPE lahvička s dětským bezpečnostním uzávěrem, 30, 60 nebo 90 tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Velká Británie. **REG. ČÍSLO:** EU/1/10/628/001-004. **REGISTRACE:** 14. 6. 2010. **REVIZE TEXTU:** 20. 11. 2014. **DOSTUPNOST LÉKU:** Lék je vázán na lékařský předpis a pro renální karcinom je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pro sarkom není úhrada stanovena (přesné podmínky úhrady jsou uvedeny na adrese www.sukl.cz). Před použitím léku si prosím přečtěte úplný Souhrn údajů o přípravku na www.gskkompendium.cz nebo se obraťte na společnost GSK s.r.o. Poslední aktualizace potvrzené. Případné nežádoucí účinky nám prosím nahláste na cz.safety@gsk.com

SPC je platné ke dni vydání propagačního materiálu: 1. 1. 2015.

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

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Votrient (pazopanib), GlaxoSmithKline, 2014.



členská
společnost



Asociace inovativního
farmaceutického průmyslu

XXXIX. BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXIX. KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

8. – 10. dubna 2015 | Veletrhy Brno



MOU
1935-2015
LET



XXXIX. BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY

XXIX. KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

se v roce 2015 těší na Vaši účast!

Přihlaste Vaše sdělení do těchto sekcí:

Onkologická prevence a screening
Epidemiologie nádorů, klinické registry, zdravotnická informatika
Vzdělávání, kvalita a bezpečnost v onkologické praxi
Diagnostické metody v onkologii
Radioterapie
Onkochirurgie
Systémová protinádorová léčba
Nežádoucí účinky protinádorové léčby
Podpůrná a paliativní léčba
Nutriční podpora v onkologii
Ošetrovatelská péče
Psychosociální péče
Pacientské organizace a spolupráce s veřejností
Základní a aplikovaný výzkum v onkologii
Vývoj nových léčiv, farmakoekonomika, klinická farmacie v onkologii
Nádory prsu

Nádory kůže a maligní melanom
Nádory jícnu a žaludku
Nádory tlustého střeva a konečníku
Nádory slinivky, jater a žlučových cest
Neuroendokrinní a endokrinní tumory
Sarkomy
Nádory hlavy a krku
Nádory plic, průdušek a pleury
Gynekologická onkologie
Uroonkologie
Nádory nervového systému
Hematoonkologie
Hereditární nádorové syndromy
Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých
Jiné malignity (ostatní, jinde nezařaditelné malignity)
Varia (ostatní, jinde nezařaditelné příspěvky)

**Pozor změna! Poslední termín k registraci aktivní účasti
a zaslání abstrakt příspěvků je 20. 2. 2015.**

**Připravujeme pro Vás zajímavý odborný a doprovodný program,
včetně několika soutěží!**

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

**Program BOD a KNZP si budete moci lépe naplánovat pomocí
nové internetové verze mobilní aplikace
SmartCongress BOD 2015
www.onkologickedny.cz**

Poznamenejte si!

Místo a datum konání: Veletrhy Brno, 8.–10. dubna 2015

Registrace k pasivní účasti bude možná pouze elektronicky od 1. 1. 2015 do 26. 3. 2015.

Dotazy: bod@mou.cz

	Brněnské onkologické dny					KNZP	KNZP	Přidružená jednání
Středa (8. 4. 2015)	Sál J. Šprindricha (Sál E1A/ /1. patro)	Sál R. Wernera (Sál E1B/ /1. patro)	Sál J. Bakeše (Sál E1C/ /1. patro)	Sál J. Švejdy (Sál E4/ /2. patro)	Sál V. Morávka (Sál E3/ /1. patro)	Sál L. Bakešové (Sál E2/ /1. patro)	Jednací salónek A (1. patro)	Jednací salónek B (1. patro)
14:00–14:05	Zahájení (Sál J. Bakeše)							
14:15–15:45 90 min	PharmAround – workshop: „Plánování klinických studií a interpretace získaných dat v onkologii“	Přehled nejvýznamnějších výsledků z klinických studií za poslední rok		-----	Kulatý stůl – diskuze Nové technologie (metody, postupy, léčiva), jejich uplatnění v klinické praxi a úhrada	-----	-----	Zasedání
15:45–16:00	PŘESTÁVKA							
16:00–17:45 105 min	PharmAround – workshop: „Plánování klinických studií a interpretace získaných dat v onkologii“	Edukační seminář Karcinom jícnu a GEJ – minulost, přítomnost, budoucnost	Edukační seminář Nemalobuněčný karcinom plic – nechirurgická léčba	-----	Přímý on-line přenos „Kulatý stůl o prevenci nádorů“	-----	-----	Zasedání
17:45–18:00	PŘESTÁVKA							
18:00–19:00 60 min	-----	Satelitní sympozium (Boehringer Ingelheim)	Satelitní sympozium (Roche)	-----	-----	-----	-----	Zasedání
19:00	Ukončení odborného programu prvního dne							
19:00–20:00	Slavnostní otevření expozic vystavovatelů							
	Brněnské onkologické dny					KNZP	KNZP	Přidružená jednání
Čtvrtek (9. 4. 2015)	Sál J. Šprindricha (Sál E1A/ /1. patro)	Sál R. Wernera (Sál E1B/ /1. patro)	Sál J. Bakeše (Sál E1C/ /1. patro)	Sál J. Švejdy (Sál E4/ /2. patro)	Sál V. Morávka (Sál E3/ /1. patro)	Sál L. Bakešové (Sál E2/ /1. patro)	Jednací salónek A (1. patro)	Jednací salónek B (1. patro)
8:30–10:00 90 min	Radioterapie	Edukační seminář Nádory neznámého origa	Systémová protinádorová léčba I (Uroonkologie)	-----	Workshop „Osobnostní rozvoj“	Nádory tlustého střeva (Epidemiologie a screening, shrnutí léčby)	Workshop Management péče o PICC katetry	8:00–8:30 Průběžná redakční rada Klinické onkologie
10:00–10:15	PŘESTÁVKA							
10:15–12:00 105 min	Edukační seminář Nádory štítné žlázy	Edukační seminář Imunoonkologie	Onkochirurgie I (Uroonkologie)	Epidemiologie nádorů a klinické registry	Kulatý stůl – diskuze Problematika financování radioterapie v ČR	Nádory tlustého střeva (Diagnostika a základy léčebného algoritmu)	Workshop Psycholog v týmu – možnosti a limity	Zasedání
12:00–13:00	OBĚD				Zasedání Rady NOR	Zasedání Výboru SROBF	Zasedání pracovní skupiny pro tvorbu doporučených postupů u renálního karcinomu	Zasedání pracovní skupiny pro tvorbu doporučených postupů u nádorů horní části GIT
13:00–14:00 60 min	-----	Satelitní sympozium (Novartis)	Satelitní sympozium (Roche)	Pokroky v biologii nádorů	Zasedání Mammologické sekce ČChS ČLS JEP	Nádory tlustého střeva (Možnosti léčby pokročilého a metastatického onemocnění)	Workshop Technika bezpečného postupu při lokalizaci střevních vývodů	Zasedání Sekce nemocničních lékařníků
14:00–14:10	PŘESTÁVKA							
14:10–16:00 110 min	Edukační seminář Karcinom prostaty	Systémová protinádorová léčba II (Kolorektální karcinom)	Onkochirurgie II (Mammární problematika a varia)	Pokroky v biologii nádorů	Klinická farmacie	Nádory tlustého střeva (Možnosti nesystémové léčby metastatického onemocnění)	Workshop Úprava výživy v nemoci i ve zdraví	Zasedání
16:00–16:10	PŘESTÁVKA							

Jedná se o pracovní verzi programu. Definitivní program bude zveřejněn v březnu 2015.

16:10–17:50 100 min	Edukační seminář Podpůrná a paliativní léčba v onkologii	Onkochirurgie III (Nádory zažívacího traktu)	Edukační seminář Vybrané kapitoly z karcinomu prsu	Pokroky v biologii nádorů	-----	Nádory tlustého střeva (Lokálně pokročilé a metastatické onemocnění)	-----	Zasedání
17:50–18:00	PŘESTÁVKA							
18:00–19:00 60 min	Satelitní sympozium (Bayer)	Satelitní sympozium (Astellas Pharma)	Satelitní sympozium (Elli Lilly)	-----	-----	-----	-----	
19:00	Ukončení odborného programu druhého dne							
20:00–01:00	Společenský večer – HOTEL INTERNATIONAL (ul. Husova, Brno)							
Pátek (10. 4. 2015)	BOD					KNZP	KNZP	Přidružená jednání
	Sál J. Šprindricha (Sál E1A/ /1. patro)	Sál R. Wernera (Sál E1B/ /1. patro)	Sál J. Bakeše (Sál E1C/ /1. patro)	Sál J. Švejdy (Sál E4/ /2. patro)	Sál V. Morávka (Sál E3/ /1. patro)	Sál L. Bakešové (Sál E2/ /1. patro)	Jednací salónek A (1. patro)	Jednací salónek B (1. patro)
7:30–8:25 55 min	Satelitní sympozium (Nutricia)	Satelitní sympozium (Eisai)	Satelitní sympozium (Teva)	-----	-----	-----	-----	-----
8:25–8:30								
8:30–10:00 90 min	Gynekologická onkologie	Systémová protinádorová léčba III (Gastrointestinální nádory mimo CRC, ostatní)	Edukační seminář Kontroverze v následné léčbě a sledování po korekčních operacích prsu	Vzdělávací seminář „Onkologická problematika v ordinaci praktického lékaře“	-----	Žij svůj příběh (Sebezpoznání jako klíč ke zvýšení sebevědomí a pochopení druhých)	Workshop Péče o komplikovaně se hojící ránu	Setkání zástupců pacientkých organizací
10:00–10:15								
10:15–12:00 105 min	Systémová protinádorová léčba IV (Melanom, sarkomy, ostatní)	Edukační seminář Kolorektální karcinom	Hereditární malignity Volná sdělení a workshop Dispenzarizace u hereditárního syndromu nádorů prsu a ovarií	Vzdělávací seminář „Onkologická problematika v ordinaci praktického lékaře“	-----	Žij svůj příběh (Jak se bránit manipulaci)	Workshop Prevence mamárního karcinomu a samovyšetření prsu	Zasedání Výboru ČAS
12:00–13:00	Satelitní sympozium (Pfizer)	OBĚD					Zasedání pracovní skupiny pro tvorbu doporučených postupů u maligního melanomu	Zasedání pracovní skupiny pro tvorbu doporučených postupů u karcinomu prsu
13:00–15:00 120 min	Zajímavé kazuistiky z onkologické praxe	Edukační seminář Kolorektální karcinom	Systémová protinádorová léčba V (Karcinom prsu)	Vzdělávací seminář „Onkologická problematika v ordinaci praktického lékaře“	-----	Žij svůj příběh (Kde čerpat osobní energii)	-----	-----
15:00–15:15	PŘESTÁVKA							
15:15–15:55 40 min	Zasedání zakládající schůze sekce ČOS ČLS JEP pro nádory ORL	Zasedání pracovní skupiny pro tvorbu doporučených postupů u kolorektálního karcinomu	Zasedání zakládající schůze sekce ČOS ČLS JEP pro nádory prsu	Vzdělávací seminář „Onkologická problematika v ordinaci praktického lékaře“	-----	-----	-----	-----
16:00	UKONČENÍ BOD A KNZP (Sál J. Bakeše)							

IF – Impact Factor

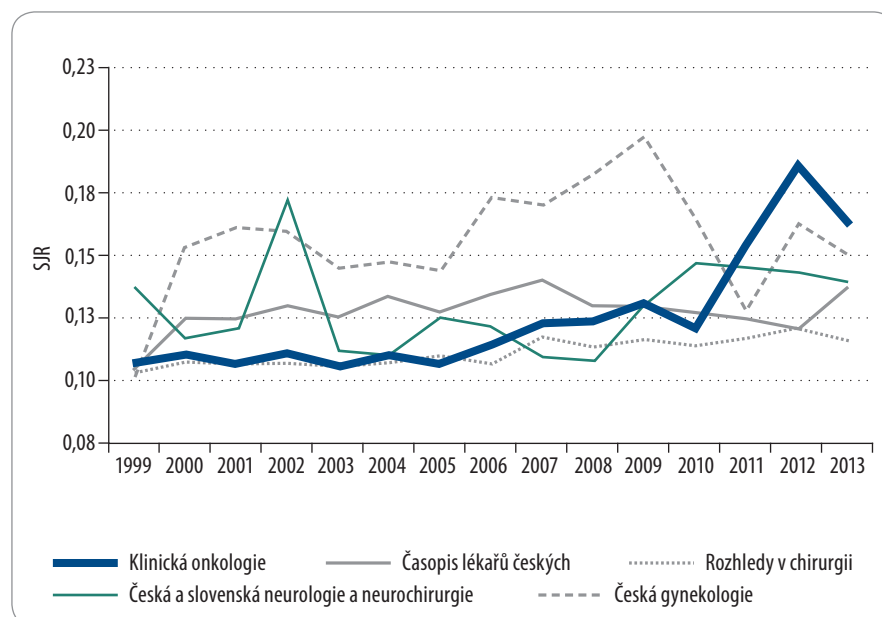
Vážení čtenáři, nemohli jsme si odpustit začít náš úvodník jinak, než uvedenými písmeny „IF“ znamenající zkratku pro tzv. IMPACT FACTOR. S určitou nadsázkou lze říct, že v odborném písemnictví se kolem těchto dvou písmen v podstatě „všechno točí“. Co vlastně je IF? A kdy bude mít Klinická onkologie IF?

„IF“ je ukazatel, podle kterého lze posuzovat kvalitu časopisu z hlediska jeho citovanosti. Jedná se o hodnotu, jejíž nositelkou je časopis, nikoliv tedy článek, a tato hodnota se každoročně aktualizuje. Tak např. hodnota IF určitého časopisu v roce 2014 vyjadřuje poměr mezi počtem citací, které byly zjištěny v roce 2013 u článků publikovaných v daném časopise v letech 2011 a 2012, a počtem všech teoreticky citovatelných článků publikovaných v daném časopise v letech 2011 a 2012.

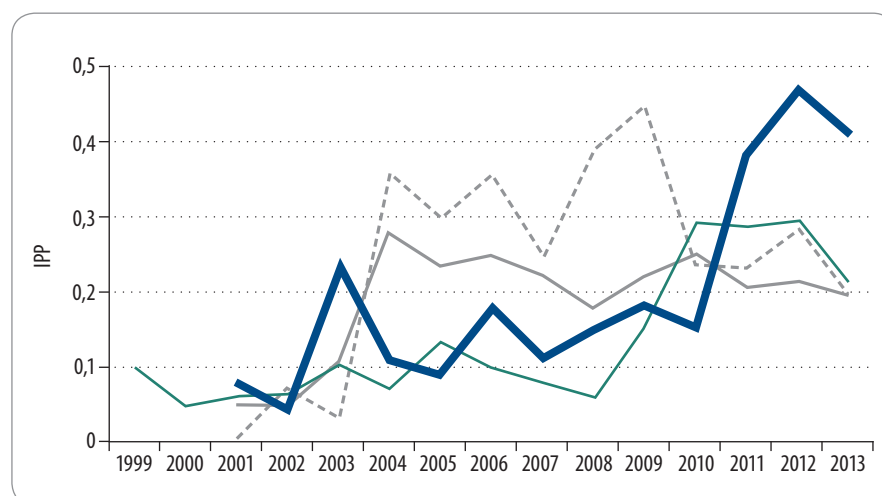
„IF“ nemůže mít každý časopis, neboť ve své podstatě jde o „obchodní značku“ společnosti Thomson Reuters™, která IF generuje jako výsledek měření citovanosti článků u časopisů ve své bibliografické databázi Web of Science. Ta v současnosti obsahuje 211 časopisů z oblasti klinické a experimentální onkologie. Dostat časopis do uvedené databáze není vůbec snadné. Rozhodujícím kritériem není pouze citovanost článků, ale i oblast medicíny a region, kterou časopis pokrývá. Klinická onkologie má z tohoto pohledu ztížené postavení. Je sice nadnárodním časopisem, ale pokrývá relativně nevýznamný region a vychází z ní články zejm. v českém a slovenském jazyce. Citovat domácí články se navíc „nenosí“. S prvním, ani druhým nic neuděláme. Působíme prostě zde a publikovat články pouze v anglickém jazyce by znamenalo ztrátu domácích čtenářů a současně i vysoké náklady. Co však každý z nás může udělat, je citovat články z Klinické onkologie ve svých přehledových a výsledkových pracích určených do časopisů s IF. Že se jedná o cestu, která může přinést

výsledky, dokazuje i přidělení IF časopisům jako jsou: Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie nebo Chemické listy, které rovněž publikují články v českém jazyce. Jak dokazují ukazatele citovanosti (IPP – Impact per Publication) a kvality časopisu (SJR – SCImago

Journal Rank) z bibliografické databáze Scopus, časopis Klinická onkologie si vede mezi podobnými českými časopisy nejlépe, a pokud se podaří zvýšit citovanost článků publikovaných v Klinické onkologii v časopisech s IF, věříme, že Klinickou onkologii Thomson Reuters zařadí do Web of Science a získá i svůj IF!



Graf 1. Scopus SJR index (SCImago Journal Rank) je index vyjadřující prestižnost daného časopisu ve vztahu k citovanosti jeho obsahu v jiných odborných časopisech. Na rozdíl od Thomson Reuters Impact Factoru více zohledňuje kvalitu časopisů, ve kterých byl článek citován.



Graf 2. Scopus IPP (Impact per Publication) je index vycházející z poměru citací za rok (Y) a odborných prací publikovaných ve třech předchozích letech (Y-1, Y-2, Y-3), dělený počtem odborných článků publikovaných v těchto letech (Y-1, Y-2, Y-3).

Co je tedy potřebné učinit, aby Klinická onkologie získala IF?

1. Citujte ve svých publikacích články publikované v Klinické onkologii v roce 2013 a 2014. Zcela jistě lze v každé práci zabývající se onkologickou problematikou a odesílanou do časopisu s IF citovat publikace o epidemiologii nádorů v České republice. Citační formát posledních takových publikací je uveden níže. Ale jistě lze citovat i další práce. Jak je nalézt? Velice jednoduše. **Stačí, když v databázi PubMed (www.pubmed.com) zadáte zkratku našeho časopisu Klin Onkol a k tomu klíčové slovo**, které Vás zajímá, např. epidemiologie, breast nebo cokoliv, **a zobrazí se Vám články, které byly v Klinické onkologii na dané téma publikovány.** Ihned si můžete vygenerovat jejich citační formát. Podobně lze články hledat i na stránkách časopisu www.linkos.cz. Citované práce nemusí být psány v an-

gličtině, ale musí se jednat o přehledové a originální práce nebo o kazuistiky.

2. Publikujte v Klinické onkologii tak, jak činíte dosud. Navíc ale zasílejte i předběžné výsledky prací, které máte v plánu později publikovat v časopisech s IF.

Časopis Klinická onkologie požádá o zařazení do seznamu časopisů pro výpočet IF (tzv. Thomson Reuters Master Journal List) na konci tohoto roku. Důležité je nejenom „držet palce“, ale zejm. **citovat, citovat, citovat!**

Pravidla soutěže o podpoře citovatosti naleznete na str. 65.

Citační odkazy na poslední publikace o incidenci a mortalitě nádorů v České republice:

Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer Incidence and Mortality in the

Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.

Dušek L, Mužík J, Malúšková D et al. Epidemiology of screening-targeted cancers according to new data of the Czech National Cancer Registry. *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 2): 19–39. doi: 10.14735/amko20142519.

Dušek L, Mužík J, Malúšková D et al. Epidemiology of cancers with implemented screening programmes in an international comparison *Klin Onkol* 2014; 27 (Suppl 2): 40–48. doi: 10.14735/amko20142540.

Za redakční radu Klinické onkologie

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.
výkonný redaktor
doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
vedoucí redaktor

Klinická onkologie 2014	KO1	KO2	KO3	KO4	KO5	KO6	Suppl 1	Suppl 2	celkem příspěvků
originální práce	3	3	3	4	3	3		5	24
přehledové práce	3	3	3	2	4	2	22	9	48
kazuistiky	2	2	2	2	1	2			11
sdělení	1	1	2	2	1				7
aktuality	3	1							4
aktuality z odb. tisku				1	1	1			3
personalia	1				1	1			3
onkologie v obrazech	1	1	1	1	1	1			6
recenze knihy	1					1			2
informace/oznámení									0
celkem příspěvků	15	11	11	12	12	11	22	14	108
celkem stran	78	74	76	80	72	76	152	140	748
	KO1	KO2	KO3	KO4	KO5	KO6	Suppl 1	Suppl 2	celkem
anglické články	4	4	2	3	1	4	0	0	18
slovenské články	2	2	2	2	2	2	0	0	12

Obsah | Contents

Editorial	7
PŘEHLEDY REVIEWS	
Hodnocení duchovních potřeb pacientů v paliativní péči Assessment of the Spiritual Needs of Patients in Palliative Care Hajnová Fukasová E., Bužgová R., Feltl D.	13
Dentálne abnormality po protinádorovej liečbe v detskom veku Dental Abnormalities after Treatment for Childhood Cancer Mladosičová B., Jurkovič R., Izakovičová Hollá L.	20
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Manažment pacientov s kastročne rezistentným metastatickým karcinómom prostaty Management of Patients with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer Ondruš D., Ondrušová M.	24
Estimating Cancer Incidence, Prevalence, and the Number of Cancer Patients Treated with Anti-tumour Therapy in 2015 and 2020 – Analysis of the Czech National Cancer Registry Odhady incidence, prevalence a počtu onkologických pacientů léčených protinádorovou terapií v letech 2015 a 2020 – analýza Národního onkologického registru ČR Dusek L., Pavlik T., Majek O., Buchler T., Muzik J., Maluskova D., Koptikova J., Bortlíček Z., Abrahamova J.	30
A New Approach in DCE MRI Data Analysis for Differentiating Benign and Malignant Breast Lesions Nový prístup v analýze DCE MRI dát pre rozlišovanie benígnych a malígnych lézií prsníka Hnilicova P., Jaunky T., Baranovicova E., Heckova E., Dobrota D.	44
Možnosti stanovenia sérovej koncentrácie osteokalcínu u pacientov s karcinómom pľúc pri podozrení na kostné metastázy The Possibility of the Serum Concentration of Osteocalcin Determination in Lung Cancer Patients with Suspected Bone Metastases Weissensteiner J., Babušiková E.	51
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Sarcomatoid Carcinoma of the Lung – a Case Report Sarkomatoidní karcinom plic – kazuistika Szkorupa M., Bohanes T., Neoral C., Vomackova K., Chudacek J.	57
AKTUALITY V ONKOLOGII ONCOLOGY HIGHLIGHTS	
Domácí parenterální výživa v onkologii Díl 1 – Vývoj metody domácí parenterální výživy v ČR Beneš P.	61

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech

Efekt akcelerované radioterapie u plicního adenokarcinomu
Burkoň P., Kazda T., Slávik M.

64

Tematický seznam publikací vydaných v Klinické onkologii v roce 2013 a 2014

66

INFORMACE Z ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI | SOCIETY NEWS

73

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





IRESSA[®]
gefitinib

ÚČINNOST A SNÁŠENLIVOST V LÉČBĚ 1. LINIE NSCLC EGFR M+ BEZ NUTNOSTI KOMPROMISU

IRESSA[®] má potvrzenou účinnost v léčbě 1. linie NSCLC EGFR M+ v klinické studii fáze IV a oproti chemoterapii ve 3 klinických studiích fáze III.¹⁻⁴

IRESSA[®] ve studii IPASS prokázala významné prodloužení PFS jak u pacientů s delecí v exonu 19, tak i u pacientů s bodovou záměnou L858R v exonu 21.⁵

IRESSA[®] může prodloužit celkové přežití až na 35,5 měsíce.^{*,1-6}

IRESSA[®] vykazuje velmi dobrou snášitelnost léčby.⁶

IRESSA[®] tableta užívaná 1× denně nezávisle na jídle.⁶

IRESSA[®] zavedla standard léčby 1. linie NSCLC EGFR M+.^{7,8}

NSCLC EGFR M+ (nemalobuněčný karcinom plic s přítomnou aktivační mutací v genu pro EGFR); PFS (přežívání bez známek progresu)

* Celkové přežití v klinických studiích: 19,2 měsíce (IFUM); 21,6 měsíce (IPASS); 27,7 měsíce (NEJ002) a 35,5 měsíce (WJTOG 3405)

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IRESSA[®]

Složení a léková forma: jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg gefitinibu. **Indikace:** IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. **Dávkování:** Jedna 250 mg tableta jednou denně. Je možné upravit dávkování v důsledku toxicity-krátkodobé přerušení léčby až na 14 dnů. Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí a adolescentů hodnocena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Kojení.** **Interakce:** Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu, které může být klinicky relevantní. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu a tím snižovat účinnost přípravku IRESSA, proto by jejich podávání mělo být vyloučeno. U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení. Látky, které významně a trvale zvyšují žaludeční pH, mohou snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu. **Zvláštní upozornění:** Pacienti se středně závažným až závažným poškozením jater v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Výskyt intersticiální plicní nemoci (ILD) – pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Pacienti, u kterých je vzhledem k příznakům a projevům, např. akutní nebo zhoršující se zánět očí, slzení, citlivost na světlo, neostře vidění, bolest v očích a/nebo červené oči, podezření na zánět oční rohovky, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi. Byly hlášeny jednotlivé případy GIT perforace u pacientů s existujícími rizikovými faktory. IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (vyrážka, akné, suchá kůže a svědění), poruchy nehtů. Další hlášené nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, slabost, krvácení (např. krvácení z nosu a krev v moči), oční poruchy včetně ulcerózní keratitidy, intersticiální plicní nemoc, poruchy jater (zvýšení ALT, AST a celkového bilirubinu), proteinurie a alopecie. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení. Kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel registrace:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/09/526/001, EU/1/09/526/002. **Datum revize textu SPC:** 23. 4. 2014. **Referenční číslo dokumentu:** 23042014API

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte souhrn údajů o přípravku, který 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, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách www.sukl.cz. Podrobné informace o tomto přípravku jsou též uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. © AstraZeneca 2014. Registrovaná ochranná známka IRESSA je majetkem AstraZeneca plc.

Reference:

1. Mok et al. New England Journal of Medicine 2009; 361: 947–957.
2. Maemondo et al. New England Journal of Medicine 2010; 362: 2380–2388.
3. Mitsudomi et al. Lancet Oncology 2010; 11: 121–128.
4. Douillard et al. British Journal of Cancer 2013; 109: 1–8.
5. Fukuoka et al. JCO 2011, 29: 2866–2874.
6. SPC. 7. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human_med_000857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
8. <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/12/404.pdf>.

LÉČBA, KTERÁ JDE DO HLOUBKY...² ... PRODLUŽUJE PŘEŽITÍ^{1,2,3}



Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

Erbitux® – Vaše volba při léčbě 1. linie metastazujícího kolorektálního karcinomu vykazujícího geny RAS divokého typu

Reference

1. SPC přípravku Erbitux
2. Heinemann V, et al. Ann Oncol 2014; 25 (2): ii105–ii117 (abstr. O-0030)
3. Heinemann V, et al. Lancet Oncol. 2014; Epub 1 August
([http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4))

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 geny RAS 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 relabujícího 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 nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často

se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospasmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. 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 20ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

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

Hodnocení duchovních potřeb pacientů v paliativní péči

Assessment of the Spiritual Needs of Patients in Palliative Care

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

¹ Ústav ošetrovatelství a porodní asistence, LF OU v Ostravě

² Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

³ Ústav zobrazovacích metod, LF OU v Ostravě

Souhrn

Posouzení a správná diagnostika všech potřeb a problémů pacientů, včetně spirituálních, je nevyhnutelná pro zvyšování kvality komplexní ošetrovatelské péče. Při uspokojování potřeb nemocných je důležité nahlížet na člověka jako na jednotu těla a ducha. Identifikace a uspokojování spirituálních potřeb není jednoduché i proto, že pojem spiritualita nemá cílené a jasné vymezení. V paliativní péči má řešení a saturace duchovních potřeb velkou prioritu a může být klíčovým aspektem psychologického působení. Význam spirituality jako součásti psychické pohody si stále více uvědomují i zdravotníci profesionálové. Měření spirituálních potřeb se přikládá menší význam a v mnoha zdravotnických zařízeních končí u ošetrovatelské anamnézy otázkami: „Jste věřící?“, „Máte duchovní potřeby?“. Spiritualita a náboženství jsou velice osobní záležitosti každého člověka. Mnoho pacientů se obrací k náboženství pro odpovědi na obtížné otázky a jiní hledají podporu prostřednictvím duchovních přesvědčení mimo rámec organizovaného náboženství. Záměna pojmů spiritualita a religiozita může vést k mnoha nedorozuměním. Základním předpokladem pro správnou diagnostiku a uspokojení duchovních potřeb je vymezení používaných výrazů a využívání standardizovaných měřicích nástrojů v klinické praxi. Cílem přehledové studie bylo vymezit pojem spiritualita, vyhledat měřicí nástroje vhodné pro hodnocení spirituálních potřeb člověka. Pro získání výsledků výzkumných prací zabývajících se problematikou duchovních potřeb u nevyléčitelně nemocných pacientů byly jako zdroj dat použity následující databáze (2005–2013): EBSCO, Bibliographia Medica Čechoslovaca, Google Scholar, Solen – www.solen.cz, Profese on-line. Do výběru studií byly zahrnuty systematický přehled, přehledový článek, kvalitativní a kvantitativní studie.

Klíčová slova

spiritualita – náboženství – duchovní potřeby – paliativní péče

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.



Mgr. Erika Hajnová Fukasová
Klinika onkologická LF OU
a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: erika.hajnova@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 6. 2014

Přijato/Accepted: 27. 11. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201513>

Summary

The appraisal and the right diagnostics of all needs and problems of patients, including the spiritual needs, are unavoidable for increase of the quality of the all-embracing nursing care. In the case of satisfying of the needs of the patients, it is important to have view the person as a unity of the body and the soul. Identification and satisfying of the spiritual needs are not uncomplicated; moreover, spirituality does not have a targeted and clear definition. In the palliative care, the solution and saturation of spiritual needs have a great priority, and it can be the key aspect of psychological activity. Also, medical experts are becoming aware of the meaning of spirituality as the part of psychological contentment more and more. Smaller importance is attached to measurement of spiritual needs, and in many medical institutions ends at the case history with the questions: "Are you a believer?", "Do you have any spiritual needs?". Spirituality and religion are very personal matters of every human. Many patients turn to religion to find answers to difficult questions while others find support through the spiritual beliefs outside the scope of organized religion. Mistaking of meanings of the spirituality and religionism can lead to many misunderstandings. The basic condition for the right diagnostics and satisfaction of spiritual needs are the definition of the used terms and using of standardized measurement devices in the clinical praxis. The target of summarizing study was to define the term of spirituality, to describe a lot of measurement devices these are suitable for the evaluation of human spiritual needs. For methodology for acquiring of the results of research works that are concerned with the questions of spiritual needs in case of the incurable patients, the following databases were used (2005–2013): EBSCO, Bibliographia Medica Československa, Google Scholar, Solen – www.solen.cz, Profese on-line as the source of the data. The choice of studies were as follows the systematic overview, the summarizing essay, the qualitative and quantitative study.

Key words

spirituality – religion – spiritual needs – palliative care

Úvod

Důsledná saturace všech lidských potřeb na konci života může být klíčovým aspektem zvládnání terminální nemoci. Pacienti očekávají, že zdravotnický personál bude respektovat jejich náboženské a duchovní přesvědčení i obavy [1]. Spirituální péče nabízí možnost pomoci porozumět příběhu lidského života, důstojně zvládnout obtížnou situaci. Zahrnuje psychologické, sociální a duchovní aspekty a může také obsahovat specifické náboženské prvky přiměřené zvyklostem člověka. Nevyléčitelně nemocní mají potřeby jako každý jiný člověk. Zajistit dobrou kvalitu života nevyléčitelně nemocného pacienta neznamena jenom léčbu bolesti a zmírnění obtěžujících symptomů, ale také zajištění pacientových potřeb v oblasti psychické, duchovní a sociální. Jejich priorita se však v průběhu nemoci mění. I u pacientů s nevyléčitelným onemocněním řada jejich potřeb zůstává neidentifikována a nesaturována. Jedná se především o potřeby psychosociální a spirituální, přičemž v závěru života pacientů často nabývají na významu. Abychom mohli hovořit o problémech v oblasti spirituálních potřeb, je dobré nejdříve pochopit, jak se projevuje stav uspokojení, tedy duchovní zdraví, pohoda. NANDA International vysvětluje termín duchovní pohoda jako schopnost dát životu význam, hodnotu a účel – cíl. Jejím výsledkem je harmonie a spokojenost. Vede ke stvr-

zení života ve vztazích s komunitou, prostředím, se sebou samým i s Bohem [2].

Spiritualita je zmiňována v souvislosti s náboženstvím, obřady a modlením a často je s ním i zaměňována. Jednoznačně definovat spiritualitu a religiozitu není jednoduché. Neostrá hranice mezi religiozitou a spiritualitou způsobuje, že termín spiritualita se používá příliš volně. Často dochází k záměně spirituality a religiozity [3]. Spiritualita a náboženství neznamenaají totéž, avšak mohou se navzájem překrývat. Nepřesnost ve vymezení pojmu spočívá především v tom, že spiritualita může být vykládána odlišně – pro jedince znamená různé věci a nedá se vytvořit jednotná definice v konkrétních situacích pro všechny [4]. S pojmem spirituality se setkáváme až někdy v 90. letech 20. století. Do této doby se existence duchovních potřeb nepřipouštěla a duchovní svět zůstával stranou [5]. Obsahem spirituality, duchovna je něco, co nás přesahuje, např. hledání smyslu života. Význam slova religiózní vyjadřuje příslušnost k nějakému náboženství. Náboženství je soubor víry a praxe, organizovaný systém uctívání, často spojený s nadpřirozenou mocí, která formuje, řídí život i smrt člověka. Spiritualita je širší pojem. Všechna náboženství mají základní vyznání víry, rituály a praktiky. Sdružují lidi ve společenství se shodnými hodnotami, cíli a denními povinnostmi věřícího. Spiritualita je pojmem nadřazeným, protože zahrnuje i ty, kteří

své duchovní prožitky praktikují ve vlastním systému náboženských představ. Udává směr života člověka [6]. Je podstatou a zdrojem života a bytí člověka. Podle Knoflíčkové je spiritualita životní oporou, která se neztrácí a znamená potenciál, který je možné v průběhu života organizovat a podporovat [7]. Taylor spiritualitu popisuje jako osobní snahu najít smysl a účel života. Jako pocit spojení s něčím transcendentním [8]. Je vícedimenzionální a týká se fyzické i psychosociální charakteristiky každého člověka [9]. Spiritualita vytváří souvislosti poskytující člověku naději a smysl [4].

Evropské asociace pro paliativní péči identifikovala tři složky duchovnosti:

- existenciální otázky – naděje, láska, radost, zoufalství, smíření, odpuštění, vina, stud, smysl života, utrpení a smrti;
- postoje a hodnoty – vztahy k blízkým, k sobě samému, k umění, přírodě, postoj k etice, morálce i k samotnému životu;
- náboženské myšlenky – víra, vztahy k Bohu, k absolutnu [4].

Cíl

Cílem přehledové studie bylo vymezení pojmu spiritualita, vyhledání měřicích nástrojů se zaměřením na hodnocení spirituality člověka.

Metodika

Pro získání dat byly použity následující databáze (2005–2013): EBSCO, Biblio-

Tab. 1. Hodnocení spirituality a duchovních potřeb.

Hodnotící škála	Hodnocení	Zaměření
Index spirituální zkušenosti Genia 1997 23 položek [12]	spirituální zralost podškály (spirituální podpora, zralost)	pro osoby s různou spirituální orientací
Škála spirituální pohody (SWBS) R. F. Paloutzian, C. W. Ellison 1982 20 šestistupňových položek • vhodná pro pacienty s nízkou úrovní pohody [12]	nábožensky vertikální dimenze, horizontální – existencionální dimenze	k posouzení spokojenosti se spirituál- ním životem v náboženském i existen- cionálním smyslu
Dotazník spirituální pohody (SWB) Moberg 1984 82 položek, šestibodová škála [12]	posouzení potřeby naděje, cílů a budoucnosti	zaměřen na spirituální rast a zralost, na potřebu víry, na osobní zbožnost, sebeuspokojení
Dotazník spirituálního uvědomění (SAI) MacHovec 2002 20 položek, šestibodová škála [12]	posuzuje spirituální inteligenci, úroveň duchovního uvědomění	zaměřen na spirituální zážitky v souvis- losti s přírodou, uměním, s lidmi, Bohem
Nowotny Hope scale 29 položek, v 6 dimenzích [13]	posouzení potřeby naděje	zaměřen na orientaci naděje na budouc- nost, vztahy s jinými, posilování naděje, očekávání
Škála životní smysluplnosti (ŠŽS) 3 subškály [14]	kognitivní, motivační, afektivní dimenze	zaměřena na životní filozofii, cíle a plány, optimismus, životní spokojenost
Pražský dotazník spirituality (PSQ 36) 6 subškál [16]	ekospiritualita, etický entuziazmus, svědomitá starostlivost, mystická a monoteistická zkušenost	zaměřen na jednotu s přírodou, radost z lidské blízkosti, pocit s něčím, co člo- věka přesahuje, vnitřní pokoj, pozitivní city, touha začít znovu, nejvyšší pravda, nejvyšší realita – smrt, návrat domů
Škála spirituální transcendence (STS) 24 položek, sedmibodová škála [12]	smysluplné integrace v sobě, s jinými lidmi a světem a s posvátnou silou mimo sebe	zachytává vnitřní propojenost, lidské cí- tění a propojenost s přírodou
Dotazník FICA 4 oblasti [17]	hodnocení duchovních aspektů osobnosti	otázky zaměřeny na: F (faith) – víru, náboženské přesvědčení; I (importance) – důležitost v životě pacienta, dopad na život; C (community) – vztah ke společenství; A (address) – využití spirituality v péči
Dotazník spirituální orientace 9 subškál [18]	humanisticko-fenomenologická koncepte	smysl života, životní poslání, nezá- vislost od materializmu, altruismus, transcendence
Dotazník spirituálních a religiózních témat (SRQ) T. J. Silber, M. Reilly, 1985 11 položek, devítibodová stupnice [3]	zaměřen na vztah spirituality a závažnosti nemoci	zaměřen na spirituální a náboženské přesvědčení

graphia Medica Čechoslovaca, Google Scholar, Solen – www.solen.cz, Profese on-line. Do výběru studií byly zahrnuty systematický přehled, přehledový člá-

nek, kvalitativní a kvantitativní studie. Celkem bylo nalezeno 37 měřících nástrojů hodnotících spiritualitu člověka, z nichž 24 bylo zaměřených konkrétně

na míru religiozity. Pouze 11 hodnotících nástrojů posuzuje specifickou spi-
ritualitu a spirituálních potřeb. Uváděné
měřící nástroje spirituality jsou pro-

pojeny také otázkami zaměřenými na religiozitu.

Výsledky

Škály spirituálních potřeb

Hodnocení duchovních, spirituálních potřeb v praxi se jeví jako problémové, hlavně z důvodu absence klinických zručností sester. Ondrejka, Žiaková a Far-ský [1] prezentují ve své práci využití vybraných měřicích nástrojů na zjišťování spirituality, spirituální pohody, naděje, smyslu života a posouzení psychopatologických symptomů. Posouzení spirituálních potřeb a poskytování spirituální péče vidí jako nevyhnutelnou podmínku přiblížit se holistickým principům a zkvalitnění celkové péče o pacienta. Absence diagnózy „spirituální tíseň“ v ošetrovateľské dokumentaci přetrvává, pravděpodobně z důvodu obav sester zasahovat do privátní oblasti pacienta, a dalším důvodem je nedostatek vědomostí o spirituálních potřebách a zkušeností z oblasti jejich diagnostiky a saturace [10].

Škála, která se může stát efektivním nástrojem při diagnostice spirituální tísně – **Index spirituální zkušenosti** –, zahrnuje subškály spirituální podpory a spirituální otevřenosti, zachycuje spirituální zralost. Index je vhodný pro osoby s různou spirituální orientací. **Škála spirituální pohody** rozdělená do dvou dimenzí se soustředí na posouzení spirituální pohody v náboženské subškalě, s vyjádřením vztahu k Bohu a vnímání spokojenosti se svým spirituálním životem v horizontální dimenzi existenciální pohody, která obsahuje existenciální pojetí účelu a smyslu života a životní spokojenosti. Škála je vhodná hlavně pro osoby s nízkou úrovní pohody [11].

Dotazník spirituální pohody obsahuje 82 položek. Zachycuje ukazatele, jako jsou např. křesťanská víra, sebeuspokojení, osobní zbožnost a subjektivní spirituální pohoda. Měřicí škála je zaměřena na spirituální růst a zralost. **Dotazník spirituálního uvědomění (SAI)** obsahuje 20 položek zaměřených na spirituální zážitky v souvislosti s přírodou, lidmi, uměním a Bohem [12].

Spirituální tíseň a beznaděj jsou vzájemně propojeny, pro jejich posouzení je využit **Nowotny Hope scale** posuzující naději v šesti dimenzích: D – důvěra ve

výsledek – vyjadřuje očekávání dobra směrem do budoucnosti; I – vztahy s jinými – souvisí se zaměřením naděje k pomoci od jiných lidí nebo vztahování se k Bohu; M – doufat v možné; V – víra, využití religiozity při posilování naděje; Z – zaangažovanost a dimenze; A – vnitřní aktivita, která vyjadřuje důležitost budoucího výsledku v souvislosti s jeho aktivitou [10,13]. **Škála životní smysluplnosti (ŠŽS)** obsahující 18 položek posuzuje smysl a účel života člověka. Dělí se do tří dimenzí: 1. kognitivní, která je zaměřena na celkovou životní filozofii, chápání života, životní poslání; 2. motivační dimenze představuje položky životních cílů, plánů a potřebné síly; 3. afektivní subškálu reprezentují položky zaměřené na životní spokojenost, optimizmus, naplněnost i životní negativismus. Autor škály uvádí Crombachovo alfa 0,87, které vyjadřuje vnitřní konzistenci škály [14]. **Pražský dotazník spirituality – PSQ 36** zahrnuje měření v šesti subškálách. První, ekospiritualita, vystihuje pocit jednoty s přírodou a úctou k ní. Sounáležitost je dimenze zaměřená na radost z lidské spolupatričnosti a blízkosti. Mystická zkušenost je subškála související s transcendencí. Dimenze etický entuziazmus je spojena s pozitivními city, soucitem, touhou pomoci. Subškála svědomitá péče souvisí s touhou nového, lepšího začátku. Poslední dimenze Pražského dotazníku spirituality souvisí s fascinací „nejvyšší pravdou“ a „nejvyšší realitou“, smrt jako „návrat domů“. Dotazník není nábožensky orientován, jeho výhodou je, že jej lze použít i u nereligiózních pacientů [15,16]. R. L. Piedmont je autorem **Škály spirituální transcendence (STS)**, která zahrnuje tři dimenze transcendence. První je zaměřena na člověka jako součást lidské společnosti, která vytváří nepřetržitou harmonii života. Druhá dimenze je univerzalita – přesvědčení o jednotné životní podstatě. Naplnění modlitbou, city a radostí je třetí dimenzí této škály. Vychází ze širokého konceptu spirituality týkající se značného rozsahu západních i východních náboženských tradic [3]. **Dotazník FICA** je určen k získávání duchovní anamnézy a má sloužit jako vodítko pro duchovní rozhovor v klinické praxi. Prostřednictvím tohoto nástroje

můžou lékaři, ošetrovatelé a další pečující pracovníci řešit s pacienty duchovní otázky, které jsou pro ně důležité. Podle autorky dotazníku Pulchalski je metoda kladení otázek FICA použitelná napříč různými kulturami, protože struktura dotazníku vychází z obecných principů a hodnotící se nemusí doslovně držet daných formulací. Dotazník poskytuje pacientovi prostor k tomu, aby odpověděl zcela svobodně. Nutnou podmínkou je, aby lékař respektoval pacientovo přesvědčení, ať už je jakékoli. Rozhodně mu nesmí vnucovat svůj vlastní pohled na svět [17]. **Dotazník spirituálních a religiózních témat (SRQ)** je měřicí nástroj, ve kterém se autoři (T. J. Silber, M. Reilly, 1985) zaměřují na spirituální a náboženské přesvědčení ve vztahu spirituality a závažnosti nemoci. Má užší zaměření na spirituální a náboženské přesvědčení, postoje, chování u hospitalizovaných adolescentů [3]. **Dotazník spirituální orientace** – podle Říčana (2007) – jeden z prvních dotazníků nezabývajících se typickými náboženskými prvky. Dotazník spirituální orientace sestaven Elkinsonem obsahuje devět položek, subškál, jako je např. položka transcendentní dimenze, která svědčí o přítomnosti Maslowova vrcholného prožitku, nebo také položka životního hledání, která se zaměřuje na pocit odpovědnosti vůči životu [15].

Škály měřicích nástrojů hodnotících spirituální potřeby pacientů zobrazuje tab. 1.

Stručný pohled na tabulku známějších škál měřicích spirituální pohodu ukazuje volnou hranici spirituality a religiozity. Nedostatek specifických položek pro spiritualitu je důsledkem nejasného teoretického vymezení spirituality [3].

V životě každého člověka je duchovní oblast důležitá, a mnohem víc zásadní je pro všechny pacienty s život ohrožujícím onemocněním a umírající. Životní hodnoty a smysl dodávají pacientům důstojnost a sebevědomí. Duchovní tíseň může ovlivnit fyzické potřeby i pocit úzkosti [19]. V literatuře existuje shoda, že péče o chronické pacienty na konci života je optimální, ale podle autora Fitzsimonse [20] je málo výzkumu zaměřeného na specifické potřeby. Přitom mnoho pacientů s nevyléčitelným one-

mocněním spoléhá na náboženské přesvědčení a praktiky, které jim pomohou vyrovnat se s nelehkou situací. Některé studie dokládají, že podpora duchovní pohody přispívá k zlepšení kvality života nemocných. To znamená, že spiritualita a náboženství jsou spojeny se zdravím a pomáhají pacientovi vytvořit pozitivní postoj, který mu umožní cítit se lépe. Knoflíčková také zdůrazňuje význam religiozity a spirituality u nemocných pacientů. Poukazuje na známou skutečnost, že duchovní přesvědčení v čase nemoci nabývá na významu víc než kdykoli jindy v životě a potřeba spirituálního směřování narůstá. Popisuje, že některým lidem pomáhá smířit se s nemocí a jiní se dívají na nemoc jako na „zkoušku víry“. Druzí mohou nemoc vnímat jako trest. Podle autorky spiritualita, religiozita, víra poskytuje pacientům návod, jak zvládnout různé zátěže, a je jim oporou. Mnozí pacienti mají svoji víru ve formě subjektivního osobního náboženství nebo obecné filozofie života. To znamená, že se nejedná o praktikování víry. Právě ve zdravotnických a sociálních zařízeních není jednoduché podchytit a uspokojit spirituální potřeby pacientů [7]. Duchovní potřeby jsou nedílnou součástí paliativní péče. Zdravotníci mají obtíže při zajišťování optimální duchovní péče. Přetrvává nejistota v tom, kdo by měl poskytovat duchovní péči, a v případě saturace potřeb mají zdravotníci nedostatek důvěry sami v sebe, v nastavené kompetence pro poskytování péče a největší problém vidí ve vlastní identifikaci konkrétních duchovních potřeb [21]. Obtížnost zhodnocení potřeb spočívá především v tom, že povaha spirituality se liší od jednotlivce k jednotlivci [4]. Hlavním předpokladem v hodnocení a uspokojování spirituálních potřeb v praxi jsou komunikační dovednosti a kvalitní vztahy. Nástroje pro hodnocení spirituality zaznamenány v tab. 1 jsou pro klinickou praxi časově i obsahově náročné. Podle McSherry a Ross v Milligan [4] zatěžují pacienty a také sestry zbytečnou prací a množstvím papírů. Podle autorů by se navíc mohly odhalit problémy, kterými by se zdravotničtí pracovníci následně nemuseli zabývat, a mohli by si dokonce znepřátelit některé sku-

piny klientů nevhodně formulovanými otázkami.

První a nejčastější kontakt s nemocným mívají zdravotní sestry, které jsou s pacientem v nejužším kontaktu. Jsou schopny lépe než kdokoli jiný ze zdravotnického týmu rozpoznat pacientovo vnitřní rozpoložení. Proto profesní sesterská organizace NANDA definuje v rámci ošetrovatelské diagnostiky také pojmy „duchovní nouze, porušená religiozita, konflikt v rozhodování“, které spadají pod ošetrovatelské problémy v oblasti souladu nebo rovnováhy mezi hodnotami, přesvědčením a činy člověka [22]. Mezi vodící znaky pro stanovení problému ve spirituální oblasti patří úzkost, smutek, nedostatek naděje, klidu, lásky a odpuštění, nenalezení smyslu života v nemoci, hněv, neochota spolupracovat, a to všechno jsou zdravotníci při svém pozorování schopni odhalit. Spiritualita tedy spadá do kompetencí sester, které jsou schopné ji identifikovat. Součástí ošetrovatelského posouzení pacienta jsou otázky v oblasti duchovních potřeb. I když hodnocení spirituálních potřeb prodlužuje anamnestickou fázi ošetrovatelského procesu, je důležité jej provádět opatrně, bez necitlivého odhalení pacientova osobního života. Při kladení otázek v spirituální oblasti bývá na rozpacích nejen pacient, ale i zdravotník. Sestry mají někdy problém komunikovat s nemocnými o náboženských potřebách. Patříčné vzdělání, komunikační schopnosti, vnitřní intuice, osobní autenticita, důvěryhodnost a zkušenosti nabyté praxí jsou v identifikaci spirituality pacientů zdravotníkům nápomocny.

Spirituální potřeby bývají obtížně měřitelné. Mnohdy se zapomíná, že tyto potřeby mají i osoby, které se nehlásí k žádnému náboženství. Spirituální potřeby se často u takových jedinců navenek neprojevují, špatně se zaznamenávají a zdravotníci se na ně neptají [23]. Podle O'Conora a Aranda [24] lze některou z měřících škál spirituálních potřeb vsunout do anamnestických formulářů. Autoři však poukazují na úskalí měřících škál z důvodu jejich orientace na abstraktní vlastnosti nemocných. Při rozpoznávání spirituálních potřeb je v klinické praxi možné použít některý z měřících nástrojů uvedených v tab. 1. Avšak je-

jich široké spektrum obsahu v spirituální problematice, časová náročnost, obtížná formulace otázek pro nemocné nedávají velký prostor pro jejich praktické využití. K posouzení duchovních potřeb v klinické praxi v ČR je přijatelné využít měřící nástroje více univerzálního charakteru. Vhodným měřícím nástrojem duchovních potřeb se jeví FICA dotazník. Prostřednictvím tohoto nástroje mohou lékaři, ošetrovatelé a další pečující pracovníci řešit s pacienty duchovní otázky, které jsou pro ně důležité. Podle autorky dotazníku Pulchalski je metoda kladení otázek FICA použitelná napříč různými kulturami, protože struktura dotazníku vychází z obecných principů a hodnotící se nemusí doslovně držet daných formulací. Pražský dotazník spirituality je dalším možným měřícím nástrojem pro duchovní potřeby v klinické praxi. Jeho výhodou je, že není nábožensky orientován a je možné jej použít i u nereligiózních pacientů. Duchovní potřeby úzce souvisejí s nadějí pacienta. Naděje je měřitelná veličina, proto lze považovat Nowotny Hope scale za vhodný měřící nástroj ve fázi posouzení ošetrovatelského procesu. V současné době s počtem lékařských a nelékařských pracovníků v klinické praxi není možné podrobně řešit duchovní otázku pacientů v dostatečném rozsahu. Podchycení a uspokojení spirituálních potřeb pacientů je součástí pastorační péče. V roce 2006 byla sepsána dohoda o duchovní péči ve zdravotnictví mezi Českou biskupskou konferencí a Ekumenickou radou církve v ČR. Signatáři v ní konstatují, že si jsou vědomi společného poslání sloužit potřebným. Stvrzují v něm, že v nemocničním zařízení poskytnou duchovní péči nemocným bez rozdílu víry [25]. Nejen péče o duševní pohodu pacientů, ale také hodnocení spirituálních potřeb by mělo být v kompetenci nemocničních kaplanů/pastoračních pracovníků, kteří jsou k dispozici nejen pacientům, příbuzným a dalším blízkým osobám, ale také personálu. Nejsou vybaveni jen teologickým vzděláním, nýbrž i základními znalostmi psychologa a sociálního pracovníka, „v terénu“. Nezasahují však do kompetencí lékařů, psychologů nebo psychiatrů.

V oblasti paliativní péče a potřeb pacientů v paliativní péči v ČR i ve vět-

šině zemí střední a východní Evropy je jen málo vědeckých výzkumů. Literární zdroje mají většinou teoretický charakter. Domnívám se, že nízký počet validních publikací v ošetrovatelství v oblasti potřeb u terminálně nemocných pacientů může být částečně způsoben obtížným prosazováním se sester/ošetrovatelství v odborných periodikách i samotnou neochotou sester spolupracovat na ošetrovatelských výzkumech a následně publikovat výsledky šetření.

Diskuze

Krátké nastínění problémů v diagnostice a saturaci duchovních potřeb pacientů v paliativní péči nezodpovídá otázku přesné definice duchovních potřeb, nelze ani říci, který měřicí nástroj pro zjišťování duchovních potřeb v paliativní péči je nejvhodnější. Z výše uvedených šetření však vyplývá, že je namístě monitorovat duchovní potřeby pacientů v paliativní péči, jejich důležitost a saturaci. Výzkumná šetření ukazují na často nevyjasněný problém definice duchovních potřeb, které jsou považovány za potřeby spirituální s důrazem na religiozitu a náboženství, a následně na související problém, kdo má saturovat duchovní potřeby. Dalším problémem se může jevit neschopnost, neochota komunikace na duchovní téma, a to jak ze strany personálu, tak i samotných pacientů. Pacienti v paliativní péči vyjadřují v duchovní oblasti potřebu naděje jako důležitého zdroje podpory v boji s nevyléčitelným onemocněním, který pomáhá zvládnutí jejich problémů. Každý člověk má duchovní potřeby, ale nemusí mít nutně vztah k žádnému náboženství. Touží po uzavření svého života, po klidném spočinutí a bezpečí. V praxi jsou duchovní potřeby hospitalizovaných pacientů v paliativní péči na nemocničních lůžkách často posuzovány pouze u příjmu pacienta, a to v rámci ošetrovatelského posouzení, kde sestra zaznamenává pouze duchovní potřeby ano/ne. Hlubší, širší objasnění neprobíhá. Pokud pacient uvede, že má duchovní potřeby, dostane se mu informace o možnosti návštěvy bohoslužby a duchovního a sestra na základě této informace stanoví ošetrovatelskou diagnostiku, ošetrovatelský plán i intervence.

Zřídka se však u pacienta vrací k dané problematice. Přitom vyplnění 36položkového Pražského dotazníku spirituality nebo 29položkové škály naděje (Nowotny Hope scale) zabere pacientovi max. 15 minut času a nejsou pro něj náročné na vyplnění. Ve spolupráci se sociálním pracovníkem, nemocničním kaplanem/pastoračním pracovníkem vyhodnotí vyplněné dotazníky a následně společně s pacientem naplánují intervence, které jsou součástí ošetrovatelské dokumentace. Duchovní pohoda pacienta je spojována s dodržováním etického kodexu sester – empatický přístup, vytvoření prostředí, ve kterém jsou respektována lidská práva, hodnoty, zvyky pacienta, je respektována pacientova důstojnost. A řešení religiozních otázek přenechat v kompetenci nemocničního kaplana, který dokáže řešit problémy pacientů nespádající do medicínské oblasti a v případě nutnosti umí rozeznat krizový stav a zprostředkovat kontakt s odborníkem. Péče o spirituální potřeby pacientů je dnes ve zdravotnictví v ČR na velmi rozdílné úrovni. V některých zdravotnických zařízeních funguje odborný pracovník 24 hodin denně, jinde však uspokojování duchovních potřeb probíhá v osobní režii pacienta a jeho blízkých. Záleží nejen na přístupu vrcholového managementu zdravotnických zařízení, ale i na vedení jednotlivých oddělení.

Spirituální potřeba nemocných bývá často potlačena v anonymním prostředí nemocnic, kdy je pacient objektem diagnostických a terapeutických metod. V nemocnicích i v dnešní době chybí akceptace duchovního rozměru péče. Saturace duchovních potřeb je nezbytnou součástí péče o pacienta, a to nejen v paliativní péči. Tuto službu kromě kaplana vykonávají také laici, kteří jsou profesionálně připraveni v oblasti poskytování tohoto druhu péče. Poskytují pomoc trpícím, ale i těm, kdo se o ně starají v existenciálních, spirituálních a náboženských potřebách. Duchovní péče je nabízena všem, kdo si to přejí, věřícím i nevěřícím. Způsob, úroveň a intenzita duchovní služby se řídí okamžitým zdravotním stavem nemocného. V hospicích probíhají bohoslužby tvořené společenstvím nemocných, je-

jich blízkých, zdravotníků i zaměstnanců hospice. Při liturgickém slavení se vzájemně prolínají světy nemocných, lidí doposud zdravých i těch, kteří již odešli z tohoto světa.

Závěr

Jedním z hlavních cílů paliativní péče je udržovat nebo zlepšit kvalitu života pacientům, kteří trpí nevyléčitelným onemocněním. Pacienti kromě saturování základních potřeb, které jsou v paliativní péči uspokojovány většinou s pomocí zdravotníků, přikládají nemalou důležitost také potřebám psychologickým, sociálním a v neposlední řadě i spirituálním. Saturace spirituálních potřeb se nedotýká jenom pacientů věřících, ale pacientů všech. Vyhledávání a uspokojování duchovních potřeb by se mělo stát součástí komplexní ošetrovatelské péče o nemocné. Zjišťování bio-psycho-sociálních a spirituálních potřeb u terminálně nemocných a jejich rodinných příslušníků je nezbytnou součástí péče o umírajícího pacienta. Hodnocení saturace potřeb může být důležitým indikátorem pro měření kvality života. V paliativní péči je měření potřeb, a to nejen duchovních, vcelku obtížné. Z osobní zkušenosti mohu konstatovat, že v průběhu výzkumných šetření pacienti v paliativní péči často poukazují na náročnost a časovou obtížnost dotazníků, které vyplňují. Většinu měřicích nástrojů uvedených v tab. 1 lze v paliativní péči považovat pouze jako nástroje vhodné pro výzkum. Umírající pacienti uvádějí, že šetření určitého problému do hloubky pro ně ztrácí smysl, důležitost vidí v konkrétním řešení problému a uspokojení potřeby.

Literatura

1. Ondrejka I, Žiaková K, Farský I (eds). Diagnostika spirituálních potřeb u pacientů. In: Ošetrovatelská diagnostika a praxe založená na důkazech II. Nursing diagnostics and evidence based practice. Ostrava 2008: 37–42.
2. Němcová J. Saturace spirituálních potřeb pacientů. Diagnostika v ošetrovatelství 2010; 6(1): 26–29.
3. Stríženec M (ed.). Novšie psychologické pohľady na religiozitu a spiritualitu. Bratislava: Slovak Academic Press 2007.
4. Milligan S. Addressing the spiritual care needs of people near end of life. Nurs Stand 2011; 26(4): 47–56.
5. Šimek J. Péče o spirituální potřeby nemocných. Diagnostika v ošetrovatelství 2006; 2(3): 102.
6. Ivanová K, Špirudová L, Kutnohorská J (eds). Multikulturní ošetrovatelství I. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2005: 205.

7. Knoflíčková Z. Význam religiozity a spirituality ve stáří. *Kontakt* 2008; 10(1): 172–176.
8. Taylor EJ. Prevalence and associated factors of spiritual needs among patients with cancer and family caregivers. *Oncol Nurs Forum* 2006; 33(4): 729–735.
9. Hermann CP. The degree to which spiritual needs of patients near the end of life are met. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34(1): 70–78.
10. Farský I, Žiaková K, Ondrejka I. Využití hodnotících/meracích nástrojů v diagnostice spirituální tísně. In: *Ošetrovatelská diagnostika a praxe založená na důkazech II. Nursing diagnostics and evidence based practice*. Ostrava 2008: 15–20.
11. Paloutzian RF, Ellison CW. Loneliness, spiritual well-being and quality of life. In: *Loneliness: a sourcebook of current theory, research and therapy*. New York: Wiley Interscience 1982; 224–237.
12. Halama P, Adamovová L, Hatoková M et al (eds). *Religiozita, spiritualita a osobnost. Vybrané kapitoly z psychologie náboženství*. Bratislava: Don Bosco 2006.
13. Nowotny ML. Assessment of hope in patient with cancer: development of an instrument. *Oncol Nurs Forum* 1989; 16(1): 57–61.
14. Halama P. Vývin a konštrukcia škály životnej zmysluplnosti. *Československá psychologie* 2002; 46(3): 265–276.
15. Říčan P (ed.). *Psychologie náboženství a spirituality*. Praha: Portál 2007.
16. Říčan P, Janošová P. Spirituality: its psychological operationalization via measurement of individual differences. A Czech perspective. *Studia Psychologica* 2005; 47(2): 157–165.
17. Puchalski CH. Díky rozhovorům o duchovních otázkách mohou lékaři svým pacientům lépe porozumět [Internet]. ©2013, [aktualizováno 21. prosince 2010; citováno 14. února 2014]. Dostupné z: <http://www.umirani.cz/detail-clanek/diky-rozhovorum-o-duchovnich-otazkach-mohou-lekari-svym-pacientum-lepe-porozumet.html>.
18. Elkins DN. Beyond religion. Toward a humanistic spirituality. In: Schneider KJ (ed.). *The Handbook of Humanistic Psychology*. London: Sage Publications 2001: 201–212.
19. Puchalski CM. Spirituality and the care of patients at the end-of-life: an essential component of care. *Omega (Westport)* 2008; 56(1): 33–46.
20. Fitzsimons D, Mullan D, Wilson JS. The challenge of patients' unmet palliative care needs in the final stages of chronic illness. *Palliat Med* 2007; 21(4): 313–322.
21. Yardley SJ, Walshe CE, Parr A. Improving training in spiritual care: a qualitative study exploring patient perceptions of professional educational requirements. *Palliat Med* 2009; 23(3): 601–607. doi: 10.1177/0269216309105726.
22. Marečková J (ed.). *Ošetrovatelské diagnózy v NANDA doménách*. Praha: Grada Publishing 2006.
23. Vaničková K (ed.). *Spirituální potřeby seniorské populace v ČR* [Internet] [aktualizováno 1. května 2002; citováno 2. prosince 2014]. Dostupné z: <http://granosalis.cz/modules.php?name=News&file=print&sid=655>.
24. O'Connor M, Aranda S (eds). *Paliativní péče. Pro sestry všech oborů*. Praha: Grada Publishing 2005: 70–71.
25. Svatošová M (ed.). *Víme si rady s duchovními potřebami nemocných?* Praha: Grada Publishing 2012: 88.

Dentálne abnormality po protinádorovej liečbe v detskom veku

Dental Abnormalities after Treatment for Childhood Cancer

Mladosičová B.¹, Jurkovič R.², Izakovičová Hollá L.^{3,4}

¹ Oddelenie klinickej patofyziológie, LF UK Bratislava, Slovenská republika

² DEIMPERIO, spol. s r.o., Bratislava, Slovenská republika

³ Stomatologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁴ Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno

Súhrn

Protinádorová liečba v detskom veku často zvyšuje riziko dentálnych komplikácií, ako napr. agenézu zubov a ich koreňov, mikrodonciu, hypopláziu zubnej skloviny, zvýšenú kazivosť zubov a ďalšie poruchy. V porovnaní s ostatnými nepriaznivými následkami chemoterapie, rádioterapie a transplantácie krvotvorných kmeňových buniek je v súčasnej dobe dostupných pomerne málo klinických štúdií zaoberajúcich sa dentálnymi abnormalitami u pacientov sledovaných s odstupom viac ako dva roky po ukončení protinádorovej liečby. Cieľom predkladanej publikácie je poskytnúť prehľad o výskyte dentálnych abnormalít spôsobených protinádorovou liečbou s dôrazom na definovanie rizikových skupín pacientov. Včasnou identifikáciou vysokorizikových pacientov, včasnou diagnostikou a intervenciami a lepšou edukáciou pacientov, resp. ich zákonných zástupcov je možné výskyt niektorých komplikácií obmedziť už počas liečby aj po jej ukončení.

Kľúčové slová

chemoterapia – rádioterapia – neskoré následky – dentálne abnormality – nádory detského veku

Summary

Childhood cancer therapy often increases the risk of dental complications, such as tooth and roots agenesis, microdontia, abnormal development of tooth enamel, increased risk of cavity and other abnormalities. In a comparison with other late adverse effects of chemotherapy, radiotherapy and hematopoietic stem cell transplantation, a relative small number of clinical studies observing patients for more than two years after completion of anticancer treatment was published. In this article, we review the incidence of dental abnormalities caused by commonly used anticancer treatment modalities as well as discuss their risk factors. Early identification of high-risk patients, early detection and management of dental abnormalities and better education of patients or their guardians, may have an impact on quality of life of cancer survivors.

Key words

chemotherapy – radiotherapy – late effects – tooth abnormalities – childhood cancer

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. Beata Mladosičová, CSc.
Oddelenie klinickej patofyziológie
Lekárska fakulta
Univerzita Komenského
Sasinkova 4
811 08 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 3. 3. 2014

Prijaté/Accepted: 4. 12. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201520>

Úvod

Pokroky v diagnostike a liečbe nádorov v detskom veku viedli k dramatickej redukcii mortality onkologických pacientov. Dlhodobí žijúci bývalí pediatričtí onkologickí pacienti sú vo zvýšenej miere ohrození rôznymi chronickými zdravotnými problémami indukovanými ich predchádzajúcou protinádorovou liečbou [1]. Chemoterapia (CHT), rádioterapia (RT) na oblasť hlavy a krku a transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (TKKB) môžu zapríčiniť poruchy odontogenézy a tiež aj zvýšenú kazivosť zubov (ktorá môže vzniknúť najmä v dôsledku xerostómie a zmien v zložení kariogénnej mikroflóry) [2].

K rizikovým faktorom pre vznik dentálnych abnormalít podľa typu protinádorovej liečby patrí:

- CHT a/alebo vysokodávkovaná CHT (hlavne ak bola podávaná vo veku < 5 rokov),
- RT na oblasť hlavy a krku zasahujúca ústnu dutinu a slinné žľazy,
- transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (TKKB).

Rizikové faktory rozvoja dentálnych abnormalít podľa charakteristík pacienta:

- nižší vek,
- ženské pohlavie,
- nižšia úroveň vzdelania,
- nižší sociálno-ekonomický stav [2].

CHT a dentálne abnormality

U pacientov po CHT sa objavujú tieto dentálne abnormality:

- zvýšená až výrazná kazivosť zubov (v dôsledku xerostómie),
- agenéza zubov,
- hypoplázia koreňov zubov,
- hypoplázia zubnej skloviny (zmena farby, štruktúry a pod.),
- xerostómia [2–9].

Vývojové anomálie zubov indukované CHT

Dôkazy pre poruchy odontogenézy po cytostatikách boli podľa dostupných údajov preukázané hlavne po podávaní cyklofosfamidu a vinkristínu [2,5,10,11]. V *in vitro* štúdiách aj po podávaní aktinomycínu D [12], doxorubicínu [13] a dau-

norubicínu [14]. Animálne experimenty preukázali, že alkylačné látky účinkujú toxicky na dentinogenézu. Cyklofosamid spôsobuje zánik primitívnych mezenchymálnych buniek a preodontoblastov v pulpe u myší [15,16]. Riziko vzniku vývojových dentálnych anomálií je vyššie u pacientov, ktorí absolvovali vysokodávkovanú CHT v porovnaní s pacientmi liečenými konvenčnou CHT.

V nedávno publikovanej štúdii autorov Nishimura et al (2013) boli pacienti podľa typu terapie rozdelení na tri skupiny – liečení konvenčnou CHT (n = 26), konvenčnou CHT s vysokodávkovanou CHT (n = 14) a vysokodávkovanou CHT s celotelovým ožiarением (total body irradiation – TBI) (n = 6). Agenéza zubov a/alebo mikrodancia sa týkala druhých premolárov a druhých molárov, avšak nie prvých molárov alebo rezákov. Agenéza zubov a/alebo mikrodanciu malo 66,7 % liečených konvenčnou CHT vo veku < 4 roky a 18,2 % pacientov liečených vo veku ≥ 4 roky. Po podávaní vysokodávkovanej CHT malo vývojové anomálie zubov až 100 % pacientov liečených vo veku < 4 roky a 25 % liečených vo veku ≥ 4 roky. Výskyt zubných abnormalít sa signifikantne nelíšil u pacientov liečených vysokodávkovanou CHT s/alebo bez TBI a bol vyšší u pacientov po liečbe busulfanom ako po liečbe cyklofosfamidom. Najrizikovejšou skupinou sú teda pacienti liečení vysokodávkovanou CHT vo veku < 4 roky [7].

Autori Pedersen et al (2012) porovnávali skupinu 150 pacientov liečených chemoterapiou (bez RT) vo veku < 8 rokov so skupinou 193 vekovo porovnateľných probandov bez protinádorovej liečby. Mikrodancia premolárov a trvalých molárov bola zistená v 19,3 % prípadov pacientov a u žiadneho probanda bez liečby. Chýbajúce premoláre a trvalé moláre boli zistené u 9,3 % pacientov a 4,1 % probandov [8].

Kazivosť zubov indukovaná CHT

Pacienti po liečbe CHT majú aj vyššie riziko kariéznych zubov [1,17,18]. Autori Nemeth et al (2013) porovnávali skupinu 38 bývalých detských onkologických pacientov (priemerný vek 12,2 ± 0,5 rokov), ktorým bola podávaná

CHT vo veku 4,29 ± 1,71 rokov. Kontrolnú skupinu tvorilo 40 zdravých detí porovnateľného veku, pohlavia a sociálno-ekonomického prostredia. Ich dentálny stav bol hodnotený podľa WHO kritérií a možné malformácie boli zisťované rádiograficky. Počty trvalých zubov poškodených kazom boli u pacientov po CHT signifikantne vyššie ako v kontrolnej skupine (3,97 ± 4,45 vs 0,84 ± 1,82). Malformácia zubných koreňov bola zistená u 52,6 % pacientov a agenéza u 47,4 % pacientov [19].

Duggal et al (1997) preukázali signifikantne (p = 0,006) vyšší priemerný počet neliečených zubov s kazmi (1,50 ± 0,30) v súbore 46 bývalých detských onkologických pacientov (u ktorých bola diagnostikovaná malignita vo veku < 10 rokov) v porovnaní s ich vekovo porovnateľnými súrodencami (0,50 ± 0,20) [20].

Avšak Pajari et al (2001) zistili v súbore 36 pacientov sledovaných počas liečby hematologických a solídnych malignít a neskôr s odstupom približne troch rokov, že 86,7 % detských pacientov, ktorí nemali kariézny chrup počas liečby, nemali kazy ani s odstupom približne troch rokov [21]. Význam profylaxie u týchto pacientov je nepopierateľný.

RT a dentálne abnormality

K abnormalitám po RT na oblasť hlavy a krku, zasahujúcej dutinu ústnu a slinné žľazy patria:

- agenéza zubov,
- mikrodancia,
- absencia/hypoplázia koreňov zubov (ich skrátenie alebo stenčenie),
- hypoplázia zubnej skloviny,
- zvýšená kazivosť zubov,
- pretrvávajúce dočasné zuby,
- vývojové poruchy zubov alebo oneskorené prerezávanie trvalých zubov,
- včasné vypadávanie zubov,
- riziko zvýšenej termickej citlivosti zubov,
- poškodenie parodontu,
- xerostómia,
- iné abnormality [6–9,22–24].

Vývojové anomálie zubov vyvolané RT

RT priamo zasahuje do odontogenézy (vývoja zubov), a to inhibíciou mitotickej

aktivity odontoblastov a nepriamo zasahuje do tvorby skloviny (amelogenézy) tvorbou osteodentínu, ktorý nahrádza normálny dentín a vedie k abnormálnej mineralizácii skloviny. Poškodenie vývoja zubov sa zisťuje po aplikácii 30 Gy. Nepriaznivé účinky RT sa môžu prejavovať aj pri nižších dávkach, a to v závislosti na veku, dennej frakcionácii, objemu zasiahnutého tkaniva, interakcií s chemoterapeutikami, s preexistujúcim stavom orálneho zdravia a s prítomnosťou chronickej choroby štepu proti hostiteľovi (chronic graft versus host disease – GVHD). [1]. Dentálne problémy môžu vzniknúť v dôsledku RT najmä po liečbe podávanej vo veku < 5 rokov. U detí mladších ako päť rokov v čase RT dentálne abnormality indukuje už dávka ≥ 10 Gy [25].

Autori Kaste et al (2009) v rámci kohortovej štúdie Childhood Cancer Survivors Study zisťovali výskyt anomálií zubov po RT v súbore viac ako 5 600 bývalých detských onkologických pacientov. Medián veku v čase onkologickej diagnózy bol 6 rokov a medián času, ktorý uplynul od diagnózy po čas sledovania bol 22 rokov. U pacientov, ktorým bola aplikovaná RT v dávkach > 20 Gy, bolo zistené 4–10-násobne vyššie riziko vzniku dentálnych abnormalít [9].

V roku 1990 publikovali autori Sonis et al štúdiu, v ktorej sledovali 97 pediatrických pacientov so stanovenou diagnózou akútnej lymfoblastickej leukémie vo veku < 10 rokov. Pacienti boli rozdelení na tri skupiny – na pacientov liečených CHT, liečených kombináciou CHT a kraniálnej RT v dávke 12 Gy, liečených CHT v kombinácii s RT v dávke 24 Gy. Dentálne vývojové abnormality boli preukázané u 94 % všetkých pacientov a u 100 % pacientov so začiatkom terapie vo veku < 5 rokov. V najrizikovejšej podskupine pacientov (liečených kombinovanou liečbou – CHT a kraniálnou RT v dávke 24 Gy vo veku < 5 rokov) bola potvrdená hypoplázia koreňov u 20 z 20 pacientov, hypodoncia u piatich z 20 pacientov, mikrodoncia u 15 z 20 pacientov a kraniofaciálne abnormality u 18 z 20 pacientov [26].

Autori Cubukcu et al (2012) zistili v súbore 37 bývalých onkologických pacientov liečených vo veku < 10 rokov

CHT a/alebo RT na oblasť hlavy a krku, že všetci títo pacienti mali dentálne abnormality. Abnormálny vývoj zubných koreňov malo 86,4 %, mikrodonciu 13,5 % a agenézu zubov 16,2 % pacientov. Rádioterapia zhoršovala závažnosť dentálnych abnormalít indukovaných chemoterapiou [27].

Celotelové ožiarenie patrí k nezávislým rizikovým faktorom vzniku dentálnych abnormalít, ako bude uvedené v kapitole o transplantácii krvotvorných kmeňových buniek [7,9].

Kazivosť zubov vyvolaná RT

Možným nežiadúcim účinkom RT aplikovanej na hlavu a krk zasahujúcej slinné žľazy je xerostómia, ktorá môže viesť k poruche v rovnováhe orálnych mikroorganizmov a následne k zvýšenej kazivosti zubov u onkologických pacientov. Xerostómia sa vyskytuje väčšinou u pacientov liečených RT na hlavu a krk, a to hlavne u pacientov s terapeutickými dávkami viac ako 40 Gy na oblasť dutiny ústnej a slinných žliaz. Osobitne riziková sú najmä pacienti počas indukčnej liečby a/alebo tí, u ktorých sa kariézny chrup zistil už pred podaním protinádorovej liečby, a tiež tí, ktorým nebola adekvátna stomatologická starostlivosť poskytnutá v prvom roku podávania liečby. Riziko kazivosti zubov u onkologických pacientov klesá vďaka pravidelnej a individualizovanej preventívnej starostlivosti o týchto pacientov.

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek a dentálne abnormality

Vývojové anomálie zubov vyvolané TKKB

K najčastejším vývojovým dentálnym poruchám v súvislosti s TKKB patria:

- hypoplázia koreňov zubov,
- mikrodoncia,
- hypodoncia,
- taurodoncia,
- kalcifikácia pulpy,
- poruchy zubnej skloviny.

Autori Hölttä et al (2005) popísali, že vysokodávkovaná CHT je predovšetkým zodpovedná za poškodenie rastu zub-

ných koreňov, kým následné celotelové ožiarenie u pacientov po TKKB viedlo k výraznejšiemu dentálnemu poškodeniu. Pacienti po celotelovom ožiarení mali poškodených signifikantne viac zubov (85 %) ako pacienti bez TBI (55 %) ($p < 0,001$). Najrizikovejší boli pacienti transplantovaní vo veku 3–5 rokov [28].

Autori van der Pas-van Voskuilen et al (2009) preukázali v súbore 40 detských pacientov s odstupom min. dva roky po alogénnej TKKB signifikantne vyššiu prevalenciu agenézy zubov v porovnaní s bežnou populáciou, a to pre prvé a druhé premoláre v maxile a mandibule, ako aj pre druhé moláre v mandibule (všetky hodnoty $p < 0,001$). Signifikantne vyšší počet chýbajúcich zubov mali pacienti liečení vo veku < 3 roky v porovnaní s deťmi liečenými v neskoršom veku ($p < 0,002$). Pomery dĺžky koreň-korunka (root-crown ratios) boli v sledovanej skupine nižšie v porovnaní s údajmi z bežnej populácie. Priemerný dentálny vek bol vyšší ako priemerný chronologický vek ($p < 0,02$). Takmer všetci pediatrickí pacienti po TKKB mali poruchy dentálneho vývoja – najčastejšie agenézy zubov a krátkych koreňov v dôsledku zastavenia ich vývoja [29].

Vek v čase TKKB < 5 rokov sa zdá byť významnejším rizikovým faktorom ako samotné celotelové ožiarenie.

Agenéza zubov a mikrodoncia sa u pacientov po TKKB často vyskytujú simultánne. Zahŕňujúc tretie moláre, počty pacientov s agenézou a/alebo mikrodonciou trvalých zubov predstavovali 100 % u pacientov transplantovaných vo veku < 3 roky, 78 % pacientov liečených vo veku 3,1–5,0 rokov a 50 % pacientov vo veku > 5 rokov. Tieto abnormality bývajú spojené s problémami oklúzie [30].

V roku 2013 uverejnili autori Rowland et al prípady pacientov s poruchami dentície po transplantácii kostnej drene. Títo autori poukazujú na potrebu včasného zhodnotenia odontogenézy u týchto pacientov aj pomocou panoramatickej snímky v rámci prevencie a optimalizácie liečby pri odchýlke trvalých zubov [4].

K dentálnym komplikáciám prispieva tiež chronická GVHD [11,31].

Záver

Výskyt dentálnych abnormalít po protinádorovej liečbe podávanej v detskom veku je častý. V blízkej budúcnosti je možné očakávať výsledky štúdií zaoberajúcich sa dentálnymi abnormalitami u pacientov po cielenej liečbe nádorov (napr. inhibítormi tyrozínkináz). Prínosom môžu byť aj výsledky genetických štúdií, ktoré môžu včas identifikovať pacientov ohrozených dentálnymi abnormalitami po protinádorovej liečbe. Napriek zvýšenému výskytu dentálnych komplikácií u pacientov po liečbe onkologického ochorenia mnohí odborníci potvrdzujú suboptimálnu starostlivosť o dentálne zdravie u týchto pacientov. Dôležité je oboznamovanie lekárov majúcej v starostlivosti detských onkologických pacientov s najnovšími výsledkami klinických štúdií a modifikácia/individualizácia stomatologickej starostlivosti ako prevencia uvedených komplikácií onkologickej liečby u týchto pacientov. Nevyhnutná je tiež primeraná edukácia pacientov, príp. ich zákonných zástupcov o možnostiach prevencie a riešenia vzniknutých následkov. Podľa odporúčaní Children's Oncology Group z roku 2013 sa u bývalých detských onkologických pacientov odporúča pravidelná stomatologická kontrola min. každých šesť mesiacov [31]. U pacientov s vysokým rizikom vzniku zubného kazu sú vhodné častejšie kontroly (každé tri mesiace) u zubného lekára. Vzhľadom k zvýšenému riziku celej rady komplikácií, a to hlavne rozvoja zubného kazu, je nevyhnutné udržiavanie dokonalej hygieny dutiny ústnej (domáceho aj profesionálneho čistenia chrupu), úprava stravovacích návykov (obmedzenie príjmu sladkostí, „umelá“ slina a pod.) a lokálna aplikácia fluoridov v adekvátnej dávke odstupňovanej podľa veku pacienta [31,32]. Ortodontická liečba by mala začať s odstupom dvoch rokov po ukončení protinádorovej liečby [33,34].

Literatúra

1. Kepák T, Radvanská J, Bajčiová V et al. Long term survivors of childhood cancer: cure and care. The ERICE statement. *Klin Onkol* 2009; 22(2): 77–79.
2. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(3): 407–416. doi: 10.1002/pbc.24842.
3. Dahlöf G. Oral dental late effects after pediatric stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (Suppl 1): 81–83. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.11.007.
4. Rowland C, Kaste S, Owens A. Interrupted development of dentition in children receiving bone marrow transplantation for acute lymphocytic leukemia: a case series. *Spec Care Dentist* 2013; 33(6): 308–311. doi: 10.1111/j.1754-4505.2012.00315.x.
5. Ögüz A, Cetiner S, Karadeniz C et al. Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci* 2004; 112(1): 8–11.
6. Hong CH, Napenas JJ, Hodgson BD et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010; 18(8): 1007–1021. doi: 10.1007/s00520-010-0873-2.
7. Nishimura S, Inada H, Sawa, Y et al. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care* 2013; 22(3): 353–360. doi: 10.1111/ecc.12038.
8. Pedersen LB, Clausen N, Schröder H et al. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. *Int J Paediatr Dent* 2012; 22(4): 239–243. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01199.x.
9. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009; 115(24): 5817–5827. doi: 10.1002/cncr.24670.
10. Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P et al. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer* 2011; 117(10): 2219–2227. doi: 10.1002/cncr.25704.
11. Mladosičová B, Kaiserová E, Foltínová A (eds). Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve. Bratislava: SAP 2007: 212.
12. Lyaruu DM, van Duin MA, Bervoets TJ et al. Effects of actinomycin D on developing hamster molar tooth germs in vitro. *Eur J Oral Sci* 1997; 105(1): 52–58.
13. Karim AC, Woltgens JH, Bervoets TJ et al. Effect of Adriamycin on hamster molar tooth development in vitro: 1. Morphological changes. *Anat Rec* 1989; 225(4): 318–328.
14. Lyaruu DM, van Duin MA, Bervoets TJ et al. Daunorubicin-induced pathology in the developing hamster molar tooth germ in vitro. *Cancer Detect Prev* 1999; 23(4): 343–350.
15. Anton E. Ultrastructural study of the effect of cyclophosphamide on the growth area of incisor teeth of DBA/2 and C57BL/6 mice. *Int J Exp Pathol* 1996; 77(2): 83–88.
16. Näsman M, Hammarström L. Influence of the antineoplastic agent cyclophosphamide on dental development in rat molars. *Acta Odontol Scand* 1996; 54(5): 287–294.
17. Wogelius P, Dahlöf G, Gorst-Rasmussen A et al. A population-based observational study of dental caries among survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(6): 1221–1226. doi: 10.1002/pbc.21464.
18. Maeda S, Suda M, Ishii M et al. Extreme tooth abnormalities and treatment under general anesthesia in a child with chronic GVHD surviving relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent* 2012; 37(2): 199–201.
19. Nemeth O, Hermann P, Kivovics P et al. Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30(3): 208–215. doi: 10.3109/08880018.2013.763391.
20. Duggal MS, Curzon ME, Bailey CC et al. Dental parameters in the long-term survivors of childhood cancer compared with siblings. *Oral Oncol* 1997; 33(5): 348–353.
21. Pajari U, Yliniemi R, Möttönen M. The risk of dental caries in childhood cancer is not high if the teeth are caries-free at diagnosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18(3): 181–185.
22. Jones LR, Toth BB, Keene HJ. Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries associated oral microflora in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73(6): 670–676.
23. Dahlöf G, Bagesund M, Ringden O. Impact of conditioning regimens on salivary function, caries associated microorganisms and dental caries in children after bone marrow transplantation. A 4-year longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(6): 479–483.
24. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: Prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010; 18(8): 1039–1060. doi: 10.1007/s00520-010-0827-8.
25. Faraci M, Békássy AN, De Fazio E et al. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (Suppl 2): S49–S57. doi: 10.1038/bmt.2008.55.
26. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW et al. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities. *Cancer* 1990; 66(12): 2645–2652.
27. Cubukcu CE, Sevinir B, Ercan I. Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58(1): 80–84. doi: 10.1002/pbc.22902.
28. Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM et al. Age-nosis and microdontia of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer* 2005; 103(1): 181–190.
29. van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS et al. Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Support Care Cancer* 2009; 17(9): 1169–1175. doi: 10.1007/s00520-008-0567-1.
30. Hölttä P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM et al. Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. Dental root development after SCT. *Cancer* 2005; 103(7): 1484–1493.
31. Odporúčania Children's Oncology Group: Dental health following childhood cancer treatment. Available from: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/health-links/English/dental_health_Eng.pdf verzia 4/2013.
32. Effinger KE, Migliorati CA, Hudson MM et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer* 2014; 22(7): 2009–2019. doi: 10.1007/s00520-014-2260-x.
33. Dahlöf G, Huggare J. Orthodontic considerations in the pediatric cancer patient. A review. *Semin Orthod* 2004; 10(4): 266–276. doi: 10.1053/j.sodo.2004.09.007.
34. Dahlöf G, Ulmer M, Jönsson A et al. Orthodontic therapy in children treated with bone marrow transplantation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 120(5): 459–465.

Manažment pacientov s kastračne rezistentným metastatickým karcinómom prostaty

Management of Patients with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer

Ondruš D.¹, Ondrušová M.^{2,3}

¹ I. onkologická klinika LF UK a Onkologického ústavu sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

² Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava, Slovenská republika

³ Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Karcinóm prostaty patrí medzi najčastejšie zhubné nádory v mužskej populácii. Takmer u všetkých pacientov s pokročilým ochorením dochádza k ďalšej progresii ochorenia napriek kastračnej liečbe. Iniciálnou liečbou metastatického štádia je androgén deprivačná liečba, v prípade rozvoja kastračne rezistentného ochorenia u asymptomatických pacientov je v súčasnosti zlatým štandardom liečba abiraterón acetátom v kombinácii s prednisonom a u symptomatických kombinácia docetaxelu s prednisonom. Cieľom liečby musí byť zaistenie primeranej kvality života, zníženie bolesti a zlepšenie prežívania pacientov. Práca poskytuje aktuálny prehľad liečby kastračne rezistentného metastatického karcinómu prostaty.

Kľúčové slová

kastračne rezistentný karcinóm prostaty – androgénová deprivácia – chemoterapia

Summary

Prostate cancer belongs to the most common malignant tumors in males. Almost in all patients in advanced stage, disease progression occurs despite of castration therapy. Initial treatment of metastatic disease is androgen deprivation therapy. In the case of castration-resistant disease development in asymptomatic patients, it is a combination of abiraterone acetate plus prednisone and in symptomatic patients docetaxel with prednisone are considered gold standards at the present time. The aim of therapy must be assurance of adequate quality of life, pain reduction and survival improvement. The paper presents an overview of current castration-resistant metastatic prostate cancer treatment.

Key words

castration-resistant prostate cancer – androgen deprivation – chemotherapy

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. Dalibor Ondruš, DrSc.
I. onkologická klinika LF UK
a Onkologického ústavu sv. Alžbety
Heydukova 10
812 50 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: dalibor.ondrus@ousa.sk

Obdržané/Submitted: 29. 12. 2014

Prijaté/Accepted: 8. 1. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201524>

Úvod

Karcinóm prostaty sa celosvetovo, ale aj selektívne v mnohých západných, severských a niektorých krajinách strednej Európy vyskytuje na 2. mieste zo všetkých zhubných nádorov u mužov (s výnimkou melanómových nádorov kože), čo predstavuje asi 11 % zo všetkých onkologických ochorení. Nízka fatalita na karcinóm prostaty spôsobuje, že veľa mužov prežíva viac ako jeden rok od stanovenia diagnózy. Na počtoch zomretých sa však karcinóm prostaty podieľa menej často, než je tomu pri incidencii, odhady predstavujú približne 6 % a 6. miesto v rebríčku úmrtnosti.

Slovenská republika (SR) sa hodnotami štandardizovanej incidence (age standardized rate-world – ASR-W) 48,6/100 000 zistenej v roku 2008 [1] zaraďuje k európskym krajinám so stredným výskytom tohto ochorenia, aj keď v regióne strednej a východnej Európy ide skôr o vyšší výskyt. V spomínanom roku 2008 sa v SR diagnostikovalo 1 758 prípadov ochorení, čo predstavuje hrubú incidenciu 66,9/100 000 mužov. Na celkovom počte onkologických ochorení sa tak karcinóm prostaty podieľal 11,7 %, čo predstavovalo 3. miesto vo výskyte všetkých zhubných nádorov u mužov (s výnimkou melanómových nádorov kože). Incidencia karcinómu prostaty má podľa výsledkov join-point regresnej analýzy v SR dlhodobu stúpajúcu tendenciu. V rokoch 1982–2000 mala incidencia štatisticky významne rastúci trend, priemerný percentuálny medziročný nárast predstavoval 2,3 % ($p < 0,05$), od roku 2000 sa nárast signifikantne zrýchlil na medziročnú hodnotu 6,7 % ($p < 0,05$).

Vekovo-špecifická incidencia karcinómu prostaty v SR má v priebehu analyzovaného obdobia prudko vzostupný trend od vekovej skupiny 50–54 rokov, pričom až do priemeru rokov 1993–1997 kulminovala u 80–84-ročných mužov s následným veľmi miernym poklesom výskytu ochorenia v najvyššej vekovej skupine (vek 85+). V posledných obdobiach (v priemere roky 1998–2002 a 2003–2007) má vekovo-špecifická incidencia stúpajúci trend až do najvyšších vekových skupín (vek 85+).

Mortalita na karcinóm prostaty stúpa pomalšie, v niektorých krajinách zostáva v posledných rokoch stabilizovaná, resp. s naznačenou tendenciou k poklesu. Zároveň sú rozdiely v hodnotách mortality medzi jednotlivými krajinami sveta menej výrazné, ako je to pri incidencii. V krajinách západnej Európy a v USA nastala kumulácia hodnôt mortality začiatkom 90. rokov uplynulého storočia, od tohto obdobia sa mortalita mierne znižuje [2]. V roku 2008 zomrelo v SR 514 mužov s karcinómom prostaty, čo predstavuje hrubú mortalitu 19,6/100 000 a štandardizovanú (ASR-W) 13,5/100 000 [1]. Mortalita mala v SR v období rokov 1977–1998 štatisticky významne rastúci trend. Po roku 1998 sa zaznamenáva štatisticky významný pokles mortality o priemernú medziročnú hodnotu –0,8 % ($p < 0,05$).

Karcinóm prostaty je jednou z najzávažnejších tém súčasnej urologickej onkológie. Základom liečby lokalizovaného štádia karcinómu prostaty je radikálna prostatektómia alebo brachyterapia prípadne v kombinácii s antiandrogénovou liečbou (androgen deprivation therapy – ADT) v neoadjuvantnom alebo adjuvantnom režime s kuratívnym cieľom. V prípade progresie alebo rozvoja metastatického štádia je základom liečby ADT, ktorá môže fungovať niekoľko rokov. Podstatou ADT je blokovanie tvorby testosterónu kastráciou – chirurgickou (bilaterálna orchiektómia) alebo medikamentózne (podávanie agonistov alebo antagonistov luteinizujúceho hormone-releasing hormone – LHRH). V prípade kombinácie s antiandrogénmi sa táto liečba nazýva ako maximálna androgénová blokáda (MAB) [3]. Aj keď približne 95 % pacientov má klinickú odpoveď na ADT, u mnohých pacientov s diseminovaným ochorením sa v priebehu liečby vyvinie rezistencia na hormonálnu liečbu. Až 20 % pacientov sa v priebehu liečby dostane do fázy rezistentnej na ADT aj napriek kastráčnej hodnote testosterónu [4].

Definícia kastráčnej rezistentného karcinómu prostaty

Termín kastráčnej rezistentný karcinóm prostaty (KRKP) sa v súčasnej dobe uprednostňuje pred v minulosti použí-

vaným označením androgén-independný karcinóm prostaty a karcinóm prostaty refraktérny na hormonálnu liečbu.

Podľa najnovších Guidelines EAU (European Association of Urology) 2014 [5] sa za KRKP považuje ochorenie s kastráčnou hladinou testosterónu ≤ 50 ng/dl alebo 1,7 nmol/l v sére spolu s jedným z nasledujúcich kritérií: 1. prítomnosť biochemickej progresie (tri po sebe nasledujúce vzostupy sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (prostate specific antigen – PSA) s odstupom minimálne jedného týždňa s hodnotou o 50 % nad nadir a súčasne PSA ≥ 2 ng/ml) alebo 2. prítomnosť rádiologickej progresie – výskyt ≥ 2 nových kostných lézií preukázaných na kostnom skene alebo progresia lézií mäkkých tkanív podľa RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kritérií.

Podľa odporúčaní EAU pre liečbu karcinómu prostaty [5] sa pre popis karcinómu prostaty, ktorý recidivuje po hormonálnej manipulácii 1. línie, používajú rôzne označenia – karcinóm prostaty rezistentný na kastráciu (KRKP), ktorý je stále hormonálne senzitívny a reaguje na hormonálnu manipuláciu 2. línie, kým skutočný hormonálne rezistentný karcinóm prostaty (HRKP) je rezistentný na akýkoľvek typ hormonálnej liečby.

Mechanizmus vzniku kastráčnej rezistentného karcinómu prostaty

Najnovšie publikácie dokazujú, že androgénový receptor (AR) je v bunkách KRKP stále aktívny a že napriek nízkej hladine testosterónu v sére zostáva v bunkách karcinómu prostaty dostatočná hladina androgénov umožňujúca aktiváciu AR [6]. KRKP zahŕňa celé spektrum stavov od zvýšenia hladiny PSA až po vznik metastáz a závažné oslabenie organizmu pacienta v dôsledku symptómov karcinómu. U 90 % mužov s KRKP dochádza k vzniku kostných metastáz, ktoré môžu byť príčinou závažnej morbidity v podobe bolesti, patologických zlomenín, kompresie miechy a útlmu kostnej drene. Častý je taktiež výskyt paraneoplastických prejavov, akými sú anémia, úbytok hmotnosti, hyperkoagulačný stav a väčšia náchylnosť k infekcii [7].

Najnovšie poznatky týkajúce sa biologickej podstaty rezistencie na ADT nasvedčujú tomu, že tu hrá zásadnú úlohu samotné tkanivo karcinómu. Túto skutočnosť možno vysvetliť aktiváciou AR (alternatívne spojovanie, mutácie génu aktivujúceho AR), produkciou androgénu samotným karcinómom, väzbou AR na ostatné hormóny, aktiváciou cieľov dysreguláciou transkripčných faktorov a ďalšími doteraz neidentifikovanými mechanizmami [6]. Ukázalo sa, že gén pre AR a dysregulácia proteínov počas progresie je pri zmene na KRKP najdôležitejším momentom [8]. Nadmerná expresia AR vedie k ich aktivácii napriek nízkym hladinám cirkulujúcich androgénov. Ďalším dôležitým faktorom je mutácia AR, ktorá znižuje receptorovú špecifitu a umožňuje ich aktiváciu, spôsobenú nonandrogénnymi ligandami, endogénnymi steroidmi, ba dokonca antiandrogénmi. Inou možnosťou konverzie na KRKP je neuroendokrinná diferenciácia karcinómu, ku ktorej dochádza asi u 40 % prípadov, najmä v pokročilej fáze ochorenia. Neuroendokrinné bunky sú prítomné u 40–100 % pacientov s KRKP, predstavujú terminálnu fázu diferenciácie androgén-non-dependentných klonov. Prítomnosť neuroendokrinných peptidov napomáha rastu kastrokallyne rezistentných nádorových buniek. Medzi ďalšie možné príčiny vzniku KRKP patria strata imunitnej regulácie a nadmerná nádorová angiogenéza [9].

Liečba kastrokallyne rezistentného karcinómu prostaty

Karcinóm prostaty je prakticky vždy spočiatku hormonálne senzitivné ochorenie. Postupom času však citlivosť na hormonálnu manipuláciu klesá, karcinóm prostaty prestáva reagovať na antianandrogénovú liečbu, najmä ADT 1. línie, ochorenie progreduje lokálne, neskôr metastázuje. V tejto fáze ide o KRKP. KRKP v súčasnosti predstavuje terapeuticky nezvládnuteľné štádium, kedy celkové prežitie pacientov od zlyhania hormonálnej liečby nepresahuje v priemere 18 mesiacov, v závislosti od rozsahu ochorenia [10].

Pri zlyhaní účinku primárnej hormonálnej manipulácie, teda pri vzniku rezistencie, bola donedávna metódou voľby

chemoterapia ako jediná preukázateľne účinná liečba KRKP, avšak len s paliatívnym účinkom.

Koncom 90. rokov uplynulého storočia prvý chemoterapeutický režim, ktorý sa začal používať vo väčšej miere u pacientov s KRKP, bol **mitoxantron** (MTX) v kombinácii s prednisonom. Mitoxantron patrí medzi antracyklínové antibiotiká. Dve randomizované štúdie preukázali, že kombinácia MTX s kortikoidom v porovnaní s kortikoidom samotným dokáže signifikantne zlepšiť kvalitu života pacientov s lepšou úľavou bolesti, ale bez vplyvu na celkové prežívanie [11,12]. Odporúčania EAU [13] uvádzajú, že MTX (dávka 12 mg/m² každé tri týždne) v kombinácii s prednisonom bol prvým štandardným chemoterapeutickým režimom v 1. línii liečby KRKP predovšetkým u pacientov s výraznými bolesťami z metastáz v skelete.

Veľkým prínosom v liečbe KRKP bol objav taxánov. Väzbou na β -podjednotku tubulinu inhibujú taxány depolymerizáciu mikrotubulov a tým inhibujú bunkovú mitózu. Ďalej fosforyláciou proteínu bcl-2 urýchľujú apoptózu nádorových buniek. Majú tiež antiangiogénne vlastnosti. V roku 2004 sa publikovali výsledky dvoch randomizovaných klinických štúdií fázy III s taxánom – **docetaxel**. Jednou z nich bola americká štúdia SWOG (Southwest Oncology Group) 99–16 [14], ktorá porovnávala účinnosť liečby estramustínu (dávka 280 mg p.o. 3-krát denne v 1. a 5. deň každé tri týždne) s docetaxelom (dávka 60 mg/m² v 1. deň) a dexametazonom (dávka 60 mg p.o.) vs MTX (dávka 12 mg/m² i.v. 1. deň) s prednisonom (5 mg 2-krát denne). Signifikantne dlhšie celkové prežitie (17,5 vs 15,6 mesiacov), dlhší čas do progresie ochorenia (6,3 vs 2,2 mesiace) a lepšia PSA odpoveď sa zistila v skupine pacientov liečených docetaxelom s estramustínom. Druhou bola európska štúdia TAX 327 [15], kde boli pacienti randomizovaní do troch ramien: 1. MTX (dávka 12 mg/m² i.v. každé tri týždne) s prednisonom; 2. docetaxel (dávka 75 mg/m² i.v. každé tri týždne) s prednisonom a 3. docetaxel (dávka 30 mg/m² i.v. každý týždeň) s prednisonom. Pacienti, ktorí užívali docetaxel a prednison každé tri

týždne dosiahli signifikantne dlhšie prežitie (predĺženie o 2,5 mesiaca), zmiernenie bolestí a lepšiu PSA odpoveď v porovnaní s pacientmi liečenými MTX. Na základe týchto výsledkov sa liečba s docetaxelom podávaným raz za tri týždne v kombinácii s prednisonom stala novou štandardnou liečbou 1. línie u pacientov s KRKP [6,16,17].

U pacientov s KRKP, u ktorých došlo k progresii v priebehu liečby alebo počas 3–6 mesiacov po ukončení liečby docetaxelom sa použil taxán 2. generácie – **cabazitaxel** (dávka 25 mg/m² v infúzii každé tri týždne), v kombinácii s prednisonom (10 mg) sa zaznamenalo signifikantné zlepšenie celkového prežívania oproti aplikácii MTX (15,1 vs 12,7 mesiacov), avšak s významne častejším výskytom vedľajších účinkov, najmä v zmysle hematologickej toxicity (myelosupresia) (68,2 vs 47,3 %) [18,19]. Multicentrická štúdia TROPIC ukázala zlepšenie prežívania pacientov v 2. línii, preto bol schválený americkou agentúrou Food and Drug Administration (FDA) a následne aj v krajinách Európskej únie (EÚ) ako štandard u pacientov s metastatickým KRKP po predchádzajúcej liečbe docetaxelom [18,19].

Ďalším z preparátov, ktorý sa testoval ako chemoterapeutikum 1. línie u pacientov s KRKP v multicentrickej randomizovanej štúdii fázy II bol **ixabepilón**. Tento preparát patrí medzi epothilóny, semisyntetické analógy pochádzajúce z myxobaktérie *Sorangium cellulosum*. Potláčajú mikrotubulárnu depolymerizáciu a indukujú apoptózu. Ixabepilón sa študoval v monoterapii aj v kombinácii s estramustínom. Pokles hladiny PSA o 50 % bol zaznamenaný u 44 % pacientov liečených monoterapiou a u 69 % pacientov užívajúcich kombinovanú liečbu. Objektívna odpoveď bola pozorovaná u 32 % pacientov pri monoterapii a u 48 % pacientov po kombinovanej liečbe [5,20].

Ďalším derivátom epothilonu je **patupilón**, ktorý sa v súčasnosti testuje ako chemoterapeutikum 2. línie u pacientov s KRKP, u ktorých došlo po 6-mesačnej aplikácii docetaxelu k progresii (v rámci štúdie fázy II) [5,21].

V prípade premeny KRKP na skutočný androgén-independentný nádor, ana-

plastický alebo neuroendokrinný karcinóm prostaty, ktorý neexprimuje AR, PSA. Toto ochorenie má zvyčajne veľmi agresívny klinický priebeh. Existuje hypotéza, že táto podskupina pacientov môže benefitovať z terapie na báze platiny. **Satraplatina** je platinový derivát 3. generácie, ktorý sa podáva perorálne (80 mg/m² v 1.–5. deň každých päť týždňov). Tento preparát bol testovaný v rámci liečby 2. línie v štúdií fázy III v kombinácii s prednisonom u pacientov, u ktorých došlo po chemoterapii 1. línie k progresii. Štúdia dokázala oddialiť progresiu ochorenia, zmierniť bolesti, ale nepozorovalo sa žiadne štatisticky významné zlepšenie prežívania [5,22].

Imunoterapia predstavuje ďalšiu možnosť liečby KRKP. Hlavné imunoterapeutické modalitty zahŕňajú indukciu imunitného systému – vakcínami a blokádu imunosupresívnych signálov cez inhibítory. Vyvinulo sa niekoľko vakcín proti PSA, prostatickej kyslej fosfatáze (prostatic acid phosphatase – PAP) a prostatickému špecifickému membránovému antigénu. **Sipuleucel-T** je autológna dendritická bunka, ktorá tvorí základ vakcíny priamo proti PAP. Na základe veľkej štúdie IMPACT (IMmunotherapy for Prostate AdenoCarcinoma Treatment) schválila FDA vakcináciu preparátom Sipuleucel-T pre liečbu KRKP. Medián prežívania bol pri liečbe touto vakcínou 25,8 mesiacov v porovnaní s placebom (21,7 mesiacov). Táto štúdia ako prvá prezentuje pozitívne výsledky vakcinácie pri liečbe karcinómu prostaty [23,24].

V rámci klinických štúdií sa overuje účinnosť nových monoklonálnych protilátok – **ipilumimab** a **tremelimumab**, ktoré potencujú odpoveď T buniek a predstavujú do budúcnosti sľubnú imunoterapiu pokročilého karcinómu prostaty [6].

Terapia cielená na cieвне zásobenie nádoru – inhibícia receptora vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) má tiež protinádorový efekt. Monoklonálna protilátka cielená proti VEGF – **bevacizumab** v štúdií fázy III v kombinácii s docetaxelom a prednisonom vs placebo dosiahla významné predĺženie obdobia bez progresie oproti aplikácii docetaxelu (9,9 vs 7,5 mesiacov), ale nedosiahlo sa významné zlep-

šenie celkového prežívania (22,6 vs 21,5 mesiacov) [5,25]. Ďalším inhibítorom VEGF je **aflibercept**, zatiaľ bez finálnych výsledkov štúdie fázy III [5].

Nadmerná expresia receptora pre epidermálny rastový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) u viac ako 40 % pacientov s karcinómom prostaty dáva teoretické predpoklady pre použitie EGFR inhibície v tejto indikácii. V klinickej štúdií fázy II sa sledovala efektivita **erlotinibu**, čo je nízkomolekulárny synteticky pripravený anilinochinazolínový derivát pôsobiaci tiež ako inhibítor tyrozinkinázy receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor typu 1/receptora epidermálneho rastového faktora (HER1/EGFR). Silne inhibuje intracelulárnu fosforyláciu HER1/EGFR receptora, ktorý je exprimovaný na povrchu normálnych i nádorových buniek. U pacientov s KRKP v monoterapii. V klinickej štúdií fázy II sa síce pozoroval pokles PSA, ale celkové výsledky doteraz nepreukázali veľký prínos tohto inhibítora EGFR [26].

Imatinib mesylát v monoterapii preukázal minimálnu efektivitu, avšak v kombinácii s docetaxelom a estramustínom môže výsledky liečby zlepšiť. Kostné metastázy u KRKP sú spojené s nadmernou expresiou c-MET s významnou aktivitou v procese proliferácie, prežívania a procesu metastázovania. Zistilo sa, že osteoblasty a osteoklasty exprimujú MET a VEGF receptory [27].

V súčasnej dobe sa vyvíjajú nové hormonálne preparáty pre použitie u pacientov s KRKP, teda pri karcinóme rezistentnom na kastráciu, ale s citlivosťou na sekundárnu aplikáciu antiandrogénov.

Abiraterón acetát (AA) je ireverzibilný inhibítor biosyntézy androgénov. Inhibuje enzým CYP-17 (17 α -hydroxyláza/C17,20-lyáza), ktorý je exprimovaný v zdravom tkanive semenníkov, nadobličiek, ale aj v nádorovom tkanive prostaty. Farmakologická kastrácia LHRH analógmi alebo bilaterálna orchiektómia spoľahlivo znižujú tvorbu testosterónu v semenníkoch, avšak neovplyvňujú produkciu androgénov nadobličkami či samotným karcinómom prostaty. Ak sa AA, znižujúci produkciu testosterónu vo všetkých spomínaných tkanivách, aplikuje spolu s jednou z konvenčných metód ADT, hladina testosterónu sa zníži na

nedetekovateľné hodnoty. Je to dôsledok selektívnej inhibície enzýmu CYP17, ktorý je potrebný na biosyntézu androgénov [28]. Nakoľko má inhibícia CYP17 za následok taktiež zvýšenú tvorbu mineralokortikoidov v nadobličkách, AA sa podáva spolu s prednisonom, aby sa znížil výskyt nežiadúcich účinkov liečby.

Na základe výsledkov randomizovanej štúdie COU-AA-301 fázy III [29] s AA, kde sa dosiahlo zlepšenie prežívania v porovnaní s placebom (15,8 vs 11,2 mesiacov), bola táto liečba schválená FDA v roku 2011 a následne aj v krajinách EÚ pre 2. líniu liečby KRKP po zlyhaní chemoterapie (docetaxelom), teda ak došlo počas jej aplikácie alebo po nej k progresii ochorenia. U týchto pacientov teda liečba AA predĺžila celkové prežívanie o 4,6 mesiaca v porovnaní s placebom, predĺžilo sa prežívanie bez rádiologickej progresie ochorenia o 2 mesiace a zlepšila sa kvalita života. AA predstavuje novú, efektívnu liečbu 2. línie metastatického KRKP [30,31].

Na základe výsledkov randomizovanej štúdie COU-AA-302 bol AA schválený FDA v roku 2012 a následne tiež v krajinách EÚ aj po zlyhaní konvenčnej ADT u asymptomatických alebo minimálne symptomatických pacientov s metastatickým KRKP, u ktorých ešte nie je klinicky indikovaná chemoterapia. Dosiahlo sa celkové zlepšenie prežívania v porovnaní s placebom (34,7 vs 30,3 mesiacov), čiže benefit liečby je 4,4 mesiaca, prežitie bez rádiologickej progresie (16,8 vs 8,5 mesiacov), predĺžil sa čas do iniciácie chemoterapie (25,2 vs 16,8 mesiacov), čas do užitia opiátov pre nádorovú bolesť (33,4 vs 23,4 mesiacov). Dosiahnuté primárne aj sekundárne ciele tejto štúdie signifikantne favorizovali rameno s AA [32]. Odporúčaná dávka AA je 1 000 mg perorálne denne v kombinácii s 5 mg prednisonu 2-krát denne, pričom farmakologická kastrácia LHRH analógom by mala počas liečby AA pokračovať, pokiaľ pacient nepodstúpil bilaterálnu orchiektómiu.

Druhým preparátom bol **enzalutamid**, orálny selektívny antagonist s vysokou afinitou AR (androgen receptor signaling inhibitor – ARSI), ktorý bol zaregistrovaný v krajinách EÚ v roku 2013 pre liečbu metastatického KRKP v dávke

160 mg (4 × 40 mg) p.o. denne u pacientov po zlyhaní liečby docetaxelom. V medzinárodnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií AFFIRM fázy III, v ktorej sa porovnával enzalutamid s placebom, sa preukázalo signifikantne lepšie celkové prežívanie s mediánom 18,4 vs 13,6 mesiacov [4]. Teda benefit liečby bol 4,8 mesiaca. Predĺžil sa čas do rádiologickej progresie (8,3 vs 2,9 mesiacov) a výrazne sa zlepšila kvalita života [33]. Na základe priaznivých výsledkov štúdie PREVAIL, kde sa enzalutamid podával pred chemoterapiou, došlo v roku 2014 k rozšíreniu indikácie [34,35].

V klinických štúdiách sa skúšajú aj antagonizy endotelínových receptorov. Súčasným predstaviteľom je **atrasentan**, ktorý je špecifický ET-1A inhibítor. Znižuje mitogénnu aktivitu, osteoblastickú aktivitu, počet kostných metastáz, angiogénu a blokuje nociceptívne efekty. Predbežné výsledky potvrdzujú jeho účinnosť najmä u pacientov s KRKP a kostnými metastázami. Preukázalo sa predĺženie času do progresie ochorenia, významný pokles PSA, zmierňovanie bolesti a zlepšenie kvality života [10,16]. V podobnej indikácii prebiehajú klinické štúdie s ďalším inhibítorom endotelínových receptorov s názvom **zibotentan** [9].

V klinickej štúdií fázy III ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer) [36,37] u pacientov s KRKP s kostnými metastázami sa použil rádioizotop radium-223, **alfaradin**. Ide o cieleň alfa žiarič, ktorý sa viaže selektívne do oblastí so zvýšeným kostným obratom, inkorporuje sa do novotvorenej kostnej hmoty preferenčne v oblastiach osteoblastických alebo sklerotických metastáz. Krátky dolet alfa častíc minimalizuje toxické účinky na zdravé tkanivá, najmä na kostnú dreň. U pacientov so symptomatickými metastázami v kostiach, bez známych viscerálnych metastáz s progresiou po liečbe docetaxelom alebo nevhodných na túto liečbu preukázal signifikantné zlepšenie celkového prežívania oproti placebu (14,9 vs 11,3 mesiaca). Výsledky štúdie ALSYMPCA ukázali aj pozitívny účinok alfaradinu na kostnú bolesť. Došlo k významnému zlepšeniu kvality života a k štatisticky vý-

znamnému oddialeniu PSA progresie 3,6 vs 3,4 mesiaca a k predĺženiu času do prvej symptomatickej skeletálnej udalosti (skeletal related event – SRE) 15,6 vs 9,8 mesiaca. Preparát alfaradin sa podáva v dávke o aktivite 50 kBq/kg telesnej hmotnosti v 4-týždňových intervaloch, celkovo šesť injekcií na pracoviskách nukleárnej medicíny. Alfaradin, schválený v krajinách EÚ, možno podávať sekvenčne alebo v kombinácii s ostatnými novými preparátmi určenými na liečbu metastatického KRKP.

Liečba KRKP vyžaduje často individuálny prístup s cieľom nielen predĺžiť život pacienta, ale tiež zaistiť dostatočnú kvalitu a dôstojnosť života. Paliatívna liečba sa sústreďuje na ovplyvnenie viacerých sprievodných príznakov ochorenia – bolesť, obštipácia, anorexia, nevoľnosť, únava, depresia a pod. Ako osvedčené postupy sa uplatňujú – externá rádioterapia bolestivých miest, kortikoidy, analgetiká, antiemetiká, antidepresíva a pod. Najčastejšie komplikácie spôsobené metastatickým postihnutím skeletu sú kostná bolesť, deformácia stavcov, patologické fraktúry, kompresia miechy a pod.

Bisfosfonáty inhibujú osteoklastmi sprostredkovanú resorpciu kostí, ktorá je charakteristická nielen pre osteolytické metastázy, ale je potvrdená aj pri osteoblastických metastázach typických pre karcinóm prostaty. V klinických štúdiách sa preukázala najvyššia účinnosť kyseliny zoledronovej, ktorá patrí medzi bisfosfonáty 3. generácie. Zoledronát (dávka 4 mg i.v. každý tretí týždeň) signifikantne znižuje výskyt komplikácií zo strany metastáz v skelete v porovnaní s placebom u pacientov s KRKP a metastázami do kostí [16,17].

Najnovšie aj monoklonálna protilátka **denosumab** (inhibítor aktivity osteoklastov, inhibítor RANK – receptoru aktivovaného nukleárneho faktoru κ) v dávke 120 mg subkutánne každé štyri týždne má signifikantný účinok pri prevencii SRE (zníženie ich výskytu, zníženie počtu patologických fraktúr, predĺženie doby do vzniku prvej SRE a tiež pri zmiernení bolesti [38,39].

Záver

Lepšie porozumenie biologickej podstaty karcinómu prostaty pomohlo ob-

javiť nové terapeutické možnosti. Počas posledných troch rokov došlo v liečbe KRKP k väčšiemu pokroku ako za posledných 30 rokov. Bol zahájený celý rad klinických štúdií testujúcich nové preparáty zamerané na najrôznejšie mechanizmy progresie karcinómu prostaty.

Pokiaľ ide o možnosti liečby KRKP v našich podmienkach, odporúča sa okamžité zahájenie chemoterapie u symptomatických pacientov docetaxelom, u asymptomatických by sa mala indikácia k chemoterapii posudzovať individuálne na základe nepriaznivých prognostických faktorov. Liečebná odpoveď na nové hormonálne preparáty – abiraterón acetát, cabazitaxel, enzalutamid sa ukazuje priaznivejšou u tzv. chemo-naivných pacientov, ktorí progredovali napriek ADT. V paliatívnej liečbe metastázujúceho KRKP môže pacient profitovať z aplikácie kyseliny zoledronovej alebo denosumabu a najnovšie z alfaradinu [40,41]. Do budúcnosti ostáva celý rad nezodpovedaných otázok – optimálna doba medikácie nových schválených preparátov, kombinácie, optimálna sekvencia liečby.

Literatúra

1. Safaei Diba Ch, Pleško I (eds). Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2008. Bratislava: Národný onkologický register SR, NCZI 2014.
2. Ondrušová M, Ondruš D. Karcinóm prostaty – vývoj incidence a mortality na Slovensku v porovnaní so zahraničím. *Onkológia (Bratisl.)* 2013; 8(1): 29–31.
3. Obertová J. Prehľad liečby kastrochne rezistentného karcinómu prostaty (CRPS). *Onkológia (Bratisl.)* 2012; 7(4): 257–262.
4. Čapoun O. Novinky v liečbe kastrochne rezistentného karcinómu prostaty. *Urol Praxi* 2012; 13(3): 101–110.
5. Mottet N, Bellmunt J, van den Bergh RCN et al (eds). EAU Guidelines on prostate cancer – update April 2014. Arnhem: European Association of Urology 2014: 172.
6. Bishr M, Lattouf JB, Gannon PO et al. Updates on therapeutic targets and agents in castration-resistant prostate cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2011; 63(2): 131–143.
7. Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010; 17 (Suppl 2): S72–S79.
8. Petrylak D. Hormone-refractory prostate cancer: new horizons. *Rev Urol* 2003; 5 (Suppl 6): S54–S58.
9. Barilla R, Andrašina I. Nové možnosti a pohľad na liečbu kastrochne rezistentného karcinómu prostaty. *Onkológia (Bratisl.)* 2012; 7(1): 45–51.
10. Hanuš M, Matoušková M. Nové možnosti liečby kastrochne rezistentného karcinómu prostaty. *Remedia* 2012; 22(3): 254–262.
11. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1756–1764.

12. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2506–2513.
13. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al (eds). Guidelines on prostate cancer. Arnheim: European Association of Urology 2012: 164.
14. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502–1512.
15. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1513–1520.
16. Kliment J. Súčasné možnosti liečby hormonálne rezistentného karcinómu prostaty. *Klin Urol* 2007; 3(2): 63–68.
17. Mardiak J. Chemoterapia hormonálne refraktérneho karcinómu prostaty. *Onkológia (Bratisl.)* 2007; 2(1): 32–36.
18. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
19. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2011; 7(4): 497–506. doi: 10.2217/fon.11.23.
20. Galsky MD, Small EJ, Oh WK et al. Multi-institutional randomised phase trial of the eoptilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(7): 1439–1446.
21. Beardsley EK, Saad F, Eigl B et al. A phase II study of pa-tupilone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (HRCp) who have progressed after docetaxel. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): abstr. 5139.
22. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPRARC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5431–5438. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1228.
23. Small EJ, Fratesi P, Reese DM et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000; 18(23): 3894–3903.
24. Schellhammer PF, Chodak G, Whitmore JB et al. Lower baseline prostate-specific antigen is associated with a greater overall survival benefit from sipuleucel-T in the Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment (IMPACT) trial. *Urology* 2013; 81(6): 1297–1232. doi: 10.1016/j.urol.2013.01.061.
25. Kelly WK, Halabi S, Carucci MA et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRCP): survival results of CALGB 90401. *Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl): abstr. LBA4511.
26. Nabhan C, Lestingi TM, Galvez A et al. Erlotinib has moderate single-agent activity in chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: final results of a phase II trial. *Urology* 2009; 74(3): 665–671. doi: 10.1016/j.urol.2009.05.016.
27. Lin AM, Rini BI, Derynck MK et al. A phase I trial of docetaxel/estramustine/irinotecan in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5(5): 323–328.
28. Saad F, de Bono JS, Haqq CM et al. Abiraterone acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile, improves survival and produces PSA a radiographic responses in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel based chemotherapy: results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo controlled, phase III study. *J Urol* 2011; 185: e283.
29. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
30. Kliment J. Abiraterón v liečbe metastázujúceho kastročného rezistentného karcinómu prostaty. *Onkológia (Bratisl.)* 2014; 9(2): 127–130.
31. Fizazi K, Scher H, 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; 13(10): 983–992. doi: 10.1016/S1473-2045(12)70379-0.
32. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
33. Scher H, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187–1197.
34. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
35. Tomášek J. Enzalutamid (Xtandi®) – nová šanca pro pacienty s kastročným refraktérnym karcinómom prostaty. *Klin Onkol* 2014; 27(1): 69–70.
36. Sartor AO, Heinrich D, Helle SI et al. Radium-223 chloride impact on skeletal-related events in patients with castration-resistant prostate cancer (CRCP) with bone metastases: a phase III randomised trial (ALSYMPCA). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 5): abstr. 9.
37. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 213–223. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
38. Saad F. Management of castration-resistant prostate cancer: a global approach. *Curr Oncol* 2012; 19 (Suppl 3): S32–S36. doi: 10.3747/co.19.1299.
39. Katolícká J. Sekvence liečby a sledování pacienta s metastatickým kastročným rezistentným karcinómom prostaty. *Urol List* 2012; 10(4): 41–44.
40. Dellis A, Papatsoris AG. Denosumab as a promising novel bone-targeted agent in castration resistant prostate cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(1): 7–10. doi: 10.1517/14712598.2013.840582.
41. Marenčák J. Kastročné rezistentný karcinóm prostaty. *Klin Urol* 2013; 9(1): 17–22.

Estimating Cancer Incidence, Prevalence, and the Number of Cancer Patients Treated with Anti-tumor Therapy in 2015 and 2020 – Analysis of the Czech National Cancer Registry

Odhady incidence, prevalence a počtu onkologických pacientů léčených protinádorovou terapií v letech 2015 a 2020 – analýza Národního onkologického registru ČR

Dusek L.^{1,2}, Pavlik T.^{1,2}, Majek O.^{1,2}, Buchler T.³, Muzik J.^{1,2}, Maluskova D.^{1,2}, Koptikova J.¹, Bortlicek Z.^{1,2}, Abrahamova J.³

¹ Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine and Faculty of Science, Masaryk University, Brno

² Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague

³ Department of Oncology, Thomayer Hospital, Prague

Summary

Background: Cancer burden in the Czech population ranks among the highest worldwide, which introduces a strong need for a prospective modelling of cancer incidence and prevalence rates. Moreover, a prediction of number of cancer patients requiring active anti-tumor therapy is also an important issue. This paper presents the stage-specific predictions of cancer incidence and prevalence, and the stage- and region-specific patients requiring active anti-tumor therapy for the most common cancer diagnoses in the Czech Republic for years 2015 and 2020. The stage-specific estimates are also presented with regard to the treatment phase as newly diagnosed patients, patients treated for non-terminal recurrence, and patients treated for terminal recurrence. **Patients and Methods:** Data of the Czech National Cancer Registry from 1977 to 2011 has been used for the analysis, omitting the records of patients diagnosed as death certificate only or at autopsy. In total, 1,777,775 incidences have been considered for the estimation using a statistical model utilizing solely the population-based cancer registry data. All estimates have been calculated with respect to the changing demographic structure of the Czech population and the clinical stage at diagnosis. **Results:** Considering year 2011 as the baseline, we predict 89%, 15%, 31% and 32% increase in prostate, colorectal, female breast and lung cancer incidence, respectively, in 2020 resulting in 13,153, 9,368, 8,695, and 8,604 newly diagnosed cancer patients in that year, respectively. Regarding cancer prevalence in 2020, the estimated increase is 140%, 40%, 51%, and 17% for prostate, colorectal, female breast and lung cancer, respectively, meaning that more than 100,000 prevalent female breast cancer patients as well as more than 100,000 prevalent prostate cancer patients are expected in the Czech Republic. The estimated numbers of patients requiring active anti-tumor therapy for prostate, colorectal, female breast and lung cancer in the Czech Republic in 2020 are 23,652, 14,006, 14,759 and 8,272; respectively. **Conclusions:** The analysis documents a serious increase in cancer incidence and prevalence in the Czech Republic in years 2015 and 2020 when compared to the situation in 2011. Regarding the estimated numbers of patients requiring active anti-tumor therapy, the model confirms a continuous increase that must be accounted for in the future planning of health care in the Czech Republic.

Key words

Czech National Cancer Registry – neoplasms – prediction – incidence – prevalence – anticancer therapy

Validation of the Czech National Cancer Registry and population-based monitoring of cancer disparities are supported by grant of the Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT/13660-4. Models of long-term predictions of cancer therapeutic burden were developed as a part of projects CORIS and PET-CZ(Q), building predictive information infrastructure of the Czech cancer care. The authors greatly acknowledge professional support of data managers of the Czech National Cancer Registry.

Validace dat Národního onkologického registru ČR a populační monitoring rozdílů v onkologické péči jsou podporovány grantem Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR č. NT/13660-4. Modely dlouhodobých predikcí léčebné zátěže zhoubnými nádory byly vyvinuty jako součást projektů CORIS a PET-CZ(Q), s jejichž pomocí je budována infrastruktura predikčního systému pro českou onkologickou péči. Autoři vysoce oceňují profesionální podporu ze strany datových manažerů Národního onkologického registru ČR.

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

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

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

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



Assoc. prof. Ladislav Dusek, PhD
Institute of Biostatistics
and Analyses
Faculty of Medicine and Faculty
of Science
Masaryk University
Kamenice 126/3
625 00 Brno
Czech Republic
e-mail: dusek@iba.muni.cz

Submitted/Obdrženo: 8. 10. 2014
Accepted/Přijato: 10. 1. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201530>

Souhrn

Výhodiska: Česká republika se celosvětově řadí mezi země s největším zastoupením onkologických pacientů, což v důsledku vede k potřebě prospektivního modelování epidemiologie nádorových onemocnění, jako je incidence, prevalence a počet pravděpodobně léčených pacientů. Tento článek prezentuje odhady incidence, prevalence a počty pacientů pravděpodobně léčených pro nejčastější nádorová onemocnění v ČR pro roky 2015 a 2020. Odhady jsou prezentovány po stadiích a dále dle jednotlivých fází léčby pacienta v podobě počtu nově diagnostikovaných pacientů, pacientů s progresí/relapsem v neterminální fázi a pacientů v terminální fázi léčby. **Pacienti a metody:** Analýza byla provedena na datech Národního onkologického registru z období 1977–2011 s vyloučením záznamů diagnostikovaných z listu o prohlídce zemřelého a při pitvě. Celkem jsme uvažovali více než 1,7 milionu záznamů onkologických pacientů. Statistický model kalkuloval odhady incidence, prevalence a počtu pravděpodobně léčených pacientů pouze s využitím populačních dat a s ohledem na měnící se demografickou strukturu populace ČR a klinické stadium nádoru při diagnóze. **Výsledky:** S ohledem na nejčastější onkologické diagnózy, naše analýza predikuje 89%, 15%, 31% a 32% nárůst v incidenci zhoubného novotvaru (ZN) prostaty, tlustého střeva a konečníku, prsu u žen, resp. plic v ČR v roce 2020 vzhledem k datům za rok 2011, což u těchto diagnóz představuje predikovanou incidenci ve výši 13 153, 9 368, 8 695, resp. 8 604 nově diagnostikovaných pacientů. V prevalenci v roce 2020 (opět vztaženo k roku 2011) pak predikujeme pro ZN prostaty, tlustého střeva a konečníku, prsu u žen a plic nárůst ve výši 140 %, 40 %, 51 %, resp. 17 %, což v případě ZN prostaty a ZN prsu u žen znamená překročení hranice 100 000 onkologických pacientů s historií daného onemocnění. Prediktivní odhady počtu pravděpodobně léčených pacientů se ZN prostaty, tlustého střeva a konečníku, prsu u žen a plic v ČR pro rok 2020 jsou 23 652, 14 006, 14 759, resp. 8 272. **Závěr:** Naše analýza potvrzuje výrazné zvýšení incidence a prevalence nádorových onemocnění v ČR v letech 2015 a 2020 a u vybraných diagnóz prezentuje počty pacientů, kteří budou v letech 2015 a 2020 pravděpodobně vyžadovat protinádorovou léčbu. Tyto odhady mohou sloužit k analýze rizik, monitorování kvality léčby a k optimalizaci ekonomických nákladů souvisejících s onkologickou péčí.

Klíčová slova

Národní onkologický registr – zhoubné nádory – predikce – incidence – prevalence – protinádorová léčba

Background

Cancer burden in the Czech population ranks among the highest worldwide and has been growing continuously [1,2]. During 1990s and 2000s, the incidence of all major cancers was constantly increasing in the Czech population [3], and the growth dynamic was consistent with recently published international data [1,4–6]. The number of cancer patients is very likely to grow further, as a result of the ageing population. If health care is to be assessed quantitatively, knowing the number of cancer patients is an essential condition and a fundamental input. Thus, there is a strong need for a prospective modelling of cancer incidence and prevalence rates, as these measures are necessary for monitoring of the overall cancer load and its dynamics [7]. Moreover, a prediction of number of cancer patients requiring active anti-tumor therapy is an important issue, as necessary financial resources need to be allocated. Due to centralized and decentralized part of cancer care, region-specific estimates are of a great importance as well. The disease extent should be also taken into account in the model as the clinical stage is, regarding patient life-expectation and anticipated financial costs, even more important than age [8]. However, the

effort to estimate cancer prevalence on a stage-specific basis is a challenging task [9,10]. The stage-specific modelling is complicated and requires a comprehensive approach, since the stage at the time of diagnosis need not necessarily coincide with the disease extent several years afterwards.

This paper presents the stage-specific predictions of cancer incidence and prevalence, and the stage- and region-specific estimates of patients requiring active anti-tumor therapy for the common diagnostic groups of malignant tumors in the Czech Republic for years 2015 and 2020. Statistical model utilizing solely the population-based cancer registry data was used for this purpose [10]. The estimated numbers of probably treated patients are given with respect to individual phases of the anti-tumor therapy – the number of newly diagnosed and treated patients, the number of patients treated for non-terminal cancer recurrence and the number of patients treated for terminal cancer recurrence.

Patients and Methods

Patients

Data of the Czech National Cancer Registry (CNCR), which was established in 1976 as a nationwide registry

(10,230,000 inhabitants according to the 2001 census), was used for the analysis. Until the end of 2011, there were more than 1.9 million cancer cases recorded in the CNCR. Malignant neoplasms were recorded according to the International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10) [11], and International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O, 3rd revision) [12]. Tumors were staged on the basis of TNM classification system, currently 7th edition [13].

Only clinically relevant cancer records entered the modelling procedures. In some cancer diagnoses, data on cases diagnosed in 1977–1981 were excluded due to the lack of classification system for clinical stages. Moreover, the records on patients diagnosed as death certificate only or at autopsy were excluded from the analysis as well. Finally, 1,777,775 incident cases were considered for analysis.

Four age categories were considered in the estimation process – 15–49 years (children under 15 years were included only among brain cancer, Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients), 50–64 years, 65–79 years and 80+ years; as well as four categories for the disease extent – clinical stages I, II, III, and IV. In some cancers, however, stages I and II

were merged prior to analyses due to changes in the TNM classification system in 1995 [14]. Moreover, cases with missing information on stage (denoted as X) were also considered for the model, as they represent an indispensable mass of all records.

Methods

The model is based on data from the CNCR, and all estimates have been done with respect to the changing demographic structure of the Czech population. The concept of estimation comes from the model of time interval prevalence, a number of patients who both have a present or past diagnosis of cancer and are alive in a population during a certain period. Detailed description of the model was published elsewhere [10]. Regarding one age group, the stage-specific prevalence in calendar year y can be expressed as the convolution of the stage-specific incidence at i years prior to the calendar year y and the corresponding i -year survival rate. To obtain the number of patients receiving active anti-tumor therapy, the stage-specific prevalence needs to be further corrected for the probability of being untreated with anti-tumor therapy due to poor health condition or other objective reasons, and, simultaneously, it needs to be corrected in a way that the only considered patients are those with the recurrence of the disease in a good health condition to allow for anti-tumor treatment. The correction is accomplished using the stage-specific probability of being treated with an anti-tumor treatment in the year y and the function that describes the probability of cancer recurrence after surviving i years after primary diagnosis. Moreover, we assume that each patient diagnosed in stage s can suffer in time from two forms of cancer recurrence, either non-terminal (actually not leading to death in the year y), or terminal (leading to death in the year y).

The individual components of the model are then estimated as follows:

- In view of the fact that changes in incidence rates of malignant tumors very frequently reflect changes in the

Tab. 1. Cancer epidemiology in the Czech Republic (all cancers including skin neoplasms C00–C97, data from 2011).

Parameter	Males	Females	Total
overall incidence			
absolute number	41,349	36,424	77,773
rate per 100,000	801.6	681.2	740.3
overall mortality¹			
absolute number	15,008	12,163	27,171
cases per 100,000 population	291.0	227.5	258.6
prevalence			
absolute number	206,969	268,493	475,462
cases per 100,000 population	4,012	5,021	4,526
growth index (2001–2011)			
incidence	32.0%	22.8%	27.6%
mortality ¹	–4.7%	–5.6%	–5.0%
prevalence	62.4%	50.0%	55.0%

¹ mortality statistics – Czech Statistical Office

distribution of age categories in the monitored population, the predictions of incidence rates take into account information on developments in age structure of the Czech population. The calculation is based on the Poisson regression model. Point estimates are supplemented with 90% CIs, using the delta-method [15] to estimate the standard error.

- The life-table method [16] using the moving window principle is employed as a method to estimate the overall stage-specific survival rates. In this procedure, the survival rates are estimated successively, using the cohort analysis of patients diagnosed in partially overlapping 5-year time intervals.
- Regarding non-terminal cancer recurrence, it is estimated using the information on the patient's health status and anti-tumor therapy applied after the first year following diagnosis (first year after diagnosis is assumed to correspond to the initial treatment

phase [17]). As for terminal cancer recurrence, the approach is based on the simplifying assumption that nobody can die from cancer, with cancer being the main reason of death, without passing through the phase of generalized disease.

- The proportion of patients treated with anti-tumor therapy reflecting the patients' health status is derived from the CNCR population data on primary anti-tumor therapy.

Four scenarios combining progress in incidence rates (modelled or stabilized) and survival rates (improving or stabilized) were considered in the prevalence model. However, results corresponding to only one of the scenarios are presented for each diagnosis due to space restrictions. The estimated numbers of probably treated cancer patient are subsequently localized for regions of the Czech Republic, using the same methodical approaches. In particular, these partial

Tab. 2. Predicted values of cancer incidence in the Czech Republic in 2015 according to diagnosis and clinical stage of primary tumor. Numbers of cases are accompanied with 90% confidence intervals (in brackets).

Diagnosis (ICD-10 code)	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage unknown	Total
head and neck (C00–C14, C30–C31)	210 (162; 260)	158 (128; 187)	279 (229; 329)	809 (727; 891)	183 (133; 232)	1,639 (1,379; 1,899)
oesophagus (C15)	39 (28; 51)	181 (150; 213)	208 (174; 242)	297 (259; 335)	42 (24; 60)	767 (635; 901)
stomach (C16)	360 (312; 408)	165 (126; 203)	230 (173; 287)	776 (684; 869)	138 (81; 197)	1,669 (1,376; 1,964)
colorectal cancer (C18–C20)	2,138 (1,973; 2,302)	1,958 (1,847; 2,069)	2,042 (1,893; 2,190)	2,195 (2,083; 2,309)	245 (169; 320)	8,578 (7,965; 9,190)
pancreas (C25)	566 (456; 678)		188 (120; 256)	1,312 (1,086; 1,540)	279 (109; 449)	2,345 (1,771; 2,923)
larynx (C32)	140 (104; 177)	93 (74; 112)	122 (96; 148)	188 (155; 221)	15 (4; 26)	558 (433; 684)
lung (C34)	769 (700; 837)	338 (295; 380)	1,618 (1,439; 1,796)	4,201 (3,960; 4,442)	598 (369; 826)	7,524 (6,763; 8,281)
melanoma of skin (C43)	1,835 (1,680; 1,991)	418 (364; 471)	119 (85; 152)	105 (85; 123)	48 (29; 67)	2,525 (2,243; 2,804)
female breast (C50)	3,448 (3,113; 3,782)	2,264 (2,068; 2,461)	1,179 (1,052; 1,307)	528 (452; 606)	88 (46; 129)	7,507 (6,731; 8,285)
cervix uteri (C53)	511 (454; 567)	116 (84; 148)	213 (177; 249)	156 (125; 187)	29 (17; 41)	1,025 (857; 1,192)
uterus (C54)	1,315 (1,200; 1,430)	213 (168; 259)	237 (187; 287)	102 (77; 128)	212 (138; 286)	2,079 (1,770; 2,390)
ovary (C56)	208 (170; 248)	90 (69; 112)	420 (375; 463)	351 (311; 390)	60 (38; 82)	1,129 (963; 1,295)
prostate (C61)	7,147 (6,704; 7,590)		1,279 (1,165; 1,392)	1,082 (1,015; 1,150)	185 (88; 282)	9,693 (8,972; 10,414)
testis (C62)	370 (316; 425)	84 (48; 120)	62 (38; 86)	*	15 (3; 27)	531 (405; 658)
kidney (C64)	2,075 (1,919; 2,231)		364 (317; 412)	658 (567; 749)	241 (179; 304)	3,338 (2,982; 3,696)
bladder (C67)	1,681 (1,525; 1,838)	458 (407; 509)	148 (116; 181)	341 (278; 404)	50 (24; 76)	2,678 (2,350; 3,008)
brain (C71)	**	**	**	**	**	915 (804; 1,028)
thyroid (C73)	900 (828; 972)	59 (38; 80)	107 (85; 129)	123 (95; 149)	139 (85; 192)	1,328 (1,131; 1,522)
Hodgkin lymphoma (C81)	35 (19; 51)	115 (80; 150)	69 (49; 88)	32 (18; 47)	25 (13; 38)	276 (179; 374)
non-Hodgkin lymphoma (C82–C85)	220 (183; 256)	382 (331; 432)	351 (309; 393)	332 (300; 365)	272 (215; 329)	1,557 (1,338; 1,775)
multiple myeloma (C90)	**	**	**	**	**	584 (527; 641)

*Stage IV is not defined for testicular cancer (C62).

**Clinical stage was not considered in models for brain tumors (C71) and multiple myeloma (C90).

Tab. 3. Predicted values of cancer incidence in the Czech Republic in 2020 according to diagnosis and clinical stage of primary tumor. Numbers of cases are accompanied with 90% confidence intervals (in brackets).

Diagnosis (ICD-10 code)	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage unknown	Total
head and neck (C00–C14, C30–C31)	223 (157; 289)	168 (128; 208)	327 (260; 395)	963 (854; 1,072)	177 (116; 238)	1,858 (1,515; 2,202)
oesophagus (C15)	51 (35; 68)	236 (194; 278)	265 (218; 312)	384 (333; 436)	25 (10; 40)	961 (790; 1,134)
stomach (C16)	428 (359; 498)	167 (113; 219)	239 (160; 318)	880 (750; 1,010)	85 (37; 133)	1,799 (1,419; 2,178)
colorectal cancer (C18–C20)	2,556 (2,316; 2,796)	2,023 (1,872; 2,175)	2,236 (2,073; 2,398)	2,416 (2,293; 2,538)	137 (80; 193)	9,368 (8,634; 10,100)
pancreas (C25)	740 (599; 879)		218 (130; 305)	1,537 (1,244; 1,829)	190 (37; 343)	2,685 (2,010; 3,356)
larynx (C32)	143 (93; 194)	105 (79; 130)	132 (97; 168)	202 (158; 247)	8 (0; 17)	590 (427; 756)
lung (C34)	905 (811; 999)	327 (275; 378)	1,752 (1,494; 2,009)	5,210 (4,874; 5,544)	410 (205; 616)	8,604 (7,659; 9,546)
melanoma of skin (C43)	2,269 (2,059; 2,478)	508 (436; 580)	105 (68; 142)	117 (91; 143)	36 (17; 55)	3,035 (2,671; 3,398)
female breast (C50)	4,227 (3,771; 4,682)	2,391 (2,142; 2,642)	1,464 (1,286; 1,643)	568 (463; 674)	45 (15; 75)	8,695 (7,677; 9,716)
cervix uteri (C53)	524 (453; 596)	108 (67; 148)	220 (173; 269)	190 (149; 232)	16 (7; 25)	1,058 (849; 1,270)
uterus (C54)	1,438 (1,285; 1,591)	248 (187; 308)	289 (224; 353)	122 (92; 153)	204 (112; 296)	2,301 (1,900; 2,701)
ovary (C56)	199 (153; 246)	99 (70; 130)	465 (408; 522)	372 (318; 424)	38 (18; 57)	1,173 (967; 1,379)
prostate (C61)	10,014 (9,401; 10,626)		1,732 (1,580; 1,884)	1,312 (1,215; 1,409)	95 (25; 164)	13,153 (12,221; 14,083)
testis (C62)	400 (333; 468)	87 (43; 129)	58 (29; 86)	*	11 (0; 22)	556 (405; 705)
kidney (C64)	2,471 (2,253; 2,689)		418 (352; 485)	767 (637; 896)	180 (119; 240)	3,836 (3,361; 4,310)
bladder (C67)	2,031 (1,810; 2,253)	535 (466; 605)	162 (117; 206)	454 (365; 544)	21 (5; 38)	3,203 (2,763; 3,646)
brain (C71)	**	**	**	**	**	1,013 (861; 1,167)
thyroid (C73)	1,165 (1,072; 1,258)	46 (25; 67)	135 (105; 165)	163 (126; 200)	154 (87; 221)	1,663 (1,415; 1,911)
Hodgkin lymphoma (C81)	35 (15; 55)	128 (84; 172)	85 (59; 110)	35 (16; 54)	16 (6; 25)	299 (180; 416)
non-Hodgkin lymphoma (C82–C85)	248 (196; 299)	519 (449; 588)	478 (420; 534)	402 (358; 447)	216 (157; 275)	1,863 (1,580; 2,143)
multiple myeloma (C90)	**	**	**	**	**	649 (567; 731)

*Stage IV is not defined for testicular cancer (C62).

**Clinical stage was not considered in models for brain tumors (C71) and multiple myeloma (C90).

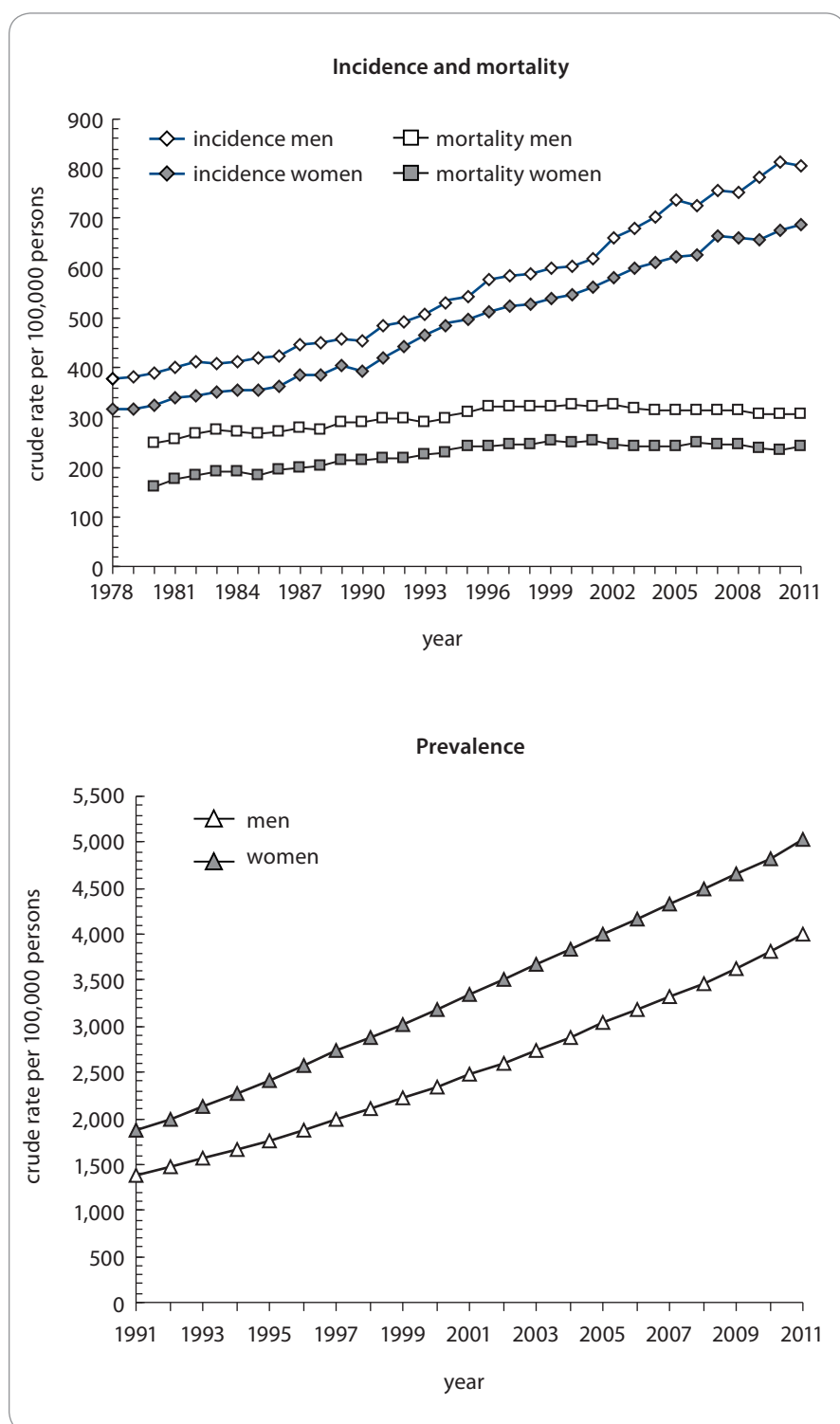


Fig. 1. Time trends of cancer incidence, mortality, and prevalence in the Czech Republic (all diagnoses including non-melanoma skin cancer, C00–C97).

calculations take into consideration the epidemiological situation in a given region, from which weights are derived to distribute the population-based prediction.

Results

The growing cancer burden in the Czech Republic, demonstrating the need for prospective estimation of the epidemiology characteristics,

is illustrated in Tab. 1. In 2011, 77,773 new incident cases (740.3 per 100,000 individuals) of all cancers including skin neoplasms (C00–C97) were diagnosed. The crude incidence rate continuously increases with the growth index +27.6% in the last decade (2001–2011). Growing incidence and stabilized mortality necessarily increase prevalence which exceeded 475,000 of cases in 2011. Time trends in incidence, mortality and prevalence (calculated per 100,000 people) of all malignant tumors including skin neoplasms (C00–C97) in the Czech Republic according to patient's sex are given in Fig. 1.

The predicted values of stage-specific incidence for years 2015 and 2020 are shown in Tab. 2 and 3, respectively. We can see that 9,693 newly diagnosed prostate cancer cases are expected in 2015 in the Czech Republic (corresponding to 39% increase with respect to 2011 [3]) introducing prostate cancer as the most incident diagnosis of all malignant neoplasms in 2015. This trend is also expected in 2020 with estimated 13,153 newly diagnosed prostate cancer cases (89% increase with respect to 2011), followed by 9,368 (15% increase with respect to 2011), 8,695 (31% increase with respect to 2011), and 8,604 (32% increase with respect to 2011) newly diagnosed colorectal, female breast, and lung cancer cases, respectively.

Tables 4 and 5 show the predicted values of stage-specific one-year prevalence for all considered cancer diagnoses in 2015 and 2020, respectively. According to the model, we can expect more than 85,000 prevalent females with history of breast cancer (21% increase with respect to 2011 [3]), almost 66,000 colorectal cancer patients (16% increase with respect to 2011), and more than 65,000 prostate cancer patients (52% increase with respect to 2011) in the Czech Republic in 2015. In lung cancer, only 6% increase in prevalence (to 18,401 patients in total) is expected in 2015 with respect to 2011. In 2020, more than 100,000 prevalent female breast cancer patients are expected in the Czech Republic (51% increase

Tab. 4. Predicted values of cancer prevalence in the Czech Republic in 2015 according to diagnosis and clinical stage of primary tumor. Numbers of patients are accompanied with 90% confidence intervals (in brackets).

Diagnosis (ICD-10 code)	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage unknown	Total
head and neck (C00–C14, C30–C31)	2,382 (2,302; 2,462)	1,316 (1,256; 1,376)	1,558 (1,493; 1,623)	3,600 (3,501; 3,699)	1,024 (971; 1,077)	9,880 (9,717; 10,043)
oesophagus (C15)	162 (141; 183)	502 (465; 539)	401 (368; 434)	663 (621; 705)	93 (77; 109)	1,821 (1,751; 1,891)
stomach (C16)	2,589 (2,505; 2,673)	1,137 (1,082; 1,192)	880 (831; 929)	1,966 (1,893; 2,039)	718 (674; 762)	7,290 (7,150; 7,430)
colorectal cancer (C18–C20)	21,303 (21,063; 21,543)	19,019 (18,792; 19,246)	14,701 (14,502; 14,900)	8,388 (8,237; 8,539)	2,399 (2,318; 2,480)	65,810 (65,388; 66,232)
pancreas (C25)	1,219 (1,162; 1,276)		316 (287; 345)	2,307 (2,228; 2,386)	464 (429; 499)	4,306 (4,198; 4,414)
larynx (C32)	1,914 (1,842; 1,986)	945 (894; 996)	885 (836; 934)	1,049 (996; 1,102)	128 (109; 147)	4,921 (4,806; 5,036)
lung (C34)	3,962 (3,858; 4,066)	1,260 (1,202; 1,318)	3,517 (3,419; 3,615)	8,413 (8,262; 8,564)	1,249 (1,191; 1,307)	18,401 (18,178; 18,624)
melanoma of skin (C43)	21,346 (21,106; 21,586)	3,771 (3,670; 3,872)	1,167 (1,111; 1,223)	744 (699; 789)	794 (748; 840)	27,822 (27,548; 28,096)
female breast (C50)	38,041 (37,720; 38,362)	32,783 (32,485; 33,081)	9,454 (9,294; 9,614)	3,411 (3,315; 3,507)	1,689 (1,621; 1,757)	85,378 (84,897; 85,859)
cervix uteri (C53)	12,675 (12,490; 12,860)	2,344 (2,264; 2,424)	2,007 (1,933; 2,081)	614 (573; 655)	1,176 (1,120; 1,232)	18,816 (18,590; 19,042)
uterus (C54)	22,559 (22,312; 22,806)	2,483 (2,401; 2,565)	1,719 (1,651; 1,787)	665 (623; 707)	2,801 (2,714; 2,888)	30,227 (29,941; 30,513)
ovary (C56)	4,760 (4,647; 4,873)	1,005 (953; 1,057)	2,640 (2,555; 2,725)	1,592 (1,526; 1,658)	644 (602; 686)	10,641 (10,471; 10,811)
prostate (C61)	47,454 (47,096; 47,812)		8,492 (8,340; 8,644)	5,884 (5,758; 6,010)	3,384 (3,288; 3,480)	65,214 (64,794; 65,634)
testis (C62)	6,260 (6,130; 6,390)	1,743 (1,674; 1,812)	842 (794; 890)	*	837 (789; 885)	9,682 (9,520; 9,844)
kidney (C64)	18,772 (18,547; 18,997)		2,919 (2,830; 3,008)	2,360 (2,280; 2,440)	1,779 (1,710; 1,848)	25,830 (25,566; 26,094)
bladder (C67)	14,505 (14,307; 14,703)	3,164 (3,071; 3,257)	640 (598; 682)	1,382 (1,321; 1,443)	2,147 (2,071; 2,223)	21,838 (21,595; 22,081)
brain (C71)	**	**	**	**	**	3,763 (3,662; 3,864)
thyroid (C73)	8,880 (8,725; 9,035)	2,210 (2,133; 2,287)	1,226 (1,168; 1,284)	693 (650; 736)	1,307 (1,248; 1,366)	14,316 (14,119; 14,513)
Hodgkin lymphoma (C81)	927 (877; 977)	2,255 (2,177; 2,333)	1,147 (1,091; 1,203)	519 (482; 556)	957 (906; 1,008)	5,805 (5,680; 5,930)
non-Hodgkin lymphoma (C82–C85)	2,406 (2,325; 2,487)	2,589 (2,505; 2,673)	1,975 (1,902; 2,048)	2,365 (2,285; 2,445)	3,046 (2,955; 3,137)	12,381 (12,198; 12,564)
multiple myeloma (C90)	**	**	**	**	**	2,797 (2,710; 2,884)

*Stage IV is not defined for testicular cancer (C62).

**Clinical stage was not considered in models for brain tumors (C71) and multiple myeloma (C90).

Tab. 5. Predicted values of cancer prevalence in the Czech Republic in 2020 according to diagnosis and clinical stage of primary tumor. Numbers of patients are accompanied with 90% confidence intervals (in brackets).

Diagnosis (ICD-10 code)	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage unknown	Total
head and neck (C00–C14, C30–C31)	2,580 (2,496; 2,664)	1,429 (1,367; 1,491)	1,774 (1,705; 1,843)	4,287 (4,179; 4,395)	1,069 (1,015; 1,123)	11,139 (10,965; 11,313)
oesophagus (C15)	213 (189; 237)	669 (626; 712)	518 (481; 555)	859 (811; 907)	49 (37; 61)	2,308 (2,229; 2,387)
stomach (C16)	3,059 (2,968; 3,150)	1,238 (1,180; 1,296)	996 (944; 1,048)	2,451 (2,370; 2,532)	765 (720; 810)	8,509 (8,357; 8,661)
colorectal cancer (C18–C20)	26,992 (26,722; 27,262)	21,551 (21,310; 21,792)	19,062 (18,835; 19,289)	9,946 (9,782; 10,110)	2,035 (1,961; 2,109)	79,586 (79,122; 80,050)
pancreas (C25)	1,702 (1,634; 1,770)		375 (343; 407)	2,748 (2,662; 2,834)	355 (324; 386)	5,180 (5,062; 5,298)
larynx (C32)	2,049 (1,975; 2,123)	1,093 (1,039; 1,147)	975 (924; 1,026)	1,181 (1,124; 1,238)	89 (73; 105)	5,387 (5,266; 5,508)
lung (C34)	4,392 (4,283; 4,501)	1,154 (1,098; 1,210)	3,673 (3,573; 3,773)	10,127 (9,961; 10,293)	906 (856; 956)	20,252 (20,018; 20,486)
melanoma of skin (C43)	28,764 (28,485; 29,043)	4,475 (4,365; 4,585)	1,240 (1,182; 1,298)	845 (797; 893)	773 (727; 819)	36,097 (35,784; 36,410)
female breast (C50)	52,269 (51,893; 52,645)	37,555 (37,236; 37,874)	12,450 (12,266; 12,634)	3,519 (3,421; 3,617)	1,175 (1,119; 1,231)	106,968 (106,430; 107,506)
cervix uteri (C53)	13,841 (13,647; 14,035)	2,236 (2,158; 2,314)	2,153 (2,077; 2,229)	692 (649; 735)	1,062 (1,008; 1,116)	19,984 (19,751; 20,217)
uterus (C54)	27,163 (26,892; 27,434)	3,193 (3,100; 3,286)	2,340 (2,260; 2,420)	707 (663; 751)	3,074 (2,983; 3,165)	36,477 (36,163; 36,791)
ovary (C56)	5,289 (5,169; 5,409)	1,131 (1,076; 1,186)	3,193 (3,100; 3,286)	1,649 (1,582; 1,716)	516 (479; 553)	11,778 (11,599; 11,957)
prostate (C61)	79,230 (78,767; 79,693)		13,930 (13,736; 14,124)	7,448 (7,306; 7,590)	2,374 (2,294; 2,454)	102,982 (102,454; 103,510)
testis (C62)	7,751 (7,606; 7,896)	1,972 (1,899; 2,045)	906 (856; 956)	*	803 (756; 850)	11,432 (11,256; 11,608)
kidney (C64)	22,966 (22,717; 23,215)		3,176 (3,083; 3,269)	2,665 (2,580; 2,750)	1,487 (1,424; 1,550)	30,294 (30,008; 30,580)
bladder (C67)	17,795 (17,576; 18,014)	3,494 (3,397; 3,591)	676 (633; 719)	1,705 (1,637; 1,773)	1,397 (1,336; 1,458)	25,067 (24,807; 25,327)
brain (C71)	**	**	**	**	**	4,207 (4,100; 4,314)
thyroid (C73)	13,350 (13,160; 13,540)	2,113 (2,037; 2,189)	1,520 (1,456; 1,584)	889 (840; 938)	1,624 (1,558; 1,690)	19,496 (19,266; 19,726)
Hodgkin lymphoma (C81)	1,006 (954; 1,058)	2,637 (2,553; 2,721)	1,364 (1,303; 1,425)	565 (526; 604)	888 (839; 937)	6,460 (6,328; 6,592)
non-Hodgkin lymphoma (C82–C85)	3,036 (2,945; 3,127)	4,026 (3,922; 4,130)	3,089 (2,998; 3,180)	3,141 (3,049; 3,233)	3,105 (3,013; 3,197)	16,397 (16,186; 16,608)
multiple myeloma (C90)	**	**	**	**	**	3,409 (3,313; 3,505)

*Stage IV is not defined for testicular cancer (C62).

**Clinical stage was not considered in models for brain tumors (C71) and multiple myeloma (C90).

Tab. 6. Stage-specific estimates of prevalence of patients requiring active anti-tumor therapy for colorectal cancer in the Czech Republic in 2015 and 2020. Numbers of patients are accompanied with 90% confidence intervals (in brackets).

Colorectal cancer (C18–C20)	Newly diagnosed cancer patients	Non-terminal recurrence in patients from previous years	Terminal recurrence in patients from previous years
year 2015			
stage I	1,890 (1,744; 2,035)	793 (747; 839)	
stage II	1,829 (1,726; 1,933)	1,022 (969; 1,075)	
stage III	1,915 (1,776; 2,054)	1,247 (1,189; 1,305)	
stage IV	1,473 (1,398; 1,550)	679 (636; 722)	1,747 (1,678; 1,816)*
stage unknown	57 (40; 75)	21 (13; 29)	
number of treated patients in given category	7,164 (6,684; 7,647)	3,762 (3,661; 3,863)	1,747 (1,678; 1,816)
total number of treated patients	12,673 (12,488; 12,858)		
year 2020			
stage 1	2,259 (2,047; 2,472)	983 (931; 1,035)	
stage 2	1,890 (1,749; 2,032)	1,077 (1,023; 1,131)	
stage 3	2,097 (1,945; 2,249)	1,464 (1,401; 1,527)	
stage 4	1,622 (1,539; 1,703)	849 (801; 897)	1,719 (1,651; 1,787)*
stage unknown	32 (19; 45)	14 (8; 20)	
number of treated patients in given category	7,900 (7,299; 8,501)	4,387 (4,278; 4,496)	1,719 (1,651; 1,787)
total number of treated patients	14,006 (13,811; 14,201)		

*Patients with terminal cancer recurrence are assumed to be treated with generalised disease.

with respect to 2011), as well as more than 100,000 prevalent prostate cancer patients (140% increase with respect to 2011). In colorectal and lung cancer, 40% and 17% increase in prevalence is expected in 2020 with respect to 2011.

The numbers of patients requiring active anti-tumor therapy for colorectal, lung, female breast and prostate cancer in the Czech Republic in 2015 and 2020 are given in Tab. 6–9. For each cancer diagnosis, the three columns represent the individual components of the proposed model – the estimated number of newly diagnosed and treated patients, the estimated number of patients treated for non-terminal cancer recurrence, and the estimated number of patients treated for terminal cancer recurrence. For example, we can see that 12,673 and 14,006 colorectal cancers are expected

to be treated in the Czech Republic in 2015 and 2020, respectively (Tab. 6). Regarding the overall number of these patients treated in stage IV, 3,899 (31%) and 4,190 (30%) colorectal cancer patients are predicted to be treated for the metastatic disease in 2015 and 2020, respectively. Similar estimates can be observed for female breast cancer – 12,827 and 14,759 females requiring active anti-tumor therapy for breast cancer in 2015 and 2020, respectively (Tab. 8). However, only 15% (1,932) and 13% (1,958) are expected to be treated for the metastatic disease in 2015 and 2020, respectively.

The numbers of patients requiring active anti-tumor therapy were also localized to individual regions of the Czech Republic. An example of such analysis for colorectal cancer is shown in Fig. 2.

Discussion

Czech Republic is among countries with the highest cancer burden where mortality from cancer contributes 25.8% to the overall population mortality. Moreover, we can expect the overall cancer burden to grow even in the future [4,5]. The current role of cancer epidemiology is not purely descriptive. Knowledge of age-, stage-, and region-specific trends is necessary to evaluate the effectiveness of diagnostic processes, to identify weak points in the management of cancer care and to analyze therapeutic outcomes. Moreover, to be able to monitor and evaluate the cancer patient population dynamics, it is necessary to prospectively model incidence and prevalence rates. In this paper, we present the stage-specific predictions of cancer incidence and prevalence, and

Tab. 7. Stage-specific estimates of prevalence of patients requiring active anti-tumor therapy for lung cancer in the Czech Republic in 2015 and 2020. Numbers of patients are accompanied with 90% confidence intervals (in brackets).

Lung (C34)	Newly diagnosed cancer patients	Non-terminal recurrence in patients from previous years	Terminal recurrence in patients from previous years
year 2015			
stage I	594 (541; 647)	199 (176; 222)	
stage II	237 (207; 266)	82 (67; 97)	
stage III	1,229 (1,093; 1,364)	319 (290; 348)	
stage IV	2,449 (2,308; 2,589)	337 (307; 367)	1,594 (1,528; 1,660)*
stage unknown	127 (79; 176)	9 (4; 14)	
number of treated patients in given category	4,636 (4,228; 5,042)	946 (895; 997)	1,594 (1,528; 1,660)
total number of treated patients	7,176 (7,037; 7,315)		
year 2020			
stage I	699 (627; 772)	229 (204; 254)	
stage II	229 (193; 265)	71 (57; 85)	
stage III	1,331 (1,135; 1,526)	337 (307; 367)	
stage IV	3,037 (2,841; 3,231)	416 (382; 450)	1,829 (1,759; 1,899)*
stage unknown	88 (44; 131)	6 (2; 10)	
number of treated patients in given category	5,384 (4,840; 5,925)	1,059 (1,005; 1,113)	1,829 (1,759; 1,899)
total number of treated patients	8,272 (8,122; 8,422)		

*Patients with terminal cancer recurrence are assumed to be treated with generalised disease.

the stage- and region-specific estimates of patients requiring active anti-tumor therapy in the Czech Republic for years 2015 and 2020.

The analysis, which utilizes solely the population-based cancer registry data, documents a serious increase in cancer incidence and prevalence in the Czech Republic in years 2015 and 2020 when compared to the situation in 2011. For example, enormous increase in prostate cancer incidence and prevalence is expected in 2020 with respect to 2011: 89% and 140%, respectively. Such findings are concordant with results published for other European states [1,18]. However, the incidence of prostate cancer will depend on the existence of prostate cancer screening programs. The benefit of screening programs has not been firmly established and it is therefore

impossible to predict whether they will be implemented. In the US, we are currently witnessing a decrease of prostate cancer incidence after a peak caused by the onset of prostate cancer screening in the 1980s. On the other hand, in lung cancer, we expect 32% increase in incidence in 2020 but only 17% increase in prevalence in 2020 with respect to 2011. The reason for such a discrepancy is simple – different stage distribution and the associated stage-specific mortality of both diagnoses. Not only epidemiology characteristics but also the number of cancer patients requiring active anti-tumor therapy is expected to grow steadily in the Czech Republic up to year 2020. We expect an increase of 11%, 15%, 15%, and 42% in the number of patients probably treated for colorectal, lung, female breast, and

prostate cancer, respectively, in the Czech Republic between years 2015 and 2020. Increasing numbers of cancer patients treated in the continuing care phase resulting from the increase in the number of cancer survivors were reported also in the US study [19].

The estimation of the stage-specific prevalence is a challenging task with a relatively little information on this subject in the literature [9]. Disregarding the stage-specific nature, several methods have been proposed for future cancer burden estimation based on different modelling strategies. The back-calculation method, combining parametric estimates of incidence and survival, is the most frequently used. The PIAMOD model [20] has been repeatedly used for projections of cancer prevalence utilizing the age-period-cohort model for cancer

Tab. 8. Stage-specific estimates of prevalence of patients requiring active anti-tumor therapy for breast cancer (females) in the Czech Republic in 2015 and 2020. Numbers of patients are accompanied with 90% confidence intervals (in brackets).

Female breast (C50)	Newly diagnosed cancer patients	Non-terminal recurrence in patients from previous years	Terminal recurrence in patients from previous years
year 2015			
stage I	3,402 (3,071; 3,731)	1,590 (1,524; 1,656)	
stage II	2,213 (2,022; 2,406)	1,621 (1,555; 1,687)	
stage III	1,131 (1,009; 1,254)	891 (842; 940)	
stage IV	411 (352; 472)	286 (258; 314)	1,235 (1,177; 1,293)*
stage unknown	28 (15; 42)	19 (12; 26)	
number of treated patients in given category	7,185 (6,469; 7,905)	4,407 (4,298; 4,516)	1,235 (1,177; 1,293)
total number of treated patients	12,827 (12,641; 13,013)		
year 2020			
stage I	4,170 (3,720; 4,619)	2,005 (1,931; 2,079)	
stage II	2,338 (2,094; 2,583)	1,701 (1,633; 1,769)	
stage III	1,405 (1,234; 1,577)	1,158 (1,102; 1,214)	
stage IV	442 (360; 525)	309 (280; 338)	1,207 (1,150; 1,264)*
stage unknown	14 (5; 24)	10 (5; 15)	
number of treated patients in given category	8,369 (7,413; 9,328)	5,183 (5,065; 5,301)	1,207 (1,150; 1,264)
total number of treated patients	14,759 (14,559; 14,959)		

*Patients with terminal cancer recurrence are assumed to be treated with generalised disease.

incidence and age-drift model for extrapolations. Cure fraction model is employed for relative survival estimation, including period effect useful for extrapolation of survival into future time periods. In principle, our model uses similar back-calculation technique. Incidence is described and extrapolated through age-drift model; the observed survival is used for describing the patient prognosis. The survival is estimated through life-table method with moving window approach, using logistic regression model for future projections. The principal distinction between PIAMOD and our model is therefore a different approach for estimation of survival. The fully parametric representation of patient survival in PIAMOD model may be more suitable notably for projections in cancer diagnoses with good chance

for long-term survival (e.g. Hodgkin disease, cancer of testis, etc).

Predictive population modelling allows us to work with different scenarios for individual epidemiological characteristics, which logically leads to different estimates of incidence and particularly prevalence. An example might be the trend in cancer incidence, which can either follow a particular trend, or it may show stabilized values (of course, expressed per 100,000 people). Therefore, the incidence rates can be modelled using statistical tools, or we can assume a stabilized behavior according to the latest available data. Another example of using scenarios in population-based modelling is the evaluation of cancer survival. Again, we can assume that survival rates are not changing over time, and calculate them using the most recent patient data.

On the other hand, we can assume that the improvement in cancer survival will show recently identified trends also in the future. In accordance with other epidemiological studies, for example [21], four scenarios combining progress in incidence and survival rates were considered in our prevalence model. However, results corresponding to only one of the scenarios are presented in this paper due to space restrictions.

In colorectal cancer, for example, we feel that the most likely scenario for the forthcoming years is the one with improving survival rates [10]; however, the stage-specific trends in incidence are not uniform. The incidence of stage I colorectal cancer is increasing due to earlier detection within colorectal cancer screening, where uptake of the screening program has substantially

Tab. 9. Stage-specific estimates of prevalence of patients requiring active anti-tumor therapy for prostate cancer in the Czech Republic in 2015 and 2020. Numbers of patients are accompanied with 90% confidence intervals (in brackets).

Prostate (C61)	Newly diagnosed cancer patients	Non-terminal recurrence in patients from previous years	Terminal recurrence in patients from previous years
year 2015			
stage I + II	6,058 (5,683; 6,434)	4,785 (4,671; 4,899)	
stage III	1,214 (1,106; 1,321)	1,536 (1,472; 1,600)	
stage IV	874 (820; 929)	827 (780; 874)	1,176 (1,120; 1,232)*
stage unknown	51 (24; 78)	78 (63; 93)	
number of treated patients in given category	8,197 (7,633; 8,762)	7,226 (7,086; 7,366)	1,176 (1,120; 1,232)
total number of treated patients	16,599 (16,387; 16,811)		
year 2020			
stage I + II	8,489 (7,969; 9,007)	7,677 (7,533; 7,821)	
stage III	1,644 (1,500; 1,788)	2,354 (2,274; 2,434)	
stage IIII	1,060 (981; 1,138)	1,084 (1,030; 1,138)	1,274 (1,215; 1,333)*
stage unknown	26 (7; 46)	44 (33; 55)	
number of treated patients in given category	11,219 (10,457; 11,979)	11,159 (10,985; 11,333)	1,274 (1,215; 1,333)
total number of treated patients	23,652 (23,399; 23,905)		

*Patients with terminal cancer recurrence are assumed to be treated with generalised disease.

increased in recent years [22]. On the other hand, stabilized incidence rates can be expected for advanced colorectal cancer. The improvement in survival rates can be attributed to the establishment of the network of highly specialized Comprehensive Cancer Centers that took place in the Czech Republic in 2006 [2], and the introduction of molecular targeted therapy in recent years.

Due to various health care interventions, e.g. the above mentioned screening programs, the recent situation in cancer epidemiology differs from diagnosis to diagnosis. For example, the incidence of breast carcinoma in females is significantly increasing (growth index 2001–2011: 22.9%), it is accompanied with continuous increase of cases diagnosed early (according to recent data, 75.3% of incident cases were diagnosed in stage I or II) [3]. These positive changes are due to increasing impact of the Czech national breast cancer screening

program [23] which already reached more than 50% coverage of target female population (aged 45–69 years). Similarly, as a consequence of widely used PSA test, we can observe a growing incidence of early detected prostate cancer although no organized screening for this type of cancer exists in the Czech Republic.

The most appealing and most arguable components of the model are cancer recurrence rates of patients diagnosed in the past and living in the year of interest. The rationale behind the estimation of functions representing the non-terminal and terminal cancer recurrence rates is to use surrogate parameters, which introduces high requirements on the data quality of the population-based registry. Such high quality of population-based data cannot be fully guaranteed; however, we feel that the estimates coming from the population-based databases may be more appropriate in this

type of modelling, as the estimates calculated from clinical or hospital data can lead to biased results due to non-representativeness of the underlying set of patients.

Conclusions

In this paper, we present the stage-specific predictions of cancer incidence and prevalence, and stage- and region-specific predictions of the number of patients requiring active anti-tumor therapy for malignant tumors in the Czech Republic in 2015 and 2020. The analysis, which utilizes solely the population-based cancer registry data, documents a serious increase in cancer incidence and prevalence in the Czech Republic in years 2015 and 2020 when compared to the situation in 2011. Moreover, the stage- and region-specific predictions for colorectal, lung, female breast, and prostate cancer implies correspondingly increasing numbers

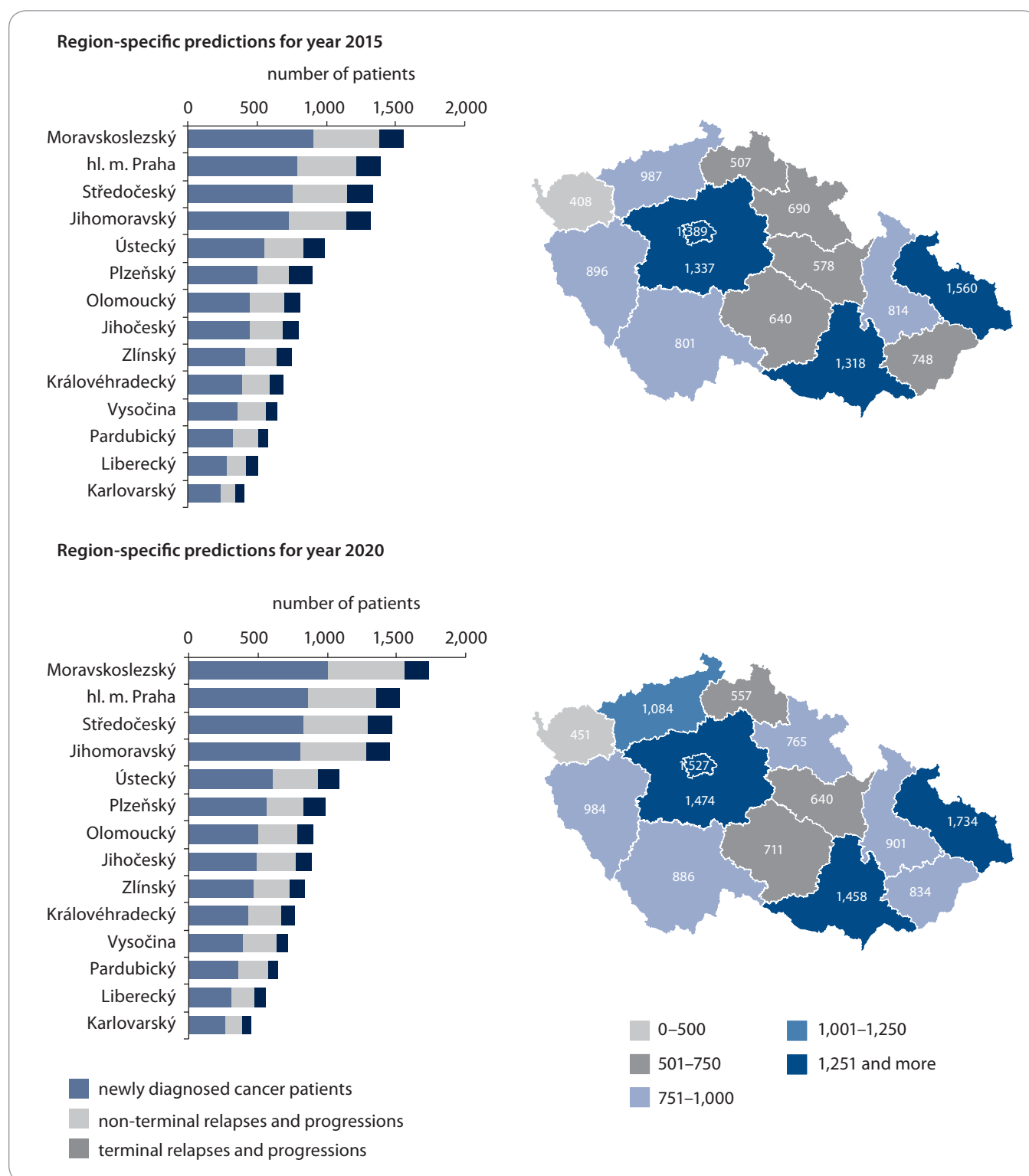


Fig. 2. Estimation of number of treated patients with colorectal cancer in Czech regions in 2015 and 2020.

of cancer patients treated in both the primary and the continuing care phase, therefore, underlying the increasing cancer burden in the Czech Republic in the following years.

References

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al (eds). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC, 2007 [cited 2013 May 8]. Available from: <http://ci5.iarc.fr>.
2. Dušek L (ed.). Czech Cancer Care in Numbers 2008–2009. Prague: Grada Publishing 2009.

3. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic [online]. Brno: Masaryk University; 2005 [cited 2014 May 8]. Available from: <http://www.svod.cz>.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49(6): 1374–1403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.

5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
6. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16(3): 481–488.
7. Capocaccia R, Colonna M, Corazziari I et al. Measuring prevalence in Europe: the EUROPREVAL project. *Ann Oncol* 2002; 13(6): 831–839.
8. Clerc L, Jooste V, Lejeune C et al. Cost of care of colorectal cancers according to health care patterns and stage at diagnosis in France. *Eur J Health Econ* 2008; 9(4): 361–367.
9. Gras C, Daurés JP, Tretarre B. Age and stage specific prevalence estimate of cancer from population based Cancer Registry using inhomogeneous Poisson process. *Stat Methods Med Res* 2004; 13(4): 273–289.
10. Pavlík T, Májek O, Mužík J et al. Estimating the number of colorectal cancer patients treated with anti-tumour therapy in 2015: the analysis of the Czech National Cancer Registry. *BMC Public Health* 2012; 12: 117. doi: 10.1186/1471-2458-12-117.
11. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization 1992.
12. World Health Organization. International classification of diseases for oncology (ICD-O, 3rd revision). Geneva: World Health Organization 2000.
13. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (eds). TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell 2009.
14. Hermanek P, Sobin LH (eds). International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors. 4th edition. Berlin: Springer 1992.
15. Chambers JM, Hastie TJ (eds). Statistical models in S. Boca Raton: CRC Press 1991.
16. Berrino F, De Angelis R, Sant M et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995–99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 773–783.
17. Yabroff KR, Mariotto AB, Feuer E et al. Projections of the costs associated with colorectal cancer care in the United States, 2000–2020. *Health Econ* 2008; 17(8): 947–959.
18. Maddams J, Utley M, Moller H. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010–2040. *Br J Cancer* 2012; 107(7): 1195–1202. doi: 10.1038/bjc.2012.366.
19. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y et al. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(2): 117–128. doi: 10.1093/jnci/djq495.
20. Verdecchia A, De Angelis G, Capocaccia R. Estimation and projections of cancer prevalence from cancer registry data. *Stat Med* 2002; 21(22): 3511–3526.
21. Gail MH, Kessler L, Midthune D et al. Two approaches for estimation disease prevalence from Population-based registries of incidence and total mortality. *Biometrics* 1999; 55(4): 1137–1144.
22. Suchanek S, Majek O, Vojtechova G et al. Colorectal cancer prevention in the Czech Republic: time trends in performance indicators and current situation after 10 years of screening. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23(1): 18–26. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328364f203.
23. Majek O, Danes J, Skovajsova M et al. Breast cancer screening in the Czech Republic: time trends in performance indicators during the first seven years of the organised programme. *BMC Public Health* 2011; 11: 288. doi: 10.1186/1471-2458-11-288.

A New Approach in DCE MRI Data Analysis for Differentiating Benign and Malignant Breast Lesions

Nový prístup v analýze DCE MRI dát pre rozlišovanie benígnych a malígnych lézií prsníka

Hnilicova P., Jaunky T., Baranovicova E., Heckova E., Dobrota D.

Department of Medical Biochemistry, Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius University in Bratislava, Slovak Republic

Summary

Background: Dynamic contrast enhanced MRI (DCE MRI) is able to reflect changes in vascularity, vessel permeability and extracellular diffusion space of tissues. The goal of this study was to investigate the use of DCE MRI to differentiate benign and malignant breast lesions. **Patients and Methods:** From a database, five patients with malignant and five patients with benign lesions were randomly chosen. All patients underwent measurement in a 3T MR scanner using a breast coil. A series of T1-weighted MRI were performed using an intravenously delivered contrast agent. Then, 17 post-contrast sets were acquired within a timeframe of 13 seconds. All DCE MRI data were evaluated using the JIM image analysis package. We observed changes in signal intensity over the acquisition time – curves of dynamic contrast enhancement. **Conclusion:** We investigated parts of the curves with the largest increase in signal intensity during the timeframe. For further comparison, we used values of the highest signal intensity increases between the timeframes. Analysis of these results led to the proposal that the threshold between benign and malignant lesion had a relative value of 100. Furthermore, there was a significant difference between these two types of lesions.

Key words

breast neoplasms – magnetic resonance imaging – contrast media

Súhrn

Východiská: Dynamické, kontrastnou látkou sýtené MRI (DCE MRI) dokáže reflektovať zmeny vo vaskularite tkaniva, v permeabilite cievnych stien ale aj v difúzii v rámci extracelulárneho priestoru. Cieľom tejto štúdie bolo overiť aplikovateľnosť DCE MRI pri odlíšení benígnych a malígnych lézií prsníka. **Pacienti a metódy:** Z databázy bolo náhodne vybraných päť pacientov s malignou a päť s benígnou léziou prsníka. Všetci pacienti podstúpili meranie v 3T MR skeneri vykonané pomocou prsníkovej cievky. Série T1-vážených MRI boli získané za použitia intravenózne aplikovanej kontrastnej látky. Následne bolo zmeraných 17 post kontrastných sérií snímok v priebehu 13 sekúnd. Všetky DCE MRI dáta boli vyhodnocované pomocou grafického balíka JIM. Pozorovali sme zmeny intenzity signálu počas doby akvizície – krivky dynamického sýtenia tkaniva kontrastnou látkou. **Záver:** Skúmali sme časti kriviek s najväčším nárastom intenzity signálu v rámci časového rámca. Pre ďalšie porovnanie sme použili hodnoty najväčších nárastov intenzity signálu medzi časovými intervalmi. Analýza týchto výsledkov viedla k pozorovaniu, že rozhranie medzi benígnymi a malígnymi léziami má relatívnu hodnotu 100. Navyše sme potvrdili významný rozdiel medzi uvedenými typmi lézií.

Kľúčové slová

karcinóm prsníka – zobrazovanie magnetickou rezonanciou – kontrastná látka

This study was supported by Ministry of Health of the Slovak Republic under the project registration number 2012/31-UKMA-8 and by project 'Increasing Opportunities for Career Growth in Research and Development in the Field of Medical Sciences', code IMTS 26110230067, co-funded from EU sources and European Social Fund.

Táto štúdia bola podporená projektom MZSR, kód: 2012/31-UKMA-8 a projektom „Zvýšenie možností kariérneho rastu vo výskume a vývoji v oblasti lekárskej vedy“, ITMS kód: 26110230067, spolufinancovanými zo zdrojov EÚ a Európskeho sociálneho fondu.

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

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

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

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



Ing. Petra Hnilicova, PhD.

Department of Medical Biochemistry
Jessenius Faculty of Medicine
in Martin
Comenius University in Bratislava
Malá hora 4
036 01 Martin
Slovak Republic
e-mail:
petra.hnilicova@jfm.uniba.sk

Submitted/Obdržané: 12. 9. 2014

Accepted/Prijaté: 20. 10. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201544>

Background

Breast cancer is a major cause of cancer-related deaths among women in most western countries. According to recent statistics, mortality and morbidity rates of breast cancer are the highest of all cancers in women all over the world. Therefore, early detection and treatment of breast cancer is necessary to save more lives [1–4].

The use of MRI as a diagnostic tool for analysis of breast cancer began in the 1970s [2,5]. Development of new imaging protocols was possible with the use of contrast agents and advances in surface coil technology. MRI has emerged as a promising modality for detection, diagnosis and staging of breast cancer [5–9].

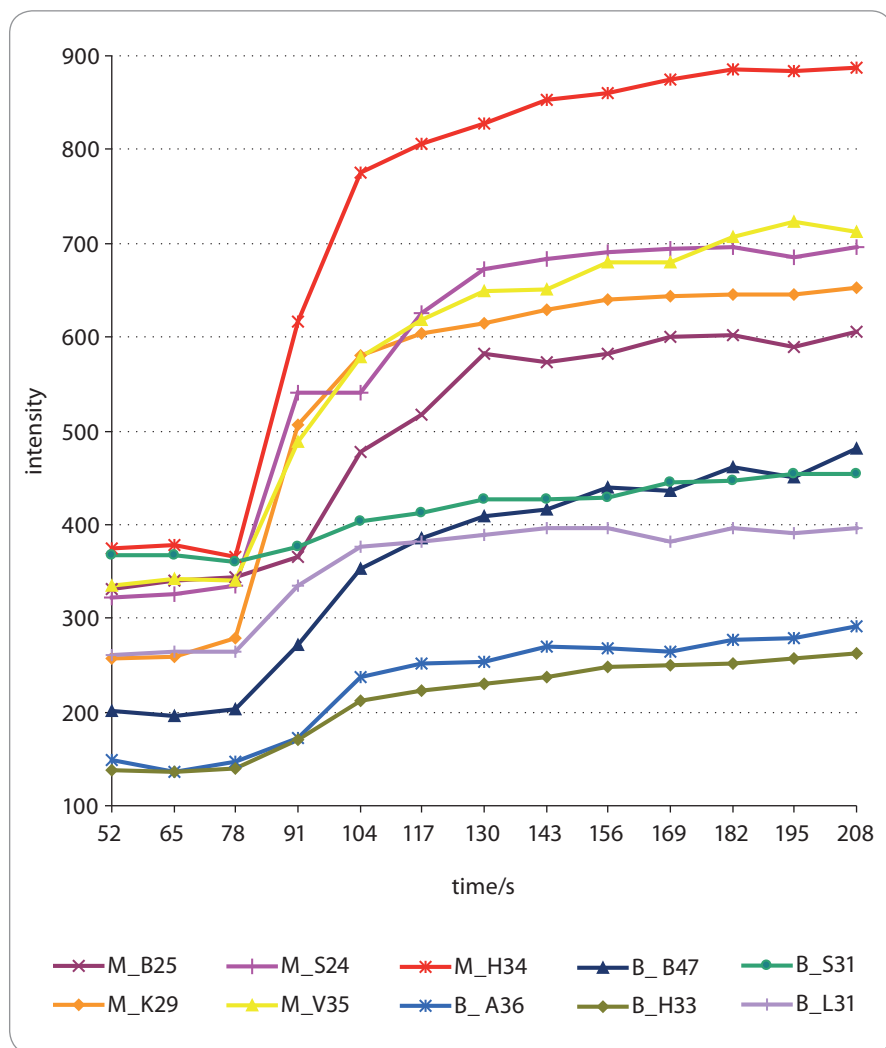
MRI also enables a helpful and an investigative method known as the dynamic contrast enhanced MRI (DCE MRI) [10–12].

DCE MRI yields appropriate pharmacokinetic data of physiological parameters that relate to tissue perfusion, microvascular vessel wall permeability and extracellular volume fraction [12–15]. Its technological process includes a series of T1-weighted 3D MRI of a tissue acquired before and repetitively after the administration of a contrast agent. This agent, usually gadolinium based (gadolinium – diethylenetriamine penta acetic acid; Gd – DTPA [10,11]), is a paramagnetic substance which generates its own magnetic field [7,14]. This magnetic field decreases relaxation times (T_1 , T_2) and thus enables differences to be distinguished between tissues [14,16]. Changes in the post-contrast signal intensity help to distinguish lesions according to characteristic enhanced accumulation of the contrast agent that can be related to higher tissue microvasculature [13,15,17,18]. Tumor growth is dependent on angiogenesis, which provides the tumor with oxygen and nutrients. Therefore, the microvessel density is much higher in cancers when compared to healthy tissue [14,16,19].

Subsequently, a small region of interest (ROI) is drawn over the region that appears to be the most enhanced in the lesion, and the enhancement values at different pre- and post-contrast time points are calculated over this to form the kinetic DCE MRI curve [10,20,21]. There are two methods used to describe lesion enhancement kinetics. The most common practice is to observe the signal intensity behavior in intermediate and late post-contrast phases of the DCE MRI curves [9,22,23]. These parts of the kinetic curve depend on their shapes and are categorised into three types as follows [10,11,13]:

1. a persistent curve with continuous increase in enhancement for benign lesions;
2. a washout curve with decreasing signal intensity after peak enhancement for malignant lesions;
3. a plateau curve which signal intensity remains constant after reaching the maximum. This type is complicated because it can be observed in both benign and malignant lesions.

A rarely used method for investigating DCE MRI curves is to analyze the behavior of signal intensity in the early phase after the administration of contrast material, which is referred to as a wash-in rate. The analysis of the following parameters has been described previously [1,7,11,21] – the early-phase enhancement rate, the enhancement velocity, the percentage of increase in signal intensity or the curve slope. These always demonstrated a maximum signal intensity, which the DCE MRI curve reaches.



Graph 1. Signal intensity values over acquisition time.

The graph represents signal intensity values over acquisition time from wash-in rates of the DCE MRI curve for each lesion.

M – malignant lesion, B – benign lesion

Tab. 1. Signal intensity values. The table shows the signal intensity values over acquisition time from the DCE MRI curve of each lesion. Timeframes after 65 seconds appeared to be a wash-in rates part of the curves. The largest signal intensity increases were observed between 78–104 seconds (blue numbers).

time/s	Malignant					Benignant				
	M_B25	M_K29	M_S24	M_V35	M_H34	B_A36	B_B47	B_H33	B_S31	B_L31
0	336.0	264.5	350.9	354.4	383.9	141.6	219.9	147.1	365.9	295.7
13	339.0	267.5	329.2	330.6	381.6	140.8	204.0	136.9	362.4	265.9
26	331.8	249.8	331.4	344.9	376.6	142.2	192.4	138.6	368.0	258.1
39	340.5	261.8	325.0	333.6	369.8	154.5	212.0	137.8	366.7	262.9
52	330.5	256.4	322.8	334.1	374.7	149.0	200.5	137.8	367.6	260.6
65	340.5	258.4	326.4	341.4	378.0	136.7	195.5	136.9	367.6	264.8
78	344.3	278.1	334.1	340.1	364.7	147.3	202.5	139.1	360.7	263.6
91	365.3	506.5	540.2	487.7	615.6	172.1	271.5	170.6	376.8	335.5
104	477.3	580.0	540.2	579.4	774.6	237.0	352.0	212.7	402.5	375.5
117	516.3	604.1	626.1	618.0	806.5	250.9	384.5	222.2	411.8	381.7
130	581.5	614.9	672.9	649.0	827.8	253.3	408.9	229.2	426.5	388.2
143	574.0	629.4	682.6	649.9	852.7	269.4	415.9	237.3	426.5	396.3
156	581.5	640.8	690.9	679.2	860.4	268.0	439.2	247.6	427.8	396.4
169	600.3	642.8	694.6	679.8	874.3	263.9	435.5	249.0	444.5	381.8
182	601.3	645.3	696.5	707.5	885.3	276.2	460.3	251.6	447.0	396.7
195	589.0	645.0	684.8	722.7	883.5	279.6	451.1	257.1	454.8	390.0
208	606.5	653.2	696.2	712.7	886.7	291.1	481.1	262.7	453.2	395.4

M – malignant lesion, B – benign lesion

Therefore, we decided to investigate the largest increase in signal intensity per timeframes as a different entity to the maximum signal intensity. The results therefore bring a new insight into analysis of DCE MRI curves. The main goal of this study was to investigate the use of DCE MRI in differentiating between benign and malignant breast lesions.

Patient Group and Methods

Case Description

MRI data of 10 patients with a total of 10 lesions were chosen from a large database of patients who had undergone MRI for breast examination and subsequently, biopsy and histological confirmation. Out of the patient database we randomly chose five patients with malignant and five patients with benign lesions. DCE MRI were obtained using a T1-weighted 3D spoiled

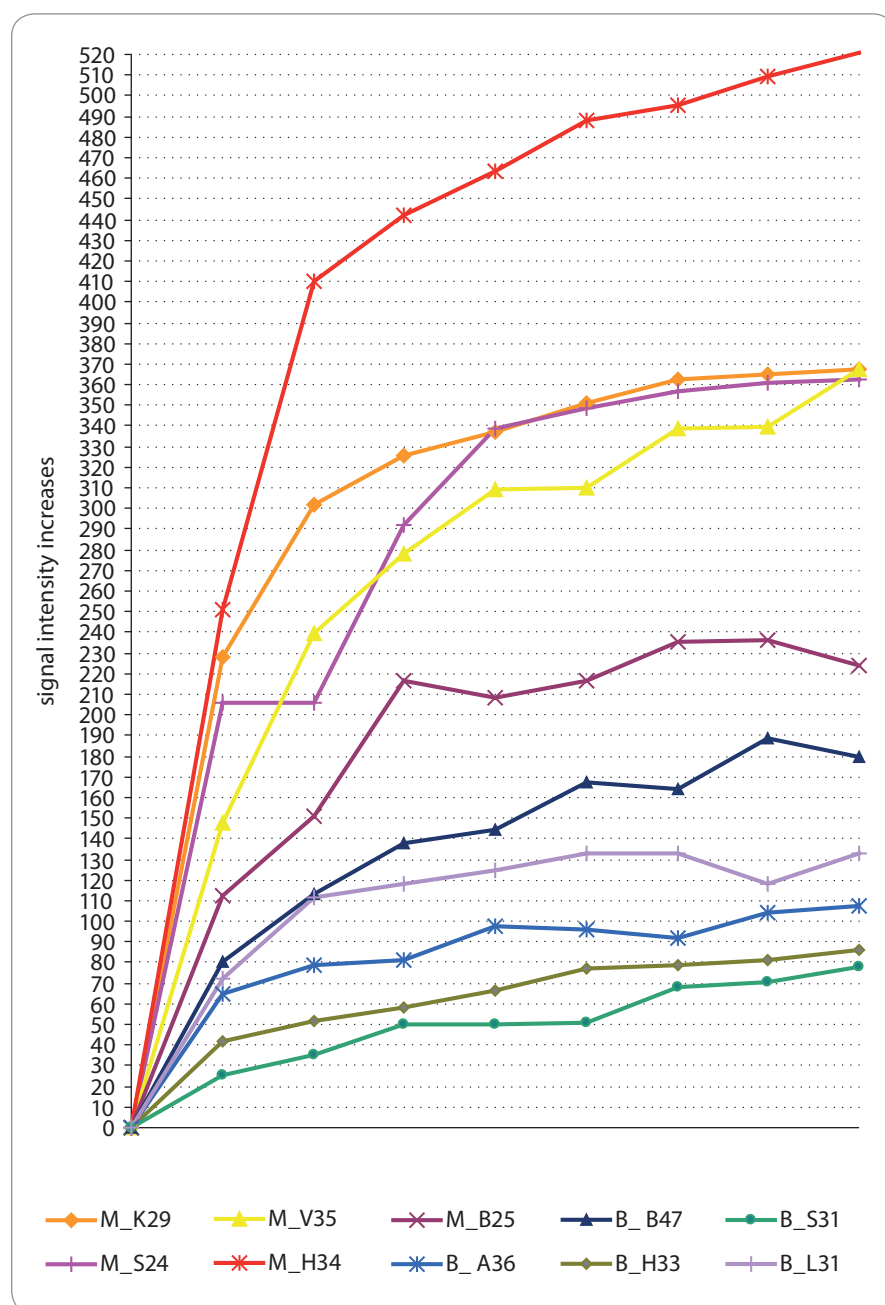
gradient echo sequence with the following parameters – repetition time “TR” = 3.61 ms, echo time “TE” = 1.21 ms, flip angle = 6°. Fat suppression was not employed. The patients were scanned using a standard double-breast coil on a 3 Tesla whole-body MR scanner Siemens (MAGNETOM Trio, A Tim System, Erlangen, Germany). After the acquisition of the pre-contrast series, gadobenic acid contrast agent (Multihance) was delivered intravenously by power injection (dose: 0.2 ml per kilogram of body weight) [8,9,13]. Seventeen post-contrast sets were then acquired within a timeframe of 13 seconds. Each set contained 72 coronal slices, 2 mm thick. Ensuing sets were not acquired as the goal of this study was to investigate the behavior of signal intensity only in the early phase after the administration of the contrast agent. The experimental protocol and informed consent proce-

dures were in compliance with the Helsinki Convention and were approved by the relevant local ethics committee.

Data Analysis

All DCE MRI data were evaluated using the JIM image analysis package (Version 5.0. Xinapse Systems Ltd., Northants, UK) [24]. Among the series of MRI, we first selected slices showing the highest enhanced lesion. Subsequently, a small ROI outside the necrotic or surrounding tissue was drawn over this lesion. The enhancement values of signal intensity at different pre- and post-contrast time points were calculated over the ROI to form the kinetic DCE MRI curve [10,20,21]. For all data sets, we evaluated a wash-in rate of DCE MRI curves and investigated their features and differences.

All statistical analyses were performed by using a software program known as



Graph 2. Signal intensity increases between timeframes.

The graph below represents the signal intensity increases between timeframes for each lesion. We compared only parts with the highest maximum signal intensity increase per timeframes. M – malignant lesion, B – benign lesion

GraphPad InStat® (GraphPad Software, Inc.; version 3.01). The significance in difference between benign and malignant lesion groups was tested with a two-tailed unpaired t-test and the significance in the threshold value between these two lesion groups with a two-tailed one sample t-test, $p < 0.05$ was considered to be a statistically significant difference.

Results

The first step was to evaluate the DCE MRI curves for all lesions (Graph 1). The signal intensity values over time acquisition from all these curves are shown in Tab. 1. These demonstrated that timeframes after 65 seconds appear to be the wash-in rate part of the DCE MRI curves. There were different signal intensity in-

creases between timeframes of acquisition in the wash-in rate of the DCE MRI curves (Graph 2). Our interest was to find the highest one – in other words, finding the maximum difference in signal intensity between two consecutive timeframes (Tab. 2). Because of a relative value of signal intensity increase, it was possible to compare all signal intensity increases with regard to a common baseline (for these purposes it was given a value of 0). As shown in our analysis, the largest signal intensity increase was observed between 78 and 104 seconds (highlighted in Tab. 2). In our study, all malignant lesions had higher enhancement maximum when compared to benign lesions (Graph 3). We performed a statistical analysis of differences between relative values of the largest signal intensity increases in the malignant and the benign group. Thus, we found that the mean values in the malignant group (mean $\pm$ SD = 189.0 ± 57.7) and the benign group (mean $\pm$ SD = 57.0 ± 22.6) differ very significantly ($p = 0.0014$) (Graph 4). Furthermore, we observed that the relative values of the largest signal intensity increases for malignant lesions exceeded 100, whereas those for benign lesions remained below this value. We analyzed that the means values of the largest signal intensity increases in the malignant lesion group differ significantly ($p = 0.0261$) from threshold value of 100, as well as the mean values in the benign lesion group ($p = 0.0131$).

Discussion

After establishing the existence of a lesion in the breast, it is critical to determine whether this lesion is benign or malignant. The sensitivity of breast cancer detection by mammography is 69–90%. Sonographic classification of benign and malignant tumors is of low specificity as well-approximately 30% [25–27]. The sensitivity reported for diagnosis of breast cancer using MRI is larger than 90%, and using DCE MRI is in the range of 90% to 100%. The specificity in both methods varies considerably and may be substantially lower (between 20% and 90%) [28–31]. The biggest advantage of both MRI methods is the lack of ionizing radiation and non-invasi-

Tab. 2. Signal intensity increases between timeframes. The table contains the values of signal intensity increases between timeframes for each patient. The highest maximum signal intensity increase per timeframes for each DCE MRI curve (blue numbers).

time/s	Malignant					Benignant				
	M_B25	M_K29	M_S24	M_V35	M_H34	B_A36	B_B47	B_H33	B_S31	B_L31
0–13	3	3	21.7	23.8	2.3	0.8	15.9	10.2	3.5	29.8
13–26	7.2	17.7	2.2	14.3	5	1.4	11.6	1.7	5.6	7.8
26–39	8.7	12	6.4	11.3	6.8	12.3	19.6	0.8	1.3	4.8
39–52	10	5.4	2.2	0.5	4.9	5.5	11.5	0	0.9	2.3
52–65	10	2	3.6	7.3	3.3	12.3	5	0.9	0	4.2
65–78	3.8	19.7	7.7	1.3	13.3	10.6	7	2.2	6.9	1.2
78–91	21	228.4	206.1	147.6	250.9	24.8	69	31.5	16.1	71.9
91–104	112	73.5	0	91.7	159	64.9	80.5	42.1	25.7	40
104–117	39	24.1	85.9	38.6	31.9	13.9	32.5	9.5	9.3	6.2
117–130	65.2	10.8	46.8	31	21.3	2.4	24.4	7	14.7	6.5
130–143	7.5	14.5	9.7	0.9	24.9	16.1	7	8.1	0	8.1
143–156	7.5	11.4	8.3	29.3	7.7	1.4	23.3	10.3	1.3	0.1
156–169	18.8	2	3.7	0.6	13.9	4.1	3.7	1.4	16.7	14.6
169–182	1	2.5	1.9	27.7	11	12.3	24.8	2.6	2.5	14.9
182–195	12.3	0.3	11.7	15.2	1.8	3.4	9.2	5.5	7.8	6.7
195–208	17.5	8.2	11.4	10	3.2	11.5	30	5.6	1.6	5.4

M – malignant lesion, B – benign lesion

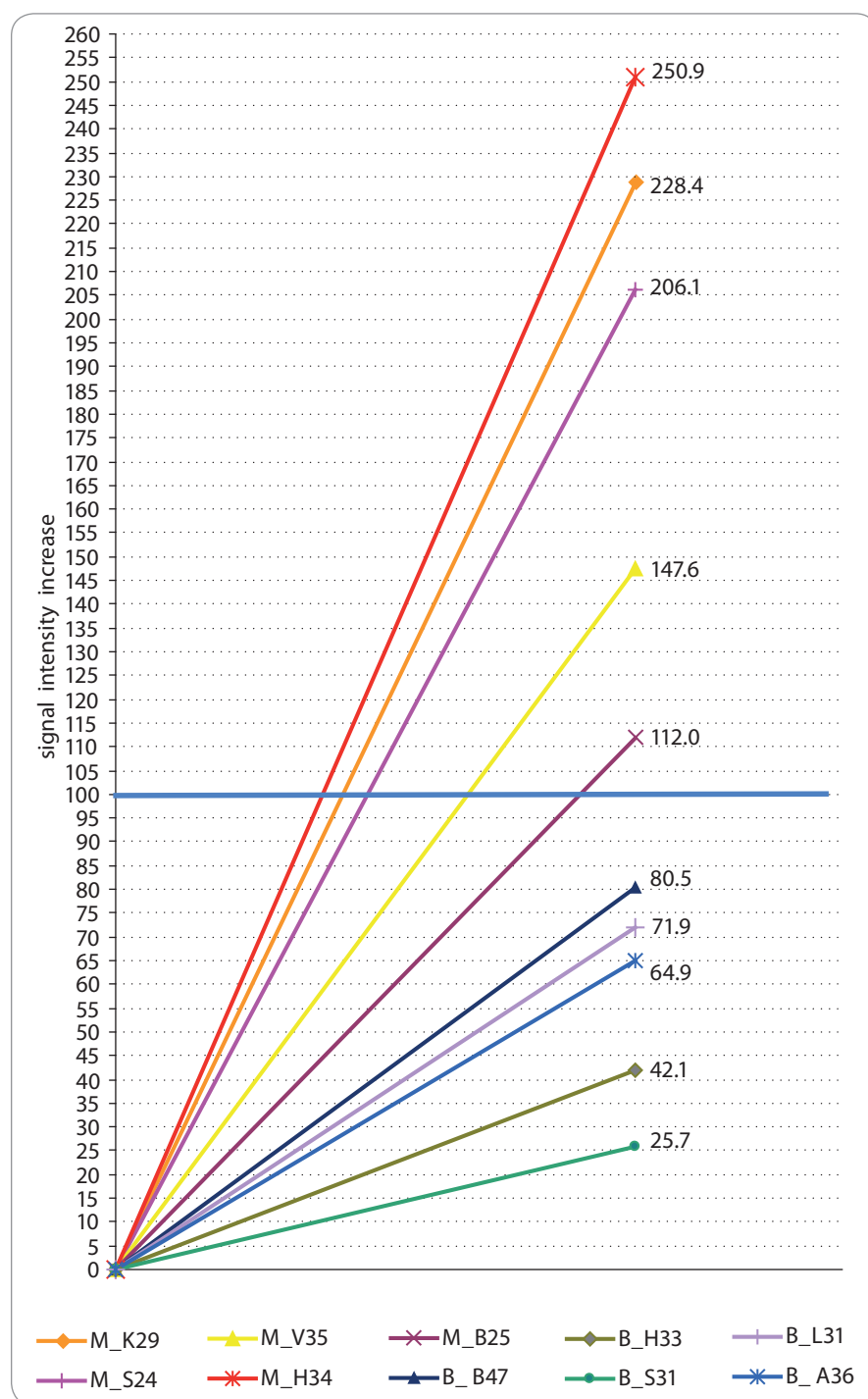
vity [20]. Despite these facts, MRI and its modality are still not so frequently used in comparison to mammography and breast ultrasound. From current consensus, there are particularly suited for specific cases, such as patients who have undergone breast-conserving therapy, patients who have a high risk of developing breast cancer, patients with implants, plus postoperative scars, or clinical evidence of breast cancer that could not be detected by other diagnostic methods [1,5,12,15,23].

Whereas it is still not standardized, the best evaluation method is to use the DCE MRI curves. We decided to try a new development approach of breast DCE MRI analysis. We investigated the rarely studied early phase after the administration of contrast material. A breast tumor leads to angiogenesis, i.e. the formation of new vessels and/or the sprouting of existing capillaries. Moreover, the vessels, as a result of the tumor activity, become highly permeable. These yield

early contrast agent enhancement, and therefore, strong contrast agent wash-in would be expected in the tumorous tissue [2,9,16,19]. This is the essence of wash-in rate DCE MRI curves. The usual analysis includes parameters describing enhancement rate or steepness of increase in signal intensity [13,14,21]. These always displayed the maximum of signal intensity, which the DCE MRI curve reaches.

The aim of this analysis was to find the largest increase of signal intensity per timeframes. It is important to realize that the largest increase of signal intensity in wash-in rate DCE MRI curves not to be the same as the maximum value of signal intensity. The signal intensity increase occurs over all timeframes, but does not show similar big differences between time intervals (Graph 2). The signal intensity increases are relative values which represent changes related to the previous value of signal intensity increase. In other words, each value of

signal intensity increase is obtained by adding the difference in signal intensity values of the two subsequent timeframes to the previous value of signal intensity increase. Therefore we can observe a gradual increase of signal intensity. We were interested in the maximal values of signal intensity increase in these gradual curves, which were for benign lesions 57.0 ± 22.6 (mean $\pm$ SD) and for malignant lesions 189.0 ± 57 . We found a very significant ($p = 0.0014$, unpaired t-test) difference between these two types of lesions. According to these findings, a relative value of 100 appeared to be a possible threshold between these types of lesions. Furthermore, the mean values in both groups significantly differ from this threshold. Although in our study significant differences were observed, we realize that only a small sample group of patients were examined, which should be extended to validate the findings. This group was chosen for the initial research and testing



Graph 3. Maximum signal intensity increases over acquisition time.

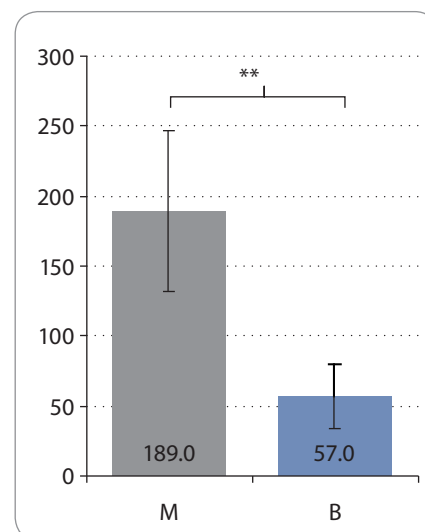
The graph below shows the maximum signal intensity increases over acquisition time from all wash-in rates of the DCE MRI curves with respect to a baseline value of 0.

The threshold between benign and malignant lesions had a relative value of 100 (horizontal line). Both lesion type groups significantly differ from this threshold (for the benign lesion group: $p = 0.0131$; for the malignant lesion group: $p = 0.0261$).

M – malignant lesion, B – benign lesion

methodology. Our results were consistent with basic theoretical findings that malignant tissue is characterized by

a faster and stronger signal enhancement than that of benign lesions with relation to their neoangiogenesis [5,14,20].



Graph 4. Difference between benign and malignant groups.

The graph below shows statistical differences (unpaired t-test) between relative values of the largest signal intensity increases in the malignant and the benign lesion group. The mean values in the malignant group (mean $\pm$ SD = 189.0 ± 57.7) and the benign group (mean $\pm$ SD = 57.0 ± 22.6) differ very significantly ($p = 0.0014$; **).

M – malignant lesion, B – benign lesion

Conclusion

In this study, we demonstrated that DCE MRI helps to differentiate lesions in healthy breast tissue according to characteristically enhanced accumulation of contrast agent that can be related to higher tissue microvasculature [17–19,22]. Thus, we showed that in this field of interest it is possible and important to continue developing new methods of data evaluation. Finally, we considered it important to highlight the major disadvantage of using DCE MRI analysis. It uses contrast agents, which are contra-indicated in some cases. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) agency does not recommend their use in patients with a high-risk of nephrogenic systemic fibrosis or kidney problems, in patients receiving liver transplant, in neonates or infants, in the elderly, in pregnant or breastfeeding women [10,15,32].

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Stephan Gruber, Mag. Dr. rer. nat., Assistant Professor at the Centre of Ex-

cellence „High-Field MR“ in Medical University of Vienna for help with this study.

References

- Gilhuys KG, Gigeret ML, Bick U. Computerized analysis of breast lesions in three dimensions using dynamic magnetic-resonance imaging. *Med Phys* 1998; 25(9): 1647–1654.
- Glaßer S, Schäfer S, Oeltze S et al. A visual analytics approach to diagnosis of breast DCE-MRI data. *Computers & Graphics* 2010; 34(5): 602–611.
- Nishiura M, Yasuhiro T, Murase K. Evaluation of time-intensity curves in ductal carcinoma in situ (DCIS) and mastopathy obtained using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011; 29(1): 99–105. doi: 10.1016/j.mri.2010.07.011.
- Fait V, Chrenko V, Schneiderová M et al. Changes in breast surgery spectrum after the introduction of breast screening. *Klin Onkol* 2007; 20(1): 38–41.
- Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA et al. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994; 190(2): 485–493.
- Petráková K. Precursors of breast cancer. *Klin Onkol* 2013; 26 (Suppl): S7–S12.
- Tozaki M. Interpretation of breast MRI: correlation of kinetic and morphological parameters with pathological findings. *Magn Reson Med Sci* 2004; 3(4): 189–197.
- Orel SG, Schnall MD. MR Imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001; 220(1): 13–30.
- Kurz KD, Roy S, Mödder U et al. Typical atypical findings on dynamic MRI of the breast. *Eur J Radiol* 2010; 76(2): 195–210. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.07.036.
- Chen W, Gigeret ML, Bickal U et al. Automatic identification and classification of characteristic kinetic curves of breast lesions on DCE-MRI. *Med Phys* 2006; 33(8): 2878–2887.
- Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999; 211(1): 101–110.
- Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A et al. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson Imaging* 2007; 25(1): 1–13.
- Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U et al. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15(6): 693–704.
- Galiè M, Farace P, Merigo F et al. Washout of small molecular contrast agent in carcinoma-derived experimental tumors. *Microvasc Res* 2009; 78(3): 370–378. doi: 10.1016/j.mvr.2009.09.004.
- Lehotská V. Význam a možnosti magnetické rezonance (MR-MAMOGRAFIE) v diagnostice prsníkových lézií. *Onkolog* 2007; 2(4): 211–214.
- Castellani U, Cristani M, Daducci A et al. DCE-MRI data analysis for cancer area classification. *Methods Inf Med* 2009; 48(3): 248–253. doi: 10.3414/ME9224.
- Riedl ChC, Pfarl G, Helbrich TH. [homepage on the Internet] American College of Radiology, Breast imaging reporting and data system [updated 2011 January 17; cited 2014 January 18]. Available from: <http://www.birads.at/info.html>.
- Lucht RE, Delorme S, Hei J et al. Classification of signal-time curves obtained by dynamic magnetic resonance mammography: statistical comparison of quantitative methods. *Invest Radiol* 2005; 40(7): 442–447.
- Fox SB, Generali DG, Harris AL. Breast tumour angiogenesis. *Breast Cancer Res* 2007; 10: 1186–1796.
- Jackson A, O'Connor JP, Parker GJ et al. Imaging tumor vascular heterogeneity and angiogenesis using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res* 2007; 13(12): 3449–3459.
- Twelmann T, Saalbach A, Gerstung O et al. Image fusion for dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Biomed Eng Online* 2004; 3(1): 35.
- Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD et al. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293(10): 1245–1256.
- Siegmann KC, Müller-Schimpfle M, Schick F et al. MR imaging-detected breast lesions: histopathologic correlation of lesion characteristics and signal intensity data. *Am J Roentgenol* 2002; 178(6): 1403–1409.
- Xinapse Systems Ltd [homepage on the Internet]. West Bergholt, Colchester, UK, c2014 [updated 2014 September 12; cited 2014 September 18]. Available from: <http://www.xinapse.com>.
- Morris EA. Review of breast MRI: indications and limitations. *Semin Roentgenol* 2001; 36(3): 226–237.
- Barker PB, Bizzi A, Stefano ND et al. MRS in breast cancer. In: *Clinical MR Spectroscopy, Techniques and Applications*. Cambridge University Press 2010: 229–242.
- Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S et al. Comparison of breast cancer detection by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and mammography. *Radiat Med* 2007; 25(5): 218–223.
- Katz-Brull R, Lavin PT, Lenkinski RE. Clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in characterizing breast lesions. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1197–1203.
- Buchberger W, Niehoff A, Obrist P et al. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21(4): 325–336.
- Guo Y, Cai YQ, Cai ZL et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16(2): 172–178.
- Nass SJ, Henderson IC, Lashof JC (eds). *Mammography and beyond: developing technologies for the early detection of breast cancer*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press 2001.
- European Medicines Agency (EMA) [homepage on the Internet]. Questions and answers on the review of gadolinium-containing contrast agents. c2014 [updated 2014 September 12; cited 2014 September 18]. Available from: <http://www.emea.europa.eu>.

Možnosti stanovenia sérovej koncentrácie osteokalcínu u pacientov s karcinómom pľúc pri podozrení na kostné metastázy

The Possibility of the Serum Concentration of Osteocalcin Determination in Lung Cancer Patients with Suspected Bone Metastases

Weissensteiner J.¹, Babušíková E.²

¹ Oddelenie nukleárnej medicíny, Nemocnica Poprad, a. s., Slovenská republika

² Ústav lekárskej biochémie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin, Slovenská republika

Súhrn

Cieľ: Cieľom tejto práce bolo porovnať hladiny markera kostného metabolizmu v sére – osteokalcínu (OC) v korelácii s nálezom kostných metastáz zistených pri celotelovej scintigrafii skeletu u pacientov s karcinómom pľúc. **Materiál a metódy:** Sérové hladiny OC ako markera kostnej formácie boli stanovené u 60 pacientov (46 mužov, 14 žien, vekový priemer 66,65, rozsah 50–84 rokov) s karcinómom pľúc (51 s nemalobunkovým karcinómom pľúc, non-small-cell lung cancer – NSCLC a deväť s malobunkovým karcinómom pľúc, small-cell lung cancer – SCLC) a porovnané s nálezom zisteným pri celotelovej scintigrafii skeletu realizovanej hybridnou gama-kamerou SPECT/CT (BrightView XCT, Philips Healthcare). Nález celotelovej scintigrafie skeletu bol porovnaný s koncentráciou OC u každého pacienta s karcinómom pľúc a u 10 jedincov kontrolnej skupiny bez nádorového ochorenia (dva muži, osem žien, vekový priemer 52,3, rozsah 34–67 rokov). **Výsledky:** Zo 60 pacientov (46 mužov, 14 žien) boli pri celotelovej scintigrafii skeletu prítomné kostné mts v 15 prípadoch (25 %), pravdepodobné v 11 prípadoch (18,33 %) a u 34 pacientov (56,67 %) neboli prítomné kostné metastázy. Koncentrácie OC v sére boli nad rozsah referenčných hodnôt v piatich prípadoch (8,33 %), len u pacientov s NSCLC a znížené pod rozsah referenčných hodnôt v 12 prípadoch (20 %) – v 10 prípadoch u pacientov s NSCLC a v dvoch prípadoch u pacientov s SCLC. V kontrolnej skupine 10 jedincov bola sérová koncentrácia znížená pod rozsah referenčných hodnôt len v jednom prípade. **Záver:** Koncentrácie OC v sére nekorelovali s nálezom zisteným pri celotelovej scintigrafii skeletu u pacientov s karcinómom pľúc. Stanovenie hladiny OC v sére pravdepodobne nemá u pacientov s karcinómom pľúc pri podozrení na kostné metastázy diagnostický význam.

Kľúčové slová

rakovina – pľúca – scintigrafia – metastázy – kosti – osteokalcín

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. Mgr. Eva Babušíková, PhD.

Ústav lekárskej biochémie

Jesseniova lekárska fakulta

v Martine

Univerzita Komenského v Bratislave

Malá Hora 4

036 01 Martin

Slovenská republika

e-mail: babusikova@jfmmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 12. 10. 2014

Prijaté/Accepted: 17. 11. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201551>

Summary

Aim: The aim of this study was to compare serum levels of biochemical markers of bone metabolism – osteocalcin (OC) in correlation with bone metastases found during whole-body bone scintigraphy in patients with lung cancer. **Material and Methods:** The serum levels of OC as a bone formation marker were determined in 60 patients (46 male, 14 female, mean age 66.65, range 50–84 years) with lung cancer (51 non-small-cell lung cancers – NSCLC and nine small-cell lung cancers – SCLC) and correlated with the presence of bone metastases detected by whole-body bone scintigraphy (hybrid system SPECT/CT: BrightView XCT, Philips Healthcare). Whole-body bone scintigraphy results were compared with OC for each patient with lung cancer and for person from control group of 10 persons (two males, eight females, mean age 52.3, range 34–67 years) without malignant disease. **Results:** By whole-body bone scintigraphy, bone metastases were found in 15 cases (25%), probably in 11 cases (18.33%) and 34 patients (56.67%) were without bone metastases out of 60 patients with lung cancer. The serum levels of OC were above reference range in five cases (8.33%) only with NSCLC and below reference range in 12 cases (20%) – in 10 cases in patients with NSCLC and in two cases in patients with SCLC. In control group of 10 persons, serum level of OC was below reference range only in one case. **Conclusion:** The serum concentrations of osteocalcin were not correlated with findings performed by whole-body bone scintigraphy in patients with lung cancer. Osteocalcin serum levels determination probably does not have diagnostic importance in lung cancer patients with suspected bone metastases.

Key words

cancer – lung – scintigraphy – metastasis – bone – osteocalcin

Úvod

Karcinóm pľúc patrí medzi najčastejšie malígne ochorenia a je hlavnou príčinou úmrtia na nádorové ochorenie vo svete, čo predstavuje 1,3 milióna úmrtí [1–3]. Delí sa na dve hlavné skupiny – nemalobunkový a malobunkový karcinóm pľúc. Malobunkový karcinóm pľúc (small-cell lung cancer – SCLC) tvorí 15–18 % prípadov karcinómu pľúc a je asociovaný s fajčením [4,5]. Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small-cell lung cancer – NSCLC) tvorí 80–85 % všetkých prípadov karcinómu pľúc a tvorí ho skupina viacerých karcinómov ako epidermoidný karcinóm, adenokarcinóm, obrovskobunkový karcinóm a ďalšie. Na vzniku ochorenia sa podieľa množstvo faktorov, najmä fajčenie cigariet a profesionálna expozícia pri práci s azbestom, uránom alebo radónom [6–9]. Z karcinómov pľúc najčastejšie metastázuje SCLC do mozgu, pečene, kostí a stavcov. Vysoká incidencia mozgových metastáz je aj u pacientov s pokročilým NSCLC (viac ako 50 %) [10,11]. Kostné metastázy sa pri karcinóme pľúc vyskytujú pomerne často. Pri NSCLC je okolo 15–40 % kostných metastáz prítomných hlavne v stavcoch chrbtice, v rebrách, kostiach panvy a 6 % v stehenných kostiach [12,13]. Kostné metastázy pri karcinóme pľúc majú prevažne charakter osteolytických metastáz [14,15].

Celotelová scintigrafia skeletu je jednoduché neinvazívne vyšetrenie, ktorým je možné na základe zmien distribúcie osteotropného rádiofarmaka

zobraziť včasné zmeny v metabolizme kostného tkaniva celého tela (vrátane kostných metastáz) pri pomerne nízkej radiačnej záťaži, skôr ako pri RTG vyšetrení. Výhodou vyšetrenia je aj detailnejšie zobrazenie pomocou jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie (single photon emission computed tomography – SPECT) alebo jednofotónovej emisnej počítačovej tomografie/počítačovej tomografie (single photon emission computed tomography/computed tomography – SPECT/CT) [16–18].

Osteokalcín (OC) je malá bielkovina syntetizovaná zrelými osteoblastmi. Je považovaný za marker neskorej fázy kostnej formácie, diferenciácie osteoblastov [19,20]. Táto nekolagénna bielkovina obsahuje 49 aminokyselín a po kolagéne je druhou najdôležitejšou bielkovinou kostného tkaniva (predstavuje viac ako 20 % nekolagénnych bielkovín v kosti). Produkujú ju osteoblasty, chondroblasty a hypertrofické chondrocyty. OC slúži k väzbe minerálnej zložky (vápnik a hydroxyapatit) na organickú (zvyšok kyseliny glutámovej v molekule OC). Produkcia OC závisí od vitamínu K (vznik reziduí kyseliny γ -karboxyglutámovej) a je stimulovaná vitamínom D3 [21,22]. Sérový OC koreluje s rastom skeletu v období puberty, zvyšuje sa pri rozličných poruchách kostného metabolizmu spojených so zvýšeným kostným obratom, pri primárnej a sekundárnej hypertyreóze, hyperparatyreóze, osteoporóze, osteomalácii, renálnej osteodystrofii, akromegálii, fraktúrach a kostných metastázach.

Cieľ

Cieľom práce bolo porovnať koncentráciu markera kostného metabolizmu OC s nálezom zisteným pri celotelovej scintigrafii skeletu u pacientov s karcinómom pľúc a u jedincov kontrolnej skupiny bez nádorového ochorenia.

Materiál a metódy

V našej štúdii sme analyzovali sérum od 60 pacientov (46 mužov, 14 žien) s karcinómom pľúc a 10 kontrolných jedincov. Najmladší pacient bol vo veku 50 rokov, najstarší vo veku 84 rokov (priemer $\pm$ 66,65). V štúdii bolo zahrnutých 51 pacientov NSCLC a deväť pacientov s SCLC. Skupinu NSCLC tvorilo 21 pacientov s epidermoidným karcinómom, 20 s adenokarcinómom, traja s veľkobunkovým karcinómom, jeden typický karcinoid, tri NSCLC s neuroendokrinnou komponentou a traja s bližšie neurčeným NSCLC (tab. 1). Z tejto štúdie malo 10 pacientov klinické štádium ochorenia I, jeden pacient II, 26 pacientov štádium III a 23 pacientov štádium IV. Kontrolnú skupinu predstavovali jedinci s neprítomným nádorovým ochorením (dva muži, osem žien), najmladší vo veku 34 rokov, najstarší vo veku 67 rokov (priemer $\pm$ 52,3), u ktorých sa realizovalo vyšetrenie celotelovej scintigrafie skeletu z iných dôvodov (nejasné bolesti chrbtice, nejasné bolesti kĺbov). Vyšetrením celotelovej scintigrafie skeletu u pacientov kontrolnej skupiny nebola zistená patologicky zmenená kostná prestavba, ktorá

Tab. 1. Charakteristika pacientov s karcinómom pľúc v našom súbore.

Charakteristika	Hodnota
počet pacientov	60
vek (roky), priemer	66, 65
rozsah (roky)	50–84
pohlavie, n %	
muži	46 (76,67 %)
ženy	14 (23,33 %)
histologický typ karcinómu, n %	
epidermoidný karcinóm	21 (35 %)
adenokarcinóm	20 (33,33 %)
veľkobunkový karcinóm	3 (5 %)
typický karcinoid	1 (1,67 %)
NSCLC s neuroendokrinnou komponentou	3 (5 %)
NSCLC, bližšie neurčený	3 (5 %)
SCLC	9 (15 %)

NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc, SCLC – malobunkový karcinóm pľúc, n – počet pacientov

by mohla mať vplyv na hladinu OC v sére.

U pacientov so zisteným karcinómom pľúc sme odoberali krv z povrchového žilového systému pomocou sterilnej uzavretej súpravy na odber krvi do sterilnej vákuovej skúmavky tesne pred aplikáciou rádiofarmaka v rámci vyšetrenia scintigrafie skeletu. Odoberatú krv sme centrifugovali päť minút pri otáčkach 4 000 za minútu. Získané sérum sme uskladnili v sterilných plastových skúmavkách do mrazničky pri teplote –20 až –50 °C a následne sa z neho vyšetřila hladina OC na pracovisku klinickej biochémie elektrochemiluminiscenčnou imunoanalýzou.

Vyšetrenie CSS sa realizovalo u všetkých pacientov s karcinómom pľúc a aj u všetkých jedincov kontrolnej skupiny na hybridnej gamakamere typu BrightView XCT firmy Philips za 2–4 hodiny od intravenózneho podania rádiofarmaka ^{99m}Tc – metyléndifosfonát

Tab. 2. Zvýšená sérová koncentrácia OC nad rozsah referenčných hodnôt u pacientov s NSCLC, SCLC, s rôznym histologickým typom karcinómu pľúc, u mužov, žien a u pacientov s rôznym klinickým štádiom ochorenia v porovnaní s nálezom pri celotelovej scintigrafii skeletu.

Sérová koncentrácia OC zvýšená nad rozsah referenčných hodnôt	Prítomné kostné metastázy	Pravdepodobné kostné metastázy	Neprítomné kostné metastázy
NSCLC	5/51	1/11	1/7
SCLC	0/9	0/4	0/4
histologický typ karcinómu			
epidermoidný karcinóm	2/21	1/4	0/2
adenokarcinóm	3/20	0/4	1/3
veľkobunkový karcinóm	0/3	0/1	0/1
typický karcinoid	0/1	0/1	0
NSCLC s neuroendokrinnou komponentou	0/3	0/1	0
NSCLC, bližšie neurčený	0/3	0	0/1
SCLC	0/9	0/4	0/4
pohlavie			
muži	1/46	1/12	0/10
ženy	4/14	0/3	1/1
klinické štádium			
štádium I	2/10	0/2	1/2
štádium II	1/1	0	0
štádium III	1/26	0/5	0/5
štádium IV	1/23	1/8	0/4
celkový počet pacientov	5/60	1/15	1/11

NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc, SCLC – malobunkový karcinóm pľúc, n – počet pacientov, OC – osteokalcín

(^{99m}Tc – MDP) o aktivite 500–700 MBq ako celotelový záznam v prednej a zadnej projekcii posunom vyšetřovacieho lôžka s pacientom medzi stacionárnymi detektormi rýchlosťou 10–12 cm za minútu za použitia nízkoenergetických kolimátorov s paralelnými otvormi (low energy general purpose – LEGP). Po skončení sme u každého pacienta realizovali aj bočné scintigramy lebky na 500 000 impulzov a v prípade potreby alebo nejednoznačného nálezu aj scintigramy so zameraním na oblasť panvy alebo hrudníka na 1 mil. impulzov, event. aj SPECT/CT (64 kro-

kov, 180° cirkulárne so snímaním pomocou dvoch detektorov gamakamery, po dobu 20–30 sekúnd na krok a maticou 128 × 128). CT parametre: prúd 20–80 mAs, napätie 120 kV, segmenty CT 1 alebo 3 v rozsahu 14,4 alebo 43,2 cm a hrúbka rezov 1 mm. Počítačová fúzia obrazov SPECT a CT bola realizovaná pomocou programu Extended Brilliance Workspace, Philips Healthcare.

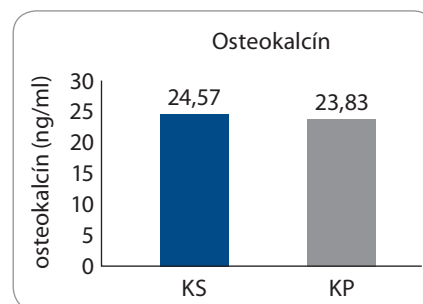
Výsledky

U 60 pacientov s karcinómom pľúc boli pri celotelovej scintigrafii skeletu prí-

Tab. 3. Znížená sérová koncentrácia OC pod rozsah referenčných hodnôt u pacientov s NSCLC, SCLC, s rôznym histologickým typom karcinómu pľúc, u mužov, žien a u pacientov s rôznym klinickým štádiom ochorenia v porovnaní s nálezom pri celotelovej scintigrafii skeletu.

Sérová koncentrácia OC znížená pod rozsah referenčných hodnôt		Prítomné kostné mts	Pravdepodobné kostné mts	Nepri- tomné kostné mts
NSCLC	10/51	1/11	2/7	7/33
SCLC	2/9	0/4	2/4	0/1
histologický typ karcinómu				
epidermoidný karcinóm	6/21	1/4	0/2	5/15
adenokarcinóm	2/20	0/4	1/3	1/13
veľkobunkový karcinóm	0/3	0/1	0/1	0/1
typický karcinoid	0/1	0/1	0	0
NSCLC s neuroendokrinnou komponentou	0/3	0/1	0	0/2
NSCLC, bližšie neurčený	2/3	0	1/1	1/2
SCLC	2/9	0/4	2/4	0/1
pohlavie				
muži	11/46	1/12	4/10	6/24
ženy	1/14	0/3	0/1	1/10
klinické štádium				
štádium I	0/10	0/2	0/2	0/6
štádium II	0/1	0	0	0/1
štádium III	8/26	1/5	3/5	4/16
štádium IV	4/23	0/8	1/4	3/11
celkový počet pacientov	12/60	1/15	4/11	7/34

NSCLC – nemalobunkový karcinóm pľúc, SCLC – malobunkový karcinóm pľúc, n – počet pacientov, OC – osteokalcín



Graf 1. Koncentrácie OC u kontrolnej skupiny a u pacientov s diagnostikovaným karcinómom pľúc.

Priemerná hodnota koncentrácie OC v sére u jedincov kontrolnej skupiny (s neprítomným nádorovým ochorením) a u pacientov s diagnostikovaným karcinómom pľúc.

KS – kontrolná skupina, KP – pacienti s karcinómom pľúc

Referenčné hodnoty OC: muži 14–46 ng/ml, ženy 15–46 ng/ml

tastázy a siedmi pacienti boli bez nálezu kostných metastáz (tab. 3). V kontrolnej skupine 10 jedincov boli sérové koncentrácie OC v rozsahu referenčných hodnôt, len u jedného jedinca kontrolnej skupiny bola koncentrácia OC znížená pod rozsah referenčných hodnôt. Priemerná hodnota koncentrácie OC v sére u jedincov kontrolnej skupiny (s neprítomným nádorovým ochorením) a u pacientov s diagnostikovaným karcinómom pľúc bola bez výraznejších rozdielov (graf 1). Podobne bola bez podstatnejších rozdielov aj priemerná koncentrácia OC v sére u jedincov kontrolnej skupiny a u pacientov s nálezom prítomných kostných metastáz zistených pri celotelovej scintigrafii skeletu ako aj u pacientov bez nálezu kostných metastáz (graf 2). Pri porovnaní priemernej koncentrácie OC v sére u jedincov kontrolnej skupiny a pacientov s NSCLC a pacientov so SCLC bola hladina OC u pacientov so SCLC nevýrazne nižšia (25,93 %) ako u jedincov kontrolnej skupiny. U pacientov s NSCLC bola hladina OC v sére porovnateľná s hladinou kontrolnej skupiny (graf 3). Sérová koncentrácia OC výraznejšie nekorelovala u jednotlivých histologických typov NSCLC v porovnaní s jedincami kontrolnej skupiny.

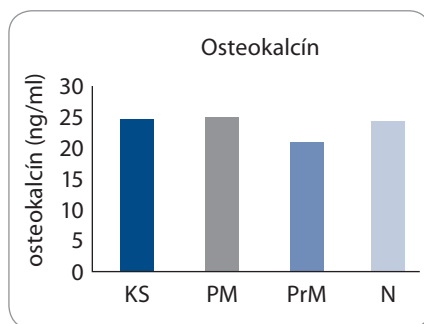
Diskusia

Väčšina pacientov s pokročilým karcinómom pľúc má súčasne prítomné aj kostné

tomné kostné metastázy v 15 prípadoch (25 %), pravdepodobné v 11 prípadoch (18,33 %) a u 34 pacientov (56,67 %) neboli kostné metastázy prítomné. Sérová koncentrácia OC bola nad rozsah referenčných hodnôt v piatich prípadoch (8,33 %), a to len u pacientov s NSCLC. Z týchto piatich pacientov so zvýšenou sérovou koncentráciou OC nad rozsah referenčných hodnôt boli u jedného pacienta súčasne prítomné kostné metastázy zistené pri celotelovej scintigrafii skeletu, u jedného pravdepodobné kostné metastázy a traja pacienti boli

bez nálezu kostných metastáz (tab. 2). Pod rozsah referenčných hodnôt bola sérová koncentrácia OC znížená v 12 prípadoch zo 60 pacientov s karcinómom pľúc (20 %), a to v 10 prípadoch z 51 pacientov s NSCLC a v dvoch prípadoch z deväť pacientov s SCLC, a to s nálezom pravdepodobných kostných metastáz. Z 10 pacientov zo skupiny NSCLC, u ktorých bola sérová koncentrácia OC znížená pod rozsahom referenčných hodnôt, boli u jedného pacienta súčasne prítomné aj kostné metastázy, u dvoch pacientov pravdepodobné kostné me-

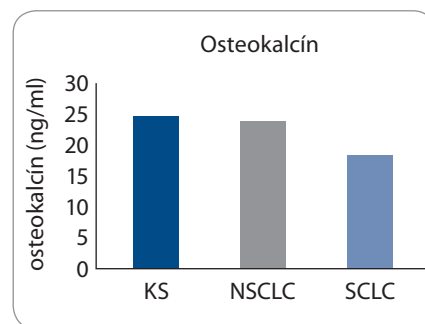
metastázy, ktoré vedú ku komplikáciám zahŕňajúcim patologické fraktúry, kompresiu miechy a bolesti kostí, čím znižujú kvalitu života u daných pacientov [23,24]. V našom súbore pacientov s karcinómom pľúc sme nezistili signifikantné rozdiely medzi sérovou koncentráciou OC a nálezom kostných metastáz zistených pri celotelovej scintigrafii skeletu v porovnaní s kontrolnou skupinou jedincov bez prítomnosti nádorového ochorenia. Bilgin et al (2012) vo svojej štúdii porovnávali sérovú hladinu OC u 60 pacientiek s karcinómom prsníka, 21 pacientov s karcinómom pľúc v porovnaní s kontrolnou skupinou 30 jedincov s nálezom vyšších hladín u pacientov a so záverom nezávislej diagnostickej hodnoty OC v porovnaní s inými markermi kostnej prestavby [25]. Valencia et al (2013) vo svojej práci publikovali koreláciu hladiny OC v sére u pacientov s karcinómom pľúc a prítomnými kostnými metastázami len v pokročilých štádiách ochorenia [26]. V štúdii Bayraka et al (2012), kde stanovili a porovnali hladinu OC v sére u 65 pacientov (mužov) s NSCLC (77 %) a s SCLC (20 %), nezistili signifikantný rozdiel medzi oboma skupinami [27]. V našej skupine pacientov s karcinómom pľúc (graf 3) sme zistili nevýrazne zníženú hladinu OC v sére u pacientov so SCLC v porovnaní s NSCLC, avšak tento rozdiel nebol signifikantný. Terpos et al (2009) v retrospektívnej štúdii zahŕňajúcej 79 pacientov s novodiagnostikovaným NSCLC rozdelenými do skupiny 51 pacientov s prítomnými kostnými metastázami a 28 bez nálezu kostných metastáz udávajú pokles OC v sére u pacientov s progresiou metastáz v kostiach [28]. V štúdii Karapanagiotou et al (2010), kde bolo 22 pacientov s NSCLC, 28 so SCLC a 29 zdravých dobrovoľníkov, bola hladina OC v sére znížená u pacientov s NSCLC a prítomnými kostnými metastázami [29]. Dane et al (2008) porovnávali sérovú koncentráciu OC u 54 mužov a šiestich žien s karcinómom pľúc (NSCLC aj SCLC) v korelácii s nálezom kostných metastáz za použitia scintigrafie skeletu s nízkym významom stanovenia OC u pacientov s karcinómom pľúc pri detekcii kostných metastáz [30]. Malý význam stanovenia OC v sére pri porovnaní 10 pacientov s karcinómom pľúc a s prítomnými kostnými metastázami, 10 pacientov bez nálezu kostných metastáz a 10 zdravých jedincov publikovali Kong et al (2005) [31]. Shih et al (2004) vo svojej štúdii 25 pacientov s osteolytickými metastázami v kostiach pri karcinóme prsníka a NSCLC udávajú pokles sérovej koncentrácie OC [32]. Rovnako Alatas et al (2002) u 52 pacientov s karcinómom pľúc síce udávajú vyššie hladiny OC v sére u pacientov s kostnými metastázami, avšak význam stanovenia OC pri detekcii kostných metastáz u pacientov s karcinómom pľúc spochybňujú [33]. Pri porovnaní sérovej koncentrácie OC u 47 pacientov s karcinómom pľúc a s prítomnými kostnými metastázami a 44 pacientov bez nálezu kostných metastáz nebola daná koncentrácia OC u pacientov s kostnými metastázami signifikantne zvýšená v štúdii Aruga et al (1997) [34].



Graf 2. Koncentrácie OC u kontrolnej skupiny a u pacientov s diagnostikovaným karcinómom pľúc a nález celotelovej scintigrafie skeletu.

Priemerná hodnota OC v sére u jedincov kontrolnej skupiny (s neprítomným nádorovým ochorením) a u pacientov s diagnostikovaným karcinómom pľúc.

KS – kontrolná skupina, PM – pacienti s kostnými metastázami, PrM – pacienti s pravdepodobnými kostnými metastázami, N – pacienti bez kostných metastáz



Graf 3. Koncentrácie OC u kontrolnej skupiny a u pacientov s nemalobunkovým a malobunkovým karcinómom pľúc.

Priemerná hodnota koncentrácie OC v sére u jedincov kontrolnej skupiny (s neprítomným nádorovým ochorením) a u pacientov s diagnostikovaným nemalobunkovým a malobunkovým karcinómom pľúc.

KS – kontrolná skupina, NSCLC – pacienti s nemalobunkovým karcinómom pľúc, SCLC – pacienti s malobunkovým karcinómom pľúc

zami, 10 pacientov bez nálezu kostných metastáz a 10 zdravých jedincov publikovali Kong et al (2005) [31]. Shih et al (2004) vo svojej štúdii 25 pacientov s osteolytickými metastázami v kostiach pri karcinóme prsníka a NSCLC udávajú pokles sérovej koncentrácie OC [32]. Rovnako Alatas et al (2002) u 52 pacientov s karcinómom pľúc síce udávajú vyššie hladiny OC v sére u pacientov s kostnými metastázami, avšak význam stanovenia OC pri detekcii kostných metastáz u pacientov s karcinómom pľúc spochybňujú [33]. Pri porovnaní sérovej koncentrácie OC u 47 pacientov s karcinómom pľúc a s prítomnými kostnými metastázami a 44 pacientov bez nálezu kostných metastáz nebola daná koncentrácia OC u pacientov s kostnými metastázami signifikantne zvýšená v štúdii Aruga et al (1997) [34].

Záver

Prognóza pacienta s diagnostikovaným karcinómom pľúc závisí aj od včasného odhalenia kostných metastáz a najmä od ich rozsahu. V našom súbore pacientov sme sa zamerali na stanovenie sérovej koncentrácie OC a na jej koreláciu s nálezom pri celotelovej scintigrafii skeletu u pacientov s diagnostikovaným karcinómom pľúc. Realizovali sme porovnanie hladín so zameraním najmä na

nález kostných metastáz, ale aj na štádium ochorenia, histologický typ nádoru, ako aj pohlavie pacientov, kde sme nezaznamenali žiadne výraznejšie rozdiely tiež v porovnaní s jedincami kontrolnej skupiny bez prítomnosti nádorového ochorenia. Nevýrazné zníženie priemernej hodnoty koncentrácie OC sme pozorovali len v skupine pacientov s SCLC v porovnaní s kontrolnou skupinou, avšak toto zníženie nebolo signifikantné a týkalo sa pacientov s nálezom pravdepodobných kostných metastáz. Záverom by sme zhrnuli, že stanovenie koncentrácie OC v sére u pacientov s diagnostikovaným karcinómom pľúc a s podozrením na kostné metastázy alebo na ich včasné odhalenie pravdepodobne nemá diagnostický význam a môže viesť k falošne negatívnemu výsledku. Najväčší význam v diagnostike kostných metastáz a najmä na ich včasné odhalenie u pacientov s karcinómom pľúc má celotelová scintigrafia skeletu.

Literatúra

1. Vansteenkiste J, De Ruysscher D, Eberhardt WE et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): 89–98. doi: 10.1093/annonc/mdt241.
2. D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009; 20 (Suppl 4): 68–70. doi: 10.1093/annonc/mdp132.

3. Singh CR, Kathiresan K. Molecular understanding of lung cancers-A review. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014; 4 (Suppl 1): 35–41. doi: 10.12980/APJTB.4.2014C597.
4. Sørensen M, Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): 71–72. doi: 10.1093/annonc/mdp133.
5. Früh M, De Ruysscher D, Popat S et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): 99–105. doi: 10.1093/annonc/mdt178.
6. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): 56–64.
7. Gupta S, Hassan S, Bhatt VR et al. Lung cancer trends: smoking, obesity, and sex assessed in the Staten Island University's lung cancer patients. *Int J Gen Med* 2014; 2(7): 333–337. doi: 10.2147/IJGM.S55806.
8. Florou AN, Gkiozos IC, Tzagoulis SK et al. Clinical significance of smoking cessation in patients with cancer: a 30-year review. *Respir Care* 2014; 59(12): 1924–1936.
9. Choi H, Mazzone P. Radon and lung cancer: assessing and mitigating the risk. *Cleve Clin J Med* 2014; 81(9): 567–575. doi: 10.3949/ccjm.81a.14046.
10. Dawe DE, Greenspoon JN, Ellis PM. Brain metastases in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014; 15(4): 249–257. doi: 10.1016/j.clcc.2014.04.008.
11. Lukas RV, Lesniak MS, Salgia R. Brain metastases in non-small-cell lung cancer: better outcomes through current therapies and utilization of molecularly targeted approaches. *CNS Oncol* 2014; 3(1): 61–75. doi: 10.2217/cns.13.66.
12. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical Cancer Res* 2006; 12(20): 6243–6249.
13. Sugiura H, Yamada K, Sugiura T et al. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466(3): 729–736. doi: 10.1007/s11999-007-0051-0.
14. Jung RS, Mittal BR, Santhosh S et al. Is femoral uptake of Tc99m-methylene diphosphonate on bone scintigraphy in bronchogenic carcinoma an alarming sign: a case report and brief review of literature? *Lung India* 2014; 31(3): 280–281. doi: 10.4103/0970-2113.135779.
15. Aruga A, Koizumi M, Hotta R et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 75(6): 760–764.
16. Kane T, Kulshrestha R, Notghi A et al. Clinical Utility (Applications) of SPECT/CT. In: Jones DW, Hogg P, Seeram E et al (eds). *Practical SPECT/CT in Nuclear Medicine*. London: Springer-Verlag 2013: 345.
17. Kuwert T. Bone Imaging with SPECT-CT. In: Fanti S, Farsad M, Mansi L et al (eds). *Atlas of SPECT/CT*. Berlin: Springer – Verlag Heidelberg 2011: 229.
18. Makaiová I. Scintigrafie skeletu. In: Kupka K, Kubinyi J, Šámal M et al (eds). *Nukleární medicína*. 1. vyd. Příbram: P3K 2007: 116–124.
19. Kardamakis D, Vassiliou V, Chow E. Bone metastases. A Translational and Clinical Approach. Springer Science + Business Media B.V. 2009: 400.
20. Lee AJ, Hodges S, Eastell R. Measurement of osteocalcin. *Ann Clin Biochem* 2000; 37(4): 432–446.
21. Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and bone health. *J Clin Densitom* 2013; 16(4): 409–413. doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.017.
22. Okano T. Gla-containing proteins. *Clin Calcium* 2014; 24(2): 241–248. doi: 10.1016/j.ccc.2014.02.014.
23. Bae HM, Lee SH, Kim TM et al. Prognostic factors for non-small cell lung cancer with bone metastasis at the time of diagnosis. *Lung Cancer* 2012; 77(3): 572–577. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.05.094.
24. Niu YJ, Wen YT, Shen WW et al. Risk factors for bone metastasis in patients with primary lung cancer: study protocol for systematic review. *BMJ Open* 2014; 4(7): e005202. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005202.
25. Bilgin E, Yasasever V, Soyuncu HO et al. Markers of bone metastases in breast and lung cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(9): 4331–4334.
26. Valencia K, Martín-Fernández M, Zandueza C et al. miR-326 associates with biochemical of bone turnover in lung cancer bone metastasis. *Bone* 2013; 52(1): 532–539. doi: 10.1016/j.bone.2012.10.033.
27. Bayrak SB, Ceylan E, Serter M et al. The clinical importance of bone metabolic markers in detecting bone metastasis of lung cancer. *Int J Clin Oncol* 2012; 17(2): 112–118. doi: 10.1007/s10147-011-0266-7.
28. Terpos E, Kiagia M, Karapanagiotou EM et al. The clinical significance of serum markers of bone turnover in NSCLC patients: surveillance, management and prognostic implications. *Anticancer Res* 2009; 29(5): 1651–1657.
29. Karapanagiotou EM, Terpos E, Dilana KD et al. Serum bone turnover markers may be involved in the metastatic potential of lung cancer patients. *Med Oncol* 2010; 27(2): 332–338. doi: 10.1007/s12032-009-9214-z.
30. Dane F, Turk HM, Svinc A et al. Markers of bone turnover in patients with lung cancer. *J Natl Med Assoc* 2008; 100(4): 425–428.
31. Kong QQ, TuCQ, Dou QY et al. Bone turnover markers in the detection of bone metastases in primary lung cancer. *Sichuan Da Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 36(3): 397–399.
32. Shih LY, Shih HN, Chen TH. Bone resorption activity of osteolytic metastatic lung and breast cancers. *J Orthop Res* 2004; 22(6): 1161–1167.
33. Alatas F, Alatas O, Metintas M et al. Usefulness of bone markers for detection of bone metastases in lung cancer patients. *Clin Biochem* 2002; 35(4): 293–296.
34. Aruga A, Koizumi M, Hotta R et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. *Br J Cancer* 1997; 76(6): 760–764.

Sarcomatoid Carcinoma of the Lung – a Case Report

Sarkomatoidní karcinom plic – kazuistika

Szkorupa M., Bohanes T., Neoral C., Vomackova K., Chudacek J.

Department of Surgery I, Faculty of Medicine and Dentistry of Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc

Summary

Background: Sarcomatoid carcinoma (SARC) of the lung is a very rare and aggressive type of non-small cell lung cancer. It belongs to a group of poorly differentiated carcinomas with partial sarcomatoid differentiation or with a direct sarcoma component. Characteristic findings include a large tumor with an invasive tendency, early recurrence and systemic metastases. **Case:** The authors present a case of SARC in the 77-year-old patient. Preoperative staging confirmed sarcomatoid carcinoma of the lower lobe of the left lung without generalization on PET/CT. However, an infiltration of more than 2/3 of the diaphragm was ascertained. A resection was performed – a left lower lobectomy with resection of the diaphragm and its replacement by a muscle flap made from the latissimus dorsi muscle with vascular pedicle. Histological findings confirmed the diagnosis of sarcomatoid (pleomorphic) carcinoma pT3N0M0. The patient underwent adjuvant chemotherapy; recurrence and systemic dissemination of the disease occurred after 20 months; the patient died 21 months after the surgery.

Key words

lung cancer – neoplasm invasion – surgical flaps – diaphragm – sarcomatoid carcinoma

Souhrn

Východiska: Sarkomatoidní karcinom (sarcomatoid carcinoma – SARC) plic patří mezi velmi vzácné a agresivní typy nemalobuněčného karcinomu plic. Jedná se o skupinu níže diferencovaných karcinomů s částečnou sarkomatoidní diferenciací nebo přímo s komponentou sarkomu. Charakteristickým nálezem bývá objemný nádor se sklonem k invazi, brzká rekurence a systémové metastazování. **Případ:** Autoři prezentují případ SARC u 77leté pacientky. Předoperační staging prokázal sarkomatoidní karcinom dolního laloku levé plic bez generalizace na PET CT, ale s infiltrací více než 2/3 bránice. Byla provedena resekce – dolní lobektomie s resekci bránice a náhradou svalovým lalokem z m. latissimus dorsi na cévní stopce. Histologický nález potvrdil diagnózu sarkomatoidního (pleomorfního) karcinomu pT3N0M0. Pacientka prodělala adjuvantní chemoterapii, za 20 měsíců došlo k relapsu a systémové diseminaci nádoru, pacientka zemřela 21 měsíců od operace.

Klíčová slova

karcinom plic – nádorová invaze – svalový lalok – bránice – sarkomatoidní karcinom

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

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

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

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



MUDr. Marek Szkorupa, Ph.D.
Department of Surgery I
Faculty of Medicine and Dentistry
of Palacky University Olomouc
and University Hospital Olomouc
I. P. Pavlova 6
Olomouc
Czech Republic
e-mail: Marek.Szkorupa@fnol.cz

Submitted/Obdrženo: 15. 10. 2014

Accepted/Přijato: 2. 12. 2014

<http://dx.doi.org/10.14735/amko201557>

Introduction

The diagnosis of sarcomatoid carcinoma (SARC) of the lung includes a group of poorly differentiated non-small cell lung tumors, which include a component with sarcomatoid differentiation (spindle-cell and/or giant cell population) or a sarcoma component. The incidence is only 0.1–1.3% of all malignant lung tumors [1]. They affect more frequently males than females (2–10 : 1), primarily smokers; the average age at diagnosis is 60 years [2]. SARC is characterized by rapid growth, invasion, disease recurrence and metastases.

Case presentation

The 77-year-old patient was examined due to shortness of breath, chest pain on the left side of the chest and dry cough. X-ray and CT findings showed a left-sided pleural effusion and a large heterogeneous tumor measuring 110 × 95 × 95 mm. Endobronchial findings were with no direct signs of

the tumor; cytology findings from brush biopsy were suspected to be malignant. A transparietal biopsy under CT was performed and diagnosed sarcomatoid granuloma. PET CT confirmed an extensive tumor arising from the lower lobe of the left lung with infiltration of approximately 2/3 of the diaphragm, with no signs of invasion into the abdominal cavity or pericardium and with no signs of dissemination of the disease (Fig. 1). Laboratory findings showed only slight elevation of CA125, while other markers were with no pathological values. Primary staging was concluded to be cT3N0M0. The patient was indicated for surgical resection, which, due to the extent of the tumor, was performed through a double thoracotomy in the 5th and 8th intercostal space. The resection included a left-sided lower lobectomy and resection of 3/4 of the surface of the diaphragm. The extensive defect resulting from the diaphragm resection was reconstructed using a muscle flap made

from the latissimus dorsi muscle with vascular pedicle (Fig. 2). No serious complications were observed in the postoperative course (Fig. 3). The patient was discharged on the 14th postoperative day.

Histological findings confirmed sarcomatoid cancer – pleomorphic subtype pT3N0MX, immunohistochemically positive vimentin 100%, TTF1 5–20%, AE1/AE3 80%, only sporadic positivity of CK7. The patient subsequently underwent adjuvant chemotherapy with carboplatin and gemcitabine. PET CT performed 11 months after the resection showed the disease recurrence. Nine months later the patient complained of back pain, weight loss and weakness. Follow-up PET CT revealed disease recurrence with generalization. The patient died 21 months after the operation.

Discussion

The histogenesis of SARC remained unclear for a long time due to its histo-



Fig. 1. CT images of the tumor before the surgery. The tumor arises from the lower left lung lobe and invades the diaphragm.

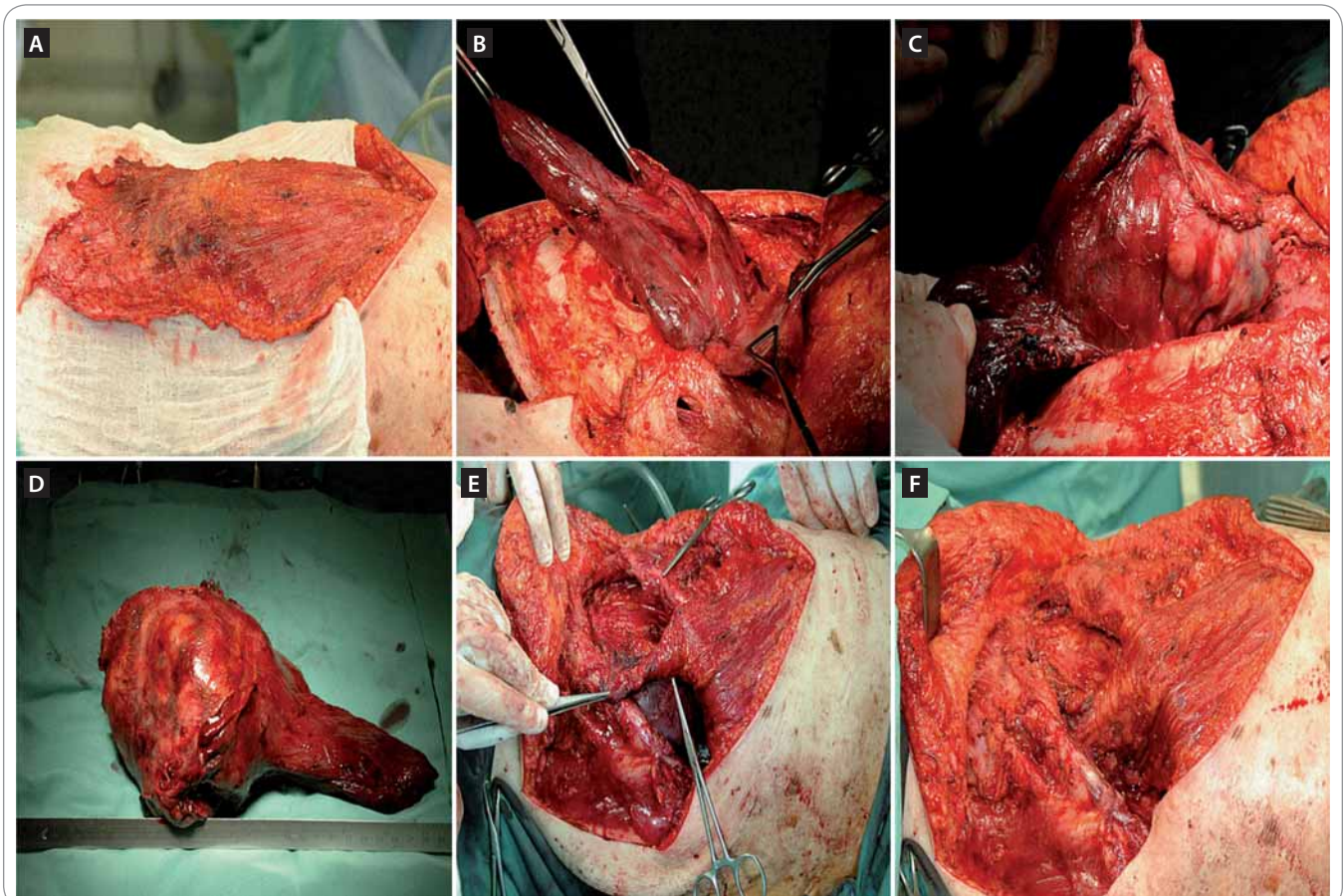


Fig. 2. Intraoperative pictures. **A.** preparation of the muscular flap; **B, C.** resection of the tumor with the diaphragm; **D.** the resected tumor; **E, F.** the diaphragm repair with the muscular flap.

logical heterogeneity. Years ago led this to the proposal of numerous theories. Only with the help of modern molecular methods could be the origin of sarcomatoid differentiation partially revealed. Currently, support for the so-called totipotent hypothesis prevails, which assumes the origin of the tumor cell to be from stem cells, which can differentiate into an individual epithelial or mesenchymal component [3]. This theory was also supported by the convincing determination of monoclonality and clonal identity of cell lines of carcinoma and sarcoma [4].

In an earlier WHO classification, individual types of SARC were included among conventional non-small cell cancers. Since 2004, the WHO classification has remained stable and the SARC group contains five subgroups – pleomorphic carcinoma, spindle cell carcinoma, giant cell carcinoma, carcinosarcoma and pulmonary blastoma [5].

Histopathological diagnosis of SARC and its subtypes may cause certain problems. Due to difficulties with capturing all the possible components, which may be within a tumor represented only in a minority, the tumor should be processed for histological analysis extensively. Certain subtypes may be identified by means of basic staining with hematoxylin-eosine; however, usually other methods must be used for specification. Immunohistochemical analysis must show cytokeratin positivity (most often AE1/AE3, CAM5.2, CK18, CK7). Vimentin, CEA and smooth-muscle markers are also positive. Positivity of epithelial markers is not essential if components of conventional cancer are morphologically present [5].

To date, no prospective studies regarding SARC are available. This is primarily due to the low incidence of this type of carcinoma, and also due to more complicated diagnostics, when in

a high number of cases it is recognized as late as according to the postoperative histological findings. Furthermore, due to tumor aggressiveness, majority of patients are SARC diagnosed in advanced stages or even upon autopsy. To date, only retrospective studies with mainly small numbers of patients with SARC have been documented, and these patients are usually compared to the groups of patients with conventional non-small cell cancer. These studies differ somewhat in their results. In most of these studies, patients with SARC had significantly worse results in terms of median of survival, disease progression as well as overall survival [6,7]. On the other hand, some studies did not find any difference in survival between the two aforementioned groups of patients [8,9].

Nonetheless, SARC diagnosis is generally considered to be a disease with a significantly poorer prognosis in terms

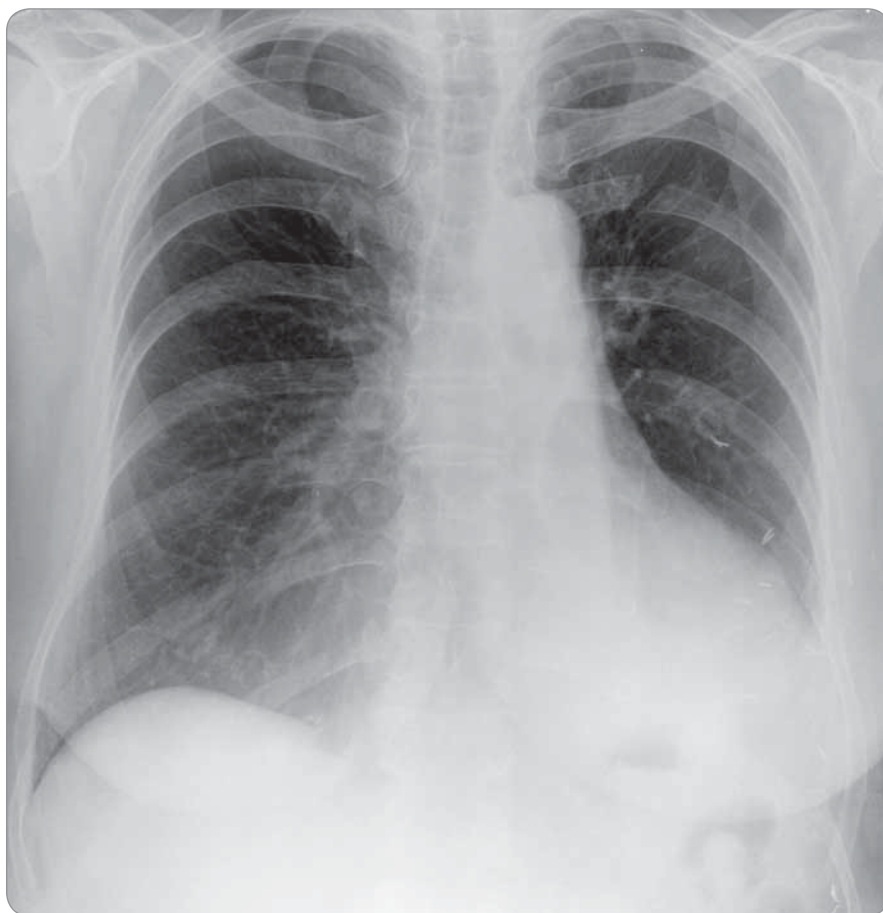


Fig. 3. Postoperative X-ray three months after the surgery.

of survival and early disease relapse. A complete resection in the early stages of disease brings the best results; however, five-year survival in stage I is achieved by only 37% of patients [10].

SARC has a low sensitivity to radiochemotherapy and improved responses to this modality have not been recorded, nonetheless it is recommended especially for bulky disease tumors, tumors invad-

ing the thoracic wall or in cases of metastatic lymph node involvement. This is due to the higher incidence of loco-regional and distant disease recurrence. In advanced stages, where surgical treatment is not indicated, palliative oncological therapy is recommended [7].

References

1. Travis WD (ed.). Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Oxford: Oxford University Press 2004.
2. Kikuchi R, Isowa N, Tokuyasu H et al. Three cases of resected pleomorphic carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16(4): 264–269.
3. Wick MR, Swanson PE. Carcinosarcomas: current perspectives and an historical review of nosological concepts. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10(2): 118–127.
4. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(3): 277–285.
5. Franks TJ, Galvin JR. Sarcomatoid carcinoma of the lung: histologic criteria and common lesions in the differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(1): 49–54.
6. Fishback NF, Travis WD, Moran CA et al. Pleomorphic (spindle/giant cell) carcinoma of the lung. A clinicopathologic correlation of 78 cases. *Cancer* 1994; 73(12): 2936–2945.
7. Martin LW, Correa AM, Ordonez MG et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a predictor of poor prognosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(3): 973–980.
8. Nakajima M, Kasai T, Hashimoto H et al. Sarcomatoid carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of 37 cases. *Cancer* 1999; 86(4): 608–616.
9. Pelosi G, Frassetto F, Nappi O et al. Pleomorphic carcinomas of the lung show a selective distribution of gene products involved in cell differentiation, cell cycle control, tumor growth, and tumor cell motility: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(9): 1203–1215.
10. Fujioka S, Nakamura H, Adachi Y et al. Pleomorphic carcinoma of the lung in which the sarcomatous element grew rapidly: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 15(2): 111–114.

Domácí parenterální výživa v onkologii

Po minisérii komentovaných nutričně-onkologických kazuistik v minulém ročníku přichází v roce 2015 seriál věnovaný domácí parenterální výživě (DPV). Co vlastně o této metodě onkologická veřejnost ví? Je hříčkou několika specialistů, nebo již věcí běžnou? A především – jde o perspektivní rozšíření podpůrné onkologické péče, nebo o slepou cestu nadužívající dostupnou technologii? Na tyto otázky se pokusí odpovědět lékaři několika českých a moravských nutričních ambulancí, kteří v každém z dílů přiblíží část problematiky, opět s pomocí kazuistik s komentářem.

Díl 1 – Vývoj metody domácí parenterální výživy v ČR

Beneš P.

Nutriční ambulance, Interní oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Nutriční ambulance Nemocnice Na Homolce v Praze je kapacitně malou ambulancí poskytující nadregionální péči ve všech oblastech nutriční intervence. Prošly jí na čtyři desítky nemocných s DPV. Na několika případech z archivu ambulance je demonstrován vývoj metody během uplynulých 20 let.

První pokus o domácí aplikaci parenterální výživy byl učiněn před téměř 50 lety v roce 1967 Schilsem v USA a v ČR jej o 25 let později následoval Anděl. K širšímu využití ale chyběla praktická zkušenost, standardizované postupy a především systém ambulantní úhrady zdravotními pojišťovnami. Několik let se tedy jednalo o vcelku raritní případy.

Případ 1

Když byl v roce 1994 tehdy 33letý pacient ze středních Čech exstirpován karcinomem rektu, měla za sebou již osm let s diagnózou familiární adenomatózní polypózy a dvě velké operace – nejprve totální kolektomie s ileorektoanastomózou a následně resekci větší části tenkého střeva pro agresivní fibromatózu typu desmoidu. Konečným výsledkem byl tzv. syndrom krátkého střeva I. typu s jejunostomií. Odpad z ní činil nad 4 000 ml/den a nemocná jím ztrácela až 300 mmol natria a chloru a 130 mmol kalia denně. Na chirurgickém pracovišti tehdy pooperačně rozvinula významnou dehydrataci, hypochloremickou alkalózu, rána se kachektické nemocné rozpadla. Rehydratací, úpravou minerálů a parenterální výživou se stav upravil, dimise bez

infuzí ale nebyla reálná. Pacientka byla mladá, pečující o dvě malé děti, výborně kooperující, s dobrým rodinným zázemím a po zdravotní stránce prosta metastáz i jakýchkoli dalších chorob.

Byla zvažována možnost DPV, a protože situace neměla rozumné alternativní řešení, absolvovala nemocná dva týdny tréninku péče o žilní vstup, správné přípravy i aplikace nutričních i hydratačních vaků. S tunelizovaným permanentním katetrem a zapůjčenou infuzní pumpou byla propuštěna v režimu střídajícím během týdne nutrici, hydrataci a volný den v poměru 3 : 3 : 1. Aplikace probíhaly v noci ve spánku, dny měla nemocná volné k běžným aktivitám. Po dvou letech a plné adaptaci zbylého střeva se zmíněný poměr změnil na 2 : 4 : 1 ve prospěch hydratací, i dnes ale není pacientka schopna tolerovat ani 48 hodin bez parenterálních krystaloidů.

Další život pacientky nebyl bez komplikací. V období několika let ji sužovaly opakované katetrové sepse, z nichž nejúpornější byly recidivy kandidových sepsí. Žilní katetr byl proto opakovaně měněn, v důsledku čehož část magistralních žil trombózovala, část byla řešena cestou žilní plastiky a stentu. Optimální

Tato aktualita byla podpořena firmou Baxter.



MUDr. Petr Beneš
Nutriční ambulance
Interní oddělení
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2
150 30 Praha 5
e-mail: Petr.Benes@homolka.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 1. 2015

postupy se ladily v průběhu let a nemocná i ošetřující tým se učili na vlastních chybách. V roce 2001 byla v axile nemocné zjištěna metastáza anaplastického solidního karcinomu mammy a po lokální aktinoterapii proběhla ablace praveho prsu s následnou chemoterapií.

Poslední roky již byly bez zdravotních problémů, a tak dnes, po více než 20 letech zcela plnohodnotného života na DPV v celkově dobrém stavu (rodinný život, zaměstnání, zahraniční dovolené atp.) je žijícím příkladem správné indikace i realizace metody.



V dalších letech se DPV postupně stávala běžnou léčebnou modalitou. Významně k tomu přispěl Registr domácí nutriční podpory (REDNUP) evidující od roku 1993 nemocné včetně indikací, kom-

plikací a výsledku péče a v roce 2006 vznik odborné skupiny DPV při Společnosti klinické výživy a intenzivní metabolické péče (SKVIMP), která na pravidelných setkáních umožňuje výměnu zkušeností i formulaci doporučených postupů. V roce 2010 byla uzavřena dohoda s VZP o adekvátním hrazení péče ve vybraných asi 20 odborných centrech. V roce 2008 vzniklo i občanské sdružení pacientů „Život bez střeva“. V současné době je ČR s intervalovou roční prevalencí téměř 300 pacientů nad průměrem rozvinuté Evropy.

Typickým syndromem indukujícím DPV je syndrom krátkého střeva (okolo 40 %) následovaný obstrukcí trávicího traktu, píštělemi a těžkou malabsorpcí. Dříve typická základní diagnóza – Crohnova nemoc – byla ve své četnosti u DPV příjemců dávno předstižena onkologickými diagnózami, které v součtu s postiradiační enteritidou představují polovinu všech pacientů.

Případ 2

Na podzim roku 2008 byla přeložena z chirurgického na interní oddělení 34letá žena po revizi dutiny břišní pro ileus s provedenou paliativní ileostomií. Rok předtím jí byl diagnostikován středně diferencovaný karcinom v rektu, následně gynekologem upřesněný jako karcinom děložního čípku s infiltrací střevní stěny. Při probatorní laparotomii byl nález inoperabilní pro fixaci tumoru ke stěně pánevní a cévnímu svazku, poté následovala chemoterapie a radioterapie. Výsledný stav byl způsoben dílem lokální progresí tumoru a dílem postiradiační enteritidou.

Vstupně šlo o dehydratovanou, těžce kachetickou mladou ženu (175 cm, 43 kg, BMI 13,9 kg/m²), u níž sice RTG pasáž prokázala asi 2 m tenkého střeva před stomií, dobře použitelného k částečné perorální výživě, ale třilitrový stomický odpad vedl bez infuzí k rychlé dehydrataci. Plně kooperující pacientce byl zaveden venózní port. S ohledem na relativně dlouhodobou prognózu s absencí metastáz či ostatních chorob a v tu dobu již zcela rutinní metodu DPV byla během týdne zacvičena a vybavena k dimisi.

K nutrici byl zvolen komerčně vyráběný vak tzv. 3-v-1, tedy obsahující aminokyseliny, glukózu i tuk a základní minerály,

nemocná aplikovala cca 3–4 vaky týdně (obsah asi 1 500 kcal energie a 75 g bílkovin), k tomu jedla a dle stavu hydratace přidávala vak s krystaloidy. Na tomto režimu dobře prospívala a během prvních šesti měsíců zvýšila hmotnost o 11 kg. V rámci progresu základního onemocnění, rektovaginální a rektovezikální píštěle a úplného ileu, nemocná byla nicméně trvale ambulantní a s poklesem perorálního příjmu jen zvýšila frekvenci vaků DPV. Celkem tak získala 20 měsíců života v ambulantní péči při PS 1–2, než zemřela na chronickou neléčitelnou sepsi.



Použití DPV pro onkologické pacienty se ve světě velmi regionálně liší (v závislosti spíše na kulturním a společenském kontextu než na rozvinutosti zdravotní péče), přičemž hlavní kontroverze je právě ve skupině s terminální indikací. Za indikované jsou považováni ti, jejichž očekávané přežití je nejméně tři měsíce, a tedy je důsledky hladovění limitují více než základní diagnóza. Požadovaný je Karnofski index ≥ 50 , jsou plně obeznámeni s prognózou a potenciálními riziky DPV.

Poslední kazuistika je příkladem moderní indikace, tzv. domácí doplňkové parenterální výživy.

Případ 3

Dvaasedmdesátiletá žena byla odeslána do nutriční ambulance ke konzultaci. Již několik let je léčena pro karcinom tlustého střeva, a to resekcí, chemoterapií, nyní je již generalizována a přes dobrý stav nutrice (BMI 23 kg/m²) trpí recentně významným poklesem perorálního příjmu. Ošetřující onkolog neuspěl s meggestrol acetátem, sipping si nemocná již oškliví a zavedení nutriční sondy odmítá. Kondice pacientky klesá a onkolog původně plánující monoterapii kapecitabinem ji odkládá a podmiňuje zlepšením nutrice. Při odmítnutí sondy či zavedení PEGu by dříve takový stav ústil v zkoušení různých variant sippingu, antiemetik a orexigenních antidepresiv, což by ale asi nepřineslo žádný efekt.

Byla indikována DPV s využitím již přítomného venózního portu. Zvolen vak o objemu 1 litru (tzv. 3-v-1) s 1 000 kcal energie a 50 g bílkovin s aplikační dobou

cca 10 hodin. Pacientka byla jednoduše edukována a pro případnou asistenci domluvena home-care agentura. Poté docházela jedenkrát týdně k zavedení portové jehly a aplikovala jeden vak každou noc ve všední dny. Na víkend si jehlu extrahovala s 1–2denní pauzou. S ohledem na omezený obsah vaku a absenci jiných metabolických onemocnění byla i potřeba laboratorních kontrol minimální. Po čtyřech týdnech aplikace se významně subjektivně i objektivně zlepšila, při stabilní hmotnosti významně stoupla svalová síla (ručním dynamometrem z 13 kg na 18,4 kg), začala opět dobře jíst a onkolog obnovil chemoterapii. Parenterální substituce výživy byla zatím ukončena.



Doplňková DPV vychází z faktu, že perorální nebo enterální nutrice je často jen formálním pokusem, u nějž z důvodů nízké compliance i tolerance tuší lékař i pacient již a priori, že nebude efektivní a povede tak ke ztrátě času, prohloubení malnutrice a zhoršení situace nemocného. Onkologický pacient je přitom často vybavený centrálním žilním vstupem pro chemoterapii. Forma doplňkové DPV navíc proti klasické představuje menší zátěž tekutinami, menší dávku glycidů i lipidů a klade menší nároky na čas aplikace. Aplikaci tak lze snadno realizovat během noci, aniž je nemocný omezen během dne. Celou realizaci je navíc v dnešní době možné svěřit home-care agentuře. Optimální se jeví využití jednolitrových premixovaných vaků, nyní širou dostupných.

Praktické využití doplňkové DPV se mimo paliativní indikační skupiny nabízí u protrahovaných dyspepsií a mukozitid při některých režimech chemoterapie, kdy účinná antiemetická léčba sice zbaví nemocného symptomů, ale dobrého perorálního příjmu nedosáhne.

Závěrem lze říci, že DPV v podstatě jen kopíruje trend celé zdravotní péče přesouvající i komplikovanější aktivity z prostor nemocnice do domácího prostředí. V tomto případě je k tomu zapotřebí koordinace včasné a vhodně indikujícího onkologa s pružně reagujícím nutricionistou a dobře zorganizovaným systémem péče.

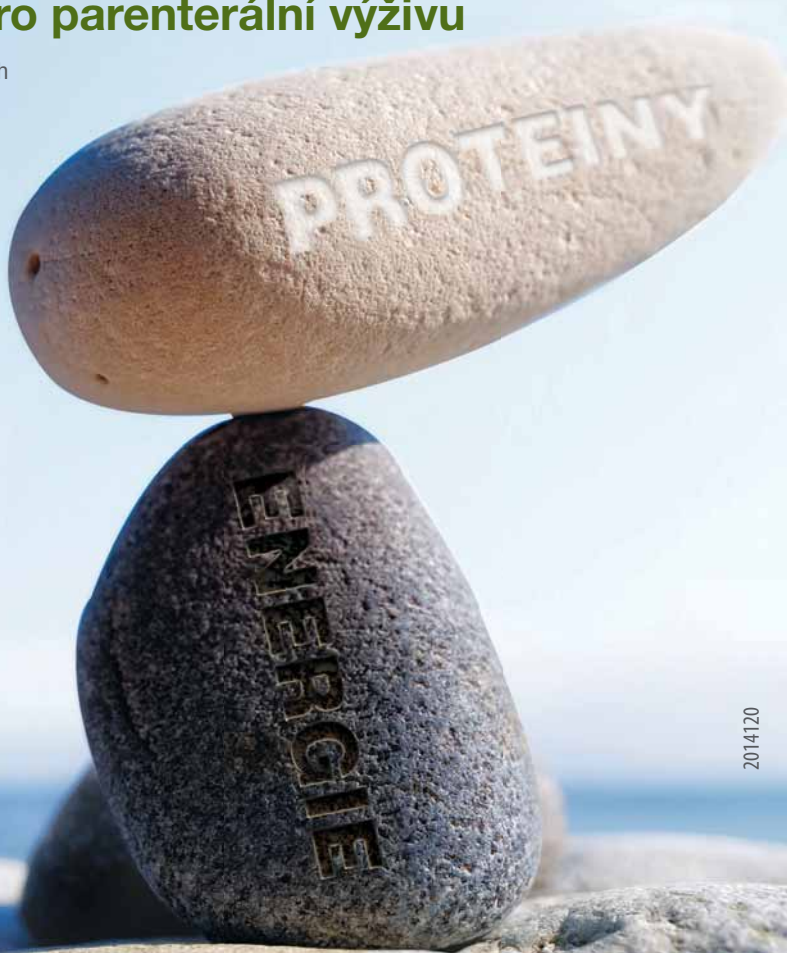
Olimel N9/N9E

Tříkomorové All-In-One vaky pro parenterální výživu

- Ke krytí zvýšených nároků na proteiny a energii u kriticky nemocných mají vaky Olimel N9/N9E **vyšší obsah bílkovinného dusíku** než jiné komerční vaky ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E dodává **velké množství dusíku při minimalizaci dodávky glukózy** ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E z dostupných komerčních vaků vykazuje **nejvyšší poměr mezi obsahem dusíku a objemem vody** ⁽¹⁾
- Odpovídá ESPEN guidelines pro chirurgii a intenzivní péči ^(2,3)
- **NOVĚ** dostupný v objemech 1000 ml a 2000 ml



1. SPCs OLIMEL N9(E), Kabiven, SmofKabiven, NuTriFlex Lipid/Omega Special.
2. Singer P et al. Clin Nutr. 2009;28:387-400.
3. Braga M et al. Clin Nutr. 2009;28:378-386.



2014120

Přípravky řady Olimel/Periolimel jsou charakterizovány obsahem dusíku v 1000 ml (např. Periolimel N4E = 4g N/l, Olimel N5E, N7E, N9 = 5; 7 nebo 9g N/l). Verze s elektrolyty jsou označeny E

Zkrácené informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL

Názvy přípravků: PERIOLIMEL N4E; OLIMEL N5E; OLIMEL N7E; OLIMEL N9E; OLIMEL N9

Infuzní emulze

Kvalitativní a kvantitativní složení: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou dodávány v 3komorových vacích. Léčivé látky: Olivae et sojae oleum raffinatum, alanin, arginin, acidum asparticum, acidum glutamicum, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, valin, natrii acetat trihydricus, natrii glycerophosphas hydricus, kalii chloridum, magnesi chloridum hexahydricum, calci chloridum dihydricum, glucosum. **Terapeutické indikace:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou indikovány pro parenterální výživu dospělých a dětí starších 2 let v případě, že perorální nebo enterální výživa je nemožná, nedostatečná nebo kontraindikována. **Dávkování a způsob podání:** Vzhled směsi po rekonstituci je homogenní mléčně zbarvená emulze. U dospělých a dětí starších dvou let věku Dávkování závisí na energetickém výdeji, klinickém stavu pacienta a jeho schopnosti metabolizovat složky přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL, jakožto i další energii nebo proteiny podané perorálně/enterálně. Proto je nutné zvolit velikost vaku s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta. **Způsob a délka podávání:** Díky své nízké osmolaritě je možné přípravek PERIOLIMEL podávat do periferní nebo centrální žíly. Přípravky OLIMEL s vysokou osmolaritou pouze do centrální žíly. Doporučená doba trvání infuze pro parenterální nutriční vak je mezi 12 a 24 hodinami. Pokud se podává přípravek dětem starším než 2 roky, je nezbytné použít vak, jehož objem koresponduje s denním dávkováním. **Kontraindikace:** Podávání přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL je kontraindikováno v následujících situacích: nedonošení novorozenci, kojenci a děti mladší 2let, hypersenzitivita na vaječné proteiny, sójové nebo arašidové

proteiny nebo na kteroukoli léčivou nebo pomocnou látku přípravku; vrozené abnormality metabolismu aminokyselin; závažná hyperlipidémie nebo závažné poruchy metabolismu lipidů charakterizované patologicky zvýšenou plazmatickou koncentrací sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu. **Zvláštní upozornění:** Příliš rychlé podání roztoků plně parenterální výživy může vést k závažným nebo fatálním následkům. Infuzi je nutné okamžitě zastavit, pokud se objeví jakékoli abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka nebo dyspnoe). K žádné složce vaku ani rekonstituované emulzi nepředávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látku bez předchozího ověření jejich kompatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze). Při zahájení intravenózní infuze je vyžadováno specifické klinické monitorování. V průběhu léčby sledujte rovnováhu vody a elektrolytů, osmolaritu séra, sérové triglyceridy (nesmí v průběhu infuze překročit 3 mmol/l), acidobazickou rovnováhu, krevní glukózu, jaterní a ledvinové testy, koagulaci a krevní obraz včetně destiček. Pravidelně je nutné sledovat schopnost těla odstraňovat lipidy. U pacientů s jaterní insuficiencí používejte přípravek s opatrností kvůli riziku rozvoje nebo zhoršení neurologických poruch spojených s hyperamoniemií. U pacientů s renální insuficiencí používejte přípravek s opatrností, zejména v případě hyperkalémie. U pacientů s poruchami koagulace, anémií, diabetem mellitus a hyperlipidemií používejte přípravek také s opatrností. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku PERIOLIMEL pacientům se zvýšenou osmolaritou, nedostatečnou funkcí nadledvin, srdečním selháním nebo plicní dysfunkcí. Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo ke vzduchové embolii reziduálním vzduchem obsaženým v primárním vaku. V případě použití periferní žíly u přípravku PERIOLIMEL se může vyvinout tromboflebitida. Místo zavedení katétru je nutné denně sledovat, zda se na něm nevyskytují místní známky tromboflebitidy. **Interakce s jinými léčivými**

přípravky: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL nesmí být podávány současně s krví stejným infuzním setem, neboť hrozí riziko pseudoaglutinace. Lipidy mohou interferovat s výsledky určitých laboratorních testů (např. bilirubin, laktátdehydrogenáza, saturace kyslíkem, krevní hemoglobin), pokud je vzorek krve odebrán před odstraněním lipidů. Dále nesmí být podávány společně s antibiotikem ceftriaxonem, z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápenatých solí. Přípravky s elektrolyty obsahují draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajícím draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisty receptoru angiotenzinu II nebo imunosupresiva takrolimus nebo cyklosporin z hlediska rizika hyperkalémie. **Nežádoucí účinky:** možné nežádoucí účinky mohou nastat jako následek nevhodného použití (např. předávkování, příliš vysoká rychlost infuze). Na začátku infuze může být kterýkoli z následujících abnormálních příznaků (pocení, horečka, třes, bolest hlavy, kožní vyrážka, dyspnoe) důvodem pro okamžité přerušení podávání infuze. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): tachykardie, anorexie, hypertriglyceridémie, bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v ochranném obalu. Chraňte před mrazem. **Registrační čísla:** 76/389/10-C, 76/384/10-C, 76/385/10-C, 76/387/10-C, 76/388/10-C. **Datum revize:** 14.5.2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika

Úplné souhrny informací o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL naleznete na www.baxter-vpois.cz
Výdej léčivých přípravků vázán na lékařský předpis.
Přípravky Olimel nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění.

Kontakt: BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliš 3201/6, Praha 5
Tel. +420 225 774 111

Onkologie v obrazech

Efekt akcelerované radioterapie u plicního adenokarcinomu

Burkoň P., Kazda T., Slávik M.

Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno



MUDr. Petr Burkoň, Ph.D.

Klinika radiační onkologie LF MU

a Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

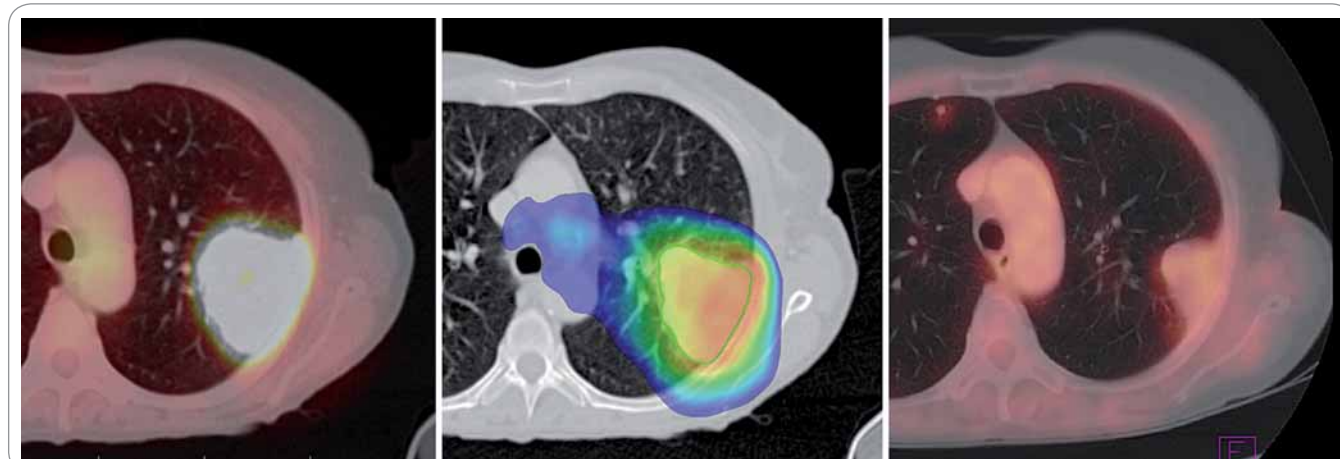
e-mail: burkon@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 11. 2014

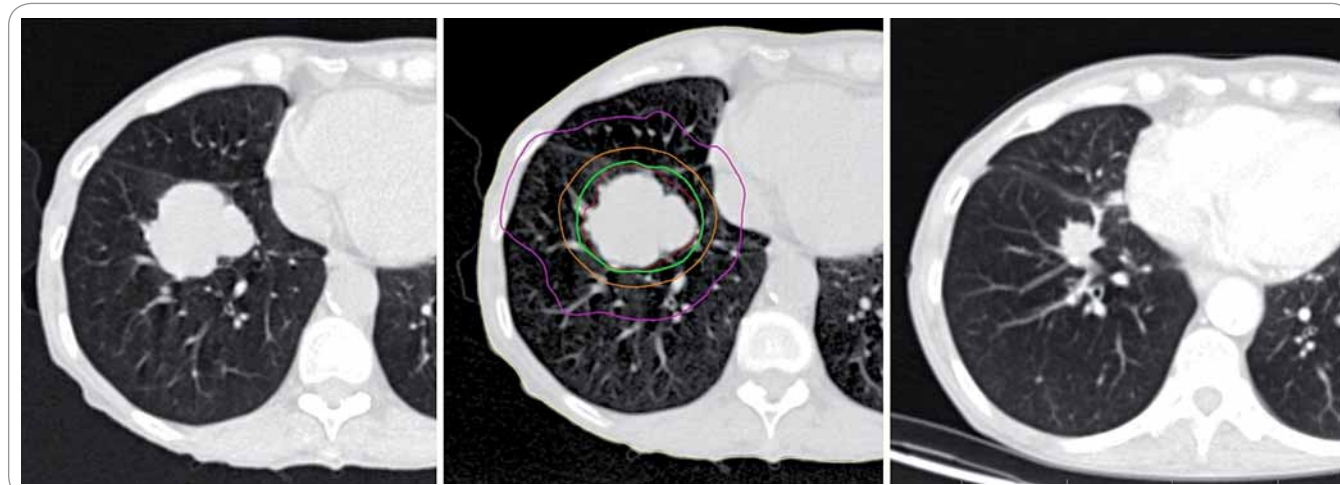
Šestapadesátiletá pacientka s adenokarcinomem levého horního plicního laloku, stadia IIIA, klasifikace T3N2M0, byla na naše pracoviště odeslána v lednu 2012.

Vzhledem ke komorbiditám a plicním funkcím byla indikována kurativní radioterapie. K definici cílových objemů bylo použito 4D gatované CT vyšetření umožňující

lokalizaci tumoru v průběhu jednotlivých fází dechového cyklu. Vlastní ozáření bylo provedeno akcelerovaně dávkou 60 Gy ve 20 frakcích (odpovídá 74 Gy standardní



Obr. 1. Rok 2012 – rozsah primárního tumoru; dávková distribuce (IMRT, SIB, žlutá – 60 Gy, modrá – 43 Gy); efekt po čtyřech měsících (regrese + nová drobná MTS).



Obr. 2. Rok 2013 – rozsah MTS; dávková distribuce (SBRT, zelená – 95 % dávky, oranžová 80 % a fialová 50 %); efekt po třech měsících (výrazná regrese).

frakcionací). Pacientka byla ozářena technikou RapidArc (objemově modulovaná intenzita svazku) s využitím simultánního integrovaného boostu (svodná lymfatika dávkou $20 \times 2,15$ Gy a tumor $20 \times 3,0$ Gy).

Po čtyřech měsících došlo k výrazné regresi původního onemocnění, mediastinum bylo PET negativní (obr. 1). Při stejném vyšetření byla ale zjištěna dvě metastatická ložiska v pravé plicí. Při následné paliativní chemoterapii režimem cisplatina/pemetrexed a cílené léčbě erlotinibem nález dále progredoval. Vzhledem k dobrému efektu před-

chozí radioterapie bylo indikováno cílené stereotaktické ozáření obou ložisek dávkou $8 \times 5,5$ Gy (odpovídá 60 Gy). Ozařovací plán byl opět připraven na základě 4D gatovaného CT, stereotakticky, technikou RapidArc. Po třech měsících byla konstatována 50% velikostní regrese, PET vyšetření bylo bez aktivity (obr. 2). Po celou dobu RT a následného sledování byla pacientka ve velmi dobrém celkovém stavu, neobjevily se žádné akutní ani pozdní nežádoucí účinky léčby.

V prosinci 2013 (tj. 23 měsíců od ozáření primárního tumoru a 13 měsíců od

ozáření obou metastáz) byla pacientka na základě PET/CT vyšetření stále bez známek aktivního onemocnění. Nicméně i přes kontrolované onkologické onemocnění pacientka v dubnu 2014 umírá na gastroenteritidu komplikovanou krvácením ze žaludečního vředu.

Případ ilustruje velmi dobrou efektivitu akcelerované radioterapie u nemalobuněčného karcinomu plic. I přes rozsáhlý nález může tato léčba zajistit výbornou lokální kontrolu onemocnění po dlouhou dobu bez zhoršení kvality života pacientů.

Redakce časopisu Klinická onkologie a nakladatelství Ambit Media, a.s. vypisuje

SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRANIČNÍCH ODBORNÝCH TITULECH

Odměna pro vítěze: 10 000 Kč

Cíl soutěže:

Podpořit renomé a prestiž časopisu Klinická onkologie – oficiálního časopisu ČOS ČLS JEP – u domácích i zahraničních autorů, lékařů a akademických pracovníků.

Podmínky soutěže:

1. Soutěž je určena autorským týmům, které publikují v zahraničních odborných titulech.
2. Do soutěže budou zařazeny práce publikované v zahraničních titulech od června 2014 do června 2015.
3. Ve svých článcích zaslanych k publikaci do zahraničního periodika budou autoři citovat práci, která byla otištěna v časopise Klinická onkologie (k vyhledání lze použít databáze www.pubmed.org nebo www.linkos.cz).
4. Do soutěže nebudou zařazeny autocitace.
5. Ze všech prací, které splní podmínky soutěže, bude redakční radou vylosována jedna, jejíž autorský tým bude oceněn částkou 10 000 Kč.

**KLINICKÁ
ONKOLOGIE**


ambit media®

Tematický seznam publikací vydaných v Klinické onkologii v roce 2013 a 2014

Epidemiologie nádorů, klinické registry, screening

Registr neuroendokrinních nádorů (NET) v ČR po třech letech sběru dat

Vítek P, Strenková J, Sedláčková E et al.

Klin Onkol 2013; 26(4): 271–280. doi: 10.14735/amko2013271.

Second Primary Cancers – Causes, Incidence and the Future

Koubkova L, Hrstka R, Dobes P et al.

Klin Onkol 2014; 27(1): 11–17. doi: 10.14735/amko201411.

Wage-specific Assessment of Mammography Screening in Brazilian Women

Rovere RK, Lima A

Klin Onkol 2014; 27(2): 108–110. doi: 10.14735/amko2014108.

Význam standardizace v hodnocení populačního přežití onkologických pacientů v ČR – metodický koncept a výsledky analýzy dat Národního onkologického registru

Uher M, Pavlík T, Májek O et al.

Klin Onkol 2014; 27(2): 127–135. doi: 10.14735/amko2014127.

Cancer Incidence and Mortality in the Czech Republic

Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al.

Klin Onkol 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.

Epidemiologie zhoubných nádorů cílených screeningem dle nových dat Národního onkologického registru České republiky

Dušek L, Mužík J, Malúšková D et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S19–2S39. doi: 10.14735/amko20142S19.

Epidemiologie zhoubných nádorů se zavedeným screeningem v mezinárodním srovnání

Dušek L, Mužík J, Malúšková D et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S40–2S48. doi: 10.14735/amko20142S40.

Výsledky Národního programu screeningu karcinomu prsu v České republice

Skovajsová M, Májek O, Daneš J et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S69–2S78. doi: 10.14735/amko20142S69.

Výsledky Národního programu screeningu karcinomu děložního hrdla v České republice

Dušková J, Beková A, Dvořák V et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S79–2S86. doi: 10.14735/amko20142S79.

Výsledky Národního programu screeningu kolorektálního karcinomu v České republice – testy na okultní krvácení do stolice

Seifert B, Májek O, Zavoral M et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S87–2S97. doi: 10.14735/amko20142S87.

Výsledky Národního programu screeningu kolorektálního karcinomu v České republice – kolonoskopická vyšetření

Suchánek Š, Májek O, Zavoral M et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S98–2S105. doi: 10.14735/amko20142S98.

Indikátory kvality screeningových programů

Májek O, Ngo O, Daneš J et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S106–2S112. doi: 10.14735/amko20142S106.

Implementace indikátorů kvality v českém programu screeningu karcinomu prsu – výsledky pravidelného monitoringu

Májek O, Bartoňková H, Daneš J et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S113–2S123. doi: 10.14735/amko20142S113.

Národní portály jako oficiální komunikační platforma screeningových programů

Gregor J, Dušek L, Májek O et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S124–2S127. doi: 10.14735/amko20142S124.

Stav a vývoj informační základny pro hodnocení onkologických screeningových programů v České republice

Dušek L, Májek O, Klimeš D et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S49–2S58. doi: 10.14735/amko20142S49.

Objektivní potřeba a stav nádorové prevence v České republice a v Evropě

Dušek L, Májek O, Mužík J et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S7–2S18. doi: 10.14735/amko20142S7.

Nová evropská konferenční a informační platforma usilující o zlepšení péče o pacienty s kolorektálním karcinomem – www.crcprevention.eu

Dušek L, Poc P, Májek O et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2S131–2S137. doi: 10.14735/amko20142S131.

Organizace a financování zdravotní péče

Analýza nákladů na radioterapii v lůžkové péči – hledání vhodných prediktorů pro potřeby nového prospektivního úhradového modelu

Šedo J, Blaha M, Pavlík T et al.

Klin Onkol 2014; 27(3): 192–202. doi: 10.14735/amko2014192.

Analýza nákladů na 1. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu při podání režimů s bevacizumabem – data z reálné klinické praxe v České republice

Hradecká I, Říhová B, Horová R et al.

Klin Onkol 2014; 27(4): 255–260. doi: 10.14735/amko2014255.

Koncepce populačního screeningu v České republice, metodika a první výsledky adresného zvaní občanů do preventivních onkologických programů

Dušek L, Májek O, Blaha M et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 2): 2559–2568. doi: 10.14735/amko20142559.

Rizikové faktory vzniku nádorů

Karcinom pankreatu a faktory životního stylu

Azeem K, Ševčíková J, Tomášková H et al.

Klin Onkol 2013; 26(4): 257–262. doi: 10.14735/amko2013257.

Kouření a rakovina prsu

Hrubá D

Klin Onkol 2013; 26(6): 389–393. doi: 10.14735/amko2013389.

Onkogénny potenciál papilomavírusů

Váňová B, Golais F

Klin Onkol 2013; 26(6): 399–403. doi: 10.14735/amko2013399.

Diagnostické metody v onkologii

Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography for Diagnosis of Synchronous Tumors

Garcheva M, Zlatareva D, Gocheva L

Klin Onkol 2014; 27(4): 283–286. doi: 10.14735/amko2014283.

Současné trendy ve využívání PET radiofarmak k onkologické diagnostice

Adam J, Kadeřávek J, Kužel F et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S129–S136. doi: 10.14735/amko20141S129.

„Techneciová krize“ – příčiny, možná řešení a dopad na diagnostiku planární scintigrafii a SPECT

Adam J, Kadeřávek J, Kužel F et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S137–S142. doi: 10.14735/amko20141S137.

Radioterapie (příprava a plánování, nové techniky, bezpečnost)

Adjuvatní radioterapie karcinomu prsu s využitím Active breathing control – moderate inspiration breath-hold – kazuistika

Vrána D, Cwiertka K, Lukešová L

Klin Onkol 2013; 26(2): 143–146. doi: 10.14735/amko2013143.

Radiobiologická úskalí nových technik v radioterapii

Kubeš J, Ondrová B, Vítek P et al.

Klin Onkol 2013; 26(6): 394–398. doi: 10.14735/amko2013394.

Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – toxicita

Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J et al.

Klin Onkol 2013; 26(6): 409–414. doi: 10.14735/amko2013409.

Velmi pozdní následky radioterapie – limitující faktor současných radioterapeutických technik

Kubeš J, Vítek P, Dědečková K et al.

Klin Onkol 2014; 27(3): 161–165. doi: 10.14735/amko2014161.

Na MRI založené 3D plánování brachyradioterapie karcinomu děložního hrdla – naše zkušenosti s použitím uterovaginálního aplikátoru Vienna Ring MR-CT

Vojtišek R, Mouryc F, Čechová D et al.

Klin Onkol 2014; 27(1): 45–51. doi: 10.14735/amko201445.

Onkochirurgie a rekonstrukční chirurgie

Chirurgie plicních metastáz

Szchorupa M, Bohanes T, Neoral Č et al.

Klin Onkol 2013; 26(1): 35–41. doi: 10.14735/amko201335.

Chirurgická léčba metastáz a jej vliv na prognózu u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinómem

Ševčíková K, Ušáková V, Bartošová Z et al.

Klin Onkol 2014; 27(1): 38–44. doi: 10.14735/amko201438.

Spokojenost onkologických pacientek s okamžitou dvoudobou aloplastickou rekonstrukcí prsu

Coufal O, Gabrielová L, Justan I et al.

Klin Onkol 2014; 27(5): 353–360. doi: 10.14735/amko2014353.

Podpůrná a symptomatická léčba

Hepatotoxicita po cypoteron acetátu v léčbě karcinomu prostaty – kazuistika

Vodička M, Šálek T, Röderová E et al.

Klin Onkol 2013; 26(1): 47–48. doi: 10.14735/amko201347.

Kazuistika: Výskyt grade IV neutropenie a febrilní neutropenie u pacientky s generalizovaným karcinómem prsu léčené paliativní chemoterapií cyklofosfamid/Myocet

Kubeček O

Klin Onkol 2013; 26(2): 135–139. doi: 10.14735/amko2013135.

Léčba průlomové bolesti u onkologických pacientů

Sláma O

Klin Onkol 2013; 26(3): 191–194. doi: 10.14735/amko2013191.

Léčba infekcí u pacientů v paliativní symptomatické a terminální fázi onkologického onemocnění

Sochor M

Klin Onkol 2013; 26(5): 323–330. doi: 10.14735/amko2013323.

Léčba polyneuropatické bolesti u nemocného s generalizovaným, kastročně rezistentním karcinomem prostaty – klinická kazuistika

Holubec L, Mrázková P, Matějka VM et al.
Klin Onkol 2013; 26(5): 354–357. doi: 10.14735/amko2013354.

Studie OPERA

Tesařová P
Klin Onkol 2013; 26(6): 425–433. doi: 10.14735/amko2013425.

Syndróm hornej dutej žily v onkológii

Kohútek F, Litvin I, Tamášová M et al.
Klin Onkol 2013; 26(6): 434–437. doi: 10.14735/amko2013434.

Nežádoucí účinky novodobé léčby maligního melanomu a jejich léčba/management

Kopecký J, Kubeček O, Trojanová P et al.
Klin Onkol 2014; 27(6): 393–400. doi: 10.14735/amko2014393.

Nutriční podpora v onkologii

Screening rizika malnutrice versus ukazatelé nutričního stavu a systémové zánětlivé odpovědi u pacientů s nově diagnostikovaným karcinomem plic
Illa P, Tomášková M, Skříčková J
Klin Onkol 2014; 27(4): 261–268. doi: 10.14735/amko2014261.

Psychosociální péče

Komunikácia ako súčasť suportívnej terapie v onkológii
Bencová V
Klin Onkol 2013; 26(3): 195–200. doi: 10.14735/amko2013195.

Hodnocení kvality života pacientů na onkologickém oddělení – pilotní studie

Bužgová R, Hajnová E, Felzl D
Klin Onkol 2013; 26(6): 404–408. doi: 10.14735/amko2013404.

Aplikace poznatků psychoneuroimunologie v kontextu komplexní onkologické léčby karcinomu prsu

Skřívanová K, Gregor J, Bendová M et al.
Klin Onkol 2014; 27(2): 103–107. doi: 10.14735/amko2014103.

Základní a aplikovaný výzkum v onkologii

Moderní zobrazovací techniky pro antracyklinová cytostatika – literární přehled
Blažková I, Ryvolová M, Křížková S et al.
Klin Onkol 2013; 26(4): 239–244. doi: 10.14735/amko2013239.

Degradace proteinů ubiquitin-proteazomovou dráhou

Matějčková J, Kubiczková L, Sedlářiková L et al.
Klin Onkol 2013; 26(4): 251–256. doi: 10.14735/amko2013251.

Proliferation Activity in the Adult Rat Brain Following Exposure to Ionizing Radiation

Báľentová S, Hajtmanová E, Trylčová R et al.
Klin Onkol 2013; 26(5): 331–335. doi: 10.14735/amko2013331.

Interakcia medzi p53 a MDM2 v nádorových bunkách karcinomu pľúc

Rybářová S, Hodorová I, Vecanová J et al.
Klin Onkol 2014; 27(1): 33–37. doi: 10.14735/amko201433.

Role mikroRNA v molekulární patologii karcinomu jícnu a jejich potenciální využití v klinické onkologii

Kovaříková A, Hěžová R, Srovnal J et al.
Klin Onkol 2014; 27(2): 87–96. doi: 10.14735/amko201487.

Prehľad vplyvu polymorfizmov receptora vitamínu D na vznik a progresiu malígneho melanómu

Špaková I, Bilecová-Rabajdová M, Zabavníková M et al.
Klin Onkol 2014; 27(3): 173–177. doi: 10.14735/amko2014173.

Brazílský příběh mutace p53 R337H_247

Šmardová J, Koptíková J
Klin Onkol 2014; 27(4): 247–254. doi: 10.14735/amko2014247.

Cereblon – nový terapeutický cieľ v liečbe mnohopočetného myelómu

Stanková M, Bešše L, Sedlářiková L et al.
Klin Onkol 2014; 27(5): 326–330. doi: 10.14735/amko2014326.

Role mikroRNA v patofyziologii neuroblastomu a možnosti jejich využití pro diagnostiku, odhad prognózy a terapii

Vinklárek J, Novák J, Bienertová-Vašků J et al.
Klin Onkol 2014; 27(5): 331–339. doi: 10.14735/amko2014331.

Úloha CDK12 v iniciaci a rozvoji nádorů a její klinické konsekvence

Vrábel D, Svoboda M, Navrátil J et al.
Klin Onkol 2014; 27(5): 340–346. doi: 10.14735/amko2014340.

Programovaná buněčná smrt v nádorových buňkách

Ondroušková E, Vojtěšek B
Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S7–S14. doi: 10.14735/amko2014157.

Využití průtokové cytometrie pro analýzu mitochondriální buněčné smrti

Pekarčíková L, Knopfová L, Ondroušková E et al.
Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S15–S21. doi: 10.14735/amko20141515.

Metody studia buněčné migrace a invazivity nádorových buněk

Kovaříková P, Michalová E, Knopfová L et al.
Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S22–S27. doi: 10.14735/amko2014522.

Možnosti studia transendoteliální migrace in vitro

Knopfová L, Bouchal P, Šmarda J
Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S28–S33. doi: 10.14735/amko2014528.

Mechanismy lékové rezistence a nádorové kmenové buňky

Holčáková J, Nekulová M, Orzol P et al.
Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S34–S41. doi: 10.14735/amko2014534.

Funkční testy pro detekci nádorových kmenových buněk

Škoda J, Neradil J Veselská R

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S42–S47. doi: 10.14735/amko2014S42.

Mikroprostředí nádoru – možnosti výzkumu v podmínkách *in vitro*

Chlapek P, Chovanová S, Sláviková V et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S48–S52. doi: 10.14735/amko2014S48.

Elektrochemická analýza nukleových kyselin, bílkovin a polysacharidů v biomedicině

Bartošík M, Paleček E, Vojtěšek B

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S53–S60. doi: 10.14735/amko2014S53.

Sekvenování nové generace a možnosti jeho využití v onkologické praxi

Koubková L, Vojtěšek B, Vyzula R

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S61–S68. doi: 10.14735/amko2014S61.

Vývoj metod založených na PCR a jejich aplikace v onkologickém výzkumu a praxi

Hrstka R, Kolářová T, Michalová E et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S69–S74. doi: 10.14735/amko2014S69.

Metody pro studium protein-proteinových a protein-ligandových interakcí

Đurech M, Trčka F, Vojtěšek B et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S75–S81. doi: 10.14735/amko2014S75.

Detekce protein-proteinových interakcí metodami FRET a BRET

Matoušková E, Vojtěšek B

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S82–S86. doi: 10.14735/amko2014S82.

Detekce proteinů, proteinových interakcí a modifikací s využitím „proximity ligation assay“ *in situ*

Brychtová V, Vojtěšek B

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S87–S91. doi: 10.14735/amko2014S87.

Expres a purifikace proteinů

Růčková E, Müller P, Vojtěšek B

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S92–S97. doi: 10.14735/amko2014S92.

Kvantitativní hmotnostní spektrometrie a její využití v onkologii

Hernychová L, Dvořáková P, Michalová E et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S98–S103. doi: 10.14735/amko2014S98.

Analýza proteinů pomocí hmotnostní spektrometrie

Dvořáková P, Hernychová L, Vojtěšek B

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S104–S109. doi: 10.14735/amko2014S104.

p-SRM, SWATH a HRM – cílené proteomické přístupy na hmotnostním spektrometru TripleTOF 5600+ a jejich aplikace v onkologickém výzkumu

Faktor J, Michalová E, Bouchal P

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S110–S115. doi: 10.14735/amko2014S110.

Analýza fosfoproteinů a signálních dráh kvantitativno-proteomickými metodami

Pječová M, Hernychová L, Tomašec P et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S116–S120. doi: 10.14735/amko2014S116.

Nové trendy ve studiu glykosylace proteinů u onkologických onemocnění

Zahradníková M, Hernychová L, Vojtěšek B et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S121–S128. doi: 10.14735/amko2014S121.

Vitamin D jako významný steroidní hormon u karcinomu prsu

Obermannová R, Demlová R, Drábová K et al.

Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S143–S149. doi: 10.14735/amko2014S143.

Nádory prsu

Antiangiogenní bioterapie a chemoterapie v terapii karcinomu prsu: přehled literatury a kazuistika

Sochor M, Chlebus P

Klin Onkol 2013; 26(2): 91–98. doi: 10.14735/amko201391.

Adjuvant! Online: Mind the Gap!

Kraft Rovere R, dos Santos Borges G, Staak Júnior MC et al.

Klin Onkol 2013; 26(2): 110–113. doi: 10.14735/amko2013110.

Karcinom prsu u monozygotních dvojčat

Hladíková A, Plevová P, Macháčková E

Klin Onkol 2013; 26(3): 213–217. doi: 10.14735/amko2013213.

Prekurzory karcinomu prsu

Petráková K, Nenutil R, Palácová M

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S7–S12. doi: 10.14735/amko2013S7.

Lobulární karcinom prsu u muže – kazuistika a přehled literatury

Navrátil J, Petráková K, Nenutil R et al.

Klin Onkol 2014; 27(2): 97–102. doi: 10.14735/amko201497.

Analysis of Disease-free Survival and Overall Survival in Patients with Luminal A Breast Cancer Stratified According to TNM

Borges GS, Colchon PH, Staak MC Jr. et al.

Klin Onkol 2014; 27(3): 178–182. doi: 10.14735/amko2014178.

Nádory kůže a maligní melanom

Maligní melanom léčený intenzivní chemoterapií, podobnost histologického obrazu maligního melanomu a nádorů měkkých tkání, kazuistika pacientky

Bílek O, Tuček Š, Veselý K et al.

Klin Onkol 2013; 26(1): 42–46. doi: 10.14735/amko201342.

Spinocelulární karcinóm v ložisku cirkumskriptnej sklerodermie

Đurčanská V, Jedličková H, Sláma O et al.

Klin Onkol 2014; 27(6): 434–437. doi: 10.14735/amko2014434.

Nádory jícnu a žaludku

Prekancerózy jícnu

Kroupa R

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S17–S21. doi: 10.14735/amko2013S17.

Prekancerózy žaludku

Falt P, Hanousek M, Kundrátová E et al.

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S22–S28. doi: 10.14735/amko2013S22.

Kazuistika pacienta se značně pokročilým a diseminovaným karcinomem žaludku léčeným preparátem S-1

Katolická J, Rotnáglová S, Vaníček J

Klin Onkol 2014; 27(3): 207–209. doi: 10.14735/amko2014207.

Nádory tlustého střeva a konečníku

Molekulárně biologická diagnostika mutací genu

KRAS a *BRAF* u pacientů s kolorektálním karcinomem – zkušenosti laboratorního pracoviště

Robešová B, Bajarová M, Vašíková A et al.

Klin Onkol 2013; 26(1): 25–30. doi: 10.14735/amko201325.

Výsledky kurativní chemoradioterapie u pacientů s karcinomem anu

Gombošová J, Pospíšil P, Tichá H et al.

Klin Onkol 2013; 26(3): 201–207. doi: 10.14735/amko2013201.

Prekancerózy tlustého střeva

Šachlová M

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S38–S43. doi: 10.14735/amko2013S38.

Neoadjuvantní chemoradioterapie karcinomu rekta v kombinaci s inhibitory receptoru pro růstový epidermální faktor

Richter I, Dvořák J, Bartoš J

Klin Onkol 2014; 27(3): 166–172. doi: 10.14735/amko2014166.

Vliv předoperační chemoradioterapie na změnu exprese receptoru pro epidermální růstový faktor u pacientů léčených předoperační chemoradioterapií pro lokálně pokročilý karcinom rekta

Richter I, Dvořák J, Blüml A et al.

Klin Onkol 2014; 27(5): 361–366. doi: 10.14735/amko2014361.

Nádory slinivky, jater a žlučových cest

Prekancerózní stavy a rizikové faktory karcinomu pankreatu a žlučových cest

Novotný I

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S29–S33. doi: 10.14735/amko2013S29.

Primary Gallbladder Cancer Discovered Postoperatively after Elective and Emergency Cholecystectomy

Ioannidis O, Paraskevas G, Varnalidis I et al.

Klin Onkol 2013; 26(1): 31–34. doi: 10.14735/amko201331.

Neuroendokrinní nádory

Pacientka s metastatickým karcinoidem z pohárkových buněk

Bencsiková B, Jurečková A, Lžičarová E et al.

Klin Onkol 2013; 26(3): 208–212. doi: 10.14735/amko2013208.

Chylózní ascites jako závažná komplikace neuroendokrinního tumoru ilea – kazuistika

Matějka VM, Fiala O, Tupý R et al.

Klin Onkol 2013; 26(5): 358–361. doi: 10.14735/amko2013361.

Nádory hlavy a krku

Prekancerózy v ORL oblasti

Gál B, Mrzena L, Hort P

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S13–S16. doi: 10.14735/amko2013S13.

Invertovaný papilóm a jeho zriedkavé formy

Bugová G, Jeseňák M, Wallenfels P et al.

Klin Onkol 2014; 27(3): 203–206. doi: 10.14735/amko2014203.

Vztah mezi sérovou hladinou karboanhydrázy IX, hypoxií a rádiorezistencí nádorů hlavy a krku

Rosenberg V, Pastoreková S, Zaťovičová M et al.

Klin Onkol 2014; 27(4): 269–275. doi: 10.14735/amko2014269.

A Rare Neoplastic Growth on the Ear Lobe

Rovere RK, Hilgert SF, da Costa Camara P et al.

Klin Onkol 2014; 27(5): 367–368. doi: 10.14735/amko2014367.

Nádory plic, průdušek a pleury

Současné trendy adjuvantní chemoterapie

u nemalo-buněčného karcinomu plic

Kolek V

Klin Onkol 2013; 26(4): 245–250. doi: 10.14735/amko2014245.

Prognostické markery pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic – hodnotenie významu onkomarkerov pomocou data-miningovej metódy RPA

Cingelová S, Labudová V, Berkešová D et al.

Klin Onkol 2014; 27(5): 347–352. doi: 10.14735/amko2014347.

Gynekologická onkologie

Prognostické faktory karcinomu děložního hrdla

Mouková L, Nenutil R, Fabian P et al.

Klin Onkol 2013; 26(2): 83–90. doi: 10.14735/amko201383.

Důvody změn ve stagingu karcinomu vulvy

Sehnal B, Kmoníčková E, Maxová K et al.

Klin Onkol 2013; 26(5): 319–322. doi: 10.14735/amko2013319.

Prekancerózy v gynekologii – vulva

Chovanec J, Mouková L, Feranec R

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S44–S46. doi: 10.14735/amko2013544.

Prekancerózy v gynekologii – pochva

Feranec R, Mouková L, Chovanec J

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S47–S48. doi: 10.14735/amko2013547.

Prekancerózy v gynekologii – děložní hrdlo

Mouková L, Feranec R, Chovanec J

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S49–S51. doi: 10.14735/amko2013549.

Prekancerózy v gynekologii – endometrium

Feranec R, Mouková L, Chovanec J

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S52–S53. doi: 10.14735/amko2013552.

Prekancerózy v gynekologii – ovarium

Feranec R, Mouková L

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S54–S55. doi: 10.14735/amko2013554.

Paraneoplastická vaskulitida u pacientky s karcinómem krčku maternice

Kohútek F, Rosík A, Izák N et al.

Klin Onkol 2014; 27(4): 287–290. doi: 10.14735/amko2014287.

Předpokládaná účinnost HPV vakcinace v profylaxi nongenitálních karcinomů

Sehnal B, Vojáčková N, Driák D et al.

Klin Onkol 2014; 27(4): 239–246. doi: 10.14735/amko2014239.

Uroonkologie

Epidemiologická a klinicko-patologická charakteristika pacientů s renálním karcinómem: analýza 544 případů z jednoho centra

Poprach A, Lakomý R, Selingerová I et al.

Klin Onkol 2013; 26(2): 114–123. doi: 10.14735/amko2013114.

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

Hanuš M, Matoušková M, Dušek L

Klin Onkol 2013; 26(3): 170–178. doi: 10.14735/amko2013170.

Synchronous Bilateral Testicular Germ Cell Tumour: Case Report and Review of the Literature

Deti B, Scoccianti S, Cassani S et al.

Klin Onkol 2013; 26(4): 281–285. doi: 10.14735/amko2013281.

Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – kontrola nádoru

Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J et al.

Klin Onkol 2013; 26(6): 415–420. doi: 10.14735/amko2013415.

Bilateral Germ-Cell Testicular Cancer – Long-Term Experience

Ondruš D, Ondrušová M, Šťastná V

Klin Onkol 2013; 26(6): 421–424. doi: 10.14735/amko2014421.

Adenocarcinoma of the Rete Testis – a Rare Case of Testicular Malignancy

Chovanec M, Mego M, Sycova-Mila Z et al.

Klin Onkol 2014; 27(2): 136–137. doi: 10.14735/amko2014136.

Renal Oncocytoma with Invasive Histopathologic Features – Case Report

Kolníková G, Marinová P, Gál V et al.

Klin Onkol 2014; 27(2): 138–142. doi: 10.14735/amko2014138.

The First Slovak Experience with Second-line Vinflunine in Advanced Urothelial Carcinomas

Palacka P, Mego M, Obertová J et al.

Klin Onkol 2014; 27(6): 429–433. doi: 10.14735/amko2014429.

Nádory nervového systému

Je ten istý tyrozín-kinázový inhibitor efektívny aj po vzniku mozgových metastáz? Kazuistika

Obertová J, Mego M, Palacka P et al.

Klin Onkol 2013; 26(4): 286–290. doi: 10.14735/amko2013286.

Pacientka s atypickým neurocytómom – kazuistika

Vrána D, Cwierka K, Lukešová L et al.

Klin Onkol 2013; 26(5): 362–364. doi: 10.14735/amko2013362.

Molekulárně cytogenetická analýza chromozomových aberací v buňkách nízkostupňových gliomů a její přínos pro klasifikaci nádoru

Lhotská H, Zemanová Z, Kramář F et al.

Klin Onkol 2014; 27(3): 183–191. doi: 10.14735/amko2014183.

Subependymální obrovskobuněčný astrocytom u pacientů s tuberózní sklerózou – farmakologická léčba mTOR inhibitory

Zitterbart K

Klin Onkol 2014; 27(6): 401–405. doi: 10.14735/amko2014401.

Hematoonkologie

Inhibitory proteazomu v léčbě mnohočetného myelomu

Kubiczková L, Matějčková J, Sedlářková L et al.

Klin Onkol 2013; 26(1): 11–18. doi: 10.14735/amko201311.

Extensive AL Amyloidosis Presenting with Recurrent Liver Hemorrhage and Hemoperitoneum: Case Report and Literature Review

Szturcz P, Kyclova J, Moulis M et al.

Klin Onkol 2013; 26(1): 49–52. doi: 10.14735/amko201349.

Postavení radioterapie v léčbě maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny

Dědečková K, Móciková H, Belada D et al.

Klin Onkol 2013; 26(2): 99–109. doi: 10.14735/amko201399.

Castlemanova choroba: retrospektivní studie léčebných výsledků u 10 pacientů z jednoho centra

Szturz P, Adam Z, Řehák Z et al.

Klin Onkol 2013; 26(2): 124–134. doi: 10.14735/amko2013124.

Spontánní remise akutní myeloidní leukemie – klinické případy jednoho centra

Pachner M, Vokurka S, Koza V et al.

Klin Onkol 2013; 26(2): 140–142. doi: 10.14735/amko2013140.

Thalidomid v léčbě mnohočetného myelomu se zaměřením na kombinaci s bortezomibem

Hájek R, Plonková H, Gumulec J

Klin Onkol 2013; 26(3): 163–169. doi: 10.14735/amko2013163.

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

Mráz M, Doubek M, Mayer J

Klin Onkol 2013; 26(3): 179–185. doi: 10.14735/amko2013179.

Udržiavacia liečba lenalidomidom u pacientov s mnohopočetným myelómom

Roziaková L, Mistrík M

Klin Onkol 2013; 26(3): 186–190. doi: 10.14735/amko2013186.

Cytogenetické vyšetření lymfocytů periferní krve po stimulaci IL-2 a CpG oligonukleotidem DSP30 u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií

Štěpanovská K, Vaňková G, Némethová V et al.

Klin Onkol 2013; 26(4): 263–270. doi: 10.14735/amko2013263.

Cykliny D v regulaci a dysregulaci buněčného cyklu u mnohočetného myelomu

Kubiczková L, Dúčka M, Sedlaříková L et al.

Klin Onkol 2013; 26(5): 313–318. doi: 10.14735/amko2013313.

Dosažení kompletní hematologické remise je zásadní pro prodloužení přežití nemocných s AL amyloidózou a srdečním postižením

Pika T, Lochman P, Vymětal J et al.

Klin Onkol 2013; 26(5): 343–347. doi: 10.14735/amko2013343.

Klinické, histopatologické a zobrazovací charakteristiky non-hodgkinských lymfomů u pacientů s postižením mozku

Vokurka S, Tupý R, Boudová L et al.

Klin Onkol 2013; 26(5): 348–353. doi: 10.14735/amko2013348.

Léčba a prognóza pacientů s relabovaným nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk

Móciková H, Sýkorová A, Štěpánková P et al.

Klin Onkol 2014; 27(6): 424–428. doi: 10.14735/amko2014424.

Cytokinové profily mnohočetného myelomu a Waldenströmovy makroglobulinemie

Sedlaříková L, Sadílková K, Kubiczková L et al.

Klin Onkol 2014; 27(1): 18–23. doi: 10.14735/amko201418.

Lymfomy se dvěma zásahy – přehled literatury a kazuistika

Šmardová J, Moulis M, Lišková K et al.

Klin Onkol 2014; 27(1): 24–32. doi: 10.14735/amko201424.

Impact of Anakinra Treatment on Cytokine and Lymphocytes/Monocytes Profile of an Erdheim-Chester Patient

Ševčíková S, Kubiczková L, Sedlaříková L et al.

Klin Onkol 2014; 27(4): 276–282. doi: 10.14735/amko2014276.

Pomalidomid v léčbě relabujícího a refrakterního mnohopočetného myelómu

Roziaková L, Mistrík M, Bátorová A

Klin Onkol 2014; 27(5): 318–325. doi: 10.14735/amko2014318.

Nádory dětí, adolescentů a mladých dospělých

Nefroblastom – 30 let léčby ve Fakultní nemocnici v Motole

Mališ J, Švojič K, Pýcha K et al.

Klin Onkol 2013; 26(5): 336–342. doi: 10.14735/amko2013336.

Jiné malignity

(ostatní, jinde nezařaditelné malignity)

Pineal Germ Cell Tumors – Review

Miskovská V, Usakova V, Vertakova-Krakovská B et al.

Klin Onkol 2013; 26(1): 19–24. doi: 10.14735/amko201319.

Premaligní stavy tenkého střeva

Drastich P

Klin Onkol 2013; 26 (Suppl): S34–S37. doi: 10.14735/amko2013S34.

Significant Anti-tumor Effectiveness of Imatinib in C- kit Negative Gastrointestinal Stromal Tumor – Case Report

Kocáková I, Kocák I, Špelda S et al.

Klin Onkol 2014; 27(1): 52–55. doi: 10.14735/amko201452.

Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor with Bone Metastases – Case Report and Review of the Literature

Şahin E, Yetişiyiğit T, Öznur M et al.

Klin Onkol 2014; 27(1): 56–59. doi: 10.14735/amko201456.

Léčba anakinrou u Schnitzler-syndromu – výsledky první retrospektivní multicentrické studie šesti pacientů z České republiky

Szturz P, Šedivá A, Žurek M et al.

Klin Onkol 2014; 27(2): 111–126. doi: 10.14735/amko2014111.

Multiple Metachronous Malignant Fibrous Histiocytomas of the Upper Limbs – a Case Report

Scepanovic D, Masarykova A, Pobijakova M et al.

Klin Onkol 2014; 27(6): 438–441. doi: 10.14735/amko2014438.

Volby do České onkologické společnosti ČLS JEP

Vážení členové České onkologické společnosti ČLS JEP,

na zasedání výboru ČOS dne 20. 1. 2015 **byly vyhlášeny volby do výboru České onkologické společnosti ČLS JEP** a do revizní komise České onkologické společnosti ČLS JEP. V souladu s rozhodnutím výboru na zasedání v prosinci 2014 bude mít budoucí výbor ČOS 13 členů a revizní komise 3 členy, volby budou rozhodnutím výboru z 18. 11. 2014 jednokolové.

Harmonogram voleb

1. Volební kampaň proběhne **od 21. 1. 2015 do 10. 4. 2015**
2. Návrhy kandidátů nebo vlastní kandidatury do výboru a do revizní komise mohou členové ČOS podávat v rámci volební kampaně do **21. 3. 2015 23:59**. Pro tyto účely bude v polovině února otevřen volební modul na Linkos.
 - Každý návrh musí obsahovat příjmení a jméno navrhovaného člena ČOS a jeho pracoviště dle údajů v adresáři ČOS dostupném na webových stránkách ČOS (www.linkos.cz), zda je navrhován do výboru ČOS nebo do revizní komise ČOS, jméno, příjmení a pracoviště navrhujícího.
 - Návrhy mohou podávat pouze platní členové ČOS.
 - Kandidovat je možno do revizní komise i do výboru. Při kandidatuře je nutno uvést do kterého orgánu kandidujete nebo navrhuje kandidáty.
 - Dle volebního řádu ČLS JEP §6, odst. 2 „Volební kampaň musí být vedena v souladu s obecně závaznými právními předpisy, v duchu obecně přijatých etických norem, v souladu s požadavky na demokratický a svobodný průběh voleb“.
 - Volební komise bude dohlížet na regulérnost volební kampaně a případné stížnosti na průběh volební kampaně lze zaslat na adresu karel.cwiertka@fnol.cz.
3. Sestavení kandidátky do výboru ČOS a do volební komise ČOS provede volební komise na základě přijatých návrhů nejpozději do **31. 3. 2015**, následně proběhne vytištění volebních lístků.
4. Poslední kontrola platného členství v ČOS proběhne k **31. 3. 2015**.
5. Dne **11. 4. 2015** budou rozeslány volební lístky a instrukce k úpravě volebních lístků všem členům ČOS v souladu s výsledky kontroly platného členství. Volební lístky budou rozeslány na adresu uvedenou v databázi ČLS JEP.
6. Volební kampaň na Linkos bude ukončena **10. 4. 2015 v 23:59** středoevropského času.
7. Vlastní volby proběhnou od **11. 4. 2015 do 11. 5. 2015**. K volbě je možné použít pouze oficiální volební lístky, k odeslání volebního lístku je nutné použít pouze přiloženou obálku s razítkem ČOS ČLS JEP. Hlas je považován za platný, pokud splní všechny uvedené náležitosti, volební lístek je vyplněn v souladu s přiloženými instrukcemi a je odeslán v termínu (rozhodující je datum razítka na obálce) na adresu uvedenou v instrukcích.
8. Dne **18. 5. 2015** proběhne zasedání volební komise, na kterém budou otevřeny volební obálky, sečteny hlasy, vyřešeny všechny sporné případy – v souladu s Volebním řádem ČLS JEP. Po sečtení hlasů a schválení volební komisí budou vyhlášeny výsledky voleb.
9. Následuje měsíční lhůta pro stížnosti na průběh voleb, která končí **19. 6. 2015**.
10. První schůze nově zvoleného výboru proběhne **30. 6. 2015** v Brně, Schůzi zahájí předseda volební komise a bude řídit volby funkcionářů nového výboru a revizní komise.

Zdroj: www.linkos.cz

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných dne 9. 1. 2015 a dne 20. 1. 2015 v Plzni naleznete na www.linkos.cz

Založení Sekce onkologické imunologie

Vzhledem k současnému rozvoji imunoterapie nádorových onemocnění jsme ocenili přístup České onkologické společnosti ČLS JEP, která na náš podnět podpořila vznik Sekce onkologické imunologie. Zakládající schůze Sekce onkologické imunologie ČOS byla svolána přípravným výborem ve složení prof. MUDr. L. Petruželka, CSc., doc. MUDr. B. Konopásek, CSc., MUDr. E. Zavadová, CSc., prof. RNDr. B. Říhová, DrSc. k příležitosti 6. pražského mezioborového onkologického kolokvia PragueONCO 2015, v pátek 23. 1. 2015 v Clarion Congress Hotelu.

Úkolem sekce je sdružovat všechny, kteří chtějí zlepšit efektivitu nádorové imunoterapie prostřednictvím poznávání procesů, odehrávajících se v nádorovém mikroprostředí a v imunitním systému člověka obecně s následnou aplikací nových poznatků do praxe – klinické onkology s hlubším zájmem o tuto oblast, klinické imunology, pathology, ale i další odborníky se zájmem o imunologii nádorů. Podobné sekce a struktury jsou již v zahraničí etablovány jako součást onkologické společnosti (např. SITC – Society of Immunotherapy of Cancer – Společnost pro nádorovou imunoterapii při AACR, www.sitcancer.org). Společnost pro nádorovou imunoterapii splňuje prostřednictvím vysoce erudovaných symposií, svým odhodláním k osvětě v oblasti nádorové imunologie a sdružováním podobně smýšlejících společností funkci organizace, podílející se na zařazení imunoterapie jakožto standardní léčebné modality v léčbě onkologických pacientů. Úkolem Společnosti pro nádorovou imunoterapii je zlepšit prognózu onkologického pacienta, poznáváním procesů, odehrávajících se v jeho imunitním systému a dále pak následnou aplikací těchto poznatků ve vývoji a v použití nádorové imunoterapie.

Cíle Sekce onkologické imunologie

Podkladem byl návrh mezioborové spolupráce v oblasti nádorové imunologie, který představila účastníkům schůze MUDr. Eva Zavadová, CSc. Cílem sekce je sdružovat všechny, kteří mají zájem

na zlepšení imunoterapie – klinické onkology s hlubším zájmem o tuto oblast, klinické imunology s laboratorním a teoretickým zázemím v této oblasti, ale i další odborníky se zájmem o imunologii nádorů (dermatology, radiační onkology, chirurgické onkology, neurology, pneumology, nefrology, pathology).

Dlouhodobé cíle

1. Usilovat prostřednictvím vysoce erudovaných symposií o osvětě v oblasti nádorové imunologie, definovat nová a důležitá fakta, která mohou být následně efektivně šířena v odborné společnosti.
2. Sdružováním podobně smýšlejících společností se podílet na zařazení imunoterapie jakožto standardní léčebné modality v léčbě onkologických pacientů.
3. Zlepšit prognózu onkologického pacienta prostřednictvím poznávání procesů odehrávajících se v imunitním systému s následnou aplikací těchto poznatků ve vývoji a užití nádorové imunoterapie.
4. Usnadnit výměnu informací a nových poznatků mezi vědci, výzkumníky, kliniky, odbornými společnostmi a dalšími subjekty, sdílejícími hodnoty společnosti pro onkologickou imunologii.
5. Vést konstruktivní debatu ve snaze objevit nové myšlenky a cíle pro směřování nádorové imunoterapie.
6. Usnadnit vzájemnou komunikaci nejen mezi onkology a imunology, ale i dalšími odborníky se zájmem o imunologii nádorů.
7. Definovat nová a důležitá fakta, která mohou být následně efektivně šířena v odborné společnosti.
8. Posílit společnost, a vytvořit tak mohutnější členskou základnu.
9. Rozšířit působnost společnosti a její vliv vybudováním nových vztahů se strategickými partnery.
10. Sekce onkologické imunologie bude usilovat o spolupráci a začlenění do mezinárodních struktur (SITC).

Krátkodobé cíle pro rok 2015 jsou

- organizace edukačních seminářů,
- vytvoření monografie Imuno-onkologie,

- vytváření pracovních skupin k jednotlivým tématům (definice prediktivních faktorů imunoterapie, imunoscoring, publikační a edukační aktivity atd).

V rámci ustavující schůze proběhly volby na volební období jednoho roku a výkonný výbor sekce onkologické imunologie byl zvolen většinou přítomných členů.

Složení výkonného výboru:

MUDr. E. Zavadová, CSc., doc. MUDr. B. Konopásek, CSc., prof. MUDr. L. Petruželka, CSc., prof. RNDr. B. Říhová, DrSc., prof. MUDr. B. Melichar, Ph.D., doc. MUDr. T. Büchler, Ph.D., doc. MUDr. P. Dundr, Ph.D. a MUDr. A. Poprach, Ph.D.

Sekce se zabývala i plánem akcí na období 2015. Předběžně bylo doporučeno zapojení sekce účastí na XXXIX. brněnských onkologických dnech 8.–10. 4. 2015.

Veškerá ostatní komunikace mezi členy výkonného výboru sekce bude probíhat formou e-mailové korespondence. Informace o termínech příštího jednání o akcích a pracovních skupinách budou zveřejněny na stránkách linkos (www.linkos.cz).

Zájemci o členství v sekci onkologické imunologie ČOS mohou podat přihlášku – postup www.linkos.cz/clenstvi-v-cos/prihlaska-do-cos/. Předpokladem členství v sekci je členství v ČOS. Přihlášku doručte na adresu: členská evidence ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: 224 266 216, fax: 224 266 212, e-mail: cle@cls.cz.

Děkujeme za ev. podněty a připomínky, zájemce o práci na monografii Imuno-onkologie prosíme kontaktovat:

MUDr. Eva Zavadová, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2/499, 128 08 Praha 2
ezavadova@seznam.cz,
a v kopii i tajemníkům
MUDr. Jan Špaček – jendaspacak@gmail.com, MUDr. Michal Vočka – michal.vocka@centrum.cz

MUDr. Eva Zavadová, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze



Příhláška řádného člena České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČLS JEP)

.....

Podpis

Kontaktní údaje:	
Příjmení:	
Jméno:	
Tituly:	
Datum narození:	Rodné číslo:
Korespondenční adresa:	PSČ:
Telefon (včetně předvolby):	Mobilní telefon:
Pracoviště :	
Adresa:	PSČ:
Telefon (včetně předvolby):	
Fax:	
E-mail:	

(Zadání e-mailu je povinné, jinak nebude přihláška přijata)

Přihlašuji se za řádného člena. Souhlasím s posláním a cíli ČLS JEP a nemám dluh vůči ČLS JEP a jejím organizačním složkám (OS;SL) ČLS JEP.

Souhlasím se zasíláním informací e-mailem (Zákon č.480/2004 Sb.) ANO NE

Nezapomeňte vyplnit příslušnou OS či SL, do které/ho se hlásíte!!!

- ▶ Odborné společnosti (sekcce) ČOS, (sekce onkologické imunologie)
- ▶ Spolku lékařů

Stanovisko organizační složky ČLS JEP:

Přijat dne:

.....

Razítko a podpis předsedy (sekretáře)

**Příhlášku doručte na adresu: členská evidence ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 224 266 216, fax: 224 266 212, e-mail: cle@cls.cz**



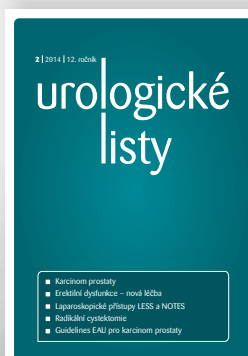
22 x ročně, 590 Kč
www.zdravky.cz



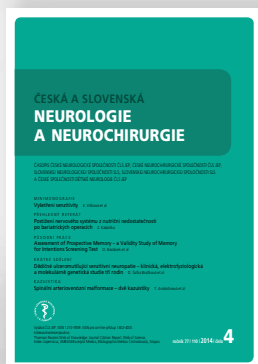
10 x ročně, 570 Kč
www.florence.cz



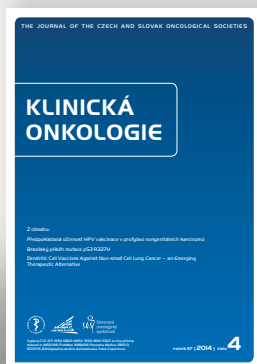
4 x ročně, 600 Kč
www.urologickelisty.cz



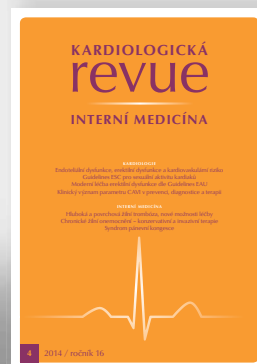
6 x ročně, 750 Kč
www.csnn.eu



6 x ročně, 540 Kč
www.eonkologie.cz



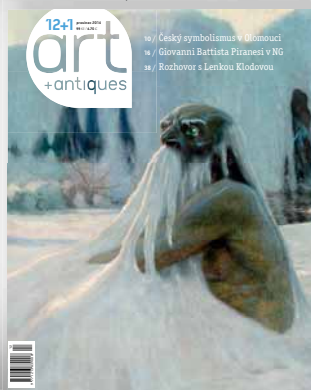
4 x ročně, 600 Kč
www.kardiologickarevue.cz



6 x ročně, 600 Kč
www.csgh.info



10 x ročně, 885 Kč
www.artcasopis.cz



1 x ročně, 139 Kč
www.artplus.cz



1 990 Kč
www.artplus.cz



Vyberte si...

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 publikované v roce 2015.
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 1/2016.

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 můžete zasílat na adresu klinickaonkologie@mou.cz a své příspěvky vkládat do redakčního systému časopisu Klinická onkologie <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>.

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:



stabilní partner v léčbě neuroendokrinních a urologických malignit



Somatuline[®] autogel[®] 120 mg



Diphereline[®] S.R. 11,25 mg

HEXVIX[®]

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

doc. 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. Jan Žaloudík, CSc., Brno

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David 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. Luděk Pour, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville

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

Čestní členové redakční rady

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

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

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

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2015

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 2015 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: Mgr. Blanka Turínová, e-mail: blanka.turinova@ambitmedia.cz, tel.: +420 724 811 983.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-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 15. 2. 2015.

Vyhlášení výsledků soutěže

O NEJLEPŠÍ PRÁCI V ROCE 2014

publikovanou v časopise **Klinická onkologie**:

Soutěž uspořádala redakční rada časopisu Klinická onkologie,
oficiálního časopisu České onkologické společnosti ČLS JEP a Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS,
spolu s nakladatelem, společností Ambit Media, a. s.,
a za podpory společnosti AstraZeneca Czech Republic s. r. o.

Vítězi soutěže se stali

v kategorii **Původní práce**

**Cingelová S., Labudová V., Berkešová D., Dienerová M., Dammak A., Grmanová E.,
Nádaská O., Vasilenková I., Najšelová E., Skarbová V., Migašová M.,
Viktorínová Z., Jurga Ľ.**

za práci

Prognostické markery pokročilého nemalobunkového karcinómu pľúc –
hodnotenie významu onkomarkerov pomocou data miningovej metódy RPA

Klin Onkol 2014; 27(5): 347–352

v kategorii **Přehled**

Kopecký J., Kubeček O., Trojanova P., Kubala E., Kopecky O.

za práci

Nežádoucí účinky novodobé léčby maligního melanomu a jejich léčba/management

Klin Onkol 2014; 27(6): 393–400

a v kategorii **Kazuistika**

Chovanec M., Mego M., Syčová-Milá Z., Obertová J., Rajec J., Palacka P., Mardiak J.

za práci

Adenocarcinoma of the Rete Testis – a Rare Case of Testicular Malignancy

Klin Onkol 2014; 27(2): 136–137

Redakce bude kontaktovat první autory.

Ceny budou předány na slavnostním večeru, který se bude konat při příležitosti pořádání
XXXIX. brněnských onkologických dnů a XXIX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky
dne 9. 4. od 20.00 v brněnském hotelu International.

Vítězům blahopřejeme!

Partner v roce 2014

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 nesteroidními inhibitory aromatáz. Léčba neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. Léčba pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. **Dávkování:** Doporučená dávka je 10 mg jednou denně. Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví 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/opatření:** U pacientů užívajících Afinitor byla popsána neinfekční pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivity virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky precitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k vyplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a mateřídoušky. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nálačno 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 effluxní pumpy P-glykoproteinu (P-gP). 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 P-gP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itraconazol, posakonazol,

vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, "imatib", verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, "dromedaron", amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/P-gP. Induktory CYP3A4 nebo P-gP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo P-gP. "Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému." 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 vysokou 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, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dyzgeuzie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únava, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, hypofosfátemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie, nespavost, edém očních víček, hemoragie, hypertenze, kašel, dušnost, zvracení, sucho v ústech, bolesti břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaxe, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, nepravdělný menstruační cyklus, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** *Drive 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:** 16.12.2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

* 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, 12/2014

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS
ONCOLOGY

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