THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Možný klinický přínos terapeutického monitorování hladin imatinibu v onkologii

Management chronické a akutní bolesti u pacientů s nádorovými chorobami

Malígne nádory štítnej žľazy

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

ročník 28 | 2015 | číslo 2

Perorální léčba...

Teysuno®

TEGAFUR GIMERACIL OTERACIL

Advancing oral 5FU therapy

... pokročilého karcinomu žaludku

Plná úhrada

Teysuno® je indikováno k léčbě pokročilého karcinomu žaludku v kombinaci s cisplatinou u dospělých (Teysuno = S-1).

Zkrácená informace o léčivém přípravku Teysuno® (tegafur, gimeracil a oteracil) Složení: Teysuno® 15 mg/4,35 mg/11,8 mg tvrdé tobolky obsahující 15 mg tegafuru, 4,35 mg gimeracilu a 11,8 mg oteracilu (jako 14,7 mg oteracilu draselného). Teysuno® 20 mg/5,8 mg/15,8 mg tvrdé tobolky obsahující 20 mg tegafuru, 5,8 mg gimeracilu a 15,8 mg oteracilu (jako 19,6 mg oteracilu draselného). **Indikace:** Léčba pokročilé rakoviny žaludku v kombinaci s cisplatinou u dospělých. **Dávkování a podávání:** K předpisu pouze kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s používáním protinádorových přípravků. Tobolky je třeba užívat ústně s vodou nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 1 hodinu po jídle. Standardní dávka v kombinaci s cisplatinou je 25 mg/m² (vyjádřeno obsahem tegafuru) dvakrát denně, ráno a večer, po dobu 21 po sobě jdoucích dnů, po kterých následuje 7 dní klidu (1 léčebný cyklus). Tento léčebný cyklus se opakuje každé 4 týdny. Doporučená dávka cisplatiny je 75 mg/m² intravenózní infuzí jednou za 4 týdny. Podávání cisplatiny by mělo být ukončeno po 6 cyklech bez přerušení podávání přípravku Teysuno®. Pokud je podávání cisplatiny ukončeno před 6 cykly, je možné léčbu samotným přípravkem Teysuno® obnovit, pokud jsou splněna kritéria pro opětovné zahájení. Seznamte se se souhrnem údajů o přípravku (SPC) k cisplatině, kde jsou uvedeny podrobnosti o hyperhydratace před léčbou. Podrobnosti o standardních a snížených dávkách přípravku Teysuno® a cisplatiny a výpočtech podle plochy povrchu těla (BSA) viz souhrn údajů o přípravku Teysuno®(SPC). Pacienty pečlivě monitorujte a provádějte časté laboratorní testy. Při zjištění progrese onemocnění nebo netolerovatelné toxicity ukončete léčbu. Pacientům předepište ambulantně antiemetika a léky proti průjmu. Podrobnosti o řešení toxicity (včetně úpravy dávek a odložení léčby) a užívání při poruše ledvin viz SPC. U pacientů ve věku ≥ 70 let, s poruchou jater nebo u pacientů asijského původu není nutná žádná úprava dávky. Nemá se podávat dětem a mladistvým do 18 let věku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost, anamnéza těžkých nebo neočekávaných reakcí na léčbu fluoropyrimidinem, deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD), těhotenství a kojení, těžká suprese kostní dřeně, pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin vyžadující dialýzu, současné podávání jiných fluoropyrimidinů, léčba inhibitory DPD včetně sorivudinu nebo jeho chemicky příbuzných analogů, např. brivudinu, během posledních 4 týdnů, kontraindikace pro cisplatinu (viz SPC cisplatiny). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Průjem, dehydratace, suprese kostní dřeně, renální toxicita, oční toxicita, souběžně podávaná kumarinová antikoagulancia, induktory DPD, mikrosatelitní nestabilita (MSI), glukózo/galaktózová intolerance nebo malabsorbce. Nelze užívat jako substituci jiných perorálních přípravků 5-FU. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné interakční studie u dospělých ani pediatrických pacientů. Podrobnosti o možných interakcích s jinými fluoropyrimidiny, sorivudinem a brivudinem, inhibitory CYP2A6, folinátem / kyselinou listovou, nitroimidazoly, včetně metronidazolu a misonidazolu, methotrexátem, klozapinem, cimetidinem, kumarinovými antikoagulancii, fenytoinem, allopurinolem viz SPC. **Řízení a použití strojů:** Přípravek Teysuno® má středně závažný vliv, protože jeho běžnými nežádoucími účinky jsou únava, závratě, rozmazané vidění a nevolnost. **Nežádoucí účinky (úplné podrobnosti viz SPC):** *Velmi časté příhody (≥1/10):* neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, anorexie, periferní neuropatie, průjem, zvracení, nevolnost, zácpa, únava, astenie. *Časté příhody (≥1/100 až 1<1/10):* febrilní neutropenie, lymfopenie, dehydratace, hypokalemie, hyponatremie, hypokalcemie, hypomagnezemie, hypoalbuminemie, hyperkalemie, nespavost, závratě, bolesti hlavy, dysgeuzie, porucha vidění, porucha slzení, konjunktivitida, oční porucha, porucha sluchu, hluchota, hypotenze, hluboká žilní trombóza, hypertenze, dušnost, epistaxe, škytavka, kašel, gastrointestinální krvácení, stomatitida, gastrointestinální zánět, flatulence, bolesti břicha, dysfagie, břišní potíže, dyspepsie, sucho v ústech, hyperbilirubinemie, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, vyrážka, kožní hyperpigmentace, suchá kůže, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolesti, renální selhání, zvýšený krevní kreatinin, snížená glomerulární filtrace, zvýšená močovina v krvi, zánět sliznice, pyrexie, snížení hmotnosti, periferní otok, třesavka. *Méně časté příhody (≥1/1 000 až <1/100)* (úplné podrobnosti viz SPC): Septický šok, krvácení do nadledvin, cerebrovaskulární příhoda, srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, srdeční fibrilace, trombóza ilické tepny, hypovolemický šok, trombóza tepen končetin, plicní embolie, krvácení do dýchacího traktu, gastrointestinální perforace, toxická nefropatie, multiorgánové selhání. *Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000) a velmi vzácné (<1/10 000) příhody* (úplné podrobnosti viz SPC): diseminovaná intravaskulární koagulace, leukoencefalopatie, intersticiální plicní choroba, akutní pankreatitida, akutní selhání jater, toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, rhabdomyolýza. **Velikosti balení:** Teysuno® 15mg, 126 tobolek, Teysuno® 20mg, 84 tobolek. **Uchovávání:** tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Výrobce:** Andersonbrecon(UK)Limited. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Nordic Group BV, Siriusdreef 22, 2132 WT Hoofddorp, Nizozemí. **Distributor:** NORDIC Pharma s.r.o, Praha. **Datum první registrace:** 14. března 2011. **Preskripční omezení**: onkolog. **Teysuno® je vázáno na lékařský předpis a je hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Materiál je určen výhradně odborníkům dle § 2a zákona č. 40/1995 Sb., tj. osobám oprávněným předepisovat nebo vydávat léčivé přípravky.

NORDIC PHARMA

www.nordicpharma.cz

Možný klinický přínos terapeutického monitorování hladin imatinibu v onkologii

Imatinib mesylát (původně znám pod názvem STI-571) je již nesmazatelně zapsán do historie onkologie velkými písmeny, a to bez ohledu na celou řadu zcela nových léků objevených a popsaných v posledním desetiletí – je totiž držitelem hned tří prvenství.

Byl prvním z řady léků úplně nového typu, tyrozinkinázových inhibitorů (TKI), jejichž skupina je dnes z důvodů komplexní farmakologické aktivity rozšířena o multikinázové inhibitory (MKI) standardně používané jako součást léčby v onkologických indikacích u řady nádorů (např. sunitinib a regorafenib u dg. GIST). Z hlediska farmakologického je imatinib zároveň příkladem léku, který byl objeven na základě poznání fyziologie intracelulárních signálních drah u definované a shodou okolností první popsané genetické abnormality (translokace t(9;22) – Philadelphský chromozom) a umožnil cílený zásah do down-stream mechanizmů regulujících růst nádorových buněk. Patří mezi ty výjimečné léky, které prolomily zavedené postupy v onkologické léčbě a staly se impulzem k vývoji zcela nových, cílených terapií v onkologii.

Imatinib má však ještě jedno velké prvenství. Byl prvním lékem svého druhu, který zcela změnil koncepci léčby chronické myeloidní leukemie (CML). Až do jeho zavedení na trh pacienti s diagnózou CML měli jedinou kurativní možnost – podstoupit alogenní transplantaci kostní dřeně, resp. periferních kmenových buněk krvetvorby. Tato procedura patří mezi nejnáročnější hematoonkologické výkony a je stále zatížena vysokou mortalitou i chronickou morbiditou připadající na vrub zejména reakci štěpu proti hostiteli. Pacienti ve fázi blastického zvratu pak již neměli šanci na vyléčení prakticky žádnou. Nyní požitím jedné až dvou tablet imatinibu denně se alogenní transplantace u diagnózy CML stala výjimečnou záležitostí, choroba se stala chronickou, velmi dobře kontrolovanou nemocí, u níž je dosaženo zpravidla dlouhodobých hlubokých kompletních remisí. Navíc léčba dala šanci i pacientům v blastickém zvratu této choroby.

Jak se ukázalo později, imatinib neinhiboval pouze BCR-ABL tyrozinkinázu, ale také c-KIT (CD117 v nomenklatuře antigenů), a tím si našel své místo i v léčbě gastrointestinálních stromálních tumorů (GIST). Ve vývoji pak následovala druhá generace TKI (nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib), které umožnily pokračovat v léčbě při intoleranci imatinibu či vzniku rezistence na něj.

Pojďme krátce nahlédnout na imatinib z hlediska farmakokinetiky a farmakodynamiky popsaných v článku. Rychlé vstřebávání a eliminační poločas 18 hod dovoluje podávání léku v jediné denní dávce (vyšší dávka 800 mg se podává ve dvou denních dávkách). Farmakodynamicky ze 75 % probíhá metabolizmus přes CYP3A4/5, zčásti přes další cytochromy CYP450. Ve dvou citovaných pracích (Picard et al) byla stanovena minimální stabilní účinná koncentrace na 1 000 ng/ml u dg. CML a 1 100 ng/ml u dg. GIST (Demetri et al). Tato dlouhodobá minimální koncentrace zajistila u dg. CML signifikantně vyšší procento dosažení kompletních molekulárních remisí, u dg. GIST významně prodloužila čas do progrese onemocnění.

V klinické praxi u konkrétních pacientů však musíme řešit také pokles nebo ztrátu účinnosti léku v důsledku vzniku primární nebo sekundární rezistence. Existuje celá řada mechanizmů, které ke vzniku rezistence vedou, z nichž bych ze jmenovaných zdůraznil overexpresi ABC transportérů (P-glykoprotein a další), BCR-ABL overexpresi a mutace v tyrozinkinázové doméně. Zatímco v prvních dvou případech může zvýšení dávky imatinibu prolomit rezistenci, v případě třetím, pokud dojde k výskytu kritické mutace v tyrozinkinázové doméně, navýšení dávky nepomůže a je nutno sáhnout k TKI nebo MKI 2. linie. Právě tyto situace je potřeba pečlivě diferenciálně diagnosticky odlišit.

Imatinib mesylát lze detekovat v plazmě pomocí vysokotlaké chromatografie (HPLC), event. navázané na hmotnostní spektrometrii (LC/MS). Další možnosti ale otevírá také průtoková cytometrie – technika fosfoflowcytometrie (s využitím intracelulárních anti-phospho monoklonálních protilátek) a flowcytometrické stanovení intracelulární koncentrace imatinibu.

V souhlasu se závěry autorů asi nelze doporučit rutinní sledování u pacientů s dobrou compliance, dlouhodobou remisí nemoci a minimem nežádoucích účinků. Její význam je však opodstatněn v situacích, kdy např. s nutností redukce dávky pro nežádoucí účinky sledujeme udržení molekulární remise, kdy hodnotíme snížení klinického efektu léčby nebo kdy diagnostikujeme vznik sekundární rezistence na léčbu. Zde je zcela na místě stanovení hladiny imatinib mesylátu metodou HPLC a LC/MS. Místo použití nových metod intracelulární kvantitativní flowcytometrie a fosfoslowcytometrie ukáže čas. Souběžně se stanovením hladin imatinibu musíme mít k dispozici možnost sekvenace tyrozinkinázové domény a odhalení kritických bodových mutací, abychom včas mohli volit správnou léčbu 2. linie TKI nebo MKI.

doc. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Afinitor® u pokročilých pNET

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

Zkrácená informace AFINITOR® 5 mg tablety, AFINITOR® 10 mg tablety
Složení: *Léčivá látka:* Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem 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 pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášené příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a mateřídoušky. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, *imatinib*,verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, *dromedaron*, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. *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 Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anemie, 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, hypetriglyceridemie, hypofosfatemie, 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, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin.* *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chraňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** *Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.* **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 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. Yao, J. C. et al, N Engl J Med 2011, 514 - 523. **2.** Afinitor - Souhrn údajů o přípravku, 12/2014.

CZ150128079/01/2015

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS ONCOLOGY

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

Obsah | Contents

Editorial 83

PŘEHLEDY | REVIEWS

Význam časné nádorové regrese a hloubky léčebné odpovědi při hodnocení účinnosti systémové léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu 89
The Importance of Early Tumor Shrinkage and Deepness of Response in Assessing the Efficacy of Systemic Anticancer Treatment with Metastatic Colorectal Cancer
Holubec L., Liška V., Fínek J.

Management chronické a akutní bolesti u pacientů s nádorovými chorobami 94
Management of Chronic and Acute Pain in Patients with Cancer Diseases
Sochor M., Sláma O.

Vitamin D při léčbě nádorového onemocnění 99
Vitamin D During Cancer Treatment
Tomíška M., Novotná Š., Klvačová L., Tůmová J., Janíková A.

Možný klinický přínos terapeutického monitorování hladin imatinibu v onkologii 105
Potential Clinical Benefit of Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib in Oncology
Turjap M., Juřica J., Demlová R.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Controversies in the Management of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer 112
Kontroverzie v manažmente neseminomatóznych germinatívnych nádorov testis v I. klinickom štádiu
Ondrus D., Kajo K., Stastna V., Ondrusova M.

Využití Narrow Band Imaging v diagnostice časných karcinomů hrtanu 116
Value of Narrow Band Imaging Endoscopy in Detection of Early Laryngeal Squamous Cell Carcinoma
Staníková L., Kučová H., Walderová R., Zeleník K., Šatanková J., Komínek P.

Malígne nádory štítnej žľazy 121
Malignant Tumors of Thyroid Gland
Uhliarova B., Bugova G., Hajtman A.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Glomus tumor prsta ruky – kazuistika 130
Glomus Tumor of the Finger – Case Report
Bednár R., Majeríková G.

Current Two EGFR Mutations in Lung Adenocarcinoma – Case Report 134
Současné dvě EGFR mutace u plicního adenokarcinomu – kazuistika
Svaton M., Pesek M., Chudacek Z., Vosmiková H.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Domácí parenterální výživa v onkologii 139
Díl 2 – Kdy indikovat domácí paliativní parenterální výživu
Žourek M., Čechurová D., Kovářová K.

FDA schválil první biosimilární přípravek v USA 142
Srbová E.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech 143
Rozmanitost ^{18}F-FDG PET obrazů pacientů s maligním melanomem
Řehák Z., Lakomý R., Fait V.

Zamyšlení nad osmdesátinami Masarykova onkologického ústavu 146
Žaloudík J.

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

NOVARTIS

SANDOZ
a Novartis company

FASLODEX™ fulvestrant v dávce 500 mg

VYDRŽTE! NA CHEMOTERAPII MÁTE JEŠTĚ ČAS*

AstraZeneca

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU FASLODEX® 250 mg/5 ml

Kvalitativní a kvantitativní složení: jedna předem naplněná injekční stříkačka obsahuje 250 mg fulvestrantum (fulvestrant) v 5 ml injekčního roztoku. **Terapeutické indikace:** Faslodex je indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním, lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu při relapsu onemocnění v průběhu nebo po adjuvantní antiestrogenové terapii nebo progresi onemocnění při léčbě antiestrogeny. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 500 mg jednou měsíčně s dodatečnou dávkou 500 mg po dvou týdnech od první (zahajovací) dávky; Faslodex má být podáván jako dvě 5 ml injekce a aplikován pomalu nitrosvalově po jedné injekci do každé hýždě (1–2 minuty/injekce). **Kontraindikace:** Faslodex je kontraindikován u pacientek se známou přecitlivělostí na účinnou látku nebo pomocné látky přípravku, v těhotenství, při kojení a při závažném poškození jater. Faslodex se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících. **Zvláštní upozornění:** u pacientek s mírným až středním poškozením jater, u pacientek se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u pacientek s krvácející diatézou, trombocytopenií či léčených antikoagulancii je třeba užívat Faslodex opatrně. **Interakce:** pacientkám, kterým je podáván fulvestrant současně s inhibitory nebo s induktory CYP3A4, není nutné upravovat dávku. **Těhotenství a kojení:** Faslodex je kontraindikován v těhotenství a v době kojení. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou reakce v místě vpichu, slabost, nucení na zvracení a zvýšené jaterní enzymy (ALT, AST, ALP). Dále byly hlášeny infekce močových cest, reakce z přecitlivělosti, anorexie, bolesti hlavy, žilní tromboembolismus, návaly horka, zvracení, průjem, zvýšená hladina bilirubinu, vyrážka a bolest v zádech. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** uchovávejte při 2–8 °C (v chladničce). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/03/269/001. **Datum revize textu SPC:** 18. 12. 2013. **Referenční číslo dokumentu:** 18122013API

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., Plzeňská 3217/16, 150 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 222 807 221 nebo na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.

Registrovaná ochranná známka FASLODEX je majetkem AstraZeneca plc.

© AstraZeneca 2014

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

PFAS0277CZ052014

Když přemýšlíte o svých pacientech s GEP NET...

Sandostatin® LAR®
octreotidum/**i.m. injekce**

Od léčby symptomů k protinádorové terapii pacientů s GEP-NET
Prokázané 66% snížení rizika progrese nádoru oproti placebu[1]

SÍLA, POSTAVENÁ NA DŮKAZECH

Sandostatin® LAR 20 mg, Sandostatin® LAR 30 mg - prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Složení: Léčivá látka: octreotidum 20 mg nebo 30 mg. **Indikace:** Léčba pacientů s akromegalií, kteří adekvátně reagovali na léčbu Sandostatinem. Léčba pacientů s akromegalií, u kterých je chirurgická léčba nebo radioterapie nevhodná nebo neúčinná nebo v mezidobí, než nastoupí plný účinek radioterapie. Potlačení symptomů souvisejících s funkčními gastro-entero-pankreatickými endokrinními nádory: karcinoidy vyvolávajícími karcinoidní syndrom, VIPomy, glukagonomy, gastrinomy/Zollinger-Ellisonův syndrom, inzulinomy, GRFomy. Pokročilé neuroendokrinní nádory středního střeva nebo neznámé lokalizace primárního nádoru. **Dávkování:** 20 mg nebo 30 mg každé 4 týdny formou i.m. injekce hluboko do gluteálního svalu. *U pacientů s akromegalií může být při nedostatečné odpovědi na léčbu dávka zvýšena až na 40 mg každé 4 týdny.* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Ženy s akromegalií ve fertilním věku by měly během léčby oktreotidem užívat adekvátní antikoncepci. *Během léčby oktreotidem musí být sledovány funkce jater.* U pacientů dlouhodobě léčených oktreotidem by měla být sledována funkce štítné žlázy. Byly hlášeny méně časté případy bradykardie. Může být nutná úprava dávkování léčivých přípravků jako jsou např. beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu nebo látky kontrolující rovnováhu tekutin a elektrolytů. Před zahájením léčby a dále pak v 6měsíčních intervalech se doporučuje provádět UZ vyšetření žlučníku na přítomnost žlučových kamenů. Oktreotid může ovlivňovat regulaci glykemie. Doporučuje se pečlivé monitorování pacientů s diabetem mellitus I. i II. typu a pacientů s inzulinomy. Oktreotid může u některých pacientů měnit absorpci tuků. U některých pacientů léčených oktreotidem byly pozorovány snížené hladiny vitaminu B12 a abnormální Schillingův test. **Interakce:** Zhoršené vstřebávání cyklosporinu, cimetidinu; zvýšená biologická dostupnost bromokriptinu. Oktreotid může snižovat metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450. **Těhotenství a kojení:** U těhotných a kojících žen smí být oktreotid podáván jen v krajně naléhavých případech. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: průjem, bolesti břicha, nauzea, zácpa, nadýmání, bolesti hlavy, cholelitiáza, hyperglykemie, lokální bolest v místě injekce. Časté: dyspepsie, zvracení, nadmutí břicha, steatorea, únik stolice, změna barvy stolice, závratě, hypotyreóza, porucha funkce štítné žlázy (např. pokles TSH, pokles celkového T4 a pokles volného T4), cholecystitis, žlučový písek, hyperbilirubinemie, hypoglykemie, porušená glukózová tolerance, anorexie, zvýšené hladiny transamináz, svědění, vyrážka, alopecie, dyspnoe, bradykardie.
Podmínky uchovávání: Při teplotě 2 až 8°C (v chladničce), v původním obalu, chráněný před světlem. V den aplikace lze přípravek uchovávat při teplotě pod 25°C v původním obalu, suspenze musí být připravena bezprostředně před podáním. **Dostupné lékové formy/balení:** 1x 20 mg a 1x 30 mg (1 lahvička s lyofilizátem + 1 předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem).
Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg.č.:** Sandostatin LAR 20 mg: 56/125/00-C, Sandostatin LAR 30 mg: 56/126/00-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 1. 3. 2000/9. 10. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 29. 1. 2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis s.r.o., Praha, ČR.

Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikaci „Pokročilé neuroendokrinní nádory středního střeva nebo neznámou lokalizací primárního nádoru" dosud nebyla stanovena.

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

NOVARTIS ONCOLOGY

Novartis, s. r. o. Pharma
Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
Czech Republic, Phone: +420 225 775 197

CZ1404198934/04/2014

Význam časné nádorové regrese a hloubky léčebné odpovědi při hodnocení účinnosti systémové léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu

The Importance of Early Tumor Shrinkage and Deepness of Response in Assessing the Efficacy of Systemic Anticancer Treatment with Metastatic Colorectal Cancer

Holubec L.[1,2], Liška V.[2,3], Fínek J.[1]

[1] Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň
[2] Biomedicínské centrum, LF UK v Plzni
[3] Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Účinnost protinádorové terapie se standardně hodnotí pomocí následujících ukazatelů – objektivní léčebnou odpovědí, dobou bezpříznakového přežití a dobou celkového přežití. Změna rozsahu nádorového postižení se posuzuje podle souhrnné změny velikosti cílových nádorových lézí pomocí zobrazovacích metod. Zde se nejčastěji uplatňují WHO či RECIST kritéria. Základním problémem těchto kritérií je, že vycházejí z různé definice vyhodnocení léčebných odpovědí. Obecně lze konstatovat, že existující výsledky těchto vyhodnocení nepotvrzují přímou korelaci mezi četností léčebných odpovědí a dobou přežití (dobou bezpříznakového přežití či dobou celkového přežití). Dalším problémem těchto metod je, že výsledky vyhodnocení nekorelují s biologickou aktivitou nádorového růstu, protože se jedná o statické vyhodnocení klinického stavu. ***Cíl:*** V tomto přehledovém článku uvádíme souhrn dosud zveřejněných výsledků, které se týkají možnosti vyhodnocení účinnosti protinádorové terapie pomocí konceptu „hloubky léčebné odpovědi" a konceptu „časné regrese nádoru" u nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem. ***Závěr:*** Výsledky četných post-hoc a explorativních analýz klinických studií konzistentně naznačují, že časné regrese nádoru a hloubky léčebné odpovědi jsou významné veličiny při hodnocení účinnosti systémové protinádorové léčby.

Klíčová slova

kolorektální karcinom – metastázy – RECIST – časná nádorová regrese – hloubka léčebné odpovědi

Práce byla podpořena projektem ED2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj a dále grantem IGA MZČR 12025 a grantem IGA MZČR 14329.

This work was supported by the project ED2.1.00/03.076 from European Regional Development Fund and by the grant IGA MZCR 12025 and IGA MZCR 14329.

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

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

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

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

doc. MUDr. Luboš Holubec, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická klinika
LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: lubosholubec@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 8. 2014
Přijato/Accepted: 30. 9. 2014

http://dx.doi.org/10.14735/amko201589

Summary

Background: The efficacy of anticancer therapy is regularly evaluated using the following indicators – objective response rate, progression free survival and overall survival. The change in the tumor burden extent is assessed by the cumulative change in the size of target tumor lesions using imaging methods where WHO and RECIST criteria are most frequently used. The main problem of these criteria is that they use different definitions of response rate evaluation. Generally, existing results of these evaluations do not confirm a direct correlation between the objective response rate and survival (progression free survival or overall survival). Another problem of these methods is that the results of the assessment do not correlate with the biological activity of tumor growth, since it is a static evaluation of clinical status. ***Aim:*** This review article provides an overview of results related to new possibilities for evaluating the efficacy of anticancer therapy using the concept of 'depth of response' and the concept of 'early tumor shrinkage' in patients with metastatic colorectal cancer. ***Conclusion:*** The results of numerous post-hoc and exploratory analyses of clinical studies consistently suggest that early tumor shrinkage and depth of response are important variables in assessing the efficacy of systemic anticancer treatment.

Key words

colorectal cancer – neoplasm metastases – RECIST – early tumor shrinkage – deepness of response

Úvod

Hodnocení změny velikosti nádorového postižení je důležitou součástí klinického hodnocení protinádorových léčiv. Jak zmenšení rozsahu nádorového postižení, tak doba do progrese jsou významnými cílovými hodnoceními v klinických studiích u nádorových onemocnění. V současné době jsou v klinických studiích pro hodnocení objektivní odpovědi na léčbu (objective response rate – ORR), resp. progrese onemocnění standardně využívána kritéria RECIST, verze 1.1 [1]. Zde je vhodné připomenout, že částečná odpověď (partial response – PR) zůstává z hlediska velikosti změny nádorového postižení i v RECIST 1.1 široce definovanou kategorií, zahrnující potvrzené zmenšení nádorového postižení v rozmezí od –30 % až do –99,99 %. Využití vodopádových grafů umožnilo jednoduché znázornění individuálně dosažené změny rozsahu nádorového postižení a umožnilo formulování konceptu hloubky léčebné odpovědi (deepness of response – DoR). DoR je definována jako relativní změna sumární velikosti nádorového postižení ve srovnání se sumární velikostí před zahájením léčby. Velikost postižení a jeho změna se hodnotí radiograficky. Souhrnná velikost nádorového postižení odpovídá součtu nejdelších průměrů všech hodnocených metastatických lézí. Radiograficky neměřitelné nádorové postižení nelze pro hodnocení DoR použít. Při větším počtu metastáz se počet hodnocených lézí může omezit na rozhodující metastatická ložiska v jednotlivých postižených orgánech, cílové léze, jejichž celkový počet v souhrnném výpočtu obvykle nepřekračuje 10 vybraných měřitelných metastatických ložisek.

Přehled výsledků analýz týkajících se významu hodnocení časné regrese nádoru a hloubky léčebné odpovědi v rámci systémové léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu

De Roock et al publikovali výsledky retrospektivního hodnocení u 102 irinotekan refrakterních pacientů, kteří se zúčastnili studií hodnotících účinnost cetuximabu v léčbě 2. linie metastazujícího kolorektálního karcinomu (metastatic colorectal cancer – mCRC). Z celkového počtu bylo 26,5 % pacientů léčeno monoterapií cetuximabem, 73,5 % kombinací cetuximab + irinotekan. Autoři provedli hodnocení účinnosti léčby ve vztahu ke stavu *KRAS* genu v nádorech pacientů a porovnání průměrné změny nádorového postižení po 24 týdnech léčby. Zatímco u pacientů s mutovanou formou *KRAS* byla zjištěna pozvolná progrese onemocnění, u pacientů s divokou formou KRAS byla průměrná regrese po šesti týdnech léčby 13,7 %, po 12 týdnech léčby 24,5 % a po 24 týdnech léčby 41,2 % při hodnocení podle RECIST kritérií. Tato zjištění podtrhují význam opakovaných kontrolních CT vyšetření v průběhu léčby. Při srovnání míry regrese podle RECIST a WHO kritérií, po 24. týdnech léčby autoři zjistili u pacientů s KRAS-wt nádory zmenšení o 41,2 %, zatímco při hodnocení podle WHO kritérií bylo zmenšení pouze 14,3 %. To naznačuje, že při posuzování výsledků klinických studií je zapotřebí rozlišovat, jaká kritéria pro hodnocení ORR byla použita [2].

Arnold et al zveřejnili hodnocení variability změny nádorového postižení při

Tab. 1. Změny velikosti nádorového postižení ve studiích AIO 0104 a 0604.

	Studie AIO 0604		Studie AIO 0104	
	Bevacizumab + XELOX n = 100	Bevacizumab + XELIRI n = 99	Cetuximab + XELOX n = 56	Cetuximab + XELIRI n = 66
jakékoli zvětšení	6 %	5 %	4 %	8 %
jakékoli zmenšení	88 %	87 %	93 %	86 %
zmenšení > 50 %	17 %	13 %	41 %	35 %

systémové protinádorové léčbě mCRC v rámci dvou randomizovaných klinických studií (AIO 0104 a AIO 0604). Studie AIO 0104 srovnávala účinnost léčby cetuximab + XELIRI vs. cetuximab + XELOX. Studie AIO 06044 obdobně srovnávala účinnost bevacizumabu v kombinaci s režimem XELIRI nebo režimem XELOX. Jak bevacizumab, tak cetuximab vykazovaly obdobnou účinnost při použití s režimem XELIRI i XELOX. Z výsledků uvedených v tab. 1 je patrné, že zatímco jakéhokoli zmenšení dosáhla při léčbě většina pacientů, jen část z nich dosáhla zmenšení o > 50 % [3,4]. Následně Modest et al publikovali další výsledky analýzy ze studie AIO 0104, které ukázaly, že časná regrese o ≥ 20 % se ve srovnání s menší mírou časné regrese odrazí ve významně lepším přežití bez progrese (progression free survival – PFS) (mediány 8,9 vs. 4,7 měsíce; p < 0,001) i celkové době přežití (overall survival – OS) (mediány 31,6 vs. 15,8 měsíce; p = 0,005) [13].

V roce 2011 publikovali Heun et al výsledky ze studie NCCTG N9741, ve které u pacientů s mCRC porovnávali účinnost tří režimů chemoterapie (IFL, FOLFOX a IROX) a hodnotili prediktivní význam změny velikosti nádorového postižení ve 12. a 24. týdnu od zahájení systémové léčby ve vztahu k OS. Hodnocení vztahu změny rozsahu nádorového postižení ve 12. týdnu léčby a celkové doby přežití naznačily, že regrese o ≥ 25 % koreluje s významně delší dobou přežití ve srovnání se změnou v rozpětí od –25 % do +25 %. Jakékoli zvětšení o > 25 % znamenalo velmi špatnou prognózu, s velmi krátkou střední dobou přežití [4].

Ve studii Nordic VI proběhla u 506 pacientů s mCRC a systémovou chemoterapií kontrolní CT vyšetření hodnotící rozsah nádorového postižení, prováděná každých osm týdnů od zahájení léčby.

Tab. 2. Srovnání četností zmenšení o ≥ 20 %, 30 % a 50 % ve studii CRYSTAL.

KRAS-wt mCRC	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI
zmenšení o ≥ 20 %	69 %	46 %
zmenšení o ≥ 30 %	45 %	26 %
zmenšení o ≥ 50 %	13 %	5 %

Pacienti byli následně rozděleni do čtyř podskupin podle velikosti změny nádorového postižení při prvé kontrole: 1. nové metastatické léze, 2. jakékoli zvětšení existujících lézí až zmenšení < 10 %, 3. zmenšení o ≥ 10 % až < 50 %, 4. zmenšení o > 50 %. Mezi jednotlivými podskupinami byly zjištěny významné rozdíly v OS. Zatímco medián OS byl v této studii 19 měsíců, přežily delší dobu, než byla hodnota mediánu, 4 % pacientů v prvé skupině, 37 % pacientů ve 2. skupině, 60 % ve 3. skupině a 80 % ve 4. skupině. Zjištění regrese nádorového postižení o ≥ 50 % při druhém kontrolním vyšetření (v 16. týdnu od zahájení léčby) bylo jedinou významnou pozitivní proměnnou v Coxově regresním modelu hodnocení OS [5].

V klinické kontrolované studii fáze III CRYSTAL, která hodnotila význam přidání cetuximabu k režimu FOLFIRI v léčbě 1. linie u pacientů s mCRC, byl kromě jiného hodnocen význam časné regrese nádoru a jejího rozsahu v 8. týdnu od zahájení léčby. Byly hodnoceny četnosti regrese o ≥ 20 %, o ≥ 30 % a o ≥ 50 %. Přidání cetuximabu k chemoterapii významně zvýšilo počty pacientů, u nichž bylo dosaženo časné regrese ve všech třech hodnocených kategoriích, především však v kategorii zmenšení o ≥ 50 % (tab. 2). Současně byla potvrzena pozitivní korelace mezi DoR a dobou přežití po progresi (post-progression survival – PPS) (p < 0,001) [6,17].

Ve studii CRYSTAL a v obdobně koncipované kontrolované klinické studii fáze II OPUS, která porovnávala účinnost přidání cetuximabu k režimu FOLFOX, byla provedena následná analýza DoR a jejího vztahu k OS. Při kombinované léčbě cetuximab + chemoterapie bylo ve srovnání s chemoterapií samotnou dosaženo významně větší míry regrese nádoru (tab. 3), a to jak ve studii CRYSTAL, tak ve studii OPUS [7,8].

Studie PRIME byla randomizovaná, kontrolovaná studie fáze III, která hodnotila terapeutický přínos přidání panitumumabu ke standardnímu režimu chemoterapie FOLFOX v léčbě 1. linie u pacientů s mCRC. Douillard et al zveřejnili výsledky hodnocení časné regrese o ≥ 20 % a o ≥ 30 % ve vztahu k OS. Výsledky uvedené v tab. 4 svědčí o tom, že přidání panitumumabu k chemoterapii FOLFOX zvýšilo počty pacientů s časnou regresí nádoru o ≥ 20 % i ≥ 30 %, což se odrazilo v lepší hodnotě OS. Ta byla jak při kombinované léčbě panitumumab + FOLFOX, tak při chemoterapii samotné lepší u pacientů s časnou regresí ≥ 30 % [9].

V roce 2013 Zhao et al zveřejnili výsledky analýzy u 468 pacientů s mCRC, kteří byli léčeni v rámci klinických studií fáze II a III a u kterých bylo možné zhodnotit časnou regresi nádoru (v rozmezí 3–9 týdnů od zahájení systémové léčby). Výsledky naznačily, že pokud není v rozmezí 3–9 týdnů od zahájení

Tab. 3. Mediány hloubky léčebné odpovědi (DoR) ve studiích CRYSTAL a OPUS.

	Cetuximab + FOLFIRI n = 315	FOLFIRI n = 348	Cetuximab + FOLFOX n = 82	FOLFOX n = 96
medián DoR, % (rozpětí mezi kvartily)	50,1 % (22,9–79,6 %)	35,2 % (12,1–59,9 %)	57,9 % (24,0–92,9 %)	30,7 % (4,0–55,9 %)
p	< 0,00001		< 0,0008	

Tab. 4. Četnosti časných regresí nádoru a příslušné mediány OS ve studii PRIME.

	Panitumumab + FOLFOX	FOLFOX	Panitumumab + FOLFOX	FOLFOX
	≥ 20 %	≥ 20 %	≥ 30 %	≥ 30 %
četnosti regresí v 8. týdnu léčby	70 %	56 %	59 %	37 %
medián OS, měsíce (95% CI)	30,2 (27,4–33,1)	25,1 (22,1–32,8)	33,1 (29,8–NR)	30,7 (23,6–36,2)

Tab. 5. Vztah časné regrese (ETS) a hloubky odpovědi (DoR) k přežití ve studii TRIBE.

	ETS > 20 % n = 208	ETS ≤ 20 % n = 171	DoR ≥ 38,9 % n = 241	DoR ≤ 38,9 % n = 243
medián PFS (měsíce)	12,7	10,0	13,1	9,3
PFS HR (95% CI); p	0,66 (0,52–0,79); < 0,001		0,61 (0,49–0,73); < 0,0001	
medián PPS (měsíce)	17,1	10,7	18,4	10,5
PPS HR (95% CI); p	0,64 (0,47–0,81); 0,0005		0,58 (0,44–0,73); < 0,0001	
medián OS	35,8	22,4	36,8	21,3
OS HR (95% CI); p	0,54 (0,39–0,67); < 0,0001		0,47 (0,35–0,58); < 0,0001	

Tab. 6. Nezávislé hodnocení hloubky léčebné odpovědi (DoR) a její korelace s přežitím pacientů ve studii AIO KRK-0306.

	KRAS-wt populace (n = 459)		RAS-wt populace (n = 266)	
	Bevacizumab + FOLFIRI n = 242	Cetuximab + FOLFIRI n = 217	Bevacizumab + FOLFIRI n = 140	Cetuximab + FOLFIRI n = 126
DoR, průměr (SE)	32,1 % (±45,9 %)	–43,8 % (±52,5 %)	–33,0 % (±43,9 %)	–48,2 % (±51,4 %)
p	0,0004		0,0005	
korelace DoR a PFS	–0,54	–0,54	–0,52	–0,53
korelace DoR a OS	–0,34	–0,38	–0,35	–0,38
p	< 0,0001 pro všechny uvedené korelace			

systémové léčby dosaženo alespoň 30% zmenšení původního rozsahu metastatického postižení, riziko úmrtí se významně zvyšuje – na dvojnásobek při zmenšení v rozsahu < 30 % až ≥ 10 % a na více než pětinásobek při změně v rozsahu od zmenšení o 10 % – zvětšení o 10 %. Při rychlé progresi (zvětšení o > 20 %) vzrostlo riziko úmrtí téměř 13násobně [10].

Prognostický význam časné regrese nádoru a DoR potvrdili Cremolini et al při analýze provedené ve studii TRIBE. Studie TRIBE byla randomizovaná studie fáze III porovnávající účinnost bevacizumabu v kombinaci s režimem FOLFIRI a s režimem FOLFOXIRI. Účinnost bevacizumabu byla vyšší v kombinaci s tripletem FOLFOXIRI než v kombinaci s dubletem FOLFIRI. V souhrnné analýze všech pacientů ve studii byla hodnocena též frekvence časné regrese a DoR. Medián největší dosažené regrese nádorového postižení (DoR) byl ve studii TRIBE 38,9 %. Přežití bez progrese (PFS), PPS i OS byly významně lepší u pacientů, u kterých dosažená DoR byla větší než medián DoR. Tabulka 5 uvádí souhrnný přehled zjištění [10,11,12,16].

V rámci konference WCGIC 2014 byly zveřejněny výsledky nezávislého hodnocení v randomizované studii fáze III, AIO KRK-0306 (FIRE-3), která hodnotila účinnost cetuximabu a bevacizumabu v kombinaci s chemoterapií FOLFIRI v léčbě 1. linie u pacientů s mCRC [13]. Hodnocení, které zahrnovalo četnosti dosažených objektivních odpovědí na léčbu (ORR), největší dosaženou DoR a časnou nádorovou regresi (early tumor shrinkage – ETS), bylo provedeno v celé populaci do studie zařazených pacientů, u kterých byly dostupné výchozí i kontrolní snímky CT umožňující zhodnocení ORR i podle kritérií RECIST. Výsledky ukazují na významnou korelaci největší dosažené regrese nádorového postižení (DoR) jak s dobou PFS, tak s OS v obou

léčebných skupinách. DOR byla v populaci pacientů s RAS-wt nádory výraznější při léčbě cetuximab + FOLFIRI. Přehled výsledků nezávislého hodnocení je uveden v tab. 6 [13,14].

Studie PEAK byla randomizovaná klinická studie fáze II, která hodnotila účinnost panitumumabu a bevacizumabu přidaných k režimu FOLFOX v léčbě 1. linie pacientů s mCRC. Na konferenci WCGIC 2015 Rivera et al prezentovali výsledky explorativní analýzy z této studie, ve které hodnotili kromě četnosti ORR, DoR a ETS i délku trvání DoR [15]. DoR byla definována jako procentuální změna v období nadiru nebo progrese, ETS byla definována jako zmenšení o ≥ 30 % v 8. týdnu léčby a délka trvání léčebné odpovědi byla definována jako doba od prvé potvrzené odpovědi do progrese nebo úmrtí. Výsledky analýzy jsou uvedeny v tab. 7. Přestože četnost ORR byla v obou léčebných skupinách obdobná, délka trvání léčebné odpovědi, četnost pacientů s časnou regresí o ≥ 30 % a DoR byly významně větší ve skupině s léčbou panitumumab + FOLFOX. Tato zjištění jsou v souladu s lepšími hodnotami PFS i OS u pacientů, kteří dostávali s režimem FOLFOX panitumumab [15].

Tab. 7. Hodnocení časné regrese, hloubky a trvání léčebné odpovědi u RAS-wt mCRC pacientů ve studii PEAK.

	Panitumumab + + FOLFOX	Bevacizumab + + FOLFOX	p
ORR, %, medián (95% CI)	65 (54–75)	62 (50–72)	–
DoR, medián (95% CI)	11,4 (9,7–13,6)	8,5 (6,3–9,3)	0,0142
ETS, %	64	45	0,0232
DoR, medián (rozpětí kvartilů)	65 (48–87)	46 (29–62)	0,0007

Závěr

Výše uvedené výsledky naznačují, že DoR je významným faktorem ovlivňujícím výslednou dobu přežití pacientů s mCRC. DoR je při kombinované biochemoterapii významně větší než při chemoterapii samotné. Při časné regresi je z hlediska ovlivnění OS významné již zmenšení o ≥ 20 %. Při hodnocení změny velikosti nádorového postižení po více než 12 týdnech od zahájení léčby je z hlediska prodloužení OS významné pouze zmenšení o ≥ 50 %.

Jestliže se hodnocení DoR jeví jako užitečný doplňující ukazatel při hodnocení účinnosti léčby v rámci klinických studií, může mít tento ukazatel význam i v podmínkách běžné, každodenní praxe? Vyjdeme-li z poznatků, že u pacientů s ORR je nadir odpovědi zjištěn obvykle mezi 15. a 16. týdnem léčby, tedy po aplikaci 5–8 cyklů systémové léčby, můžeme na základě vyhodnocení dosažené ORR u jednotlivých pacientů zvažovat, zda pokračování v dosavadní léčbě u pacientů, u nichž dosud nedošlo k progresi, se promítne do významného prodloužení OS či nikoliv.

Poděkování za konzultaci
doc. MUDr. Janu Bauerovi, CSc.

Literatura

1. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version1.1). Europ J Cancer 2009; 45(2): 228–247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
2. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. Ann Oncol 2008; 19(3): 508–515.
3. Arnold D, Hinke A, Reinacher-Schick AC et al. Waterfall plot analysis of XELOX or XELIRI with cetuximab or bevacizumab in patients with advanced colorectal cancer (ACRC): Combined analysis of two randomized first-line phase II trials of the AIO CRC study group. J Clin Oncol 2008; 26 (15 Suppl): 4067.
4. Heun JM, Grothey A, Branda ME et al. Tumor status at 12 weeks predicts survival in advanced colorectal cancer: findings from NCCTG N9741. Oncologist 2011; 16(6): 859–867. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0064.
5. Suzuki C, Blomqvist L, Sundin A et al. The initial change in tumor size predicts response and survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with combination chemotherapy. Ann Oncol 2012; 23(4): 948–954. doi: 10.1093/annonc/mdr350.
6. Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M et al. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 2013; 31(30): 3764–3775. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8532.
7. Mansman UR, Sartorius U, Laubender PR et al. Deepness of response: a quantitative analysis of its impact on post-progression survival time after first-line treatment in patients with mCRC. J Clin Oncol 2012; 30 (Suppl 34): abstr. 427.
8. Mansman UR, Laubender PR, Sartorius U et al. Improved early prediction of individual prognosis for patients with mCRC: joint modeling of tumor shrinkage with volume data for PFS and OS. J Clin Oncol 2012; 30 (Suppl): abstr. 3603.
9. Douillard JY, Salvatore S, Tabernero J et al. Overall survival (OS) and tumor shrinkage outcomes in partients with symptomatic/asymptomatic mCRC: data from the PRIME study. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 4): iv32–iv33.
10. Zhao B, Lee SM, Qi J et al. Minor response rate to predict patient survival. J Clin Oncol 2013; 31 (Suppl): abstr. 3635.
11. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. Assessing tumor response beyond RECIST criteria: early tumor shrinkage (ETS) and deepness of response (DoR) in phase III TRIBE trial by the GONO group. Eur J Cancer 2013; 49: S491.
12. Cremolini C, Loupakis F, Lonardi S et al. Early tumor shrinkage (ETS) and deepness of response (DoR) to predict progression-free, postprogression, and overall survival: Results from the phase III TRIBE trial. J Clin Oncol 2014; 32 (Suppl 3): abstr. 521.
13. Modest DP, Laubender RP, Stintzing S et al. Early tumor shrinkage in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with cetuximab combined with either CAPIRI or CAPOX: an analysis of the German AIO KRK 0104 trial. Acta Oncol 2013; 52(5): 956–962. doi: 10.3109/0284186X.2012.752580.
14. Heinemann V, Modest D, Fischer von Weikersthal L et al. Independent Radiological Evaluation of Objective Response Early Tumor Shrinkage, and Depth of Response in FIRE-3 (AIO KRK-0306). Ann Oncol 2014; 25 (Suppl 2): abstr. O-0030.
15. Rivera F. First-line treatment with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) + panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in wild-type (WT) RAS metastatic colorectal carcinoma (mCRC): tumor response outcomes beyond RECIST. J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl 3): abstr. 660.
16. Hradecká I, Říhová B, Horová R et al. The cost study of first-line treatment of metastatic colorectal carcinoma with bevacizumab-containing regimen in the Czech Republic. Klin Onkol 2014; 27(4): 255–260. doi: 10.14735/amko2014255.
17. Sevčíková K, Ušáková V, Bartošová Z et al. Surgical treatment of metastases and its impact on prognosis in patients with metastatic colorectal carcinoma. Klin Onkol 2014; 27(1): 38–44. doi: 10.14735/amko201438.

Management chronické a akutní bolesti u pacientů s nádorovými chorobami

Management of Chronic and Acute Pain in Patients with Cancer Diseases

Sochor M.[1], Sláma O.[2]

[1] Komplexní onkologické centrum, Krajská nemocnice Liberec a. s.
[2] Ambulance podpůrné a paliativní péče, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn
Bolest je jedním z nejčastějších příznaků nádorových onemocnění. Její intenzita a prevalence roste s pokročilostí choroby, nevyhýbá se však ani pacientům s nádory časnými. Bolest je spolu s dalšími příznaky (anorexie, nevolnost, deprese, úzkost, poruchy spánku) faktorem pacientovy kvality života a její správná léčba formuje celkovou spokojenost a aktivitu pacientů. Optimální management bolesti je vždy multidimenzionální a bolest by měla být hodnocena opakovaně během pacientovy léčby. V souhrnném článku bychom chtěli upozornit na některé souvislosti bolesti v kontextu nádorového onemocnění s důrazem na různé formy akutní bolesti a jejich léčbu.

Klíčová slova
chronická bolest – akutní bolest – nádorová bolest – průlomová bolest – procedurální bolest – opioidy – fentanyl

Summary
Pain is one of the most important and most frequent symptoms of malignancy. Its intensity and prevalence is growing with disease status. Pain should be present in early stage cancer patients also. Pain is, together with other symptoms (anorexia, nausea, depression, anxiety, sleep disturbances), factor of patients quality-of-life and proper therapy is responsible for overall patient satisfaction and activity. Right pain management is always multidimensional and pain should be assessed at each contact. In review article we would like to bring some alerts of pain context in complexity of cancer and we would like to stress some forms of acute pain management.

Key words
chronic pain – acute pain – cancer pain – breakthrough pain – procedural pain – opioids – fentanyl

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

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

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

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

MUDr. Marek Sochor
Komplexní onkologické centrum
Krajská nemocnice Liberec a. s.
Husova 10
460 63 Liberec
e-mail: sochor.marek73@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 25. 2. 2015
Přijato/Accepted: 10. 3. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko201594

Úvod

Pacienti s nádorovými nemocemi trpí středně silnou až silnou bolestí až v 80 % případů, prevalence a intenzita závisí na typu a pokročilosti onkologického onemocnění [1]. V současnosti máme dostatek znalostí a prostředků k jejímu zmírnění a zlepšení kvality života pacientů. Přesto z průzkumů a studií vyplývá, že část onkologických pacientů trpí nepříjemnou až silnou bolestí bez odpovídající úlevy [2]. Pro základní orientaci ve volbě analgetik byl již před bezmála 20 lety publikován WHO žebříček pro léčbu nádorové bolesti, kde se volba analgetika řídí její intenzitou [3]. Pro středně silnou a silnou bolest je nejúčinnější léčba silnými opioidy v kombinaci s adjuvantními analgetiky dle typu bolesti. Základem úspěšné léčby bolesti je podrobná anamnéza a zhodnocení původu, typu a intenzity bolesti. Vzhledem k multidimenzionální povaze bolesti je přístup k jejímu řešení kombinací farmakologických a nefarmakologických přístupů (psychoterapie, rehabilitace).

Definice bolesti

Bolest je nepříjemný, multidimenzionální, senzorický a emocionální zážitek spojený s aktuálním nebo hrozícím poškozením tkáně anebo je v termínech takového poškození popisován, bolest je vždy subjektivní [4]. Bolest má složku senzorickou, která je charakterizována lokalizací, intenzitou, trváním a charakterem. Dále pak složku emoční spojenou s úzkostí, depresí, agresí, pocitem ohrožení, bezmoci, beznaděje a ztrátou motivace. Všechny tyto faktory vedou k utrpení a celkovému zhoršení kvality života.

Epidemiologie nádorové bolesti

Prevalence bolesti se u pacientů s nádory významně mění podle typu a pokročilosti nádorového onemocnění. V časných stadiích se udává u 25–30 % a v pokročilých u 75–90 % pacientů. Alarmující je, že i přes současné možnosti je nedostatečně léčeno kolem 43 % pacientů s nádorovou bolestí. Původ bolesti lze rozdělit na tři základní skupiny: bolest v souvislosti s nádorem (60–70 %), jeho léčbou (20–30 %) a dále bolest bez souvislosti s nádorovým onemocněním (chronická nenádorová bolest, 10 %) [5]. Silná bolest může být přítomna i u pacientů s časnými nádory a často bývá podceňována bolest související s diagnostikou a léčbou (procedurální bolest) [6]. Bolest dělíme dále z hlediska původu na nociceptivní, neuropatickou a smíšenou. Časové faktory vedou k dělení bolesti na bolest chronickou a akutní.

Komplexní management bolesti u pacientů s nádorovými chorobami

Komplexita celkového přístupu k nádorové bolesti spočívá ve vícerozměrném původu bolesti (model bio-psycho-sociálně-spirituální). Vedle bolesti pacienti s pokročilými nádory trpí únavou, slabostí, poruchami spánku, nechutenstvím, nevolností, dušností a psychickými poruchami. Všechny tyto příznaky zhoršují vnímání a léčbu bolesti a naopak bolest zhoršuje vnímání a léčbu těchto příznaků. Bolest je při dodržení základních principů léčby překvapivě dobře ovlivnitelná, na rozdíl od většiny výše jmenovaných symptomů. Vzhledem k uvedeným vazbám mezi bolestí a dalšími symptomy je v onkologii prosazován koncept časné paliativní péče (early palliative care – EPC), který prokazuje ve studiích benefit ve zlepšení celkové kvality života pacientů s pokročilými nádory.

Mezi základní otázky vstupního zhodnocení bolesti patří, zda je bolest v souvislosti s nádorem, zda je možná kauzální léčba bolesti a jaké jsou možnosti symptomatické léčby (farmakologické a nefarmakologické). Dále je nutná rozvaha nad stavem onkologického onemocnění, možnostmi jeho léčby, pravděpodobnou prognózou délky života a cíli léčby.

Paliativní onkologická léčba (hormono-, chemo- a radioterapie, operační postupy, bisfosfonáty) má v terapii pokročilé nádorové bolesti nezastupitelné místo. Její indikace vychází z reálných možností ovlivnění bolestivého syndromu a měla by být aplikována v souladu s plánem péče a v souladu s pacientovými cíli. Paliativní onkologická léčba je snahou o ovlivnění příčiny bolesti. V dalším plánu je snaha ovlivnit případné vyvolávající a spouštěcí faktory bolesti chronické a akutní. Jedná se o úpravu prostředí, snaha o ovlivnění kašle, zácpy, dále potom edukace o úpravě pohybových a obecných denních aktivit.

Mezi hlavní nefarmakologické postupy patří rehabilitace a ovlivnění psychosociální situace. Existuje celá řada klinických studií, které prokazují efekt kognitivně-behaviorální terapie, hypnózy, řízené imaginace, meditace a autogenního tréninku na snížení intenzity bolesti, četnosti akutní bolesti a spotřeby analgetik.

Invazivní protibolestivé techniky jsou vysoce specializované zákroky, které nacházejí uplatnění ve specifických situacích (blokáda plexus coeliacus, epidurální a spinální analgezie). Jejich použití je výběrové u pacientů s jinak neovlivnitelnou bolestí.

Základem farmakologické léčby jsou analgetika. Ta dělíme podle WHO analgetického žebříčku na tři základní skupiny: neopioidní analgetika, středně silné opioidy a silné opioidy. Silné opioidy jsou základem léčby středně silné a silné nádorové bolesti. Jejich spotřeba vykazuje řádové rozdíly mezi jednotlivými zeměmi, státy s propracovanou paliativní péčí patří zároveň mezi státy s nejvyšší spotřebou ekvivalentu morfinu na populaci. V současnosti máme široké portfolio přípravků obsahujících silné opioidy. Jejich nežádoucí účinky jsou dobře definované a předvídatelné a při správném použití jsou silné opioidy bezpečné [7,8].

Při využití všech dostupných metod lze většinu nádorové bolesti zvládnout, přesto existuje určitá část pacientů, kteří vedle chronické bolesti trpí bolestmi akutními, jejichž management by měl být závislý na původu, povaze a časových souvislostech této bolesti.

Akutní nádorová bolest

Akutní bolest je definována jako intenzivní, rychle vznikající bolest, spontánní nebo vyvolaná, která má zpravidla totožný charakter a lokalizaci jako bolest chronická. Akutní bolest může být i epizodická bez bolesti chronické. Progrese bolesti a častější akutní bolest může být nepříznivou známkou vývoje nemoci. Akutní bolest významně zhoršuje celkovou kvalitu života a spokojenost pa-

cienta s léčbou nádorové bolesti. Klasifikace, etiopatogeneze a management léčby prošel v posledních letech změnami, ale odborné mezinárodní společnosti formulovaly obecná doporučení [9–11].

Dělení akutní bolesti a průlomové bolesti

Průlomová bolest (PB) je definována jako přechodné vzplanutí různě intenzivní bolesti, které přichází spontánně nebo je vyvolané působením specifického předvídatelného nebo nepředvídatelného faktoru, i přes relativně stabilní kontrolu bolesti [9,10]. Její četnost je poměrně vysoká, v době diagnózy nádorového onemocnění až u 30–40 %, v době aktivní léčby u 50–70 % a v terminální fázi nemoci u 70–80 % pacientů. Přímou souvislost s onkologickou léčbou lze nalézt u 11–35 % epizod PB (procedurální bolest).

PB vede k častějším hospitalizacím a akutním návštěvám lékaře. Je spojena s narušením denních aktivit, spánku, pohybu, činnosti, vztahů a vazeb, zhoršením deprese a úzkosti, nespokojeností s bazální léčbou opiáty a obecně špatnými léčebnými výsledky.

Podle současného vnímání do PB nepatří akutní bolest u pacientů s nedokončenou titrací opioidů, bolest na konci dávkovacího intervalu (end-dose pain) a dále akutní bolest bez základní bolesti (epizodická bolest).

Mezi základní charakteristiky PB patří rychlý nástup účinku (v řádech sekund až jednotek minut, 50 % se rozvine do pěti minut), vysoká intenzita bolesti, krátké trvání (10–15 % do 15 minut, 30–52 % do 30 minut, 65–88 % do 60 minut), frekvence je výrazně kolísavá (přibližně 60 % pacientů udává 1–3 epizody denně) [12].

Dělení PB je v současnosti podle vyvolávající příčiny a předvídatelnosti na spontánní a incidentální PB. Incidentální PB dále dělíme na volní, mimovolní a procedurální. Incidentální, ale i spontánní PB mohou být u části epizod předvídatelné. Předvídatelnost je jedním z faktorů ovlivňujících distres pacienta a úspěšnost léčby PB.

Diagnostika PB je stejně jako u chronické bolesti základním pilířem úspěšného managementu. Po PB bychom měli aktivně pátrat a pacienta se pravidelně dotazovat. Mezi základní anamnestické dotazy patří počátek a trvání, četnost, lokalizace a vyzařování, charakter a intenzita bolesti, průvodní příznaky, provokující a ovlivňující faktory, úlevová poloha a druh a účinnost dosavadní léčby.

Léčba průlomové nádorové bolesti musí být komplexní, je třeba řešit bolest chronickou a souběžně s tím bolest akutní. Léčebné postupy lze rozdělit na optimalizaci využití onkologické léčby, farmakologii (opioidy, neopioidní analgetika, adjuvantní analgetika, vlastní léky na PB) a nefarmakologické postupy.

Optimální lék na PB by měl mít rychlý nástup a krátké trvání účinku, protibolestivá aktivita by měla být dostatečná, dále by měl mít příznivý profil nežádoucích účinků, jednoduchou aplikaci, přijetí nemocným, dostupnost a cenovou dostupnost. Jak bude ještě níže podrobně uvedeno, nejblíže k tomuto ideálu mají v současnosti transmukózní vysoce lipofilní formy fentanylu, které jsou dostupné ve více formách a jejichž efekt byl prokázán celou řadou klinických studií. Fentanyl je čistý μ-agonista s vysokou relativní analgetickou účinností (fentanyl : morfin = 100 : 1), je vysoce lipofilní, což znamená jeho snadný průnik přes buněčnou membránu, má relativně krátký účinek (1–3 hodiny). Klinické studie definovaly nástup účinku v rozmezí 5–15 minut s délkou trvání účinku 1–4 hodiny [13–16]. V současnosti jsou k dispozici fentanylové preparáty pro léčbu PB ve formě intranazálního spreje (Instanyl®), sublingvální tablety (Lunaldin®), bukální tablety (Effentora®) a bukálního filmu (Breakyl®). Všechny preparáty jsou indikované k léčbě PB u pacientů užívajících opioidy k léčbě základní bolesti v ekvivalentu 60 mg morfinu denně (fentanyl náplast 25 ug/hod, oxycodon 30 mg denně, hydromorfon 8 mg denně).

Instanyl® obsahuje fentanyl citras ve formě nosního spreje, je k dispozici v dávkách 50, 100 a 200 ug. Jeho indikace je v léčbě typické PB u pacientů se základní bolestí kompenzovanou opioidy. Terapie by měla být titrována od základní síly, pokud nedojde k úlevě od bolesti při užití dané síly do 10 minut, lze tuto stejnou sílu zopakovat. V případě další epizody bolesti se užívá předchozí dávka, která byla účinná na potlačení bolesti. Instanyl® by měl být užit max. 4krát denně. Mezi kontraindikace patří vedle alergie na obsahující látky také léčba jiné akutní bolesti než průlomové, pacienti bez udržovací terapie opioidy, předchozí radioterapie obličeje a opakované epistaxe. Nežádoucí účinky jsou typické pro opioidy a souvisí s dávkou a frekvencí užívání.

Lunaldin® obsahuje fentanyl citras ve formě sublingvální tablety, je k dispozici v dávkách 100, 200, 300, 400, 600 a 800 ug. Indikace je totožná jako v případě nazálního fentanylu. Tableta je určena k aplikaci pod jazyk, nepolyká se, ponechává se spontánně rozpustit bez kousání nebo cucání. Titrace probíhá podobně jako u intranazální formy, pouze interval pro podání přídatné dávky je prodloužen na 15–30 minut. Po této době se užije navíc 100ug tableta, pokud titrujeme nad 400 ug, je vhodné přídatnou dávku zvýšit na 200 ug. Při jedné epizodě se nepodávají více než dvě dávky. Lunaldin® by neměl být použit více než 4krát denně. Kontraindikace jsou alergie na složky přípravku, pacienti bez udržovací terapie opioidy a léčba jiné akutní bolesti než průlomové.

Effentora® obsahuje fentanyl citras ve formě bukálních tablet, je k dispozici v dávkách 100, 200, 400, 600 a 800 ug. Při titraci lze po užití dávky, pokud nedojde do 30 minut k úlevě od bolesti, užít další tabletu. Do dávky 400 ug lze dávku pro následnou epizodu PB vždy zdvojnásobit, od 600 ug by měla být přídavná dávka o síle 200 ug. Před užitím je třeba tabletu opatrně vyndat z blistru a ihned vložit do dutiny ústní nedaleko stoliček mezi tvář a dáseň. Tableta se nerozkousává, necucá a nepolyká, po dobu přibližně 30 minut bychom neměli proplachovat dutinu ústní. Kontraindikace jsou totožné jako v případě Lunaldinu®.

Breakyl® obsahuje fentanyl citras ve formě bukálního filmu a je k dispozici v dávkách 200, 400, 600, 800 a 1 200 ug. Indikace jsou totožné s předchozími preparáty. Titrace je postupná, není aplikace přídatné dávky, pokud nedojde k efektu do 30 minut, pacient použije jiné léčivo, které má domluvené s lékařem. Při další epizodě PB se použije dávka dvojná-

sobná oproti předchozí neúčinné dávce. V případě, že dojde k nalezení účinné dávky, při dalších epizodách PB se užívá tato dávka. Aplikace Breakylu® je ihned po vyjmutí ze sáčku, jemně se navlhčí sliznice dutiny ústní a bukální film se umístí na sliznici uvnitř tváře. Udává se, že již přibližně po pěti minutách lze pít tekutiny, k úplnému rozpuštění by mělo dojít do 30 minut po aplikaci. Vedle výše zmíněných kontraindikací je zde navíc souběžná aplikace inhibitorů MAO nebo do dvou týdnů od jejich vysazení.

Data ze studií s fentanylovými transmukózními analgetiky

Pro potřeby zhodnocení léčby PB byl zpracován Cochranův přehled, který byl aktualizován tak, aby byly zahrnuty studie do roku 2010 [17,18]. Bylo nalezeno celkem devět randomizovaných klinických studií s fentanylovými transmukózními přípravky pro aplikaci na sliznice nosu a úst. Jednalo se o pacienty, kteří užívali pravidelně opioidy v dávce odpovídající alespoň 60 mg morfinu denně. Tyto studie prokázaly, že přípravky podávané přes sliznici nosu a úst lépe kontrolovaly bolest než placebo a že perorálně aplikovaný transmukózní fentanyl byl účinnější než perorálně užívaný morfin s okamžitým uvolňováním [14–16]. Dále bylo prokázáno, že fentanylové transmukózní přípravky významně snižovaly maximální intenzitu PB. Nezaslepená studie prokázala lepší účinnost intravenózního morfinu oproti transmukóznímu fentanylu v prvních 15 minutách, bez rozdílu po 30 minutách [19]. V další studii bylo prokázáno, že intranazálně aplikovaný fentanyl poskytuje rychlejší úlevu od bolesti než perorální transmukózní přípravek [13]. Ze studií nevyplynul jednoduchý vztah mezi 24hodinovou dávkou opioidu a účinnou dávkou transmukózního fentanylu. Ve většině studií byly uváděny očekávatelné nežádoucí opioidní účinky, nevolnost 13 %, zvracení 6 %, útlum 20 %, obluzenost 15–20 % a závratě [16]. Data ze studií a dosavadní klinická praxe umožňují vyslovit silné doporučení, podle něhož by akutní exacerbace jinak opioidy kontrolované bolesti měly být léčeny dodatečnými dávkami opioidů s rychlým uvolňováním. Pacient by měl být těmito léky vybaven od začátku léčby opioidy, lze je totiž využít jako pomocné při titraci denní dávky opioidu [8]. Pro léčbu vlastní PB lze využít perorální opioidy s okamžitým uvolňováním (morfin) nebo přípravky pro bukální nebo intranazální aplikaci (fentanyl). V terapii typické PB jsou v současnosti fentanylové transmukózní přípravky preferované, protože jejich nástup účinku je o něco rychlejší než u morfinu a je zároveň rychlejší odeznění účinku. U předvídatelné bolesti lze preemptivně použít léky s rychlým uvolňováním opioidu (morfin) aplikované přibližně 30 minut před zákrokem nebo bolest vyvolávající aktivitou (rehabilitace, převaz).

Souhrn a praktický návrh managementu nádorové bolesti

Prvním farmakologickým postupem léčby střední až silné nádorové bolesti je nalezení dostatečné dávky opioidu, zde musíme vždy volit mezi účinnou dávkou a rozvojem očekávatelných nežádoucích účinků (optimalizace opioidní léčby). Ve většině případů podáváme opioidy v dávkovacích intervalech dle SPC. Pokud je efekt dostatečný, ale trvá kratší dobu, lze v indikovaných případech intervaly měnit (oxykodon à 8 hodin, transdermální opioidy à 48 hodin). Vždy je třeba pacienta dostatečně monitorovat z hlediska klinického efektu a rozvoje netolerovatelných nežádoucích účinků. Rozdílná intenzita bolesti ve dne nebo v noci může být důvodem pro rozdílnou večerní a ranní dávku retardovaného perorálního opioidu. Tímto způsobem dojde postupně k potlačení akutních bolestí, které vyplývají z nedostatečné titrace celkové denní dávky opioidů a bolesti ke konci dávkového interval. Účinný bývá tento postup u části krátkodobých epizod průlomové kostní bolesti (do pěti minut) vyvolané pohybem a manipulací a/nebo ostré a rychlé pleurální bolesti [20]. Pokud není základní bolest dostatečně kontrolovaná při dosažení dávky vyvolávající nekorigovatelné a obtěžující nežádoucí účinky, je vhodná rotace opioidu. Podle charakteristiky a typu bolesti je další volbou nasazení adjuvantních analgetik. Nejčastěji využívaná jsou antikonvulziva a antidepresiva u neuropatické a smíšené bolesti. Akutní bolesti, které vznikají v době, kdy není optimalizována základní analgezie a dokončena titrace opioidu, nelze považovat za průlomové a není vhodné užívání transmukózních fentanylů.

Pokud po optimalizaci základní analgezie pacient trpí záchvaty akutní bolesti různé intenzity, délky a frekvence, hovoříme již o této bolesti jako o PB. Její léčba vychází z dynamiky nástupu, délky trvání, intenzity a předvídatelnosti.

Základní analgetika neopioidního typu jsou vhodná spíše jako koanalgetika u procedurální bolesti a bolesti, která se objevuje nahodile, spíše výjimečně. Lze využít paracetamol v dávce 1 g, ibuprofen 400 mg nebo metamizol 500–1 000 mg. Všechny tyto léky mají poměrně pomalý nástup účinku v délce přibližně 20–40 minut. Jejich efekt je stropový, mají své limitní denní dávky a časté nežádoucí účinky. Jako dobře využitelné jsou při procedurální a předvídatelné bolesti (trepanobiopsie, převazy) v kombinaci se sedací. Výhodné je zde potlačení zánětlivé reakce.

Použití perorálních opioidů v neretardované formě (v ČR je k dispozici morfin, MSIR) je v terapii typické spontánní nepředvídatelné PB v současnosti nevhodné. Jejich nástup účinku je kolem 20–40 minut, maximum přibližně po 60 minutách a díky jejich farmakokinetice přetrvává účinek až šest hodin. Pozice morfinu v neretardované podobě je u bolesti předvídatelné a procedurální. Dále u pacientů s malou aktivitou, ležících a terminálních, kde délka působení nezhoršuje kvalitu života. Optimální jednotlivá dávka zpravidla činí 5–15 % denní dávky opioidu, ale existují výjimky, je proto potřeba titrace [7].

Parenterální formy opioidů vyžadují invazivní aplikace, které představují opakované bolestivé procedury. Jejich efekt nastupuje přibližně za 10–15 minut a délka trvání je podobná jako u MSIR. Jejich místo je v rychlé titraci optimální denní dávky opioidů u pacientů s významnou akutní bolestí a u pacientů umírajících.

V současnosti je na typické PB u opioid tolerantních pacientů nejvhodnější použití transmukózních fentanylů (TMF). Jejich indikace a nejoptimálnější účinnost je u typické PB, spontánní nebo in-

cidentální. Je nutné důsledně odlišit PB od jiných forem akutní bolesti, od bolesti epizodické, nedokončené titrace a bolesti na konci dávkovacího intervalu. Jednotlivou účinnou dávku je nutné vytitrovat, nelze ji odhadnout podle celkové denní dávky opioidu. Titrace je vedle správné indikace zásadní pro dobrý klinický účinek. S pacientem musíme probrat správnou techniku navyšování dávek a být v době titrace v kontaktu. Titrace a technika užívání byla podrobněji popsána výše u jednotlivých preparátů. Volba jednotlivých forem (intranazální sprej, bukální tableta nebo film a sublingvální tableta) záleží na preferenci pacienta po poučení lékařem. Preparáty ve studiích nevykazovaly významné rozdíly v nástupu a efektivitě účinku nebo nežádoucích účincích. Některé stavy (radioterapie obličeje) mohou být kontraindikací pro intranazální formu. Formy bukální mohou být hůře tolerované a účinné u pacientů s těžkými xerostomiemi po ozáření oblasti hlavy a krku. Tyto konkrétní situace je třeba brát v potaz při volbě konkrétního preparátu. Paralelně s titrací je nezbytné stále pátrat po možných odstranitelných příčinách bolesti, snaha o optimalizaci základních analgetik, využití koanalgetik (adjuvantní analgetika) a možnosti nefarmakologických postupů.

Moderní analgetika na PB, jakými jsou transmukózní fentanyly, představují výrazný pokrok a zlepšení v její léčbě. Blíží se ideálu optimálního analgetika na PB. Pro maximalizaci jejich účinku a plnou spokojenost pacienta s léčbou bolesti je třeba respektovat základní pravidla léčby chronické a akutní nádorové bolesti.

Literatura

1. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. Cancer 1987; 39: 850–856.
2. Deandrea S, Montanari M, Moja L et al. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. Ann Oncol 2008; 19(12): 1985–1991. doi: 10.1093/annonc/mdn419.
3. WHO. Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva: World Health Organization 1996.
4. Merskey H, Bugduk N. Classification of chronic pain. Description of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press 1994.
5. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M et al. The epidemiology of cancer pain. Cancer Invest 2005; 23(2): 182–190.
6. Bennett M, Rayment C, Hjermstad M et al. Prevalence and etiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. Pain 2012; 153(2): 359–365. doi: 10.1016/j.pain.2011.10.028.
7. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F et al. A systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. Palliat Med 2011; 25: 578–596.
8. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012; 13(2): e58–e68. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
9. Davies AM, Dickman A, Reid C et al. Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendation of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain 2009; 13(4): 331–338.
10. Haugen DF, Hjermstad MJ, Hagen N et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. Pain 2010; 149(3): 476–482. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.035.
11. Svendsen K, Andersen S, Arnason S et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. Eur J Pain 2005; 9(2): 195–206.
12. Kabelka L, Kozák J, Lejčko J et al. Doporučený postup pro léčbu průlomové nádorové bolesti. Bolest 2011; 14 (Suppl 1): 1–5.
13. Mercadante S, Radbruch L, Davies A et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomized, crossover trial. Curr Med Res Opin 2009; 25: 2805–2815.
14. Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z et al. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200ug for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month open-label extension treatment period. Clin Ther 2009; 31: 1177–1191.
15. Portenoy RK, Tayor D, Messina J et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. Clin J Pain 2006; 22(9): 805–811.
16. Slatkin NE, Xie F, Messina J et al. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer related chronic pain. J Support Oncol 2007; 5(7): 327–334.
17. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD004311.
18. Zeppetella G. Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project. Palliat Med 2011; 25: 516–524. doi: 10.1177/0269216310385601.
19. Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. Br J Cancer 2007; 96(12): 1828–1833.
20. Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. J Pain Symptom Manage 2004; 28(5): 505–510.

Vitamin D při léčbě nádorového onemocnění

Vitamin D During Cancer Treatment

Tomíška M.[1], Novotná Š.[1], Klvačová L.[1], Tůmová J.[2], Janíková A.[1]

[1] Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
[2] Oddělení klinické biochemie, FN Brno

Souhrn
Nové poznatky o vitaminu D ukazují, že jeho aktivní forma reguluje nejen kalciofosfátový metabolizmus, ale na lokální úrovni má také zřetelný účinek antimitotický a diferenciační. V nádorové tkáni může potlačovat proliferaci buněk, angiogenezi a metastazování. Nedostatečnou hladinu vitaminu D má 20–60 % pacientů již při zjištění nádoru. Deficit vitaminu D se podle mnoha autorů sdružuje s vyšší agresivitou nádoru a s kratším přežíváním nemocných. I když zatím chybí klinické studie, které by jednoznačně prokázaly příznivý vliv suplementace vitaminu D na celkový výsledek léčby nádorového onemocnění, máme už dnes jasná doporučení pro léčbu deficitu vitaminu D v organizmu. Vzhledem k vysoké prevalenci nedostatku vitaminu D u onkologických pacientů a riziku jeho dalšího poklesu v průběhu protinádorové léčby je na místě zařadit stanovení hladiny 25-(OH)D a korekci deficitu ke standardním postupům v onkologii.

Klíčová slova
nedostatek vitaminu D – 25-hydroxyvitamin D – karcinom – prognóza

Summary
Recent knowledge on vitamin D has shown that its active form not only regulates calcium and phosphate metabolism but also has significant antimitotic and cell differentiation effects. It can inhibit proliferation, angiogenesis and metastatic potential in cancer tissue. Insufficient vitamin D plasma levels are found in 20–60% of cancer patients at diagnosis. By many authors, vitamin D deficiency is associated with higher aggressivity of tumor and shorter survival of patients. Even in the absence of clinical studies showing benefit of supplementation on outcome, clear recommendations are currently available for treatment of vitamin D deficiency. Owing to the high prevalence of vitamin D insufficiency in cancer patients and significant risks of its further decrease after antitumor therapy, it should become standard of care to examine 25-hydroxyvitamin D serum levels and correct vitamin D insufficiency in cancer patients.

Key words
vitamin D deficiency – 25-hydroxyvitamin D – neoplasms – prognosis

Tato práce byla podpořena grantem specifického výzkumu MUNI/A/0723/2012.

This study was supported by the grant for specific research MUNI/A/0723/2012.

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

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

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

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

doc. MUDr. Miroslav Tomíška, CSc.
Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: mtomiska@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 1. 11. 2014
Přijato/Accepted: 27. 1. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko201599

Úvod

Vitamin D má v organizmu širší význam než jen pro zdraví skeletu [1–3]. Ve vztahu k onkologii poznatky z posledních let ukazují, že nedostatek vitaminu D se sdružuje se zvýšeným rizikem vzniku kolorektálního nádoru a že nemocní s různými typy již diagnostikovaných nádorů mají při nedostatku vitaminu D vyšší riziko smrti na progresi nádoru. Přibývající klinické studie je třeba rozlišovat na ty, které zjišťují vztah mezi nedostatkem vitaminu D a vznikem nádorů, a na druhou skupinu prací, které analyzují vliv deficitu vitaminu D na mortalitu onemocnění.

Předkládaná práce pojednává o vlivu nedostatku vitaminu D na průběh již zjištěného nádorového onemocnění a pokouší se formulovat, jaký by dnes měl být přístup onkologa k diagnostice a léčbě nedostatku vitaminu D u onkologického pacienta.

Patofyziologie vitaminu D

Až 90 % vitaminu D získává organizmus působením ultrafialového záření typu B na kůži, kde dochází ke konverzi 7-dehydrocholesterolu na cholekalciferol, vitamin D_3. Dietní zdroje vitaminu D_3, především tučné ryby, maso, vaječný žloutek a fortifikované mléko a margaríny, jsou omezené a za normálních okolností přispívají k udržení stavu vitaminu D v organizmu jen malým dílem. Příjem vitaminu D ve stravě však má větší úlohu v podmínkách nedostatku slunečního záření a také v době onemocnění. Rostlinná strava obsahuje ergokalciferol, vitamin D_2, který má menší účinnost [4].

Vitaminy D_2 i D_3 jsou přeměňovány v játrech na intermediární metabolity, souhrnně označované jako 25-hydroxyvitamin D, zkráceně 25-(OH)D, který je primární cirkulující formou vitaminu D. Metabolit 25-(OH)D má dlouhý plazmatický poločas eliminace 2–3 týdny a jeho hladina v plazmě je poměrně stabilní. Dnes je považován za ukazatel dlouhodobého stavu vitaminu D v organizmu [1].

Aktivní metabolit vitaminu D, kterým je 1,25-$(OH)_2$D, vzniká další hydroxylací působením **enzymu 1-alfa-hydroxylázy**, který je kódován genem *CYP27B1*. V případě vitaminu D_3, cholekalciferolu, je tímto aktivním metabolitem kalcitriol neboli 1,25-$(OH)_2D_3$. Poločas rozpadu kalcitriolu je krátký (přibližně 15 hod) a nevypovídá o dlouhodobém stavu vitaminu D v organizmu [4].

Aktivní metabolit vitaminu D je steroidní hormon, který je přirozeným ligandem jaderného steroidního receptoru vitaminu D (VDR). VDR a kalcitriol spolu tvoří endokrinní systém vitaminu D [5].

Po vazbě 1,25-$(OH)_2$D na VDR vzniká heterodimer s receptorem kyseliny retinové (retinoid-X receptor), a proto lze očekávat interakce mezi receptorovými systémy pro vitaminy D a A s překrývajícím se mechanizmem účinku [6]. Přitom diferenciační účinek vitaminu A ve formě all-trans retinové kyseliny (ATRA) je dnes již běžně využíván v léčbě akutní promyelocytární leukemie [7]. Vazbou 1,25-$(OH)_2$D na VDR je regulována exprese přibližně 200 genů, z nichž některé významně ovlivňují buněčnou biologii, zejm. ve smyslu podpory diferenciace a útlumu proliferace buněk [6].

Pro homeostázu vápníku je podstatná **aktivace vitaminu D v ledvinách**. Pouze v ledvinách je však produkce 1,25-$(OH)_2$D regulována parathormonem (směrem nahoru) a vápníkem (směrem dolů) a kromě toho je také zpětnovazebně tlumena samotným vznikajícím produktem, tedy hormonem 1,25-$(OH)_2$D, po jeho vazbě na VDR.

Taková regulace však není přítomna v jiných tkáních, kde vznik 1,25-$(OH)_2$D je dán přímou nabídkou substrátu, tedy 25-(OH)D. V extrarenálních tkáních jde o lokální **autokrinní** a **parakrinní efekt**, který může měnit rovnováhu signálů buněčného přežívání směrem k apoptóze a zástavě růstu. Podobný efekt byl také prokázán u mnoha typů nádorových buněk *in vitro*, i když jen ve vysokých nanomolárních koncentracích. Ačkoliv takové koncentrace nejsou dosahovány v plazmě, mohou být přítomny ve tkáních [8].

Aktivovaný VDR působí v jádře jako transkripční faktor a v nádorových buňkách má antimitotický efekt s inhibicí buněčného cyklu ve fázi G1. Tím vede k potlačení proliferace a současně k podpoře diferenciace buněk, k inhibici invaze tumoru, potlačení angiogeneze a metastazování.

Při progresi nádoru je však častým jevem **ztráta citlivosti k aktivní formě vitaminu D**, buď ztrátou exprese VDR, nebo ztrátou postreceptorové signalizace aktivovaného VDR anebo nadměrnou expresí enzymu **24-hydroxylázy**, který odbourává aktivní formu vitaminu D [8]. Nadměrná exprese genu *CYP24A1*, který kóduje 24-hydroxylázu, byla popsána jako onkogen u nádoru prsu [5].

Kalcitriol má také **potenciál potlačit zánět**, který jinak přispívá k vývoji a progresi mnoha nádorů. Protizánětlivý účinek aktivní formy vitaminu D je zprostředkován jednak inhibicí aktivace NFκB a jednak také snížením exprese enzymu COX-2. Vlivem kalcitriolu je tak potlačena tvorba IL-6, angiogenního faktoru IL-8 a také prozánětlivých prostaglandinů. Tímto protizánětlivým účinkem může vitamin D přispívat k potlačení progrese nádoru [9].

Stanovení deficitu vitaminu D

Ve vědeckém světě panuje všeobecný konsenzus, že hladina 25-(OH)D v séru či plazmě je nejlepším ukazatelem stavu vitaminu D v organizmu. Je vysoce reprodukovatelná a stabilní, avšak její stanovení je závislé na použité metodě.

Většina dnes dostupných komerčních souprav je založena na principu chemiluminiscence. Plně automatizovaná metoda chemiluminiscence stanovuje koncentraci celkového (totálního) 25-(OH)D, tedy jak 25-$(OH)D_2$, tak 25-$(OH)D_3$. Druhá generace této metody má podstatně vyšší citlivost a je dnes nejvíce používaným způsobem stanovení hladin vitaminu D v krvi v klinické praxi [10].

Zlatým standardem je složitá metoda kapalinové chromatografie s detekcí hmotnostní spektrometrií, která stanovuje vitaminy D_2 a D_3 odděleně. Rutinní komerční metody se ve výsledcích mohou od této referenční metody lišit až o 20 %, zejm. pokud nejsou kalibrovány na mezinárodní standardy [5].

Optimální status vitaminu D může být posuzován podle parametrů homeostázy vápníku. **Nedostatečná hladina 25-(OH)D**, který je substrátem a zároveň prekurzorem 1,25-$(OH)_2$D, má za následek pokles hladiny aktivního hormonu, snížení resorpce vápníku ve střevě a naopak zvýšení hladiny parathormonu. Na základě měření střevní resorpce váp-

Tab. 1. Interpretace hladin celkového 25-hydroxyvitaminu D [4,10].

	Hladina celkového 25-(OH)D nmol/l
deficit	< 25
insuficience	25–50
normální rozmezí	50–200
optimální hladina	75–125
riziko toxicity	> 250

Tab. 2. Faktory predikující dlouhodobě nízkou hadinu 25-(OH)D v séru [2,15].

Nízká expozice slunečnímu záření (nedostatečný pobyt na slunci, oděv, ochranné krémy)
Místo trvalého pobytu (zeměpisná šířka nad 42 °, městská aglomerace, znečištěné ovzduší)
Nedostatečný příjem vitaminu D ve stravě (nízká konzumace ryb, masa, vajec, margarínu)
Tmavší barva pleti
Obezita
Vyšší věk (snížená citlivost kůže k účinku slunečního záření)

níku a stanovení sérových hladin parathormonu bylo možno za dolní hranici normálního rozmezí stanovit hladinu 25-(OH)D 50 nmol/l (20 ng/ml), nad níž již nedochází ke zpětnovazebnému nárůstu parathormonu v séru. Využití hladin parathormonu je v tomto případě založeno na podobném principu jako všeobecně přijaté využívání TSH pro hodnocení thyreoidálních funkcí, přičemž 25-(OH)D je prekurzorem aktivní látky, podobně jako je thyroxin prekurzorem aktivního trijodthyroninu [5].

Přestože v publikovaných zdrojích není úplná jednota v posuzování hranic nedostatku vitaminu D v organizmu, je **deficit vitaminu D** podle většiny autorů definován hladinou 25-(OH)D nižší než 25 nmol/l, zatímco hodnoty 25–50 nmol/l odpovídají **insuficienci** tohoto vitaminu [11]. Někteří autoři používají pro deficit vitaminu D hranici 30 nmol/l, jak ji stanovil americký Institute of Medicine [12].

Optimální stav vitaminu D v organizmu je však třeba posuzovat nejen podle renální produkce kalcitriolu a homeostázy vápníku, ale také s ohledem na extrarenální parakrinní tvorbu kalcitriolu v mnoha dalších tkáních. K udržení dostatečné renální produkce kalcitriolu dostačují pravděpodobně již hladiny nad 38 nmol/l, alespoň při normální funkci ledvin. Pro extrarenální účinky jsou však předpokládány jako optimální hladiny vyšší než 75–80 nmol/l [5]. Suplementace vitaminem D zvyšuje hladinu aktivního hormonu jen při hodnotách 25-(OH)D do 70 nmol/l, při vyšších hodnotách již k dalšímu zvýšení hladin kalcitriolu v plazmě nedochází [5]. Interpretaci hladin 25-(OH)D ukazuje tab. 1.

Sezónní variace hladin vitaminu D u onkologických pacientů jsou podle řady studií překvapivě malé. Mezi zimní a letní sezónou byl rozdíl mediánů hladin 25-(OH)D u nádorů plic pouze 7,5 nmol/l, u nádoru prsu u žen 9 nmol/l, u chronické lymfatické leukemie 12 nmol/l a u kolorektálního nádoru 19 nmol/l [13–16]. U nádoru prsu byla korelace s obezitou výraznější než vliv sezóny [14].

Přes všechny výhody posuzování hladin 25-(OH)D může být pro hodnocení dlouhodobého stavu vitaminu D v organizmu tato informace významně doplněna podle parametrů dlouhodobého **příjmu vitaminu D. Predikované skóre stavu vitaminu D** u konkrétního pacienta bere do úvahy všechny známé faktory, zejm. vliv slunečního záření a dlouhodobý dietní příjem, což může vést k lepšímu odhadu dlouhodobého stavu vitaminu D v organizmu než samotná hladina 25-(OH)D [17].

Některé práce proto k posouzení dlouhodobého stavu používají kombinaci jednorázové hladiny 25-(OH)D a zhodnocení faktorů rizika nízkého stavu vitaminu D (tab. 2).

Vliv nedostatku vitaminu D na vznik nádorů

Metaanalýzy epidemiologických studií vcelku konzistentně ukazují, že nedostatek vitaminu D je sdružen s vyšším výskytem kolorektálního nádoru [18]. Nejvyšší riziko bylo zjišťováno u jedinců s hladinami 25-(OH)D nižšími než 50 nmol/l. Recentní studie používající metodu modelování kauzality podporuje příčinný vztah mezi nízkou hladinou 25-(OH)D a vyšším rizikem vzniku kolorektálního nádoru [19].

U ostatních typů nádorů jsou však výsledky studií nepřesvědčivé. Naopak se nepotvrdilo riziko vyšší incidence nádoru pankreatu při vysoké hladině 25-(OH)D ani při suplementaci vitaminu D, jak ukázala recentní metaanalýza hodnotící devět klinických studií [20].

Suplementace vitaminem D v relativně nízkých dávkách denní potřeby nesnížila incidenci nádorů podle dosud provedených studií, což znamená, že se nepodařilo prokázat kauzalitu a v současné době nemůže být suplementace doporučována v primární ani sekundární prevenci nádorů [5].

Vliv vitaminu D se pravděpodobně neuplatňuje ve fázi iniciace nádoru, ale významně zasahuje až do fáze růstu tumoru [17].

Prevalence nedostatku vitaminu D při nádorovém onemocnění

Klinické studie testující výskyt nedostatku vitaminu D u nově zjištěného nádorového onemocnění nezřídka hodnotí hladiny 25-(OH)D odebrané až po zahájení léčby, někdy až do 90 dnů po stanovení diagnózy.

Podle recentní analýzy australských autorů, která zhodnotila 36 klinických studií z posledních 12 let, je prevalence nedostatečné hladiny 25-(OH)D (< 50 nmol/l) u různých typů a pokročilosti nádorů udávána v rozmezí 20–60 % nemocných [11]. Vyšší prevalence byla v rámci tohoto rozmezí zjišťována u hematologických malignit, u nemocných

s pokročilejší chorobou a u již dříve léčených. Naše vlastní práce u nově diagnostikovaných pacientů s non-hodgkinským lymfomem (n = 206) ukazuje prevalenci hladin 25-(OH)D < 50 nmol/l bez ohledu na vliv sezóny u 58,7 % případů (nepublikovaná data). Podle jiných autorů měli nemocní s nádory hlavy a krku prevalenci snížené hladiny 25-(OH)D před léčbou 65 % [21].

Při srovnání se zdravou populací nebyl výskyt nedostatku vitaminu D u nemocných s nově diagnostikovanou akutní myeloblastickou leukemií významně odlišný [22].

Vliv nedostatku vitaminu D na průběh nádorového onemocnění

V posledním desetiletí přibývá dokladů o vlivu nedostatku vitaminu D na celkový výsledek léčby nádorového onemocnění.

Studie norských autorů u 658 nemocných s nádory prsu, tlustého střeva, plic a s maligním lymfomem prokázala kratší celkové přežívání u pacientů se vstupní nízkou hladinou 25-(OH)D pod 46 nmol/l [23]. Ve skupině nemocných s nevyšším kvartilem hladiny 25-(OH)D (> 81 nmol/l) bylo signifikantně nižší riziko úmrtí na nádor proti nejnižšímu kvartilu (< 46 nmol/l), relativní riziko RR 0,36 (95% CI 0,25–0,49), a to po přizpůsobení věku, sezóně odběru krve a klinickému stadiu onemocnění. Rozdíly v přežívání mezi krajními kvartily hladin vitaminu D byly výrazné zejm. u nádoru plic (5,3 měsíce v nejnižším kvartilu proti 22,6 měsíce v nejvyšším) [23].

Američtí autoři hodnotili u 447 nemocných s časným stadiem nemalobuněčného nádoru plic vliv nízké hladiny 25-(OH)D na přežívání, přičemž u 309 těchto pacientů byl současně stanoven i příjem vitaminu D v posledním roce podle dotazníku frekvence příjmu stravy (ukazatel dlouhodobého stavu vitaminu D) [13]. Nemocní byli v každém z těchto dvou parametrů rozděleni podle mediánu na dvě skupiny a ti s hladinou 25-(OH)D větší než 40 nmol/l a současně s příjmem vyšším než 370 IU vitaminu D denně měli proti skupině s opačnými hodnotami signifikantně nižší riziko smrti (RR 0,64; 95% CI 0,42–0,98) i rekurence nádoru (RR 0,67; 95% CI 0,45–0,99) [13].

V jiné studii u 294 nemocných s pokročilým nemalobuněčným nádorem plic nebyl zjištěn vztah hladiny 25-(OH)D k celkovému přežívání, ale byla prokázána významná souvislost polymorfizmu VDR k celkovému přežívání [24].

V jiné studii amerických autorů, která zhodnotila 515 nemocných s generalizovaným, dosud neléčeným kolorektálním nádorem (Intergroup Trial N9741), měla polovina pacientů sníženou hladinu 25-(OH)D pod 50 nmol/l, avšak nebyl u nich zjištěn negativní vliv na celkový výsledek léčby [16]. Odpověď na léčbu v celém souboru však mělo jen 46 % nemocných a medián celkového přežívání byl 18 měsíců.

Ve studii kanadských autorů u 512 žen s časným stadiem nádoru prsu byla hladina 25-(OH)D stanovena průměrně dva měsíce po stanovení diagnózy [14]. Deficit (< 50 nmol/l) byl zjištěn u 37,5 % a nedostatečná hladina (50–72 nmol/l) u dalších 38,5 %, takže dostatečnou hladinu mělo jen 24 % pacientek, přičemž žádná neměla vysokou toxickou hladinu (> 375 nmol/l). V multivariantní analýze po zohlednění 10 známých rizikových faktorů bylo u deficitních pacientek zjištěno signifikantně vyšší riziko vzniku vzdálených metastáz (RR 1,7; 95% CI 1,16–3,25) a hraničně vyšší riziko smrti (RR 1,6; 95% CI 0,96–2,4) [14].

Metaanalýza pěti studií pacientek s karcinomem prsu prokázala signifikantně vyšší mortalitu na tento nádor u nemocných s nejnižším kvintilem hladiny 25-(OH)D proti pětině nemocných s nejvyššími hodnotami (RR 0,53; 95% CI 0,4–0,7; p < 0,0001) [25].

Studie 1 476 nemocných s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty naopak neprokázala vliv deficitních hladin 25-(OH)D na nádorovou mortalitu ani na výskyt progrese nebo rekurence nádoru prostaty [26]. Autoři uzavírají, že sérové hodnoty 25-(OH)D nemusí odrážet lokální tkáňovou expozici ani aktivitu VDR.

V souboru 983 nemocných s nově diagnostikovaným non-hodgkinským lymfomem v MD Anderson Cancer Center v Houstonu mělo nedostatečnou hladinu 25-(OH)D na počátku léčby celkem 44 % pacientů [27]. Podle typu lymfomu měli nemocní s difuzním velkobuněčným B lymfomem s nízkou hladinou vitaminu D (52 % těchto pacientů) kratší celkové přežívání (RR 1,99; 95% CI 1,27–3,13) i kratší přežívání bez přítomnosti lymfomu (RR 1,41; 95% CI 0,98–2,04) proti nemocným s normální hladinou vitaminu D, v obou případech po zohlednění prognózy podle mezinárodního prognostického indexu (International prognostic index – IPI) a typu léčby. Podobně nemocní s T buněčnými lymfomy s nízkou hladinou vitaminu D (57 % těchto pacientů) měli kratší celkové přežívání (RR 2,38; 95% CI 1,04–5,41) i kratší přežívání bez přítomnosti lymfomu (RR 1,94; 95% CI 1,04–3,61) proti nemocným s normální hladinou vitaminu D, opět po adjustaci pro IPI a typ léčby. Ani zohlednění sezóny při diagnóze či zohlednění zeměpisné šířky trvalého pobytu nezměnilo uvedené nálezy [27].

Výsledky této studie silně podporují vztah mezi nízkou hladinou vitaminu D a horší prognózou nemocných s difuzním velkobuněčným B lymfomem a s T buněřnými lymfomy, i když to neznamená, že tento vztah musí být kauzální. Z uvedené studie však naopak není pravděpodobné, že by nízká hladina 25-(OH)D byla způsobena vyšší konverzí na aktivní formu $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ v nádorové tkáni, protože hladina aktivní formy vitaminu D byla dodatečně měřena a s prognózou korelovala podobně [27].

V prospektivní studii RICOVER-60 německých autorů bylo u 359 starších nemocných s agresivním B buněčným lymfomem v podskupině nemocných s těžkým deficitem vitaminu D (hladina 25-(OH)D < 20 nmol/l) proti nemocným s hladinou 25-(OH)D > 20 nmol/l významně kratší tříleté OS [28]. V multivariantní analýze byl rozdíl v progression free survival statisticky významný jen v podskupině nemocných léčených rituximabem v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednison), ale nikoliv při léčbě samotným CHOP. Autoři uzavírají, že deficit vitaminu D může interferovat s léčbou rituximabem [28].

V souboru 390 nemocných s chronickou lymfatickou leukemií (chronic lymphocytic leukemia – CLL) mělo hladinu 25-(OH)D pod 62,5 nmol/l celkem 30,5 % pacientů [14]. Deficit vitaminu D nekoreloval s klinickým stadiem ani s cytogenetickým rizikem leukemie. U nemoc-

ných s deficitem byl zjištěn signifikantně kratší čas do nutného zahájení léčby po iniciálním sledování (RR 1,66; 95% CI 1,16–2,37; p = 0,005) a vyšší riziko smrti (RR 2,39; 95% CI 1,21–4,70; p = 0,01). Tyto výsledky byly týmiž autory potvrzeny v následujícím nezávislém validačním souboru 153 pacientů, kde deficit vitaminu D mělo 39,9 % nemocných [14].

Recentní studie amerických autorů provedená u 97 pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloblastickou leukemií s intenzivní léčbou prokázala nedostatečnou vstupní hladinu 25-(OH)D < 50 nmol/l ve 30 % případů a tito nemocní měli signifikantně kratší dobu do relapsu než pacienti s normální hladinou 25-(OH)D > 80 nmol/l (p = 0,01) [22].

Souhrn výsledků klinických studií

Z přehledu uvedených prací vyplývá, že pouze ve dvou studiích nebyla prokázána asociace deficitu vitaminu D s parametry přežívání onkologických pacientů. V obou případech šlo o nemocné s pokročilými nádory, u nichž vliv vitaminu D může být méně významný.

Tomuto závěru odpovídá i přehledová práce australských autorů z roku 2013, která zhodnotila celkem 15 klinických studií zabývajících se vlivem nízkých hladin vitaminu D na výsledek léčby nádorového onemocnění [11]. Pouze sedm z těchto 15 studií hodnotilo parametry přežívání, přičemž čtyři studie prokázaly lepší celkové přežívání a čtyři ze šesti studií lepší přežívání bez přítomnosti nádoru u nemocných s vyšší koncentrací 25-(OH)D [11].

Vitamin D při léčbě nádorového onemocnění

Důvody pro rutinní vyšetřování vitaminu D u nádorového onemocnění vyplývají z poměrně velké pravděpodobnosti jeho nedostatku a z možnosti úpravy deficitu ve snaze příznivě ovlivnit prognózu choroby.

Deficit vitaminu D se v řadě studií sdružuje s vyšší agresivitou nádoru nebo s větším rozsahem nádoru a s jeho metastazováním. Toto sdružení však nemusí nutně znamenat kauzální vztah, naopak je třeba zvažovat i možnost obráceného vztahu.

Reverzní kauzalita, tedy obrácený vztah, kdy progredující nádor vede ke snížení hladiny 25-(OH)D, však podle norských autorů není pravděpodobná [23]. Asociace hladin vitaminu D s prognózou totiž zůstává zachována i při subanalýze po vyloučení nemocných s nejkratším celkovým přežíváním a je patrná i v podskupinách nemocných podle klinického stadia onemocnění, kdy statistická významnost zůstala téměř nezměněna. Podle našich vlastních výsledků u agresivních typů maligního lymfomu (Ki67 > 80 %) také nebyly shledány významně nižší hladiny vitaminu D než u ostatních, méně agresivních lymfomů [29]. Ani žádná experimentální studie dosud neprokázala, že nádor může redukovat hladinu 25-(OH)D v séru [25]. V USA je mortalita na nádor prsu mnohem nižší v oblastech s vyšší než s nízkou úrovní slunečního záření, což nemůže být vysvětleno reverzní kauzalitou [25].

Hladiny 25-(OH)D, který vzniká v játrech, nebyly významně závislé ani na poruše funkce jater u nemocných s metastazujícím kolorektálním nádorem, kdy nízké hladiny nebylo možno vysvětlit přítomností jaterních metastáz [16].

Zatím nelze zcela vyloučit možnost reverzní kauzality mezi zánětem a sníženou hladinou vitaminu D, to znamená, že k nádoru přidružená zánětlivá aktivita by potenciálně mohla být příčinou snížení hladin vitaminu D [9].

Kauzální vztah mezi deficitem vitaminu D a horší prognózou by mohly prokázat **intervenční studie se suplementací vitaminu D**. Až dosud bylo publikováno sedm větších studií, které posuzovaly efekt suplementace vitaminu D při nádorovém onemocnění, ale zatím žádná z nich nehodnotila přežívání nemocných [11]. Většina z nich byla provedena u pacientek s nádorem prsu s cílem ovlivnit muskoluskeletární manifestaci choroby. V jedné studii vedla intervence trvající 3–4 měsíce k signifikantnímu zvýšení hladin 25-(OH)D až při dávkách nad 2 000 IU denně, ale nikoliv po obvyklých dávkách 800–1 000 IU denně, zatímco po dávkách doporučené denní potřeby 600 IU došlo k dalšímu poklesu hladin [11]. U pacientek s metastazujícím karcinomem prsu byl po vysokých dávkách 10 000 IU denně snížen výskyt kloubních a svalových potíží, zejm. v případě dosažení hladin 25-(OH)D nad 75 nmol/l.

Bez ohledu na kauzalitu ukazuje větší část klinických studií, že u nemocných s vyššími hladinami 25-(OH)D je přítomno statisticky významně delší celkové přežívání i přežívání bez přítomnosti choroby. U nádoru prsu se jako optimální pro celkové přežívání jevily hladiny 80–110 nmol/l [14]. U nemocných s nádory plic odpovídaly hladiny 25-(OH)D vyšší o 25 nmol/l redukci mortality na nádor o 29 % [13].

I když v onkologii dosud chybí klinické studie, které by jednoznačně prokázaly příznivý vliv léčby vitaminem D na prognózu nádorového onemocnění, pro klinickou praxi existují již dnes jasná **obecná doporučení pro suplementaci vitaminu D při jeho prokázaném deficitu.**

Doporučený denní příjem vitaminu D ve formě cholekalciferolu je pro širokou populaci dospělých stanoven na 600 IU (15 µg) a pro seniory nad 70 roků 800 IU [4]. Společnost endokrinologů však doporučuje vyšší hodnoty denního příjmu vitaminu D v rozmezí 800–2 000 IU, tedy 20–50 µg, což je v souladu s názory mnoha expertů [4].

Doporučení pro úpravu deficitu jsou však mnohem vyšší než dávka denní potřeby při vyrovnaném stavu. Po suplementaci obvyklou denní dávkou 800 IU by očekávaný vzestup hladiny 25-(OH)D při déletrvajícím užívání byl jen o 15 nmol/l.

Pro **rychlou úpravu deficitu**, tedy hladin nižších než 25–30 nmol/l, je některými autory doporučen až 10násobek obvyklé denní dávky, tedy 7 000 IU denně po dobu dvou měsíců nebo jednou týdně 50 000 IU **po dobu dvou měsíců** [30]. Po této době a po úpravě hladiny nad hodnotu 50 nmol/l by měla být udržovací dávka k prevenci opakování deficitu na úrovni 2 000 IU denně. Riziko toxicity těchto dávek je poměrně malé, protože **horní tolerovatelný limit** pro dlouhodobé užívání vitaminu D byl stanoven na 4 000 IU denně [30].

Suplementace může být prováděna také 1-α kalcidiolem, který je v organizmu účinně měněn na kalcitriol pomocí 25-hydroxylázy v játrech, což má za následek prolongovanou elevaci plazmatických hladin kalcitriolu.

Současný přístup k vitaminu D při léčbě nádorového onemocnění

Přibývající poznatky o vitaminu D při nádorovém onemocnění podporují doporučení zařadit stanovení hladiny 25-(OH)D mezi rutinní vyšetření hned při zjištění diagnózy nádoru a u nemocných s nedostatečnou hladinou zahájit suplementaci [25,31]. Podle některých autorů je však takové doporučení zatím předčasné [32].

Pro rutinní vyšetřování stavu vitaminu D při zjištění nádoru hovoří následující fakta. Nedostatek vitaminu D má již na počátku při stanovení diagnózy 20–60 % onkologických pacientů. V době léčby nádoru je expozice slunečnímu záření u mnoha nemocných velmi nízká a hladina 25-(OH)D často klesá. Suplementace má zvláštní význam při zákazu slunění, jako je tomu při léčbě kožních nádorů nebo při užívání některých léků. Také hormonální terapie při karcinomu prsu nebo prostaty, která zvyšuje riziko ztráty kostní hmoty, je důvodem k rutinnímu vyšetřování hladiny 25-(OH)D a suplementaci deficitu [32].

Faktem je, že u většiny studií je limitujícím faktorem měření pouze jediné hladiny vitaminu D. I když byla publikována spolehlivost jediné hladiny 25-(OH)D pro období pěti let, nemusí tato vždy ukazovat na dlouhodobý stav [26]. Pokles hladiny je možno predikovat při **kumulaci známých rizikových faktorů**, jako jsou nedostatečné slunění, nedostatečný příjem ve stravě a fortifikovaných potravinách, porucha vstřebávání tuků, obezita a vyšší věk (tab. 2).

Suplementace vitaminu D po zjištění diagnózy nádorového onemocnění má potenciál ovlivnit prognózu. Aktivní metabolit vitaminu D kalcitriol má v organizmu kromě dobře definované **endokrinní funkce** také lokální **autokrinní** a **parakrinní úlohu**, pomocí níž je tlumena proliferace a podporována diferenciace mnoha druhů nádorových buněk. Substituce vitaminu D signifikantně zvyšuje hladinu 25-(OH)D v plazmě a nabídka tohoto substrátu ve tkáních je pak rozhodujícím faktorem pro tvorbu kalcitriolu na buněčné úrovni.

Je nepochybné, že skutečný přínos suplementace vitaminu D u onkologických pacientů je třeba prokázat velkými intervenčními studiemi, které však dosud k dispozici nejsou.

Na druhé straně **existují obecná doporučení pro léčbu deficitu vitaminu D** a tato by měla být aplikována bez ohledu na přítomnost nádorového onemocnění. Úprava deficitních hladin 25-(OH)D, tedy nižších než 25–30 nmol/l, je nepochybně indikována už nyní, s cílem dosáhnout hladiny vyšší než 50 nmol/l. V rámci léčby nádorového onemocnění by úprava deficitu měla být provedena neprodleně.

Vzhledem k vysoké prevalenci nízkých hladin 25-(OH)D a jejich potenciálnímu vlivu na celkový výsledek protinádorové terapie je na místě zařadit zjišťování nedostatku vitaminu D a účinnou korekci jeho nedostatečných hladin ke standardním postupům v onkologii.

Literatura

1. Cirmanová V, Kančeva R, Vondra K et al. Renesance vitamínu D. DMEV 2010; 13(3): 139–145.
2. Matějovská Kubešová H, Tůmová J, Polcarová V et al. Vitamín D – připomínka známých a přehled méně známých skutečností. Vnitř Lék 2012; 58(3): 196–201.
3. Víšek J, Kubišová M, Lášticová M et al. Komplexní účinky vitamínu D v lidském organismu. DMEV 2012; 15(4): 258–263.
4. Toner CD, Davis CD, Milner JA. The vitamin D and cancer conundrum: aiming at a moving target. J Amer Dietol Association 2010; 110(10): 1492–1500. doi: 10.1016/j.jada.2010.07.007.
5. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(8): E1283–E1304. doi: 10.1210/jc.2013-1195.
6. Drábová K, Bienertová-Vašků J, Lokaj P et al. Vitamin D – jeho fyziologie, patofyziologie a význam v etiopatogernezi nádorových onemocnění. Čas Lék Česk 2013; 152(1): 20–30.
7. Gocek E, Studzinski GP. Induction of differentiation in cancer cells by vitamin D: recognition and mechanisms. In: Trump DL, Johnson CS (eds). Vitamin D and cancer. Springer Science + Buisiness Media LLC 2011: 143–173.
8. Cross HS. Vitamin D: synthesis and catabolism – considerations for cancer causation and therapy. In: Trump DL, Johnson CS (eds). Vitamin D and cancer. Springer Science + Buisiness Media LLC 2011: 1–23.
9. Krishnan AV, Feldman D. Anti-inflammatory activity of calcitriol in cancer. In: Trump DL, Johnson CS (eds). Vitamin D and cancer. Springer Science + Buisiness Media LLC 2011: 53–71.
10. Hollis BW. Assessment of vitamin D status in the 21th century. In: Trump DL, Johnson CS (eds). Vitamin D and cancer. Springer Science + Buisiness Media LLC 2011: 327–338.
11. Teleni L, Baker J, Koczwara B et al. Clinical outcomes of vitamin D deficiency and supplementation in cancer patients. Nutrition Reviews 2013; 71(9): 611–621. doi: 10.1111/nure.12047.
12. Schottker B, Haug U, Schomburg L et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. Am J Clin Nutr 2013; 97(4): 782–793. doi: 10.3945/ajcn.112.047712.
13. Zhou W, Heist RS, Liu G et al. Circulating 25–hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients. J Clin Oncol 2007; 25(5): 479–485.
14. Goodwin P, Ennis M, Pritchard KI et al. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(23): 3757–3763. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0725.
15. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011; 117(5): 1492–1498. doi: 10.1182/blood-2010-07-295683.
16. Ng K, Sargent DJ, Goldberg RM et al. Vitamin D status in patients with stage IV colorectal cancer: findings from Intergroup Trial N9741. J Clin Oncol 2011; 29(12): 1599–1606. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7255.
17. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer risk. In: Trump DL, Johnson CS (eds). Vitamin D and cancer. Springer Science + Buisiness Media LLC 2011: 73–96.
18. Ma Y, Zhang P, Wang F et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. J Clin Oncol 2011; 29(28): 3775–3782. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7566.
19. Zgaga L, Agakov F, Theodoratou E et al. Model selection approach suggests causal association between 25-hydroxyvitamin D and colorectal cancer. PLoS One 2013; 8(5): e63475. doi: 10.1371/journal.pone.0063475.
20. Liu SL, Zhao YP, Dai MH et al. Vitamin D status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. Chin Med J 2013; 126(17): 3356–3359.
21. Orell-Kotikangas H, Schwab U, Osterlund P et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in patients with head and neck cancer at diagnosis. Head Neck 2012; 34(10): 1450–1455. doi: 10.1002/hed.21954.
22. Lee HJ, Muindi JR, Tan W et al. Low 25(OH) vitamin D3 levels are associated with adverse outcome in newly diagnosed, intensively treated adult acute myeloid leukemia. Cancer 2014; 120(4): 521–529. doi: 10.1002/cncr.28368.
23. Tretli S, Schwartz GG, Torjesen PA et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population-based study. Cancer Causes Control 2012; 23(2): 363–370. doi: 10.1007/s10552-011-9885-6.
24. Heist RS, Zhou W, Wang Z et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D, VDR polymorphisms and survival in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26(34): 5596–5602. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0406.
25. Mohr SB, Gorham ED, Kim J et al. Meta-analysis of vitamin D sufficiency improving survival of patients with breast cancer. Anticancer Research 2014; 34(3): 1163–1166.
26. Holt SK, Kolb S, Fu R et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer prognosis. Cancer Epidemiol 2013; 37(5): 666–670. doi: 10.1016/j.canep.2013.07.005.
27. Drake MT, Maurer MJ, Link BK et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2010; 28(27): 4191–4198. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6674.
28. Bittenbring JT, Achenbach M, Altmann B et al. Inferior outcome of elderly DLBCL patients with 25-OH vitamin D deficiency treated with CHOP plus rituximab (R): results of the RICOVER-60 trial of the German High-Grade non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Hematol Oncol 2013; 31 (Suppl 1): 130–131.
29. Tomiska M, Novotna S, Charouzkova J et al. Vitamin D insufficiency is not associated with disease aggressivity in newly diagnosed non-Hodgkin lymphoma patients. Hematol Oncol 2013; 31 (Suppl 1): 213.
30. Boullata JI. A rational approach to vitamin D supplementation. Nutrition 2012; 28(11–12): 1204–1205. doi: 10.1016/j.nut.2012.08.002.
31. Obermannová R, Demlová R, Drábová K et al. Vitamín D jako významný steroidní hormon u karcinomu prsu. Klin Onkol 2014; 27 (Suppl 1): S143–S149. doi: 10.14735/amko2014S143.
32. Kennel KA, Drake MT. Vitamin D in the cancer patient. Curr Opin Support Palliat Care 2013; 7(3): 272–277. doi: 10.1097/SPC.0b013e3283640f74.

Možný klinický přínos terapeutického monitorování hladin imatinibu v onkologii

Potential Clinical Benefit of Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib in Oncology

Turjap M.[1–3], Juřica J.[2,3], Demlová R.[2,4]

[1] Oddělení klinické farmacie, FN Ostrava
[2] Farmakologický ústav, LF MU, Brno
[3] Skupina experimentální a aplikované neuropsychofarmakologie, CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno
[4] Oddělení klinických hodnocení, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Imatinib mesylát je kompetitivním inhibitorem tyrozinkinázy BCR/ABL a současně také inhibitorem několika receptorových tyrozinkináz. Za dobu od svého uvedení na trh se ukázal jako velmi cenný v terapii Philadelphia chromozom (BCR/ABL) – pozitivní (Ph+) chronické myeloidní leukemie a Kit (CD117) pozitivních gastrointestinálních stromálních tumorů. Léčivo je biotransformováno cestou cytochromu P450 a je popsáno množství významných lékových interakcí. Onkologičtí pacienti často užívají současně množství dalších léčiv zvyšujících pravděpodobnost takové interakce a svou roli může sehrávat i adherence k léčbě při dlouhodobém podávání. Režimy vycházející z fixního dávkování imatinibu nerespektují interindividuální rozdíly ve farmakokinetice léčiva a je možné, že někteří nemocní tak nedosahují dostatečných plazmatických koncentrací. Na základě evidence z klinických studií lze usuzovat, že existuje vztah mezi plazmatickými koncentracemi imatinibu a klinickou odpovědí. Imatinib se proto jeví být vhodným kandidátem pro terapeutické monitorování jeho plazmatických koncentrací. Tento článek předkládá přehled o farmakokinetice, lékových interakcích imatinibu, sumarizuje aktuální stav problematiky stanovení plazmatických koncentrací pro účely optimalizace terapie a dále popisuje možnosti, limity a návrhy pro terapeutické monitorování imatinibu.

Klíčová slova

imatinib – farmakokinetika – lékové interakce – terapeutické monitorování léčiv – chronická myeloidní leukemie – gastrointestinální stromální tumory

Summary

Imatinib mesylate is a competitive inhibitor of BCR/ABL tyrosine kinase and inhibits also several receptor tyrosin kinases. Since its launch to the market, imatinib has proven to be very valuable in the treatment of Philadelphia chromosome (BCR/ABL) – positive (Ph+) chronic myeloid leukemia and Kit (CD117) positive gastrointestinal stromal tumors. The drug is metabolized by cytochrome P450, and there are many clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions described in the literature. Frequent polypharmacy in oncological patients increases probability of such interactions, and also adherence may play its role during long-term treatment. Fixed dosing therapeutic regimens fail to respect known interindividual variability in pharmacokinetics of the drug and thus, some patients may not achieve sufficient plasma concentrations. Based on current evidence, there seems to be a relationship between plasma concentration and clinical response to imatinib. Therefore, imatinib appears to be suitable candidate for therapeutic drug monitoring. Here, we present an overview of pharmacokinetics, drug-drug interactions and current knowledge and suggestions on therapeutic drug monitoring of imatinib, its potential benefits and limitations.

Key words

imatinib – pharmacokinetics – drug interactions – therapeutic drug monitoring – chronic myeloid leukemia – gastrointestinal stromal tumors

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.

PharmDr. Miroslav Turjap
Oddělení klinické farmacie
FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: miroslav.turjap@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 12. 2014
Přijato/Accepted: 4. 2. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko2015105

Úvod

Imatinib mesylát (Glivec®) je z hlediska svého mechanizmu účinku selektivním kompetitivním inhibitorem tyrozinkinázy BCR/ABL (breakpoint cluster region/Abelson), tedy konstitutivně aktivované tyrozinkinázy vzniklé jako produkt transkripce Philadelphia chromozomu (reciproká translokace mezi dlouhými raménky 9. a 22. chromozomu). Imatinib interaguje s proteinem BCR/ABL na nukleotidovém vazebném místě tak, že zabraňuje vazbě adenosintrifosfátu (ATP) a tím stabilizuje tento protein v jeho inaktivní konformaci. Výsledným efektem je zabránění účinku genu *BCR/ABL* na proteinové úrovni, vedoucí následně k apoptóze a zástavě proliferace buněčného klonu. Imatinib současně inhibuje i některé receptorové tyrozinkinázy – PDGFR-α a PDGFR-β (Platelet-derived growth factor receptor, -α, -β; glykoproteinový růstový faktor), c-KIT (transmembránový tyrozinkinázový receptor), CSF-1R (receptor pro kolonie stimulující faktor 1) [1]. V ČR je Glivec® dostupný již od roku 2001, přičemž zásadně přispěl k inovaci tehdy dostupných léčebných postupů a zlepšení prognózy léčených pacientů. Imatinib je dle guidelines NCCN (National Comprehensive Center Network) pro chronickou myeloidní leukemii (chronic myeloid leukemia – CML) [2] indikován k 1. linii léčby chronické fáze Philadelphia chromozom (BCR-ABL) – pozitivní chronické myeloidní leukemie (Ph+ CML) s doporučenou kontrolou cytogenetické odpovědi a monitorace hladiny transkriptu v pravidelných intervalech. V případě suboptimální odpovědi lze volit zvýšení dávky imatinibu, v případě selhání léčby imatinibem je pak indikována změna léčby alternativním tyrozinkinázovým inhibitorem (nilotinib nebo dasatinib). Dle NCCN doporučení je imatinib dále indikován u pacientů s akcelerovanou nebo blastickou fází CML se současným zvážením možnosti provedení transplantace kostní dřeně [2].

V rámci léčby solidních nádorů jsou další indikací imatinibu pacienti s Kit (CD117) pozitivními inoperabilními nebo metastazujícími gastrointestinálními stromálními nádory (GIST) nebo pacienti po resekci GIST s vysokým rizikem recidivy [3].

Obvyklé dávkování imatinibu u hematoonkologických malignit je 400–800 mg denně. Dávka 400 mg se používá standardně jako dávka iniciální, dávky 600–800 mg denně jsou podávány u pokročilejších fází CML nebo u pacientů s akcelerovanou fází onemocnění nebo v blastické krizi. U dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým maligním GIST je doporučená dávka 400 mg denně, s možným zvýšením dávky na 600 mg nebo 800 mg u pacientů s primární nebo sekundárně vzniklou rezistencí na imatinib. Všeobecně se při terapeutickém selhání iniciální dávky nebo při suboptimální léčebné odpovědi doporučuje dávku eskalovat na 800 mg/den v případě, že pacient denní dávku 400 mg dobře snášel.

V současné době je diskutována možnost přerušení léčby imatinibem u nemocných s CML v molekulární remisi. Výsledky dosavadních studií naznačují, že přerušení léčby by mohlo být perspektivně možné u vybraných pacientů se stabilní kompletní molekulární odpovědí trvající alespoň dva roky, za současného pečlivého monitorování molekulární odpovědi a časného řešení případného relapsu [2]. Pro standardizaci kritérií bezpečného přerušení podávání imatinibu jsou nicméně potřebné výsledky dalších, prospektivních studií s větším počtem pacientů a delším sledováním. Proto aktuální guidelines NCCN [2] i European LeukemiaNet [4] doporučují dlouhodobé pokračování léčby imatinibem u všech pacientů, kteří na léčbu odpovídají; případné ukončení léčby imatinibem u těchto pacientů může být zvažováno pouze v rámci některého z protokolů klinických studií. Doporučená dávka imatinibu v adjuvantní léčbě vysoce rizikových pacientů po resekci GIST je 400 mg.

Obecně je imatinib dobře snášen a výskyt závažných nežádoucích účinků grade 3 nebo 4, s výjimkou hematotoxicity, je nízký. Klinicky nejdůležitější jsou nežádoucí účinky hematologické, zejm. neutropenie a trombocytopenie, a proto je nutné zejm. v prvních týdnech léčby pečlivé monitorování krevního obrazu. Kromě hematologických komplikací patří mezi možné nežádoucí účinky výskyt gastrointestinálních komplikací (nevolnost, dyspepsie, průjem), poruchy vnitřního prostředí (otoky víček, obličeje, dolních končetin, méně často pleurální výpotek nebo ascites), případně bolesti svalů, kloubů, kostí nebo únava. Tyto nežádoucí účinky jsou většinou mírné a odeznívají během několika dnů či týdnů po vysazení léčby. Potenciálně nebezpečná může být hepatotoxicita, vzácně vedoucí k selhání jater; doporučuje se sledovat jaterní testy a omezit podávání paracetamolu. Důvodem jsou obavy z aditivního hepatotoxického efektu obou látek a uvažuje se o možné inhibici *O*-glukuronidace paracetamolu imatinibem [5].

Farmakokinetické vlastnosti

Imatinib mesylát se po perorálním podání dobře absorbuje, biologická dostupnost je až 98 % a není ovlivněna potravou. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje imatinib po 2–4 hodinách po podání, extenzivně se váže na proteiny plazmy (až 95 %, z většiny na α1 kyselý glykoprotein). Distribuční objem imatinibu je 252 L [6]. Hlavní biotransformační cesta vede přes N-demetylaci k piperazinovému metabolitu (CGP74577), který je biologicky aktivní. Tuto reakci katalyzuje forma 3A4 cytochromu P450. Farmakokinetika imatinibu je lineární v rozmezí dávek 25–1 000 mg p.o. 1× denně. Eliminační parametry jsou věkem nebo hmotností ovlivněny jen mírně – s nárůstem hmotnosti se zvyšuje clearance (8,5 L/h u pacientů pod 50 kg, 11,3 L/h u pacientů nad 100 kg), s věkem roste distribuční objem. Větší vliv na farmakokinetické parametry mají spíše albumin, buňky bílé krevní řady a bilirubin [7,8]. Eliminační poločas imatinibu je 18 hodin, v případě jeho aktivního metabolitu pak dokonce 40 hodin. Během sedmi dní se tak vyloučí okolo 80 % podané dávky, většina ve formě metabolitů, a to zejm. biliární cestou (poměr exkrece stolice : moč je 5 : 1); jen asi 25 % se vyloučí v nezměněné formě. Mírná až středně závažná hepatální insuficience zpravidla nevyžaduje korekci dávkování [8].

Imatinib je středně silným inhibitorem metabolické aktivity CYP2C9 (neočeká-

vají se klinicky závažné interakce) a poměrně silným inhibitorem metabolické aktivity CYP2D6 (dle inhibiční konstanty K_i; klinicky se zatím takto neprojevuje) a CYP3A4, přičemž je dokumentována řada lékových interakcí, především se substráty CYP3A4 [9]. Imatinib je také substrátem P-glykoproteinu (Pgp, produkt genu *ABCB1*) a je transportován přenašečem pro organické kationty (hOCT1). Interakce s inhibitory metabolické aktivity CYP3A, jež současně inhibují aktivitu Pgp, je tedy zvláště nebezpečná a může vyústit ve výrazné zvýšení plazmatické koncentrace a toxicity imatinibu [7,8,10].

Lékové interakce imatinibu

Lékové interakce mohou být v zásadě dvojího typu – jednak mohou jiná léčiva ovlivňovat účinek imatinibu a na druhé straně může imatinib ovlivňovat účinky jiných léčiv, především svým inhibičním účinkem na metabolickou aktivitu CYP3A4 a CYP2D6. Pro jednoduchost a s ohledem na zaměření článku se zde věnujeme pouze vlivu jiných látek na plazmatické koncentrace/účinek imatinibu.

Mezi lékovými interakcemi výrazně převažují farmakokinetické nad farmakodynamickými. V naprosté většině se jedná o ovlivnění metabolické aktivity CYP3A4, v menší míře pak CYP2D6 a CYP2C9. Současným podáním inhibitoru nebo induktoru metabolické aktivity těchto forem CYP dochází ke změnám v plazmatických koncentracích a AUC (area under curve – plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v čase) imatinibu. Tyto změny mohou být i velmi výrazné a klinicky relevantní (změny v AUC řádově o desítky procent) [11]. Druhý typ farmakokinetické interakce spočívá v inhibici aktivity P-glykoproteinového transportéru a tím ve zvýšení biologické dostupnosti a AUC imatinibu. Léčiva zapříčiňující tyto interakce jsou uvedena v tab. 1 [8–10,12].

Důsledkem současného podání induktorů metabolické aktivity CYP3A4 je zrychlení presystémové eliminace i biotransformace imatinibu a snížení AUC, c_{max} a snížení účinku imatinibu. Příkladem je snížení $AUC_{0\text{-}24h}$ o 54 % po souběžném pětidenním podání imatinibu (400 mg, 1× denně) a rifampicinu v denní dávce 600 mg [13].

Tab. 1. Léčiva, která mohou významně ovlivnit plazmatickou koncentraci nebo účinek imatinibu [8–10,12].

	Induktor	Inhibitor
CYP3A4	karbamazepin, dexametazon, dabrafenib, mitotan, nevirapin, bosentan, barbituráty, fenytoin, rifabutin, rifampicin	chloramfenikol, některé makrolidy, (klaritromycin, telitromycin), azolová antimykotika (itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol), inhibitory virových proteáz (atazanavir, boceprevir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir, saquinavir, ritonavir, indinavir, darunavir, fosamprenavir)
Pgp	karbamazepin, dexametazon, doxorubicin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, třezalka tečkovaná, tenofovir, vinblastin	abirateron, amiodaron, atorvastatin, karvedilol, klaritromycin, crizotinib, cyklosporin, darunavir, dipyridamol, grepfruitová šťáva, itrakonazol, ketokonazol, lapatinib, lopinavir meflochin, nelfinavir, nilotinib, progesteron, ritonavir, saquinavir, simeprevir, sunitinib, takrolimus,tamoxifen, telaprevir, vemurafenib, verapamil
hOCT1	není známo	amiodaron, levofloxacin, ganciklovir, chlorochin, indinavir, saquinavir, lamivudin, ranitidin, midazolam, metformin, progesteron

hOCT1 – human organic cation transporter 1, transportér pro organické kationty 1

Při kombinaci s inhibitory metabolické aktivity CYP3A4 naopak dochází k opačným projevům – zvýšení AUC, nežádoucích účinků a toxicity imatinibu, jako v případě zvýšení AUC o 41 % po jednorázovém podání imatinibu (200 mg) s ketokonazolem (400 mg) [11].

Méně často se objevují informace o vlivu současného podání inhibitoru aktivity transportérů pro organické kationty (hOCT1) na plazmatické koncentrace/účinek imatinibu. Tento transportér je zodpovědný za uptake imatinibu do cílových buněk. Inhibice aktivity hOCT1 se paradoxně projeví zvýšenou plazmatickou koncentrací imatinibu a současně jeho sníženou intracelulární expozicí [10].

Interakce na úrovni CYP2D6 nebo CYP2C9 mají teoreticky podobné důsledky, projevují se však pravděpodobně s daleko menší intenzitou (biotransformační cesta prostřednictvím CYP3A4 je dominantní), a nejsou tedy klinicky relevantní.

Imatinib je také inhibitorem aktivity transportéru BCRP (breast cancer resistance protein); tato interakce sice potenciálně může zvrátit rezistenci k léčivům transportovaným tímto přenašečem, na druhou stranu však klinicky může až nebezpečně zvýšit expozici těmto léčivům – např. pazopanibu nebo topotekanu [8,14].

Poněkud problematická je případná kombinace imatinibu s warfarinem u nemocných vyžadujících antikoagulační léčbu. Biotransformace warfarinu vede přes CYP2C9 (účinnější *S* enantiomer) a také přes CYP3A4 (méně účinný *R* enantiomer). O interakcích imatinibu a warfarinu není dostatek spolehlivých dat; některé studie naznačují, že warfarin neovlivňuje plazmatické koncentrace a účinek imatinibu [15]. Opačná interakce je dokumentována – imatinib by mohl zvýšit účinek warfarinu pravděpodobně inhibičním účinkem na metabolickou aktivitu CYP3A4 [16], jehož je imatinib silným inhibitorem, méně významná je (slabší) inhibice metabolické aktivity CYP2C9. S ohledem na terapeutické režimy zahrnující obvykle více současně podávaných léčiv je obtížné identifikovat původce a rozsah těchto interakcí. Klinický dopad zůstává

nejasný a výsledek předvídat prozatím nedokážeme. Dalším komplikujícím faktorem může být zvýšené riziko krvácení spojené se samotným imatinibem. Pokud jsou léčiva užívána současně, je nutná opatrnost, častější monitorování INR a zvýšený klinický dohled. Vhodnou alternativou warfarinu může být použití nízkomolekulárního heparinu.

Interakce farmakodynamického nebo neznámého typu jsou vzácnější – příkladem je očekávatelná interakce s vakcinací nebo imunosupresivy, zvýšení rizika agranulocytózy při současné komedikaci s klozapinem, zvýšení rizika agranulocytózy a pancytopenie při současném užívání metamizolu, snížení účinku imatinibu po kombinaci s imunostimulačními látkami (např. i echinacea, beta-glukany), popř. snížení účinku tyreotropních látek.

Možnosti a přínosy terapeutického monitorování léčiv

Terapeutické monitorování léčiv (therapeutic drug monitoring – TDM) se zabývá stanovováním a následnou farmakokinetickou interpretací koncentrací léčiv v biologických vzorcích, vždy v kontextu klinických údajů a příslušných dat. V ČR se TDM již dlouhou řadu let využívá k optimalizaci farmakoterapie léčivy, jako jsou aminoglykosidová antibiotika, vankomycin, digoxin, teofylin, amiodaron, celá řada antiepileptik a nověji také některých imunosupresiv, antipsychotik, azolových antimykotik a dalších látek.

Největší benefit přináší TDM u léčiv, která mají následující charakteristiky [17]:

a) absence snadno měřitelného, bezpečného a validního ukazatele efektu léčby;
b) toxicita či neúčinnost léčiva může přímo ohrozit stav pacienta;
c) absence či slabá korelace dávka – klinická odpověď;
d) úzké terapeutické rozmezí;
e) korelace mezi plazmatickou koncentrací a klinickým efektem a/nebo toxicitou;
f) velká interindividuální a optimálně nízká intraindividuální variabilita v koncentracích léčiva po podání stejné dávky;
g) dostupná validovaná, dostatečně citlivá a ekonomicky přijatelná analytická metoda pro stanovení koncentrací.

Přítomnost aktivního metabolitu, významný interakční potenciál, nelineární farmakokinetika léčiva již v rozmezí běžně používaných dávek či častý výskyt non-adherence jsou další faktory, které lze pomocí TDM zachytit či s nimi pracovat.

TDM může být *obecně* užitečné např. pro:

- potvrzení efektivních koncentrací (jako referenční hodnota pro další průběh léčby);
- optimalizaci dávky na podkladě dosažení terapeutického referenčního rozmezí (např. pokud je efekt stávající léčby částečný/neuspokojivý a zároveň naměříme plazmatické koncentrace pod dolní hranicí referenčního rozmezí);
- potvrzení suspektní toxicity (jsou přítomny známky toxicity daného léčiva a zároveň naměříme výrazně vysoké plazmatické koncentrace);
- podezření na nonadherenci či selhávání léčby z různých důvodů (plazmatické koncentrace pod limitem detekce či výrazně neodpovídající danému dávkování, neobvyklý poměr plazmatických koncentrací mateřské látky a metabolitu, velmi vysoké/nízké plazmatické koncentrace při běžném dávkování a dobré adherenci);
- korekce dávkování při změnách renálních funkcí (typicky např. u aminoglykosidových antibiotik, vankomycinu, digoxinu);
- posouzení vlivu komedikace (aktuálně nasazena/vysazena/změněna dávka medikace, která může snížit/zvýšit plazmatickou koncentraci sledovaného léčiva a potažmo jeho efekt, vliv zanechání kouření u některých léčiv atd.);
- posouzení vlivu stavů, kdy lze předpokládat významné změny v distribuci léčiva (gravidita, ascites, edémy, kritické stavy, některá onemocnění, věkové a hmotnostní extrémy atd.).

Měřená léčiva zpravidla splňují pouze některé z výše uvedených charakteristik „optimálního" léčiva, a proto i potenciál pro klinické využití a informační hodnota vyšetření konkrétních léčiv může být různorodá. Aby přinášelo vyšetření žádajícímu lékaři validní informaci a bylo nákladově efektivní, je velmi účelné mít zpracovánu metodiku TDM v daném zdravotnickém zařízení, která definuje jednotlivé kroky a předpoklady vyšetření pro každé měřené léčivo (jak, kdy a kolik vzorků odebírat, jak je uchovávat a transportovat, kdy je/není účelné žádat stanovení koncentrací vzhledem k fázi léčby, na jaké otázky může vyšetření dát odpověď, sledované parametry a jejich doporučovaná rozmezí, náležitosti žádanky, potřebná biochemická vyšetření, lhůty dodání výsledků atd.). Zároveň je důležitá dobrá spolupráce žádajícího lékaře s laboratoří, resp. interpretujícím klinickým farmaceutem/farmakologem, neboť bez správné interpretace výsledku a následného doporučení nebo návrhu opatření ztrácí vyšetření mnoho ze svého potenciálu, či může být dokonce kontraproduktivní.

Terapeutické monitorování imatinibu v indikacích CML a GIST

Imatinib má předpoklady k tomu, aby se u něj TDM stalo validním nástrojem k optimalizaci a individualizaci léčby. Dostupná evidence naznačuje, že jednou z příčin primární rezistence k léčbě inhibitory tyrozinkináz (TKi) mohou být nedostatečné plazmatické koncentrace léčiva. Podobně příčinou suboptimální odpovědi na léčbu imatinibem mohou být mezi jinými také problémy s compliance či interindividuální variabilita ve farmakokinetice léčiva [2]. K interindividuální variabilitě mohou dále významně přispívat lékové interakce diskutované výše. Guidelines NCCN pro léčbu CML doporučují v rámci monitorování odpovědi na léčbu TKi pravidelně posuzovat compliance a případný vliv lékových interakcí, pokud není odpověď na léčbu optimální [2]. Stanovení údolní plazmatické koncentrace (c_{trough}) 1–3 měsíce po zahájení léčby může sloužit jako individuální referenční hladina pro další průběh léčby a případně časně upozornit na výrazně odlišné plazmatické koncentrace, než lze očekávat při daném dávkování. V dalším průběhu léčby může (při porovnání s aktuálně naměřenou hod-

notou) pomoci posoudit vliv lékové interakce či adherence k léčbě. TDM může pomoci vyloučit nedostatečné plazmatické koncentrace jako možnou příčinu suboptimální odpovědi či primární rezistence nebo naopak vysoké plazmatické koncentrace jako možnou příčinu výskytu známek toxicity [18–21]. Tento model, tzv. rescue TDM (TDM v případě potřeby, při výskytu potíží s léčbou), je dostupný např. ve Švýcarsku [22].

CML

V posledních přibližně sedmi letech byly v renomovaných onkologických časopisech publikovány klinické studie, které se zabývaly primárně vztahem mezi plazmatickými koncentracemi imatinibu a klinickou odpovědí. Definice cytogenetických a molekulárních odpovědí v níže uvedených studiích odpovídá definicím dle European Leukemia Net [4].

Picard et al popisují studii s 68 pacienty s CML léčenými imatinibem v dávce 400 nebo 600 mg/den po dobu min. 12 měsíců [23]. Pacienti užívající 400 mg, resp. 600 mg/den dosahovali údolních (tj. před podáním další dávky) plazmatických koncentrací (c_{trough}) 1 058 ± 557 ng/mL, resp. 1 444 ± 710 ng/mL (průměr ± SD), přičemž hodnoty vykazovaly vysokou interindividuální variabilitu (min.–max., 181–2 947 ng/mL). C_{trough} byly retrospektivně korelovány s odpovědí. Statisticky významně vyšší c_{trough} byly pozorovány ve skupině pacientů s *kompletní cytogenetickou odpovědí* (complete cytogenetic response – CCyR, 1 123 ± 617 ng/mL vs. 694 ± 556 ng/mL, průměr ± SD; p = 0,03) a tzv. *velkou molekulární odpovědí* (major molecular response – MMR, 1 452 ± 649 ng/mL vs. 869 ± 427 ng/mL, průměr ± SD; p < 0,001) oproti skupině bez CCyR, resp. MMR, nezávisle na užívané denní dávce léčiva. ROC analýzou byla vypočtena prahová c_{trough} 1 002 ng/mL, která odlišovala respondéry/nonrespondéry dle dosažení MMR se senzitivitou 77 % a specificitou 71 % [23].

Larson et al potvrdili tyto výsledky v rozsáhlejší retrospektivní studii zahrnující 351 pacientů s CML [24]. Pacienti užívali 400 mg imatinibu denně. V této studii byly c_{trough} stanovovány ve fázi steady state a korelovány s odpovědí během pětiletého sledování. Průměr a medián všech hodnot c_{trough} v souboru dosahoval 979 ± 530 ng/mL a 879 ng/mL (min.–max., 153–3 910 ng/mL). Z důvodu vysoké interindividuální variability byli pacienti rozděleni na kvartily Q1–Q4 dle dosahovaných c_{trough} a tyto následně korelovány s odpovědí. Kumulativní relativní četnosti CCyR i MMR se statisticky významně lišily mezi jednotlivými kvartily (p = 0,01; resp. p = 0,02 celkově). C_{trough} byly statisticky významně vyšší u pacientů, kteří dosáhli CCyR ve srovnání s těmi, kteří CCyR nedosáhli (1 009 ± 544 ng/mL, vs. 812 ± 409 ng/mL, průměr ± SD; p = 0,01). Byl také pozorován trend ke kratšímu přežívání bez sledované události (event-free survival – EFS) u pacientů s nižšími c_{trough}. Očekávané relativní četnosti EFS po pěti letech léčby byly 78 %, 83 % a 89 % pro Q1, Q2–Q3 a Q4 (p = 0,16) [24].

Takahashi et al provedli souhrnou analýzu dat šesti japonských studií s pacienty s CML (n = 254) [25]. Průměr a medián c_{trough} celého souboru činily 1 011 ± 565 a 900 ng/mL (min.–max., 111–3 620 ng/mL). Autoři pozorovali statisticky významně vyšší c_{trough} u pacientů, kteří dosáhli MMR (1 107 ± 594 ng/mL vs. 873 ± 529 ng/mL; p = 0,002) a CCyR (1 058 ± 585 ng/mL vs. 835 ± 524 ng/mL; p = 0,033) oproti těm, kteří MMR a CCyR nedosáhli. Pravděpodobnost dosažení MMR byla statisticky významně vyšší u pacientů s c_{trough} > 1 002 ng/mL oproti c_{trough} < 1 002 ng/mL (p = 0,012) [25].

Koren-Michowitz et al ve své studii analyzovali plazmatické koncentrace u 191 pacientů s CML léčených imatinibem a tyto porovnávali s dosažením CCyR [26]. Medián a průměr c_{trough} v celém souboru dosahoval 994 ng/mL, resp. 1 070 ± 686 ng/mL. Pacienti, kteří dosahovali CCyR, měli statisticky hraničně vyšší c_{trough} (1 078 ± 545 ng/mL) než pacienti bez CyR (827 ± 323 ng/mL; p = 0,045). Při souborném hodnocení po rozdělení pouze do dvou skupin pacienti s CCyR/částečnou CyR dosahovali statisticky významně vyšších c_{trough} než pacienti s minimální/žádnou CyR (1 066 ± 534 ng/mL vs. 814 ± 314 ng/mL; p = 0,002) [26]. Marin et al ve studii s 84 pacienty s CML zaznamenali statisticky významně vyšší procentuální četnost MMR u pacientů s c_{trough} ≥ 1 000 ng/mL oproti nižším c_{trough} (p = 0,02) [27].

Vztah mezi plazmatickými koncentracemi a klinickou odpovědí u pacientů s CML byl pozorován také v observačních studiích v reálných klinických podmínkách s velkým počtem zařazených pacientů (n = 1 216 [28] a n = 2 478 [29]).

V roce 2014 byla publikována praktická guidelines autorské skupiny Yu et al (Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) pro terapeutické monitorování inhibitorů tyrozinkináz (TKi) [30], která na základě dosavadní evidence z observačních studií navrhují u pacientů s CML léčených imatinibem c_{trough} ≥ 1 000 ng/mL jako cílový farmakokinetický parametr.

Publikovány byly výsledky zatím jediné dokončené prospektivní randomizované intervenční studie Imatinib COncentration Monitoring Evaluation (I-COME) [22]. Cílem studie bylo zjistit, zda *rutinní* TDM s individualizací dávkování (k dosažení cílové plazmatické koncentrace c_{trough} = 1 000 ng/mL) může zlepšit klinickou odpověď u pacientů s CML oproti kontrolní skupině bez *rutinního* TDM během jednoletého sledování. Autoři uvádějí, že bohužel nebylo možné formálně prokázat benefit *rutinního* TDM, protože během dvouletého náboru nebylo dosaženo plánovaného počtu zařazených pacientů (předpoklad 300, celkem zařazeno pouze 56), a dále z důvodu překvapivě nízké adherence lékařů (50 %) k doporučeným úpravám dávkování v intervenční skupině. Autoři diskutují určitá pozitivní zjištění u pacientů, u kterých byly úpravy dávkování respektovány, nicméně tato nebyla statisticky hodnotitelná. Očekávají se výsledky další prospektivní intervenční randomizované studie OPTIM IMATINIB [31], která si klade jako hlavní cíl posoudit účinnost a realizovatelnost individualizace dávkování imatinibu založené na měření údolních plazmatických koncentrací imatinibu ve vztahu k dosažení MMR po 12 měsících léčby.

Guidelines NCCN pro léčbu CML [2] aktuálně *rutinní* TDM imatinibu (tedy *rutinní* individualizaci dávkování k dosažení cílových plazmatických koncentrací) nedoporučují. Důvodem je doposud chybějící

evidence z prospektivně vedených intervenčních studií, které by prokazovaly benefit *rutinního* TDM ve vztahu ke klinické odpovědi. Uvádí však užitečnost TDM např. při posuzování adherence k léčbě.

GIST

Demetri et al zkoumali u 73 pacientů s pokročilým GIST vztah mezi plazmatickými koncentracemi imatinibu a odpovědí [32]. Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících 400 nebo 600 mg imatinibu denně. C_{trough} v ustáleném stavu (pro obě skupiny) vykazovaly významnou interindividuální variabilitu (min.–max., 414–4 182 ng/mL). Mezi skupinami pacientů s rozdílnou odpovědí na léčbu (kompletní nebo parciální odpovědí nebo stabilizací onemocnění) nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mediánů c_{trough} (p = 0,25). Když byli pacienti rozděleni do kvartilů dle dosahovaných c_{trough}, pacienti v dolním kvartilu Q1 (< 1 100 ng/mL) dosahovali statisticky významně kratšího času do progrese onemocnění (time to progression – TTP, medián 11,3 měsíce) než pacienti ve vyšších kvartilech: medián TTP 30,6 měsíce v Q2–Q3 (1 100–2 040 ng/mL), resp. 33,1 měsíce v Q4 (> 2 040 ng/mL) (p = 0,0105 celkově, p = 0,0029 pro Q1 vs. Q2–Q4). Statisticky signifikantní rozdíl mezi jednotlivými kvartily nebyl pozorován ve vztahu k mediánu celkového přežití (overall survival – OS) (p = 0,16) [32].

Praktická guidelines autorské skupiny Yu et al (Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam) navrhují u pacientů s GIST léčených imatinibem cílovou $c_{trough} \geq 1\ 100$ ng/mL [30]. Zatím jediná prospektivní intervenční studie SARC019 [33], která měla za cíl zjistit, zda eskalace dávky imatinibu k dosažení $c_{trough} \geq 1\ 100$ ng/mL zlepší klinickou odpověď u nemocných s metastazujícím GIST, byla ukončena předčasně kvůli pomalému náboru pacientů, přičemž data nebylo možno analyzovat. Evidence z prospektivních studií tedy aktuálně chybí a v současnosti rovněž nelze na základě principů evidence-based medicine (EBM) rutinní TDM imatinibu v léčbě GIST doporučit.

Diskuze a závěr

V klinických studiích i v reálné klinické praxi lze pozorovat významnou interindividuální variabilitu ve vztahu k terapeutickým účinkům i účinkům nežádoucím. V klinické praxi vidíme pacienty, kteří při doporučeném dávkování neodpovídají na léčbu dle předpokladů, kteří mají řadu nežádoucích účinků či naopak u kterých žádné nežádoucí účinky nezaznamenáváme. Z výzkumného hlediska jsou tyto variability v onkologii, zejm. ve vztahu k účinku, zkoumány především z hlediska rozdílností cílové struktury či signální dráhy na úrovni tumoru s využitím dnes již celkem bezproblémově dostupných molekulárně-genetických nebo proteomických metod; publikované práce s touto tematikou lze počítat dnes již v tisících. Mnohem méně prací se však zabývá variabilitou na úrovni samotného „nositele" tumoru, tedy pacienta. K základním postulátům farmakologie patří fakt, že léčivo ovlivní onemocnění konkrétního pacienta a jeho nádor, ale i konkrétní pacient (resp. organizmus) ovlivní chování léčiva po jeho podání. Fakt, který bývá opomíjen, resp. nebývá zdůrazňován, je, že „personalizovaně" musíme vnímat nejen strukturu, na kterou léčivo působí – tedy „target", ale i hostitele – tedy jedince, kterému je léčivo podáváno – tedy „host-related factors". Tento typ personalizace má vycházet ze znalosti genetického pozadí (farmakogenetiky), souběžných komorbidit, lékových interakcí, u perorální léčby i adherence pacienta a podobně. Nesmíme zapomenout, že „personalizovaná terapie" se vždy týká pacienta – neléčíme nádor, ale konkrétního jedince s nádorem.

Obdobně je tomu i u tzv. targeted therapy, kdy tato molekulárně cílená léčba např. inhibitory tyrozinkináz vychází ve svém standardním dávkování z principu zahájení léčby fixními dávkami, které nerespektují významné a již publikované interindividuální rozdíly ve farmakokinetice těchto léčiv. Podávání fixních dávek může rezultovat v suboptimální plazmatické koncentrace nedostačující k inhibici cílové struktury, jak je patrné z výsledků klinických studií uvedených výše. Konkrétně u imatinibu je diskuze stran optimální dávky a délky podávání stále živá. Je otázkou, jakým způsobem upravit dávkování v klinické praxi. Navržených přístupů je několik a jedním z nich je koncept terapeutického monitorování léčiv a úprava dávky během léčby na základě naměřených údolních plazmatických koncentrací (c_{trough}; koncentrace před podáním další dávky) ve fázi steady-state.

Dalším možným a i v praxi využívaným postupem „targeted therapy" je tzv. koncept TAD (toxicity-adjusted dosing) a úprava dávky na základě klinicky pozorovaných nežádoucích účinků, kdy jejich absence je považována za projev nedostatečného dávkování a naopak významné nežádoucí účinky (grade 3–4) za projev „předávkování". Třetím zmiňovaným postupem je tzv. ramp-dosing (varianta TAD), kdy v klinické praxi postupně zvyšujeme dávku až k projevům toxicity. Nežádoucí účinky jsou v druhém a třetím případě využívány jako náhradní cílový parametr. První varianta, tedy TDM s klinicky ověřeným vztahem mezi plazmatickou koncentrací a účinkem léčiva (kdy je známa „cut-off" plazmatická koncentrace nebo ještě lépe terapeutické rozmezí, stanovené ideálně na základě randomizovaných prospektivně vedených intervenčních klinických studií) s následným standardním zavedením do klinické praxe se jeví jako optimální.

Lze uvést příklady zemí, ve kterých má terapeutické monitorování plazmatických koncentrací protinádorových léčiv dlouhou tradici a kde je i TDM perorálních TKi (ve formě rescue TDM) zavedeno do praxe řady klinických pracovišť. K těmto zemím patří zejm. Francie, Nizozemí nebo Švýcarsko. V květnu 2014 byla v European Journal of Cancer publikována kolektivem autorů právě z těchto zemí práce s názvem „Therapeutic drug monitoring in cancer – Are we missing a trick?", která řeší příspěvek TDM k možnému vylepšení terapeutických postupů u řady cílených protinádorových léčiv, nikoliv však specificky pouze u imatinibu [34].

Jak již bylo uvedeno výše, v případě imatinibu jsou známy výsledky observačních studií, které popisují korelaci plazmatických koncentrací a odpovědi na léčbu u pacientů s CML a GIST. Publikováno bylo systematické review na toto téma [21] a v případě CML také výsledky observačních studií v reál-

ných klinických podmínkách [28,29]. Cílené prospektivní intervenční randomizované studie [22,33] zatím nerozšířily naše poznatky; další cílená prospektivní studie s pacienty s CML [31] stále běží. V případě, že se podaří potvrdit pozorování a poznatky z observačních studií v robustních prospektivních intervenčních klinických studiích, může se *rutinní* TDM (s úpravou dávkování k cílovým plazmatickým koncentracím) zařadit mezi cenné nástroje sloužící k optimalizaci a individualizaci léčby imatinibem. Ve světle současné evidence a při zachování principů EBM nelze *rutinní* TDM imatinibu aktuálně doporučit. Nicméně poznatky ze zahraničí napovídají, že tzv. *rescue* TDM, tedy využití stanovení plazmatických koncentrací imatinibu individuálně ve specifických případech (posouzení adherence k léčbě, vlivu lékové interakce, v případě suboptimální klinické odpovědi, selhání léčby či výskytu neobvyklých/závažných nežádoucích účinků) může být užitečné již nyní, což je v souladu s guidelines NCCN v případě obou diagnóz, tedy CML i GIST.

Literatura

1. Klener P, Klener P Jr. ABL1, SRC a další nereceptorové tyrozinkinázy jako nové cíle specifické protinádorové léčby. Klin Onkol 2010; 23(4): 203–209.

2. National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2015 [cited 2015 Jan 18]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.

3. National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2014 [cited 2015 Feb 1]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf.

4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013; 122(6): 872–884. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.

5. Liu Y, Ramírez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. Br J Clin Pharmacol 2011; 71(6): 917–920. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03911.x.

6. Schmidli H, Peng B, Riviere GJ et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. Br J Clin Pharmacol 2005; 60(1): 35–44.

7. SPC GLIVEC 400 MG [online]. [citováno 8. prosince 2014]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf.

8. Lexi-Comp, Inc. (Lexi-Drugs®) [online]. Lexi-Comp, Inc. [cited 2014 Jul 28]. Available from: http://online.lexi.com/.

9. Filppula AM, Laitila J, Neuvonen PJ et al. Potent mechanism-based inhibition of CYP3A4 by imatinib explains its liability to interact with CYP3A4 substrates. Br J Clin Pharmacol 2012; 165(8): 2787–2798. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01732.x.

10. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood 2011; 117(8): E75–E87. doi: 10.1182/blood-2010-07-294330.

11. Dutreix C, Peng B, Mehring G et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2004; 54(4): 290–294.

12. White DL, Saunders VA, Dang PO et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intraceflular uptake of imatinib but not nilotinib, (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. Blood 2006; 108(2): 697–704.

13. Bolton AE, Peng B, Hubert M et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2004; 53(2): 102–106.

14. Houghton PJ, Germain GS, Harwood FC et al. Imatinib mesylate is a potent inhibitor of the ABCG2 (BCRP) transporter and reverses resistance to topotecan and SN-38 in vitro. Cancer Res 2004; 64(7): 2333–2337.

15. Breccia M, Santopietro M, Loglisci G et al. Concomitant use of imatinib and warfarin in chronic phase chronic myeloid leukemia patients does not interfere with drug efficacy. Leuk Res 2010; 34(8): e224–e225. doi: 10.1016/j.leukres.2010.03.015.

16. Lin AM, Rini BI, Derynck MK et al. A phase I trial of docetaxel/estramustine/imatinib in patients with hormone-refractory prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 2007; 5(5): 323–328.

17. MacKichan JJ. Interpretation of serum drug concentrations. In: Lee M (ed.). Basic skills in interpreting laboratory data. 5th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists 2013: 71–117.

18. Baccarani M, Dreyling M, Group EG. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v165–167. doi: 10.1093/annonc/mdq201.

19. Teng JF, Mabasa VH, Ensom MH. The role of therapeutic drug monitoring of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia and metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. Ther Drug Monit 2012; 34(1): 85–97. doi: 10.1097/FTD.0b013e31823cdec9.

20. Gao B, Yeap S, Clements A et al. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. J Clin Oncol 2012; 30(32): 4017–4025. doi: 10.1200/JCO.2012.43.5362.

21. Gotta V, Buclin T, Csajka C et al. Systematic review of population pharmacokinetic analyses of imatinib and relationships with treatment outcomes. Ther Drug Monit 2013; 35(2): 150–167. doi: 10.1097/FTD.0b013e318284ef11.

22. Gotta V, Widmer N, Decosterd LA et al. Clinical usefulness of therapeutic concentration monitoring for imatinib dosage individualization: results from a randomized controlled trial. Cancer Chemother Pharmacol 2014; 74(6): 1307–1319. doi: 10.1007/s00280-014-2599-1.

23. Picard S, Titier K, Etienne G et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood 2007; 109(8): 3496–3499.

24. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. Blood 2008; 111(8): 4022–4028. doi: 10.1182/blood-2007-10-116475.

25. Takahashi N, Wakita H, Miura M et al. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. Clin Pharmacol Ther 2010; 88(6): 809–813. doi: 10.1038/clpt.2010.186.

26. Koren-Michowitz M, Volchek Y, Naparstek E et al. Imatinib plasma trough levels in chronic myeloid leukaemia: results of a multicentre study CSTI571AIL11TGLIVEC. Hematol Oncol 2012; 30(4): 200–205. doi: 10.1002/hon.2005.

27. Marin D, Bazeos A, Mahon FX et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J Clin Oncol 2010; 28(14): 2381–2388. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3087.

28. Bouchet S, Titier K, Moore N et al. Therapeutic drug monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia: experience from 1216 patients at a centralized laboratory. Fundam Clin Pharmacol 2013; 27(6): 690–697. doi: 10.1111/fcp.12007.

29. Gotta V, Bouchet S, Widmer N et al. Large-scale imatinib dose-concentration-effect study in CML patients under routine care conditions. Leuk Res 2014; 38(7): 764–772. doi: 10.1016/j.leukres.2014.03.023.

30. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM et al. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. Clin Pharmacokinet 2014; 53(4): 305–325. doi: 10.1007/s40262-014-0137-2.

31. OPTIM IMATINIB. A prospective randomized phase II study evaluating the monitoring of imatinib mesylate (Gliveec®) plasmatic through level in patients newly diagnosed with chronic phase chronic myelogenous leukaemia (CP-CML) [cited 2015 Jan 25]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019568-35/FR.

32. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2009; 27(19): 3141–3147. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4818.

33. SARC019. A randomized, phase 3 study of dose escalation versus no dose escalation of Imatinib in metastatic GIST patients with Imatinib trough levels less than 1100 nanograms/mL [cited 2015 Jan 27]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01031628.

34. Bardin C, Veal G, Paci A et al. Therapeutic drug monitoring in cancer – are we missing a trick? Eur J Cancer 2014; 50(12): 2005–2009. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.013.

Controversies in the Management of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer

Kontroverzie v manažmente neseminomatóznych germinatívnych nádorov testis v I. klinickom štádiu

Ondrus D.[1], Kajo K.[2], Stastna V.[3], Ondrusova M.[4,5]

[1] 1st Department of Oncology, Comenius University Faculty of Medicine, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic
[2] Department of Pathology, Slovak Medical University, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic
[3] Department of Public Health, Faculty of Health Sciences and Social Work, Trnava University in Trnava, Slovak Republic
[4] St. Elizabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovak Republic
[5] Cancer Research Institute, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Slovak Republic

Summary
Surveillance after orchiectomy alone has become popular in the management of clinical stage I of nonseminomatous germ cell testicular tumors (CSI NSGCTT). Efforts to identify patients at high-risk of relapse led to a search for risk factors in CSI NSGCTT. The aim of the current study was to analyze long-term experiences with risk-adapted therapeutic approaches (active surveillance and adjuvant chemotherapy). From 1/1992 to 2/2015, a total of 454 CSI NSGCTT patients were included in the study and stratified into two groups according to risk-adapted therapeutic approaches. In Group A (low-risk CSI NSGCTT), which consisted of 287 patients who underwent surveillance, relapse occurred in 48 (16.7%) patients with a median follow-up of 7.0 months. Six patients (2.1%) of this group died with a median follow-up of 34.3 months. In Group B (high-risk CSI NSGCTT), which consisted of 167 patients who were treated with adjuvant chemotherapy, relapse occurred in two (1.2%) patients with a median follow-up of 56.2 months. One patient (0.6%) died 139.4 months following orchiectomy. Statistically significant difference in progression free survival between these two groups was found, but no significant difference in overall survival.

Key words
testicular cancer – surveillance – adjuvant chemotherapy – disease progression

Súhrn
Prísny dohľad po orchiektómii samotnej sa stal populárnym v manažmente neseminomatóznych germinatívnych nádorov testis v I. klinickom štádiu (clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors – CSI NSGCTT). Úsilie identifikovať pacientov s vysokým rizikom progresie ochorenia viedlo k vyhľadávaniu rizikových faktorov u CSI NSGCTT. Cieľom súčasnej štúdie bolo analyzovať dlhoročné skúsenosti s liečebnými postupmi založenými na prítomnosti rizikových faktorov (prísny dohľad a adjuvantná chemoterapia). V období 1/1992–2/2015 bolo celkovo 454 pacientov s CSI NSGCTT zaradených do štúdie. Stratifikovali sa do dvoch skupín podľa použitých liečebných postupov v závislosti na prítomnosti rizikových faktorov. Skupina A (CSI NSGCTT s nízkym rizikom) pozostávala z 287 pacientov ktorí podstúpili prísny dohľad, progresia ochorenia sa zistila u 48 (16,7 %) pacientov po mediáne sledovania 7,0 mesiacov. Šesť pacientov (2,1 %) v tejto skupine zomrelo po mediáne sledovania 34,3 mesiacov. Skupina B (CSI NSGCTT s vysokým rizikom) pozostávala z 167 pacientov, ktorí boli dostávali adjuvantnú chemoterapiu, progresia ochorenia sa zistila u dvoch pacientov (1,2 %) s mediánom sledovania 56,2 mesiacov. Jeden pacient (0,6 %) zomrel 139,4 mesiacov po orchiektómii. Štatisticky významný rozdiel medzi oboma skupinami sa zistil v prežívaní bez progresie ochorenia, avšak nevýznamný bol rozdiel v celkovom prežívaní.

Klúčové slová
testikulárne nádory – prísny dohľad – adjuvantná chemoterapia – progresia ochorenia

This publication is the result of the implementation of project APVV-0016-11 supported by the Slovak Research and Development Agency.

Práca bola podporená grantom Agentúry pre podporu výskumu a vývoja APVV – 0016-11.

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

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

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

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

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

Submitted/Obdrženo: 4. 3. 2015
Accepted/Přijato: 8. 3. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko2015112

Introduction

Testicular cancer is the most common cancer in males between 15 and 40 years. The introduction of cisplatin-based combination chemotherapy has revolutionized the treatment of metastatic testicular cancer [1]. Owing to high success rate in the salvage of disseminated cancer, it has become reasonable to propose for managing clinical stage I of nonseminomatous germ cell testicular tumors (CSI NSGCTT) patients with orchiectomy alone followed by surveillance only [2]. Patients who relapse are treated with systemic chemotherapy, whereas those who do not relapse are spared unnecessary treatment.

Surveillance after orchiectomy alone has gained a lot of popularity in the management of CSI NSGCTT. Preliminary results were enthusiastic [2–4], but critical voices have been raised against general use of this option as routine management [5]. With longer observation, relapse rate has been found to increase up to 25% or more after orchiectomy [6,7]. Several studies [5,7–9] identified statistically significant predictors of relapse in CSI NSGCTT patients who might therefore benefit from a program other than surveillance. Lymphovascular invasion (LVI) in the primary tumor was the most consistent prognostic feature identified. Predominantly embryonal carcinoma histology and T2–4 stage were also frequently associated with rate of relapse. The results of our previous reports [6,10–13] indicate that prognostic factors useful for stratification of CSI NSGCTT patients to different therapeutic approaches may be established. There have been identified risk factors which define a low-risk and a high-risk group of patients and have led to a risk-adapted approach of treatment favoring surveillance for patients with low-risk and chemotherapy for patients with high-risk of relapse [14,15].

The aim of contemporary study was to correlate own long-term experiences with active surveillance and adjuvant chemotherapy, resp. in CSI NSGCTT patients.

Material and methods

This cross-sectional longitudinal epidemiological study with prospective design was carried out in a single center which is focused on diagnosis and treatment of testicular cancer. The study began on January 31, 1992, by recruiting patients with newly diagnosed CSI NSGCTT from different regions of the Slovak Republic; last patient was included on August 31, 2014. The size of the total cohort, which consisted of all histological types of testicular tumors and was analyzed between 1993 and 2007, represented 92% of all cases registered at the National Cancer Registry SR, i.e. the sample was representative. It is not possible to correlate the size of the whole study group (years 1992–2014) with the data from the NCR SR, due to insufficiency of published data from the NCR SR. However, we assumepersistence of representativeness. A total number of 454 newly diagnosed patients with CSI NSGCTT were followed until February 28, 2015, and their results were analyzed. At the time of patients' inclusion into the study, they were stratified according to selected risk factors (presence of LVI, majority of embryonal carcinoma components) for risk-adapted therapeutic approaches (surveillance and adjuvant chemotherapy, respectively). Minimal follow-up of these patients was six months.

The patients were assigned to their appropriate clinical stage on the basis of physical examination, CT of the chest, abdomen and pelvis, postorchiectomy serum levels of tumor markers – alpha fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (β-hCG). The criteria for inclusion into CSI were normal values of all these examinations. Informed consent was obtained from all patients. Patients with choriocarcinoma component were not included in the study.

All performed diagnostic and therapeutical approaches were done according to actual guideline recommendations for patients with testicular cancer [14,15], without intervention by reason of clinical trials; results of examinations and outcome were consecutively recorded and evaluated.

Patients selection

Group A consisted of 287 patients with LVI negative CSI NSGCTT, who were managed by the rules of surveillance, which consisted of a regular follow-up after orchiectomy with tumor markers (AFP, hCG) measurement and abdominal CT scans performed in 3-month-intervals in the first year, 6-month-intervals for the next 2–5 years, and annually thereafter. Patients, who relapsed during follow-up, were treated with platinum-based combination chemotherapy – BEP regimen (bleomycin 30 U IV on days 1, 8, and 15 plus etoposide 100 mg/m^2 IV on days 1–5 plus cisplatin 20 mg/m^2 IV on days 1–5; every 21 days).

Group B consisted of 167 patients with CS I NSGCT with LVI and/or > 50% embryonal cell carcinoma in the orchiectomy specimen, who received two cycles of adjuvant BEP chemotherapy.

Statistical analysis

The age-specific characteristics of all patients were analyzed by using descriptive statistics. Data analysis was carried out in an R project setting. Normality of data distribution of age at the time of diagnosis in each study group was tested by Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were compared by independent sample t-tests. Statistical significance of differences was tested according to the variables by Kruskal-Wallis test, chi-square test of independence and Wilcoxon test. Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method, and they were compared by the Log Rank test. All statistical tests were two-sided and statistical significance was set at $p < 0.05$.

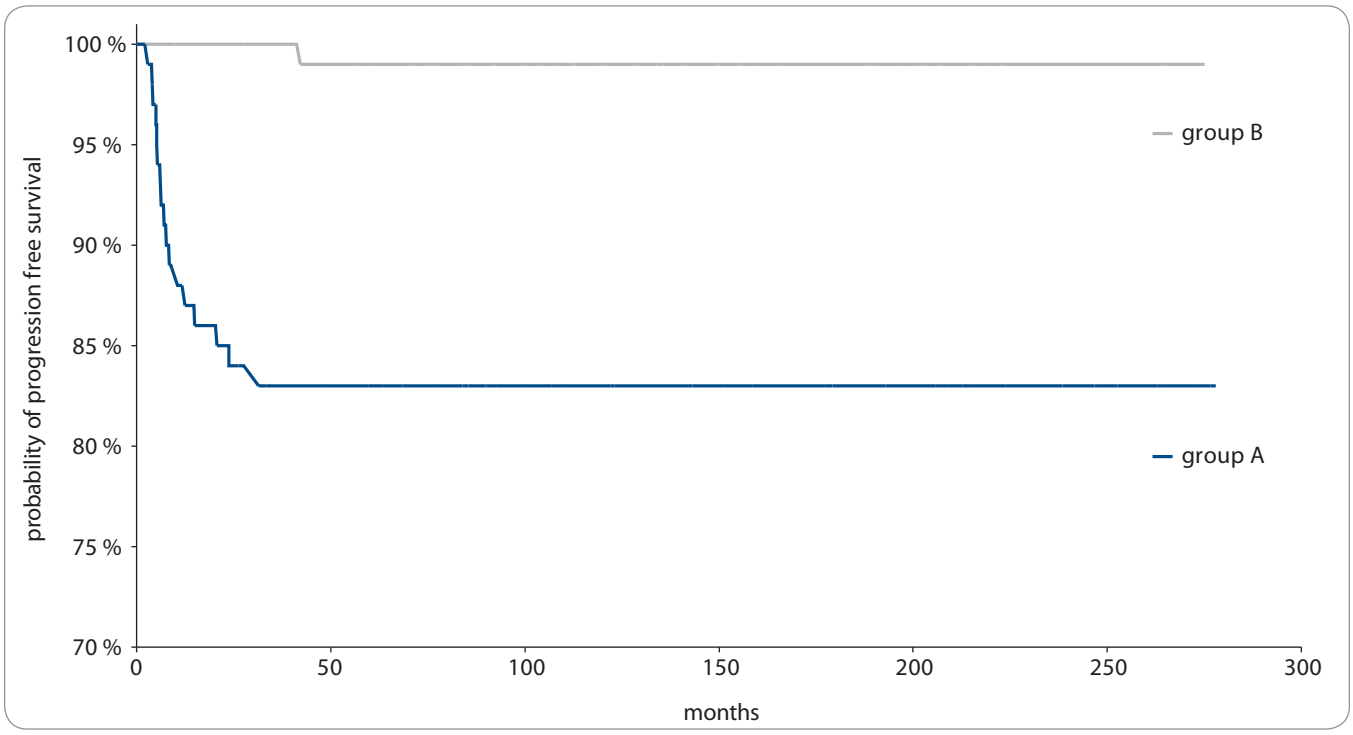
Results

Group A

The mean age of 287 LVI negative CSI NSGCTT patients at the time of diagnosis was 30 (median 29.1 years, 25–75% quantile was 24.4 and 34.2 years).

Relapse occurred in 48 (16.7%) patients after a mean follow-up of 11.2 months (median 7.0 months, 25–75% quantile was 5.15 and 12.5 months, range 2.1–86.1 months). Thirty-five patients (72.9%) relapsed within the first year of follow-up, 18 patients (37.5%) from them relapsed within six months after diagnosis.

Six patients (2.1%) from this group died after a mean follow-up of 42.8 months (median 34.3 months, range 11.4 to 179.7 months). Progression-free survival (PFS) was 83.3% with a median follow-up of 113.9 months. Overall survival (OS) rate of CSI NSGCTT patients in



Graph 1. Probabillity of progression free survival in patients who underwent surveillance (group A) and patients who underwent adjuvant chemotherapy (group B).

group A was 281/287 (97.9%) with median follow-up of 142 months (mean 148.1 months) following orchiectomy.

Group B

The mean age of 167 patients with LVI positive CSI NSGCTT was 31.2 (median 30.1 years, 25–75% quantile was 24.7 and 35.9 years).

Relapse was recorded in two (1.2%) patients after a mean time of 56.2 months (42.2 and 49.4 months). One of them (0.6%) died 139.4 months after primary treatment. PFS was 98.8% with a median follow-up of 134 months. OS rate of CSI NSGCTT patients in group B was 166/167 (99.4%) with median follow-up of 135.7 months (mean 120.3 months).

Comparing these two groups of patients, statistically significant difference in proportion of patients without progression (83.3% vs. 98.8%) was found ($p < 0.001$) (Graph 1) with no significant difference in the median of progression free follow-up. No significant difference in OS was recorded.

Discussion

Over the last 35 years, the distribution of stage in initial diagnosis of NSGCTT has changed, with more patients being diagnosed at earlier stages. Approximately 30–50% of patients with NSGCTT present with CSI disease [15,16].

The management of CSI NSGCTT following orchiectomy is controversial and generates the most debate. Options include surveillance (with salvage treatment for relapse), adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy, or retroperitoneal lymph node dissection (RPLND). All options provide cure rates of approximately 99% [17]. In the USA, a standard postorchiectomy approach has been nerve-sparing RPLND, while mainly in Europe, primary surgical approaches have fallen out of favor and nonsurgical approaches now predominate. Recent guidelines of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) [14] recommend active surveillance for low-risk CSI NSGCTT patients and adjuvant chemotherapy with two cycles of BEP for high-risk CSI NSGCTT.

Since only 30% of patients relapse during surveillance, 70% of patients who are cured by orchiectomy alone could be unnecessary exposed to adjuvant treatment-related toxicity. To reduce this overtreatment, the EAU 2009 guidelines [18] advise a 'risk-adapted treatment approach' recommending adjuvant treatment only for high-risk cases. The EAU 2009 guidelines [18] propose two cycles of adjuvant BEP chemotherapy to those high-risk patients with pT2N0M0 (LVI positive) or pT3-4N0M0, while those low-risk cases (pT1N0M0, LVI negative) are recommended to undergo surveillance.

Given that all current strategies for CSI NSGCTT, when carried out well, lead to nearly uniform cure, diminishing treatment-related morbidity has become the primary concern.

Few large European or USA series of non-risk adapted treatment utilizing primary active surveillance for all patients with CSI NSGCTT irrespective to risk profile have been reported [19–21]. There were 221/1, 139 (19%) relapses with median follow-up of 62 months described in the recent Kollmansberger et al [19] study with median time to relapse 6.0 months. Canadian study [20] using non-risk-adapted approach described two cohorts. In the initial cohort (1981–1992), 53/157 (33.8%) relapsed compared with 51/214 (23.8%) in the recent cohort (1993–2005). In our previous study [13], there were 52/145 (35.9%) relapses fol-

lowing surveillance only with a median follow-up of 6.5 months. Non-risk-adapted surveillance provides excellent survival and reduces the overall treatment burden and potentially the longer-term toxicities of treatment [20]. Nichols et al [21] argue that adjuvant chemotherapy results in unnecessary treatment for approximately 50% of these patients with increasing awareness of the long-term risk for cardiovascular diseases and second malignancies attributable to platinum-based chemotherapy. On the other hand, based on the historical literature, active surveillance of all patients with CSI NSGCTT, i.e. without risk stratification, will result in delayed treatment of relapse in up to 30% of patients, usually with multiple cycles of chemotherapy and surgical resection of residual masses [22].

The European current guidelines [14,15] recommend risk-adapted approach in CSI NSGCTT. The results of large prospective SWENOTECA study [23] showed LVI negative patients who chose surveillance relapse rate 39/228 (13.5%) at a median follow-up of 5.0 years. In our present prospective study, we observed the relapse rate 48/287 (16.7%) at a median follow-up of 7.0 months. Recent results of the SWENOTECA study [24] showed 258 LVI positive patients (follow-up 8.0 years) receiving one course of BEP 8 (3.2%) relapse with median time to relapse 1.1 years. Albers et al [25] reported results of the largest randomized trial (German Testicular Cancer Study Group) investigating adjuvant treatment strategies in CSI NSGCTT which showed 2/174 (1.2%) relapses following one course of BEP chemotherapy. In our present cross-sectional longitudinal study, we observed LVI positive patients receiving two courses of BEP regimen 2/167 (1.2%) relapses at a median follow-up of 56.2 months. Administration of adjuvant chemotherapy after orchiectomy on CSI NSGCTT nearly eliminates the risk of relapse. A pooled analysis of 13 studies involving 1,043 patients revealed a relapse rate of 1.6% with six patients (0.6%) dying of disease [26]. Given the two cycles of BEP, only 3% of patients relapsed; therefore, the risk reduction of relapse is 90%. According to EGCCCG in Europe, two cycles of BEP chemotherapy are considered the standard treatment option [14,27,28]. Considering very similar outcomes of active surveillance and adjuvant chemotherapy (OS), individual patient preferences should be a strong factor in management decision [29].

Conclusions

Our recent experience confirms that surveillance policy is recommended only in low-risk CSI NSGCTT patients (LVI negative). Patients at high risk of relapse (LVI positive) may be cured with adjuvant chemotherapy. Further studies with long-term follow-up are necessary, they will give answer for controversies between non-risk-adapted and risk-adapted treatment approach in the future.

References

1. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 1977; 87(3): 293–298.
2. Peckham MJ, Barrett A, Husband JE et al. Orchidectomy alone in testicular stage I nonseminomatous germ cell tumors. Lancet 1982; 2(8300): 678–680.
3. Johnson DE, Lo RK, von Eschenbach AC et al. Surveillance alone for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: preliminary report. J Urol 1984; 131(3): 491–493.
4. Sogani P, Whitmore WF, Herr HW et al. Orchiectomy alone in the treatment of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. J Clin Oncol 1984; 2(4): 267–270.
5. Thompson PI, Nixon J, Harvey VJ. Disease relapse in patients with stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis on active surveillance. J Clin Oncol 1988; 6(10): 1597–1603.
6. Ondrus D, Hornak M. Orchiectomy alone for clinical stage nonseminomatous germ cell tumors of the testis (NSGCTT): a minimum follow-up period of 5 years. Tumori 1994; 80(5): 362–364.
7. Sturgeon JF, Jewett MA, Alison RE et al. Surveillance after orchiectomy for patients with clinical stage I nonseminomatous testis tumors. J Clin Oncol 1992; 10(4): 564–568.
8. Klepp O, Olsson AM, Henrikson H et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. J Clin Oncol 1990; 8(3): 509–518.
9. Wishnow KI, Johnson DE, Swanson, DA et al. Identifying patients with low risk clinical stage nonseminomatous testicular tumors who should be treated by surveillance. Urology 1989; 34(6): 339–343.
10. Ondrus D, Hornak M, Vrabec J. Low sperm counts as a prognostic factor of progression in stage I non-seminomatous germ cell testicular tumours. Br J Urol 1988; 62(2): 82–84.
11. Ondrus D, Gonçalves F, Kausitz J et al. The value of prognostic factors in the management of stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors (NSGCTT). Neoplasma 1996; 43(3): 195–197.
12. Ondrus D, Matoska J, Belan V et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. Eur Urol 1998; 33(6): 562–566.
13. Ondrus D, Ondrusova M, Hornak M et al. Nonseminomatous germ cell testicular tumors – clinical stage I: differentiated therapeutic approach in comparison with therapeutic approach using surveillance strategy only. Neoplasma 2007; 54(5): 437–442.
14. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. Eur Urol 2008; 53(3): 478–496.
15. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur Urol 2011; 60(2): 304–319. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.038.
16. Coleman S, Stephenson A. Controversies in the management of stage I non-seminomatous germ cell tumors. Curr Urol Rep 2013; 14(5): 506–510. doi: 10.1007/s11934-013-0362-5.
17. Albers P, Siener, R, Kliesch S et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol 2003; 21(8): 1505–1512.
18. Brewster SF. Challenging the EAU 2009 guidelines on testis cancer: the risk-adapted management of stage I nonseminomatous germ cell tumours: surveillance yields equal results with less toxicity. Eur Urol 2010; 1 (Suppl): 459–461.
19. Kollmansberger CH, Tandstad T, Bedard, PL et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol 2015; 33(1): 51–57. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2116.
20. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM et al. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. Eur Urol 2011; 59(4) 556–562. doi: 10.1016/j.eururo.2010.12.010.
21. Nichols CR, Roth B, Albers P et al. Active surveillance is the prefered approach to clinical stage I testicular cancer. J Clin Oncol 2013; 31(28): 3490–3493. doi: 10.1200/JCO.2012.47.6010.
22. Jewett MAS, Richie JP, Albers P. Treatment of nonseminoma: Stage I. In: Laguna MP, Albers P, Bokemeyer C, Richie JP (eds). Cancer of the testis. London: Springer Verlag 2010: 147–166.
23. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: The SWENOTECA management program. J Clin Oncol 2009; 27(13): 2122–2128. doi: 10.1200/JCO.2008.18.8953.
24. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. Ann Oncol 2014; 25(11): 2167–2172. doi: 10.1093/annonc/mdu375.
25. Albers P, Siener R, Krege S et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2008; 26(18): 2966–2972. doi: 10.1200/JCO.2007.12.0899.
26. Westermann DH, Studer UE. High-risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the case for chemotherapy. World J Urol 2009; 27(4): 455–461. doi: 10.1007/s00345-009-0456-3.
27. Abrahamova J. Therapeutic approaches for early stage nonseminomatous germ cell testicular tumors. Klin Onkol 2008; 21(3): 81–85.
28. Lakomy R, Poprach A, Nemecek R et al. Adjuvant treatment for stage I of testicular germ cell tumours. Klin Onkol 2009; 22(1): 22–26.
29. Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J et al. Personalizing, not patronizing: the case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. Ann Oncol (2014). doi: 10.1093/annonc/mdu514. First published online: November 6, 2014.

Využití Narrow Band Imaging v diagnostice časných karcinomů hrtanu

Value of Narrow Band Imaging Endoscopy in Detection of Early Laryngeal Squamous Cell Carcinoma

Staníková L.[1], Kučová H.[1], Walderová R.[1], Zeleník K.[1,2], Šatanková J.[3], Komínek P.[1,2]

[1] Otorinolaryngologická klinika LF OU a FN Ostrava
[2] Katedra kraniofaciálních oborů, LF, Ostravská univerzita v Ostravě
[3] Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Úvod: Narrow band imaging (NBI) je endoskopická zobrazovací metoda určená k diagnostice slizničních lézí, které nejsou viditelné při endoskopii bílým světlem, a přitom jsou charakteristické pro přednádorové a časné nádorové změny na epitelu. Cílem studie bylo prokázat význam NBI endoskopie pro „předhistologickou" diagnostiku časných stadií karcinomů hrtanu. ***Materiál a metody:*** Do studie bylo zařazeno 100 pacientů s chronickou laryngitidou, chrapotem či makroskopickou lézí hrtanu v období 6/2013–10/2014. NBI modus byl srovnáván s HD endoskopií bílým světlem – byl hodnocen rozsah léze (event. nová ložiska) a slizniční vaskularizace. Při nálezu charakteru leukoplakie, exofytického tumoru a papilomu v endoskopii bílým světlem a/nebo při NBI obrazu maligní vaskularizace bylo provedeno histologické vyšetření, výsledky byly srovnávány s předhistologickým NBI nálezem. ***Výsledky:*** Rozsah léze ve zobrazení NBI byl u 32/100 (32,0 %) větší než ve zobrazení pouhým bílým světlem, u 4/100 (4,0 %) pacientů byly identifikovány i léze nové, které nebyly vizualizovány bílým světlem. Histologicky bylo vyšetřeno 63/100 (63,0 %) pacientů. Carcinoma *in situ* či invazivní spinocelulární karcinom byl prokázán v 25/63 (39,7 %). V 23/25 (92,0 %) případů maligních lézí byla předoperační diagnostika slizniční vaskularizace dle NBI endoskopie ve shodě s výsledkem histologického vyšetření. V studii byla prokázaná senzitivita metody 88,0 %, specificita metody byla 94,9 %. ***Závěr:*** NBI endoskopie se pro snadné provedení v ambulantní praxi jeví jako slibná a efektivní metoda pro časnou diagnostiku karcinomů hrtanu.

Klíčová slova

spinocelulární karcinom hrtanu – narrow band imaging – endoskopie – flexibilní laryngoskopie

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO – FNOs/2012.

This study was supported by MH CZ – DRO – FNOs/2012.

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

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

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

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

MUDr. Lucia Staníková
Otorinolaryngologická klinika
LF OU a FN Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava
e-mail: lucia.stanikova@fno.cz

Obdrženo/Submitted: 19. 1. 2015
Přijato/Accepted: 27. 1. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko2015116

Summary

Background: Narrow band imaging (NBI) is an endoscopic method using filtered wavelengths in detection of microvascular abnormalities associated with preneoplastic and neoplastic changes of the mucosa. The aim of the study is to evaluate the value of NBI endoscopy in the diagnosis of laryngeal precancerous and early stages of cancerous lesions and to investigate impact of NBI method in 'prehistological' diagnostics *in vivo*. ***Materials and Methods:*** One hundred patients were enrolled in the study and their larynx was investigated using white light HD endoscopy and narrow band imaging between 6/2013–10/2014. Indication criteria included chronic laryngitis, hoarseness for more than three weeks or macroscopic laryngeal lesion. Features of mucosal lesions were evaluated by white light endoscopy and afterwards were compared with intraepithelial papillary capillary loop changes, viewed using NBI endoscopy. Suspicious lesions (leukoplakia, exophytic tumors, recurrent respiratory papillomatosis and/or malignant type of vascular network by NBI endoscopy) were evaluated by histological analysis, results were compared with 'prehistological' NBI diagnosis. ***Results:*** Using NBI endoscopy, larger demarcation of pathological mucosal features than in white light visualization were recorded in 32/100 (32.0%) lesions, in 4/100 (4.0%) cases even new lesions were detected only by NBI endoscopy. 63/100 (63.0%) suspected lesions were evaluated histologically – malign changes (carcinoma *in situ* or invasive carcinoma) were observed in 25/63 (39.7%). 'Prehistological' diagnostics of malignant lesions using NBI endoscopy were in agreement with results of histological examination in 23/25 (92.0%) cases. The sensitivity of NBI in detecting malignant lesions was 89.3%, specificity of this method was 94.9%. ***Conclusion:*** NBI endoscopy is a promising optical technique enabling *in vivo* differentiation of superficial neoplastic lesions. These results suggest endoscopic NBI may be useful in the early detection of laryngeal cancer and precancerous lesions.

Key words

laryngeal squamous cell carcinoma – narrow band imaging – endoscopy – flexible laryngoscopy

Úvod

Většina epiteliálních karcinomů horního aerodigestivního traktu je diagnostikována v pozdních stadiích nemoci, mnohdy se špatnou prognózou [1,2], chirurgická a onkologická léčba pokročilých tumorů pak vede ke značné mutilaci postiženého jedince. Časný záchyt těchto malignit je proto jedním z nejdůležitějších faktorů úspěšnosti jejich léčby [3].

K časné diagnostice výrazně přispívají endoskopické metody. Standardním zobrazením bílým světlem jsou zaznamenány makroskopicky zřetelné léze, využitím HD endoskopie se zobrazením narrow band imaging (NBI) lze rozpoznat i nepatrné slizniční léze s patologickou cévní vaskularizací svědčící pro časné nádorové změny. NBI endoskopii lze tedy zařadit mezi metody tzv. předhistologické diagnostiky slizničních změn [4,5].

Cílem práce je prokázat význam NBI endoskopie pro detekci časných nádorových změn na sliznicích a určit účinnost metody pro předhistologickou diagnostiku *in vivo*.

Metodika

Na Otorinolaryngologické klinice FN Ostrava bylo v období 6/2013–10/2014 pomocí NBI endoskopie (tab. 1) vyšetřeno 100 pacientů s lézí hrtanu. Do studie byli zařazeni pacienti s chronickým zánětem hrtanu, chrapotem trvajícím déle než tři týdny, makroskopickou lézí hrtanu, dříve histologicky verifikovanou dysplazií či karcinomem nebo papilomatózou hrtanu. Ze studie byli vyloučeni pacienti s nodulárními lézemi, polypy či cystami hlasivek. Studie byla provedena podle pravidel Helsinské deklarace a „good clinical practice". Od všech pacientů byl získán podepsaný informovaný souhlas se studií.

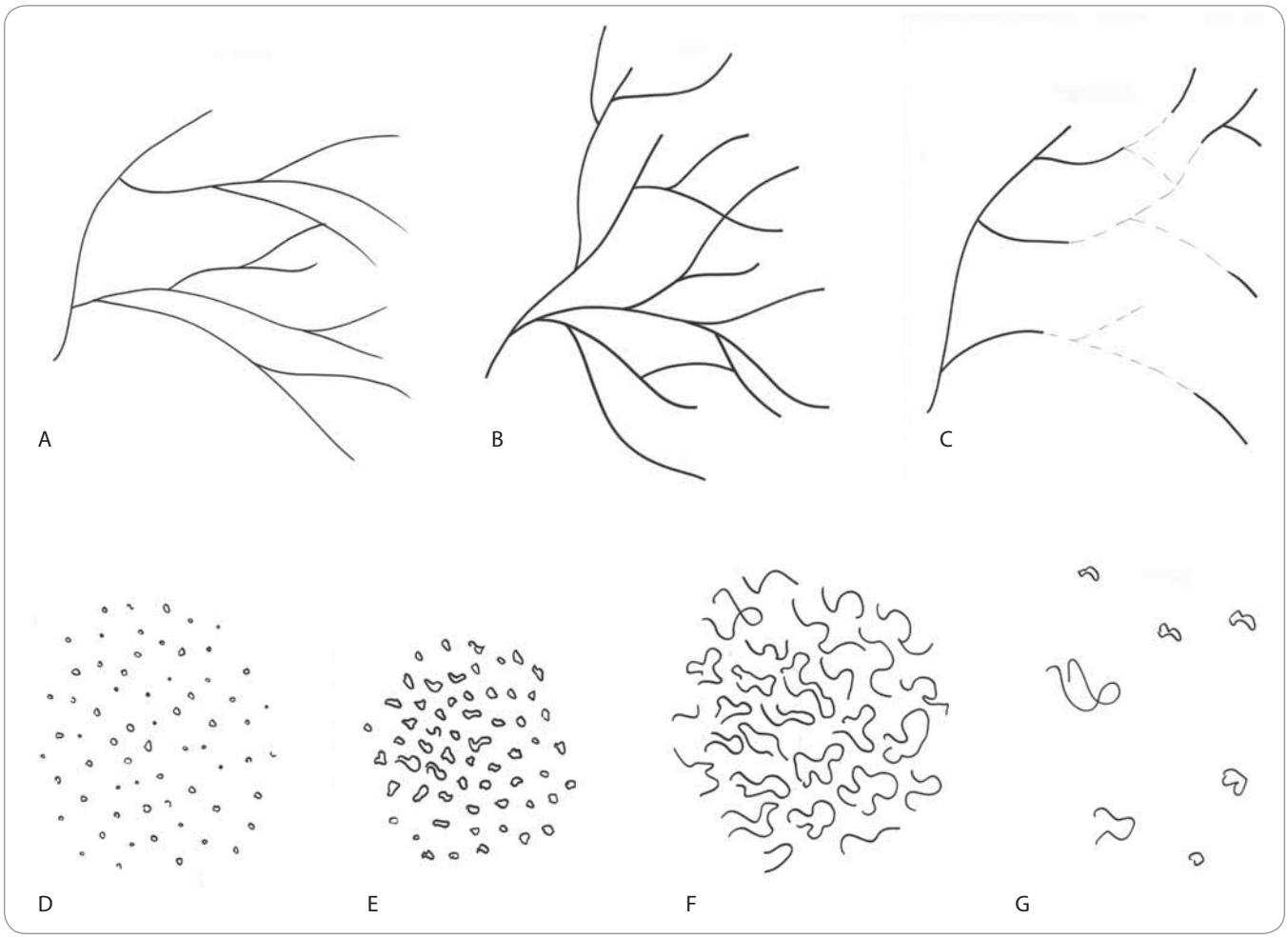
Pacienti byli vyšetřeni endoskopicky bílým světlem a následně i v NBI modu. V endoskopii bílým světlem byl nález popisně hodnocen jako chronická laryngitida, leukoplakie či erytroplakie, exofytický tumor nebo papilom. Rozsah léze zobrazené pomocí HD endoskopie bílým světlem a NBI endoskopie byl srovnán a bylo hodnoceno, zda je plošný rozsah léze v NBI modu větší než v endoskopii bílým světlem a zda se zobrazily i léze dříve v bílém světle nedetekované.

Při NBI endoskopii byla hodnocena vaskularizace léze podle charakteristického průběhu slizničních cév v NBI obrazu na pět typů dle Ni et al [6]: za maligní typ vaskularizace byly považovány typy Va–Vc, typy I–IV pak za benigní typ vaskularizace (obr. 1).

Při makroskopickém nálezu charakteru leukoplakie, exofytického tumoru nebo papilomu (obr. 2) či při NBI endoskopickém obrazu maligního typu vaskularizace na sliznicích (obr. 3) bylo provedeno i histologické vyšetření v celkové nebo lokální anestezii. Následně byla stanovena senzitivita a specificita

Tab. 1. Princip NBI endoskopie.

Princip NBI endoskopie
zobrazuje změny vaskularizace sliznic
využívá osvětlení tkání „úzkým" pásmem světelného spektra
metoda je založena na principu rozdílné hloubky penetrace filtrovaného světla o vlnové délce kolem 400–430 nm a 525–555 nm
ve výsledném NBI obrazu je slizniční vaskularizace zobrazena s větším kontrastem oproti epitelu než při použití bílého světla
známky nádorové neoangiogeneze
nepravidelnosti intraepiteliálních kapilárních kliček
v NBI světle několika milimetrové „hnědé tečky" rozmístěné v ohraničeném ložisku změněného epitelu



Obr. 1. Klasifikace intraepiteliálních kapilárních kliček zobrazovaných při NBI endoskopii (modifikováno dle Ni et al) [6].

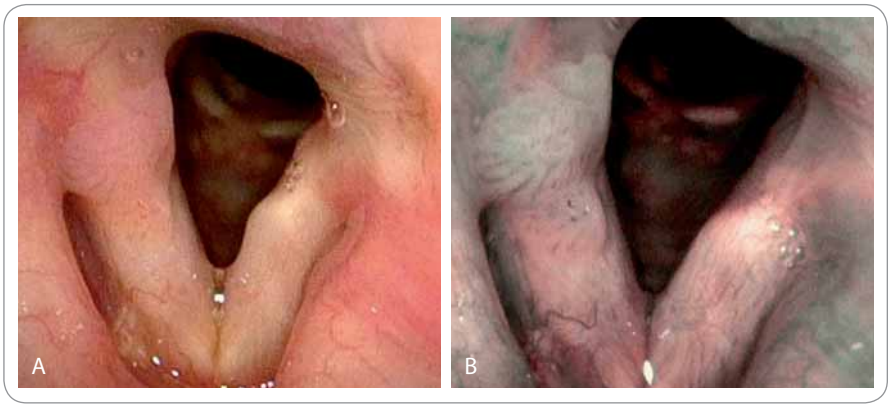
A. Typ I – tenké, šikmé, rozvětvené, propojené kličky. B. Typ II – rozšířené kličky. C. Typ III – část větvení kliček kryto bílou sliznicí. D. Typ IV – jemné tečkovité kličky. E. Typ Va – intraepiteliální kapilární kličky jako výrazné hnědavé skvrny. F. Typ Vb – kličky nepravidelné, klikaté, hadovité. G. Typ Vc – hnědavé nepravidelné skvrny roztroušené na povrchu tumoru.

metody NBI endoskopie v hodnocení laryngálních slizničních lézí v korelaci s výsledkem histologického vyšetření. Pro popis výsledků byla použita základní popisná statistika.

Výsledky

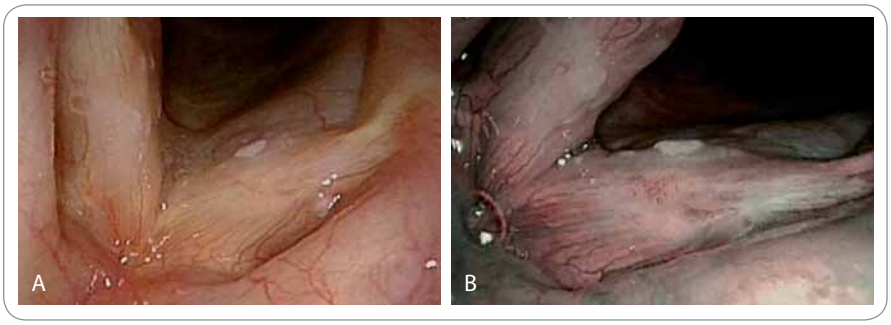
U 96/100 (96,0 %) pacientů byl při vyšetření v bílém světle detekován patologický nález – chronická laryngitida byla zaznamenána v 18/100 (18,0 %) případech, leukoplakie v 24/100 (24,0 %), exofytický tumor ve 41/100 (41,0 %) a papilom ve 20/100 (20,0 %) případech.

Větší plošný rozsah léze při NBI endoskopii než v bílém světle byl pozorován v 32/100 (32,0 %) případů, u dalších 4/100 (4,0 %) pacientů byly v NBI modu viditelné léze dříve nedetekovatelné v bílém světle.



Obr. 2. Porovnání zobrazení léze pravé hlasivky při flexibilní endoskopii bílým světlem (A) a při NBI endoskopii (B) – v NBI endoskopii větší plošný rozsah léze, vaskularizace typ IV, histologicky prokázán papilom.

Histologické vyšetření bylo provedeno u 63/100 (63,0 %) pacientů. Karcinom *in situ* či invazivní karcinom byl verifikován v 25/63 (39,7 %) vzorcích, přičemž pomocí NBI vyšetření byla zaznamenána větší plocha patologické



Obr. 3. Porovnání zobrazení léze levé hlasivky při flexibilní endoskopii bílým světlem (A) a při NBI endoskopii (B) – vaskularizace typ IV–Va, histologicky verifikovaný ca *in situ*.

léze než v celém světelném spektru u 10/25 (40,0 %) z nich.

V případě maligního typu vaskularizace v NBI obrazu byl histologicky verifikován invazivní karcinom v 20/25 (80,0 %), těžká dysplazie nebo carcinoma *in situ* 3/25 (12,0 %), normální slizniční nález v 2/25 (8,0 %) případů.

U benigní slizniční vaskularizace (dle NBI endoskopie) byl histologicky prokázaný normální slizniční nález v 30/38 (78,9 %), lehká až střední dysplazie v 5/38 (13,2 %), invazivní karcinom v 3/38 (7,9 %) případů (tab. 2).

Předhistologická „optická" diagnostika maligních slizničních lézí dle NBI endoskopie odpovídala výsledkům histologického vyšetření v 23/25 (92,0 %) případů, u lézí s benigním typem vaskularizace bylo bez histologického průkazu malignity 35/38 (92,1 %) pacientů (graf 1). Ve studii byla prokázaná senzitivita metody 88,0 %, specificita byla 94,9 %.

Diskuze

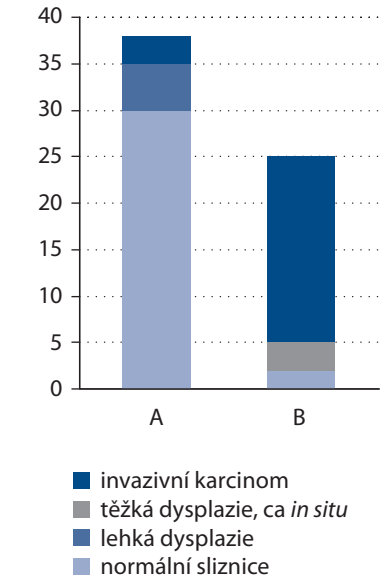
Epiteliální karcinomy hrtanu jsou diagnostikovány často v pozdních stadiích nemoci, mnohdy se špatnou prognózou [1,2], chirurgická a onkologická léčba pokročilých tumorů vede ke značné mutilaci postiženého jedince, k poruchám polykání, dýchání či fonace. Včasný záchyt těchto malignit je proto jedním z nejdůležitějších faktorů úspěšnosti jejich léčby [3].

Endoskopické metody přispívají k diagnostice maligních slizničních lézí zásadním způsobem. Časná stadia spinocelulárního karcinomu hrtanu lze diagnostikovat pomocí metod, které jsou někdy nazývány předhistologickou diagnostikou. Patří sem NBI endoskopie, chromoendoskopie s barvením sliznic Lugolovým roztokem, klinicky i experimentálně jsou zkoumány možnosti využívání autofluorescenční endoskopie, kontaktní endoskopie či optické koherentní tomografie [7–9]. Metoda NBI je však snadno a rychle proveditelná v lokální anestezii a pacienty dobře tolerována i při ambulantním vyšetření.

Standardní zobrazení bílým světlem umožňuje zaznamenat makroskopicky zřetelné léze, využitím endoskopie se zobrazením NBI lze rozpoznat i nepatrné slizniční léze s patologickou cévní vaskularizací svědčící pro časné nádorové změny [5].

Metoda NBI endoskopie byla vyvinuta v Japonsku [10] a dosud se nejvíce uplatňuje v gastroenterologii, např. v diagnostice Barettova jícnu [11] nebo v detekci intestinální metaplazie na sliznicích žaludku [12], přičemž byla popsána 89% senzitivita a 93% specificita NBI metody v korelaci s histologickým vyšetřením bioptované tkáně. Použitím zvětšovací NBI endoskopie lze na základě změn intraepiteliálních kapilárních kliček (intraepithelial papillary capillary loops – IPCL) určit hloubku invaze nádoru do vrstev sliznice či podslizničních tkání [13].

V roce 2008 Piazza et al v analýze dostupné literatury hodnotili význam NBI systému ve screeningu a diagnostice slizničních lézí v aerodigestivním traktu [14]. V další studii z roku 2010 hodnotili také benefit NBI zobrazení při sledování pacientů po prodělané onkologické léčbě maligního nádoru ORL oblasti [15]. V roce 2011 Piazza et al demonstrovali na skupině 347 pacientů zisk nových in-



Graf 1. Charakter intraepiteliálních kapilárních kliček hodnocených v NBI modu v korelaci s výsledkem histologického vyšetření odebraných vzorků.

A. Benigní typ vaskularizace v NBI endoskopii. B. Maligní typ vaskularizace v NBI endoskopii.

Tab. 2. Vztah mezi NBI klasifikací a histologickou diagnózou (n – počet, % – procento histologických diagnóz).

Typ vaskularizace v NBI endoskopii	Výsledek histologie (n, %)			
	norma	lehká a střední dysplazie	těžká dysplazie ca *in situ*	invazivní karcinom
benigní typ vaskularizace – typ I–IV (38/63)	30/38 (78,9 %)	5/38 (13,2 %)	0	3/38 (7,9 %)
maligní typ vaskularizace – typ Va–Vc (25/63)	2/25 (8,0 %)	0	3/25 (12,0 %)	20/25 (80,0 %)

formací při NBI endoskopii oproti pouhému zobrazení bílým světlem až v 21 % případů, které vedly k změně klasifikace nádoru a úpravě terapeutického postupu [16].

K vyšetření pomocí NBI endoskopie jsou indikováni pacienti s rizikovými faktory zvyšujícími riziko rozvoje spinocelulárního karcinomu na sliznicích v ORL oblasti (kouření, nadměrná konzumace alkoholu, HPV infekce) [14]. Chronický zánět nebo chrapot trvající déle než tři týdny mohou být příznaky suspektního nádorového procesu, proto byli pacienti se zmíněnou symptomatologií zařazeni do naší studie.

Při rozvoji epiteliálních karcinomů zpočátku dochází k prodlužování a rozšiřování existujících kapilár. Postupnou transformací prekancerózních lézí do maligních stadií se vytváří cévy nové bez pravidelné organizace kapilár, v plně rozvinutých stadiích nádorového procesu dochází k úplné ztrátě mikroarchitektury cévní pleteně [17]. Změny architektury cév jsou zřejmé především při použití HDTV (high definition television) kamery – spojením HDTV a NBI endoskopie lze určit malignitu léze s vysokou pravděpodobností ještě před histopatologickou diagnózou [15]. Výhodou metody NBI endoskopie je možnost ambulantního provedení, snadné vyšetření s možností zpětné analýzy záznamu v krátkém časovém intervalu. NBI endoskopie přináší výborné výsledky v případě čistého povrchu pozorované sliznice, nicméně má i své limity [4]. Metoda není vhodná při přítomnosti nekrotické tkáně na povrchu sliznice, při bělavých plochách kryjících lézi, při stagnaci sekretu nebo u poradiačních změn na sliznicích, které znemožňují správně hodnotit slizniční cévní pleteně a mohou tak vést k falešně negativním výsledkům [6].

Pro slizniční léze hrtanu je používán návrh klasifikace kapilárních kliček dle Ni et al, dle kterého jsou změny IPCL děleny na pět typů, kdy typy I–IV vykazují známky normální sliznice nebo low-grade dysplazie, naproti tomu u podtypů V byla verifikována těžká dysplazie, carcinoma *in situ* nebo invazivní karcinom [6]. V naší studii byl u slizničních lézí s benigní vaskularizací v NBI modu ve 3/38 (7,9 %) případů histologicky prokázán invazivní karcinom a pacienti tak byli na základě zobrazení v NBI modu poddiagnostikováni. Naopak, maligní typ vaskularizace v NBI endoskopii byl bez histologických známek malignity ve 2/25 (8,0 %) případů. Dle studie Ni et al byla v skupině s vaskularizací typ V dle NBI histologicky prokázaná lehká nebo střední dysplazie ve 2/44 (4,6 %) případů, nicméně všechny histologicky verifikované maligní léze byly v NBI modu hodnoceny jako vaskularizace typ V [6]. Senzitivita a specificita flexibilní NBI endoskopie při vyšetření pacientů s karcinomem v ORL oblasti se v literatuře uvádí 91,3–100 %, resp. 91,6–98,0 % [2,18]. Dle naší studie byla prokázána senzitivita metody 88,0 %, specificita 94,9 %.

Významné místo zaujímá NBI endoskopie i při odebírání cílených biopsií v průběhu operačních výkonů, hodnocení slizničního šíření nádorů či určování bezpečných resekčních linií [15]. Dle provedené studie byl pomocí NBI endoskopie u 32/100 pacientů (32,0 %) zjištěn větší plošný rozsah léze než při zobrazení bílým světlem, u 4/100 pacientů (4,0 %) dokonce léze dříve nezjištěné při endoskopii bílým světlem. V daných případech lze očekávat, že pomocí NBI endoskopie může být provedena cílená biopsie a přesněji určen rozsah nádorových slizničních změn, přičemž získané poznatky lze následně uplatnit v plánování chirurgické či onkologické terapie [16]. Radikalitu chirurgické excize pod kontrolou NBI zvětšovací endoskopie jsme v této studii nesledovali.

Závěrem lze shrnout, že metoda NBI endoskopie se jeví jako užitečná a perspektivní metoda v diagnostice časných stadií epiteliálních karcinomů hrtanu.

Závěr

Laryngoskopie sehrává klíčovou roli ve časné detekci přednádorových a nádorových lézí hrtanu. NBI endoskopie je zobrazovací metoda, která umožňuje vizualizovat patologické léze, které nelze zachytit konvenční endoskopií bílým světlem. Metoda přispívá ke zlepšení předhistologické *in vivo* diagnostiky epiteliálních lézí. Pro snadné provedení v ambulantní praxi se NBI endoskopie jeví jako slibná a efektivní screeningová metoda pro časnou diagnostiku laryngálních karcinomů.

Literatura

1. Shah JP, Shaha AR, Spiro RH et al. Carcinoma of the hypopharynx. Am J Surg 1976; 132(4): 439–443.
2. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H et al. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009; 266(7): 1017–1023. doi: 10.1007/s00405-008-0835-1.
3. de Boer MF, Pruyn JF, van den Borne et al. Rehabilitation outcomes of long-term survivors treated for head and neck cancer. Head Neck 1995; 17(6): 503–515.
4. Lukes P, Zabrodsky M, Lukesova E et al. The Role of NBI HDTV magnifying endoscopy in the prehistologic diagnosis of laryngeal papillomatosis and spinocellular cancer. Biomed Res Int 2014; 2014: 285486. doi: 10.1155/2014/285486.
5. Piazza C, del Bon F, Peretti G et al. Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 20(6): 472–476. doi: 10.1097/MOO.0b013e32835908ac.
6. Ni XG, He S, Xu ZG et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. J Laryngol Otol 2011; 125(3): 288–296. doi: 10.1017/S0022215110002033.
7. Muto M, Hironaka S, Nakane M et al. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. Gastrointest Endosc 2002; 56(4): 517–521.
8. Fielding D, Agnew J, Wright D et al. Autofluorescence improves pretreatment mucosal assessment in head and neck cancer patients. Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 142 (3 Suppl 1): S20–S26. doi: 10.1016/j.otohns.2009.12.021.
9. Hughes OR, Stone N, Kraft M et al. Optical and molecular techniques to identify tumor margine within the larynx. Head Neck 2010; 32(11): 1544–1553. doi: 10.1002/hed.21321.
10. Sano Y, Kobayashi M, Hamamoto Y et. al. New diagnostic method based on color imaging using narrowband imaging (NBI) endoscopy system for gastrointestinal tract. Gastrointestinal Endoscopy 2001; 53(5): AB125.
11. Hamamoto Y, Endo T, Nosho K et al. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. J Gastroenterol 2004; 39(1): 14–20.
12. Uedo N, Ishihara R, Iishi H et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. Endoscopy 2006; 38(8): 819–824.
13. Inoue H, Kaga M, Yato Y et al. Magnifying endoscopic diagnosis of tissue atypia and cancer invasion depth in the area of pharyngo-esophageal squamous epithelium by NBI enhanced magnification image: IPCL pattern classification. In: Cohen J (ed.). Advanced digestive endoscopy: comprehensive atlas of high resolution endoscopy and narrowband imaging. Massachusetts: Blackwell Publishing 2007: 49–66.
14. Piazza C, Dessouky O, Peretti G et al. Narrow-Band imaging: a new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital 2008; 28(2): 49–54.
15. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L et al. Role of narrow-band imaging and high-definition television in the surveillance of head and neck squamous cell cancer after chemo- and/or radiotherapy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267(9): 1423–1428. doi: 10.1007/s00405-010-1236-9.
16. Piazza C, Cocco D, Del Bon F et al. Narrow band imaging and high definition television in the endoscopic evaluation of upper aero-digestive tract cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital 2011; 31(2): 70–75.
17. Fujii S, Yamazaki M, Muto M et al. Microvascular irregularities are associated with composition of squamous epithelial lesions and correlate with subepithelial invasion of superficial-type pharyngeal squamous cell carcinoma. Histopathology 2010; 56(4): 510–522. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03512.x.
18. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L et al. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267(3): 409–414. doi: 10.1007/s00405-009-1121-6.

Malígne nádory štítnej žľazy

Malignant Tumors of Thyroid Gland

Uhliarova B.[1,2], Bugova G.[1], Hajtman A.[1]

[1] Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku JLF UK a UN Martin, Slovenská republika
[2] Otorinolaryngologické oddelenie, FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Slovenská republika

Súhrn

Úvod: Incidencia zhubných nádorov štítnej žľazy má stúpajúcu tendenciu. Cieľom práce bolo stanoviť rizikové faktory vzniku malígneho nádoru štítnej žľazy, diagnostické metódy a rozsah chirurgickej liečby malígnej strumy. ***Materiál a metódy:*** V práci autori retrospektívne analyzovali pacientov, ktorí boli chirurgicky liečení na Klinike otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku JLF UK a UN v Martine v rokoch 2006–2013 pre ochorenie štítnej žľazy. Sledovali incidenciu, rizikové faktory vzniku malígneho nádoru štítnej žľazy, indikácie na chirurgickú liečbu a jej komplikácie. ***Výsledky:*** Na Klinike otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku JLF UK a UN v Martine bolo v rokoch 2006–2013 operovaných 1 620 pacientov v dospelom veku pre ochorenie štítnej žľazy. Malígny nádor diagnostikovali u 238 pacientov (15 %). Incidentálny mikrokarcinóm (náhodne detegovaný zhubný nádor veľkosti ≤ 1 cm) sa vyskytoval u 78 pacientov (5 %). Zhubný nádor bol častejší u mladších (p = 0,002). Novovzniknutý uzol a veľkosť uzla korelovali s výskytom malignity (p = 0,003, resp. p = 0,041). Pohlavie, rodinná anamnéza, rádioterapia, predchádzajúci výskyt malignity nemali vplyv na výskyt malígneho nádoru štítnej žľazy. V diagnostike malígneho uzla sme zaznamenali vysokú senzitivitu a špecifitu aspiračnej cytológie (75 %, resp. 97 %) a peroperačného histopatologického vyšetrenia (88 %, resp. 100 %). Všetci pacienti boli liečení chirurgicky v zmysle totálnej tyreoidektómie, ktorá bola doplnená o terapeutickú lymfadenektómiu u 12 %. Z pooperačných komplikácií sme zaznamenali tranzitórnu hypokalciémiu u 10 %, tranzitórnu jednostrannú parézu návratného nervu u 3 % a trvalú léziu návratného nervu u 1 % pacientov. Trvalá hypoparatyreóza, obojstranná lézia návratného nervu (tranzitórna/permanentná) sa nevyskytovala. ***Záver:*** Malígny nádor štítnej žľazy je častejší u mladších pacientov s novovzniknutým uzlom štítnej žľazy. Riziko stúpa s veľkosťou uzla. Aspiračná cytológia a peroperačné histopatologické vyšetrenie majú vysokú senzitivitu a špecifitu v diagnostike malígneho nádoru štítnej žľazy, preto by mali tvoriť štandardnú súčasť diferenciálnej diagnostiky uzlovej strumy. Metódou voľby v liečbe zhubného nádoru štítnej žľazy je totálna tyreoidektómia.

Kľúčové slová

malígny nádor – štítna žľaza – rizikové faktory – aspiračná cytológia – peroperačná histológia – tyreoidektómia

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

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

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

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

MUDr. Barbora Uhliarova, PhD.
Klinika otorinolaryngológie
a chirurgie hlavy a krku
JLF UK a UN Martin
Kollárova 2
036 59 Martin
Slovenská republika
e-mail: b.uhliarova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 1. 12. 2014
Prijaté/Accepted: 20. 1. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko2015121

Summary

Aim: The incidence of thyroid cancer has been increasing. The aim of this work was to determine risk factors, diagnostic methods and extent of surgical treatment of malignant goiter. ***Material and Methods:*** The authors retrospectively analyzed patients who were surgically treated for thyroid disease at the Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Comenius University, Jessenius Faculty of Medicine, Teaching Hospital in Martin, Slovakia, from the January 1st, 2006 to December 31st, 2013, for thyroid disease. The incidence, risk factors of malignant thyroid tumors, indication for surgery and its complications were evaluated. ***Results:*** A total of 1,620 adult patients were surgically treated for thyroid disease at the Department of ENT, Head and Neck Surgery, CU JMF, UH in Martin, Slovakia, between 2006–2013. Malignant tumors were identified in 238 patients (15%). Microcarcinoma (incidentally detected malignant tumor ≤ 1 cm) occurred in 78 cases (5%). Malignant thyroid tumor was more common in younger patients (p = 0.002). Newly created and larger nodules positively correlated with the occurrence of malignancy (p = 0.003, p = 0.041, resp.). Gender, family history of thyroid disorder, previous radiation therapy, and previous malignancy did not affect the incidence of malignant tumor of thyroid gland. High sensitivity and specificity in the diagnosis of malignant thyroid nodule was observed using aspiration cytology (75%, 97%, resp.) and intraoperative histopathological examination (88%, 100%, resp.). ***Conclusion:*** Malignant tumor of thyroid gland is more common in younger patients with newly developed nodule. The risk factors of malignancy increase with the size of the thyroid nodule. Aspiration cytology and peroperative histopathology have high sensitivity and specificity in the diagnosis of malignant thyroid tumor; therefore, they should be a standard method in the diagnosis of nodular goiter. The method of choice in the treatment of thyroid malignancy is total thyroidectomy.

Key words

neoplasm – thyroid gland – risk factors – aspiration cytology – intraoperative histology – thyroidectomy

Úvod

Ochorenia štítnej žľazy sa vyskytujú u 4–7 % dospelej populácie, malignita sa diagnostikuje u 5–10 % tyreopatií. Najčastejším histopatologickým typom je papilárny karcinóm (80 % všetkých malignít štítnej žľazy). K rizikovým faktorom vzniku zhubnej choroby štítnej žľazy patrí už existujúce ochorenie štítnej žľazy, predchádzajúce ožarovanie oblasti hlavy, krku a mediastina a pozitívna rodinná anamnéza tyreopatie [1,2].

Incidencia karcinómu štítnej žľazy za posledné tri dekády značne stúpla vo svete aj na Slovensku. Na vzostupe výskytu karcinómu štítnej žľazy sa môže podieľať rádioaktívny odpad vznikajúci pri testovaní atómových bômb a pri haváriách jadrových reaktorov, znečisťovanie životného prostredia, ale aj zlepšená diagnostika, čo sa odráža najmä vo zvýšení záchytu malých karcinómov. Stabilný podiel úmrtí napriek zvýšenému výskytu karcinómu podporuje skôr druhé vysvetlenie [3,4].

Materiál a metodika

V práci autori retrospektívne analyzovali pacientov v dospelom veku, ktorí boli chirurgicky liečení na Klinike otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku JLF UK a UN v Martine (Klinika ORL a ChHaK JLF UK a UN v Martine) v rokoch 2006–2013 pre ochorenie štítnej žľazy. V sledovanom súbore sme sledovali incidenciu malígneho ochorenia, indikácie na chirurgickú liečbu a jej komplikácie. Zamerali sme sa na rizikové faktory vzniku malígneho ochorenia – vek, pohlavie, charakter ochorenia štítnej žľazy, veľkosť uzla štítnej žľazy, výskyt malignity, predchádzajúce ožarovanie oblasti hlavy, krku a mediastina a pozitívna rodinná anamnéza v zmysle tyreopatie u prvostupňových príbuzných (rodičia, súrodenci, deti).

Charakter ochorenia štítnej žľazy a indikácie na chirurgickú liečbu

Všetci pacienti boli vyšetrení endokrinológom, ktorý indikoval chirurgickú liečbu. Všetci pacienti mali vyšetrený funkčný (TSH, T3, T4, protilátky) aj morfologický (ultrasonografia) stav štítnej žľazy.

Typ ochorenia štítnej žľazy sme stanovili na základe histopatologického vyšetrenia. Pacientov sme rozdelili do troch skupín: A. benígne ochorenie, B. malígny nádor štítnej žľazy, C. incidentálny mikrokarcinóm štítnej žľazy, čiže zhubný nádor veľkosti ≤ 1 cm detegovaný náhodne u pacientov operovaných pre benígnu patológiu štítnej žľazy na základe definitívneho histopatologického vyšetrenia.

Pri uzlovej degenerácii sme stanovovali veľkosť uzla štítnej žľazy v milimetroch, a to jeho meraním v resekáte štítnej žľazy. Za *de novo* patológiu štítnej žľazy sme považovali ochorenie, ktoré bolo endokrinológom indikované na chirurgickú liečbu bez predchádzajúcej konzervatívnej terapie.

V diagnostike malígneho ochorenia štítnej žľazy sme sledovali indikácie a úspešnosť tenkoihlovej aspiračnej cytológie (fine-needle aspiration cytology – FNAC) a peroperačného histopatologického vyšetrenia (POH). Pri viacuzlovej degenerácii parenchýmu bola vzorka na FNAC a POH odobratá z dominantného uzla a/alebo uzla suspektného z malignity. Výsledok cytologického vyšetrenia bol hodnotený podľa Bethesda klasifikácie z roku 2010 [5]: I. nediagnostikovateľná/nedostačujúca vzorka, II. benígne, III. atypie neistého významu alebo folikulárne lézie neistého významu, IV. folikulárna neoplázia alebo podozrenie z folikulárnej neoplázie, V. podozrenie z malignity, VI. malignita. Výsledok FNAC sme rozdelili do troch skupín: A. skupina II., B. skupina III. a IV., C. skupina V. a VI. Záver POH sme podobne ako cytológiu rozdelili do troch skupín: A. benígny nález, bez štruktúr konvenčného papilárneho karcinómu, B. folikulárna lézia, atypie, nález suspektný z malignity, ale s odkazom na definitívne histopatologické vyšetrenie, C. nález vysoko suspektný z malignity, jednoznačná malignita.

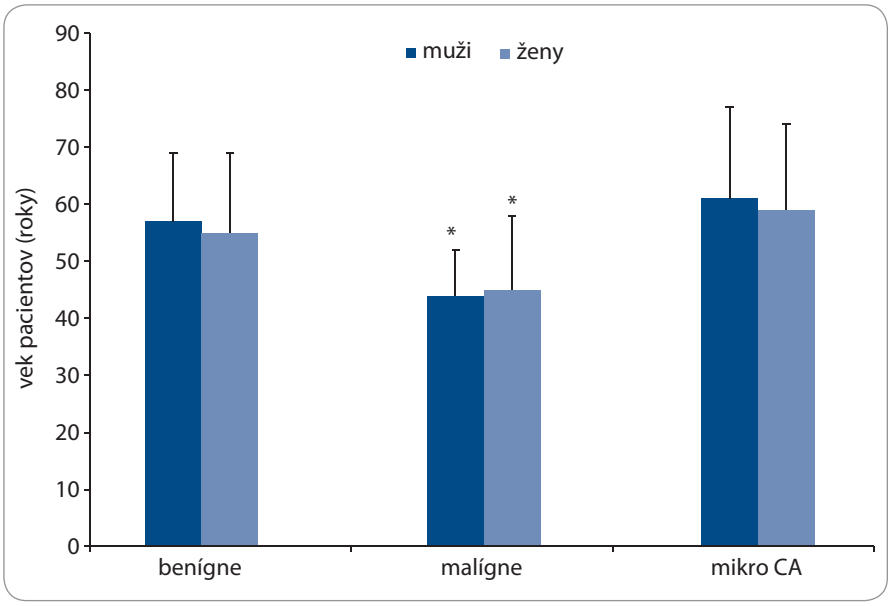
Chirurgická liečba

Všetci pacienti v sledovanom súbore boli liečení chirurgicky. Sledovali sme rozsah chirurgickej liečby u pacientov s malígnym ochorením štítnej žľazy. Z komplikácií sme sa zamerali na vý-

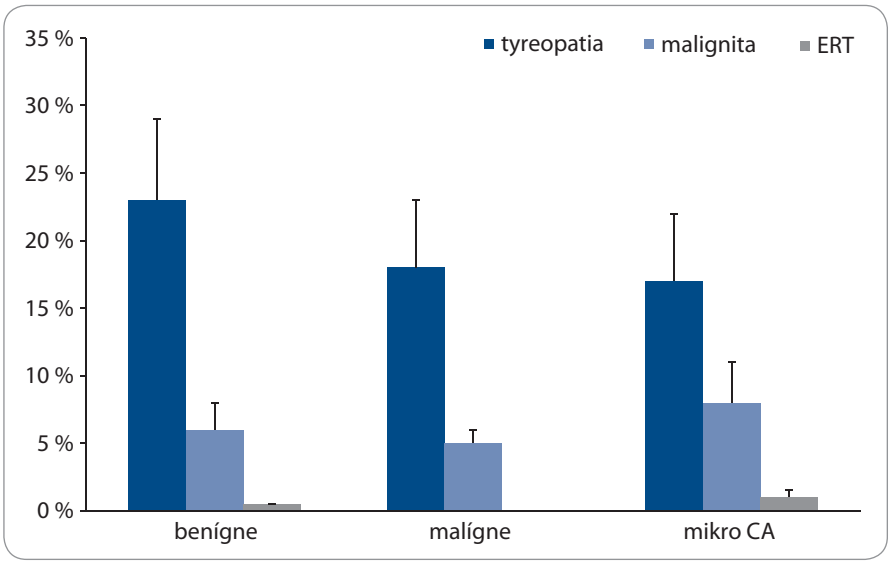
Tab. 1. Histopatologické typy malígnych nádorov štítnej žľazy.

	n	%
Diferencovaný CA	134	84
• konvenčný PTC	90	56
• folikulárny PTC	30	19
• folikulárny TC	14	9
Medulárny CA	12	7
Anaplastický CA	5	3
Lymfóm	7	4

CA – karcinóm, PTC – papilárny karcinóm štítnej žľazy, TC – karcinóm štítnej žľazy, n – počet pacientov



Graf 1. Výskyt malígneho nádoru štítnej žľazy.
*p < 0,05, údaje sú uvedené ako medián ± SD



Graf 2. Rizikové faktory vzniku malígneho nádoru štítnej žľazy.
CA – karcinóm, ERT – rádioterapia, údaje sú uvedené ako medián ± SD

skyt hypokalciémie (hodnota celkového kalcia < 2,2 mmol/l a ionizovaného kalcia < 1,13 mmol/l) a lézie nervus laryngeus recurrens (NLR). Za trvalý sme považovali nález, ktorý pretrvával viac ako šesť mesiacov.

Štatistická analýza

Charakteristiku súboru pacientov a sledované dáta sme vyhodnotili pomocou frekvenčnej sumarizácie a deskriptívnej štatistiky – priemer, medián, smerodajná odchýlka, medián, kvartil minima a maxima. Rozdiely medzi sledovanými parametrami sme vyhodnotili štandardnými neparametrickými testami. Neparametrické metódy sme zvolili preto, že nebol splnený predpoklad parametrických testov, normalita dát.

Pri hodnotení vzťahu kategoriálnych premenných pre dve kategórie binárneho charakteru (áno/nie) sme použili Pearsonov χ^2-test s Yatesovou koreláciou. Rozdiely sledovaných parametrov medzi sledovanými skupinami pacientov sme vyhodnotili pomocou Mann-Whitney U testu (dve nezávislé kategórie) a Kruskal-Wallis testu (tri nezávislé kategórie). Na analýzu rozptylu sledovanej hodnoty s prítomnosťou viacerých faktorov sme použili dvojfaktorovú ANOVA s *post hoc* Duncan testom.

Za štatisticky významné sme v rámci všetkých použitých testov považovali hodnoty hladiny významnosti $p < 0,05$. Na štatistickú analýzu sme použili program STATISTICA CZ 10.

Výsledky

Charakteristika súboru pacientov

Na Klinike ORL a ChHaK JLF UK a UN v Martine bolo v rokoch 2006–2013 operovaných 1 745 pacientov pre ochorenie štítnej žľazy, 1 620 chorých (93 %) bolo v dospelom veku. V súbore bolo 295 mužov (18 %), priemerný vek 54,2 ± 13,2 rokov (v rozmedzí 24–81 rokov) a 1 325 žien (82 %), priemerný vek 52,8 ± 13,4 rokov (v rozmedzí 19–84 rokov).

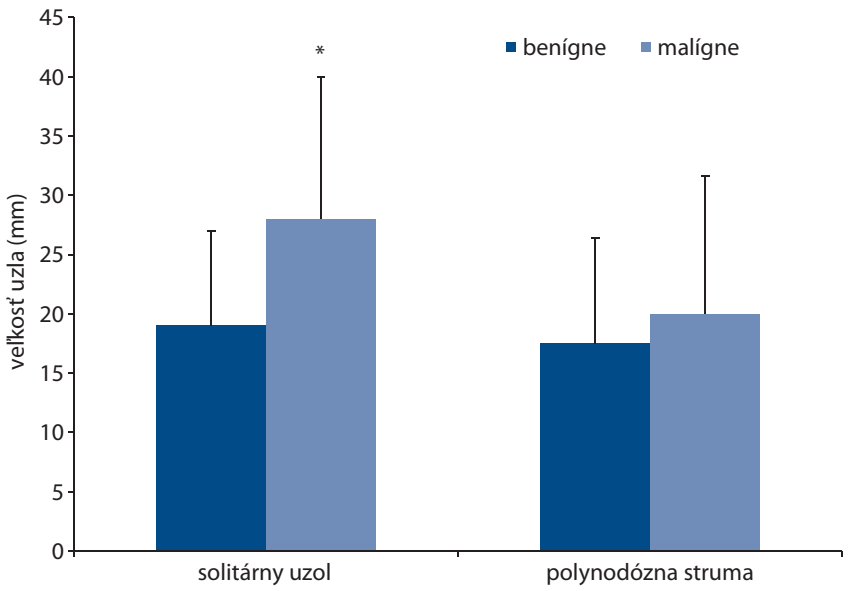
Malígny nádor sme diagnostikovali u 238 pacientov (15 %). Histopatologické typy zhubného tumoru štítnej žľazy sú uvedené v tab. 1. Incidentálny mikrokarcinóm, čiže zhubný nádor veľkosti ≤ 1 cm detegovaný náhodne u pacientov operovaných pre benígnu patológiu štítnej žľazy, sme diagnostikovali u 78 pacientov (5 %).

Rozdiel vo výskyte malignity medzi pohlaviami sme nezaznamenali ($p = 0,189$). Pacienti operovaní pre malígne ochore-

Tab. 2. Indikácie na chirurgickú liečbu a výskyt malígneho nádoru štítnej žľazy.

	n (%)	Benígne	Malígne	Mikro CA
m. Graves-Basedow	212 (13 %)	198 (94 %)	7 (3 %)	7 (3 %)
toxická struma	67 (4 %)	56 (85 %)	6 (8 %)	5 (7 %)
m. Hashimoto	294 (18 %)	217 (73 %)	37 (13 %)	40 (14 %)
polynodózna struma	585 (36 %)	533 (91 %)	30 (5 %)	22 (4 %)
solitárny uzol	456 (28 %)	378 (83 %)	74 (16 %)	4 (< 1 %)
LAP	6 (< 1 %)	0	6 (100 %)	0

n – počet pacientov, CA – karcinóm, LAP – lymfonodopátia



Graf 3. Veľkosť uzla štítnej žľazy a malignita.
*p < 0,05, údaje sú uvedené ako medián ± SD

nie boli v mladšom veku (priemerný vek 44 ± 12 rokov, v rozmedzí 21–76 rokov), v porovnaní s pacientmi operovanými pre benígne ochorenie (priemerný vek 53,78 ± 13,97 rokov; v rozmedzí 19–84 rokov; p = 0,0019) alebo náhodne diagnostikovaným mikrokarcinómom štítnej žľazy (priemerný vek 57,04 ± 15,8 rokov, v rozmedzí 24–84 rokov; p = 0,0021) (graf 1).

Pozitívna rodinná anamnéza v zmysle tyreopatie bola u 23 % chorých s benígnym, 18 % s malígnym ochorením a 17 % pacientov, ktorí mali mikrokarcinóm štítnej žľazy (p = 0,741). Výskyt predchádzajúceho malígneho ochorenia sa nelíšil medzi sledovanými skupinami pacientov (benígne vs. malígne vs. mikrokarcinóm; p = 0,856). Predchádzajúce ožarovanie oblasti hlavy, krku a mediastina bolo u troch pacientov operovaných pre polynodóznu strumu. U jedného sa detegoval papilárny mikrokarcinóm v teréne multinodóznej prestavby parenchýmu štítnej žľazy (graf 2).

Indikácie na chirurgickú liečbu ochorenia štítnej žľazy

Najčastejšou indikáciou na chirurgickú liečbu boli polynodózna struma (36 %) a solitárny uzol štítnej žľazy (28 %), ktoré boli podmienené malignitou u 5 %, resp. 16 % pacientov (tab. 2). Medián veľkosti uzla bol 20 ± 9 mm (4–50 mm) u pacientov s polynodóznou strumou a 27 ± 15 mm (6–90 mm) v skupine so solitárnym uzlom (p = 0,024). Signifikantné rozdiely vo veľkosti uzla v prípade malignity u pacientov s polynodóznou strumou sme nezaznamenali (p = 0,893). U pacientov so solitárnym uzlom štítnej žľazy sme detegovali súvislosť medzi veľkosťou uzla a incidenciou malignity (p = 0,041) (graf 3).

Incidentálny mikrokarcinóm sa signifikantne častejšie diagnostikoval u pacientov operovaných pre Hashimotovu tyreoiditídu (p = 0,0013) a polynodóznu strumu (p = 0,034) (graf 4). Medián veľkosti mikrokarcinómu bol 5,7 mm ± 3,25 mm (2–10 mm).

Multifokálny mikrokarcinóm sme diagnostikovali u 20 pacientov (26 %), z toho u 14 (18 %) sa detegoval v obidvoch lalokoch štítnej žľazy. U chorých operovaných pre malígny nádor sa viacero ložísk zhubného nádoru diagnostikovalo u 24 (15 %) pacientov, obojstranné postihnutie lalokov štítnej žľazy u 15 z nich (9 %).

Indikáciu na chirurgickú liečbu pre *de novo* ochorenie štítnej žľazy sme detegovali u 372 (23 %) chorých. Malignita sa vyskytovala až u 43 % z nich (p = 0,003) (graf 5A). Rozdiely v dĺžke trvania choroby štítnej žľazy medzi skupinami pacientov sme nezaznamenali (p = 0,659) (graf 5B).

Tenkoihlová aspiračná cytológia a peroperačné histopatologické vyšetrenie

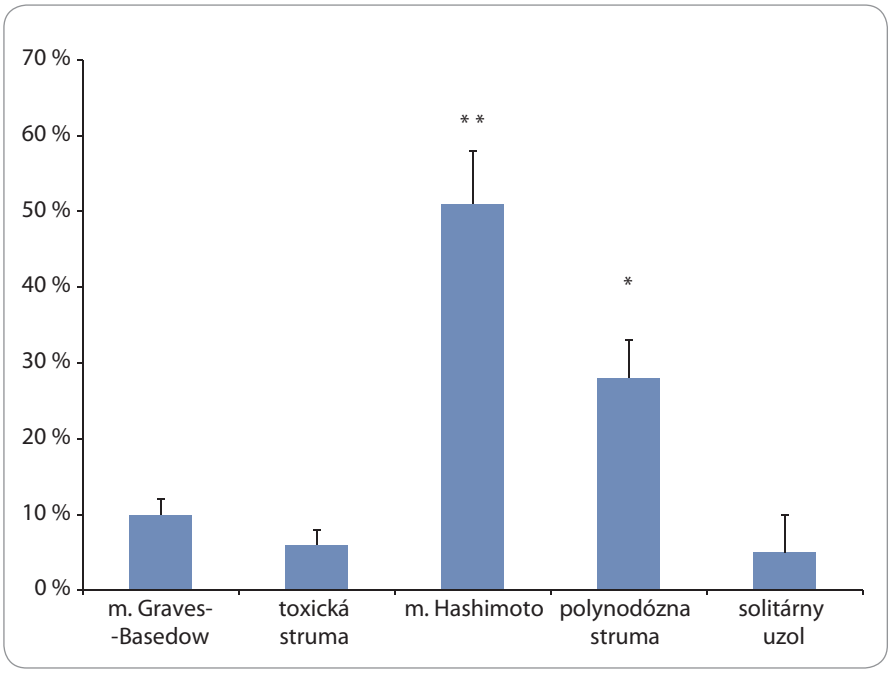
V diferenciálnej diagnostike uzlovej prestavby parenchýmu štítnej žľazy bola FNAC realizovaná u 55 % a POH u 60 % pacientov. Najčastejšou indikáciou FNAC aj POH bol solitárny uzol (graf 6A). Senzitivita a špecifita FNAC v diagnostike malígneho ochorenia štítnej žľazy bola 75 %, resp. 97 %. Senzitivita a špecifita POH v diagnostike malígneho ochorenia štítnej žľazy bola 88 %, resp. 100 % (graf 6B).

Rozsah chirurgickej liečby a jej komplikácie

Všetci pacienti v sledovanom súbore pacientov boli liečení chirurgicky. Hemityreoidektómia ako primárny chirurgický výkon bola realizovaná u 23 %

pacientov s epitelovým malígnym ochorením štítnej žľazy (skupina B a C). Všetci podstúpili dokončenie tyreoidektómie a revíziu lymfatických uzlín centrálneho kompartmentu. Medián následnej operácie bol 19 ± 8 dní, v rozmedzí 6–32 dní po prvotnej chirurgickej liečbe. U ostatných pacientov s epitelovým nádorom bola vykonaná totálna tyreoidektómia (TTE) ako primárny chirurgický výkon, a to u 12 % aj s resekciou lymfatických uzlín centrálneho a laterálneho (level II.–V.) kompartmentu.

U 24 pacientov (10 %) s malígnym ochorením štítnej žľazy sme v pooperačnom období zaznamenali hypokalciémiu. Jednostranná tranzitórna paréza NLR, ktorá bola riešená konzervatívne, sa zistila u siedmich (3 %). Trvalé komplikácie chirurgickej liečby štítnej žľazy pre zhubný nádor štítnej žľazy sme detegovali u troch pacientov (1 %). Išlo o jednostrannú léziu NLR. Obojstrannú léziu (tranzitórnu/trvalú) návratného nervu sme v sledovanom súbore pacientov nezaznamenali. Trvalá hypokalciémia sa tiež nevyskytla.



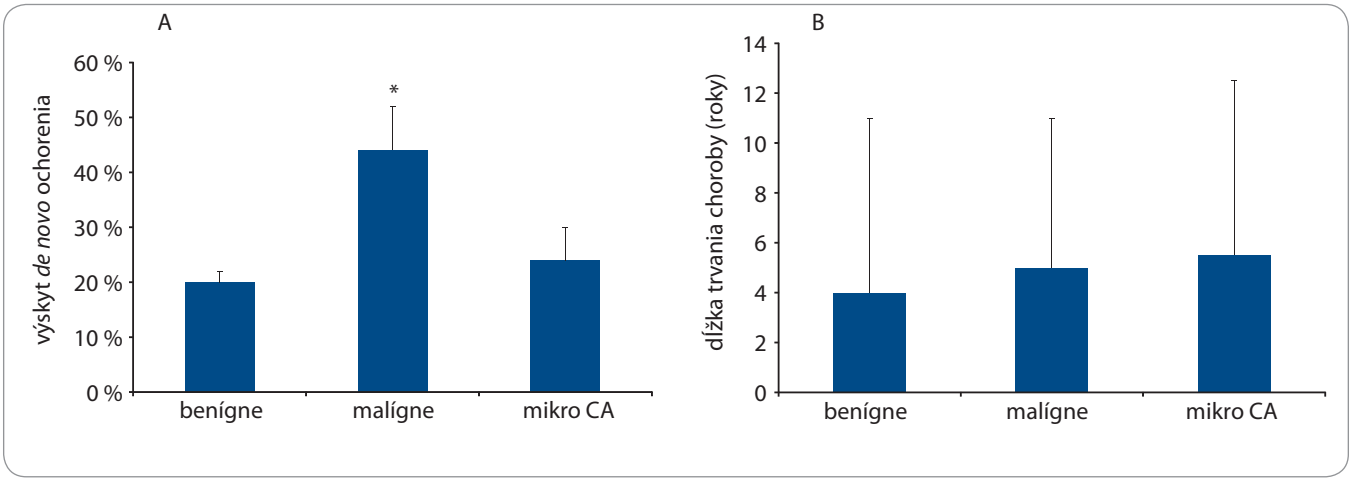
Graf 4. Výskyt incidentálneho mikrokarcinómu štítnej žľazy.
*p < 0,05, **p < 0,005 údaje sú uvedené ako medián ± SD

Diskusia

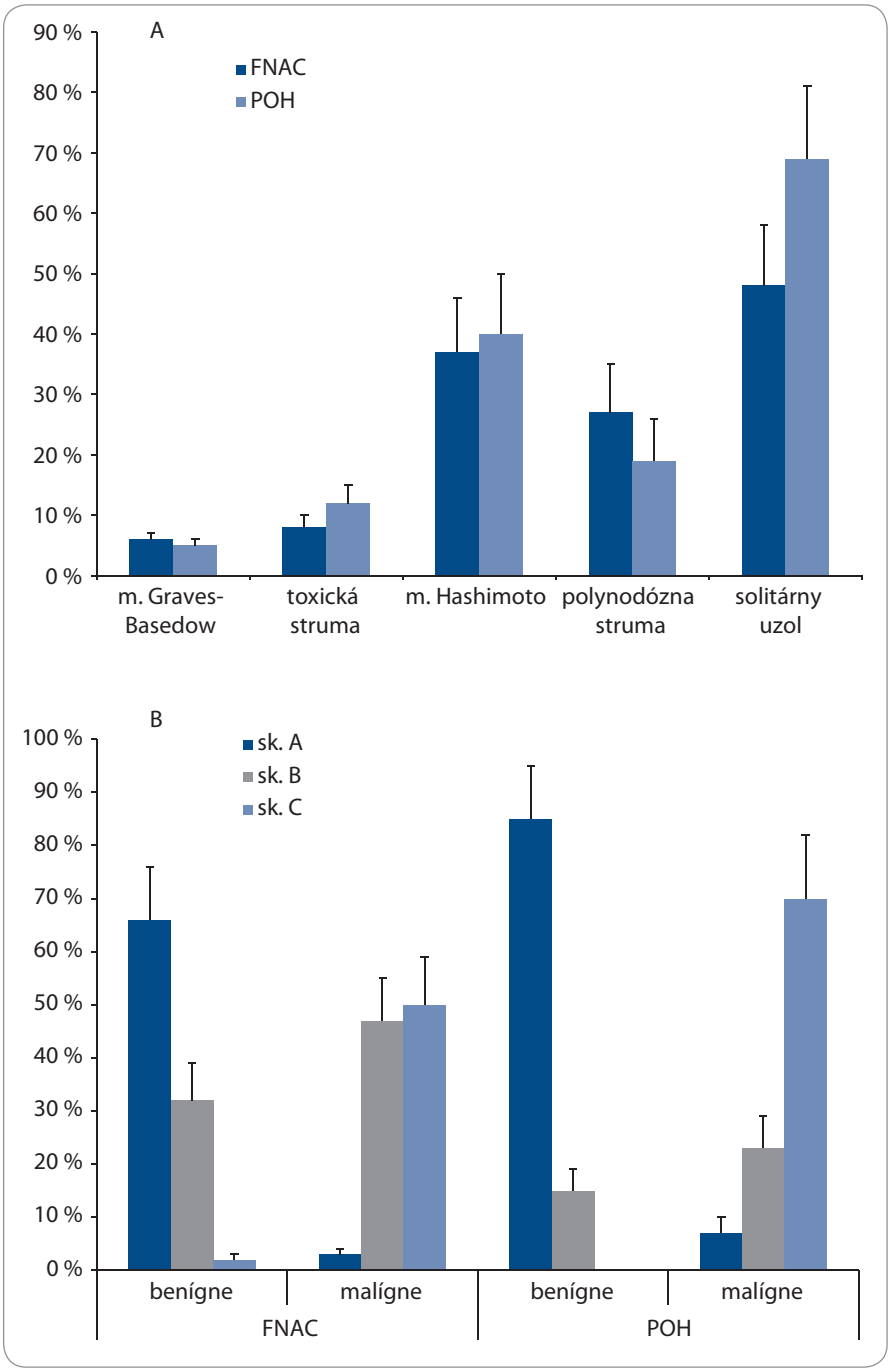
Karcinóm štítnej žľazy tvorí približne 1,1–1,9 % malígnych nádorov. Je však najčastejším karcinómom endokrinného systému (viac ako 90 %). Ženy sú postihnuté trikrát častejšie ako muži. Má dobrú prognózu, na čom sa podieľa najmä epidemiologicky najvýznamnejší diferencovaný karcinóm. Zomiera naň asi 6 % pacientov, pričom rozdiely medzi pohlaviami sa vyrovnávajú. Pri včasnej diagnostike a správnej liečbe diferencovaného karcinómu je celková mortalita ešte nižšia [3,4].

Etiopatogenéza

Etiológia malígnych nádorov štítnej žľazy je podobne ako pri väčšine malignít multifaktoriálna. Genetická predispozícia je dokázaná u medulárneho karcinómu, ktorý je súčasťou syndrómu mnohopočetnej endokrinnej neoplázie (MEN II) [6]. Jedným z dokázaných exogénnych rizikových faktorov spôsobujúcich malígny zvrat tyreoidálnej bunky je rádioaktívne žiarenie [7,8]. Aj chemoterapia môže pôsobiť na tyreocyty karcinogénne [9].



Graf 5. Dĺžka trvania choroby štítnej žľazy a výskyt jej malígneho nádoru.
A. Výskyt *de novo* ochorenia štítnej žľazy v jednotlivých chorobách.
B. Vzťah medzi dĺžkou trvania choroby štítnej žľazy a výskytu zhubného nádoru štítnej žľazy.
mikro CA – mikrokarcinóm, *p < 0,05, údaje sú uvedené ako medián ± SD



Graf 6. FNAC a POH v diagnostike uzlov štítnej žľazy.

Indikácie (A) a úspešnosť (B) FNAC a POH v diferenciálnej diagnostike uzlov štítnej žľazy.

FNAC – tenkoihlová aspiračná cytológia, POH – peroperačné histopatologické vyšetrenie

skupina A – benígny nález, bez štruktúr konvenčného papilárneho karcinómu

skupina B – folikulárna lézia, atypie, nález suspektný z malignity, ale s odkazom na definitívne histopatologické vyšetrenie

skupina C – nález vysoko suspektný z malignity, jednoznačná malignita

údaje sú uvedené ako medián ± SD

V našom súbore sme rozdiely vo výskyte malignity medzi pohlaviami nezaznamenali. Z analýzy vyplýva, že mladší pacienti sú postihnutí častejšie. Zo sledovaných rizikových faktorov (rodinná anamnéza, rádioterapia, predchádzajúci výskyt malignity) sme nezaznamenali rozdiely v ich výskyte u chorých s benígnym alebo malígnym ochorením štítnej žľazy.

Diagnostika

Karcinóm štítnej žľazy sa najčastejšie prejavuje ako uzlová struma (uzol v štítnej žľaze). Klinicky manifestné tyreoidálne uzly sú pomerne časté, palpačným vyšetrením sa zistia u 4–8 % dospelých, sonograficky až u 40–60 % [2,10]. Riziko malignity v solitárnej uzlovej strume je 5–10 %. Donedávna rozšírený názor, že v multinodóznej strume je oveľa nižšia pravdepodobnosť výskytu zhubného nádoru ako v solitárnom uzle, neplatí. Pacienti s viacuzlovou strumou majú rovnaké riziko malignity ako pacienti so solitárnym uzlom [11]. Rovnaké výsledky sme zaznamenali aj v našom súbore pacientov. Malignitu sme diagnostikovali u 16 % pacientov so solitárnym uzlom a u 18 % operovaných pre polynodóznu prestavbu štítnej žľazy.

Väčšina uzlov, či už malígnej alebo benígnej povahy, je asymptomatická. Aj keď sú známe faktory, ktoré zvyšujú riziko malignity v uzle (rodinná anamnéza rakoviny štítnej žľazy, radiačná liečba, tvrdý uzol, novovzniknutý uzol u osoby < 20 a > 60 rokov, uzol a lymfonodopátia, paréza NLR), zhubný nádor sa dlho klinicky ničím nelíši od benígnej uzlovej strumy [2,12,13]. Krčná lymfadenopátia ako prvý príznak malignity sa vyskytuje približne u 5 % [14]. V sledovanom súbore u šiestich pacientov (< 1 %) bolo prvým príznakom malígneho nádoru štítnej žľazy zväčšenie lymfatických uzlín na krku, čo svedčí o dobrom manažmente pacientov s uzlovou strumou a tým aj skorej diagnostike zhubnej nádorovej choroby.

Okrem rýchleho rastu niektorí autori potvrdili koreláciu medzi veľkosťou uzla a výskytom malignity. V uzle s priemerom nad 4 cm je vyššia pravdepodobnosť malignity v porovnaní s menšími uzlami [15,16]. V našej práci sme detegovali signifikantne častejší výskyt malignity vo väčšom uzle v solitárnej strume. Veľkosť uzla ako predisponujúceho faktora malígnej choroby v prípade polynodóznej prestavby parenchýmu štítnej žľazy sme však nezaznamenali. V sledo-

vanom súbore sme nezaznamenali koreláciu medzi dĺžkou trvania choroby a výskytom malignity u pacientov pravidelne sledovaných endokrinológom. Avšak *de novo* ochorenie štítnej žľazy bolo až u 43 % spôsobené malígnym nádorom. Podobné výsledky zistili aj iní autori [1,17,18].

V morfologickej diagnostike tyreopatií má nezastupiteľné miesto ultrasonografické (USG) vyšetrenie. Napriek tomu, že existujú určité USG charakteristiky, ktoré poukazujú na možnosť malignity uzla (solídny, obyčajne hypoechogénny uzol s nehomogénnou echoštruktúrou, neostré zvlnené okraje, chýbanie „halo" lemu, existencia psamómov, centrálne prekrvenie pri dopplerovskom vyšetrení), ich chýbanie však nevylučuje malignitu [19–21].

Dôležitým vyšetrením v diferenciálnej diagnostike uzlovej strumy je aspiračná cytodiagnostika. Pri viacuzlovej strume treba vyšetriť viacero dostupných uzlov. Donedávna sa kládol dôraz na vykonanie biopsie z dominantného uzla (uzlov). V súčasnosti sa pri výbere uzla na biopsiu uprednostňujú skôr USG kritériá – hypoechogenita a nehomogénna echoštruktúra uzla [22–24]. Výsledok vyšetrenia sa podľa Bethesda klasifikácie z roku 2010 [5] odporúča deliť do šiestich kategórií: I. nedostatočný (nereprezentatívny), II. benígny, III. atypie neistého významu alebo folikulárna lézia neistého významu, IV. folikulárna neoplázia alebo podozrenie z folikulárnej neoplázie, V. suspektný, VI. malignita. Väčšina cytológov však naďalej triedi výsledok do piatich kategórií, ktorá neodlišuje skupinu III. a IV.: I. nedostatočný, II. benígny, III. atypický alebo neurčitý (neurčiteľný), IV. suspektný, V. malígny. Pri nedostatočnom odbere materiálu na cytologické vyšetrenie je potrebné vyšetrenie zopakovať pod sonografickou kontrolou. Ak je cytologický nález benígny, odporúča sa FNAC opakovať o 3–6 mesiacov. Pri potvrdení benígnej lézie sa zvyčajne postupuje konzervatívne. Ďalšie kategórie vyžadujú operačné riešenie a histologické určenie diagnózy [2,3,25].

Úspešnosť FNAC v predoperačnej diagnostike uzlov štítnej žľazy je podľa literárnych údajov 75–95 % [26,27]. Aj v našom súbore sme zaznamenali vysokú senzitivitu a špecifitu FNAC v diagnostike malígnych nádorov. Falošne negatívny výsledok sme detegovali u 3 % a falošne pozitívny u 2 % pacientov. Dôležitou otázkou však ostáva, či je FNAC naozaj najdôležitejšou metódou v detekcii malignity. Cytologické vyšetrenie má vysokú pozitívnu prediktívnu hodnotu v diagnostike papilárneho karcinómu. Podobne je to aj u medulárneho karcinómu s pomerne typickým cytologickým obrazom. Slabinou cytológie je, že sa často nedá rozlíšiť folikulárny adenóm od folikulárneho karcinómu a folikulárneho variantu papilárneho karcinómu. Presné odlíšenie umožní až histologické vyšetrenie. Dôkazom karcinómu sú kapsulárna a vaskulárna inváziа. Problematické je aj hodnotenie pseudocysticky degenerovaných uzlov [4,5,23].

V manažmente uzlovej strumy na našom pracovisku je štandardom POH. Ak endokrinológ indikuje výkon v rozsahu hemityreoidektómie a pacientovi FNAC nepotvrdila benígnu léziu (Bethesda II.), event. mu FNAC vykonaná nebola, vykonávame POH. Ak sa peroperačne potvrdí malignita, tak sa vykoná totálna tyreoidektómia. Ak sa malignita potvrdí až definitívnym histologickým vyšetrením, vykoná sa lobektómia na druhej strane (dokončenie tyreoidektómie, tzv. dvojfázová tyreoidektómia). V sledovanom súbore sme falošne pozitívny výsledok POH nezaznamenali, falošne negatívny výsledok bol zistený u 7 % vyšetrení. Aj keď je POH nádorov štítnej žľazy problematické, napriek tomu by sa malo robiť určite na pracoviskách, kde sa koncentruje operatíva pacientov s uzlovou strumou. Toto vyšetrenie často zjednoduší a zefektívni operačný postup. Zníži sa najmä počet reoperácií a tým aj výskyt možných operačných komplikácií. Zdôrazňujeme, že definitívne slovo v diferenciálnej diagnostike uzlovej strumy má až štandardné histopatologické vyšetrenie.

Liečba

Liečba chorého s malígnym nádorom štítnej žľazy vo všeobecnosti spočíva na troch pilieroch. Sú to – operačný výkon, liečba rádiojódom (u jód akumulujúcich epitelových nádorov) alebo rádiochemoterapia, a dlhodobá supresívna a substitučná liečba tyreoidálnymi hormónmi.

Terapia diferencovaného karcinómu je spojená s viacerými kontroverziami. Vzhľadom na celkovo dobrú prognózu ochorenia sa diskutuje predovšetkým radikálnosť liečby. Pokiaľ ide o chirurgický výkon na samotnej žľaze, štandardne sa vykonáva totálna tyreoidektómia (TTE). Niektorí autori v snahe čo najmenej ohroziť NLR však preferujú subtotálnu strumektómiu alebo „near total" tyreoidektómiu, pričom argumentujú nižším výskytom lézie NLR pri týchto operáciách v porovnaní s TTE [28]. Väčšina autorov však odporúča ako metódu voľby v liečbe malígneho nádoru štítnej žľazy totálnu tyreoidektómiu. Ide o bezpečnú operáciu u dospelých pacientov aj u detí, ktorá keď sa vykonáva na pracoviskách s dostatočnými skúsenosťami s chirurgickou liečbou chorôb štítnej žľazy, nie je zaťažená vyšším výskytom komplikácií v porovnaní s parciálnymi chirurgickými výkonmi [29–31].

Výnimka je unilaterálny papilárny mikrokarcinóm, čiže uzol menší ako 1 cm, ktorý je jediným uzlom v celej štítnej žľaze, neprerastá cez kapsulu, nejedná sa o agresívny subtyp a predoperačne a peroperačne nie sú zistené zväčšené lymfatické uzliny. V tomto prípade sa za dostatočný výkon väčšinou považuje lobektómia na strane uzla, a liečba rádiojódom nie je potrebná. Niektorí autori však aj tak vykonávajú TTE [32–34]. Na druhej strane japonskí autori z obavy pred možnými komplikáciami chirurgickej liečby a pri všeobecne dobrej prognóze choroby odporúčajú u pacientov s mikrokarcinómom bez lymfadenopatie len observáciu a operáciu indikujú, až keď choroba progreduje [35].

Na Klinike ORL a ChHaK JLF UK a UN v Martine chorým s malígnym nádorom štítnej žľazy vykonávame vždy totálnu tyreoidektómiu (jedno- alebo dvojfázovo), a to aj u pacientov s papilárnym mikrokarcinómom. Argumenty pre TTE sú nasledovné:

1. Papilárny karcinóm býva často multifokálny a až 54 % pacientov má ložisko aj v kontralaterálnom laloku. V sledovanom súbore sme obojstranný vý-

skyt karcinómu detegovali u 26 %, a to u 18 % mikrokarcinómu.
2. Znižuje výskyt recidív a znižuje mortalitu.
3. Umožňuje efektívnu liečbu rádiojódom a zvyšuje šancu na jej úspech.
4. Umožňuje využiť stanovenie hladiny tyreoglobulínu v dlhodobom sledovaní pacientov.
5. Substitučná liečba tyreoidálnymi hormónmi je potrebná u väčšiny pacientov po hemityreoidektómii (jeden lalok u nich nedokáže udržať eutyrózu).
6. Redukujú sa pacientove obavy z hroziacej recidívy ochorenia v ponechanom laloku štítnej žľazy.
7. Dokončenie tyreoidektómie (tzv. dvojfázový výkon) skúseným chirurgom nezvyšuje výskyt komplikácií.

Názory na terapeutickú lymfadenektómiu sú celkom jednotné. Ak sa predoperačnými a/alebo peroperačnými vyšetreniami dokážu evidentne zväčšené lymfatické uzliny (8 mm a viac v najväčšom rozmere uzliny) v centrálnom kompartmente, vykonáva sa terapeutická lymfadenektómia (odstránenie lymfatických uzlín spolu s tukovo-fibróznym tkanivom) tejto oblasti (pretracheálne, prelaryngeálne, paratracheálne a parazofageálne lymfatické uzliny). Pokiaľ sa dokážu zväčšené lymfatické uzliny aj v laterálnych kompartmentoch (pozdĺž v. jugularis interna), vykonáva sa aj ich resekcia [25,36].

Názory na profylaktickú centrálnu lymfadenektómiu (PCLE) – situácia, že pacient nemá zväčšené lymfatické uzliny, sú aj v súčasnosti rozdielne. Mikrometastázy sa dokážu asi u 60 % pacientov s malígnym nádorom štítnej žľazy (výskyt kolíše medzi 20 a 90 %). Význam mikrometastáz v lymfatických uzlinách je už desaťročia predmetom diskusií a ich vplyv na prežívanie zostáva naďalej otázkou. Nepripisuje sa im taký význam ako uzlinovým metastázam akéhokoľvek iného malígneho nádoru v ľudskom tele. Najčastejšie sú postihnuté lymfatické uzliny v centrálnom krčnom kompartmente, menej často v laterálnych kompartmentoch. Vo vzdialenejších oddieloch krku sú metastázy zhubného nádoru štítnej žľazy v lymfatických uzlinách zriedkavé [37,38]. Zástancovia profylaktickej centrálnej lymfadenektómie u každého chorého s papilárnym karcinómom (výnimka sú pacienti s mikrokarcinómom) tvrdia, že takto sa znižuje riziko lokálnej recidívy, odstraňujú sa jej potenciálne zdroje, zvyšuje sa presnosť „stagingu“, uľahčuje sa rozhodovanie o liečbe rádiojódom, znižuje sa pravdepodobnosť rizikovejšej reoperácie a presnejšie sa deteguje prípadná lokálna recidíva alebo metastáza na základe sledovania hodnôt stimulovaného tyreoglobulínu [25,36,37]. Napriek týmto dôvodom mnoho autorov vo svojich referenciách publikovaných v ostatných piatich rokoch rutinnú PCLE pri diferencovanom karcinóme štítnej žľazy odmieta, pričom argumentujú viacerými faktami. PCLE so sebou prináša vyššie riziko komplikácií ako samotná tyreoidektómia. Paréza NLR stúpa z 2 na 10 %. Vyššia je aj incidencia trvalej hypoparatyreózy, po PCLE sa podľa literárnych údajov pohybuje v rozmedzí 0–14,3 % [25,39]. PCLE výrazne neredukuje výskyt lokálnej recidívy. Okrem toho, doteraz nie je dokázané, že PCLE zlepšuje dlhodobé karcinóm-špecifické prežívanie. Autori odmietajúci PCLE poukazujú tiež na skutočnosť, že na elimináciu mikrometastáz sa s úspechom využíva rádiojód [39,40].

Na našom pracovisku vykonávame revíziu lymfatických uzlín centrálneho kompartmentu v priebehu tyreoidektómie a lymfadenektómiu (centrálneho/laterálneho kompartmentu) iba pri náleze patologicky zväčšených lymfatických uzlín. Výnimku tvoria pacienti, ktorým bola vykonaná TTE pre pôvodne benígne ochorenie a malígny nádor sa dokázal až definitívnym histopatologickým vyšetrením. Ak sonografické vyšetrenie nedokáže zväčšené lymfatické uzliny, štandardne neindikujeme reoperáciu v zmysle revízie lymfatických uzlín centrálneho a laterálneho kompartmentu. Výskyt komplikácií v našom súbore sa nelíšil medzi jednotlivými typmi operácií (TTE vs. TTE+lymfadenektómia centrálneho kompartmentu vs. TTE + lymfadenektómia centrálneho kompartmentu + laterálneho kompartmentu).

Záver

Malígny nádor štítnej žľazy je častejší u mladších pacientov s novovznikнutým uzlom štítnej žľazy. Riziko, že uzol je zhubný, stúpa s jeho veľkosťou. FNAC a POH majú vysokú senzitivitu a špecifitu v diagnostike malígneho nádoru štítnej žľazy. Preto by mali tvoriť štandardnú súčasť diferenciálnej diagnostiky uzlovej strumy.

Metódou voľby v liečbe malignity štítnej žľazy je totálna tyreoidektómia. Ide o bezpečnú operáciu s nízkou incidenciou komplikácií. Ak sú metastaticky postihnuté lymfatické uzliny krku, je indikovaná príslušná krčná bloková disekcia.

Literatúra

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22(6): 901–911. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019.
2. Eng ChY, Quraishi MS, Bradley PJ. Management of thyroid nodules in adult patients. Head Neck Oncology 2010; 2: 11. doi: 10.1186/1758-3284-2-11.
3. McDougall IR (ed.). Management of thyroid cancer and related nodular disease. London: Springer – Verlag 2006: 397.
4. Wartofsky L, Van Nostrand D (eds). Thyroid Cancer. A comprehensive guide to clinical management. Totowa: Humana Press 2006: 709.
5. Dušková J. Nový systém pro sjednocené hodnocení tenkojehlových aspiračních biopsií štítné žlázy – Bethesda 2010. Cesk Patol 2011; 47(1): 8–14.
6. Jackson MB, Guttenberg M, Hedrick H et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A in a kindred with C634Y mutation. Pediatrics 2005; 116(3): 468–671.
7. Grigsby PW, Gal-or A, Michalski JM et al. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. Cancer 2002; 95(4): 724–729.
8. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(11): 3563–3569.
9. Cohen A, Rovelli A, Merlo DF et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. J Clin Oncol 2007; 25(17): 2449–2454.
10. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. Oncologist 2008; 13(2): 105–112. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0212.
11. Fuhrer D, Bockish A, Schmid KW. Euthyroid goiter with and without nodules – diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(29–30): 506–515.
12. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. Ann Intern Med 2005; 142(11): 926–931.
13. Mehanna HM, Jain A, Morton RP et al. Investigating the thyroid nodule. BMJ 2009; 338: 705–709. doi: 10.1136/bmj.b733.
14. Mazzaferri EL. Current concepts: management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328(8): 553–559.
15. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(2): 564–570. doi: 10.1210/jc.2012-2968.
16. Mehta RS, Carty SE, Ohori NP et al. Nodule size is an independent predictor of malignancy in mutation-negative nodules with follicular lesion of undetermined significance cytology. Surgery 2013; 154(4): 730–736. doi: 10.1016/j.surg.2013.05.015.

17. Sands NB, Karls S, Amir A et al. Thyroid nodule size (MTNS): „rating the risk", a novel predictive scheme for cancer risk determination. J Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 40 (Suppl 1): S1–S13.
18. Bauer AJ. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Endocr Dev 2014; 26: 183–201. doi: 10.1159/000363164.
19. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(5): 1941–1946.
20. Campanella P, Ianni F, Rota CA et al. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and metaanalysis. End J Endocrinol 2014; 170(5): R203–R211. doi: 10.1530/EJE-13-0995.
21. Batawil N, Alkordy T. Ultrasonographic features associated with malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. Eur J Surg Oncol 2014; 40(2): 182–186. doi: 10.1016/j.ejso.2013.11.015.
22. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B et al. Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management on nonpalpable thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(1): 24–28.
23. Čáp J, Ryška A. Aspirační cytologie štítne žlazy. Odolena Voda: Nukleus HK 2003: 178.
24. Raab SS, Vrbin CM, Grzybicki DM et al. Errors in thyroid gland fine-needle apiration. Am J Clin Pathol 2006; 125(6): 873–882.
25. Podoba J, Králik R, Borovičová F et al. Štandardné postupy v manažmente karcinómu štítnej žľazy v Onkologickom ústave sv. Alžbety v Bratislave. Onkológia (Bratisl.) 2008; 3(3): 152–163.
26. Lin JD, Chao TC, Huang BY et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle asporation cytology. Thyroid 2005; 15(7): 708–717.
27. Peli M, Capalbo E, Lovisatti M et al. Ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: guidelines and recommendations vs clinical practice; a 12-month study of 89 patients. J Ultrasound 2012; 15(2): 102–107. doi: 10.1016/j.jus.2011.12.004.
28. Sugitani I, Fujimoto Y. Management of low-risk papillary thyroid carcinoma:Unique conventional policy in Japan and our efforts to improve the level of evidence. Surg Today 2010; 40(3): 199–215. doi: 10.1007/s00595-009-4034-5.
29. Famakinwa OM, Roman SA, Wang TS et al. ATA practice guidelines for the treatment of differentiated thyroid cancer: were they followed in the United States? Am J Surg 2010; 199(2): 189–198. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.04.022.
30. Cisco RM, Shen WT, Gosnell JE. Extent of surgery for papillary thyroid cancer: Preoperative imaging and role of prophylactic and therapeutic neck dissection. Curr Treat Options Oncology 2012; 13(1): 1–10. doi: 10.1007/s11864-011-0175-z.
31. Brychta I. Papilárny karcinóm štítnej žľazy – kontroverzie pokračujú. Slov Chir 2012; 9(3): 98–101.
32. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G et al. Total versus hemithyroidectomy for small unilateral papillary thyroid carcinoma. Oncology Letters 2014; 7(3): 849–853.
33. Marchesi M, Biffoni M, Faloci C et al. High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule. Eur J Surg 2002; 168(7): 397–400.
34. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI et al. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. Surgery 2001; 130(6): 921–930.
35. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. Worl J Surg 2010; 34(1): 28–35. doi: 10.1007/s00268-009-0303-0.
36. Králik R, Straka V, Marek V et al. Centrálna krčná disekcia lymfatických uzlín v liečbe diferencovaného karcinómu štítnej žľazy – naše skúsenosti. Rozhl Chir 2008; 87(3): 149–153.
37. Moo TA, McGill J, Allendorf J et al. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. World J Surg 2010; 34(6): 1187–1191. doi: 10.1007/s00268-010-0418-3.
38. Caglia P, Zappula E, Costa S et al. Differentiated thyroid cancer: role of the lymph node dissection. G Chir 2010; 31(6–7): 293–295.
39. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM et al. American thyroid association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2012; 22(3): 237–244. doi: 10.1089/thy.2011.0317.
40. Forest VI, Clark JR, Ebrahimi A et al. Central compartment dissection in thyroid papillary carcinoma. Ann Surg 2011; 253(1): 123–130. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fc9644.

Glomus tumor prsta ruky – kazuistika

Glomus Tumor of the Finger – Case Report

Bednár R., Majeríková G.

Oddelenie fyziatrie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, FNsP F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Glomus tumor je vzácne ochorenie nechtového aparátu. Jedná sa o dobre ohraničený nádor veľkosti v priemere 1 cm, ktorý pochádza z glomových buniek glomových teliesok. Napriek tomu, že existuje dobre definovaný klinický obraz a histologický popis, je často toto ochorenie pôsobiace pacientom značné ťažkosti diagnostikované až s mnohoročným oneskorením po opakovanej neúčinnej liečbe. ***Materiál a metódy:*** U našej pacientky od objavenia sa prvých príznakov glomus tumoru až po stanovenie diagnózy ubehli tri roky. Pacientka absolvovala množstvo vyšetrení a nakoniec rozhodla o správnej diagnóze klinická skúsenosť. ***Záver:*** Bližšie poznatky a myslenie na diagnózu glomus tumor je dôležité pre viaceré medicínske odbory, keďže pacienti s podobnými ťažkosťami a nevysvetliteľnými úpornými bolesťami nechta môžu byť liečení na ktoromkoľvek odbornom pracovisku.

Kľúčové slová

glomus – glomus tumor – glomus tumor a prsty

Summary

Background: Glomus tumor is a rare disease of the nail apparatus. It is a well-defined tumor of 1 cm size in diameter, which originates from glomus cells of glomus bodies. Despite a well-defined clinical picture and histological information, the disease causes long-time difficulties and discomfort for patients that may be diagnosed only after several years of repeated inefficient treatment. ***Materials and Methods:*** In our female patient, three years passed from the onset of the first symptoms of the tumor to final diagnosis. The patient had to undergo many tests and examinations, but the final diagnosis was proven on the basis of clinical experience. ***Results:*** New findings and knowledge about the diagnosis of glomus tumor are relevant for a number of medical fields because the patients with similar problems and unexplained persistent pain of the nail can be treated at various clinical departments.

Key words

glomus – glomus tumor – glomus tumor and fingers

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

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

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

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

MUDr. Roman Bednár, PhD.
Oddelenie fyziatrie, balneológie
a liečebnej rehabilitácie
FNsP F. D. Roosevelta
Nam. L. Svobodu 1
975 17 Banská Bystrica
Slovenská republika
e-mail: rbednar@nspbb.sk

Obdržané/Submitted: 12. 2. 2015
Prijaté/Accepted: 23. 3. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko2015130

Epidemiológia

V literatúre sa uvádza výskyt glomus tumoru (GT) 1–5 % zo všetkých nádorov ruky [1]. Počet novodiagnostikovaných GT sa v Holandsku odhaduje na 1,8 prípadov na 1 milión obyvateľov za rok [2]. Prvýkrát bol GT popísaný v roku 1812 Woodom. Na Woodove pozorovania s presným popisom ochorenia v subunguálnej lokalizácii sa zabudlo a potom bol GT opäť objavený v roku 1922, kedy Barre popísal klinický nález GT, jeho symptómy a odporučil účinný terapeutický postup – extirpáciu nádoru. Termín GT pochádza z roku 1924, kedy Masson ako prvý na svete publikoval histologickú štruktúru GT a správne určil neuromyoarteriálny pôvod glomových teliesok [3]. Primárne oseálne GT sú raritou (menej ako 30 publikovaných prípadov), vždy je nutné vylúčiť propagáciu z extraoseálneho origa. Najčastejšie sa vyskytujú v distálnom článku prsta ruky, sú však popísané aj v rôznych iných lokalitách (napr. ulna, palec nohy) [4]. Extradigitálna forma GT sa vyskytuje viacej u mužov, zatiaľ čo digitálna forma je viac frekventovanejšia u žien. Deok-Woo vyhodnocoval 152 prípadov s GT a zistil, že digitálnu lokalitu malo 110 (73,4 %) a extradigitálnu 42 (27,6 %) prípadov. Pacienti s extradigitálnym tumorom boli signifikantne starší – 48,26 vs. 42,29 rokov; $p < 0,01$ a signifikantne viacej sa vyskytoval u mužov – 78,6 vs. 18,2 %; $p < 0,01$ [5].

Klinika

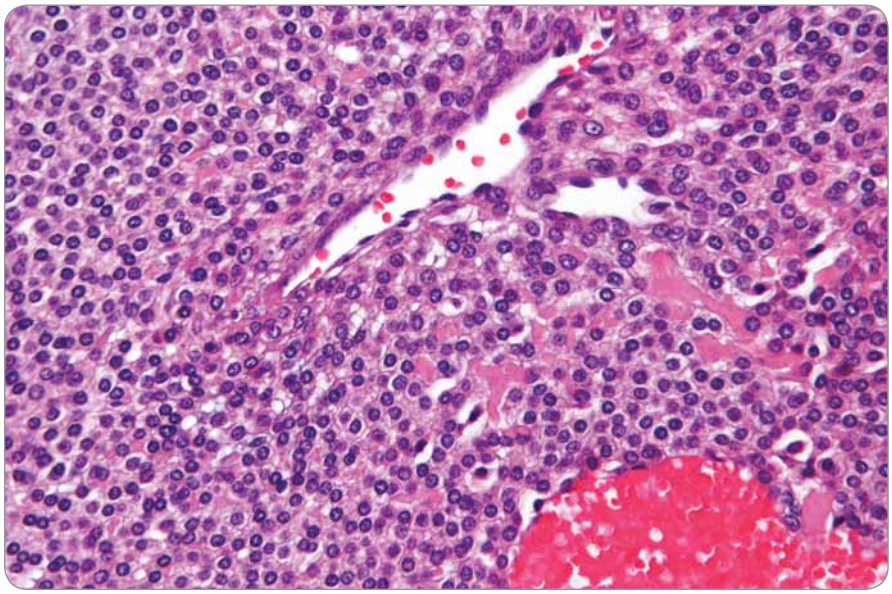
Hlavnými klinickými prejavmi GT prsta sú: bolesť, palpačná citlivosť a chladová intolerancia. Pre diagnostiku je možno využiť tri klinické testy: Loveho, Hildrethov a test chladovej citlivosti. Loveho test spočíva v jemnom tlaku na postihnutý prst pomocou špendlíkovej hlavičky. Za pozitívne je považované vyvolanie výraznej bolesti už pri miernom tlaku. Senzitivita tohto testu sa udáva až 100 %. Pri Hildrethovom teste je pacient požiadaný, aby si sám nahmatal miesto maximálnej palpačnej citlivosti. Potom pacient končatinu elevuje, stiskne pevne v päsť a vyšetrujúci lekár nafúkne manžetu tonometru na jeho končatinu na 250 mm Hg. Pacient je hneď potom požiadaný, aby si znova nahmatal miesto primárnej maximálnej bolesti. Za pozitivitu testu sa považuje ústup ťažkostí pri nafúknutej manžete tonometru a opätovné zhoršenie pri náhlom uvoľnení manžety. Literatúra hovorí o senzitivite 77–92 % a špecificite až 91–100 %. Test chladovej intolerancie sa vykonáva ponorením postihnutej ruky do studenej vody a zvýšenie bolesti je považované za pozitívny výsledok testu. Pri vyšetrení postihnutého prstu môžeme sledovať u 27 % pacientov deformitu nechtu a u 29 % modravé sfarbenie lunuly spôsobené presvitaním nádoru pod nechtom. Ďaleko menej často (6 %) sa vyšetrujúcemu lekárovi podarí nahmatať v podkoží distálneho článku prstu tuhú guľovitú rezistenciu.

Zo zobrazovacích metód sú najčastejšie používané a v literatúre zmieňované RTG vyšetrenie a MRI. RTG vyšetrenie samotný nádor nezobrazí, môže však u niektorých pacientov preukázať defekt kosti distálneho phalangu. Podľa literárnych prameňov je tento defekt viditeľný u 36 % pacientov [1]. Yang-Chih et al vyhodnocovali RTG vyšetrenie 24 prípadov, z ktorých len dvaja mali eróziu phalangu [6]. Vyšetrenia MRI preukážu väčšinou dobre ohraničený kontrastný útvar. MRI môže dokázať prípadný vzácny viacpočetný výskyt tumoru [1].

Histopatológia

GT je vzácny nádor kože a povrchových mäkkých tkanív, pripomínajúci modifikované hladkosvalové bunky glomusových teliesok. Mikroskopicky ich možno rozdeliť na solídny GT, glomivenóznu malformáciu (glomangióm) a glomangiomyóm. Solídny GT je tvorený hviezdami malých uniformných okrúhlych buniek s centrálne lokalizovaným okrúhlym jadrom, usporiadanými okolo kapilár. Každá bunka je obklopená bazálnou membránou (PAS, kolagén IV a laminin pozitivita). Stróma je hyalinizovaná alebo myxoidná (obr. 1). Glomangióm pripomína kavernózny hemangióm, v stene ciev má však zhluky glomusových buniek. Vretenité glomusové bunky v glomangiomyóme pripomínajú hladkú svalovinu. Výskyt glomuvenóznej malformácie je v 64 % familiárny, dedičnosť je autozomálne dominantná. V patogenéze tejto malformácie zohráva úlohu mutácia génu glomulín, lokalizovaného na chromozóme 1p21–22. Imunohistochemicky GT exprimuje hladkosvalový aktín, menej často caldesmon a calponín. Desmín a CD34 sú negatívne.

V náteroch sa GT prezentuje kohezívnymi skupinami malých okrúhlych buniek s malým množstvom cytoplazmy, niekedy „nahými" jadrami s homogén-



Obr. 1. Mikroskopický obraz ukazuje krvné cievy obklopené solídnou proliferáciou dookola kuboidnými epiteloidnými bunkami s dokonale okrúhlymi jadrami a acidofilnou cytoplazmou typické pre glomus tumor [9].

nym chromatínom. Zachytené môžu byť kapiláry prebiehajúce cez zhluky buniek a intercelulárny myxoidný, metachromatický farbiaci sa materiál.

Väčšina GT je benígnych, výskyt malígnych GT je extrémne vzácny. Ako malígne sú klasifikované GT so subfasciálnou alebo viscerálnou lokalizáciou a veľkosťou > 2cm, GT s atypickými mitózami alebo GT s atypiami a ≥ 5 mitózami/50HPF. Nádory, ktoré nespĺňajú kritéria malígneho alebo symblastického GT (veľké superficiálne GT, mitoticky aktívne GT bez atypií, a hlboko uložené GT bez ostatných znakov malignity) sú klasifikované ako GT s neistým malígnym potenciálom. V symblastickom GT sa môžu vyskytnúť výrazné jadrové atypie, pričom iné charakteristiky malignity chýbajú [4].

Diferenciálna diagnostika

Pri diferenciálnej diagnostike treba brať do úvahy variabilitu typov subunguálnych tumorov, ktoré môžu ovplyvniť subunguálny priestor. Zaraďujeme sem benígne solídne tumory (GT, subunguálna exostóza, chondróm mäkkého tkaniva, keratoakantom, hemangióm, lobulárny kapilárny hemangióm), benígne cystické lézie (epidermálne a mukoidné cysty) a maligné tumory (sqaumózno-celulárny karcinóm, maligný melanóm). Pre ich malú veľkosť, nešpecifické klinické prejavy a funkčnú významnosť hrá vyšetrovací obraz USG a MR dôležitú rolu pri detekcii a diferenciácii [7]. Diferenciálna diagnostika bolestivého nechta zahŕňa množstvo priestor vypĺňujúcich lézií, ale GT je väčšinou vždy lokalizovaný v dermis, zriedkavo rastie nad nechtovou matrix, preto vtlačené dráždkovanie sa objavuje zriedka [6].

Terapia

Jedinou účinnou terapeutickou metódou v liečbe GT je jeho chirurgické odstránenie. Výkon je možno previesť v lokálnom i celkovom znecitlivení. Voľba operačného prístupu je daná lokalizáciou tumoru. Ak je nádor uložený subunguálne, je doporučovaný transunquálny prístup. Nie vždy je nutné odstrániť celý necht, často stačí parciálna ablácia alebo fenestrácia. Pokiaľ je GT lokalizovaný v pulpe, môžeme použiť laterálny stredný prístup alebo vzácne prístup palmárny. Kompletné odstránenie tumoru výrazne znižuje riziko recidívy tumoru, ktoré sa udáva 1–27 % [1]. Yang-Chih et al udávajú 17% recidívu. Recidíva bola väčšia u tumorov so zafarbenou kožou alebo lokalizovaných vo vnútri nechtovej matrix. Žiadna recidíva sa neobjavila u pacientov, ktorí mali predoperačne robenú MRI alebo UZ vyšetrenie [6].

Kazuistika

55-ročná pacientka S. E. bola vyšetrená na kožnej ambulancii vo februári 2012 pre bolesti v oblasti nechtového lôžka 4. prsta trvajúce od leta 2011. Objektívne na nechte bola pozdĺžna ryha inak bez onychomykotických zmien, neboli subunguálne prítomné hyperkeratózy, farebné zmeny, onycholýza, bez zápalu v okolí, dermatoskopicky negatívne. Pri ďalšej kontrole nechtový val bez opuchu a inflamácie, necht intaktný, kĺbne zmeny neprítomné. Bolesti nechta však pretrvávali a vzhľadom na občasné trhavé bolesti na laterálnej strane pri treťom prste a vystreľovanie bolestí po 4. prste do dlane bola preliečená Amoksiklavom 2 × 1 000 mg a lokálne na necht lalugen krém. Po následnej kontrole bez efektu liečby pretrvávala bolestivosť pri minimálnom dotyku na necht, preto bolo doporučné chirurgické vyšetrenie. Chirurg však známky zápalu vylúčil a abláciu nechta neindikoval, odporučil ortopedické a neurologické vyšetrenie. Ortopéd hodnotil nález ako mierne deformovaný necht 4. prsta pravej ruky, na RTG snímku bez známok postihnutia skeletu a vylúčil artritídu alebo ostitídu distálneho článku prsta s odporúčaním sledovať vývoj. V auguste 2012 absolvovala pacientka neurologické vyšetrenie so záverom suspektný syndróm karpálneho kanála vpravo, vtedy udávala posledné 4–5 mesiace „pulzujúcu bolesť" a aj tŕpnutie od zápästia do 2.–4. prsta vpravo a mávala pocit, akoby jej pravá horná končatina „horela". EMG vyšetrenie s kontrolou v novembri 2012 verifikovalo syndróm karpálneho tunela bilat. viac vpravo stredného stupňa. Ťažkosti pretrvávali najmä večer a v noci, bola jej doporučená rehabilitácia a konzultovať plastického chirurga alebo neurochirurga.

Obr. 2. Po operácii – glomus tumor nechta 4. prsta pravej ruky.

V januári 2013 bola operovaná na plastickej chirurgii pre syndróm karpálneho kanála vpravo. Predoperačne laboratórne hodnoty boli negatívne len mierne zvýšená sedimentácia FW 17/35. Po operácii prichádza na neurologickú kontrolu, udáva ešte pretrvávanie pálivej bolesti lôžka nechta 4. prsta v pravo, bolesti prichádzajú na niekoľko sekúnd, potom ustúpia, teplo a teplá voda bolesti vyvoláva, ešte pociťuje bodavú bolesť v oblasti 2.–4. prsta vpravo, slabosť prstov nemá. Stav bol neurológom hodnotený ako pooperačný syndrómu karpálneho kanála vpravo s neuralgiformnými bolesťami v oblasti 4. prsta vpravo. V marci 2013 absolvovala opäť kožné vyšetrenie so záverom dystrophia mediana canaliformis, objektívne v oblasti nechta 4. prsta pravej ruky bez akútneho zápalu, nechtové valy kľudné, v oblasti platničky je viditeľná pozdĺžna ryha svetlohnedej farby, nie sú prítomné ani trieskovité hemorágie, bolo odporúčané angiologické vyšetrenie a kapilaroskopia, event. doplnenie systémových protilátok. Angiologické vyšetrenie s CW dopplerom vylúčilo známky arteriálnej ischémie na prste pravej ruky, ktoré by vysvetľovali subjektívne ťažkosti. Keďže sa klinický stav pacientky nemenil, neurológ doporučil zvážiť event. operačnú revíziu n. me-

dianus vpravo. Plastický chirurg však problém v oblasti karpálneho tunela vylúčil a do liečby bol zainteresovaný algeziológ, ale opäť bez efektu. Preto neurológ naplánoval potenciálnu hospitalizáciu, kontrolné EMG vyšetrenie karpálneho a kubitálneho kanála vpravo na jar 2014.

V januári 2014 bola pacientka odoslaná z neurológie na naše rehabilitačné pracovisko ako recidivujúci syndróm karpálneho kanála vpravo, udávala bolestivosť pravej dlane, zápästného kĺbu, vnútornej strany predlaktia a nechtového lôžka 4. prsta. V objektívnom vyšetrení Tinnelov príznak nad pravým kubitálnym kanálom, pronátorovým kanálom, karpálnym a Guynovým kanálom boli negatívne, Phalenov príznak negatívny, prítomný triggerpoint vo flexore 4. prsta, výrazná palpačná bolestivosť nechta 4. prsta. Pacientke sme naordinovali hydrogalvan – 2-komorový kúpeľ s anódou na PHK 8-krát a laser na karpálny kanál 10-krát a na flexor 4. prsta vpravo. Po dobratí procedúr došlo k zmierneniu bolestí pravej ruky, predlaktia a zápästia, ale pretrváva bolestivosť lôžka nechta 4. prsta. Po kontrole pokračovala s kryoterapiou na 4. prst a UZ 0,2–0,3 W/cm^2 na posledný článok 4. prsta. Po liečbe vymizli úplne bolesti zápästia a ruky, ale pretrvávala stále výrazná bolestivosť lôžka nechta 4. prsta pravej ruky. Vzhľadom na výraznú lokalizovanú bolesť pod nechtom 4. prsta vpravo bola pacientka odoslaná na špecializovanú ambulanciu ruky. V apríli 2014 na ambulancii chirurgie ruky v Bratislave bol klinicky prakticky okamžite bez ďalších pomocných vyšetrovacích metód diagnostikovaný suspektný GT dig. IV manus l. dx. a následne o týždeň bola pacientka operovaná. Bola jej vykonaná parciálna ablácia nechta 4. prsta pravej ruky. Pod nechtovou platničkou v oblasti lunuly sa našiel tumor naliehajúci na kosť a ten bol exstirpovaný. Histologicky bol potvrdený GT prsta pravej ruky (obr. 2).

Záver

GT je vzácne ochorenie nechtového aparátu. Napriek tomu, že existuje dobre definovaný klinický obraz a histologický popis, je často toto ochorenie pôsobiace pacientom značné ťažkosti diagnostikované až s mnohoročným oneskorením po opakovanej neúčinnej liečbe [2]. U našej pacientky od objavenia sa prvých príznakov GT až po stanovenie diagnózy ubehli tri roky. Napriek pomerne jednoznačnej klinike sa na GT nemyslelo, klinický obraz bol prekrytý syndrómom karpálneho kanála, čo komplikovalo stanovenie správnej diagnózy. Po jeho operácii a rehabilitácii došlo k zmene, ale bolesti do 4. prsta pretrvávali. Podľa D. R. Wallera a J. R. Dathana je kompresia sympatických vlákien v nervus medianus zodpovedná za vazospazmus, objavili však, že len u šesť z 24 rúk po operácii došlo k zmierneniu vaskulárnych príznakov [8]. Pacientka absolvovala množstvo vyšetrení a nakoniec rozhodla o správnej diagnóze klinická skúsenosť. Preto bližšie poznatky a myslenie na túto diagnózu je dôležité pre viaceré medicínske odbory, keďže pacienti s podobnými ťažkosťami a nevysvetliteľnými úpornými bolesťami nechta môžu byť liečení na ktoromkoľvek odbornom pracovisku.

Literatúra

1. Dráč P, Ehrmann J. Glomus tumor prstu. Prakt Lék 2011; 91(9): 540–543.
2. Litvik R, Vantuchová Y, Čurík R. Příspěvek k problematice subunguálního glomus tumoru. Dermatologie 2007; 49 (Suppl 4): 13–21.
3. Litvik R, Paciorek M, Vantuchová Y et al. Subinguální glomus tumor – pohled dermtochirurga. Derma 3. tisícročia 2008; 2–4: 22–23.
4. Švajdler M, Bielek J, Benický M. Jaká je vaše diagnóza? Cesk Patol 2012; (48)1: 35–39.
5. Lee DW, Yang JH, Chang S et al. Clinical and pathological characteristics of extradigital and digital glomus tumor: a retrospective comparative study. JEADV 2011; 25(12): 1392–1397.
6. Lin YC, Hsiao PF, Wu YH et al. Recurrent digital glomus tumor: analysis of 75 cases. Dermatol Sura 2010; 36(9): 1396–1400. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01647.x.
7. Naek HJ, Lee SJ, Cho KH et al. Subungual Tumors: Clinicopathologic corellation with US and MR imaging findings. RadioGraphics 2010; 30(6): 1621–1636. doi: 10.1148/rg.306105514.
8. Waller DG, Dathan JR. Raynaud's syndrome and carpal tunnel syndrome. Postgrad Med J 1985; 61(712): 161–162.
9. Ecios.org [homepage on the Internet]. Clinics in Orthopedic Surgery. Available from: http://www.ecios.org/ViewImage.php?Type=F&aid=335893&id=F3&afn=157_CIOS_5_4_334&fn=cios-5-334-g003_0157CIOS).

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 3. 3. 2015 v Olomouci naleznete na **www.linkos.cz.**

Current Two EGFR Mutations in Lung Adenocarcinoma – Case Report

Současné dvě EGFR mutace u plicního adenokarcinomu – kazuistika

Svaton M.[1], Pesek M.[1], Chudacek Z.[2], Vosmiková H.[3]

[1] Department of Pneumology, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital Pilsen, Czech Republic
[2] Department of Radiology, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Pilsen, University Hospital Pilsen, Czech Republic
[3] Department of Pathology, Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, University Hospital Hradec Kralove, Czech Republic

Summary
Nowadays, EGFR-TKIs (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors) targeted therapy is well established treatment for patients with the so-called EGFR common mutations with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. The efficacy for the so-called rare and especially for the very rare complex EGFR mutations is not clear. We describe a case of a 63-year-old female with metastatic non-small cell lung cancer with complex EGFR mutation (G719X + S768I) who had been treated by gefitinib. She achieved progression free survival within eight months. Then, we discuss our case with other literature case reports. Together, it seems that described complex EGFR mutation has a relatively good sensitivity for EGFR-TKIs treatment.

Key words
non-small cell lung cancer – *EGFR* gene – EGFR protein – complex mutations – rare EGFR mutations – EGFR-TKIs

Souhrn
Cílená terapie pomocí EGFR-TKIs (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors) je v současné době dobře zavedenou léčbou pro pacienty s tzv. častými EGFR mutacemi s pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic. Účinnost této léčby pro tzv. vzácné a obzvláště pak pro tzv. komplexní EGFR mutace není zcela jasná. V naší kazuistice popisujeme případ 63leté ženy s metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic s komplexní EGFR mutací (G719X + S768I), která byla léčena gefitinibem. Doba do progrese dosáhla osm měsíců. Následně diskutujeme naší kazuistiku s literárně zveřejněnými obdobnými případy. Celkově se zdá, že popisovaná komplexní mutace má relativně dobrou citlivost pro léčbu pomocí EGFR-TKIs.

Klíčová slova
nemalobuněčný karcinom plic – *EGFR* gen – EGFR protein – complex mutations – rare EGFR mutations – EGFR-TKIs

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.

Martin Svaton, MD, Ph.D.
Department of Pneumology
Charles University in Prague
Faculty of Medicine in Pilsen
University Hospital Pilsen
dr. Edvarda Beneše 13
305 99 Pilsen
Czech Republic
e-mail: svatonm@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 24. 11. 2014
Accepted/Přijato: 4. 2. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko2015134

Introduction

Lung cancer is the leading and main cause of death associated with malignancies worldwide [1]. However, the prognosis of a patient differs greatly according to the type and stage of the tumor [2]. Mutations in the gene for *epidermoid growth factor receptor (EGFR)* were detected as strong predictive and prognostic markers in NSCLC [2,3]. *EGFR* mutations were found approximately in 10% to 20% of the Caucasian population and from 30% to 60% of the Asian population with NSCLC [4]. Their frequent occurrence was demonstrated in adenocarcinoma, women and non-smokers [5,6]. Exon 19 deletions and point mutations in exon 21 constitute 80–90% of *EGFR* mutations [7,8]. These mutations are known as common mutations. Other remaining mutations are known as rare mutations. Their predictive value is often not clear. *EGFR* mutations may also occur in combination, either as two common, common and rare or two rare mutations together [5]. We present a case report of a patient with two rare mutations treated with gefitinib.

Case report

A patient, 63-year-old woman, smoker (40 pack for years) without any severe comorbidities, diagnosis – adenocarcinoma of the lower lobe of left lung with multiple bilateral lung metastasis, mediastinal lymphadenopathy and solid metastasis to liver and to thoracic vertebra (Th7) was established. Adenocarcinoma was verified histologically in the regional hospital. The diagnosis was staged as T1N2M1b, stage IV (Fig. 1). Genetic testing from obtained histological sample was performed in an accredited laboratory of university hospital by Cobas (using RT-PCR technology) and confirmed by direct PCR sequencing. These methods revealed an activating double *EGFR* mutation (S768I on exon 20 plus G719X on exon 18). The patient was treated with gefitinib in a standard dose of 250 mg per day from October 2013. We observed regression of tumor through X-ray and also milder symptoms of the patient (dyspnoe, cough, loss of weight) a month later.

Regression of the primary tumor was confirmed using CT scans (Fig. 2) in February 2014, at the same time obviously fewer lung metastases were detected, mediastinal lymphadenopathy disappeared as well as liver metastases.

The next controls established disease stabilization until June 2014. In June, progression of lung metastases and especially novel multiple brain metastasis (Fig. 3, 4) were described on CT scans. Therefore, the treatment with gefitinib (which was very well tolerated) was finished after eight months. The patient was transferred back to the regional hospital with proposal of palliative radiation of cranial metestases and proposal of initiation of the 2nd line treatment.

Discussion

Sensitive mutation of EGFR (EGFR M+) represents a significant predictive factor for treatment of EGFR-TKI [9]. In EGFR M+ patients, gefitinib and erlotinib demonstrated improvement in objective response rate (ORR) and time to disease progression (PFS) compared with established chemotherapy [10]. Therefore, EGFR-TKIs is considered as the standard treatment for these patients in the 1st line. In a lot of large studies, deletion of exon 19 and the L858R point mutation in exon 21 were confirmed as sensitive mutations [8]. However, there is a number of other, so-called rare mutations in exons 18 to 21 of the *EGFR* gene [7,8]. Response to treatment has not been clearly determined yet because of small number of patients [8], but literature for the special mutation can show at least a trend in response to treatment with EGFR-TKI.

Rare mutations are described in the literature, approximately in 10%

Fig. 1. Input CT of lung and mediastinum (8/2013).

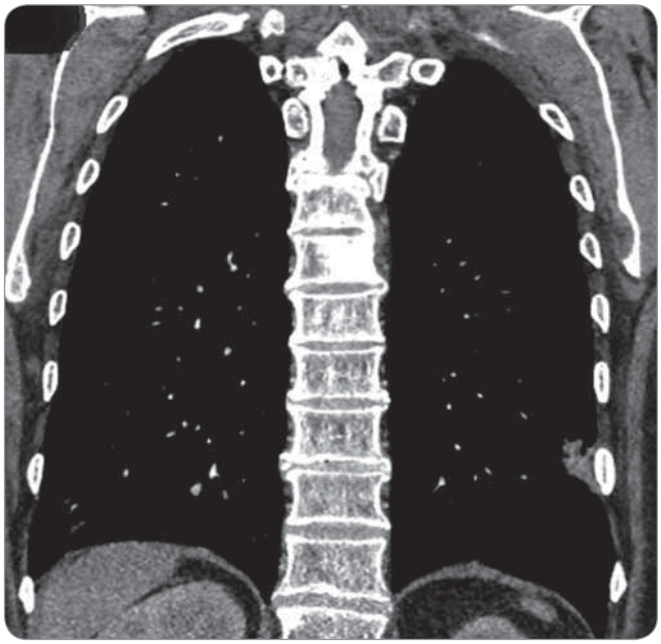


Fig. 2. Control CT of lung and mediastinum – regression of tumor (2/2014).

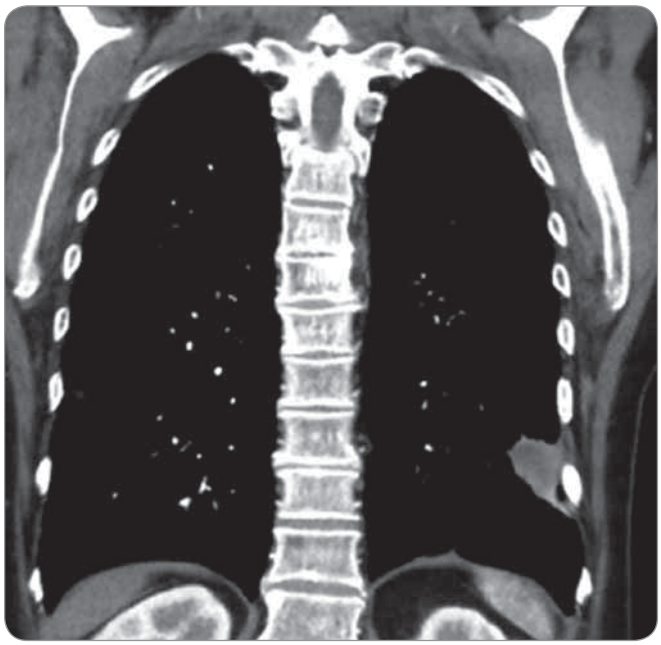


Fig. 3. Control CT of lung and mediastinum – progression of tumor (6/2014).

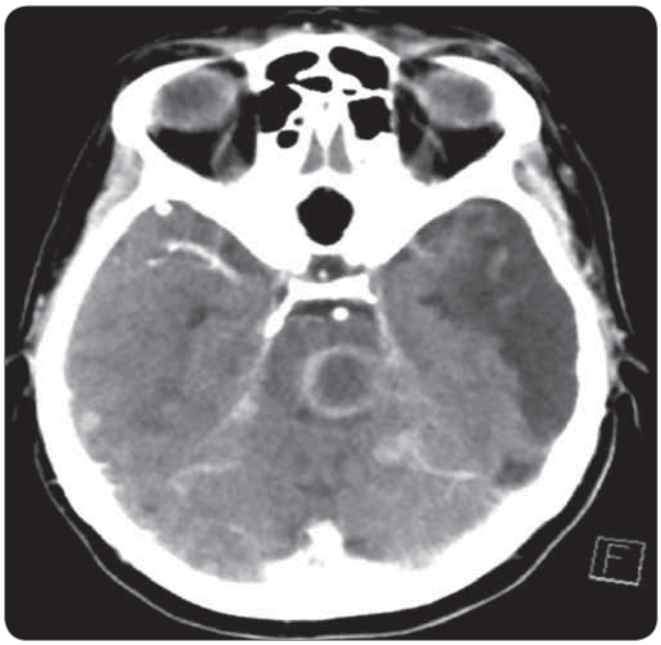


Fig. 4. CT of brain with metastatic proces (6/2014).

of cases [11,12]. G719X and L861X, described in our patient, are among the more frequent of them [8,13–15]. G719X mutation occurs in approximately 3% of EGFR M+ patients and several patients treated with EGFR-TKIs have been described [4,8,12,13,16]. Response to treatment is published from approximately one third to approximately 55% [4,8,12,13]. PFS of these patients is also described as a very heterogenous – from less than three months to eight months [4,12].

Compared with classical mutations, a decreased sensitivity of this mutation to EGFR-TKIs was proven *in vitro* [16,17]. Higher sensitivity has been described for *EGFR* of higher generations [10,12]. Difference in PFS can be caused by different subtypes of G719X mutation, but clear evidence is lacking [1,12,17]. S678X mutation has ORR about 50–60% [4,8]. PFS is usually also shorter than in patients with classical mutations [4,12]. Higher concentrations of EGFR-TKIs to induce a response are necessary *in vitro* [12]. Generally, mutations G719X and L861X are considered as moderately sensitive to EGFR-TKIs, both *in vitro* [4,17] and *in vivo* [9].

G179X and L861Q quite often appeared as a complex mutation – G719X up to 50% and L861X to 25% [13]. Together with classical *EGFR* mutations (especially L858R), they belong to the most common 'components' of complex mutations [13]. Apparently, the above mentioned fact can show that the composition of these mutations will result in complex mutations partially sensitive to the EGFR-TKI. However, as evidenced in the literature, complex mutations should be considered separately as independent units and not as 'composition' of two individual mutations [6,18]. It is due to resulting changes in the spatial distribution of EGFR molecule in complex mutations [18]. Generally, two frequent mutations together have the same or better response to EGFR-TKI, frequent mutation with rare (non-resistant) mutation usually shows equal sensitivity and two rare (non-resistant) mutations show slightly lower sensitivity to EGFR-TKI [8]. Relatively common complex mutation G719X + L861X was described by several authors [2,4,8,19–21], where EGFR-TKI was administered in some of these cases. Keam et al treated one patient with this mutation with gefitinib, PFS reached 7.9 months and OS time was not reached after 26 months of patient's observation [8]. Lund-Iversen et al then achieved even a better result when the patient was treated for 14 months until progression of the disease [2]. Wu et al then described low efficacy when one patient experienced partial response (PR), but the second soon progressed [4]. In the publication, Kobayashi et al showed PR response in two patients treated with erlotinib, but PFS did not exceed 8 months [19]. Our case study points at a moderate response of mutation G179X + L861X to EGFR-TKIs treatment, what is in accordance with a few published cases. Together, it seems that the described complex EGFR mutation has relatively good sensitivity for EGFR-TKIs treatment.

References

1. Hsieh MH, Fang YF, Chang WC et al. Complex mutation patterns of epidermal growth factor receptor gene associated with variable responses to gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2006; 53(3): 311–322.
2. Lund-Iversen M, Kleinberg L, Fjellbirkeland L et al. Clinicopathological characteristics of 11 NSCLC patients with EGFR-exon 20 mutations. J Thorac Oncol 2012; 7(9): 1471–1473. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182614a9d.
3. Fiala O, Pešek M, Fínek J et al. EGFR mutations in patients with advanced NSCLC. Klin Onkol 2012; 25(4): 267–273. doi: 10.14735/amko2012267.
4. Wu JY, Yu CJ, Chang YC et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on „uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2011; 17(11): 3812–3821. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3408.
5. Svoboda M, Fabian P, Slaby O et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors as a targeted therapy for bronchioloalveolar carcinoma of the lung: a case report of a clinically prompt and intensive response and literature review. Klin Onkol 2010; 23(4): 224–230.

6. Tam IY, Leung EL, Tin VP et al. Double EGFR mutants containing rare EGFR mutant types show reduced in vitro response to gefitinib compared with common activating missense mutations. Mol Cancer Ther 2009; 8(8): 2142–2151. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-1219.
7. Heneberg P. Indication of EGFR kinase inhibitors should be refined. Klin Onkol 2011; 24(2): 87–93.
8. Keam B, Kim DW, Park JH et al. Rare and complex mutations of epidermal growth factor receptor, and efficacy of tyrosine kinase inhibitor in patients with non-small cell lung cancer. Int J Clin Oncol 2014; 19(4): 594–600. doi: 10.1007/s10147-013-0602-1.
9. D'Arcangelo M, D'Incecco A, Cappuzzo F. Rare mutations in non-small-cell lung cancer. Future Oncol 2013; 9(5): 699–711. doi: 10.2217/fon.13.16.
10. Chen X, Zhu Q, Zhu L et al. Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2013; 81(2): 155–161. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.02.021.
11. Sharma A, Tan TH, Cheetham G et al. Rare and novel epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer and lack of clinical response to gefitinib in two cases. J Thorac Oncol 2012; 7(5): 941–942. doi: 10.1097/JTO.0b013e31825134ac.
12. Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H et al. Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. J Thorac Oncol 2014; 9(2): 189–194. doi: 10.1097/JTO.0000000000000048.
13. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM et al. Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a rarmulticentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. Ann Oncol 2014; 25(1): 126–131. doi: 10.1093/annonc/mdt418.
14. Zhang GC, Lin JY, Wang Z et al. Epidermal growth factor receptor double activating mutations involving both exons 19 and 21 exist in Chinese non-small cell lung cancer patients. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007; 19(7): 499–506.
15. De Pas T, Toffalorio F, Manzotti M et al. Activity of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer--harboring rare epidermal growth factor receptor mutations. J Thorac Oncol 2011; 6(11): 1895–1901. doi: 10.1097/JTO.0b013e318227e8c6.
16. Tam IY, Leung EL, Tin VP et al. Double EGFR mutants containing rare EGFR mutant types show reduced in vitro response to gefitinib compared with common activating missense mutations. Mol Cancer Ther 2009; 8(8): 2142–2151. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-1219.
17. Hata A, Yoshioka H, Fujita S et al. Complex mutations in the epidermal growth factor receptor gene in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2010; 5(10): 1524–1528. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181e8b3c5.
18. Doss GP, Rajith B, Chakraborty C et al. Structural signature of the G719S-T790M double mutation in the EGFR kinase domain and its response to inhibitors. Sci Rep 2014; 4: 5868. doi: 10.1038/srep05868.
19. Kobayashi S, Canepa HM, Bailey AS et al. Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. J Thorac Oncol 2013; 8(1): 45–51. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182781e35.
20. Yokoyama T, Kondo M, Goto Y et al. EGFR point mutation in non-small cell lung cancer is occasionally accompanied by a second mutation or amplification. Cancer Sci 2006; 97(8): 753–759.
21. Huang SF, Liu HP, Li LH et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. Clin Cancer Res 2004; 10(24): 8195–8203.

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 zaslaných 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®

OLIMEL
OPTIMÁLNÍ NUTRIČNÍ ROVNOVÁHA

Baxter

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

2014120

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.

Přípravky řady Olimel/Periolimel jsou charakterizovány obsahem dusíku v 1000 ml (např. Periolimel N4E = 4g N/l, Olimel N5E, N7E, N9 = 5; 7 nebo9g 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, alaninum, argininum, acidum asparticum, acidum glutamicum, glycinum, histidinum, isoleucinum, leucinum, lysinum, methioninum, phenylalaninum, prolinum, serinum, threoninum, tryptophanum, tyrosinum, valinum, natrii acetas trihydricus, natrii glycerophosphas hydricus, kalii chloridum, magnesii chloridum hexahydricum, calcii 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 kontraindikovaná. **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 arašídové proteiny nebo na kteroukoli léčivou nebo pomocnou látku přípravku; vrozené abnormality metabolismu aminokyselin; závažná hyperlipidémie nebo závažné poruchy metabolismu lipidů charakt s elektrolyty navíc patologicky zvýšená plazmatická koncentrace sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu. **Zvláštní upozornění:** Příliš rychlé podání roztoků plné 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 nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látky 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 hyperamonémií. U pacientů s renální insuficiencí používejte přípravek s opatrností, zejména v případě hyperkalémie. U pacientů s poruchami koagulace, anémií, diabetem mellitus a hyperlipidémií 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-vapenatých solí. Přípravky s elektrolyty obsahují draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajících draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisty receptoru angiotensinu II nebo imunosupresiva takrolimus nebo cyklosporin z pohledu 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 (≥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 Engliše 3201/6, Praha 5
Tel. +420 225 774 111

Domácí parenterální výživa v onkologii

Díl 2 – Kdy indikovat domácí paliativní parenterální výživu

Žourek M., Čechurová D., Kovářová K.

Nutriční centrum, I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Nutriční ambulance I. interní kliniky FN Plzeň poskytuje od roku 1999 péči pacientům celého Západočeského kraje, kteří potřebují enterální nebo parenterální výživu. Za dobu její existence jí prošlo celkem 79 pacientů závislých na domácí parenterální výživě. Na dvou kazuistikách je demonstrována složitost rozhodování o zařazení onkologického pacienta na nutriční podporu.

Tato aktualita byla podpořena firmou Baxter.

MUDr. Michal Žourek, Ph.D.
Nutriční centrum
I. interní klinika LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: zourek@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 2. 2015

Je známo, že onkologičtí pacienti trpí nádorovou kachexií, která je charakterizována jako chronická progresivní nedobrovolná ztráta hmotnosti, která nereaguje na běžnou nutriční podporu. Její příčina je zřejmě multifaktoriální a podílí se na ní aktivace prozánětlivých cytokinů, anorexie (nechutenství), vlastní nádorový růst a metabolické změny. Pokles hmotnosti (většinou > 10 %) závisí na typu nádoru a rozsahu postižení a postihuje 30–80 % pacientů. Řada onkologických pacientů není schopna perorálního příjmu potravy ani enterální výživy a tehdy vyvstává otázka, kdy můžeme pacientům s nevyléčitelným onemocněním pomoci domácí parenterální výživou (DPV). Dle ESPEN a ASPEN (Evropská společnost pro parenterální a enterální výživu a Americká společnost pro enterální a parenterální výživu) guidelines z roku 2009 by měla být dlouhodobá DPV nabídnuta pacientům s očekávanou dobou dožití 2–3 měsíce, kde navíc očekáváme, že výživa stabilizuje nebo zlepší stav pacienta a kvalitu života (Karnofského skóre > 50 %), a pacient si přeje tento typ podpory.

Případ 1

V březnu roku 2007 podstoupila tehdy 59letá pacientka hysterektomii s oboustrannou adnexektomií a omentektomií pro serózní adenokarcinom obou ovarií. V dubnu a červnu téhož roku podstoupila v rámci zvyklé onkologické léčby adjuvantní chemoterapii (Paxene + karboplatina) a adjuvantní aktinoterapii břišní dutiny a pánve (celkem 49,6 Gy). Během dalšího půl roku byl její zdravotní stav vcelku stabilizovaný až do jara 2008, kdy se začaly objevovat poruchy pasáže spojené s bolestmi břicha a zvracením. Situace vyvrcholila v květnu 2008 reoperací s dekompresí tenkých kliček a vyvedením axiální sigmoidostomie pro chronický ileus. Na naše pracoviště se pacientka dostala v červnu 2008 ke zvážení nutriční podpory při syndromu krátkého střeva kombinované etiologie (postradiační poškození střeva, chronický subileus). Protože se jednalo o dosud aktivní pacientku se zájmem o svůj další osud a aktivně bojující s nemocí, rozhodli jsme se pro zavedení DPV s ohledem na nemožnost použití trávicího traktu k nutriční podpoře. Pacientce jsme nechali zavést tunelizovaný katetr a edukovali ji a členy rodiny v jeho obsluze a aplikaci nitrožilní výživy. Pro zpočátku vyšší odpady do sigmoidostomie bylo nutné přechodné doplnění denně aplikovaných vaků all-in-one o další infuze k úhradě ztrát tekutin a solutů. Až do podzimu 2009 pacientka na DPV slušně prospívala a zůstávala fyzicky i psychicky velmi aktivní. Stav zkomplikoval nález na PET/CT s průkazem generalizace do uzlin v mediastinu a retroperitoneu s dalšími cykly chemoterapie (11/2009–4/2010 a 1–9/2011). Kromě progrese nádorového postižení se pacientka potýkala i s postupným poklesem diurézy a zhoršováním ledvinných funkcí při mechanickém útlaku ureterů v pánvi, což nakonec vedlo až k zavedení punkční nefrostomie v únoru 2013. Přes vše výše uvedené zůstávala pacientka ve slušné fyzické a psychické kondici až do května 2013, kdy se neúspěšně pokusila o sebevraždu směsí několika léků a byla přijata na Onkologické oddělení FN Plzeň. Důvodem byly dle psychiatrického vyšetření čím dál větší potíže s nemocí, zhoršování schopnosti udržet se v čistotě a ztráta zájmu o život. Nepovedená sebevražda zlomila její dosud aktivní boj s nemocí a pacientka zemřela po několika dnech pobytu v nemocnici.

~

Je potřeba říci, že časový údaj 2–3 měsíců vychází ze studií, ve kterých se doba přežití při úplném hladovění u **zdravých lidí** pohybovala **od 21 do 69 dnů**. Naši pacienti jsou ale odlišní – **s generalizovaným tumorem, s intestinální semi/obstrukcí, s různým stupněm nádorové kachexie**. Prediktory krátkého přežití v retrospektivních a observačních studiích jsou Karnofského skóre < 50 a nízká cholinesteráza, event. trojkombinace parametrů pro predikci přežití ≤ 60 dnů (Karnofského skóre ≤ 40,

nízký albumin a přítomná bolest/ascites/zvracení a nízká cholinesteráza).

Případ 2

V lednu 2010 byla přivezena na ambulanci centrálního příjmu FN Plzeň tehdy 52letá žena pro nepřijímání potravy, tlaky v žaludku a zvracení nahnědlé tekutiny. Anamnesticky prodělala před rokem hysterektomii s oboustrannou adnexektomií, appendektomií a omentektomií pro mucinózní cystický tumor s pooperační chemoterapií. Již tenkrát byl dle PET/CT přítomen meta rozsev po plicích. Vstupně provedený RTG břicha a klinický nález svědčil pro ileus tenkých kliček a pacientka byla tedy přijata na Chirurgickou kliniku FN Plzeň. CT břicha prokázalo generalizaci tumoru s ascitem a ileus tenkých kliček. Pacientka proto podstoupila laparotomii, která byla ukončena pouze explorací bez možnosti chirurgické intervence včetně event. založení ileotransverzoanastomózy. Pro přetrvávající ileus s drenáží okolo 1 000 ml denně stagnačního žaludečního obsahu zavedenou derivační sondou a stále poměrně dobrou kvalitu života včetně zachované samostatné lokomoce bylo přistoupeno k zavedení portha-cathu k zajištění nitrožilní hydratace a výživy a pacientka byla koncem ledna 2010 přeložena na naše oddělení. Během několikadenní hospitalizace byla pacientka i rodina edukovány v obsluze portu a aplikaci domácí parenterální výživy a začátkem února 2010 byla pacientka v celkově uspokojivém stavu propuštěna domů v režimu denní aplikace vaků all-in-one cestou zavedeného portu. Po čtyřech dnech pobytu doma byla pacientka přivezena pro slabost a poruchu vědomí charakteru somnolence až soporu. Během několika dnů stav rychle progredoval a pacientka zemřela pod obrazem generalizace maligního onemocnění s rozvojem multiorgánové dysfunkce.

~

Případ 1 dokumentoval osud pacientky, které DPV umožnila žít dalších 1 527 dnů relativně kvalitního života, bez závažné komplikace spojené s centrálním žilním přístupem nebo aplikací parenterální výživy. Oproti tomu případ 2 ukázal pacientku, jíž DPV rozhodně nebyla ku prospěchu. Od propuštění z nemocnice pacientka žila sedm dnů a z toho byla pouze čtyři dny doma. Obě dvě pacientky přitom splňovaly indikační kritéria dle platných doporučení odborných společností – Karnofského skóre první bylo 100 a druhé 50, obě dvě měly funkční sociální zázemí, byly soběstačné a měly zájem o tuto modalitu léčby.

Z uvedených případů je zřejmé, že neexistuje žádný „magický" parametr, který by identifikoval tu pravou skupinu pacientů, kteří by plně profitovali z DPV. Proto indikace zahájení paliativní DPV je vždy trochu alchymie založená na aktuálním stavu pacienta, kvalifikovaném odhadu jeho dožití a dobrém „clinical feeling" indikujícího lékaře s cílem prodloužit přežití pacienta (zřejmě pouze pro limitovanou skupinu pacientů), příznivě ovlivnit kvalitu života, umožnit pobyt v domácím prostředí a hlavně nepoškodit pacienta.

NOW ENROLLING

Klinické hodnocení zaměřené na pacienty s iNHL - nábor stále pokračuje

DYNAMO™

A PHASE 2 STUDY OF STUDY DRUG, AN ORAL PI3K-DELTA/GAMMA INHIBITOR IN PATIENTS WITH

REFRACTORY INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA

A Phase 2, open-label, single arm study of study drug, an oral PI3K-delta/gamma inhibitor, in patients diagnosed with iNHL (FL, MZL, or SLL) whose disease is refractory to rituximab and chemotherapy or radioimmunotherapy (RIT).

Selected inclusion criteria

- iNHL defined as:
  - Follicular lymphoma (FL)
  - Small lymphocytic lymphoma (SLL)
  - Marginal zone lymphoma (MZL)
- Refractory to rituximab
- Refractory to a chemotherapy regimen or RIT
- ECOG PS 0-2

Study design

- Open-label
- Study drug 25 mg BID
- N=120

Study endpoints

- **Primary:** Overall response rate (ORR)
- **Secondary:**
  - Safety
  - Duration of response (DOR)
  - Progression-free survival (PFS)
  - Overall survival (OS)
  - Time to response (TTR)
  - Pharmacokinetics (PK)

To learn more about this trial or to find a study location please contact:

Doc. MUDr. Jan Novák, Ph.D.
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Interní hematoonkologická klinika
tel. 267 162 994

MUDr. Juraj Ďuraš
Klinika hematoonkologie
Fakultní nemocnice Ostrava,
tel. 597 372 088, 597 372 754

Doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.
Fakultní nemocnice Brno
Interní hematologická a onkologická klinika
tel. 532 233 514

DUETTS™

TRIALS IN HEMATOLOGIC MALIGNANCIES

FDA schválil první biosimilární přípravek v USA

Srbová E.

redakce Zdravotnických novin, Praha

Americký Úřad pro potraviny a léčiva (FDA) oznámil souhlas s registrací přípravku filgrastim-sndz (Zarxio®, Sandoz), biosimilární verzí filgrastimu. Léčivo se stane prvním biosimilárním přípravkem registrovaným v USA. Mimo USA je filgrastim-sndz na trhu ve více než 60 zemích.

Tato aktualita byla podpořena firmou Sandoz.

Eva Srbová
redakce Zdravotnických novin
Klicperova 604/8
150 00 Praha
e-mail: eva.srbova@ambitmedia.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 3. 2015

Margaret A. Hamburgová, komisařka FDA, v komentáři ke zprávě uvedla, že „biosimilární přípravky umožní přístup k důležitým léčebným režimům u pacientů, kteří je potřebují". „Pacienti a zdravotnická komunita si mohou být jisti, že biosimilární přípravky schválené FDA splňují přísné standardy bezpečnosti, účinnosti a kvality, které agentura vyžaduje," dodala.

Podle stanoviska FDA je filgrastim-sndz schválen ve stejných indikacích jako referenční lék, včetně možnosti použití u onkologických pacientů, kteří podstupují myelosupresivní chemoterapii, a u nemocných s akutní myeloidní leukemií, kteří jsou léčeni indukční nebo konsolidační chemoterapií. Lze jej použít také u onkologických pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně, která obnášela nejprve sběr autologních progenitorových buněk z periferní krve nemocného a následně jejich transplantaci, stejně jako u pacientů se závažnou chronickou neutropenií.

Poradní panel FDA v lednu jednomyslně odsouhlasil vhodnost použití biosimilárního léku ve všech pěti situacích, pro které je v současné době na trhu referenční filgrastim.

Pozitivní postoj FDA k biosimilárnímu léku sdílejí i onkologové. „Filgrastim prokázal klinický význam v léčbě pacientů se zvýšeným rizikem vývoje neutropenie, přesto je v USA nedostatečně využíván z různých důvodů, včetně vysoké ceny," řekl dr. Louis Weiner, vedoucí onkologického oddělení a ředitel Lombardi Comprehensive Cancer Center na Georgetown University. „Biosimilars mají potenciál ke zvýšení dostupnosti pacientům a registrace přípravku Zarxio® může snížit náklady zdravotního systému. Rozsáhlá předložená data podporují jeho využití v klinické praxi.

Sandoz je první společností, která získala registraci pro biosimilární přípravek v USA novou procedurou FDA určenou pro biosimilars, jejíž ustanovení umožnila legislativa (Biologics Price Competition and Innovation Act). Registrace, jež vychází z rozsáhlého souboru analytických, neklinických a klinických dat, která potvrdila srovnatelnost přípravku Zarxio® s referenčním přípravkem, následovala po jednomyslném souhlasu Komise pro onkologická léčiva.

Pilotní studie PIONEER

Činovníci FDA poznamenali, že rozhodnutí lékové agentury předcházel přezkum důkazů, z nichž jasně vyplývá, že přípravky Zarxio® a Neupogen® jsou biologicky srovnatelné. Údaje tvořící podklad pro rozhodnutí zahrnuly i výsledky klíčové studie III. fáze PIONEER, v níž byly oba přípravky porovnány přímo, tedy „head-to-head" – tato studie prokázala noninferioritu biosimilárního filgrastimu v porovnání s referenčním filgrastimem, a to jak z hlediska bezpečnosti, tak i z hlediska účinnosti. Studie mj. prokázala, že účinnost, bezpečnost a imunogenicitu zkoumaného biosimilárního filgrastimu a referenčního filgrastimu neovlivnil ani opakovaný „switch" provedený v každém cyklu. Závěry byly zveřejněny on-line na 56. výročním zasedání Americké hematologické společnosti 8. prosince 2014. Účelem multicentrické randomizované, dvojitě zaslepené studie PIONEER se stalo porovnání bezpečnosti a účinnosti biosimilárního vs. referenčního filgrastimu v prevenci závažné neutropenie u celkem 218 pacientek s karcinomem prsu podstupujících neoadjuvantní myelosupresivní chemoterapii. Průměrný čas k obnovení absolutního počtu neutrofilů v prvním cyklu byl také srovnatelný (1,8 dní ± 0,97 pro filgrastim-sndz a 1,7 ± 0,81 pro referenční přípravek). Během studie nebyly detekovány žádné protilátky proti rhG-CSF ani projevy imunogenicity.

Z hlediska ceny filgrastimu-sndz prozatím Sandoz neposkytl konkrétní informace, má se však pohybovat „na úrovni konkurenceschopnosti".

V Evropské unii je filgrastim-sndz dostupný pod názvem Zarzio®.

Onkologie v obrazech

Rozmanitost ^{18}F-FDG PET obrazů pacientů s maligním melanomem

Řehák Z.[1], Lakomý R.[2], Fait V.[3]

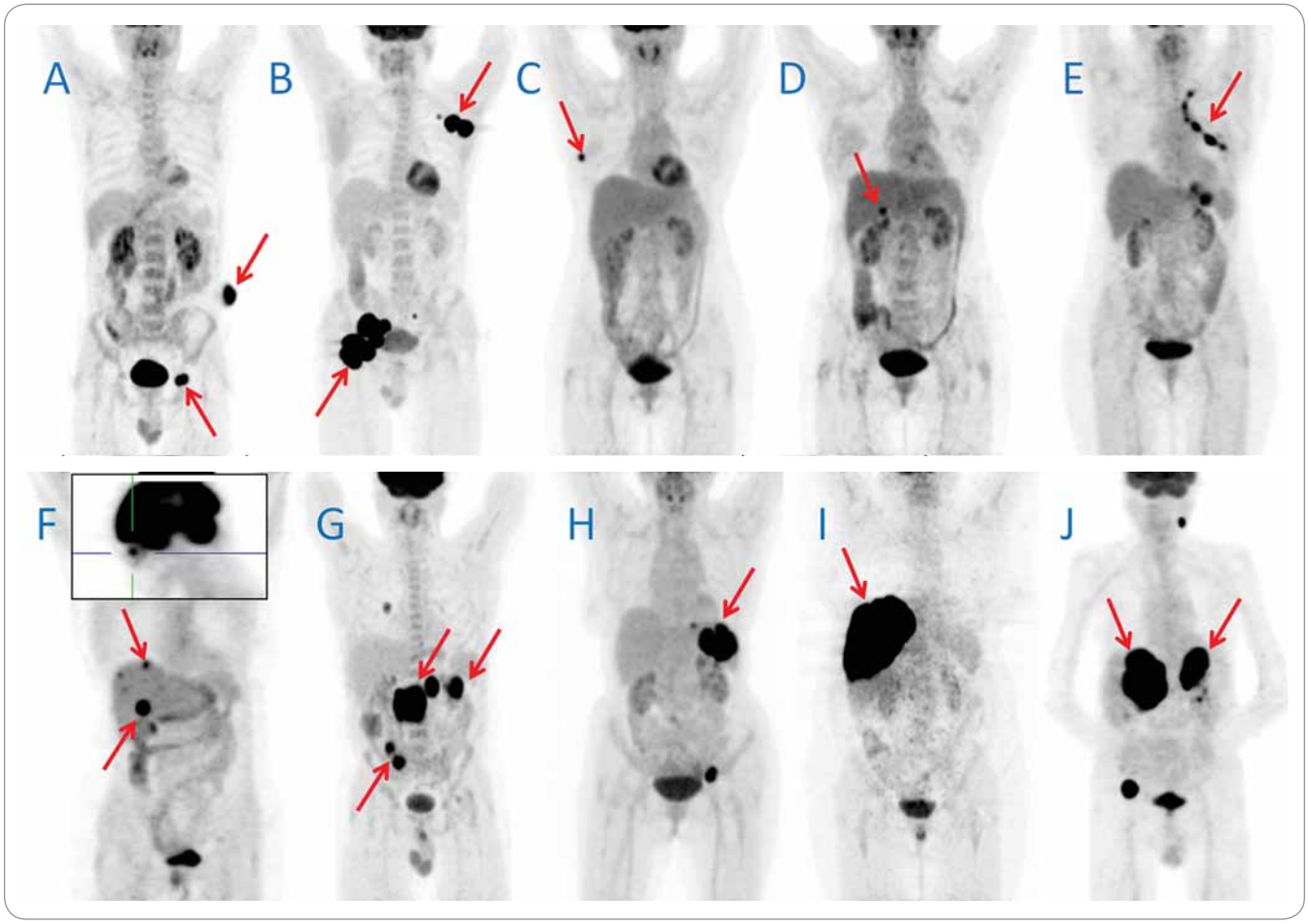
[1] Oddělení nukleární medicíny, Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno
[2] Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
[3] Oddělení chirurgické onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Práce vznikla za podpory MZ ČR – RVO (MOÚ 00209805) a VaVpl RECAMO – CZ.1.05/2.1.00/03.010.

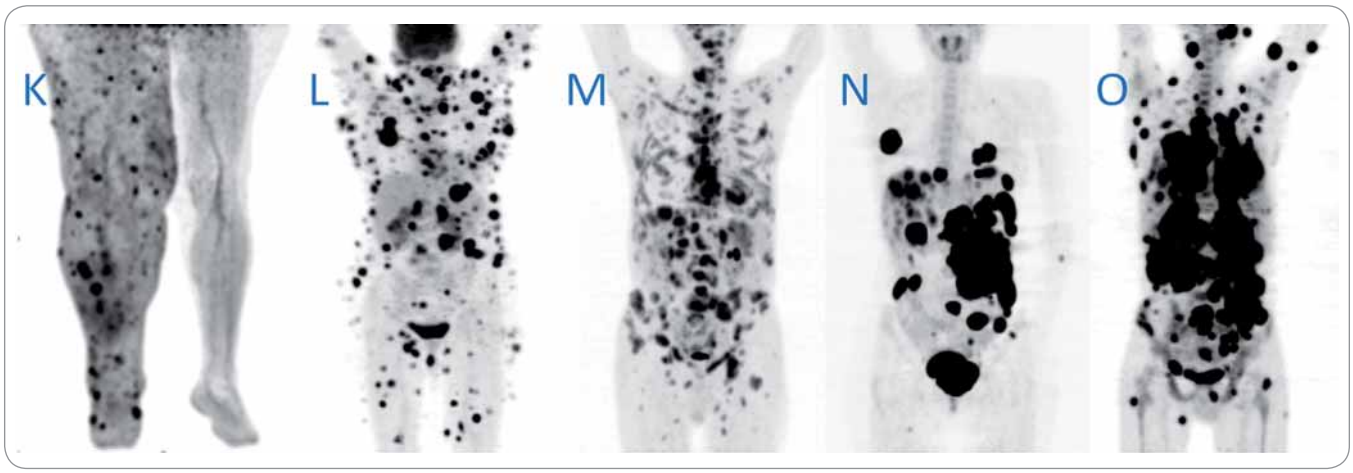
MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.
Oddělení nukleární medicíny
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
565 53 Brno
e-mail: rehak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 14. 3. 2015

Maligní melanom je onemocnění provázené mimořádně vysokou akumulací ^{18}F-FDG (FDG) v primárních ložiscích i metastázách (obr. 1A – primum na levém boku, metastáza v tříselné uzlině vlevo) a na rozdíl od jiných typů nádorů u melanomu není neobvyklé, že referenční míru akumulace FDG v játrech přesahuje i více než 20násobně. V číselných hodnotách SUV_{max} (maximální hodnotě standardizované akumulace radiofarmaka) jsme naměřili nejvyšší hodnotu dokonce 82 (u pacientů z obrázku 73)!. Melanom tak můžeme považovat za téměř ideální cíl pro zobrazování pomocí FDG PET (PET/CT) vyšetření a interpretace nálezů zpravidla ne-



Obr. 1 A–O. ^{18}F-FDG PET a PET/CT vyšetření ve formě PET MIP (max. intensity projections) obrazů, jenž nejlépe dokumentují biodistribuci radiofarmaka. Vzhledem k sumaci akumulace mozku a melanomu oka, je hlava u pacienta F zobrazena v sagitálním řezu.

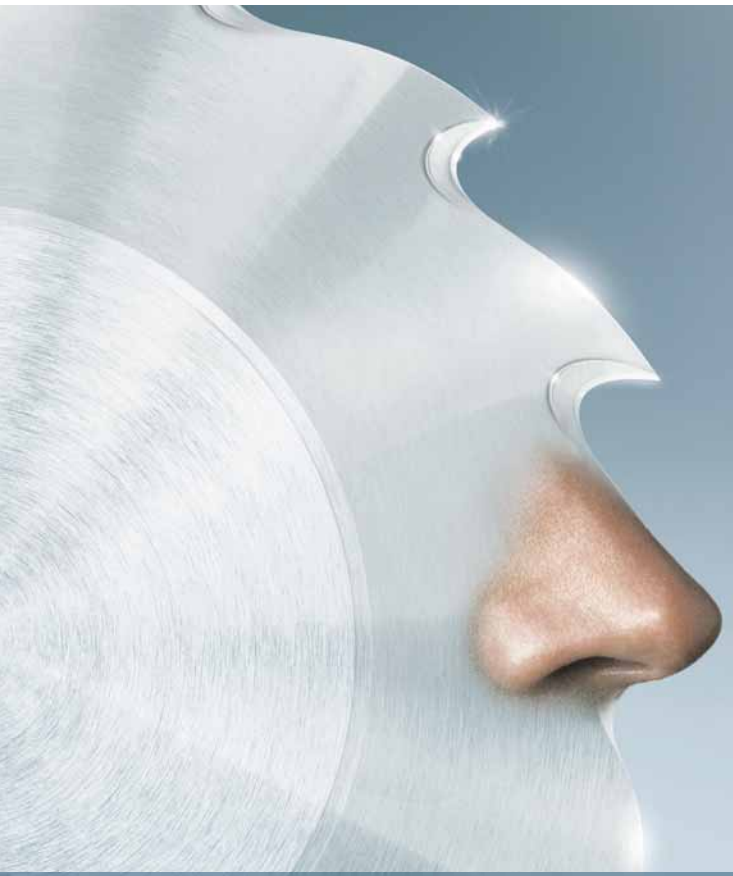


Obr. 1 A–O – pokračování. ^{18}F-FDG PET a PET/CT vyšetření ve formě PET MIP (max. intensity projections) obrazů, jenž nejlépe dokumentují biodistribuci radiofarmaka. Vzhledem k sumaci akumulace mozku a melanomu oka, je hlava u pacienta F zobrazena v sagitálním řezu.

činí velké potíže. Uzlinové metastázy jsou běžné, přesto dovedou překvapit lokalizací, rozsahem či velikostí nebo třeba kontralaterálními lokalizacemi (obr. 1B – pravé třísloa levá axila). Melanom nás naučil, že snad ani není orgán nebo lokalizace, kde bychom ho (ať už primární melanom nebo metastázu) nemohli najít. Zajímavým případem mohou být metachronní solitární metastázy u téže pacientky v pravém prsu a žlučníku (obr. 1C, D) nebo šíření interlobiem levé plíce (obr. 1E – metastázy jsou i na bazi levé plíce). V dutině břišní melanom nevynechává játra, což je nápadně časté u okulárních melanomů (obr. 1F), ani trávicí trubici – jícen, žaludek, střeva (obr. 1G – mnohočetné postižení kliček střevních) a konečník. Orgány jako slezinu (obr. 1H), játra (obr. 1I) nebo nadledviny (obr. 1J) umí infiltrovat i kompletně a někdy izolovaně. Překvapení může způsobit i rozsah onemocnění, který je velmi často větší, než se očekává, a dovede postihnout celou zobrazenou část těla. Přesto i tyto obrazy mohou být rozdílné, a tak zatímco někdy je v popředí mnohočetné kožní a podkožní postižení (obr. 1K – postižení PDK s lymfedémem) nebo postižení ve formě podkožních nodularit (obr. 1L), jindy dominuje postižení skeletu (obr. 1M) nebo izolované postižení orgánů břišních a hrudních dutin (obr. 1N). Někdy záplava splývajících ložisek znemožní přesnější lokalizaci jednotlivých ložisek (obr. 1O). **Maligní melanom nám ukázal, že se pomocí FDG zobrazuje velmi dobře a PET obrazy této nemoci mohou mít mnoho různých, často i překvapivých, podob.**

Intranazální fentanylový SPREJ

INSTANYL®



ÚČINNÝ V LÉČBĚ PRŮLOMOVÉ BOLESTI

Takeda

VÁŠ PARTNER V LÉČBĚ BOLESTI

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU INSTANYL

NÁZEV PŘÍPRAVKU: Instanyl 50 mikrogramů/v jedné dávce, Instanyl 100 mikrogramů/v jedné dávce, Instanyl 200 mikrogramů/v jedné dávce. **LÉKOVÁ FORMA:** Nosní sprej, čirý, bezbarvý roztok. **SLOŽENÍ:** Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras a odpovídá fentanylum 500 mikrogramů, 1000 mikrogramů nebo 2000 mikrogramů. Jedna dávka (100 mikrolitrů obsahuje fentanylum 50 mikrogramů, 100 mikrogramů nebo 200 mikrogramů). **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Instanyl je určen pro dospělé pacienty k léčbě průlomové bolesti, kteří jsou již současně léčeni opioidy z důvodu chronické nádorové bolesti. Průlomová bolest je charakterizována jako přechodné zesílení stávající bolesti, které se může objevit na podkladě jinak kontrolovaného perzistujícího bolestivého stavu. Dále je určen pacientům, kteří jsou již léčeni opioidy a již užívají morfin nejméně 60 mg denně perorálně, nebo fentanyl nejméně 25 mikrogramů za hodinu transdermálně nebo oxycodein nejméně 30 mg denně nebo hydromorfon 8 mg perorálně denně nebo equianalgetickou dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne a déle. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Instanyl je určen k nosnímu podání. Léčba by měla být zahájena a vedena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou opioidy u pacientů s karcinomem. Lékař musí mít na paměti možnost zneužití fentanylu. Dávka přípravku by měla být individuálně titrována pro každého pacienta, aby bylo úspěšně dosaženo dostatečné analgézie a s výskytem takových nežádoucích účinků, které jsou ještě v toleranci pacienta. Pacient musí být pečlivě sledován v průběhu titrace dávky. **Titrace dávky:** Počáteční dávka by měla být jedna dávka 50 mikrogramů do jednoho nosního průduchu, postupně lze zvyšovat dávku podle potřeby v rozsahu dostupných dávek (50, 100 a 200 mikrogramů). Jestliže není dosaženo dostatečné úlevy od bolesti, stejná dávka může být aplikována nejdříve po 10 minutách od předešlé aplikace. Každý postup titrace (síla dávky) má být hodnocen v průběhu několika epizod bolesti. **Udržovací léčba:** Je-li titrací dosaženo dostatečné léčebné dávky, pacient užívá tuto dávku i při dalších epizodách průlomové bolesti. **Přerušení léčby:** Léčba přípravkem Instanyl má být ihned přerušena, jestliže pacient neudává další výskyt epizod průlomové bolesti. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Použití u pacientů bez udržovací léčby opioidy, proto zde existuje zvýšené riziko respirační deprese. Závažná respirační deprese nebo závažné obstrukční onemocnění plic. Léčba jiné akutní bolesti než bolesti průlomové. Předchozí radioterapie obličeje. Opakované epizody epistaxe. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Podání fentanylu může u některých pacientů vyvolat klinicky významnou respirační depresi, pacient proto musí být sledován. U pacientů s CHOPN může fentanyl vyvolat více nežádoucích účinků. Fentanyl může vyvolat bradykardii, proto by měl být používán s opatrností u pacientů s předchozími nebo stávajícími bradyarytmiemi. Opatrnost se doporučuje při současném podání přípravku Instanyl s léčivými přípravky, které ovlivňují serotonergní neurotransmiterové systémy. V případě podezření na serotoninový syndrom je nutno ukončit léčbu přípravkem Instanyl. Po opakovaném podání se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Výskyt abstinenčních příznaků může být významně ovlivněn použitím opioidních antagonistů (např. naxolon), nebo smíšených opioidních agonistů/antagonistů např. pentazocin, butorfanol, buprenorfin, nalbufin). **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Při použití přípravku Instanyl je třeba očekávat typické nežádoucí účinky charakteristické pro opioidy. Většina z nich obvykle ustane nebo se zmírní při kontinuálním používání přípravku. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří útlum dýchání (který může vést až k apnoi či zástavě dechu), dekompenzace oběhu, hypotenze a šok. Všichni pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu těchto nežádoucích účinků. Časté: spavost, závratě, bolest hlavy, zčervenání, návaly horka, podráždění v hrdle, nevolnost, zvracení, hyperhidróza. Po transmukozním podání fentanylu byly pozorovány abstinenční příznaky z vysazení opioidů.* Ostatní viz SPC. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků účinků na adrese: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 nebo na webových stránkách: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Očekává se, že symptomy předávkování fentanylem budou odpovídat zesíleným farmakologickým účinkům fentanylu, např. letargie, koma a těžký útlum dýchání. **INTERAKCE:** Souběžné podávání fentanylu se serotonergní látkou, jako je inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminooxidázy (IMAO), může zvýšit riziko serotoninového syndromu. Instanyl by neměl být používán u pacientů, kteří v průběhu předchozích 14 dnů užívali inhibitory monoaminooxidázy (MAO). Při podávání opioidních analgetik bylo zaznamenáno závažné a nepředvídatelné zesílení účinku inhibitorů MAO. Současné používání Instanylu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycin,klarithromycin a nelfinavir) nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) může vyvolat závažné nežádoucí reakce včetně fatálního respiračního útlumu. Účinnost přípravku Instanyl může být snížena současným podáváním oxymetazolinu. Současné používání nosních dekongestantů se nedoporučuje. Současné podávání jiných látek tlumících centrální nervový systém včetně opioidů, sedativ či hypnotik, celkových anestetik, fenotiazinů, sedativ, myorelaxancii, antihistaminik se sedativním účinkem a alkoholu může vyvolat zesílení těchto účinků. Nedoporučuje se současné podávání smíšených agonistů/antagonistů opioidů (např. buprenorfin, nalbufin, pentazocin). **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Instanyl by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Nedoporučuje se podávat fentanyl během průběhu porodu a vybavení plodu (včetně císařského řezu). Kojící ženy by neměly fentanyl používat a kojení by neměly znovu zahájit dříve než 5 dní po posledním podání fentanylu.* **DOBA POUŽITELNOSTI:** Instanyl 50 mikrogramů – 3 roky, Instanyl 100 mikrogramů – 3,5 roku, Instanyl 200 mikrogramů – 4 roky. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku ve vzpřímené poloze. **DRUH OBALU A VELIKOST BALENÍ:** Lahvička s dávkovacím zařízením a ochranným krytem uložena v pouzdře s dětským bezpečnostním uzávěrem. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI:** Z důvodu možného zneužití fentanylu a možného zbytku roztoku, používaný i nepoužívaný roztok v nosním spreji musí být vždy znovu uložen v pouzdře s dětským bezpečnostním uzávěrem a musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky nebo vrácen do lékárny. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, DK-2630 Taastrup, Dánsko. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** EU/1/09/531/001-003, EU/1/09/531/004-006, EU/1/09/531/007-009. **DATUM REVIZE TEXTU:** 5. 3. 2015.

Přípravek Instanyl je vázán na lékařský předpis s modrým pruhem. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

**Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.*

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2, Česká republika, Tel.: +420 234 722 722, Fax: +420 234 722 733, **www.takeda.cz**

MCO/FENN/1504/0001

Zamyšlení nad osmdesátinami Masarykova onkologického ústavu

Žaloudík J.

Letos v lednu uplynulo 80 let od vzniku onkologického ústavu na Žlutém kopci v Brně. Slavnostně byl otevřen 15. ledna 1935, o týden později, 21. ledna, byl přijat první pacient. Název ústavu se pod vlivem okolností měnil – Dům útěchy, Masarykův radioléčebný ústav, Onkologický ústav KÚNZ, Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie a nyní už pětadvacet let Masarykův onkologický ústav. Ústavem prošly miliony návštěv, pacientů potřebných a doufajících. Dodnes je ústav jediným plně specializovaným pracovištěm komplexní onkologické péče v České republice. Zároveň je tak naším jediným reprezentantem tohoto typu zařízení v Organizaci evropských onkologických ústavů (OECI). V evropských zemích je takových ústavů kolem 70, mnoho desítek podobně zaměřených institucí určuje vývoj onkologie ve Spojených státech amerických a v celém medicínsky vyspělém světě.

Uznání za vizi a úsilí si zaslouží jak zakladatelé, tak postupně všichni pracovníci, kteří se na jeho rozvoji do současné podoby podíleli a dále podílejí. Jde již o komplex šesti pavilonů naplněných moderními technologiemi, s 250 lůžky a bezmála 900 zaměstnanci, s 13 odbornými klinickými odděleními a integrovanou výzkumnou základnou RECAMO (Regionální centrum pro aplikovanou molekulární onkologii). A to vše je na Žlutém kopci věnováno pouze boji s nádory. Je s podivem, že ambice vybudovat podobné zařízení kdekoli jinde v Českomoravskoslezsku nebyly a dosud nejsou. Při současné koncepční vyprázdněnosti disagregovaného zdravotnictví nejsou ani na předaleký dohled. Česká onkologie se spokojila s disperzí svých různých záhumenků ve fakultních a krajských nemocnicích, naštěstí aspoň z nouze pojmenovaných jako komplexní onkologická centra (KOC), což napomohlo k soustředění ozařovací techniky a stanovení jakýchsi pravidel pro užití nákladných protinádorových léků. Centrové léky nám tak přinesly do života vlastně spíše centra léková, organizačně i mentálně. Čekali jsme asi víc, třeba garanci sítě. Hlavní ambicí center se stalo uvádět do tuzemské praxe nové protinádorové preparáty ze zahraničí, povídat si o nich podle dodaných firemních materiálů a vydohadovat jejich úhradu pojišťovnami. Mnohým to pro pocit úspěchu stačí. Dodavatelé i plátci jsou rádi. Nadčasová vize celého kontextu onkologie chybí. Zůstala jen ta formálně vyhlášková. Zhodnotí to až dějiny, pokud se rozpomenou.

Ve 30. letech minulého století vznikal brněnský ústav z mnohem komplexnější vize pokroku, z bystrého rozpoznání trendů, citlivého vnímání společenské potřeby, ovšem i ze vzdoru vůči zaběhlé rigiditě, pohříchu i akademické. Vznikal také z mezinárodní inspirace podobnými ústavy v německém Heidelbergu, francouzském Villejuif či švédském Stockholmu. Předbíhal události v onkologickém dění u nás a v jistém smyslu je předbíhá stále. U jeho zrodu stála pouhá občanská iniciativa Spolku Domu útěchy živená však cílevědomou energií paní Lucie Bakešové, aktivistky se silným sociálním cítěním, vlastenky s intuicí, etnografky a spolupracovnice Leoše Janáčka. Byla také přítelkyní Alice Masarykové, což nepochybně pomohlo ke kontaktu s Nadací prezidenta Masaryka i jeho osobnímu zájmu o projekt. Lucie Bakešová byla matkou docenta Jaroslava Bakeše, Moraváka, žáka vídeňského profesora Alberta, chirurga s mezinárodním rozhledem, jehož vidění světa bylo malé Brno poně-

Obr. 1. Masarykův onkologický ústav v roce 1935.

Obr. 2. Masarykův onkologický ústav v roce 2014.

kud malé. Ale přesto, nebo právě proto v něm vznik ústavu prosadil navzdory trvalému odporu mnohých pánů profesorů tehdejší nové Masarykovy univerzity. Ti se cítili mít monopol na znalost „kancerologie", jak byla onkologie až do 50. let minulého století odborně nazývána. Na nějaký Žlutý kopec na okraji Brna (nyní už v jeho centru), dřívější středověký příměstský popravčí vrch, mimo dosah zasvěcených kněží prý věda a pokrok ve věci rakoviny nepatřily. Nicméně stalo se, z vůle lidu (jako málokdy) a osvícených osobností (jako obvykle), a ústav byl v pětatřicátém roce otevřen. Stavba přišla na 10 milionů korun, čtvrtinu poskytla Masarykova nadace, další čtvrtinu Bakešovi z rodinného majetku, včetně prodeje statku v blízkém Ořechově, polovinu nasbíral mezi občany Spolek Domu útěchy. Docent Bakeš se otevření ústavu nedožil, Lucie Bakešová zemřela jen pár měsíců poté.

Pochodeň osvíceného konání zvedli další. Profesor Richard Werner, onkolog z Heidelbergu, zakladatel časopisu Strahlentherapie, se jako Žid rodem z Jeseníka uchýlil do Brna před bujícím německým nacizmem a stal se prvním klinickým ředitelem ústavu. Ani jeho však neměli brněnští páni profesoři moc rádi, byl to pro ně cizí element, příliš německý, příliš židovský, kosmopolitní, příliš znalý eurosvěta kolem a málo na nich závislý. Již od počátku měl však ústav atypicky ředitele dva. Druhým byl vědecký ředitel profesor Morávek, po válce pak děkan brněnské přírodovědecké fakulty. Ústav byl tedy hned po svém zrodu odkojen doktrínou neoddělitelnosti práce klinické a výzkumné, vnímání cílů lokálních i globálních, což mu zůstalo. Profesora Wernera „ubytovali" okupanti hned v roce 1939 v Terezíně, kde po letech útrap až před koncem války v únoru 1945 zemřel.

Nová poválečná doba přinesla nové impulzy a přilákala do ústavu celou plejádu osobností, jako byl další ředitel radiolog docent Šprindrich, postupně však i experimentálně orientovaní profesoři Švejda, Brada a Caha, klinici Kolář, Polák, Kotas a mnoho dalších. Chtěný-nechtěný ústav byl ovšem znovu zpochybňován ve své integritě i republikové jedinečnosti, takže se přihodilo, že jeho výzkumná část byla dána ke správě bratislavskému Ústavu experimentálnej onkológie a z klinických kapacit si zřídil Krajský ústav národního zdraví pouhé onkologické oddělení, neboť vyčnívání se nenosilo. Lékaři ústavu se však dále velmi produktivně a novátorsky bavili, třeba pravidelnými pátečními výjezdy onkopreventivního autobusu po moravském venkově, kde v hojné míře odhalovali zjevná nádorová onemocnění přímo v terénu a nemocné aktivně zvali k léčbě do ústavu. Otcové-zakladatelé v mnohém předběhli dobu. Za onkoprevencí teď už občané dojíždějí do ústavu sami svými automobily, za občany naopak jezdí s osvětou už jiní zábavní činitelé, zvláště předvolebně.

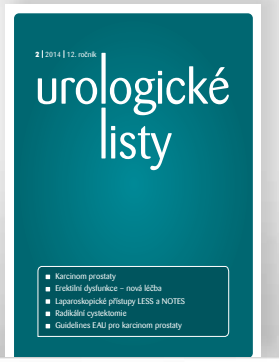
Další nová doba, spojená podle národního zvyku s vyhazovy, posunula univerzitního patologa profesora Švejdu definitivně na ústav a od roku 1976 se stal ředitelem ústavu s nově vybojovaným celostátním pověřením pod hlavičkou Výzkumný ústav klinické a experimentální onkologie. Následovalo 10 zlatých let nadšeného rozvoje spojeného mezi jiným i s vývojem a výrobou nových cytostatik v brněnském podniku Lachema. Byla to doba tuzemské cisplatiny, karboxyplatiny, tamoxifenu, dakarbazinu, také počátků onkologického registru, zahájení tradice celostátních Brněnských onkologických dnů, doba primářů Mechla, Konečného, Malíře, Tačeva, Kabely. A také prvních ústavních onkochirurgů Kubeše, Reisingera, Pačovského, Strnada či onkogynekologů Kučery, Ptáčkové, Kopečného, Zatočila, když rodící se koncept klinické onkologie znovu rozpoznal význam operační léčby spjaté s onkologií radiační, interně-medikamentózní a diagnostickou. Byla to i doba nových impulzů v experimentálních činnostech za profesora Kovaříka, Vermouska, Langa, Bártka. Ústav pak přežil ještě anexi do hybridního a dysfunkčního Ústavu medicínského výzkumu v Brně, který měl integrovat onkologii, traumatologii, transplantologii a pediatrii, aniž bylo příliš jasné proč. Také toto pominutí sametově pominulo a ústav se v zase nové době etabloval snad už trvale jako Masarykův onkologický ústav, po němž však dále pošilhávali mnozí šohaji jako po nevěstě s věnem, kdykoli se cítili pozičně silnější. Jenže pozice i siločáry se mění. Co ústavu nemožno vzít a co zůstává, je stabilní vize a mise. Choice and focus. Boj s rakovinou, všemi způsoby a na všech frontách, které se namanou a uhájí. Ponechávaje hodnocení dalších etap raději až našim následovníkům, nelze nezmínit ještě jednu významnou proměnu ústavu v docela nedávné nové době. Tou se konečně stalo na samotném počátku 21. století přivinutí ústavu k matce Masarykově univerzitě a její lékařské fakultě. Vždyť zprvu nechtěné dítě na Žlutém kopci přežilo, dospělo, docela se chytilo a mamince, nikoli už maceše, může být jen a jen ku prospěchu zřízením specializovaných klinik, nových kapacit pro výuku i vědeckou spoluprací v mnoha oblastech výzkumu, včetně nabídky moderního technologického parku. Ředitelování na Žlutém kopci si navíc vyzkoušeli už tři bývalí děkani lékařské fakulty. To také jsme naštěstí už i na divém jihovýchodě rozpoznali blaho celobrněnské kooperace, takže brněnský KOC je vlastně spíše mega-KOC, zahrnující sdružené kapacity Masarykova onkologického ústavu, Fakultní nemocnice v Brně-Bohunicích, Fakultní dětské nemocnice, Fakultní nemocnice u sv. Anny i Centra kardiochirurgie a transplantační chirurgie. Každé toto zařízení totiž provozuje a nabízí něco pro onkologii zásadní a prospěšné, ať ve velkém, či menším, jedinečném, nebo komplementárním. Zpravidla stačí se jen domluvit. Je to v zájmu rozvoje klinické onkologie a onkologických věd, ale zejména ku prospěchu onkologicky nemocným. Obojí měli otcové a matky zakladatelé na mysli, když ústav budovali a nedali tak mentálně zahynouti nám ani budoucím, ač sami spíše bez vděku fyzicky hynuli. Nejvíce radosti by brněnskému onkologickému ústavu ovšem způsobilo, kdyby mu někdy někdo někde ve vlasti porodil podobného bratříčka nebo sestřičku. Že by si měl více s kým hrát a podrobněji si o lecčems rakovinném povídat. Ale i v rámci oné zatímní nedokonané onko-konfederace KOCů to docela jde. Na závěr ještě velmi nevlastní konstatování, která se k ústavu hodí: Historia magistra vitae. E pluribus unum. – Ad multos annos, monticulus luteus brunensis!

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.
Masarykův onkologický ústav, Brno

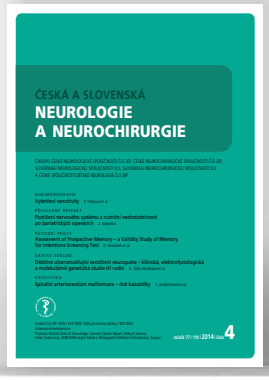
22 × ročně, 590 Kč
www.zdravky.cz

10 × ročně, 570 Kč
www.florence.cz

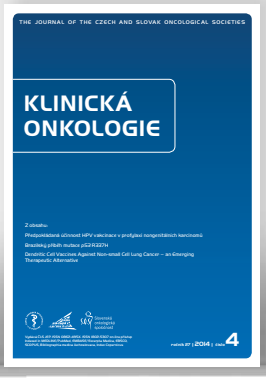
4 × ročně, 600 Kč
www.urologickelisty.cz



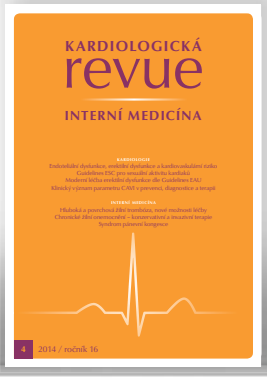
6 × ročně, 750 Kč
www.csnn.eu



6 × ročně, 540 Kč
www.eonkologie.cz



4 × ročně, 600 Kč
www.kardiologickarevue.cz



6 × ročně, 600 Kč
www.csgh.info

10 × ročně, 885 Kč
www.artcasopis.cz

1 × ročně, 139 Kč
www.artplus.cz

1 990 Kč
www.artplus.cz

Vyberte si...

ambit media®

www.ambitmedia.cz

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 čechoslovaca.
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:

IPSEN
Innovation for patient care

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.

výkonný redaktor
doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
doc. MUDr. Martin Klabusay, 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 Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
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 Mardiak, 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 Mladosievičová, 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 Skřičková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, 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: predplatne@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. 4. 2015.

ERBITUX®
CETUXIMAB

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)

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 oxaliplatiny 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 bronchospazmus, 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 (paronychium). **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 seznamte 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

ONK 15 ER 01

Merck Serono

Merck Serono is a division of Merck

MERCK

Afinitor® ...a cesta může pokračovat

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

- **Afinitor® prokázal snížení relativního rizika progrese 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 účinků[4]**
- **mTOR* inhibitor, který nabízí pohodlné perorální podávání 1x denně[4]**

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

Složení: *Léčivá látka:* Everolimusum 5 mg nebo 10 mg. **Indikace:** Léčba postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem 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 pneumonitida, která je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu. Při výskytu středně závažných příznaků by mělo být zváženo přerušení léčby až do ústupu klinických příznaků. Při léčbě Afinitorem mohou být pacienti náchylnější k bakteriálním, plísňovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny. U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní plísňové infekce a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášené příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k výplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a mateřídoušky. Před zahájením léčby a následně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin. V klinických hodnoceních byly hlášeny hyperglykemie, hyperlipidemie a hypertriglyceridemie. Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby a poté pravidelně v jejím průběhu. V klinických studiích bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček. Afinitor by se neměl podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo PgP, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin, klarithromycin, nefazodon, ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, erythromycin, *imatinib*,verapamil, perorálně podávaný cyklosporin, flukonazol, diltiazem, *dronedaron*, amprenavir, fosamprenavir, grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP. Induktory CYP3A4 nebo PgP, které mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi: rifampicin, kortikosteroidy (např. dexametazon, prednizon, prednizolon), karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, efavirenz, nevirapin, třezalka tečkovaná. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně podávaných léků, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo PgP. *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 Afinitorem méně účinné. V průběhu léčby by neměly být k očkování použity živé vakcíny. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. ***Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anemie, 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, hypetriglyceridemie, hypofosfatemie, 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, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, nepravidelný menstruační cyklus, pyrexie. Méně časté: plicní embolismus, akutní selhání ledvin.* *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, chraňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 30 tablet. **Poznámka:** *Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.* **Reg. číslo:** Afinitor 5 mg – EU/1/09/538/001, Afinitor 10 mg – EU/1/09/538/004. **Datum registrace:** 03.08.2009. **Datum poslední revize textu SPC:** 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 Rejike 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

CZ1501282080/01/2015

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

NOVARTIS ONCOLOGY

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