THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Protinádorový efekt rybího oleje – mýtus, nebo realita?

Shoda a neshoda klinické a patologické TNM klasifikace u karcinomu orofaryngu – vliv na prognózu a výsledky léčby

Role BRAF/MEK inhibice u metastazujícího maligního melanomu – kazuistika

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 29 | 2016 | číslo 2

1. linie léčby pacientů s EGFR M+ NSCLC[1]

GIOTRIF®
(afatinib) tablety

...naplňujeme očekávání

- **První ireverzibilní blokátor rodiny ErbB** schválený pro léčbu pokročilého NSCLC s mutací EGFR (EGFR M+)[1]
- **První cílená léčba 1. linie s prokázaným prodloužením celkového přežití (OS) ve srovnání s chemoterapií** u pacientů s delecí 19[1,2]
- **2krát vyšší pravděpodobnost přežití bez progrese po 2 letech léčby vs. gefitinib** (18% vs. 8%, *p = 0,0165*)[3]

EGFR M+ = mutace receptoru pro epidermální růstový faktor, NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

Reference: 1. SPC Giotrif®, datum revize textu 11/2015. **2.** Yang JC et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) epidermal growth factor receptor mutations (EGFR mut): Pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [LL3] and LUXLung 6 [LL6]) comparing afatinib with chemotherapy (CT). J Clin Oncol 2014;32(Suppl):abstract 8046. **3.** Park K et al. Afatinib (A) vs gefitinib (G) as first-line treatment for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations: results of the global, randomized, open-label, Phase IIb trial LUX-Lung 7 (LL7), Annals of Oncology 26 (Supplement 9): ix161–ix162, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv586.

Zkrácená informace o přípravku Giotrif®: Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibum 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFRT TKI. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez potravy. Potrava nesmí být konzumována nejméně 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progrese onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiaroik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiaroika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiaroika musí mít pacienti pohotově k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průjmovité stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevily zprávy o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými indukory P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně ritonaviru, cyklosporinu A, ketokonazolu, itrakonazolu, erythromycinu, verapamilu, chinidinu, takrolimu, nelfinaviru, sachinaviru, amiodaronu a dalších) střídavě, nejlépe 6 hodin nebo 12 hodin od podání přípravku Giotrif. Silné induktory P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo třezalky tečkované a dalších) mohou snížit expozici vůči Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody se vztahem ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgeuzie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspepsie, cheilitida, zvýšení alanin- a aspartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestézie, svalové spasmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášeny u 0,7% pacientů léčených afatinibem. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 11/2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Giotrif 20 mg EU/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.**

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

ZZGI0007_022016

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, www.boehringer-ingelheim.cz

LET'S WORK
ONCOLOGY FROM BOEHRINGER INGELHEIM

Boehringer Ingelheim

Máme se bát predátorských časopisů?

V posledních pár letech ke kritériím hodnocení publikačních výsledků, mezi něž klasicky patří impact factor (IF – poměr citací článků vydaných v časopisu k celkovému počtu publikovaných článků za určitou dobu) nebo rank (pořadí časopisu v rámci seznamu pro daný obor seřazeného podle IF), přibylo kritérium nové – predátorství. Publikování v časopisu zařazeném mezi predátory začalo být u některých institucí i v ČR vnímáno jako stigma, přičemž povědomí o tomto problému je poměrně nízké.

Za definicí predátorství a vypracováním seznamu predátorských časopisů a nakladatelů [1] stojí Jeffrey Beall, knihovník a výzkumník z University of Colorado v Denveru. Kritéria pro zařazení časopisu na seznam predátorů jsou poměrně rozsáhlá a podrobná [2]. Obsahují např. problémy s redakční radou časopisu (např. uvádění neexistujících odborníků), malá geografická diverzita redakční rady či autorů, absence nebo redukce procesu nezávislé odborné recenze článků zaslaných k publikaci, příliš široký proklamovaný záběr časopisu, ale i subjektivní, flexibilní kritéria, jako je neuměřeně chvástavý (*boastful*) popis profilu časopisu nebo agresivní podnikatelský přístup až chamtivost (*greed*) [2].

Základním cílem Beallova seznamu je identifikovat časopisy, jejichž standardy jsou nízké, a proto publikují nehodnověrné vědecké články, vč. nereprodukovatelných výsledků a plagiátů. Společným znakem velké většiny zařazených časopisů je fungování v režimu open access, tj. publikace článků v plném znění na internetu, přičemž náklady za publikování platí autor článku. Jednoduchou metodou, jak se vyhnout nařčení z publikování v predátorském časopise, je tudíž poslat článek do takového časopisu, který umožňuje také publikování bez finančního příspěvku autorů. Další vodítko poskytují návody různých institucí, které se predátorstvím zabývají [3,4].

Proč byl konkrétní časopis nebo nakladatel zařazen mezi predátory, se z Beallova seznamu nedozvíme. Žádná „tvrdá" kritéria neexistují, můj dojem je, že do něj časopisy dostávají na základě upozornění zaslaného J. Beallovi, které poté on nebo jeho tým ověří. Zařazení časopisu mezi predátory není přímo spojeno s IF podle Web of Science. Najdeme zde i časopisy s relativně vysokým IF, např. Oncotarget s IF 6,4 – v Beallově seznamu je od roku 2015, důvody jeho uvedení ovšem nebyly zveřejněny. Drtivá většina z časopisů na Beallově seznamu ovšem IF nemá. Jedním z kritérií predátorství je totiž i absence časopisu v běžných databázích. Seznam tedy budí dojem směsky kvalitních a podvodných časopisů.

Další temnou stránkou seznamu predátorů je jeho potenciální využitelnost v nekalém konkurenčním boji, což je ulehčeno nepřesně definovanými kritérii predátorství.

Podstata problému tkví v aplikaci politiky *publish or perish* řadou institucí při nedostatku jiných validovaných a obecně uznávaných ukazatelů akademického výkonu. Jenže zde je asi možné parafrázovat známý výrok Winstona Churchilla „demokracie je nejhorší formou vlády, kromě všech ostatních" *(Democracy is the worst form of government, except for all the others)*, jen musíte nahradit „demokracii" výrazem „impact factor". Samozřejmě, IF musí být uveden na Web of Science – některé časopisy totiž uvádějí varianty IF vypočítané podle jiných databází, což není a nemělo by být v akademickém světě akceptováno.

Závěrem lze říct, že predátorství časopisu je v současnosti definováno nepřesně a v kontrastu např. s IF je zde výrazná subjektivní složka hodnocení. Proto je rozhodování institucí podle tohoto parametru v otázkách grantů, habilitací a hodnocení akademického výkonu rizikové a potenciálně napadnutelné např. soudní cestou. Seznam predátorských časopisů je v současné podobě jen populistickým pokusem řešit velký problém dnešní vědy, jímž je nereprodukovatelnost a nehodnověrnost mnoha odborných sdělení.

Literatura

1. Scholarly Open Access [homepage on the Internet]; [cited 2016 Feb 23]. Available from: https://scholarlyoa.com/.
2. Beall J. Criteria for Determining Predatory Open Access Publishers [homepage on the Internet]; [cited 2016 Feb 23]. Available from: https://scholarlyoa.files.wordpress.com/2015/01/criteria-2015.pdf.
3. Predátorské časopisy [internetová stránka]. České vysoké učení technické v Praze, Ústřední knihovna. [citováno 23. února 2016]. Dostupné z: http://knihovna.cvut.cz/veda/predatorske-casopisy/.
4. Petr M. Postoj MU k tzv. predátorským vydavatelům a odborným časopisům. Masarykova univerzita. [citováno 23. února 2016]. Dostupné z: http://is.muni.cz/do/rect/metodika/VaV/56012837/Vyzkum_a_predatorske_casopisy.pdf.
5. Retraction Watch [homepage on the Internet]; [cited 2016 Feb 23]. Available from: http://retractionwatch.com/2015/10/19/prostate-cancer-paper-flagged-by-ori-is-retracted-following-peta-prompt/#comment-776379.

doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika
1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

Proč Klinická onkologie nikdy nebyla a nebude predátorský časopis?

Předem se omlouváme, že jsme zvolili tento pozornost poutající nadpis. Ale jak jinak zaručit, že se oči začtou do následujících řádků? V poslední době se v akademickém prostředí v souvislosti s publikováním skloňuje ve všech pádech „predátorství". Bohužel ne vždy jsou informace podávány srozumitelně a často jsou potenciální autoři odkazováni na různé seznamy, které mají obsahovat „poctivé" nebo naopak „predátorské" časopisy, aniž bychom se zamýšleli nad genezí těchto seznamů. Proto velmi oceňujeme komentář pana doc. Büchlera, který jsme si dovolili vydat jako editorial.

I my se vyhýbáme označení „predátorský časopis", neboť způsob získávání článků ještě nemusí znamenat špatnou kvalitu časopisu. Jak tedy postupovat, abyste se nedostali do situace, kdy Vaše publikace nebude považována za dostatečně kvalitní, aby mohla být použita pro doktorské, habilitační nebo profesorské řízení, nebo doložila výsledky Vaší vědecké práce pro obhajoby výzkumných projektů?

Než zašlete svůj článek do biomedicínského časopisu ověřte si dvě základní informace:

1. Je indexován v některé z renomovaných bibliografických databázích, které pravidelně monitorují kvalitu časopisů a vystavují jim hodnocení?

Mezi spolehlivé databáze patří **Web of Science** provozovaný společností **Thomson Reuters** a **SCOPUS** provozovaný společností **Elsevier**.

Web of Science hodnotí časopisy pomocí **Impact Factoru** (ukazatelů je více, IF je nejznámější). „IF" tedy nemůže mít každý časopis, neboť ve své podstatě jde o „obchodní značku" společnosti Thomson Reuters™. A dostat časopis do uvedené databáze není vůbec snadné. Rozhodujícím kritériem není pouze citovanost článků, ale i oblast medicíny a region, které časopis pokrývá. Pozor! Vzorec k výpočtu IF je velmi jednoduchý a již jsme se setkali s tím, že některé podvodné časopisy na svých stránkách zveřejňují „svůj vlastní IF", což může autory oklamat.

SCOPUS hodnotí časopisy indexem **SJR (SCImago Journal Rank)** a **IPP (Impact Per Publication)**. První (SJR) reflektuje kvalitu a reputaci odborného periodika, druhý (IPP) citovanost článků. Časopis Klinická onkologie své čtenáře pravidelně informuje o hodnotách obou ukazatelů, naposledy se tak stalo v minulém čísle.

2. Jaká kritéria uplatňuje časopis pro přijímání článků a jejich recenzi?

Ideální je, aby časopis dodržoval pravidla pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů definovaná společností ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors).

Vážení čtenáři a potenciální autoři článků, s radostí Vám oznamujeme, že **Klinická onkologie splňuje všechny výše uvedené požadavky kvality. Navíc, Klinická onkologie je indexována i na PubMedu a přiděluje článkům mezinárodní jednoznačný a trvalý identifikátor elektronického dokumentu DOI** (Digital Object Identifier), který zajišťuje trvalý odkaz na jeho elektronickou podobu v prostředí internetu. To brání případným manipulacím s elektronickým dokumentem a zvyšuje jeho šanci na dohledání a citování.

Odkazy na stránky se seznamy časopisů v citovaných databázích:
Web of Science: http://ip-science.thomsonreuters.com/cgi-bin/jrnlst/jlresults.cgi?PC=MASTER
SCOPUS SCImago: http://www.scimagojr.com/journalsearch.php
CrossRef: http://www.crossref.org/

za redakční radu Klinické onkologie

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

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.
vedoucí redaktor

XL BRNĚNSKÉ ONKOLOGICKÉ DNY
XXX KONFERENCE PRO NELÉKAŘSKÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY
27.–29. 4. 2016

Program konference
již uveřejněn na
www.onkologickedny.cz

Těšíme se na Vaši účast!

Vyhlášení výsledků soutěže

O NEJLEPŠÍ PRÁCI V ROCE 2015

publikovanou v časopise **Klinická onkologie**:

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

Vítězi soutěže se stali

v kategorii Původní práce

Dusek L., Pavlik T., Majek O., Buchler T., Muzik J., Maluskova D., Koptikova J., Bortlicek Z., Abrahamova J.

za práci

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

Klin Onkol 2015; 28(1): 30–43

v kategorii Přehled

Mladosievičová B., Jurkovič R., Izakovičová Hollá L.

za práci

Dentálne abnormality po protinádorovej liečbe v detskom veku

Klin Onkol 2015; 28(1): 20–23

a v kategorii Kazuistika

Pleško M., Husáková K., Kaiserová E., Tichý M., Zámečník J.

za práci

Embryonálne tumory s mnohovrstvovými rozetami – vzácne tumory centrálneho nervového systému v detskom veku

Klin Onkol 2015; 28(4): 288–292

Redakce bude kontaktovat první autory.
Ceny budou předány na slavnostním večeru, který se bude konat při příležitosti pořádání XL. brněnských onkologických dnů a XXX. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky dne 28. 4. 2016 od 20.00 v brněnském hotelu International.

Vítězům blahopřejeme!

Partner v roce 2015

IPSEN
Innovation for patient care

Nechte své pacienty poznat rozdíl mezi přežíváním...

...a životem.

Iressa® kombinuje účinnost, kterou očekáváte, s kvalitou života, na kterou čekají vaši pacienti.[1,2,3]

IRESSA®
gefitinib

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IRESSA®

Složení a léková forma: jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg gefitinibum. **Indikace:** IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. **Dávkování:** Jedna 250 mg tableta jednou denně. Je možné upravit dávkování v důsledku toxicity-krátkodobé přerušení léčby až na 14 dnů. Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí a adolescentů hodnocena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení. **Interakce:** V rámci zvažování, zda předepsat přípravek IRESSA, je důležité, aby u všech pacientů byla vyšetřena EGFR mutace nádorové tkáně. Pokud není vzorek nádorové tkáně hodnotitelný, lze využít cirkulující nádorovou DNA (ctDNA) získanou ze vzorku krve (plazmy).* Současné podávání s účinnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace gefitinibu, které může být klinicky relevantní. Zvýšení může být vyšší u jednotlivých pacientů s genotypem pomalých metabolizátorů vázaných na CYP2D6. Látky indukující aktivitu CYP3A4 mohou zvyšovat metabolismus a snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu a tím snižovat účinnost přípravku IRESSA, proto by jejich podávání mělo být vyloučeno. U některých pacientů užívajících warfarin současně s gefitinibem bylo zaznamenáno zvýšení INR a/nebo výskyt krvácení. Látky, které významně a trvale zvyšují žaludeční pH, mohou snižovat plazmatické koncentrace gefitinibu. **Zvláštní upozornění:** Pacienti se středně závažným až závažným poškozením jater v důsledku jaterní cirhózy mají zvýšené plazmatické koncentrace gefitinibu. Výskyt intersticiální plicní nemoci (ILD) – pokud dojde u pacientů ke zhoršení respiračních symptomů jako je dyspnoe, kašel a horečka, podávání přípravku IRESSA je třeba přerušit a pacient by měl být rychle vyšetřen. Pacienti, u kterých je vzhledem k příznakům a projevům, např. akutní nebo zhoršující se zánět oči, slzení, citlivost na světlo, neostré vidění, bolest v očích a/nebo červené oči, podezření na zánět oční rohovky, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi. Byly hlášeny jednotlivé případy GIT perforace u pacientů s existujícími rizikovými faktory. IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (vyrážka, akné, suchá kůže a svědění), poruchy nehtů. Další hlášené nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, slabost, krvácení (např. krvácení z nosu a krev v moči), oční poruchy včetně ulcerozní keratitis, intersticiální plicní nemoc, poruchy jater (zvýšení ALT, AST a celkového bilirubinu), proteinurie a alopecie. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení. Kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel registrace:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/09/526/001, EU/1/09/526/002. **Datum revize textu SPC:** 22. 10. 2014. **Referenční číslo dokumentu:** 22102014API.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte souhrn údajů o přípravku, který naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., Jinonice 921, 158 00 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/. © AstraZeneca 2014

Registrovaná ochranná známka IRESSA je majetkem AstraZeneca plc.

* Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

1. IRESSA CZ SmPC. Available at www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf
2. MOK, TS, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. The New England Journal of Medicine. 2009, 361(10): 947–957.
3. THONGPRASERT, S, et al. Health-Related Quality-of-Life in a Randomized Phase III First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients from Asia with Advanced NSCLC (IPASS). Journal of Thoracic Oncology. 2011, 6(11): 1872–1880.

AstraZeneca

PIRE0223CZ112015

Obsah | Contents

Editorial 85

PŘEHLEDY | REVIEWS

Extravazace cytostatik – prevence a doporučené postupy 93
Extravasation of Cytostatic Drugs – Prevention and Best Practices
Maňásek V.

Protinádorový efekt rybího oleje – mýtus, nebo realita? 100
Anticancer Effect of Fish Oil – a Fable or the Truth?
Neuwirthová J., Gál B., Smilek P., Urbánková P., Kostřica R.

Novinky v adjuvantní terapii neseminomů stadia I 107
News in Adjuvant Therapy of Non-seminomatous Germ Cell Testicular Tumors of Stage I
Pokrivčák T., Lakomý R., Vyzula R.

Comment – Active Surveillance vs. Adjuvant Therapy in Clinical Stage I Non-seminomatous Germ Cell Testicular Cancer 111
Komentář k článku
Ondrus D.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Change in Quality of Life Measured over Time in Czech Women with Breast Cancer 113
Kvalita života měřená jako změna v čase u českých žen s karcinomem prsu
Anderkova L., Elfmarkova N., Sverak T., Peterkova H., Brancikova D., Bendova M., Protivankova M., Benesova K., Dusek L., Jarkovsky J., Minar L., Skrivanova K.

Shoda a neshoda klinické a patologické TNM klasifikace u karcinomu orofaryngu – vliv na prognózu a výsledky léčby 122
Discordance between Clinical and Pathological TNM Classifications in Patients with Oropharyngeal Cancer – Influence on Treatment and Prognosis
Kordač P., Kalfeřt D., Smatanová K., Laco J., Vošmik M., Čelakovský P., Chrobok V.

Enzalutamid a abirateron v léčbě metastatického kastračně refrakterního karcinomu prostaty po předchozí chemoterapii 127
Enzalutamide and Abiraterone in the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer after Chemotherapy
Richter I., Dvořák J., Hejzlarová V., Chalupa J., Sochor M., Stankuš I., Barsová L., Holíková M., Forster J., Bartoš J.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Role BRAF/MEK inhibice u metastazujícího maligního melanomu – kazuistika 133
The Role of BRAF/MEK Inhibition in Metastatic Malignant Melanoma – a Case Study
Kopecký J., Kubeček O.

Papillary Carcinoma of Thyroid Gland in a Two-year-old Child 139
Papilárny karcinóm štítnej žľazy u dvojročného dieťaťa
Uhliarova B., Hajtman A.

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou **146**
Díl 2 – Hyponatremie. Energie. Kazuistika 2
Maňásek V., Bezděk K.

AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU | REPORTS FROM THE LITERATURE **151**

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech **155**
Sekvence adenom-karcinom v polypu tlustého střeva s mutací *p53*
Nenutil R.

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

MSD

Imunoonkologie mění vyhlídky v léčbě nádorů

OPDIVO®
(nivolumab)

Opdivo prodlužuje život

- předléčeným pacientům s pokročilým skvamózním NSCLC[3]
- pacientům s pokročilým maligním melanomem bez mutace BRAF[1,2]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Kvalitativní a kvantitativní složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:*** Melanom: jako monoterapie k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického skvamózního nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii u dospělých. **Dávkování:** dávka 3 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 60 minut každé dva týdny. Léčba by měla pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Způsob podání: Pouze k intravenóznímu podání, jako intravenózní infuze po dobu 60 minut. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti nežádoucího účinku má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je k jeho léčení použita imunosuprese kortikosteroidy, musí se po zlepšení dávka snižovat postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být nivolumab trvale vysazen. Vzhledem k nedostatku údajů je třeba používat nivolumab u pacientů se skóre základního onemocnění ≥ 2, s aktivními mozkovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, případně u pacientů, kteří měli nežádoucí účinek 4. stupně související s předchozí anti CTLA 4 terapií, jen s opatrností po pečlivém zvážení potenciálního individuálního rizika a prospěchu. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, není tedy metabolizován enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léky a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými přípravky bude mít dopad na farmakokinetiku nivolumabu. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamickou aktivitou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva lze nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinkl nivolumabu. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do lidského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu nivolumabem. **Nežádoucí účinky:*** Velmi časté: únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, snížená chuť k jídlu, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, kreatininu, lymfopenie, trombocytopenie, anemie, hyperkalcemie, hypokalcemie, hyperkalemie; hypokalemie, hypomagnezemie, hyponatremie; časté: infekce horních cest dýchacích, reakce související s infuzí, hypertyreóza, hypotyreóza, hyperglykémie, hyponatrémie, periferní neuropatie, bolest hlavy, závratě, hypertenze, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, stomatitida, zvracení, bolest břicha, zácpa, sucho v ústech, vitiligo, suchá kůže, erytém, alopecie, muskuloskeletální bolest, artralgie, horečka, otok, zvýšení hladiny lipázy, amylázy, neutropenie, snížený absolutní počet neutrofilů, hypermagnezemie, hypernatremie.Podrobnosti k imunitně podmíněným nežádoucím účinkům, viz SPC. **Předávkování:** V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a musí se okamžitě zahájit vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem (potaženým butylovou gumou) a tmavě modrým, resp. šedým odklápěcím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers-Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, MiddlesexUB8 1DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** prosinec 2015.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz.

Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1. Weber, J.S. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 375–84.
2. Robert, C. et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med 2015;372:320-30.
3. Brahmer J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
4. Opdivo R Souhrn údajů o přípravku, 2015

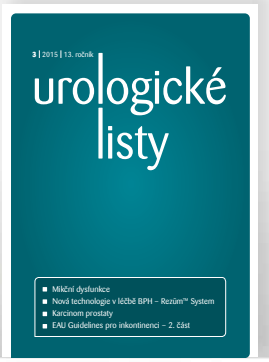
Bristol-Myers Squibb

1506CZ16PR00387-01, datum schválení 21.1.2016

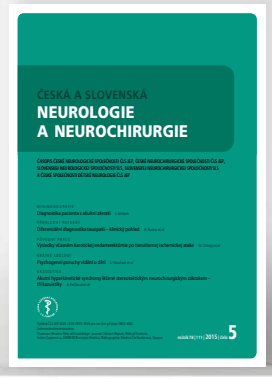
20 × ročně, 590 Kč
www.amreview.cz

10 × ročně, 570 Kč
www.florence.cz

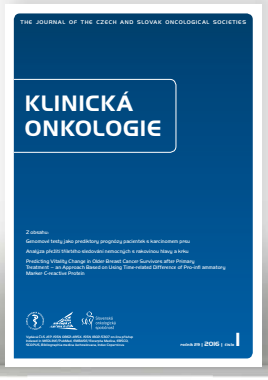
3 × ročně, 600 Kč
www.urologickelisty.cz



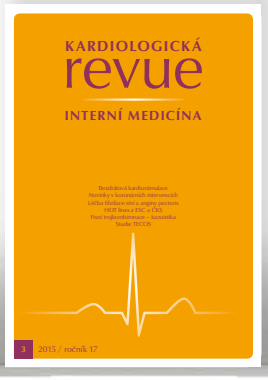
6 × ročně, 750 Kč
www.csnn.eu



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, 149 Kč
www.artplus.cz

1 990 Kč
www.artplus.cz

Vyberte si...

ambit media®

www.ambitmedia.cz

Extravazace cytostatik – prevence a doporučené postupy

Extravasation of Cytostatic Drugs – Prevention and Best Practices

Maňásek V.

Společnost pro porty a permanentní katetry, Praha
Onkologické oddělení, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, Nemocnice Nový Jičín, a. s.

Souhrn

Extravazace představuje situaci, kdy dojde k úniku léčiva (určeného primárně k nitrožilní aplikaci) mimo cévní systém do okolních tkání. Dochází k poškození okolních struktur různé intenzity dle charakteru extravazátu a jeho objemu. Nejhorší bývají následky v případě extravazace některých cytostatik. V článku jsou shrnuty druhy rizikových cytostatik, možnosti prevence a opatření, která je nutno provést v případě, že k takové epizodě dojde. Máme k dispozici i několik specifických antidot, která však nejsou ve všech zemích dostupná, a opodstatnění pro jejich podání je navíc podloženo vědeckými články různé hladiny významnosti. Shrnujeme aktuální mezinárodní doporučení pro postup v případě extravazace.

Klíčová slova

extravazace – cytostatika – poranění měkkých tkání – antidota – kanylace

Summary

Extravasation is the leakage of a drug (intended primarily for intravenous administration) into tissues surrounding the vascular system. The damage to surrounding varies depending on the nature and volume of extravasation. Cytostatic extravasation is associated with poor outcomes for patients. This paper summarizes the types of risk associated with cytostatic extravasation, and the preventative measures that can be used when such an event occurs. We also provide information on potential treatments. However, justification for their use has only been substantiated in papers with different levels of significance and these papers are not available in all countries. We summarize current international recommendations for actions to be taken in the event of extravasation.

Key words

extravasation – cytostatic agents – soft tissues injuries – antidotes – catheterization

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has 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 recommendation for biomedical papers.

MUDr. Viktor Maňásek
Onkologické oddělení
Komplexní onkologické centrum
Nemocnice Nový Jičín, a. s.
Purkyňova 2138/16
741 01 Nový Jičín
e-mail: viktor.manasek@nnj.agel.cz

Obdrženo/Submitted: 23. 6. 2015
Přijato/Accepted: 9. 1. 2016

http://dx.doi.org/10.14735/amko201693

Úvod

Jako extravazaci (nebo též paravazaci) popisujeme stav, kdy dochází k úniku léčiva (určeného primárně k nitrožilní aplikaci) mimo cévní systém do okolních tkání [1]. Podle druhu, intenzity a lokality paravazátu se odvíjí míra poškození tkáně. Po aplikaci vysoce rizikových léčiv může výjimečně dojít i k výrazné mutilaci vyžadující chirurgické ošetření, v extrémních případech rezultující i k amputaci končetiny.

Incidence paravazace

Údaje o výskytu extravazace jsou nedostatečné vzhledem k absenci centralizovaného registru. Odhaduje se, že výskyt se pohybuje mezi 0,01 a 7 %, jak uvádějí různé publikace [2–8]. Některé údaje naznačují, že incidence klesá, pravděpodobně díky širšímu využívání permanentních centrálních vstupů a zlepšení péče o katetry. Jedna retrospektivní studie potvrdila, že celková incidence byla 10krát méně častá v roce 2002 než o 15 let dříve (0,01 vs. 0,1 %; p = 0,001) [9]. Údaje o paravazaci při aplikaci do centrálního žilního přístupu jsou omezené a spíše se opíráme o kazuistická sdělení.

Léčiva riziková pro paravazaci

Mezi nejrizikovější látky, které mohou pacienta v případě paravazace výrazně poškodit, patří nepochybně cytostatika.

Podle potenciálu působit poškození tkání se cytostatika dělí dle doporučení European Society of Medical Oncology (ESMO) na vezikanty, iritanty a nonvezikanty. Používá se i podrobnější dělení na vezikanty, exfolianty, iritanty, látky způsobující zánět a látky neutrální [2]. Z praktického hlediska se však osvědčilo dělení dle ESMO.

Vezikanty neboli zpuchýřující cytostatika dělíme podle toho, dochází-li po paravazaci k vazbě léčiva na deoxyribonukleovou kyselinu (DNA), nebo nikoliv. Toto dělení má velký praktický význam, neboť opatření při úniku cytostatika s vazbou na DNA se liší od postupů, které jsou doporučeny při extravazaci látky neváží se na DNA. Vazba na DNA je vždy spojena s větším poškozením tkání, neboť extravazovaná látka se neresorbuje a poškození je trvalé. Do skupiny cytostatik vážících se na DNA patří alkylační cytostatika (mechloretamin, bendamustin), antracykliny (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin) a protinádorová antibiotika (dactinomycin, mitomycin, mitoxantron). Je známo, že právě paravazace antracyklinů může vést k rozsáhlé nekróze tkání, která vyžaduje chirurgickou intervenci. Rozvoj nekrózy po extravazaci doxorubicinu ilustruje obr. 1. Do skupiny vezikantů, které se však na DNA nevážou, patří především vinca alkaloidy (vinkristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin), taxany (docetaxel, paclitaxel) a trabectedin. Poškození tkáně po extravazaci docetaxelu znázorňuje obr. 2 a 3. Celá řada dalších cytostatik má potenciál rovněž poškozovat přilehlé tkáně, řadíme je do skupiny tzv. iritantů, nicméně poškození není nikdy tak závažné jako v případě vezikantů (tab. 1).

U pacienta podstupujícího protinádorovou léčbu je tedy často optimální podání léčiv do centrálního řečiště. Dle standardů „2011 Infusion Nurses Standards of Practice“ (INS) je striktně doporučeno po-

Obr. 1. Nekróza po extravazaci doxorubicinu.

Obr. 2. Extravazace docetaxelu.

dávat do centrálního řečiště především „zpuchýřující cytostatika". V případě, že jsou cytostatika podávána do periferní žíly, měla by se střídat místa aplikace při každém cyklu a vést dokumentace o místech podání, aby nedocházelo k opakované aplikaci ve stejné lokalitě.

Celá řada dalších léčiv má však vlastnosti, které je řadí do skupiny látek, které působí iritaci, příp. i nekrózy v případě paravazace. Je známo, že látky s pH pod 4,1 a nad 9,0 způsobují poškození endotelu. Dle INS je proto doporučeno aplikovat léčivo centrálním katetrem v případě, že je pH vyšší než 9,0 nebo nižší než 5,0. Obdobné doporučení platí pro látky s osmolaritou vyšší než 600 mOsm/l. Některá léčiva mohou poškozovat venózní endotel v důsledku chemické struktury, což vede k rozvoji flebitidy. Příkladem je nafcillin nebo erytromycin.

Obr. 3. Extravazace docetaxelu.

Rizikové faktory pro paravazaci

V případě, že jsou u pacienta přítomny rizikové faktory pro extravazaci, je na místě zvážit zavedení centrálního žilního vstupu [5,8,10]. Mezi tyto rizikové faktory patří především drobné a fragilní periferní žíly, tvrdé a sklerotické žíly, rizikové jsou prominující, ale pohyblivé žíly (např. u seniorů). K podezření na nedostatečnost periferního žilního systému nás může nabádat anamnéza častých venepunkcí nebo předchozí chemoterapie, predispozice k insuficienci cirkulace (Raynaudův syndrom, symptomatický diabetes mellitus, cévní onemocnění, lymfedém, syndrom horní duté žíly). Rizikový bude vždy pacient s vyšší tendencí ke krvácení, zvýšenou cévní propustností nebo koagulopatií. Spíše technickým problémem je mnohdy obezita pacienta. Vyskytuje-li se u nemocného neuropatie, je třeba počítat se sníženou schopností zaznamenat případnou paravazaci, a to především v případě prolongované aplikace infuze. Obtíže mohou nastat rovněž u aplikace osobám, u kterých je komunikační problém (mentální retardace, děti), což může zabránit včasné identifikaci extravazace.

Opatření minimalizující riziko extravazace

Je-li léčivo podáváno do periferní žíly, je nutné splnit několik podmínek, aby byla aplikace co nejméně riziková [11].

Tab. 1. Dělení cytostatik podle potenciálu působit poškození tkání na vezikanty, iritanty a nonvezikanty. Dle [1].

Vezikant	Iritant	Nonvezikant
S vazbou na DNA		asparaginaza
alkylační cytostatika (mechloretamin, bendamustin)	alkylační cytostatika (karmustin, ifosfamid, streptozocin, dacarbazin, melfalan)	bleomycin, bortezomib, kladribin, cytarabin, gemcitabin, fludarabin, cyklofosfamid
antracykliny (doxo-/dauno-/epi-/ida-/rubicin)	lipozomální antracykliny, mitoxantron	interferony, IL-2
protinádorová antibiotika (dactinomycin, mitomycin, mitoxantron)	inhibitory TOPOII (etopozid, tenipozid)	metotrexát
	5-fluorouracil	monoklonální protilátky
Bez vazby na DNA		
vinca alkaloidy (vinkristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin)	cisplatina, CBDCA, oxaliplatina	pemetrexed, raltitrexed
taxany (docetaxel, paclitaxel)	inhibitory TOPOI (irinotekan, topotekan)	temsirolimus
trabektedin	ixabepilone	thiotepa

Tab. 2. Použití specifických antidot u některých cytostatik. Dle [1,17,35].

Cytostatikum	Antidotum	Úroveň doporučení
antracykliny	dexrazoxan i.v., zahájit co nejdříve (max. do 6 hod), podání D1–3 i.v. (2 dny 1 000 mg/m^2, 3. den 500 mg/m^2)	IIIB
antracykliny, mitomycin C	topický DMSO 99 %, zahájit co nejdříve (preference do 10 min), 1–2 ml à 6–8 hod 7–14 dní	IVB
mechloretamin	thiosulfát sodný podkožně apikovat 2 ml z roztoku vzniklého smícháním 4 ml 10% thiosulfátu sodného + 6 ml aqua pro injectione	VC
vinca alkaloidy, taxany	hyaluronidáza s.c. inj. 150–900 IU okolo oblasti paravazace	VC

Základem úspěchu je optimální výběr vhodného místa pro venepunkci. Volíme široké žíly předloktí, měli bychom se vyhnout oblastem nad klouby, neměla by se používat volární strana zápěstí a dolní končetiny. Rovněž nejsou doporučeny žíly ve fossa antecubiti a na dorzu ruky, a to obzvlášť pro aplikaci zpuchýřujících cytostatik. Zásadou je nepíchat do lymfedému anebo se punkce vyvarovat v případě, že existuje oprávněné riziko vzniku lymfedému (např. po exenteraci axily apod.).

Opatrnost je třeba při výběru vhodného žilního vstupu. Křidélková jehla, tzv. motýlek, není kupříkladu vhodná pro aplikaci zpuchýřujících cytostatik. Je doporučeno použít flexibilní kanylu – „flexilu". K prolongované aplikaci zpuchýřujících cytostatik (např. po dobu 12–24 hod) pak užít centrální vstup.

Je nutné provádět kontrolní opatření během zajištění žilního vstupu. Nezbytná je jistota správného umístění kanyly v žilním lumen, o čemž se ujistíme přítomností venózního návratu při aspiraci. V průběhu aplikace je nutné sledování místa vpichu za účelem časného odhalení případné paravazace. Doporučuje se proplach 10–20 ml fyziologického roztoku po každé aplikaci, a to i mezi jednotlivými cytostatiky, opakovaně zkoušet aspirovat, sledovat pacienta během aplikace. Bolusové dávky zpuchýřujícího cytostatika mohou být podány současně s aplikací kompatibilní infuze.

V případě, že je rizikové léčivo podáváno v pravidelných intervalech (např. 1krát za tři týdny při chemoterapii s antracykliny), je vhodné vést záznam o místě předchozí venepunkce a aplikace. Optimální je postupovat centripetálně, tedy od zápěstí směrem ke kubitě při každé další aplikaci, tedy při každém dalším cyklu, aby cytostatikum nepronikalo do oblasti poškozené endoteliální venózní výstelky. Ze stejného důvodu by měla být periferní linka k aplikaci zpuchýřujícího cytostatika zavedena proximálně od lokality, kde byla provedena venepunkce za účelem odběru krve před chemoterapií [11].

Nejlepší prevencí periferní paravazace je zavedení centrálního žilního vstupu. Pro déletrvající léčbu máme k dispozici intravenózní port, tunelizovanou centrální kanylu a centrální katetr implantovaný z periferie (PICC). Společnost pro porty a permanentní katetry definovala kritéria pro výběr konkrétního druhu žilního vstupu v onkologii [12,13] a každý pacient, který je indikován ke střednědobé nebo dlouhodobé systémové terapii, by měl mít inzertován permanentní žilní vstup [14].

Diagnóza paravazace a diferenciální diagnóza

Mezi časné symptomy paravazace patří bolest v místě aplikace, pálení, trhání, tepání, svědění, otok, zarudnutí. Mezi pozdní symptomy řadíme nekrózy a ulcerace. Největší riziko pozdních reakcí je v případě paravazace vezikantů s vazbou na DNA, kdy dochází k prolongovanému poškození tkání a nekróza se rozvíjí s odstupem dní a týdnů. O události je proto třeba provést detailní záznam a pacienta zvát na pravidelné kontroly. Mezi příznaky zvyšující podezření na paravazaci však patří i absence krevního návratu při aspiraci, odpor při aplikaci, přerušování volné aplikace infuze.

Lokální reakce připomínající paravazaci se mohou vyskytnout u některých cytostatik i při správné aplikaci (erytém, urtika, svědění). Patří mezi ně asparagináza, cisplatina, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, fludarabin, mechloretamin nebo melfalan. Chemickou flebitidu (venózní zánět, často doprovázený trombózou nebo sklerózou) způsobuje amsakrin, karmustin, cisplatina, dacarbazin, epirubicin, 5-fluorouracil (v kontinuální infuzi v kombinaci s cisplatinou), gemcitabin, mechloretamin, vinorelbin [11]. V případě suspekce na paravazaci nesmí být vstup ihned odstraněn, neboť nejprve musí být provedena specifická opatření, která shrnuje schéma 1.

Postup při extravazaci

V případě, že došlo k úniku zpuchýřujícího cytostatika s vazbou na DNA, je nutné urgentní ohraničení extravazátu a neutralizace. Snažíme se docílit vazokonstrikce přikládáním studených obkladů. Je nutné vyvarovat se obkladu s alkoholem. Naopak, jde-li o vezikanty bez vazby na DNA, je cílem léčebných opatření disperze a diluce extravazátu, čehož docílíme teplými obklady a použitím látek napomáhajících resorpci. U vinca alkaloidů a taxanů se používá hyaluronidáza, která napomáhá disperzi cytostatika a redukuje poškození tkání. Existují některá doporučení pro použití specifických antidot, jejichž podání je však kontroverzní a jednotlivá pracoviště mají vypracované vlastní doporučené postupy, které se mnohdy liší. Je třeba si uvědomit, že mnoho z nich je považováno za neúčinné, ba dokonce mohou způsobit další poškození extravazované oblasti. Mnohé z těchto látek navíc v mnoha evropských zemích ne-

jsou běžně k dispozici [6,8,15]. Například u doxorubicinu jeden z výrobců v případě extravazace doporučuje ukončení infuze a zahájení nitrožilní aplikace dexrazoxanu, a to nejpozději do 6 hod po extravazaci. Je-li dexrazoxan kontraindikován, doporučuje výrobce místní aplikaci 99% dimetylsulfoxidu (DMSO) do oblasti o velikosti 2krát větší, než je postižená plocha (čtyři kapky na plochu povrchu kůže o velikosti 10 cm^2) [16]. Použití specifických antidot u některých cytostatik shrnuje tab. 2.

Specifická antidota

Specifické antidotum pro extravazát je vždy uvedeno v SPC podaného přípravku. U antracyklinů a mitomycinu C jsou data o efektu DMSO a dexrazoxanu, u cisplatiny a mechloretaminu je některými autory doporučováno podání thiosulfátu sodného, u vinca alkaloidů a paclitaxelu je doporučováno podání hyaluronidázy [17].

Topické kortikoidy

Pouze v jedné jednoramenné klinické studii s 53 pacienty byl náznak příznivého efektu podkožních injekcí hydrokortizonu s následnou topickou aplikací betametazonu na snížení rozsahu nekrózy [18]. Nicméně v retrospektivní analýze 175 případů extravazace bylo nutné provést chirurgický debridement až u 46 % pacientů, kteří dostávali kortikoidy. Oproti tomu ve skupině bez aplikace kortikoidů bylo chirurgické ošetření nutné jen v 13 % [6,15]. V této souvislosti se podání podkožních kortikoidů všeobecně nedoporučuje. Nicméně např. v doporučení Kooperativní lymfomové skupiny ČR z roku 2014 je zmínka nejen o užití topických kortikoidů, ale i o podání kortikoidů systémově a podkožně, což jen dokládá nejednotnost v postupech [19]. Pouze jeden z výrobců doxorubicinu má ve svém doporučení pro použití topických kortikoidů v rámci řešení epizody extravazace.

Thiosulfát sodný

Na animálních modelech byl prokázán protektivní efekt intradermální injekce thiosulfátu po paravazaci mechloretaminu (zpuchýřující cytostatikum). Je substrátem pro alkylaci mechloretaminem a brání tak alkylaci a pokračující destrukci podkožní tkáně. Pokud však byl podáván intravenózně, kožní toxicitě se nezabránilo [20]. Aktuálně je doporučení podat okamžitě podkožně 2 ml 1/6 molárního roztoku (4 ml 10% thiosulfátu sodného + 6 ml aqua pro injectione), aplikují se 2 ml roztoku na každý miligram mechloretaminu v paravazátu. V ČR je možné zažádat o vydání thiosulfátu cestou Toxikologického informačního střediska při Klinice pracovního lékařství 1. LF UK a VFN v Praze (tis@vfn.cz), obecně je určen k terapii intoxikace kyanidy.

DMSO

DMSO proniká tkání při topické aplikaci a působí jako „scavanger“, vychytává

Schéma 1. Postup při extravazaci. Dle [1].

Krok 1
Zastav a odpoj infuzi. Ponechej zavedený žilní vstup.

Krok 2
Urči, o kterou látku se jedná.

Krok 3
Aspiruj co největší možné množství paravazátu cestou původní žilní linky, zaznamenej objem aspirátu. Vyhni se tlaku na oblast paravazce. Odstraň žilní vstup.

Krok 4
Označ fixem oblast paravazace.

Krok 5
Zavolej lékaře. Zahaj specifická opatření dle povahy cytostatika.

Vezikant nebo iritant		Nonvezikant
ohraničení a neutralizace antracykliny protinádorová ATB alkylační cytostatika	**disperze a diluce** vinca alkaloidy taxany platinové deriváty	suchý chladný obklad
Krok 5A – ohraničení	**Krok 5A –** disperze	
suchý chladný obklad na 20 min 4krát denně po 1–2 dny vyvarovat se obkladu s alkoholem	suchý teplý obklad na 20 min 4krát denně po 1–2 dny	
Krok 5B – neutralizace použití antidot antracykliny – topický DMSO, dexrazosan mitomycin C – topický DMSO	**Krok 5B –** diluce použití látek napomáhajících resorpci u vinca alkaloidů a taxanů hyaluronidáza	

Krok 6
Zvedni končetinu. Podej analgetikum, je-li potřeba. Vše zdokumentuj!

tedy volné radikály, urychluje clearance extravazátu z tkání. Přes počáteční nepříznivé výsledky pomocí léčby s DMSO na zvířecích modelech [21] byla v roce 1980 provedena prospektivní pilotní studie u 20 pacientů, ve které byl prokázán klinický přínos v případě extravazace antracyklinů [22]. DMSO byl aplikován bezprostředně po extravazaci s nanesením na oblast o dvojnásobné ploše než místo postižení. Aplikace byla prováděna 2krát denně po dobu 14 dnů a ve všech případech se zabránilo rozvoji nekrózy, která by vyžadovala chirurgický zákrok.

V roce 1995 byla prezentována data 144 pacientů [4], u kterých byl DMSO použit po extravazaci různých cytostatik – doxorubicin (n = 11), epirubicin (n = 46), mitomycin (n = 5), mitoxantron (n = 13), cisplatina (n = 44), karboplatina (n = 6), ifosfamid (n = 14) a fluouracil (n = 5). V prvních 10 min po extravazaci byl topicky aplikován 99% DMSO u 84 % pacientů. Pouze u jednoho pacienta po paravazaci epirubicinu se vyskytla ulcerace. V současnosti je 99% DMSO určen pro lokální aplikaci po paravazaci antracyklinů a mitomycinu. První dávka je aplikována optimálně do 10 min po paravazaci, následně 2–3krát denně po dobu min. 1 týdne. V ČR byl ještě nedávno dostupný DMSO pouze v nižší, 15% koncentraci v kombinaci s dexpanthenolem a heparinum natricum v přípravku Dolobene, aktuálně však dostupný není. Ani v komerčně dostupných přípravcích v zahraničí nepřesahuje koncentrace DMSO 50 %. I přesto je však např. v souhrnu údajů o doxorubicinu výrobcem doporučován 99% DMSO [16], přičemž v ČR je tato látka vedena jako chemikálie, nikoliv léčivo.

Dexrazoxan

Dexrazoxan byl úspěšně použit ke snížení srdeční toxicity u pacientů podstupujících chemoterapii s antracykliny (studie u žen s pokročilým karcinomem prsu) [23]. Efekt je dán vazbou železa s redukcí vzniku komplexů antracyklin-železo tvořících kardiotoxické radikály [24]. Langer et al [25] prokázali, že systémové podání dexrazoxanu zabránilo na myším modelu vytvoření defektu, a to v případě podání 3 hod po extravazaci antracyklinu.

Dvě prospektivní jednoramenné klinické studie prokázaly, že intravenózní dexrazoxan zabránil vážnému poškození tkání po extravazaci antracyklinů. Z 54 pacientů zahrnutých do studie bylo nutné provést chirurgický debridement pouze u jednoho (1,8 %). Dexrazoxan byl podáván nitrožilně po dobu tří dní (1 000, 1 000 a 500 mg/m^2), s iniciální dávkou nejpozději 6 hod po extravazaci [26,27]. Podání dexrazoxanu bylo dobře tolerováno. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřila hematologická toxicita, elevace transamináz, nevolnost a bolest v místě infuze dexrazoxanu [28]. U pacientů s clearance kreatininu s hodnotami < 40 ml/min by měla být dávka dexrazoxanu snížena na 50 %. Zároveň nemá být současně s infuzí dexrazoxanu aplikován DMSO, studené obklady by měly být odstraněny 15 min před a během podávání. Je doporučeno podat dexrazoxan intravenózně do velké žíly v oblasti vzdálené od místa extravazace, optimálně na kontralaterální končetině. V ČR není aktuálně dexrazoxan registrován, nicméně jeden z výrobců ve svém SPC na aplikaci dexrazoxanu odkazuje, ostatní výrobci jsou opatrnější, a to až do té míry, kdy je např. doporučeno pouze chlazení samotné [16].

Hyaluronidáza

Hyaluronidáza je enzym, který degraduje kyselinu hyaluronovou, a tím zlepšuje absorpci extravazovaného léčiva. Snížením viskozity intercelulární matrix štěpením kyseliny hyaluronové dochází k odbourávání mezibuněčné hmoty a zvýšení permeability vazivových tkání [29]. V roce 1994 bylo provedeno úspěšně testování po paravazaci vinca alkaloidů [30]. V ČR je hyaluronidáza běžně dostupná. Mezi terapeutické indikace určené výrobcem patří léčba zánětlivých stavů pohybového aparátu, při kombinaci s lokálními anestetiky urychluje nástup účinku, čehož je využíváno i v očním lékařství, kdy jsou zlepšeny podmínky pro operativní zákroky na oku. Předchází-li aplikace hyaluronidázy subkutánnímu nebo intramuskulárnímu podání léčiv, která nelze aplikovat intravenózně, urychlí se tím nástup jejich účinku a zvýší se jejich vstřebávání. V porodnictví zvyšuje aplikace do oblasti hráze při počátku porodu flexibilitu měkkých tkání porodních cest [31]. Aktivita enzymu ve tkáních přetrvává minimálně po dobu 12 hod. V SPC přípravku s hyaluronidázou není exaktně stanoven postup pro použití v případě extravazace, nicméně obecně je doporučeno podání do 1 hod po parazavaci. Obvyklá dávka je 1 ml (150 IU) hyaluronidázy na 1 ml extravazátu. V 1 ml aqua pro injectione je naředěno 150–1 500 IU hyaluronidázy, 0,4 ml může být podáno kanylou těsně před odstraněním, zbylé množství se aplikuje do okolí paravazátu podkožně. Optimální je užití jehly o velikosti 25 G nebo 27 G a požadovaný objem podat v pěti dávkách do okolí paravazátu. Na každou aplikaci je vhodné užít jinou jehlu. Je dostupné balení 10 ampulí à 150 IU, cena ampulky vychází cca na 110–130 Kč.

Chirurgická léčba těžkého poškození tkání

Chirurgický debridement je indikován v případě, že se nekróza nehojí a/anebo bolest trvá déle než 10 dní. Z dostupných dat je zřejmé, že pouze jedna třetina extravazací vede k rozvoji ulcerací [32]. Chirurgické zákroky jsou rezervovány pro případy těžkých extravazací anebo pro pacienty, u nichž konzervativní léčba nebyla provedena adekvátně. Zákrok spočívá v široké a dostatečně hluboké excizi, dočasném krytí a následném provedením plastické rekonstrukce připraveným kožním štěpem. Podkožní „wash-out", tedy „vymývání", je chirurgická technika, která byla poprvé testována u 13 pacientů, kteří nebyli léčeni žádnou jinou metodou. Průměrný interval pro subkutánní „vymývání" byl 345 min a u žádného z pacientů se nerozvinula nekróza v průběhu sledovaného období tří měsíců [33]. Vzhledem k omezeným zkušenostem není možné tuto techniku všeobecně doporučit, měla by být prováděna na pracovištích se zkušenostmi s těmito procedurami.

Extravazace při aplikaci do centrálního žilního přístupu

Extravazace léčiv podávaných přes centrální kanylu je vzácná komplikace. V nedávné sérii 815 pacientů došlo k této komplikaci v 0,24 % případů [34].

Dojde-li k paravazaci, roztok se může hromadit v mediastinu, pohrudnici nebo v podkožní oblasti hrudníku a krku. Nejčastějším příznakem extravazace je akutní hrudní bolest. Diagnóza musí být založena na klinických příznacích a potvrzena některou zobrazovací metodou, obvykle se provádí CT hrudníku. Doporučení o postupu při paravazaci jsou vytvořena na základě kazuistik. Postup by měl zahrnovat zastavení infuze a aspiraci prostřednictvím ponechaného centrálního žilního katetru, a to největší množství roztoku, jak je to jen možné. V případě, že došlo k extravazaci antracyklinu, je vhodné použít dexrazoxan. I když ve většině hlášených případů byla dána přednost konzervativní léčbě, může být přistoupeno rovněž k chirurgické intervenci s cílem odstranění zbytku paravazátu. Jako doporučené přídatné postupy lze doporučit podání antibiotik, intravenózních kortikoidů a analgetik, a to k tlumení příznaků mediastinitidy nebo pleuritidy.

Závěr

Extravazace cytostatik představuje nepříjemnou komplikaci protinádorové terapie, která může mít závažné nevratné důsledky. Proto je nutné dodržovat zásady bezpečné aplikace cytostatik, mezi něž patří správný výběr žíly, kterou je léčivo aplikováno, a zajištění permanentního žilního vstupu, je-li indikován. V případě, že k extravazaci dojde, je vhodné postupovat podle doporučení, která jsou jasně specifikována pro konkrétní druhy cytostatik. Stěžejní je znát cytostatika, která způsobují největší poškození (vezikanty), a dle tendence k vazbě na DNA zahájit opatření, která mají za cíl extravazát buďto ohraničit a zamezit jeho dalšímu šíření, anebo naopak provádět postupy, které vedou k disperzi léčiva v podkoží s usnadněním jeho resorpce a eliminace. Lze tak předejít vážnému poškození pacienta, anebo přinejmenším následky významně zmírnit.

Literatura

1. Fidalgo JA, Fabregat LG, Cervantes A et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS clinical practice guidelines. Eur J Oncol Nurs 2012; 16(5): 528–534.
2. Allwood M, Stanley A, Wright P (eds). The cytotoxics handbook. 4th ed. UK: Radcliffe Medical Press Inc 2002.
3. Larson DL. Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. Cancer 1982; 49(9): 1796–1799.
4. Bertelli G, Gozza A, Forno GB et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. J Clin Oncol 1995; 13(11): 2851–2855.
5. Mader I, Fürst-Weger P, Mader R (eds). Extravasation of cytotoxic agents; compendium for prevention and management. 2nd ed. New York: Springer Verlag 2009.
6. Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. Semin Oncol Nurs 2011; 27(1): 82–90. doi: 10.1016/j.soncn.2010.11.010.
7. Olver IN, Schulmeister L. Extravasation. In: Olver IN (ed.). The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship. Heidelberg: Springer 2011.
8. European Oncology Nursing Society (EONS) [online]. Extravasation Guidelines 2007. Available from: http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection6–en.pdf#search="extravasation.
9. Langstein HN, Duman H, Seelig D et al. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. Ann Plast Surg 2002; 49(4): 369–374.
10. WOSCAN Cancer Nursing and Pharmacy Group [online]. Chemotherapy Extravasation Guideline2009. Available from: http://www.beatson.scot.nhs.uk/content/mediaassets/doc/Extravasation%20guidance.pdf.
11. Wangström Y, Marquiles A. European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. Eur J Oncol 2008; 12(4): 357–361. doi: 10.1016/j.ejon.2008.07.003.
12. Maňásek V, Soumarová R, Kociánová I et al. Žilní vstupy v onkologii. Klin Onkol 2012; 25(1): 9–16.
13. Maňásek V. Žilní přístupy pro střednědobou a dlouhodobou protinádorovou léčbu. Onkologie 2015; 9(5): 260.
14. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular access in oncology patients. CA Cancer J Clin 2008; 58(6): 323–346. doi: 10.3322/CA.2008.0015.
15. Langer SW, Sehested M, Jesen PB. Anthracycline extravasation: a comprehensive review of experimental and clinical treatments. Tumori 2009; 95(3): 273–282.
16. Sukl.cz [internetová stránka]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data[search_for]=doxorubicin&data[code]=&data[atc_group]=L01DB01&data[material]=&data[path]=&data[reg]=&data[radio]=none&data[rc]=&data[chbox][0]=braill-yes&data[chbox][1]=braill-no&data[chbox][2]=braill-def&data[with_adv]=0&data[listing]=20&search=Vyhledat&page=3.
17. Mechl Z, Brančíková D. Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba. Med Pro Praxi 2009; 6(6): 325–329.
18. Tsavaris NB, Karagiaouris P, Tzannou I et al. Conservative approach to the treatment of chemotherapy-induced extravasation. J Dermatol Surg Oncol 1990; 16(6): 519–522.
19. Belada D, Trněný M (eds) a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. 8. doplněné a přepracované vydání. Hradec Králové: HK CREDIT s.r.o 2014.
20. Dorr RT, Soble M, Alberts DS. Efficacy of sodium thiosulfate as a local antidote to mechloretamine skin toxicity in mouse. Cancer Chemother Pharmacol 1988; 22(4): 299–302.
21. Dorr RT, Alberts DS. Failure of DMSO and vitamin E to prevent doxorubicin skin ulceration in the mouse. Cancer Treat Rep 1983; 67(5): 499–501.
22. Olver IN, Aisner J, Hament A et al. A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. J Clin Oncol 1988; 6(11): 1732–1735.
23. Wiseman LR, Spencer CM. Dexrazosane. A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. Drugs 1998; 56(3): 385–403.
24. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C et al. American Society of Clinical Oncology clinical guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. J Clin Oncol 1999; 17(10): 3333–3335.
25. Langer SW, Sehested M, Jensen P. Treatment of anthracycline extravasation with dexrazoxane. Clin Cancer Res 2000; 6(9): 3680–3686.
26. Langer SW, Thougaard AV, Sehested M. Treatment of experimental extravasation of amrubicin, liposomal doxorubicin, and mitoxantrone with dexrazoxane. Cancer Chemother Pharmacol 2012; 69(2): 573–576. doi: 10.1007/s00280-011-1794-6.
27. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol 2007; 18(3): 546–550.
28. Langer SW. Treatment of anthracycline extravasation from centrally inserted venouos catheters. Oncol Rev 2008; 2: 114–116.
29. Disa JJ, Chang RR, Muci SJ et al. Prevention of adriamycin-induced full-thickness skin loss using hyaluronidase infiltration. Plast Reconstr Surg 1998; 101(2): 370–374.
30. Bertelli G, Dini D, Forno GB et al. Hyaluronidase as an antidote to extravasation of vinca alkaloids: clinical results. J Cancer Res Clin Oncol 1994; 120(8): 505–506.
31. Sukl.cz [internetová stránka]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0200245&tab=texts.
32. Tsavaris N, Komitsopoulou P, Karagiaouris P et al. Prevention of tissue necrosis due to accidental extravasation of cytostatic drugs by a conservative approach. Cancer Chemother Pharmacol 1992; 30(4): 330–333.
33. Steiert A, Hille U, Burke W et al. Subcutaneous wash-out procedure (SWOP) for the treatment of chemotherapeutic extravasations. J Plast Reconstruct Aesthet Surg 2011; 64(2): 240–247. doi: 10.1016/j.bjps.2010.04.040.
34. Narducci F, Jean-Laurent M, Boulanger L et al. Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: a one-year prospective study in a cancer centre. Eur J Surg Oncol 2011; 37(10): 913–918. doi: 10.1016/j.ejso.2011.06.016.
35. Guarneri V, Conte PF. Acute and subacute toxicities of medical anticancer treatment. In: Handbook of Cancer Diagnosis and Treatment evaluation. ESMO 2009; 91–107.

Protinádorový efekt rybího oleje – mýtus, nebo realita?

Anticancer Effect of Fish Oil – a Fable or the Truth?

Neuwirthová J., Gál B., Smilek P., Urbánková P., Kostřica R.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Omega-3 mastné kyseliny z rybího oleje přinášejí mnohé zdravotní benefity využitelné i pro onkologické pacienty. Kromě jejich dobře známého protizánětlivého působení mají potenciál působit synergisticky s chemoterapií a zvyšovat radiosenzitivitu nádorů. Jejich protinádorový efekt je komplexní, a založen tak na více mechanizmech účinku. Byla u nich popsána zvýšená lipidová peroxidace během léčby, ovlivnění receptorových cest v nádorových buňkách, snížení tvorby prozánětlivých cytokinů podporujících buněčnou proliferaci, aktivace apoptózy v nádorové tkáni, imunomodulace a ovlivnění hormonálního metabolizmu. Výsledky jak epidemiologických, tak i experimentálních studií podporují existenci protinádorového účinku rybího oleje u zvířat i u lidí. Náš běžný západní styl stravy obsahuje nadbytek omega-6 mastných kyselin, které interferují se zdravotními přínosy omega-3 mastných kyselin, neboť soutěží o stejná vazebná místa a enzymové systémy. Z tohoto důvodu je pro projevení se protinádorového účinku omega-3 mastných kyselin potřeba i současně snížit konzumaci opačně působících omega-6 mastných kyselin. Některé epidemiologické studie mají vedle toho kontroverzní výsledky, které jsou však vysvětlitelné rozpory v jejich metodologii.

Klíčová slova

omega-3 mastná kyselina – rybí olej – chemoprevence – protinádorová látka – apoptóza – lipoperoxidace

Summary

Omega-3 fatty acids from fish oil have several health benefits for cancer patients. Recent findings indicate that, besides their well-known anti-cachectic effect, they can act synergistically with chemotherapeutic agents and may enhance tumor radio-sensitivity. The mechanisms underlying their anti-tumor effects are complex. The following effects have been reported after administration of omega-3 fatty acids: increased lipid peroxidation during therapy; disturbed tumor receptor signal pathways; lower levels level of pro-inflammatory cytokines that induce tumor cell proliferation; promotion of apoptosis in tumor tissues; immune modulation; and changes in hormonal metabolism. Epidemiological and experimental evidence support the conjecture that fish oil has an anticancer benefit for both animals and humans. However, Western countries have a diet rich in omega-6 fatty acids, which interfere with the health benefits of omega-3 fatty acids because they compete for the same rate-limiting enzymes. For this reason, the consumption of omega-6 fatty acids in Western diet needs to be lowered to observe the anti-tumor effect of omega-3 fatty acids. Some epidemiological studies report conflicting results, which may be explained by inconsistencies in the methodologies employed.

Key words

omega-3 fatty acid – fish oil – chemoprevention – anticancer agent – apoptosis – lipid peroxidation

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 recommendation for biomedical papers.

MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.
Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53
656 91 Brno
e-mail: b.gal@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 6. 11. 2015
Přijato/Accepted: 9. 1. 2016

http://dx.doi.org/10.14735/amko2016100

Úvod

Současná věda hledá stále nové možnosti, které by pomohly snížit výskyt nádorů, ale i toxicitu a následky onkologické léčby. Současně s tím se v posledních letech v medicíně rozvíjí i tzv. farmakonutrice, která umožňuje přirozeně se vyskytující složkou stravy v závislosti na dávce léčebně ovlivnit mnohé onemocnění [1]. Je jasné, že vývoj nových léků bude přinášet stále větší finanční zátěž, a v mnoha případech zůstává nepřekonaný problém toxicity. Proto je důležité věnovat pozornost podnětům, které ukazují na netoxickou a finančně nenáročnou možnost využití omega-3 mastných kyselin (MK) za účelem snížení výskytu nádorů i toxicity léčby. V současné době jsou omega-3 MK v onkologickém oboru využívány pouze s cílem zbrzdit kachexii pacientů a budoucnost ukáže, zdali vzniknou i další možnosti indikací.

Studie prokázaly, že přirozeně se vyskytující kyselina eikosapentaenová (EPA) a dokosahexaenová (DHA) z rybího oleje působí v organizmu různými mechanizmy od inkorporace do buněčných membrán se změnou jejich struktury a funkce přes vazbu na receptory a přímé ovlivnění genové exprese až po tvorbu specifických tkáňových mediátorů, tzv. resolvinů, protektinů a maresinů, které také ovlivňují mnohé buněčné procesy. Jejich efekt je, jak známo, protizánětlivý a proresorpční, ale i antikachektický, antitrombotický, hepatoprotektivní, nefroprotektivní, kardioprotektivní, neuroprotektivní aj. V posledních letech byly navíc popsány i některé zajímavé mechanizmy přímého protinádorového působení [2].

Toto review se proto zaměří na souhrn možných protinádorových účinků omega-3 MK. Vedle toho bychom chtěli pomoci osvětlit a zodpovědět některé kontroverzní otázky. Například jak je možné, že některé studie prokázaly, že vysoký příjem rybího oleje je spojen s nižším rizikem nádorů, a na straně druhé jiné studie prokazují vyšší výskyt v souvislosti s vysokotučnou stravou? Vedle toho některé studie, zejména stran karcinomů prostaty, mají kontroverzní výsledky. Jaké metodologické problémy a důvody tyhle rozpory mají a lze z nich udělat závěr? A pokud prokázal rybí olej opravdu protinádorový účinek, jaký je jeho molekulární mechanizmus?

Epidemiologické studie vlivu tuků na kancerogenezi a hledání odpovědi na kontroverzní otázky v této oblasti

Jak již bylo zmíněno, první kontroverzní otázka je ta, proč některé studie prokazují jednoznačnou spojitost mezi vyšší konzumací tuku a vznikem některých karcinomů, a na straně druhé jiné studie u těchto stejných nádorů dokladují nižší výskyt, pokud se sledují pouze v souvislosti s vyšším příjmem rybího tuku. Tato nejasnost má svoje vysvětlení, které spočívá ve faktu, že větší roli než celkové množství tuku má jeho složení. Většina živočišných tuků jsou zdroje, které pokud jsou konzumovány ve vysokém množství, podporují vznik některých druhů nádorů, zatímco rybí olej u stejných nádorů působí naopak, tedy preventivně. Zejména se to týká karcinomů prsu či prostaty, které mají velké rozdíly ve výskytu v jednotlivých populacích, a tyto rozdíly se zdají být kromě dalších faktorů podmíněny i odlišnostmi ve stravě. Jejich vysoké zastoupení v USA a Evropě ve srovnání s Asií je do značné míry závislé na stravovacích zvyklostech v těchto zemích, což bylo vysledováno na základě nárůstu jejich výskytu u asijské populace přistěhovalců vlivem změny jídelníčku v USA [3,4]. V Japonsku bylo zase popsáno v období mezi 60. a 90. léty 20. století zvýšení incidence karcinomu prsu v souvislosti s procentuálním nárůstem celkové konzumace tuku. Pokud se ale zaměříme pouze na vyšší konzumaci rybího tuku, výsledky jsou opačné, tedy preventivní. Pro Eskymáky je sice také charakteristická vysokotučná strava, ale hlavním zdrojem tuků je rybí olej a tato populace měla dlouhodobě naopak nižší výskyt zmíněných karcinomů prsu a prostaty. Souvislost mezi těmito faktory byla podpořena pozorováním, kdy u populace Eskymáků došlo snížením konzumace ryb přechodem na západní styl stravy k významnému nárůstu incidence sledovaných nádorů [1,5,6]. Také mnohé další epidemiologické studie upozornily na ochranný vliv rybího oleje na výskyt nádorů, a naopak na pronádorový vliv ostatních živočišných tuků, dle lokalit pak nejvíce na hormonálně závislé karcinomy a na karcinom tlustého střeva [7–10].

Pokud se ale zaměříme pouze na studie sledující vliv konzumace ryb na výskyt nádorů, tak i zde nalézáme kontroverzní výsledky. Ukazuje se, že pozitivní korelace vychází především ve studiích s dlouhodobým sledováním. Problémem možnosti věrohodného zhodnocení populačních studií je kromě časového faktoru i multifaktoriální vliv na výskyt nádorů a možnost zkreslení výsledků jejich koincidencí při změně životního stylu. Uvést to lze na příkladu karcinomů prsu, u kterých jsou časný věk pro menarche a první těhotenství a delší doba kojení faktory snižující riziko jejich výskytu podobně jako sledovaný rybí olej. Tyto faktory mají koincidenci, tedy jsou typické pro asijské oblasti s vyšší konzumací ryb ve srovnání např. s americkou nebo středoevropskou populací, a obojí se současně mění vlivem změny životního stylu. Vedle toho hraje roli to, že přechod na americký či středoevropský styl stravy s sebou nese nejen pokles konzumace omega-3 MK, ale i současné zvýšení konzumace opačně, tedy pronádorově působích nutričních složek dále ztěžující možnost věrohodné analýzy. Někteří autoři upozorňují i na možnost existence genetických variant v rámci metabolických cest, a tím účinků omega-3 MK. Problémem populačních studií je také samotný zdroj a kvalita ryb, které mohou obsahovat nejen málo omega-3 MK, ale i zdraví škodlivé látky, ať již primárně kontaminací z moře, anebo kancerogenů vznikajících po jejich tepelné úpravě nebo uzení. Pro metaanalýzy je také důležité srovnat, co si jednotliví autoři představují pod pojmem vyšší konzumace ryb, neboť ani tato definice není mezi studiemi jednoznačná. A rozdíly existují dokonce i ve vlastních sledovaných zdrojích mořských ryb, což některé studie již vůbec nerozlišují. Autoři samozřejmě správně odfiltrují sladkovodní ryby, které, jak známo, nejsou zdrojem omega-3 MK, ale již nerozlišují mezi jednotlivými druhy mořských ryb. Je potřeba si uvědomit, že relativně vysoká koncentrace omega-3 MK je nalézána pouze v tučných divokých rybách studených vod, jako je losos, ma-

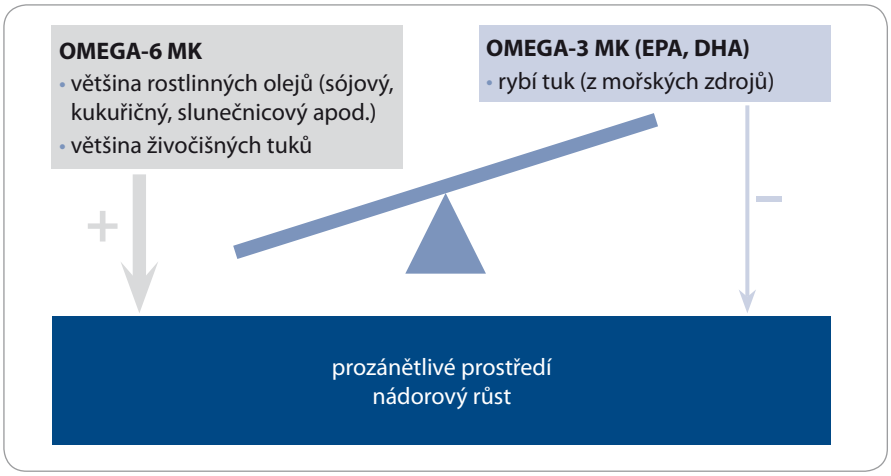
krela, sardinka, sleď apod., kdežto ryby teplých vod či farmářsky chované mají buďto málo tuku s nízkým obsahem omega-3 MK, anebo dokonce převažující opačně působící omega-6 MK. I v rámci mořských ryb se tedy jedná o významné rozdíly [2].

Přestože se nejedná o epidemiologickou studii, je potřeba zde na závěr osvětlit i kontroverzní výsledky studie SELECT, která před několika lety na rozdíl od ostatních upozornila na možnou souvislost mezi karcinomem prostaty a omega-3 MK, a vzbudila proto velkou pozornost odborníků i médií. Po bližším prozkoumání této studie však byl její závěr stran vlivu omega-3 MK dalšími autory zpochybněn. Jednak tato studie nebyla od začátku primárně cílena na sledování korelace mezi konzumací rybího oleje a karcinomů prostaty, tedy nebyla účastníkům doporučena konzumace ryb nebo rybího oleje, jednak vedle toho byly přítomny i další nedostatky, např. stran měření koncentrace MK pouze 1krát a pouze ve fosfolipidech plazmy namísto buněčných membrán erytrocytů. Je z jiných studií dobře známo, že v séru se omega-3 MK drží pouze několik dnů, hladiny v séru podléhají velké variabilitě, a pro detekci dlouhodobého stavu zásob omega-3 MK jsou proto mnohem vhodnější membrány krevních buněk [11]. Odhalené závažné metodologické chyby mohou být logickým vysvětlením, proč se její výsledky liší od řady jiných studií na lidech, které naopak ochranný vliv rybího oleje prokazují.

I přes mnohé překážky a někdy rozporuplné výsledky studií velké metaanalýzy podporují teorii ochranného vlivu rybího oleje na výskyt nádorů a daly významný podnět k dalším experimentálním a klinickým studiím v této oblasti [6].

Preklinické a klinické studie protinádorového účinku omega-3 MK a odhalení jeho molekulárních mechanizmů

Experimentální studie jsou stran protinádorového účinku omega-3 MK již mnohem průkaznější a jednoznačnější. Byly popsány mnohé molekulární mechanizmy, jakými jednotlivé tuky na samotný proces vzniku nádoru působí. Výzkum stran studií na lidech se však teprve rozvíjí a naráží podobně jako epidemiologické studie na mnohé metodologické překážky a někdy i protichůdné výsledky. Co se zdá být největšími problémy?



Obr. 1. Nadmíra omega-6 MK ve stravě může kompetitivním způsobem vyrušit protizánětlivý a protinádorový efekt omega-3 MK.

Na prvním místě je nutno poznamenat, že rostlinnou formu omega-3 MK, tedy kyselinu alfa-linolenovou (ALA), v tomto smyslu nelze brát jako efektivní zdroj, neboť její enzymatická konverze na vlastní živočišné, a tedy bioaktivní formy probíhá v lidském organizmu pouze v zanedbatelném procentu. Dalším problémem, který může být příčinou neúspěchu studií, je fakt, že současné standardní denní dávky 1–2 g EPA a DHA jsou pro mnoho indikací nízké a tím pádem neúčinné. Vedle rizika poddávkování má vliv i současný příjem opačně působících omega-6 MK. Jak již bylo zmíněno, v rámci výsledného efektu je více než celková dávka tuků důležité jejich složení. Zejména poměr omega-3 vůči omega-6 MK může hrát dokonce větší roli než jejich jednotlivá dávka. Je to dáno tím, že omega-3 a omega-6 MK soutěží o stejná vazebná místa, enzymové systémy a signální cesty. Jinými slovy tedy pro projevení se a zhodnocení vlastních příznivých účinků rybího oleje je nutno nejen zvážit optimální dávkování, ale současně i snížit příjem kompetitivně a opačně působících omega-6 MK, kterých je v našem jídelníčku zbytečný nadbytek v rámci jiných zdrojů tuků (obr. 1) [12].

Z mnoha modelů karcinomů je známo, že zánětlivé prostředí přispívá ke kancerogenezi a urychluje ji a protizánětlivé látky mohou tento proces utlumit. U omega-3 MK byla však kromě známého protizánětlivého působení navíc identifikována i řada přímých protinádorových účinků a zaujaly proto pozornost onkologického výzkumu. Živočišné formy omega-3 MK, tedy EPA a DHA, působí v organizmu mnoha mechanizmy jak samy o sobě, tak i skrze tvorbu specifických tkáňových mediátorů. V experimentálních *in vitro* i *in vivo* studiích na modelech různých druhů karcinomů byla prokázána inhibice proliferace a aktivace apoptózy nádorových buněk, vliv na mezibuněčné spojení, inhibice angiogeneze, invazivity a metastazování, a v neposlední řadě příznivé imunomodulační působení. Důležité je, že protinádorový efekt omega-3 MK se ukazuje být selektivní na nádory, současně tedy nepoškozuje zdravé buňky organizmu [13].

Jaká je vlastní molekulární podstata protinádorových mechanizmů omega-3 MK? (tab. 1)

1. Změna struktury a funkce membrán, vliv na lipidové rafty a membránové receptory

Po inkorporaci omega-3 MK do membránových fosfolipidů se mění nejen permeabilita a flexibilita membrán, ale i aktivita membránových receptorů a tím mnoha klíčových signálních soustav, jako jsou receptory spřažené s G proteinem (G protein-coupled receptor – GPCR), toll-like receptory (TLR-4), tyrozinkinázové receptory (receptor pro

Tab. 1. Souhrn jednotlivých prokázaných protinádorových mechanizmů omega-3 MK.

Inkorporace do buněčných membrán	změna permeability membrán
	změna množství a reaktivity pro kancerogenezi klíčových membránových receptorů, např. EGFR, GPCR, TLR aj.
	normalizace funkce mezibuněčných spojení
	zvýšení citlivosti membrán k lipoperoxidaci během chemo-/radioterapie
Vazba na membránové receptory jako ligandy	aktivace receptoru PPAR-γ
Vliv na expresi mRNA	inhibice proliferace, aktivace apoptózy
Inhibice enzymu zánětlivé signální cesty COX-2	snížení exprese PGE2
Zásah do metabolických procesů	zásah do metabolizace mevalonátu, estrogenu a testosteronu
Vliv na imunitu	imunomodulace

epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR)), iontové kanály aj. [14–16]. Příkladem je vliv na EGFR, který je v onkologii sledován jako jedna z důležitých struktur pro růst nádoru i jako cíl některých protinádorových léků. Je známo, že omega-3 MK mění strukturu lipidových raftů buněčných membrán a snižují tak výskyt cholesterolu v nich. Snížení obsahu cholesterolu v lipidových raftech vyvolá mnohé další změny, mezi nimiž je i snížení množství EGFR receptorů na povrchu buněk. Bylo prokázáno, že snížení zastoupení EGFR v membránách nádorových buněk má působením omega-3 MK vliv na vyvolání apoptózy [17]. V důsledku působení omega-3 MK byla nalezena jak nižší aktivace EGFR [18], tak i nižší aktivace Ras proteinu, který je intracelulárním přenašečem a hraje úlohu v proliferaci i metastazování nádorových buněk [19]. Omega-3 MK jsou schopny nejen změnit exprimované množství membránových receptorů, ale na některé receptory jsou schopny i tvořit vazby jako ligandy. Mezi tyto receptory patří receptor aktivovaný peroxizomovými proliferátory (peroxisome proliferators-activated receptors – PPAR-γ). Jak známo, aktivátory PPAR-γ jsou potenciálními protinádorovými látkami díky svému vlivu na buněčnou proliferaci, diferenciaci a přežívání. Signální cesta PPAR-γ a její vliv na zpomalení růstu nádorových buněk a na indukci apoptózy již byla identifikována u různých druhů malignit [20]. Jedním z významných faktorů kancerogeneze je také ztráta funkce tzv. gap junctions tvořících membránový komunikační systém sousedících buněk. Jedná se o epigenetický faktor kancerogeneze, neboť buňka po přerušení těchto mezibuněčných spojení ztrácí kontrolu z okolí a může se tím projevit její onkogenní potenciál. Omega-3 MK prokázaly normalizaci funkce gap junctions skrze inhibici tyrozinkinázových receptorů, což má také význam pro chemoprevenci [21]. Omega-3 MK dále snižují adhezivitu nádorových buněk, zejména downregulací Rho-GTPázy, redukcí exprese intracelulárních adhezních molekul ICAM a vaskulárních adhezních molekul VCAM [22].

2. Inhibice iniciační fáze translace onkogenních proteinů z mRNA, zástava buněčného cyklu a tím růstu nádorových buněk

Translace je buněčný proces exprese proteinů z mRNA a má tři fáze – iniciaci, elongaci a terminaci. Zvýšená exprese proteinů regulující proces zahájení translace vede k neoplastické transformaci buněk skrze vyšší expresi onkogenních proteinů, jako je c-myc, cyklin D1 apod. Zvýšená exprese iniciačního faktoru translace byla zaznamenána např. u karcinomů hlavy a krku, kolorekta, prsu, močového měchýře a lymfomů. Experimentální studie ukazují, že omega-3 MK jsou schopny inhibovat zahájení procesu translace mRNA a snížit tak expresi onkogenních proteinů. Nádorové buňky jsou tímto mechanizmem blokovány v G1 fázi a vykazují vyšší stupeň apoptózy [3,23–28]. Další sledovanou strukturou je Wnt, která představuje intracelulární signální cestu zasahující do procesů buněčné diferenciace a migrace a její regulace probíhá skrze β-catenin. Zvýšená aktivace této signální cesty byla identifikována u mnoha druhů nádorů. In vitro i *in vivo* studie prokázaly, že omega-3 MK jsou schopny inhibice Wnt/β-catenin signalizace a tím útlumu exprese c-myc a cyklinu D1 s inhibicí proliferace nádorových buněk [29,30]. Podpora degradace β-cateninu vlivem omega-3 MK byla popsána v souvislosti se snížením tvorby pronádorového prostaglandinu E2 (PGE2) [31].

3. Snížení produkce pronádorového PGE2 z omega-6 MK a zvýšení syntézy protinádorového PGE3 z omega-3 MK

Eikosanoidy jsou tkáňové působky, které zahrnují prostaglandiny, leukotrieny a tromboxany. Jejich účinky se liší v závislosti na tom, z jakých polynenasycených MK vznikají, tedy jestli z omega-3, nebo omega-6, které, jak známo, působí protichůdným způsobem. Ovlivňují mnoha mechanizmy buněčnou proliferaci, diferenciaci a apoptózu. Dále je dlouhodobě známo, že PGE2, který vzniká z omega-6 MK kyseliny arachidonové prostřednictvím enzymu cyklooxygenázy-2 (COX-2), podporuje zánět i kancerogenezi. Příjem omega-3 MK kompetitivním způsobem vytěsňuje kyselinu arachidonovou z buněčných membrán [32] a navíc i inhibuje enzym COX-2 [33,34]. Vytěsnění omega-6 MK z buněčných membrán a inhibice enzymů produkujících prozánětlivé pronádorové působky je jedním z důležitých mechanizmů protinádorového efektu omega-3 MK. Patologicky zvýšená exprese COX-2 byla zachycena v souvislosti s vývojem celé řady nádorů, např. karcinomů hlavy a krku, plic, prsu, žaludku, tlustého střeva, prostaty, pankreatu, mozku, gliomů, melanomů aj. Navíc je

známo, že inhibitory COX-2 zabraňují progresi adenomů do adenokarcinomů u pacientů s familiární adenopolypózou střev a působí chemopreventivně v rámci prevence nádorů [35]. Bylo prokázáno, že COX-2 hraje skrze PGE2 roli ve všech fázích kancerogeneze od iniciace, promoce až po metastazování. Vlivem PGE2 dochází k aktivaci EGFR [36,37], Ras, MAPK a dalších pro kancerogenezi klíčových struktur [38,39]. Protinádorový vliv rybího oleje má vedle toho i tvorba opačně působících, tedy protizánětlivých a protinádorových eikosanoidů z omega-3 MK. Jedná se o prostaglandiny třídy 3 (PGE3), které ve studiích opakovaně prokázaly vliv na inhibici kancerogeneze [40]. Inhibice COX-2 skrze omega-3 MK má za následek nejen inhibici proliferace nádorových buněk, ale i inhibici angiogeneze skrze útlum exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), růstového faktoru odvozeného od krevních destiček (platelet derived growth factor – PDGF), matrixových metaloproteináz (MMP-2) aj. Je známo, že omega-6 MK působí na novotvorbu cév aktivačně, a sice již zmíněným kompetitivním způsobem. Studie proto upozorňují, že jak pro projevení se protizánětlivých, tak i protinádorových a antiangiogenních účinků omega-3 MK je potřeba současně snížit příjem opačně působících omega-6 MK [41,42].

4. Účinek na metabolizmus mevalonátu

Enzym 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzym A (HMG-CoA) reduktáza hraje roli v syntéze mevalonátu a má vliv na proliferaci buněk. Po podání rybího oleje byl popsán skrze supresi HMG-CoaA pokles syntézy mevalonátu ve žlázách savců, což představuje jeden z dalších možných protinádorových mechanizmů omega-3 MK [43].

5. Vliv na metabolizmus estrogenu a testosteronu

Estradiol je metabolizován dvěma cestami s tvorbou dvou různých metabolitů, tedy 16-hydroxyestronu a 2-hydroxyestronu. U karcinomu prsu je známo, že je riziková C16-hydroxylace estradiolu. Studie prokázaly, že rybí olej u žen redukuje C16-hydroxylaci [44,45]. Nižší produkce 16-hydroxyestronu s přesunem metabolických pochodů ke tvorbě 2-hydroxyestronu vlivem omega-3 MK tak může snížit riziko karcinomu prsu. Omega-3 MK navíc interferují s metabolizmem testosteronu. Inhibice enzymu 5α-reduktázy a tím nižší produkce dihydrotestosteronu [46] může být jedním z mechanizmů snižujících riziko karcinomu prostaty. Zásah do metabolizace hormonů je zajímavým chemopreventivním mechanizmem, který má potenciál uplatnit se nejen u typických hormonálně závislých nádorů. Souvislost kancerogeneze s hladinou sexuálních hormonů totiž byla díky přítomnosti hormonálních receptorů prokázána i u zdánlivě odlišných oblastí. Příkladem mohou být karcinomy horních dýchacích a polykacích cest aj. [47–52].

6. Imunomodulace a protiinfekční působení

Omega-3 MK mají vliv na reaktivitu imunitních buněk a zasahují tak mnoha mechanizmy do signálních cest zánětu s ovlivněním transkripčního faktoru NF-κB a tím produkce prozánětlivých cytokinů. Jejich účinek s potlačením zánětu není imunosupresivní, ale imunomodulační, neboť současně podporují rychlejší vstřebání zánětu a mají i určitý antimikrobiální efekt. Je známo, že imunomodulační účinek je součástí komplexního protinádorového mechanizmu omega-3 MK [53]. Příkladem je karcinom žaludku, u kterého byl prokázán chemopreventivní efekt rybího oleje, daný mj. i rychlejší eradikací infekce *Helicobacter pylori*, která, jak známo, hraje roli v kancerogenezi této oblasti [54–56].

7. Indukace oxidačního stresu v nádorových buňkách, zvýšená citlivost k lipidové peroxidaci při chemoterapii a radioterapii

Jak již bylo uvedeno, omega-3 MK se inkorporují do buněčných membrán, kde ovlivňují mnoho signálních soustav. Zároveň se ale zvýšením obsahu polynenasycených MK stávají buňky citlivější k chemoterapii a radioterapii, což představuje jeden z dalších protinádorových mechanizmů. Membrány jsou tak vulnerabilnější vůči oxidačnímu stresu a v takovémto prostředí byl zachycen vyšší stupeň apoptózy nádorových buněk [57,58]. Zvýšená citlivost k léčbě byla popsána jak u chemoterapie, tak i u radioterapie. Vlivem přidání omega-3 MK dochází k vyššímu stupni lipoperoxidace a apoptózy, což bylo prokázáno na různých druzích karcinomů [59–62]. Mutace proapoptotických genů, jako je např. p53, je jedním ze sledovaných markerů vyšší maligníty u mnoha tumorů [63]. I při mutaci p53 prokázaly omega-3 MK pronádorový účinek skrze indukci mitochondriálního oxidačního stresu, a tím otevírají zajímavý terapeutický potenciál do budoucna [64]. Vedle toho studie prokázaly, že přidání antioxidantů tento prooxidační protinádorový mechanizmus rybího oleje může vyrušit [65].

Studie kombinací omega-3 MK se současnými protinádorovými léky a slibné možnosti do budoucna

Díky specifickému protizánětlivému a protinádorovému účinku, ale i díky možnosti zbrzdění rozvoje kachexie, omezení fibrotizace tkání a protekce vnitřních orgánů při léčbě se stávají omega-3 MK velmi zajímavé pro onkologické indikace jak v rámci prevence, tak i během léčby. Díky tomu, že působí přímým protinádorovým účinkem i skrze chemo- a radiosenzitizaci, se zkoušejí různé kombinace se současnými léky. Zlepšení efektu onkologické léčby při podání omega-3 MK bylo popsáno při radioterapii a na příkladu chemoterapeutik, jako je doxorubicin, epirubicin, 5-fluorouracil, oxaliplatina, cisplatina, tamoxifen, gemcitabin [66–74], ale i při cílené léčbě inhibitory EGFR [75].

Dalším příkladem je kombinace omega-3 MK s inhibitory COX-2. Kromě synergistického efektu v rámci chemoprevence karcinomů kolorekta se u této kombinace jeví jako slibná možnost i prevence kachexie onkologických pacientů [39].

Zjištěné antiproliferativní a proapoptotické působení bylo dokonce důvodem vývoje syntetických analog omega-3 MK, nabízejících tak pole výzkumu nového druhu protinádorových léků [76].

Význam chemoprevence stravou pro praxi

Nutriční podpora a tzv. imunonutrice prokázala velmi dobrý efekt na zlepšení výsledků léčby a přežití u onkologických pacientů [77], ale vliv úpravy stravy se významně uplatňuje i v rámci prevence nádorů u zdravé populace. Udává se, že pouze dietárními faktory je preventabilních až 40 % všech nádorů, přičemž míra preventability značně závisí na nádorové lokalizaci. Například nádory zažívacího traktu, jako jícnu, žaludku a kolorekta, jsou dietárními faktory preventabilní až ze 75 %. Velmi významný je i efekt stravy na řadu nádorů mimo gastrointestinální trakt, kdy nádory prsu a endometria jsou dietárními faktory preventabilní až z 50 %, nádory plic až ze 30 % [78] a podobně lze nalézt i některé jiné. Tato fakta jsou důvodem, proč je ve výzkumu tolik pozornosti věnováno popisu vlivu přirozených složek stravy na vlastní proces kancerogeneze. Pro onkologické indikace jsou vedle omega-3 MK předmětem studií i mnohé další přírodní látky v rámci tzv. chemoprevence [79], a teprve budoucnost ukáže, zdali se v širší míře dokážou uplatnit i v praxi.

Závěr

V současné době bylo odhaleno několik cest protinádorového účinku omega-3 MK. Byly popsány molekulární mechanizmy, kterými omega-3 MK aktivují apoptózu, inhibují proliferaci, invazivitu a metastazování nádorových buněk, potlačují angiogenezi a v neposlední řadě i mechanizmy imunomodulace. Klinický výzkum se teprve rozvíjí, ale již nyní se na základě dostupných preklinických dat zdají být omega-3 MK slibné jak v prevenci, tak i v kombinaci s onkologickou léčbou na základě jejich synergistického efektu s radioterapií, chemoterapií a cílenou léčbou. Některé epidemiologické studie cílené na sledování konzumace rybího oleje a výskytu nádorů přinesly vedle toho kontroverzní výsledky a vzbudily rozdílné názory. Tyto však byly po bližší analýze vysvětleny jejich metodologickými nedostatky. Je nutno rozlišovat ve zdrojích ryb, účinek je také závislý na vlastní dávce omega-3 MK, na poměru vůči opačně působícím omega-6 MK a na některých dalších faktorech. Dále pokud se sleduje hladina omega-3 MK v organizmu, je nutno ji detekovat z membrán krevních buněk, které mnohem lépe odrážejí stav dlouhodobých zásob ve srovnání s jejich hladinou v séru. I přes mnohé nejasnosti v tomto tématu velké metaanalýzy studií nakonec podpořily závěry ohledně ochranného vlivu rybího oleje. Stále však zůstala nedořešená otázka optimální dávky omega-3 MK, neboť současné standardní dávky se jeví v mnoha indikacích jako relativně nízké. Navíc se ukazuje, že samotné doplnění rybího oleje negativní efekt středoevropské a americké vysokotučné stravy bohaté na omega-6 MK nemá sílu vyrušit. Pro projevení se farmakonutričních účinků omega-3 MK je vhodné doporučit i další opatření ve smyslu současného snížení konzumace jiných tuků, neboť bylo prokázáno, že dokonce ještě více než samotná dávka má na výsledný efekt vliv vlastní poměr omega-3 vůči opačně kompetitivně působícím omega-6 MK.

Literatura

1. Zadák Z, Tichá A, Hronek M et al. Pokroky v metabolizmu a výživě 2011 a cesta k personalizované léčbě. Vnitr Lek 2011; 57(11): 970–974.
2. Aktas BH, Chorev M, Halperin JA. Cancer and n-3 PUFAs: the translations initiation connection. In: Milner JA, Romagnolo DF (eds). Nutrition and health: bioactive compounds and cancer. Springer 2010: 253–273.
3. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian American women. J Natl Cancer Inst 1993; 85(22): 1819–1827.
4. Deapen D, Liu L, Perkins C et al. Rapidly rising breast cancer incidence rates among Asian-American women. Int J Cancer 2002; 99(5): 747–750.
5. Nielsen NH, Hansen JP. Breast cancer in Greenland-selected epidemiological, clinical, and histological features. J Cancer Res Clin Oncol 1980; 98(3): 287–299.
6. Terry PD, Rohan TE, Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. Am J Clin Nutr 2003; 77(3): 532–543.
7. Lanier AP, Kelly JJ, Smith B et al. Alaska Native cancer update: incidence rates 1989–1993. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5(9): 749–751.
8. Tsuji K, Harashima E, Nakagawa Y et al. Time-lag effect of dietary fiber and fat intake ratio on Japanese colon cancer mortality. Biomed Environ Sci 1996; 9(2–3): 223–228.
9. You WC, Jin F, Devesa S et al. Rapid increase in colorectal cancer rates in urban Shanghai, 1972–97, in relation to dietary changes. J Cancer Epidemiol Prev 2002; 7(3): 143–146.
10. Thiebaut AC, Chajes V, Gerber M et al. Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer. Int J Cancer 2009; 124(4): 924–931. doi: 10.1002/ijc.23980.
11. Weylandt KH, Serini S, Chen YQ et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: the way forward in times of mixed evidence. Biomed Res Int 2015; 2015: 143109. doi: 10.1155/2015/143109.
12. Gerber M. Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies. Br J Nutr 2012; 107 (Suppl 2): S228–S239. doi: 10.1017/S0007114512001614.
13. Devi KP, Rajavel T, Russo GL et al. Molecular targets of omega-3 fatty acids for cancer therapy. Anticancer Agents Med Chem 2015; 15(7): 888–895.
14. Mitchell DC, Niu SL, Litman BJ. DHA-rich phospholipids optimize G-protein-coupled signaling. J Pediatr 2003; 143 (Suppl 4): S80–S86.
15. Wong SW, Kwon MJ, Choi AM et al. Fatty acids modulate toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. J Biol Chem 2009; 284(40): 27384–27392. doi: 10.1074/jbc.M109.044065.
16. Xiao YF, Ke Q, Wang SY et al. Single point mutations affect fatty acid block of human myocardial sodium channel alpha subunit Na+ channels. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98(6): 3606–3611.
17. Schley PD, Brindley DN, Field CJ. (n-3) PUFA alter raft lipid composition and decrease epidermal growth factor receptor levels in lipid rafts of human breast cancer cells. J Nutr 2007; 137(3): 548–553.
18. Corsetto PA, Montorfano G, Zava S et al. Effects of n-3 PUFAs on breast cancer cells through their incorporation in plasma membrane. Lipids Health Dis 2011; 10: 73. doi: 10.1186/1476-511X-10-73.
19. Rogers KR, Kikawa KD, Mouradian M et al. Docosahexaenoic acid alters epidermal growth factor receptor-related signaling by disrupting itslipid raft association. Carcinogenesis 2010; 31(9): 1523–1530. doi: 10.1093/carcin/bgq111.
20. Edwards IJ, O'Flaherty JT. Omega-3 fatty acids and PPARgamma in cancer. PPAR Res 2008; 2008: 358052. doi: 10.1155/2008/358052.
21. Zhang YW, Morita I, Yao XS et al. Pretreatment with eicosapentaenoic acid prevented hypoxia/reoxygenation-induced abnormality in endothelial gap junctional intercellular communication through inhibiting the tyrosine kinase activity. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1999; 61(1): 33–40.
22. Stephenson JA, Al-Taan O, Arshad A et al. The multifaceted effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the hallmarks of cancer. J Lipids 2013; 2013: 261247. doi: 10.1155/2013/261247.
23. Palakurthi SS, Flückiger R, Aktas H et al. Inhibition of translation initiation mediates the anticancer effect of the n-3 polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid. Cancer Res 2000; 60(11): 2919–2925.
24. Aktas H, Halperin JA. Translational regulation of gene expression by omega-3 fatty acids. J Nutr 2004; 134 (Suppl 9): 2487S–2491S.
25. Mandal CC, Ghosh-Choudhury T, Dey N et al. miR-21 is targeted by omega-3 polyunsaturated fatty acid to regulate breast tumor CSF-1 expression. Carcinogenesis 2012; 33(10): 1897–1908. doi: 10.1093/carcin/bgs198.
26. Yao QH, Zhang XC, Fu T et al. ω-3 polyunsaturated fatty acids inhibit the proliferation of the lung adenocarcinoma cell line A549 in vitro. Mol Med Rep 2014; 9(2): 401–406. doi: 10.3892/mmr.2013.1829.
27. Lu Y, Nie D, Witt WT et al. Expression of the fat-1 gene diminishes prostate cancer growth in vivo through enhancing apoptosis and inhibiting GSK-3 beta phosphorylation. Mol Cancer Ther 2008; 7(10): 3203–3211. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0494.
28. Jakobsen CH, Størvold GL, Bremseth H et al. DHA induces ER stress and growth arrest in human colon cancer cells: associations with cholesterol and calcium homeostasis. J Lipid Res 2008; 49(10): 2089–2100. doi: 10.1194/jlr.M700389-JLR200.
29. Xue M, Wang Q, Zhao J et al. Docosahexaenoic acid inhibited the Wnt/beta-catenin pathway and suppressed

breast cancer cells in vitro and in vivo. J Nutr Biochem 2014; 25(2): 104–110. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.008.
30. Song KS, Jing K, Kim JS et al. Omega-3-polyunsaturated fatty acids suppress pancreatic cancer cell growth in vitro and in vivo via downregulation of Wnt/Beta-catenin signaling. Pancreatology 2011; 11(6): 574–584. doi: 10.1159/000334468.
31. Lim K, Han C, Xu L et al. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 activates beta-catenin in human cholangiocarcinoma cells: evidence for inhibition of these signaling pathways by omega 3 polyunsaturated fatty acids. Cancer Res 2008; 68(2): 553–560. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2295.
32. Rose DP, Rayburn J, Hatala MA et al. Effects of dietary fish oil on fatty acids and eicosanoids in metastasizing human breast cancer cells. Nutr Cancer 1994; 22(2): 131–141.
33. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. Pharmacol Ther 1999; 83(3): 217–244.
34. Park JM, Kwon SH, Han YM et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as potential chemopreventive agent for gastrointestinal cancer. J Cancer Prev 2013; 18(3): 201–208.
35. Evans JF, Kargman SL. Cancer and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition. Curr Pharm Des 2004; 10(6): 627–634.
36. Donnini S, Finetti F, Solito R et al. EP2 prostanoid receptor promotes squamous cell carcinoma growth through epidermal growth factor receptor transactivation and iNOS and ERK1/2 pathways. FASEB J 2007; 21(10): 2418–2430.
37. Shao J, Evers BM, Sheng H. Prostaglandin E2 synergistically enhances receptor tyrosine kinase-dependent signaling system in colon cancer cells. J Biol Chem 2004; 279(14): 14287–14293.
38. Chun KS, Lao HC, Trempus CS et al. The prostaglandin receptor EP2 activates multiple signaling pathways and beta-arrestin1 complex formation during mouse skin papilloma development. Carcinogenesis 2009; 30(9): 1620–1627. doi: 10.1093/carcin/bgp168.
39. Vara-Messler M, Buccellati C, Pustina L et al. Potential role of PUFAs and COXIBs in cancer chemoprevention. Prostaglandins Other Lipid Media 2015; 120: 97–102. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.04.003.
40. Yang P, Jiang Y, Fischer SM. Prostaglandin E3 metabolism and cancer. Cancer Lett 2014; 348(1–2): 1–11. doi: 10.1016/j.canlet.2014.03.010.
41. Spencer L, Mann C, Metcalfe M et al. The effect of omega-3 FAs on tumour angiogenesis and their therapeutic potential. Eur J Cancer 2009; 45(12): 2077–2086. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.026.
42. Kang JX, Liu A. The role of the tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in regulating tumor angiogenesis. Cancer Metastasis Rev 2013; 32(1–2): 201–210. doi: 10.1007/s10555-012-9401-9.
43. El-Sohemy A, Archer MC. Regulation of mevalonate synthesis in rat mammary glands by dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. Cancer Res 1997; 57(17): 3685–3687.
44. Duncan RE, El-Sohemy A, Archer MC. Dietary factors and the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: implications for breast cancer and development. Mol Nutr Food Res 2005; 49(2): 93–100.
45. Osborne CK. Effects of estrogens and antiestrogens on cell proliferation: Implications for the treatment of breast cancer. Cancer Treat Res 1988; 39: 111–129.
46. Liang T, Liao S. Inhibition of steroid 5 alpha-reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids. Biochem J 1992; 285(2): 557–562.
47. Ferguson BJ, Hudson WR, McCarty KS Jr. Sex steroid receptor distribution in the human larynx and laryngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113(12): 1311–1315.
48. Kleemann D, Kunkel S. Serum dihydrotestosterone versus total testosterone values of patients with laryngeal carcinomas and chronic laryngitis. Laryngorhinootologie 1996; 75(6): 351–355.
49. Remenár É, Számel I, Buda B et al. , Why men?' Hormones and hormone receptors in male head and neck cancer patients. In: Klainsasser O, Glanz H, Olofsson J (eds). Advances in Laryngology in Europe. J Elsevier 1997: 137–140.
50. Lukits J, Remenár E, Rásó E et al. Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- and progesterone receptors in head and neck cancer. Int J Oncol 2007; 30(1): 155–160.
51. Yoo HJ, Sepkovic DW, Bradlow HL et al. Estrogen metabolism as a risk factor for head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 124(3): 241–247.
52. Shatalova EG, Klein-Szanto AJ, Devarajan K et al. Estrogen and cytochrome P450 1B1 contribute to both early- and late-stage head and neck carcinogenesis. Cancer Prev Res 2011; 4(1): 107–115. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0133.
53. Kapoor S. Immunomodulatory properties of omega-3 fatty acids: a possible explanation for their systemic, anticarcinogenic effects. J Leukoc Biol 2009; 85(1): 2–3. doi: 10.1189/jlb.0708456.
54. Correia M, Michel V, Matos AA et al. Docosahexaenoic acid inhibits Helicobacter pylori growth in vitro and mice gastric mucosa colonization. PLoS One 2012; 7(4): e35072. doi: 10.1371/journal.pone.0035072.
55. Thompson L, Cockayne A, Spiller RC. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of Helicobacter pylori: a possible explanation of the effect of diet on peptic ulceration. Gut 1994; 35(11): 1557–1561.
56. Park SH, Kangwan N, Park JM et al. Non-microbial approach for Helicobacter pylori as faster track to prevent gastric cancer than simple eradication. World J Gastroenterol 2013; 19(47): 8986–8995. doi: 10.3748/wjg.v19.i47.8986.
57. Gonzalez MJ. Fish oil, lipid peroxidation and mammary tumor growth. J Am Coll Nutr 1995; 14(4): 325–335.
58. Hardman WE, Munoz J Jr, Cameron IL. Role of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in omega 3 fatty acids induced suppression of breast cancer xenograft growth in mice. Cancer Cell Int 2002; 2(1): 10.
59. Cai F, Sorg O, Granci V et al. Interaction of ω-3 polyunsaturated fatty acids with radiation therapy in two different colorectal cancer cell lines. Clin Nutr 2014; 33(1): 164–170. doi: 10.1016/j.clnu.2013.04.005.
60. Kikawa KD, Herrick JS, Tateo RE et al. Induced oxidative stress and cell death in the A549 lung adenocarcinoma cell line by ionizing radiation is enhanced by supplementation with docosahexaenoic acid. Nutr Cancer 2010; 62(8): 1017–1024. doi: 10.1080/01635581.2010.492084.
61. Jeong S, Jing K, Kim N et al. Docosahexaenoic acid-induced apoptosis is mediated by activation of mitogen-activated protein kinases in human cancer cells. BMC Cancer 2014; 14: 481. doi: 10.1186/1471-2407-14-481.
62. Fukui M, Kang KS, Okada K et al. EPA, an omega-3 fatty acid, induces apoptosis in human pancreatic cancer cells: role of ROS accumulation, caspase-8 activation, and autophagy induction. J Cell Biochem 2013; 114(1): 192–203. doi: 10.1002/jcb.24354.
63. Binkova H, Smardova J, Krpensky A et al. Prognoza nadoru hlavy a krku se zamerenim na nadorovy supresor p53. Otorinolaryng Foniat 2004; 4: 189–195.
64. Shin S, Jing K, Jeong S et al. The omega-3 polyunsaturated fatty acid DHA induces simultaneous apoptosis and autophagy via mitochondrial ROS-mediated Akt-mTOR signaling in prostate cancer cells expressing mutant p53. Biomed Res Int 2013; 2013: 568671. doi: 10.1155/2013/568671.
65. Gonzalez MJ, Schemmel RA, Dugan L Jr et al. Dietary fish oil inhibits human breast carcinoma growth: a function of increased lipid peroxidation. Lipids 1993; 28(9): 827–832.
66. Hardman WE. (n-3) fatty acids and cancer therapy. J Nutr 2004; 134 (Suppl 12): 3427S–3430S.
67. Abulrob AN, Mason M, Bryce R et al. The effect of fatty acids and analogues upon intracellular levels of doxorubicin in cells displaying P-glycoprotein mediated multidrug resistance. J Drug Target 2000; 8(4): 247–256.
68. Abdia J, Garssena J, Faberb J et al. Omega-3 fatty acids, EPA and DHA induce apoptosis and enhance drug sensitivity in multiple myeloma cells but not in normal peripheral mononuclear cells. J Nutr Biochem 2014; 25(12): 1254–1262. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.06.013.
69. De Carlo F, Witte TR, Hardman WE et al. Omega-3 eicosapentaenoic acid decreases CD133 colon cancer stem-like cell marker expression while increasing sensitivity to chemotherapy. PLoS One 2013; 8(7): e69760. doi: 10.1371/journal.pone.0069760.
70. Vasudevan A, Yu Y, Banerjee S et al. Omega-3 fatty acid is a potential preventive agent for recurrent colon cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2014; 7(11): 1138–1148. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0177.
71. Manni A, El-Bayoumy K, Skibinski CG et al. Combination of atiestrogens and omega-3 fatty acids for breast cancer prevention. Biomed Res Int 2015; 2015: 638645. doi: 10.1155/2015/638645.
72. Bougnoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN et al. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. Br J Cancer 2009; 101(12): 1978–1985. doi: 10.1038/sj.bjc.6605441.
73. Yamagami T, Porada CD, Pardini RS et al. Docosahexaenoic acid induces dose dependent cell death in an early undifferentiated subtype of acute myeloid leukemia cell line. Cancer Biol Ther 2009; 8(4): 331–337.
74. Hering J, Garrean S, Dekoj TR et al. Inhibition of proliferation by omega-3 fatty acids in chemoresistant pancreatic cancer cells. Ann Surg Oncol 2007; 14(12): 3620–3628.
75. Rogers KR, Kikawa KD, Mouradian M et al. Docosahexaenoic acid alters epidermal growth factor receptorrelated signaling by disrupting its lipid raft association. Carcinogenesis 2010; 31(9): 1523–1530.
76. Dyari HR, Rawling T, Burget K et al. Synthetic omega-3 epoxyfatty acids as antiproliferative and pro-apoptotic agents in human breast cancer cells. J Med Chem 2014; 57(17): 7459–7464. doi: 10.1021/jm501083y.
77. Malá E, Vejražková E, Bielmeierová J et al. Dlouhodobé sledování nutričního, klinického stavu a kvality života u nemocných s rakovinou hlavy a krku. Klin Onkol 2015; 28(3): 200–214. doi: 10.14735/amko2015200.
78. Fiala J, Derflerová Brázdová Z. Výživa v prevenci nádorových onemocnění. Klin Onkol 2000; 13(speciál 2000): 8–16.
79. Klener P. Chemoprevence nádorových onemocnění. Klin Onkol 1999; 12(3): 78–81.

Novinky v adjuvantní terapii neseminomů stadia I

News in Adjuvant Therapy of Non-seminomatous Germ Cell Testicular Tumors of Stage I

Pokrivčák T., Lakomý R., Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Testikulární germinální nádory díky vysoké citlivosti k onkologické terapii a propracovanému systému multidisciplinární spolupráce představují nejlépe léčitelné solidní nádory dospělého věku. I přes postupný nárůst incidence v posledních letech zůstává mortalita nízká. Standardní postup po orchiektomii u neseminomů I. stadia je nejednotný vzhledem k nedostatečnému množství randomizovaných studií posuzujících jednotlivé možnosti terapie. Pravděpodobnost relapsu v největší míře závisí na přítomnosti rizikových faktorů, z nichž největší roli hraje lymfangioinvaze. Po primárně provedené orchiektomii může být využita možnost pečlivého sledování, adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny nebo retroperitoneální lymfadenektomie. Všechny varianty terapie nabízejí podíl celkového vyléčení kolem 99 %. Jak využití adjuvantní chemoterapie, tak i retroperitoneální lymfadenektomie je spojeno s řadou akutních i pozdních nežádoucích účinků. Snaha o minimalizaci nežádoucích účinků se zachováním co nejnižšího počtu relapsů vedla k potřebě srovnání počtů cyklů chemoterapie a chemoterapie vs. retroperitoneální lymfadenektomie. Cílem naší přehledové práce je shrnutí výsledků jednotlivých léčebných modalit u I. stadia germinálních nádorů varlat s ohledem na jejich účinnost a toxicitu.

Klíčová slova

neseminomové germinální testikulární nádory – adjuvantní chemoterapie – retroperitoneální lymfadenektomie – pečlivé sledování

Summary

Thanks to a multidisciplinary approach, testicular germinative tumors are now assigned to a group of highly curable oncologic diseases with favorable prognoses. Despite the gradual increase in the incidence of this type of cancer in recent years, mortality remains low. Yet, guidelines for postoperative treatment of stage I non-seminomatous germ cell testicular tumors remain inconsistent due to the low number of randomized studies. The probability of relapse is strongly associated with the occurrence of lymphangiogenesis. The period after primarily orchiectomy can be utilized for close monitoring, cisplatin-based adjuvant chemotherapy, or retroperitoneal lymphadenectomy. All variants of therapy offer a cure rate of about 99%. The use of adjuvant chemotherapy, as well as retroperitoneal lymph node dissection, is associated with acute and late adverse effects. The effort to minimize side effects with preserving the lowest number of relapses resulted in the need for comparing the number of chemotherapy cycles and chemotherapy vs. retroperitoneal lymphadenectomy. The aim of this review is to evaluate the different treatment modalities for stage I testicular germ cell tumors with respect to their efficacy and toxicity.

Key words

non-seminomatous germ cell tumors – adjuvant chemotherapy – retroperitoneal lymph node dissection – surveillance

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by MH CZ – RVO (MMCI, 00209805).

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

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

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

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

MUDr. Tomáš Pokrivčák
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: tomas.pokrivcak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 6. 2015
Přijato/Accepted: 17. 1. 2016

http://dx.doi.org/10.14735/amko2016107

Úvod

Testikulární germinální nádory (TGN) představují nejčastější malignitu u mužů ve věku 15–40 let. Incidence v ČR v posledních desetiletích postupně narůstá. V roce 2012 představovala 8,89/100 000 obyvatel [1]. I přes nárůst incidence zůstává mortalita nízká (0,91/100 000 obyvatel pro rok 2012) [1]. Histologicky jsou TGN zastoupené v 55 % seminomy a v 45 % neseminomy. V rámci neseminomových germinálních tumorů varlat (non-seminomatous germ cell testicular tumours – NSGCTT) obsahuje 60 % nádorů více než jednu histologickou variantu testikulárního tumoru. Onkologický postup se poté určuje dle přítomnosti nejmalignější komponenty smíšeného nádoru. Přibližně 50–60 % NSGCTT je tvořeno stadiem I. V případě stadia IA jde o nádory omezené na varle a nadvarle bez vaskulární nebo lymfatické invaze s maximálním postižením tunica albuginea. U stadia IB může nádor svým šířením postihovat až skrotum. V obou případech (IA, IB) nejsou postižené lymfatické uzliny, není prokázaná přítomnost metastáz a hladiny tumorových markerů (TM – hCG, AFP, LDH) jsou v normě. Při provedení primární retroperitoneální lymfadenektomie (retroperitoneal lymph node dissection – RPLND) však bývá až u 30 % pacientů prokázaná subklinická diseminace v podobě pozitivních lymfatických uzlin. Riziko vzdálené diseminace v největší míře souvisí s přítomností lymfangioinvaze (LVI), která je přítomná cca u 1/3 pacientů [2]. Při přítomnosti LVI u tumoru je riziko relapsu kolem 50 %, při nepřítomnosti LVI klesá na 15–20 % [3]. Dalším významným faktorem ovlivňujícím pravděpodobnost relapsu je procentuální zastoupení embryonální složky. Představuje-li embryonální karcinom více než 50 %, je relaps rate 40,9 vs. 20,8 % u pacientů, kde je zastoupen méně než v 50 % [4]. Recidiva tumoru bývá nejčastěji lokalizovaná v retroperitoneu do dvou let od orchiektomie [5].

Po orchiektomii u stadia IA (pT1 N0 M0, S0) a IB (pT2–4 N0 M0, S0) může být využita možnost pečlivého sledování a léčba zahrnující chemoterapii a RPLND. Standardní postup po orchiektomii u neseminomů I. stadia NSGCTT je nejednotný a závisí na přítomnosti rizikových faktorů [6]. V rámci tohoto přehledového článku je cílem přiblížit některé studie, které vedly ke změně v doporučených postupech.

Jak využití chemoterapie, tak i RPLND je spojeno s řadou akutních i pozdních nežádoucích účinků. Hlavní pooperační komplikací po RPLND je retrográdní ejakulace, která může vyústit až v neplodnost. Při použití nervy šetřící techniky je přirozená (antegrádní) ejakulace zachovaná u cca 90 % pacientů [7]. Výskyt pozdních nežádoucích účinků po chemoterapii je dobře popsán v rámci kurativní terapie při aplikaci tří nebo více BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina). Může být přítomné zvýšené riziko leukemie, kdy na 20 vyléčených pacientů připadá jeden pacient se sekundární leukemií [8]. Dále po absolvování chemoterapie dochází až u 40 % pacientů ke vzniku přetrvávající neurotoxicity [9]. U poměrně velké skupiny pacientů (25 %) se objeví ireverzibilní poškození ledvin [10]. Aplikace bleomycinu způsobuje u 7 % pacientů plicní komplikace, které mohou být u 1 % fatální [11]. Riziko rozvoje je vyšší u kuřáků a pacientů s renální dysfunkcí [12]. Přibližně 3 % pacientů mají zvýšené riziko vzniku ischemie myokardu v mladším věku [13]. Poškození fertility je u většiny pacientů reverzibilní, v některých případech může ale azoospermie přetrvávat až dva roky po skončené chemoterapii [14]. Výskyt pozdních nežádoucích účinků po jedné nebo dvou sériích BEP nelze definitivně hodnotit vzhledem k nízkému počtu pacientů v proběhlých studiích a krátké době observace. Nicméně funkce plic, fertilita a většina laboratorních parametrů se jeví nezměněná [15–17].

Srovnání RPLND a chemoterapie

RPLND představuje současně diagnostickou a terapeutickou metodu využívanou hlavně v USA, již méně v Evropě, kde v nejnovějším doporučení Evropské urologické společnosti nespadá mezi doporučované varianty terapie. V rozsahově největší práci Alberse et al [18] v rámci studie III. fáze AUO Trial AH 01/94 bylo randomizováno mezi rokem 1996 a 2005 celkem 382 pacientů do ramena A a B. V ramenu A byla aplikovaná jedna série adjuvantní chemoterapie BEP (n = 191), v ramenu B absolvovali pacienti RPLND (n = 191). Medián follow-up v únoru 2007 byl 56 měsíců s minimální dobou sledování 15 měsíců. Průměrný věk pacientů po chemoterapii byl 31,2 roku (16–66 let), po RPLND 31,7 roku

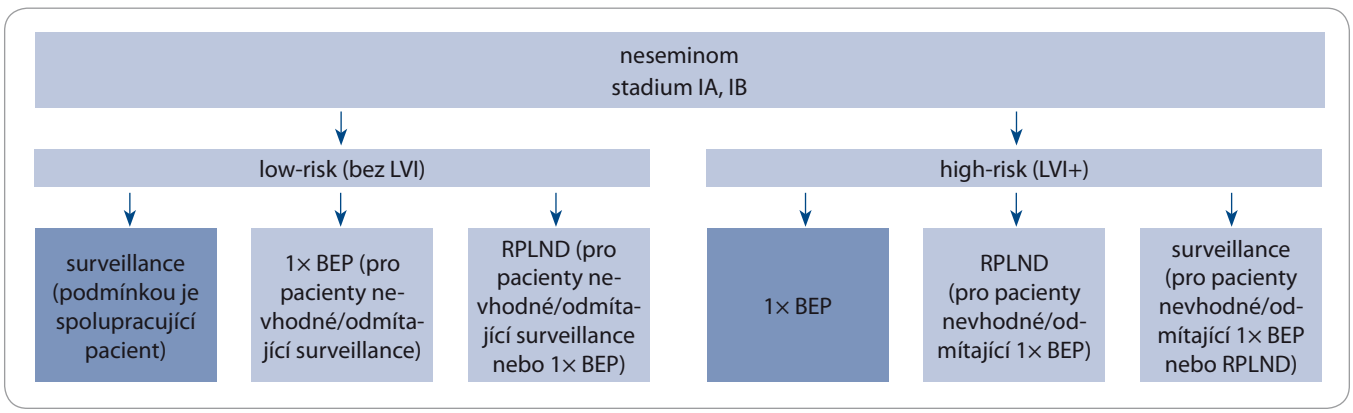


Schéma 1. Doporučení adjuvantní terapie neseminomů stadia IA, IB.

LVI – lymfangioinvaze, surveillance – pečlivé sledování, BEP – bleomycin, etoposid, cisplatina, RPLND – retroperitoneální lymfadenektomie

(17–57 let). Dále bylo rovnoměrné také rozdělení podle přítomnosti LVI – 41,8 % v ramenu A a 42,1 % v ramenu B. Medián zahájení adjuvantní chemoterapie po orchiektomii byl 26 dní (7–113 dní), resp. 28 dní (7–131 dní) mezi orchiektomií a RPLND. Celkově byly diagnostikovány dvě recidivy po chemoterapii a 15 po RPLND. Rozdíl v dvouletém přežití bez relapsu mezi chemoterapií a RPLND byl 7,59 % (95% CI 3,13–12,05 %), čímž byla prokázaná superiorita chemoterapie oproti chirurgii.

Analýza registru SWENOTECA

Švédsko-norský registr SWENOTECA (Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group) byl založen v roce 1981 a zahrnuje všechna onkologická centra věnující se terapii testikulárních nádorů. Analýza adjuvantní terapie NSGCTT se datuje od roku 1995, kdy v letech 1995–1997 bylo analyzováno 232 pacientů I. stadia. Pacienti bez LVI měli možnost pečlivého sledování nebo aplikace jedné série chemoterapie CVB (cisplatina, vinblastin, bleomycin). Byla-li diagnostikována přítomnost LVI, následovala aplikace dvou sérií chemoterapie CVB. Údaje byly shromážděny prospektivně s pomalým přírůstkem pro výraznou gastrointestinální toxicitu (grade 3–4 u 27 % pacientů). V mediánu follow-up 10,2 roku byla míra recidivy vyšší, než se očekávalo – 14,7 % (po 1krát CVB), – a proto byla studie ukončena předčasně. V roce 1997 byla provedena revize protokolu, kdy low-risk pacientům (bez LVI) byla nabídnutá surveillance nebo jedna série chemoterapie, zatímco u high-risk pacientů (LVI+) proběhla léčba jednou nebo dvěma sériemi chemoterapie BEP [5]. Po ročním zhodnocení byl relaps u pacientů s 1krát BEP nízký, na základě čehož byli také high-risk pacienti léčení 1krát BEP. V případě recidivy v retroperitoneu při negativních hodnotách TM byla provedena RPLND. V letech 1998–2005 s mediánem follow-up 4,7 roku bylo léčeno 1krát BEP 313 pacientů (157 LVI+, 155 LVI– a 1 LVI neznámý). Relaps rate byl 3,2 % u high-risk a 1,3 % u low-risk pacientů. V rámci rozšířených dat v letech 1998–2010 bylo do analýzy zahrnuto celkem 517 pacientů (258 LVI+, 255 LVI– a 4 s neznámým LVI). Median follow-up byl 7,9 roku. Analýzou dat byly potvrzené předchozí výsledky nízkého relaps rate a excelentního celkového přežití. Na progresi nádoru umřel pouze jeden pacient a nebylo pozorované úmrtí ve spojitosti s onkologickou terapií. Jedna série adjuvantní chemoterapie BEP redukovala riziko relapsu onemocnění o 90–95 % u všech pacientů. Vzhledem k tomu, že poslední relaps se objevil 3,3 roku po absolvování adjuvantní terapie, lze bezpečně redukovat intenzitu sledování po pěti letech. Na základě těchto dat doporučuje SWENOTECA jednu sérii adjuvantní chemoterapie BEP u high-risk pacientů. Podobně u low-risk pacientů je doporučena možnost pečlivého sledování nebo jedné série chemoterapie BEP.

Diskuze

Optimální postup u stadia I NSGCTT je kontroverzní a bývá tématem řady diskuzí vzhledem k nedostatku randomizovaných studií posuzujících jednotlivé možnosti terapie. Po orchiektomii může být využita možnost pečlivého sledování, chemoterapie na bázi cisplatiny (BEP) a RPLND. Všechny varianty terapie nabízejí podíl celkového vyléčení kolem 99 % [19]. Aktuální guidelines Evropské urologické společnosti z roku 2015 doporučují u low-risk (LVI–) pacientů pečlivé sledování, u high-risk pacientů adjuvantní chemoterapii jedné série BEP [20]. V nejnovějších doporučeních National Comprehensive Cancer Network není stratifikace podle přítomnosti LVI zohledněna vůbec. Pouze podle velikosti nádoru u stadia IA je preferovanou možností terapie přísné sledování, u stadia IB je možnost výběru mezi RPLND a adjuvantní chemoterapií 1–2 sériemi BEP. Aktuální doporučení ČOS ČLS JEP definuje jako rizikové faktory přítomnost vaskulární invaze, embryonálního karcinomu a pT3–4. U pacientů bez rizikových faktorů (zejména pT1, absence vaskulární invaze) je primárně doporučené pečlivé sledování. Při přítomnosti rizikových faktorů je před RPLND (kromě teratomů varlete) upřednostňována adjuvantní chemoterapie – jeden nebo dva cykly BEP [21]. Tento poměrně výrazný nesoulad v doporučeních je dán snahou o minimalizaci výskytu pozdních nežádoucích účinků při zachování vysoké kurability s nízkým relaps rate. Řadou studií byla potvrzena přímá souvislost mezi celkovou dávkou aplikované chemoterapie a zvýšeným výskytem pozdních nežádoucích účinků [22–24]. Bývá přítomné zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod [25], snížené funkce ledvin [26], hypogonadizmu [27], chronické únavy [28] a sekundárních nádorů [22,29]. Ve většině studií byl nicméně výskyt nežádoucích účinků spojený s kurativní terapií – s aplikací třech nebo více sérií chemoterapie BEP.

Některé skupiny – Nichols et al [30] – doporučují pečlivé sledování u všech pacientů stadia I NSGCTT bez ohledu na přítomnost LVI. U high-risk pacientů (LVI+) je však riziko relapsu kolem 50 %, u low-risk pacientů (LVI–) klesá na 15–20 % [4]. Původní data Cullena et al z roku 1996 [31] bez stratifikace pacientů podle rizikových faktorů ukazují po aplikaci dvou sérií adjuvantní chemoterapie BEP riziko relapsu 2,7 %. Z analýzy dat SWENOTECA vede jedna série chemoterapie BEP u high-risk pacientů k redukci rizika relapsu na 3,2 %. Jako nevýhoda této studie se zda být absence randomizace, nicméně prospektivní a plošné provedení by mělo zajistit vysoký stupeň validity. Účinnost jedné série chemoterapie BEP ze SWENOTECY je podpořená výsledky randomizované studie Alberse et al, v rámci které byla prokázaná superiorita vůči RPLND (schéma 1). Složitější je otázka jednoznačného doporučení u low-risk pacientů. Vstupní 15% riziko relapsu lze aplikací jedné série chemoterapie BEP dle analýzy SWENOTECY zredukovat na 1,6 %. Autoři studie udávají možnost pečlivého sledování a aplikace jedné BEP jako ekvivalentní varianty adjuvantní terapie. Důležitou roli hraje poté pohovor s pacientem a vysvětlení míry benefitu a rizik jednotlivých variant terapie. Doporučení stran sledování po absolvování terapie vychází z 10letého intervalu sledování všech pacientů, kdy poslední relaps byl nalezen 3,3 roku po orchiektomii. Ačkoli nelze vyloučit přítomnost pozdního relapsu, je pravděpodobnost jeho výskytu vzácná. Jako dostačující interval follow-up se tedy jeví období pěti let.

Závěr

Přístup k adjuvantní léčbě NSGCTT I. stadia se zásadně mění. Data z randomizovaných studií a registrů ukazují, že u vybraných pacientů s NSGCTT bez rizikových faktorů je surveillance relativně bezpečnou alternativou. Naším cílem je nejen snížit riziko relapsu onemocnění, ale také chránit mladé pacienty před zbytečnou aplikací chemoterapie.

Literatura

1. Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. Klin Onkol 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.

2. Pont J, Albrecht W, Postner G et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. J Clin Oncol 1996; 14(2): 441–448.

3. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. Ann Oncol 2010; 21(6): 1296–1301. doi: 10.1093/annonc/mdp473.

4. Divrik RT, Akdoğan B, Ozen H et al. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors – is shift to risk adapted policy justified? J Urol 2006; 176(4): 1424–1430.

5. 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.

6. 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 2015; 26(5): 833–838. doi: 10.1093/annonc/mdu514.

7. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. J Urol 1997; 157(3): 860–862.

8. Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP et al. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol 1998; 16(10): 3386–3391.

9. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H et al. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. Brain 2007; 130(4): 1076–1088.

10. Chaudhary UB, Haldas JR. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours. Drugs 2003; 63(15): 1565–1577.

11. Donat SM, Levy DA. Bleomycin associated pulmonary toxicity: is perioperative oxygen restriction necessary? J Urol 1998; 160(4): 1347–1352.

12. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. Chest 2001; 120(2): 617–624.

13. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. J Clin Oncol 2000; 18(8): 1725–1732.

14. Petersen PM, Hansen SW, Giwercman A et al. Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for germ cell cancer. Ann Oncol 1994; 5(4): 355–358.

15. De Santis M, Bachner M, Scholz M et al. Late toxicity of two cycles PEB (cisplatin, etoposide, bleomycin) in the management of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT) of the testis: 20-year experience of the Vienna Testicular Tumor Study Group (VTTSG). In: Meeting Proceedings Genitourinary Cancers Symposium 2009: abstr. 234.

16. Westermann DH, Schefer H, Thalmann GN et al. Long-term follow-up results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol 2008; 179(1): 163–166.

17. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. Eur Urol 2010; 58(1): 134–141. doi: 10.1016/j.eururo.2010.03.041.

18. 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.

19. 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.

20. Uroweb.org [homepage on the Internet]. Oncology guidelines. Guidelines on testicular cancer. European Association od Urology, 2015, [cited 2015 June 12]. Available from: https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/.

21. Zhoubný novotvar varlete (C62). In: Modrá kniha České onkologické společnosti [online]. Platnost od 1. 3. 2015. 20. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2015: 126–130. [citováno 12. června 2015]. Dostupné z: http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/.

22. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 2005; 97(18): 1354–1365.

23. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2007; 25(28): 4370–4378.

24. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. J Clin Oncol 2012; 30(30): 3752–3763. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4431.

25. Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol 2003; 21(8): 1513–1523.

26. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. J Clin Oncol 2005; 23(16): 3718–3725.

27. Nord C, Bjøro T, Ellingsen D et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. Eur Urol 2003; 44(3): 322–328.

28. Orre IJ, Murison R, Dahl AA et al. Levels of circulating interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein in long-term survivors of testicular cancer with chronic cancer-related fatigue. Brain Behav Immun 2009; 23(6): 868–874. doi: 10.1016/j.bbi.2009.04.003.

29. Richiardi L, Bellocco R, Adami HO et al. Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(12): 2157–2166.

30. Nichols CR, Roth B, Albers P et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. J Clin Oncol 2013; 31(28): 3490–3493. doi: 10.1200/JCO.2012.47.6010.

31. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. J Clin Oncol 1996; 14(4): 1106–1113.

Comment – Active Surveillance vs. Adjuvant Therapy in Clinical Stage I Non-seminomatous Germ Cell Testicular Cancer

Ondrus D.

1st Department of Oncology, Comenius University Faculty of Medicine, St. Elisabeth Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic

Over the last 35 years, the distribution of stage in initial diagnosis of non-seminomatous germ cell testicular tumors (NSGCTT) has changed with more patients being diagnosed at earlier stages. Approximately 30–50% of patients with NSGCTT present with clinical stage I (CSI) of disease [1,2]. Owing to high success rate in the salvage of disseminated cancer, it has become reasonable to propose management of CSI NSGCTT patients by orchiectomy alone followed by surveillance only [3].

Optimal management of CSI NSGCTT patients after orchiectomy has been controversial for several decades because of the difficulty of distinguishing actual CSI NSGCTT in patients from those with occult lymph node and distant metastases. Primary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) was for many years considered to be the golden standard in CSI NSGCTT [4]; it has remained a viable up-front option after orchiectomy.

RPLND provides both accurate staging and curable treatment for the microscopic stage II disease [5]. Among CSI NSGCTT patients undergoing RPLND, 70–77% were found to be a pathological stage I, so the majority of patients were over-treated. The introduction of surveillance strategy after orchiectomy has gained a lot of popularity because of reducing unnecessary treatment-related morbidity for patients in CSI [6–8]. Patients who relapse during follow-up are treated with systemic chemotherapy; those who do not relapse are spared unnecessary treatment. Preliminary results were enthusiastic [3,6], but critical voices have been raised against general use of this option as a routine management [8]. With longer observation, the relapse rate has been found to increase up to 25% or more after orchiectomy [7,9]. Recent investigation has focused on determining the factors that identify a group of patients at high-risk of the relapse, who might therefore benefit from an approach other than surveillance [10,11]. The utility of lymphovascular invasion (LVI) as a prognostic marker in testicular CSI NSGCTT was first recognized in the 1980s [12] and during the years, it has become the main predictor of relapse in CSI NSGCTT managed by surveillance only [13]. The importance of embryonal carcinoma as a prognostic factor in low stage NSGCTT was discovered when surveillance studies were analyzed for relapse factors. Peckham et al. [3] established the importance of embryonal carcinoma in their initial surveillance report. Wishnow et al. [11] were the first, who did a quantitative analysis of the percentage of the extent of embryonal carcinoma. So, the embryonal carcinoma is extremely important as a prognostic marker for occult disease in CSI NSGCTT. An experienced reference pathologist should do a careful assessment for embryonal carcinoma, including the percentage of embryonal carcinoma [14]. The presence of teratomatous elements in testicular germ cell tumors has been known to have a favorable impact on prognosis. Klepp et al. [10] found out that teratoma of any type (mature and immature) was a significant multivariate predictor of occult nodes. Overall, only 45.4% of patients without teratomatous elements had a true pathological stage I of the disease vs. 71.2% of those with teratoma. The importance of tumor size and pT stage has not been confirmed in most multivariate studies of CSI NSGCTT. Therefore, patients can be stratified according to risk factors into different prognostic groups with different recurrence rates. According to recent EAU Guidelines on TC, the risk-adapted treatment is recommended as a treatment of first choice in CSI NSGCTT patients [1]. High-risk patients with LVI are recommended to undergo adjuvant chemotherapy with two cycles of BEP regimen, intermediate risk patients are recommended to undergo primary RPLND and low-risk patients without LVI are recommended to undergo surveillance only.

Differentiated managements of CSI NSGCTT patients were studied since the late 1980s to early 90s [7,8,10,11,14] and was accepted later to several national and international guidelines [1,15]. All mentioned options provide cure rates of approximately 99% [13]. In the USA, a standard postorchiectomy approach has been nerve-sparing RPLND; mainly in Europe, primary surgical approaches have fallen out of favor and nonsurgical approaches now predominate.

Because only 30% of patients relapse during surveillance, 70% of patients who are cured by orchiectomy alone could be unnecessarily exposed to adjuvant treatment-related toxicity. To reduce this overtreatment, the EAU 2015 guidelines [1] advise a risk-adapted treatment approach recommending

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/Obdržané: 4. 3. 2016

adjuvant treatment only for high-risk cases. The guidelines [1] propose 1–2 cycles of adjuvant BEP chemotherapy to those high-risk patients with pT2 N0 M0 (with LVI) or pT3–4 N0 M0, while those low-risk cases (pT1 N0 M0, without LVI) are recommended to undergo active 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.

Kollmannsberger et al. [16] reported results of the largest multicentric retrospective study to date as well as the experience of several high-volume European and North American testicular cancer centers. The relapse occurred in 221 of 1,139 (19%) patients with CSI NSGCTT following active surveillance as non-risk adapted therapeutic approach, median time to relapse was 6 months. Canadian study [17] using non-risk-adapted approach described two cohorts. In the initial cohort (1981–1992), 53 of 157 patients (33.8%) relapsed compared with 51 of 214 patients (23.8%) in the recent cohort (1993–2005). In the last non-risk-adapted Slovakian study [18], relapse rate for 52/145 (35.9%) was described, following surveillance used in all CSI NSGCTT patients. Nichols et al. [19] argue that adjuvant chemotherapy results in unnecessary treatment for approximately 50% of patients with increasing awareness of the long-term risk for cardiovascular diseases and second malignancies attributable to cisplatin-based chemotherapy. The results of large prospective SWENOTECA study [20] using risk-adapted approach described relapse rate 39/228 (13.5%) in patients without LVI who chose surveillance and relapse rate 5/157 (3.2%) in patients with LVI receiving one cycle of BEP regimen.

The recent Slovakian risk-adapted study [21] described relapse rate 46/276 (16.7%) in the group of patients without LVI following active surveillance and 2/155 (1.3%) in the group of patients with LVI after adjuvant chemotherapy (two cycles of BEP regimen). Albers et al. [22] 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 cycle of BEP chemotherapy. A pooled analysis of 13 studies involving 1,043 patients revealed a relapse rate of 1.6% in six patients (0.6%) dying of disease [23]. Given the two cycles of BEP, only 3% of patients relapsed; therefore, risk reduction of relapse is 90% [23]. The EAU Guidelines [1] and European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) [15] recommend active surveillance for low-risk CSI NSGCTT patients and 1–2 cycles of BEP chemotherapy for high-risk CSI NSGCTT patients, which are considered the standard treatment option.

Experiences of recent studies confirm that surveillance policy is recommended only in low-risk CSI NSGCTT patients (without LVI). Patients at high-risk of relapse (with LVI) may be cured with adjuvant chemotherapy. Pokrivcak et al. [24] reported in their review that all modalities are associated with adjuvant treatment-related toxicity with total cure around 99%. So, 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 with decrease of adverse effects occurrence without impact on relapse rate.

References

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 update. Eur Urol 2015; 68(6): 1054–1068. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.044.
2. 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.
3. Peckham MJ, Barrett A, Husband JE et al. Orchidectomy alone in testicular stage I nonseminomatous germ cell tumors. Lancet 1982; 2(8300): 678–680.
4. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modification of technique and impact on ejaculation. J Urol 1993; 149(2): 237–243.
5. Hahn NM, Sweeney CJ. Germ cell tumors: an update of recent data and review of active protocols in stage I and metastatic disease. Urol Oncol 2005; 23(4): 293–302.
6. 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.
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. 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.
9. 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(10): 362–364.
10. 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. Swedish-Norwegian Testicular cancer Group. J Clin Oncol 1990; 8(3): 509–518.
11. 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.
12. Peckham MJ, Barrett A, Horwich A et al. Orchiectomy alone for stage I testicular nonseminoma. Br J Urol 1983; 55(6): 754–759.
13. 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.
14. Moul JW, Heidenreich A. Prognostic factor in low-stage nonseminomatous testicular cancer. Oncology 1996; 10(9): 1359–1374.
15. 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. doi: 10.1016/j.eururo.2007.12.024.
16. Kollmannsberger C, 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Ondrus D, Kajo K, Stastna V et al. Controversies in the management of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer. Klin Onkol 2015; 28(2): 112–115. doi: 10.14735/amko2015112.
22. 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.
23. 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.
24. Pokrivcak T, Lakomý R, Vyzula R. News in adjuvant therapy of clinical stage I nonseminoma. Klin Onkol 2016; 29(2): 107–110.

Change in Quality of Life Measured over Time in Czech Women with Breast Cancer

Kvalita života měřená jako změna v čase u českých žen s karcinomem prsu

Anderkova L.[1], Elfmarkova N.[1,2], Sverak T.[1], Peterkova H.[2], Brancikova D.[3], Bendova M.[4], Protivankova M.[3], Benesova K.[5], Dusek L.[5], Jarkovsky J.[5], Minar L.[4], Skrivanova K.[2]

[1] Applied Neuroscience Research Group, CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic
[2] Department of Psychology and Psychosomatics, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic
[3] Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Brno, Czech Republic
[4] Department of Gynaecology and Obstetrics, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Brno, Czech Republic
[5] Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine and Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Summary

Background: This study examined the impact of breast cancer on quality of life (QOL) of Czech women by comparing the QOL of breast cancer patients with that of age-matched healthy controls. ***Methods:*** The sample consisted of 74 breast cancer patients who filled in self-assessment questionnaires retrospectively before treatment and at the time of the study. In addition, 73 healthy controls completed the same battery of questionnaires. QOL was assessed using the Rand 36-Item Health Survey, the Life Satisfaction Questionnaire, and the Czech research version of Functional Assessment of Breast Cancer Therapy. The Wilcoxon paired test and Mann-Whitney U test were used for data analysis. ***Results:*** A statistically significant decline in QOL in breast cancer patients was found for the following components: Physical Functioning ($p = 0.021$), Role Functioning-Physical ($p < 0.001$), Bodily Pain ($p = 0.001$), General Health ($p = 0.031$), Role Functioning-Emotional ($p = 0.023$), and Physical Well-being ($p = 0.001$). The only significant increase over time was observed in Social/Family Well-being ($p = 0.024$). For most of the components, patients showed a statistically significant lower QOL than that of healthy controls. A recent diagnosis, advanced disease stage, more comorbidities, a higher BMI, and other sociodemographic characteristics were associated with a higher incidence of a lower QOL over time. ***Conclusion:*** Perceived QOL decreased over time in breast cancer patients mainly in components such as physical and emotional functioning, bodily pain, and general health, with several risk factors strongly influencing this change. The QOL of patients was lower than that of the non-cancer population, indicating that subsequent care should be improved to minimize the adverse effects that breast cancer has on QOL.

Key words

breast cancer – quality of life – change over time – retrospective study – risk factors

This study was supported by grant P407/12/0607 of the Czech Science Foundation.

Tato studie byla podpořena Grantovou agenturou ČR v rámci projektu P407/12/0607.

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 recommendation for biomedical papers.

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

Mgr. Katerina Skrivanova, PhD
Department of Psychology
and Psychosomatics
Faculty of Medicine
Masaryk University
Kamenice 126/3
625 00 Brno
Czech Republic
e-mail: kskrivan@med.muni.cz

Submitted/Obdrženo: 31. 8. 2015
Accepted/Přijato: 6. 10. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko2016113

Souhrn

Východiska: Tato studie zkoumala vliv karcinomu prsu na kvalitu života (quality of life – QOL) u českých žen v porovnání s věkově vyrovnanou skupinou zdravých žen. ***Metody:*** Výzkumný soubor tvořilo 74 žen s karcinomem prsu, které vyplnily sebeposuzující dotazníky retrospektivně před léčbou a následně po léčbě v čase realizace studie. Kontrolní skupina 73 zdravých žen vyplnila tutéž testovou baterii. QOL byla hodnocena pomocí dotazníku SF-36, Dotazníku životní spokojenosti a české výzkumné verze dotazníku FACT-B. Statistická analýza dat byla provedena s použitím Wilcoxonova párového testu a Mann-Whitneyova U testu. ***Výsledky:*** Statisticky významný pokles v QOL u pacientek s karcinomem prsu byl nalezen u následujících komponent: Fyzické fungování ($p = 0,021$), Tělesná bolest ($p = 0,001$), Celkový zdravotní/tělesný stav ($p = 0,031$), Citový a tělesný funkční stav ($p < 0,001$), ($p = 0,023$) a Fyzická tělesná pohoda ($p = 0,001$). Jediný detekovaný vzestup QOL v průběhu času byl nalezen pro doménu Sociální/rodinnou pohodu ($p = 0,024$). U většiny komponent byla u pacientek nalezena nižší QOL v porovnání se skupinou zdravých žen. Nedávná diagnóza, pokročilé klinické stadium nemoci, více komorbidit, vyšší BMI a některé sociodemografické charakteristiky byly asociovány s výraznějším poklesem QOL v čase. ***Závěr:*** Subjektivně vnímaná QOL klesla v čase zejména v komponentách: Citový a tělesný funkční stav, Tělesná bolest a Celkový zdravotní stav s několika závažnými rizikovými faktory, které silně tuto změnu ovlivňují. QOL pacientek byla nižší v porovnání s kontrolní skupinou bez karcinomu, z čehož vplývají doporučení pro zlepšení následné péče a minimalizaci negativních vlivů, které má karcinom prsu na QOL.

Klíčová slova

rakovina prsu – kvalita života – změna v průběhu času – retrospektivní studie – rizikové faktory

Introduction

Breast cancer is the most common cancer type among Czech women, which is in line with other economically developed countries. The Czech Republic is characterized by a growing incidence of diagnosed breast cancer in women over the last decades. Fortunately, due to early detection of tumors (proportionally more women detected in stage I or II) and improved therapeutical strategies, the mortality rate has stabilized and the number of breast cancer survivors is growing [1]. With this growing amount of women who experienced diagnosis and successful treatment of breast cancer, analysis of the psychosocial context of the course of disease and recovery from it has begun to receive more attention. The most interesting questions are how struggles with breast cancer influence quality of life (QOL) of these women, what factors and characteristics are connected with better QOL and how they could be influenced by further supportive care.

QOL is a multidimensional construct that can be described as the perceived satisfaction or well-being of several life domains (such as physical, psychological, social, and spiritual). Subjective assessment of QOL is particularly essential because objective characteristics of the disease can be the same but QOL that women state can differ significantly [2]. Determination of factors related to differences in measured components of QOL is crucial in order to better understand the impact of breast cancer on QOL and possibly improve intervention and rehabilitation processes.

Previously, several factors were associated with changes in QOL in breast cancer patients. Generally, patients with breast cancer have comparable QOL [3–8] to healthy controls with detected improvement of QOL over time [9,10]. But some studies also showed worse QOL in patients with breast cancer compared to healthy controls [10–12] or even a decrease in global QOL over time [13]. Some researchers [12,14] observed an association between stage of disease and QOL, while others [15] did not find any connection. Recurrence [4,6,14] and comorbidity [11,12,16,17] are related to worse QOL among cancer survivors. Being either underweight [12] or obese [18] was associated with poorer QOL in breast cancer survivors especially in the white female demographic [19]. Fatigue, depression/psychological distress, and anxiety adversely influence QOL among women with breast cancer [11,20–25].

Age is one of the most frequently mentioned factors that affects QOL in breast cancer survivors with younger women usually reporting worse QOL [3,8,26,27]. It has also been observed that older groups of breast cancer survivors showed poor QOL in the physical domain, while younger groups had worse QOL in social or material domains [14,28]. Some researchers [14] found that unmarried or single women had worse QOL but others [11,29,30] found no effect of marital status on QOL. Similarly, some studies [11,14] showed a connection between better QOL in breast cancer survivors with higher education but another [30] revealed no connection. Women with higher income reported higher QOL [10,12,14,31]. There were also reported complaints about worsening financial situations at follow-ups [9,32]. Altogether marital, educational, and employment status seem to be only partially associated with QOL in breast cancer patients [17,33].

The aims of the study are to examine the impact of breast cancer and its treatment on QOL of Czech women and to detect the changes of subjectively perceived QOL resulting from the development of the disease and its treatment. The second goal was to explore to what extent QOL of Czech breast cancer patients differs in comparison to healthy controls. This is the first study to focus on broad psychosocial and disease-related factors that can be associated with QOL in a sample of Czech women after breast cancer treatment as part of a four-year, on-going, complex research project.

Patients and methods

Participants

A total of 74 breast cancer patients participated in this retrospective study of QOL. Patients were recruited during

their scheduled medical appointment in the University Hospital Brno. The eligible criteria for the patient group were breast cancer diagnosis, age 30–90, Czech language proficiency, and completion of primary oncological treatment. Women were excluded if they were unable to speak Czech. Socio-demographic data were collected via a face-to-face interview conducted by trained psychologists, and disease-related data from medical chart abstraction by medical doctors using structured questionnaires. These data were twofold: the first cluster included socio-demographic and lifestyle-related factors, such as age, educational level, employment status, monthly income, residence size, marital status, number of children, age at first birth, age at menarche, duration of breastfeeding, smoking habits, spirituality, and others. The second cluster included medical factors, such as weight and height (BMI), time of diagnosis and beginning of treatment, current pharmacotherapy, menopausal status, stage of breast cancer at the time of primary diagnosis, comorbidity, used therapeutical modality (surgery, chemotherapy, radiotherapy, biological and hormonal treatment), toxicity of anticancer therapy, clinical immunological parameters, blood count after operation, recurrence of disease, and others.

Patients completed a self-assessment of their QOL retrospectively before their treatment and at the time of the study using questionnaires described in detail below. The refusal rate was less than 1%. Additionally, 73 age-matched Czech women without psychiatric disorder were recruited as healthy controls (HC) and completed the same battery of self-assessment questionnaires. All participants gave their informed consent prior to inclusion in the sample, and the study was approved by local ethics committee.

QOL methods

QOL was assessed using the Rand 36 – Item Health Survey (SF-36), the Life Satisfaction Questionnaire (LSQ) and the Czech research version of the Functional Assessment of Breast Cancer Therapy (FACT-B). SF-36 [34,35] is a survey constructed to study health-related QOL and consists of eight health concepts: Physical Functioning, Role Functioning – Physical, Body Pain, General Health, Vitality, Social Functioning, Role Functioning – Emotional, and Mental Health. Total scores can vary from 0 to 100, with higher scores representing a more favorable QOL. SF-36 is a tool frequently used to study QOL in patients with breast cancer, and many studies have established this questionnaire in this patient population [2,4,5,10,18,19,31]. A Czech translation of the SF-36 survey was used for the purpose of our research; this translation was subject to a validation which confirmed that the Czech version of SF-36 is as effective as the original US version [36]. Scores were calculated according to the original US version. LSQ [37] is a tool used to study life satisfaction on a seven-point scale and it contains ten dimensions of life: Health, Employment, Financial Situation, Leisure Time, Marriage and Partnership, Children, Personality, Sexuality, Friends and Relatives, Housing and Total Life Satisfaction. This questionnaire was used previously in a sample of Czech women with breast cancer [38]. FACT-B [39] is a questionnaire used for self-assessment which was specifically developed for use in women with breast cancer, and includes the assessment of Physical, Social, Emotional and Functional Well-being plus the breast cancer subscale (Additional Concerns). Each item is rated on a five-point scale (0 – not at all; 1 – a little bit; 2 – somewhat; 3 – quite a bit; 4 – very much) with a higher total score indicating better functional status. This instrument was also previously used in several studies with breast cancer patients [22,27]. An authorized Czech translation of FACT-B was used for the purpose of our research; this translation was provided by the FACIT.org as the copyright holder; the internal consistency reliability based on Cronbach's α is 0.741. We used the Czech research version of the FACT-B.

Statistical methods

Detailed patients' characteristics were summarized using standard descriptive statistics. Absolute and relative frequencies were used for categorical variables, and mean with standard deviation (SD) or median supplemented by 5^{th}–95^{th} percentile range were used for continuous variables and scores. Internal consistency reliability for the Czech research version of FACT-B was tested using Cronbach's α. Statistical significance of differences among groups of subjects was tested by means of Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test; statistical significance of changes over time in QOL scores in patients were tested using the Wilcoxon paired test. Statistical analysis was computed using SPSS 22 (IBM Corporation, 2013), regarding standard setting of the tests with $\alpha = 0.05$. A difference of about 10% of the QOL instrument range is usually interpreted as a clinically significant change in patient-reported outcomes [40].

Results

Description of the sample

Our sample consisted of 74 women (median age 63) with histologically confirmed breast cancer that were recruited and then participated in an interview. Patients were mostly postmenopausal (81.1%), with a median BMI of 27.5, had children (90.5%) and had breastfed them in the past (83.8%), and depression was found in 20.3% of patients. Common comorbidities were hypertension (51.4%), diabetes mellitus (24.3%), and vascular brain disease (21.6%). Disease stage was II + III in 67.6% of patients, and 0 + I in 32.4%. All patients had undergone surgery and some of them had additional radiotherapy (86.5%), hormone therapy (82.4%), chemotherapy (66.2%), and/or biological therapy (18.2%). Progression was found in 8.8% and relapse in 19.4% of patients. There were 172 women recruited. Follow-up QOL questionnaires were completed by 74 women. The age-matched control group consisted of 73 women with median age 67. The detailed basic, sociodemographic, and medical characteristics of the sample are provided in Tab. 1.

Overall QOL change over time in patients

Overall, we found a decrease over time in some components of QOL in patients

Tab. 1. Sample description.

Characteristics		Patients[1] (n = 74)	Controls[1] (n = 73)	p[2]
Basic characteristics				
age		63.0 (32.0–83.0)	67.0 (41.0–84.0)	0.377
BMI		27.5 (17.6–39.9)	–	–
children		67 (90.5%)	72 (98.6%)	0.063
smoking		13 (17.6%)	13 (17.8%)	0.999
alcohol abuse		3 (4.2%)	0 (0.0%)	–
age at first birth	≤ 20 years	13 (19.4%)	14 (19.7%)	0.999
	≤ 30 years	51 (76.1%)	54 (76.1%)	–
	> 30 years	3 (4.5%)	3 (4.2%)	–
breast-feeding		62 (83.8%)	66 (90.4%)	0.326
first menstruation < 11 years		7 (9.5%)	3 (4.1%)	0.327
postmenopausal		60 (81.1%)	–	–
Sociodemographic characteristics				
education	primary school (9 years)	7 (9.5%)	7 (9.6%)	0.056
	apprentice (12 years)	21 (28.4%)	9 (12.3%)	
	secondary school (13 years)	29 (39.2%)	29 (39.7%)	
	college/university (16 years)	17 (23.0%)	28 (38.4%)	
employment	employed	5 (6.8%)	27 (37.0%)	**< 0.001**
	long-term sick leave	3 (4.1%)	0 (0.0%)	
	unemployed	1 (1.4%)	1 (1.4%)	
	retired	52 (70.3%)	44 (60.3%)	
	disability pension	13 (17.6%)	1 (1.4%)	
lifestyle	typical city	46 (62.2%)	39 (53.4%)	0.319
	typical country	28 (37.8%)	34 (46.6%)	
marital status	single	5 (6.8%)	1 (1.4%)	0.379
	married	39 (52.7%)	44 (60.3%)	
	divorced	15 (20.3%)	12 (16.4%)	
	widowed	15 (20.3%)	16 (21.9%)	
faith		55 (74.3%)	44 (60.3%)	0.080
Anamnesis				
stress in the last five years		53 (71.6%)	39 (53.4%)	**0.027**
psychiatric therapy		14 (18.9%)	0 (0.0%)	**< 0.001**
psychological therapy		11 (14.9%)	5 (6.8%)	0.184
depression		15 (20.3%)	–	–
use of exogenous hormones		35 (48.6%)	–	–
previous oncologic disease		10 (13.5%)	0 (0.0%)	**< 0.001**
diabetes mellitus		18 (24.3%)	–	–
dysrhythmia		13 (17.6%)	–	–
vascular brain disease		16 (21.6%)	–	–

Tab. 1 – continuation. Sample description.

Characteristics		Patients[1] (n = 74)	Controls[1] (n = 73)	p[2]
hypertension		38 (51.4%)	–	–
ischemic heart disease		12 (16.2%)	–	–
chronic obstructive pulmonary disease		10 (13.5%)	–	–
chronic renal insufficiency		3 (4.1%)	–	–
thyreopathy		14 (18.9%)	–	–
gastroduodenal ulcer disease		3 (4.1%)	–	–
Disease and treatment				
stage	0–I	24 (32.4%)	–	–
	II–III	50 (67.6%)	–	–
surgery		74 (100.0%)	–	–
chemotherapy		49 (66.2%)	–	–
radiotherapy		64 (86.5%)	–	–
biological therapy		14 (18.9%)	–	–
hormone therapy		61 (82.4%)	–	–
progression		6 (8.8%)	–	–
relapse		14 (19.4%)	–	–
treatment response	complete (CR)	69 (94.5%)	–	–
	partial (PR)	2 (2.7%)	–	–
	progressive (PD)	2 (2.7%)	–	–

[1] median (min.–max.) or n (column %)
[2] p-value of Mann-Whitney U test for continuous variables and p-value of Fisher's exact test for categorical variables

with breast cancer. A statistically significant decrease in QOL was found for the following components of SF-36: Physical Functioning ($p = 0.021$), Role Functioning – Physical ($p < 0.001$), Body Pain ($p = 0.001$), General Health ($p = 0.031$) and Role Functioning – Emotional ($p = 0.023$). A similar decline was also found for Physical Well-being ($p = 0.001$). On the other hand, there was a slight increase in Social/Family Well-being ($p = 0.024$). The detailed results are displayed in Tab. 2.

QOL in patients vs. controls

In most of the measures, Czech breast cancer patients perceive their QOL at the time of the study (after treatment) to be significantly worse compared to age-matched healthy controls. The most profound differences were in the physical domain of QOL in each scale. Breast cancer patients scored significantly lower on all SF36 and FACT-B subscales except: Body Pain, Vitality, Social/Family Well-being and Emotional Well-being (EWB). Moreover, in LSQ, subjects with breast cancer scored significantly lower on Health ($p < 0.001$), Financial Situation ($p = 0.017$), Children ($p = 0.032$), Housing ($p = 0.044$) and Total Life Satisfaction ($p = 0.012$). For more details, see Tab. 3.

Years since diagnosis

In our analysis, patients were also divided into two groups: long-term cancer survivors (> 5 years since diagnosis; $n = 20$; 142 ± 66.1 months between the diagnosis and the commencement of study) and patients with recent diagnosis (≤ 5 years since diagnosis; $n = 54$; 22 ± 16.3 months between the diagnosis and the commencement of study). Patients with recent diagnoses showed a statistically significant decrease over time in the following QOL components: Role Functioning – Physical ($p = 0.001$) and Bodily Pain ($p = 0.004$). Both long-term cancer survivors and patients with recent diagnoses reported a statistically significant decrease in Physical Well-being ($p = 0.008$; $p = 0.028$, resp.).

Stage of the disease

We also divided the patients into two groups according to the stage of their disease (0 + I; II + III). Patients in both groups demonstrated a statistically significant decrease in QOL components Role Functioning – Physical ($p = 0.013$; $p = 0.003$), Bodily Pain ($p = 0.013$; $p = 0.01$) and Physical Well-being ($p = 0.010$; $p = 0.023$), resp. Women in stage II + III showed a statistically significant decrease in QOL components Personality ($p = 0.026$) and Social/Family

Tab. 2. QOL – overall change over time in breast cancer patients.

QOL methods	Score	Mean raw score ± ± SD before treatment	Mean raw score ± ± SD after treatment	Mean difference ± SD	p
FACT-B	Physical Well-being	22.7 ± 5.0	20.8 ± 5.5	–2.0 ± 5.3	**0.001**
	Social/Family Well-being	20.2 ± 4.6	20.8 ± 4.5	0.6 ± 2.6	**0.024**
	Emotional Well-being	16.5 ± 4.0	16.7 ± 4.3	0.2 ± 3.2	0.745
	Functional Well-being	17.4 ± 5.2	16.8 ± 5.1	–0.6 ± 3.4	0.096
	Additional Concerns	21.9 ± 5.3	21.5 ± 5.1	–0.4 ± 3.4	0.520
	Total FACT-B Score	98.7 ± 17.2	96.9 ± 17.5	–1.8 ± 10.8	0.053
SF-36	Physical Functioning	68.0 ± 25.1	63.5 ± 23.6	–4.6 ± 21.0	**0.021**
	Role Functioning – Physical	60.1 ± 40.4	40.3 ± 39.7	–19.8 ± 39.3	**< 0.001**
	Bodily Pain	69.3 ± 28.5	59.7 ± 30.4	–9.6 ± 23.2	**0.001**
	General Health	50.9 ± 22.4	47.4 ± 23.4	–3.5 ± 15.8	**0.031**
	Vitality	56.1 ± 19.0	53.5 ± 19.9	–2.7 ± 19.4	0.229
	Social Functioning	71.2 ± 24.4	67.3 ± 26.3	–3.9 ± 23.9	0.108
	Role Functioning – Emotional	75.5 ± 38.4	64.4 ± 42.0	–11.1 ± 40.0	**0.023**
	Mental Health	68.0 ± 17.2	69.1 ± 16.1	1.1 ± 15.2	0.555
LSQ	Health	3.9 ± 1.8	3.6 ± 1.4	–0.3 ± 1.5	0.078
	Employment	6.3 ± 1.5	6.4 ± 1.6	0.1 ± 1.1	0.651
	Financial Situation	4.1 ± 1.7	3.9 ± 1.8	–0.1 ± 0.9	0.183
	Leisure Time	4.6 ± 1.5	4.7 ± 1.4	0.1 ± 1.0	0.233
	Marriage and Partnership	4.9 ± 2.2	5.1 ± 2.1	0.2 ± 1.4	0.260
	Children	5.5 ± 1.8	5.4 ± 1.9	–0.1 ± 0.9	0.416
	Personality	4.5 ± 1.6	4.3 ± 1.7	–0.2 ± 1.0	0.068
	Sexuality	5.6 ± 1.9	5.1 ± 2.3	–0.5 ± 1.6	0.061
	Friends and Relatives	4.8 ± 1.7	4.6 ± 1.6	–0.2 ± 1.2	0.319
	Housing	4.5 ± 1.7	4.5 ± 1.8	0.0 ± 0.9	0.655
	Total Life Satisfaction	4.4 ± 1.8	4.2 ± 1.8	–0.2 ± 1.0	0.184

p-value of paired Wilcoxon test

Well-being (p = 0.004), whereas the group of women in stage 0 + I were characterized by a decrease in Role Functioning – Emotional (p = 0.041).

Comorbidity

A general trend was observed in which patients with more comorbidities scored lower on QOL scales. Solely in patients with comorbidities was there a statistically significant decrease over time in QOL components: Personality (p = 0.017), Role Functioning – Emotional (p = 0.048) and Bodily Pain (p = 0.002). Only in patients without comorbidities there was a statistically significant increase over time in Social/Family Well-being (p = 0.009). Patients both with and without comorbidities reported a statistically significant decrease in Role Functioning – Physical (p = 0.008; p = 0.005) and Physical Well-being (p = 0.031; p = 0.025, resp.).

BMI

In the Role Functioning – Physical domain, each BMI group displayed a statistically significant decrease over time. Both overweight (BMI 25–30) and obese (BMI > 30) women with breast cancer report a statistically significant decrease over time in Physical Well-being (p = 0.048; p = 0.012) and Bodily Pain (p = 0.022; p = 0.007, resp.). Overweight patients also showed a decrease in Sexuality (p = 0.012), whereas obese patients also exhibited decreases in General Health (p = 0.032), Physical Functioning (p = 0.030), Role Functioning – Emotional (p = 0.046), Functional Well-being (p = 0.017), Additional Concerns (p = 0.028) QOL components and Total FACT-B Score (p = 0.015). The group with normal weight reported a statistically significant

Tab. 3. Comparison of patients and controls.

QOL methods	Score	Patients (n = 74) Mean raw score ± SD after treatment	Controls (n = 73) Mean raw score ± SD	p
FACT-B	Physical Well-being	20.8 ± 5.5	24.2 ± 4.5	**< 0.001**
	Social/Family Well-being	20.8 ± 4.5	21.3 ± 4.0	0.672
	Emotional Well-being	16.7 ± 4.3	17.2 ± 4.4	0.534
	Functional Well-being	16.8 ± 5.1	21.5 ± 4.9	**< 0.001**
	Additional Concerns	21.5 ± 5.1	25.7 ± 4.5	**< 0.001**
	Total FACT-B Score	96.9 ± 17.5	109.9 ± 15.0	**< 0.001**
SF-36	Physical Functioning	63.5 ± 23.6	75.6 ± 23.3	**0.001**
	Role Functioning – Physical	40.3 ± 39.7	70.1 ± 36.7	**< 0.001**
	Bodily Pain	59.7 ± 30.4	66.1 ± 25.0	0.280
	General Health	47.4 ± 23.4	58.5 ± 22.4	**0.011**
	Vitality	53.5 ± 19.9	59.8 ± 19.6	0.074
	Social Functioning	67.3 ± 26.3	81.9 ± 22.1	**0.001**
	Role Functioning – Emotional	64.4 ± 42.0	80.9 ± 31.9	**0.028**
	Mental Health	69.1 ± 16.1	75.0 ± 16.1	**0.033**
LSQ	Health	3.6 ± 1.4	4.8 ± 1.7	**< 0.001**
	Employment	6.4 ± 1.6	6.6 ± 1.9	**0.270**
	Financial Situation	3.9 ± 1.8	4.6 ± 1.8	**0.017**
	Leisure Time	4.7 ± 1.4	4.9 ± 1.8	0.228
	Marriage and Partnership	5.1 ± 2.1	4.6 ± 2.0	0.241
	Children	5.4 ± 1.9	6.1 ± 2.0	**0.032**
	Personality	4.3 ± 1.7	4.5 ± 1.7	0.282
	Sexuality	5.1 ± 2.3	5.2 ± 2.1	0.798
	Friends and Relatives	4.6 ± 1.6	4.9 ± 1.8	0.247
	Housing	4.5 ± 1.8	5.1 ± 1.7	**0.044**
	Total Life Satisfaction	4.2 ± 1.8	5.0 ± 1.9	**0.012**

p-value of Mann-Whitney test (patients after treatment vs. controls)

increase over time in QOL component Social/Family Well-being.

Education level

Overall, we noticed a trend that patients with higher education level had a better QOL. A statistically significant decrease over time was found most frequently in patients with secondary school in components: Role Functioning – Physical (p = 0.002), Health (p = 0.033), Role Functioning – Emotional (p = 0.014), Physical Well-being (p = 0.011), Financial Situation (p = 0.019) and Total FACT-B Score (p = 0.004). Patients with primary education significantly worsened in Physical Functioning (p = 0.039), patients with apprentice-level education worsened in Personality (p = 0.047), Bodily Pain (p = 0.033) and Role Functioning – Physical (p = 0.029) and patients with university degree worsened in Bodily Pain (p = 0.028) and improved in Emotional Well-being (p = 0.013).

Living alone vs. living in a relationship

Women with breast cancer that were living in a relationship decreased significantly in QOL components: Physical Functioning (p = 0.024), Role Functioning – Physical (p = 0.001), Bodily Pain (p = 0.001), Role Functioning – Emotional (p = 0.008), Physical Well-being (p = 0.004). The patients living alone reported a statistically significant decrease in Role Functioning – Physical (p = 0.037), only. However, we found a trend that women living alone showed overall worse QOL scores compared to the women living in a relationship.

Income

For lower income group, there was a statistically significant decrease in QOL components: Physical Functioning (p = 0.014), Role Functioning – Physical

(p = 0.001), Bodily Pain (p = 0.003), Role Functioning – Emotional (p = 0.019), Social Functioning (p = 0.023), Physical Well-being (p = 0.005), Functional Well--being (p = 0.036) and Total FACT-B score (p = 0.005). Patients with higher income showed a statistically significant increase in QOL component Emotional Well-being (p = 0.019). We also observed a tendency in patients with higher income to exhibit overall higher QOL scores compared to those with a lower one.

Discussion

The presented study aims to contribute to the knowledge about the changes in the QOL of patients with breast cancer and factors that may be connected to this progress. Overall, we found that patients with breast cancer felt that their QOL worsened over time in several main components, such as general Physical and Emotional Functioning, Bodily Pain, and General Health. Conversely, we also found a mild improvement in the Social/Family Well-being component.

A persistent decrease in QOL over time of global QOL in patients with breast cancer has been reported in previous studies [13]. In a recent prospective study on a cohort of Australian women [41], a decrease in SF-36 components Bodily Pain, General Health, Physical Functioning, Role functioning physical, and Vitality was found in newly diagnosed patients, which corroborates our findings. In the Australian study, however, at a three-year follow-up, QOL had increased to a point close to its pre-diagnosis state. Although the retrospective design of this study is not suitable for continuously monitoring this change, if we compare the QOL in components of the SF-36 in the group of long-term cancer survivors (> 5 years since diagnosis) to those of patients with recent diagnoses, the current state of long-term survivors shows no significant improvement. This may indicate that QOL in the sample of Czech women does not increase back to the baseline (before diagnosis) but instead remains deteriorated. Nevertheless, in order to verify this observation, a prospective study with fixed follow-up measurements on the Czech sample is needed. The improvement in the Social/Family Well-being component that we found may be associated with a higher engagement in life and posttraumatic growth which was noticed in a previous study [42] in domains such as relationships with others, personal strength, and appreciation of life.

The QOL of women with breast cancer was significantly worse in most measured components compared to healthy controls with similar demographic characteristics. This has been reported in some previous studies [10–12] and leads to the conclusion that there is still room to improve care and interventions in order to improve the QOL of cancer patients and survivors to that of the general population. The fact that the median age in our patient group was 65 and we did not have a very robust group of young women with breast cancer did prevent us from making conclusive statements about age and perceived QOL in connection with change over time. Further research is needed to map the changes in QOL of a younger cohort of Czech women with breast cancer. Prior studies have found that advanced stages of the disease are associated with a decrease in QOL mainly in Social Well-being [12,14] which is in line with our results. The results of our study, as well as those that preceded it, underline the importance of using supportive care to improve the social engagement in women suffering from advanced stages of the disease.

In general, the findings of this study indicate a decrease in QOL over time in numerous components in patients with recent diagnoses, advanced stages, and more comorbidities than in long-term survivors, early stages, and patients without comorbidities. The negative impact of these factors has been shown before [4]. Additionally, we also noticed a trend in patients with comorbidities to score generally lower on QOL scales than patients without them. This research adds to the increasing amount of evidence that a BMI > 25 (overweight and obesity level) has a negative impact on QOL, as well as its change over time in patients with breast cancer [18,19]. The efforts to maintain or reduce one's weight to a normal level may lead to better QOL outcomes in women with breast cancer in continuous care.

In terms of social factors, we noticed that patients with higher education usually tend to have better QOL as shown previously [11,14]. In our sample, a statistically significant decrease over time was most visible in the group of patients with a secondary school education. Moreover, we found that women with breast cancer that were living in a relationship displayed a statistically significant decrease in QOL components, yet also that they tend to have higher QOL scores than those living alone, which has been shown previously [14]. Women with higher incomes tended to exhibit a higher QOL, which is in line with previous findings [10,12,14,31], while there was a significant decrease in QOL in several components only observed among members of the lower-income group. Appropriate future interventions should be addressed especially to women with breast cancer with worse financial situation because their QOL may worsen more over time than in patients with a better financial background.

The main strength of this study is that we collected complex data about studied subjects, including detailed medical records, socio-demographic, and life-style-related factors, together with extensive psychological self-reported data from QOL, coping strategies, personality, and other questionnaires as a part of a four-year ongoing, complex research project. This is a unique study designed to capture QOL change over time in a sample of Czech women with breast cancer. This study has several limitations. The retrospective design of the study allows for the possibility that our data may be altered by subjective bias. Moreover, the period between the examined time before treatment and the time of the study varies across patients and may influence the results. Type and extent of surgery were not recorded for the purposes of this study. These variables may represent important confounds that influence QOL of these patients and should be included in the

forthcoming studies. We are aware that a longitudinal prospective study may yield different results and should be preferred in the future.

Conclusion

In conclusion, the present study shows that perceived QOL decreased over time in patients with breast cancer, mainly in components such as: physical and emotional functioning, bodily pain, and general health with several factors that strongly influence this change (recent diagnosis, stage of disease, comorbidity, BMI, and some sociodemographic characteristics). Moreover, we have observed that QOL of breast cancer patients is significantly lower compared to healthy controls. With the number of cancer survivors on the constant incline, it is very important to try to improve the subsequent care and minimize the adverse effects that breast cancer has on QOL.

Acknowledgments

We deeply thank our participants for their commitment to our research project. We would like to acknowledge James Bredley (FACIT.org) who provided us with the Czech research version of the questionnaire FACT-B to use this tool for the purpose of our research study.

References

1. Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. Klin Onkol 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
2. Bloom JR, Stewart SL, Chang S et al. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. Psychooncology 2004; 13(3): 147–160.
3. Koch L, Jansen L, Herrmann A et al. Quality of life in long-term breast cancer survivors – a 10-year longitudinal population-based study. Acta Oncol 2013; 52(6): 1119–1128. doi: 10.3109/0284186X.2013.774461.
4. Helgeson VS, Tomich PL. Surviving cancer: a comparison of 5-year disease-free breast cancer survivors with healthy women. Psychooncology 2005; 14(4): 307–317.
5. Tomich PL, Helgeson VS. Five years later: a cross-sectional comparison of breast cancer survivors with healthy women. Psychooncology 2002; 11(2): 154–169.
6. Dorval M, Maunsell E, Deschenes L et al. Long-term quality of life after breast cancer: comparison of 8-year survivors with population controls. J Clin Oncol 1998; 16(2): 487–494.
7. Mosconi P, Apolone G, Barni S et al. Quality of life in breast and colon cancer long-term survivors: an assessment with the eortc qlq-c30 and sf-36 questionnaires. Tumori 2002; 88(2): 110–116.
8. Arndt V, Merx H, Sturmer T et al. Age-specific detriments to quality of life among breast cancer patients one year after diagnosis. Eur J Cancer 2004; 40(5): 673–680.
9. Hsu T, Ennis M, Hood N et al. Quality of life in long--term breast cancer survivors. J Clin Oncol 2013; 31(28): 3540–3548. doi: 10.1200/JCO.2012.48.1903.
10. Klein D, Mercier M, Abeilard E et al. Long-term quality of life after breast cancer: a french registry-based controlled study. Breast Cancer Res Treat 2011; 129(1): 125–134. doi: 10.1007/s10549-011-1408-3.
11. Romito F, Cormio C, Giotta F et al. Quality of life, fatigue and depression in italian long-term breast cancer survivors. Support Care Cancer 2012; 20(11): 2941–2948. doi: 10.1007/s00520-012-1424-9.
12. Lu W, Cui Y, Zheng Y et al. Impact of newly diagnosed breast cancer on quality of life among chinese women. Breast Cancer Res Treat 2007; 102(2): 201–210.
13. Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I et al. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. BMC Cancer 2008; 8: 330. doi: 10.1186/1471-2407-8-330.
14. Cui Y, Shu XO, Gao YT et al. The long-term impact of medical and socio-demographic factors on the quality of life of breast cancer survivors among chinese women. Breast Cancer Res Treat 2004; 87(2): 135–147.
15. Petersen LR, Clark MA, Novotny P et al. Relationship of optimism-pessimism and health-related quality of life in breast cancer survivors. J Psychosoc Oncol 2008; 26(4): 15–32.
16. Vissers PA, Thong MSY, Pouwer F et al. The impact of comorbidity on health-related quality of life among cancer survivors: Analyses of data from the profiles registry. J Cancer Survivorship 2013; 7(4): 602–613. doi: 10.1007/s11764-013-0299-1.
17. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A et al. Predictors of quality of life of breast cancer patients. Acta Oncol 2003; 42(7): 710–718.
18. Blanchard CM, Stein K, Courneya KS. Body mass index, physical activity, and health-related quality of life in cancer survivors. Med Sci Sports Exerc 2010; 42(4): 665–671. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181bdc685.
19. Paxton RJ, Phillips KL, Jones LA et al. Associations among physical activity, body mass index, and health--related quality of life by race/ethnicity in a diverse sample of breast cancer survivors. Cancer 2012; 118(16): 4024–4031. doi: 10.1002/cncr.27389.
20. Yen JY, Ko CH, Yen CF et al. Quality of life, depression, and stress in breast cancer women outpatients receiving active therapy in taiwan. Psychiatry Clin Neurosci 2006; 60(2): 147–153.
21. Sarenmalm EK, Ohlen J, Oden A et al. Experience and predictors of symptoms, distress and health-related quality of life over time in postmenopausal women with recurrent breast cancer. Psychooncology 2008; 17(5): 497–505.
22. So WK, Marsh G, Ling WM et al. Anxiety, depression and quality of life among chinese breast cancer patients during adjuvant therapy. Eur J Oncol Nurs 2010; 14(1): 17–22. doi: 10.1016/j.ejon.2009.07.005.
23. Karakoyun-Celik O, Gorken I, Sahin S et al. Depression and anxiety levels in woman under follow-up for breast cancer: relationship to coping with cancer and quality of life. Med Oncol 2010; 27(1): 108–113. doi: 10.1007/s12032-009-9181-4.
24. Kim SH, Son BH, Hwang SY et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. J Pain Symptom Manage 2008; 35(6): 644–655. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.08.012.
25. Badger TA, Braden CJ, Mishel MH et al. Depression burden, psychological adjustment, and quality of life in women with breast cancer: patterns over time. Res Nurs Health 2004; 27(1): 19–28.
26. Hopwood P, Haviland J, Mills J et al.The impact of age and clinical factors on quality of life in early breast cancer: an analysis of 2,208 women recruited to the ukstart trial (standardisation of breast radiotherapy trial). Breast 2007; 16(3): 241–251.
27. So WK, Choi KC, Chan CW et al. Age-related differences in the quality of life of chinese women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. Res Gerontological Nurs 2011; 4(1): 19–26. doi: 10.3928/19404921-20101201-01.
28. Cimprich B, Ronis DL, Martinez-Ramos G. Age at diagnosis and quality of life in breast cancer survivors. Cancer Pract 2002; 10(2): 85–93.
29. Lee CO. Quality of life and breast cancer survivors – psychosocial and treatment issues. Cancer Pract 1997; 5(5): 309–316.
30. Nagel GC, Schmidt S, Strauss BM et al. Quality of life in breast cancer patients: a cluster analytic approach. Breast Cancer Res Treat 2001; 68(1): 75–87.
31. Casso D, Buist DS, Taplin S. Quality of life of 5–10 year breast cancer survivors diagnosed between age 40 and 49. Health Qual Life Outcomes 2004; 2: 25.
32. Fehlauer F, Tribius S, Mehnert A et al. Health-related quality of life in long term breast cancer survivors treated with breast conserving therapy: impact of age at therapy. Breast Cancer Res Treat 2005; 92(3): 217–222.
33. Awadalla AW, Ohaeri JU, Gholoum A et al. Factors associated with quality of life of outpatients with breast cancer and gynecologic cancers and their family caregivers: a controlled study. BMC Cancer 2007; 7: 102.
34. Hays RD, Morales LS. The rand-36 measure of health-related quality of life. Ann Med 2001; 33(5): 350–357.
35. Ware JE, Sherbourne CD. The mos 36-item short-form health survey (sf-36) 1. Conceptual-framework and item selection. Med Care 1992; 30(6): 473–483.
36. Sobotík Z. Zkušenosti s použitím předběžné verze amerického dotazníku o zdraví (sf-36). Zdravotnictví v České republice 1998; 1–2(1): 50–54.
37. Fahrenberg J, Myrtek M, Schumacher J et al (eds). Dotazník životní spokojenosti. Praha: Testcentrum 2001.
38. Spurná Z, Dražan L, Foretová L et al. The effect of prophylactic mastectomy with recontruction on quality of life in brca positive women. Klin Onkol 2012; 25 (Suppl 1): S74–S77. doi: 10.14735/amko2012S74.
39. Brady MJ, Cella DF, Mo F et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. J Clin Oncol 1997; 15(3): 974–986.
40. Ringash J, O'Sullivan B, Bezjak A et al. Interpreting clinically significant changes in patient-reported outcomes. Cancer 2007; 110(1): 196–202.
41. Leung J, Pachana NA, McLaughlin D. Social support and health-related quality of life in women with breast cancer: a longitudinal study. Psychooncology 2014; 23(9): 1014–1020. doi: 10.1002/pon.3523.
42. Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JW et al. Well--being, posttraumatic growth and benefit finding in long--term breast cancer survivors. Psychol Health 2009; 24(5): 583–595. doi: 10.1080/08870440701671362.

Shoda a neshoda klinické a patologické TNM klasifikace u karcinomu orofaryngu – vliv na prognózu a výsledky léčby

Discordance between Clinical and Pathological TNM Classifications in Patients with Oropharyngeal Cancer – Influence on Treatment and Prognosis

Kordač P.[1], Kalfeřt D.[1,2], Smatanová K.[1], Laco J.[3], Vošmik M.[4], Čelakovský P.[1], Chrobok V.[1]

[1] Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF UK a FN Hradec Králové
[2] ORL, foniatrie, sluchová protetika s. r. o., Plzeň
[3] Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové
[4] Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východisko: Cílem studie bylo určit, v jakém procentu případů dochází k neshodě mezi mezi klinickou (c) a patologickou (p) TNM klasifikací u karcinomu orofaryngu a zdali neshoda mezi c a p klasifikací ovlivňuje frekvenci recidiv a prognózu základního onemocnění. ***Soubor a metodika:*** Retrospektivní soubor 51 primárně chirurgicky léčených pacientů s karcinomem orofaryngu. Klinická TNM klasifikace byla stanovena na základě klinického a zobrazovacího vyšetření (sonografie, CT či MRI krku), patologickou klasifikaci stanovil patolog na základě histopatologického vyšetření vlastního tumoru a odstraněných lymfatických uzlin. Shoda a neshoda TNM byly statisticky hodnoceny ve vztahu k recidivě tumoru a celkovému specifickému a nespecifickému přežití pacientů. Mezi další statisticky hodnocené potenciální prognostické faktory patřily věk pacienta, rozsah primárního tumoru, histologická pozitivita odstraněných lymfatických uzlin a histologická pozitivita okrajů. ***Výsledky:*** Neshoda mezi cTNM a pTNM klasifikací byla prokázána u 27 pacientů. U neshody T bylo prokázáno statisticky významně kratší přežití bez známek nádoru ($p = 0{,}034$) i přesto, že neshoda T statisticky významně neovlivnila frekvenci recidiv. Ostatní sledované faktory neměly významnější vliv na frekvenci recidivy či přežití bez známek nádoru. K úmrtí v souvislosti s primárním tumorem došlo v průběhu sledování u šesti nemocných (11,8 %). U neshody T bylo prokázáno kratší specifické přežití na hranici statistické významnosti ($p = 0{,}069$). Ostatní sledované faktory neměly významnější vliv na specifické úmrtí. ***Závěr:*** Neshoda mezi klinickou a patologickou TNM klasifikací byla prokázána u 52,9 % nemocných s karcinomem orofaryngu. Neshoda cTNM a pTNM klasifikace v oblasti primárního nádoru (kategorie T) se jeví jako potenciální prognostický faktor. Zlepšení výsledků léčby onkologických pacientů je proto do jisté míry závislé na možnostech a přesnosti předoperační diagnostiky.

Klíčová slova

TNM staging – klinická TNM klasifikace – patologická TNM klasifikace – karcinom orofaryngu – prognóza

Tato práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace č. 00179906 a grantem PRVOUK P37/11.

This study was supported by project of the Czech Ministry of Health project conceptual development research organization No. 001 79906 and grant PRVOUK P37/11.

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 recommendation for biomedical papers.

MUDr. David Kalfeřt, Ph.D.
Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: david.kalfert@email.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 9. 2015
Přijato/Accepted: 1. 11. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko2016122

Summary

Background: The aim of this study was to determine the percentage of discordance between clinical (c) and pathological (p) TNM classifications in cases of oropharyngeal carcinoma and whether it influences recurrence rate and prognosis of primary disease. ***Materials and Methods:*** Fifty-one patients with oropharyngeal carcinoma who underwent primary surgical treatment were included in this retrospective study. Clinical TNM was determined on the basis of clinical examinations and imaging (US, CT, or MRI), and pathological TNM was determined by a histopathologist (analysis of the primary tumor and neck lymph nodes). Concordance and discordance were statistically evaluated. As potential prognostic factors, we statistically analyzed tumor recurrence, specific and nonspecific patient survival, patient age, extent of primary tumor, lymph node positivity, number of removed lymph nodes, and positive tumor margins. ***Results:*** Discordance in the TNM classification was found in 27 cases. Disease-free survival was shorter in patients with discordance in T, and this was statistically significant (p = 0.034). Six patients died due to primary disease (11.8%). Disease-specific survival was at the limit of statistical significance (p = 0.069). ***Conclusions:*** Discordance between clinical and pathological TNM classifications was 52.9% patients with oropharyngeal carcinoma. Discordance in T is a potential prognostic factor. Improvement in cancer treatment to some extent relies on preoperative staging and should influence the decision about whether or not to administer adjuvant oncological treatment.

Key words

TNM staging – clinical TNM classification – pathological TNM classification – oropharynx cancer – prognosis

Úvod

TNM klasifikace je i v současnosti považována za nejvýznamnější systém určující rozsah primárního tumoru i regionálních a vzdálených metastáz. Správné určení TNM klasifikace má zásadní význam při volbě terapie a stadium nádorové nemoci je u většiny maligních tumorů také rozhodujícím prognostickým faktorem.

Klinická klasifikace (cTNM) je stanovována na základě fyzikálního vyšetření, endoskopie a zobrazovacích metod. Pro určení patologické klasifikace (pTNM) je určující detailní histopatologické vyšetření odstraněné tkáně chirurgem [1–3]. Jak ukazuje řada soudobých prací, ani nejdokonalejší zobrazovací vyšetření není schopné přesně verifikovat rozsah primárního tumoru, ani prokázat, zdali jsou regionální lymfatické uzliny postiženy metastázami [4]. Často tak vzniká neshoda mezi cTNM a pTNM klasifikací.

Cílem naší studie bylo určit, v jakém procentu dochází k neshodě mezi cTNM a pTNM klasifikací u karcinomu orofaryngu a zdali neshoda mezi cTNM a pTNM klasifikací ovlivňuje frekvenci recidiv a prognózu základního onemocnění.

Soubor a metodika

Do retrospektivního souboru byli zařazeni všichni pacienti s dlaždicobuněčným karcinomem orofaryngu, kteří v rámci primární terapie podstoupili operaci na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku FN v Hradci Králové v období 1. 1. 2001–31. 12. 2010. Jednalo se o 51 nemocných (40 mužů a 11 žen) ve věku 41–80 let (medián 58 let). TNM klasifikace byla stanovena dle aktuálně platného vydání. V období sledování souboru (2001–2010) bylo postupně v platnosti 5. a 6. vydání TNM klasifikace [1,2]. Rozvrstvení souboru dle jednotlivých TNM stadií ukazuje tab. 1.

V rámci chirurgického výkonu na primárním nádoru byl současně proveden u 94,1 % nemocných i výkon na krčních uzlinách. Pooperační radioterapii a případně radiochemoterapii podstoupilo 42 (82,4 %), resp. 8 (15,7 %) pacientů.

Klinická TNM klasifikace byla stanovena na základě klinického a zobrazovacího vyšetření (sonografie, počítačové tomografie (CT) či magnetické rezonance (MRI) hlavy a krku), pTNM stanovil patolog na základě histopatologického vyšetření vlastního tumoru, odstraněných lymfatických uzlin. Shoda a neshoda TNM byly statisticky hodnoceny ve vztahu k recidivě tumoru, celkovému specifickému a nespecifickému přežití pacientů. Mezi další statisticky hodnocené potenciální prognostické faktory patřily věk pacienta, rozsah primárního tumoru, histologická pozitivita odstraněných lymfatických uzlin a histologická pozitivita okrajů.

Ke statistickému zpracování výsledků byl použit statistický program IBM SSPS, verze 22.0. Pro popis souboru byly zvoleny metody deskriptivní statistiky, Fisherův přesný test a Pearsonův chí-kvadrát test. K hodnocení přežití bez známek nádoru (disease free survival – DFS), celkového přežití (overall survival – OS) a specifického přežití (disease specific survival – DSS) byla použita Kaplan-Meierova metoda a ve vztahu k různým faktorům Long rank test (Mantel-Coxova metoda). Pro hodnocení statistické

Tab. 1. Stadia dle pTNM klasifikace.

Stadium	Počet	%
I	2	3,9
II	6	11,8
III	10	19,6
IV	33	64,7

Tab. 2. Recidiva (perzistence) v závislosti na shodě či neshodě T.

Srovnání cT a pT			Recidiva	
		n	n	%
shoda		35	3	8,6
neshoda		16	5	31,3
neshoda	snížení T	5	2	40
	zvýšení T	11	3	27,3

významnosti byla zvolena hodnota $p \leq 0,05$.

Výsledky

Neshoda TNM klasifikace

Neshoda c- či pTNM klasifikace byla prokázána u 27 pacientů, což představuje 52,9 % souboru. U 11 nemocných se jednalo o neshodu v oblasti primárního tumoru (T), u 11 pacientů o neshodu v oblasti krčních metastáz (N) a u pěti nemocných byla prokázána neshoda v oblasti T i N.

Recidiva karcinomu orofaryngu

Recidiva či perzistence karcinomu byla v průběhu sledování zjištěna u osmi nemocných (15,7 %), přičemž u tří pacientů z této skupiny (37,5 %) byla prokázána do jednoho roku od primární diagnostiky a do tří let u sedmi nemocných (87,5 %). Doba sledování pacientů byla v rozmezí 2–142 měsíců.

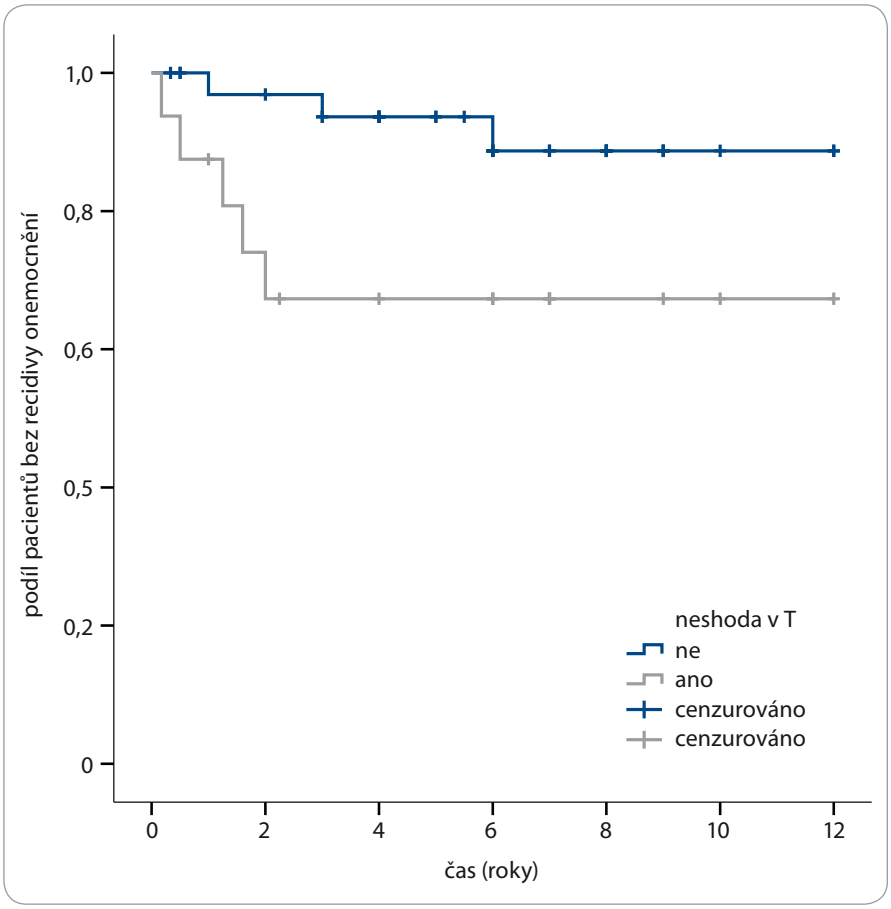
Neshoda v kategorii N a T významněji neovlivnila frekvenci recidiv nádoru ($p = 0,240$, resp. $p = 0,090$) i přesto, že neshoda kategorie T byla spojena s mírně častější frekvencí recidiv karcinomu. U obou kategorií byla frekvence recidiv bez závislosti na snížení či zvýšení p oproti c ($p = 1,000$) (tab. 2). DFS bylo u nemocných s neshodou T statisticky významně kratší ($p = 0,034$) (graf 1). U pacientů s neshodou N bylo DFS také kratší, ale bez statistické významnosti ($p = 0,216$).

Pravděpodobnost recidivy neovlivnil rozsah primárního tumoru, přítomnost krčních metastáz a ani prokázaný pozitivní resekční okraj (tab. 3).

Úmrtí

K úmrtí v souvislosti s primárním tumorem (specifická mortalita) došlo v průběhu sledování u šesti nemocných (11,8 %). Specifická mortalita byla srovnatelná jak u pacientů s neshodou v oblasti T, tak i N či při současné neshodě v T a N. U neshody T bylo prokázáno kratší DSS na hranici statistické významnosti ($p = 0,069$) (graf 2). Neshoda N však DSS významněji neovlivnila ($p = 0,325$).

Z dalších faktorů zvyšovaly pravděpodobnost úmrtí v souvislosti s karcinomem větší rozsah primárního tumoru, přítomnost krčních metastáz a pooperační radioterapie. Specifická mortalita nebyla ovlivněna rozsahem primárního tumoru, přítomností krčních metastáz či pozitivitou resekčních okrajů (tab. 4).



Graf 1. DFS (přežití bez známek tumoru) u shody a neshody T.

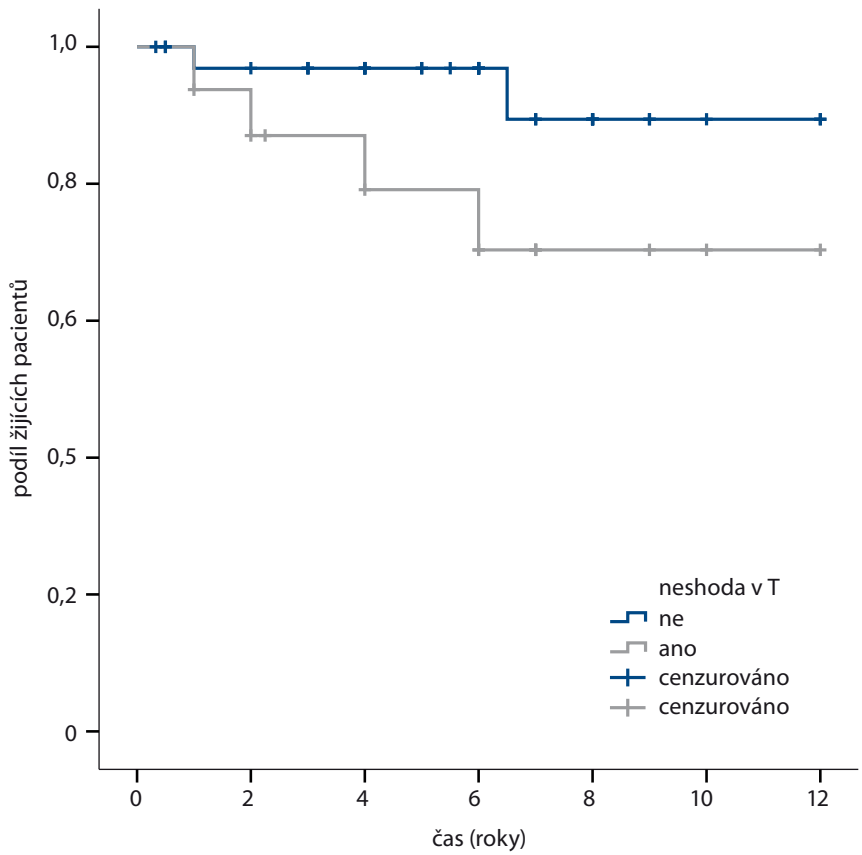
Tab. 3. Recidiva v závislosti na různých parametrech.

Sledovaný parametr		Recidiva				p hodnota*
		ne		ano		
		n	%	n	%	
pT	T1–T2	30	88,2	4	11,8	0,416
	T3–T4	13	76,5	4	23,5	
pN	N0	9	81,8	2	18,2	1,000
	N+	34	85,0	6	15,0	
resekční okraj	negativní	30	90,9	3	9,1	0,112
	pozitivní	13	72,2	5	27,8	

*Fischerův přesný test

Diskuze

Sledovaný soubor byl klasifikován v době platnosti 5. a 6. vydání TNM klasifikace [1,2]. V současnosti je platné 7. vydání klasifikace zhoubných novotvarů, jehož česká verze byla vydána v roce 2011 [3]. V rámci jednotlivých vydání TNM klasifikace byla provedena částečná úprava kritérií pro klasifikaci rozsahu primárního tumoru (T), kdy v 6. vydání TNM byla upřesněna klasifikace T4,



Graf 2. DSS (specifické přežití) u shody a neshody T.

Tab. 4. Specifická mortalita v závislosti na různých parametrech.

Sledovaný parametr		Specifická mortalita				p hodnota*
		ne		ano		
		n	%	n	%	
pT	T1–T2	31	91,2	3	8,8	0,387
	T3–T4	14	82,4	3	17,6	
pN	N0	10	90,9	1	9,1	1,000
	N+	35	87,5	5	12,5	
resekční okraj	negativní	30	90,9	3	9,1	0,652
	pozitivní	15	83,3	3	16,7	

*Fischerův přesný test

která byla dle vztahu nádorů k okolním anatomickým strukturám rozdělena na podskupiny T4a a T4b [2]. V současně platné TNM klasifikaci (7. vydání) byly zařazeny pod klasifikaci T3 i nádory šířící se na lingvální plochu epiglotis [3]. Určení rozsahu nádorového onemocnění pomáhá při plánování léčby, poskytuje údaje o prognóze a usnadňuje výměnu informací mezi centry, čímž přispívá k výzkumu zhoubných nádorů a současně umožňuje kontrolu a dohled nad nádorovými onemocněními. Nicméně přesnost klinického určení rozsahu nádoru je dána spolehlivostí jednotlivých diagnostických metod a současně je zatížena také chybou subjektivního hodnocení při zařazení konkrétního nádoru do příslušné TNM kategorie.

V současnosti není dostupná recentní práce, která by se zabývala touto problematikou se zaměřením na karcinom orofaryngu. Existuje však řada prací, které se zabývaly hodnocením přesnosti předoperačního klinického vyšetření, endoskopie a zobrazovacích vyšetření u karcinomu hrtanu [5,6]. Zbären et al dochází k závěru, že klinické a endoskopické vyšetření má pouze nízkou spolehlivost (57,5 %) vzhledem k možné infiltraci paraglotického prostoru, prelaryngeálního prostoru, invazi tumoru do laryngeálních chrupavek či extralaryngeálnímu šíření nádoru [6]. Současné použití CT či MRI zvyšuje spolehlivost vyšetření na 80, resp. 87,5 %. MRI dosahuje vyšší senzitivity než CT vyšetření, avšak na úkor nižší specificity [6]. Někteří autoři proto doporučují současné použití CT a MRI, přičemž kombinací těchto metod je u glotického karcinomu hrtanu dosahováno senzitivity 88 % a specificity 84 % [7–9]. Časté selhání CT při hodnocení přední komisury potvrzují u laryngeálních nádorů také Foucher et al [10]. V jejich souboru bylo 24,6 % nádorů na základě histologického vyšetření reklasifikováno na pT4a [10]. Větší přesnosti při určení celkového objemu tumoru oproti CT a MRI může být dosaženo pozitronovou emisní tomografií (PET), nevýhodou je však vyšší cena [11].

Ještě problematičtější než hodnocení primárního ložiska nádoru bývá průkaz metastáz v krčních uzlinách. Výsledky neovlivňuje pouze spolehlivost předoperačních diagnostických metod, ale také metodika histopatologického vyšetření. Výsledky budou zásadně rozdílné v závislosti na tom, kolik řezů každou lymfatickou uzlinou bude provedeno a zdali bude použito pouze standardní barvení, nebo bude aplikováno imunohistochemické, případně genetické vyšetření. Vyšetření lymfatických uzlin sériovými řezy a použití imunohistochemie je nutné především pro záchyt drobných okultních metastáz či mikrometastáz. Pro předoperační diagnostiku makrometastáz je zobrazovací vyšetření poměrně spolehlivé. Ultrazvukové vyšetření může být zatíženo subjektivní

chybou vyšetřujícího, nicméně v rukou zkušeného lékaře dosahuje vysoké senzitivity (91 %) i specificity (97 %). O něco nižší přesnosti dosahuje při záchytu krčních metastáz CT vyšetření (senzitivita 83 %, specificita 93 %) [12].

Mikrometastázy však nebývají běžně dostupnými zobrazovacími metodami detekovatelné. Záchyt mikrometastáz u klinicky N0 nemocných se pohybuje ve velice širokém rozmezí od 2 do 58 % [13–17], což svědčí pro skutečnost, že metodika vyšetření je často nejednotná a procento zachycených mikrometastáz je závislé na zkušenostech vyšetřujícího histopatologa a také na rozsahu a lokalitě primárního nádoru.

Dostupné práce zabývající se porovnáním cTNM a pTNM klasifikace se zaměřují především na přesnost určení rozsahu nádoru při použití běžných diagnostických metod a standardním histologickém zpracování odstraněného nádoru i lymfatických uzlin. Koch et al porovnávali cTNM a pTNM klasifikaci u velkého soboru 501 nemocných s dlaždicobuněčným karcinomem hlavy a krku [18]. Neshodu mezi cTNM a pTNM prokázali v některém parametru u necelých 50 % pacientů v souboru [18]. Dle autorů má klinická i patologická klasifikace jako prognostický faktor obdobný význam [18]. V práci však chybí hodnocení specifických lokalit tumoru, navíc autor nehodnotí výsledky léčby ve vztahu ke shodě či neshodě cTNM a pTNM klasifikace. Nakolik nepřesné určení cTNM klasifikace ovlivňuje frekvenci recidiv onemocnění a celkovou prognózu pacienta není dle literárních údajů doposud přesně známo. V naší práci jsme prokázali neshodu mezi cTNM a pTNM klasifikací u 52,9 % souboru karcinomů orofaryngu, přičemž neshoda T či N byla diagnostikována ve stejné frekvenci. Neshoda kategorie N neměla významnější vliv na frekvenci recidiv ani na specifické přežití a přežití bez známek nádoru. Neshoda kategorie T také nebyla spojena s častějšími recidivami nádoru, ale i přesto negativně ovlivňovala specifické přežití pacientů a přežití bez známek nádoru. Ve sledovaném souboru byl prokázán statisticky významný vztah neshody T s histologicky pozitivními okraji ($p = 0{,}011$). Tento fakt vede k závěru, že případná přesnější znalost rozsahu onemocnění předoperačně (shoda cTNM a pTNM) by mohla pomoci lépe zvolit rozsah operačního výkonu. Naproti tomu by přesnější znalost rozsahu onemocnění (shoda cTNM a pTNM) ve sledovaném souboru neovlivnila léčebný postup stran pooperační radio- či chemoradioterapie. Neshoda cTNM a pTNM klasifikace v oblasti primárního nádoru (kategorie T) se tudíž jeví jako potenciální prognostický faktor a průkaz této neshody by měl být zvažován v rámci rozhodování o další pooperační onkologické léčbě.

Z dalších sledovaných faktorů neměl žádný z nich významný negativní vliv na frekvenci recidiv, DFS či na specifické přežití.

Závěr

Neshoda mezi cTNM a pTNM klasifikací byla prokázána u 52,9 % nemocných s karcinomem orofaryngu. Zatímco neshoda N neovlivňuje výrazněji prognózu onemocnění, tak neshoda T negativně ovlivňuje specifické přežití pacientů a přežití bez známek nádoru. Zlepšení výsledků léčby onkologických pacientů je proto do jisté míry závislé na možnostech a přesnosti předoperační diagnostiky.

Literatura

1. Sobin LH, Wittekind CH (eds). TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 5. vyd. 1997, česká verze 2000. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2000.
2. Sobin LH, Wittekind CH (eds). TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 6. vyd. 2000, česká verze 2004. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2004.
3. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH (eds). TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vyd. 2009, česká verze 2011. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2011.
4. Harréus U. Surgical errors and risks – the head and neck cancer patient. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2013; 12: Doc04. doi: 10.3205/cto000096.
5. Zbären P, Becker M, Läng H. Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology. Cancer 1996; 77(7): 1263–1273.
6. Zbären P, Becker M, Läng H. Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. Eur Arch Otorhinolaryngol 1997; 254 (Suppl 1): S117–S122.
7. Kim JW, Yoon SY, Park IS et al. Correlation between radiological images and pathological results in supraglottic cancer. J Laryngol Otol 2008; 122(11): 1224–1229. doi: 10.1017/S0022215108001746.
8. Kuno H, Onaya H, Fujii S et al. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT. Eur J Radiol 2014; 83(1): e23–e35. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.10.022.
9. Lim JY, Park IS, Park SW et al. Potential pitfalls and therapeutic implications of pretherapeutic radiologic staging in glottic cancers. Acta Otolaryngol 2011; 131(8): 869–875. doi: 10.3109/00016489.2011.562538.
10. Foucher M, Barnoud R, Buiret G et al. Pre- and posttherapeutic staging of laryngeal carcinoma involving anterior commissure: review of 127 cases. ISRN Otolaryngol 2012; 2012: 363148. doi: 10.5402/2012/363148.
11. Daisne JF, Duprez T, Weynand B et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. Radiology 2004; 233(1): 93–100.
12. Ashraf M, Biswas J, Jha J et al. Clinical utility and prospective comparison of ultrasonography and computed tomography imaging in staging of neck metastases in head and neck squamous cell cancer in an Indian setup. Int J Clin Oncol 2011; 16(6): 686–693. doi: 10.1007/s10147-011-0250-2.
13. De Waal PJ, Fagan JJ, Isaacs S. Pre- and intra-operative staging of the neck in a developing world practice. J Laryngol Otol 2003; 117(12): 976–978.
14. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. Oral Oncol 2002; 38(1): 3–5.
15. Hamakawa H, Fukuzumi M, Bao Y et al. Keratin mRNA for detecting micrometastasis in cervical lymph nodes of oral cancer. Cancer Lett 2000; 160(1): 115–123.
16. Mnejja M, Hammami B, Bougacha L et al. Occult lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma: therapeutic and prognostic impact. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2010; 127(5): 173–176. doi: 10.1016/j.anorl.2010.07.011.
17. Rhee D, Wenig BM, Smith RV. The significance of immunohistochemically demonstrated nodal micrometastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 2002; 112(11): 1970–1974.
18. Koch WM, Ridge JA, Forastiere A et al. Comparison of clinical and pathological staging in head and neck squamous cell carcinoma: results from Intergroup Study ECOG 4393/RTOG 9614. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 135(9): 851–858. doi: 10.1001/archoto.2009.123.

Enzalutamid a abirateron v léčbě metastatického kastračně refrakterního karcinomu prostaty po předchozí chemoterapii

Enzalutamide and Abiraterone in the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer after Chemotherapy

Richter I.[1,2], Dvořák J.[2], Hejzlarová V.[1], Chalupa J.[1], Sochor M.[1], Stankuš I.[1], Barsová L.[1], Holíková M.[1], Forster J.[3], Bartoš J.[1]

[1] Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.
[2] Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
[3] Onkologické oddělení, Oblastní nemocnice Jičín, a.s.

Souhrn

Cíl: Enzalutamid a abirateron představují novou možnost terapie metastatického kastračně rezistentního karcinomu prostaty (metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC). Cílem předkládané práce je retrospektivní analýza klinických zkušeností, léčebných výsledků a vzájemné porovnání obou preparátů u pacientů s mCRPC, kteří byli předléčeni chemoterapií v rámci našeho onkologického centra. ***Pacienti a metody:*** Bylo hodnoceno celkem 32 pacientů s mCRPC. Všichni pacienti byli předléčení minimálně jednou linií chemoterapie. Enzalutamidem bylo léčeno 23 pacientů, devět pacientů bylo léčeno abirateronem. Hodnotili jsme celkové přežití i přežití bez známek progrese. ***Výsledky:*** Při mediánu sledování 6,5 měsíce jsme u pacientů léčených enzalutamidem pozorovali celkem 10 progresí onemocnění (43,47 %). Celkem zemřelo osm pacientů k datu hodnocení (34,78 %). U pacientů léčených abirateronem jsme pozorovali celkem pět progresí onemocnění (55,56 %), jeden pacient zemřel (11,11 %). V rámci hodnocení celkového přežití nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených enzalutamidem a skupinou pacientů léčených abirateronem (HR 0,2362, 95% CI 0,0295–1,8942; p = 0,102). V rámci hodnocení přežití bez známek progrese nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených enzalutamidem a skupinou pacientů léčených abirateronem (HR 0,9853, 95% CI 0,2934–3,308; p = 0,939). ***Závěr:*** Naše retrospektivní studie prokázala podobnou účinnost enzalutamidu a abirateronu u pacientů s mCRPC, kteří byli předléčení chemoterapií.

Klíčová slova

karcinom prostaty – enzalutamid – abirateron – celkové přežití – přežití bez známek progrese – toxicita – metastázy

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 recommendation for biomedical papers.

MUDr. Igor Richter, Ph.D.
Onkologické oddělení
Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10
460 63 Liberec
e-mail: igor.richter@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 11. 2015
Přijato/Accepted: 11. 1. 2016

http://dx.doi.org/10.14735/amko2016127

Summary

Aim: Enzalutamide and abiraterone represent new therapeutical options in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). The aim of the presented study was retrospective analysis of clinical experience and efficacy of enzalutamide or abiraterone in the post-chemo indication in patients with mCRPC. ***Patients and Methods:*** A total of 32 mCRPC patients were evaluated. All patients received one or more lines of chemotherapy. Twenty-three patients were treated by enzalutamide, nine patients were treated by abiraterone. We defined two parameters: overall survival and progression-free survival. ***Results:*** The median follow-up was 6.5 months. A total of 10 patients treated by enzalutamide progressed (43.47%) and eight patients died (34.78%). A total of five patients treated by abiraterone progressed (55.56%) and one patient died (11.11%). We did not observe any statistical difference in overall survival (HR 0.2362, 95% CI 0.0295–1.8942; p = 0.102) and in progression-free survival (HR 0.9853, 95% CI 0.2934–3.308; p = 0.939) between enzalutamide and abirateron. ***Conclusion:*** Our retrospective study demonstrated similar efficacy of enzalutamide and abiraterone in mCRPC patients previously treated by chemotherapy.

Key words

prostate cancer – enzalutamide – abiraterone – overall survival – progression-free survival – toxicity – metastases

Úvod

Incidence karcinomu prostaty v posledních 20 letech výrazně stoupla. V roce 2013 byla incidence karcinomu prostaty 132,63 na 100 000 mužů, mortalita byla 28,52 na 100 000 mužů [1]. U části pacientů dochází ke vzniku kastračně rezistentního karcinomu (castration-resistant prostate cancer – CRPC), který progreduje i přes kastrační hodnoty testosteronu. Onemocnění přestává reagovat na androgenní deprivaci. V minulosti byla standardem léčby metastatického CRPC (mCRPC) chemoterapie mitoxantronem v kombinaci s prednisonem. Na podkladě klinických studií se stala od roku 2004 standardem léčby 1. linie chemoterapie docetaxelem s prednisonem [2,3]. U pacientů ale dříve nebo později dochází k další progresi onemocnění. Druhá a další linie léčby nebyly standardně definované. Používala se různá cytostatika, jako např. mitoxantron, vinorelbin a jiná. Až v posledních letech došlo k dalšímu vývoji léčebného algoritmu mCRPC. V roce 2010 byly publikovány výsledky klinické studie TROPIC, která prokázala delší celkové přežití (overall survival – OS) u pacientů léčených kabazitaxelem než u pacientů léčených mitoxantronem [4]. Další publikované práce potvrdily, že i přes kastrační hodnoty testosteronu má aktivace androgenního receptoru (AR) významný vliv na progresi onemocnění [5–8]. Enzalutamid a abirateron představují novou generaci hormonální léčby. Oba preparáty prokázaly prodloužení OS u pacientů s mCRPC předléčených chemoterapií v registračních klinických studiích AFFIRM a COO-AA-301 [9,10]. Na podkladě dat ze zmíněných klinických studií jsme také začali tyto preparáty používat v léčbě mCRPC na našem oddělení od září roku 2014. Cílem předkládané práce je retrospektivní analýza klinických zkušeností, léčebných výsledků a vzájemné porovnání obou preparátů u 32 pacientů s mCRPC, kteří byli předléčení chemoterapií.

Pacienti a metody

Celkem bylo hodnoceno 32 mužů s mCRPC. Hodnota testosteronu byla nižší než 1,7 nmol/l. Všech 32 pacientů absolvovalo systémovou chemoterapii docetaxelem v 1. linii léčby. Medián počtu cyklů docetaxelu byl 6, rozmezí 1–10 cyklů. Všichni pacienti měli metastaticky postižen alespoň jeden orgánový systém. Nejčastěji se vyskytovaly kostní metastázy u 26 (81,25 %) pacientů, dále u šesti (18,75 %) pacientů bylo popsáno metastatické postižení lymfatických uzlin pánve nebo retroperitonea, jeden pacient měl metastaticky postižena játra a jeden pacient metastatické postižení plic. Medián věku všech pacientů byl 70 let, rozmezí 60–83 let. Enzalutamidem jsme celkem léčili 23 pacientů, abirateronem devět pacientů. Šest pacientů léčených enzalutamidem bylo kromě docetaxelu předléčeno i kabazitaxelem, u pacientů léčených abirateronem nebyl kabazitaxel po docetaxelu aplikován. Dva pacienti užívající abirateron byli součástí klinické studie, kde byli léčeni kombinací abirateron a olaparib/placebo. Enzalutamid jsme podávali v dávce 160 mg denně, abirateron v dávce 1 000 mg denně společně s prednisonem 5 mg ve dvou denních dávkách. U pacientů léčených enzalutamidem byl medián vstupní koncentrace hemoglobinu 131 (91–146) g/l, medián vstupní koncentrace leukocytů byl 6,1 (3,7–18,0) × 10^9/l, medián vstupní koncentrace trombocytů 183 (67–449) × × 10^9/l. Medián vstupní hodnoty PSA byl 116 ng/ml (rozmezí 4,5–5 000 ng/ml). U pacientů léčených abirateronem byl medián vstupní koncentrace hemoglobinu 136 (106–147) g/l, medián vstupní koncentrace leukocytů byl 5,1 (3,4–12,8) × 10^9/l, medián vstupní koncentrace trombocytů 198 (62–259) × × 10^9/l. Medián vstupní hodnoty PSA byl 216 ng/ml (rozmezí 150,4–1 067 ng/ml). Pacienti byli v celkovém performance statusu 0–2. Demografická data jsou uvedena v tab. 1. V rámci statistického hodnocení jsme definovali dva ukazatele. Celková doba přežití (OS) = doba od zahájení terapie enzalutamidem nebo abirateronem po úmrtí nebo do dne poslední kontroly u přeživších. Přežití bez známek progrese (progression-free survival – PFS) = doba zahájení terapie enzalutamidem nebo abirateronem do progrese onemocnění nebo do poslední kontroly u pacientů bez progrese. Progrese onemocnění byla určena buď podle zobrazovacích vyšetření (CT vyšetření nebo scintigrafie skeletu), nebo podle 2krát prokázané elevace PSA v průběhu čtyř týdnů se současnou klinickou progresí onemocnění (zhoršení bolesti, přítomnost kostní události). Vzájemné porovnání OS a PFS u pacientů v obou skupinách bylo vypočteno pomocí Kaplan-Meierovy analýzy s použitím log-rank testu. Všechny statistické

testy byly hodnoceny na hladině významnosti α = 0,05.

Výsledky

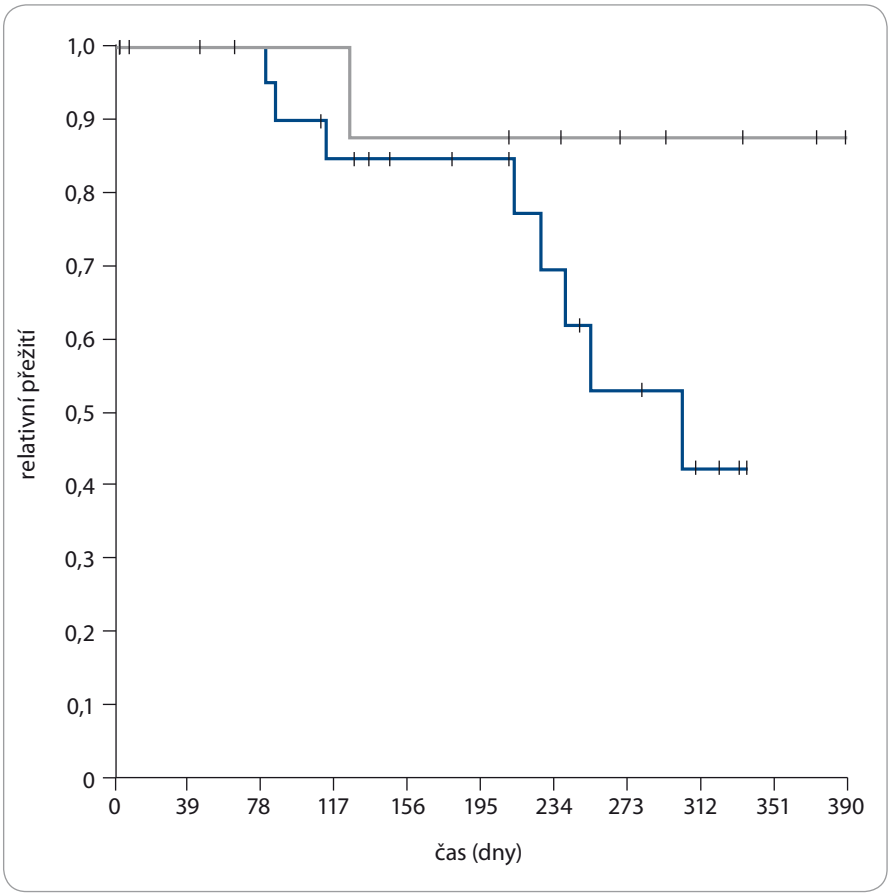
Medián sledování pacientů v době zhodnocení byl 6,5 měsíce. Medián délky trvání terapie enzalutamidem byl 5 cyklů (rozmezí 1–12 cyklů), medián délky trvání terapie abirateronem byl 6 cyklů (rozmezí 1–14 cyklů). U pacientů léčených enzalutamidem byl medián nadiru koncentrace hemoglobinu 121 (67–142) g/l, medián nadiru koncentrace leukocytů byl 5,3 (2,2–17,7) × 10^9/l, medián nadiru koncentrace trombocytů 159 (60–337) × × 10^9/l. U pacientů léčených abirateronem byl medián nadiru koncentrace hemoglobinu 123 (90–142) g/l, medián nadiru koncentrace leukocytů byl 4,9 (2,2–12,8) × 10^9/l, medián nadiru koncentrace trombocytů 162 (47–259) × × 10^9/l. Při hodnocení hematologické toxicity jsme srovnávali vstupní hodnoty krevního obrazu před zahájením terapie enzalutamidem či abirateronem a hodnoty nadiru v průběhu terapie. U části pacientů byly hodnoty krevního obrazu pod normou již ve vstupním vyšetření. V případě, že nedošlo k dalšímu poklesu hodnot v krevním obraze v průběhu terapie, nehodnotili jsme to jako toxicitu terapie u této skupiny pacientů. V rámci hematologické toxicity jsme pozorovali u pacientů léčených enzalutamidem výskyt anémie stupně II u tří pacientů (13 %), anémie stupně III taktéž u tří pacientů (13 %), leukopenie stupně I u dvou pacientů (8,7 %), leukopenie stupně II u jednoho pacienta (4,5 %). U pacientů léčených abirateronem jsme pozorovali anémii stupně II u jednoho pacienta (11,1 %), podobně i leukopenii stupně II a trombocytopenii stupně IV. V rámci nehematologické toxicity jsme pozorovali převážně toxicitu mírného stupně I–II. Jeden pacient na terapii enzalutamidem zemřel na hemoragickou mozkovou příhodu, jeden pacient na terapii abirateronem měl elevaci jaterních testů stupně III. Ostatní nálezy byly stupně I nebo II. Přehled toxicity je uveden v tab. 2. U pacientů léčených enzalutamidem jsme pozorovali celkem 10 progresí onemocnění (43,47 %). Celkem zemřelo osm pacientů k datu hodnocení (34,78 %). U pacientů léčených abirateronem jsme pozorovali celkem pět progresí onemocnění (55,56 %), jeden pacient zemřel (11,11 %). V rámci hodnocení OS nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených enzalutamidem a skupinou pacientů léčených abirateronem (HR 0,2362, 95% CI 0,0295–1,8942; p = 0,102)

Tab. 1. Charakteristika souborů pacientů.

	Enzalutamid (23 pacientů)	Abirateron (9 pacientů)
Věk		
• medián (rozmezí)	71 (60–83)	67 (63–82)
• pacient nad 75 let, počet (%)	7 (30,43)	2 (22,22)
Lokalizace metastatického postižení, počet (%)		
• kosti	18 (78,26)	8 (88,89)
• lymfatické uzliny	4 (17,39)	2 (22,22)
• játra	1 (4,34)	0
• plíce	1 (4,34)	0
Předchozí chemoterapie, počet (%)		
• 1. linie	23 (100)	9 (100)
• 2. linie	6 (26,08)	0
ECOG performance status, počet (%)		
• 0–1	20 (86,95)	9 (100)
• 2	3 (13,05)	0
Vstupní hodnota PSA, medián (rozmezí)	116 (4,5–5 000)	216 (150,4–1 067)

Tab. 2. Nežádoucí účinky léčby – nehematologická toxicita.

	Enzalutamid počet (%)	Abirateron počet (%)
únava	4 (17,3)	1 (11,1)
zmatenost	2 (8,6)	0
epistaxe	3 (13)	0
nevolnost	3 (13)	0
mozková hemoragie	1 (4,3)	0
elevace jaterních testů	1 (4,3)	1 (11,1)
křeče	1 (4,3)	0
průjem	1 (4,3)	0
hypertenze	0	3 (33,3)
kožní exantém	0	1 (11,1)



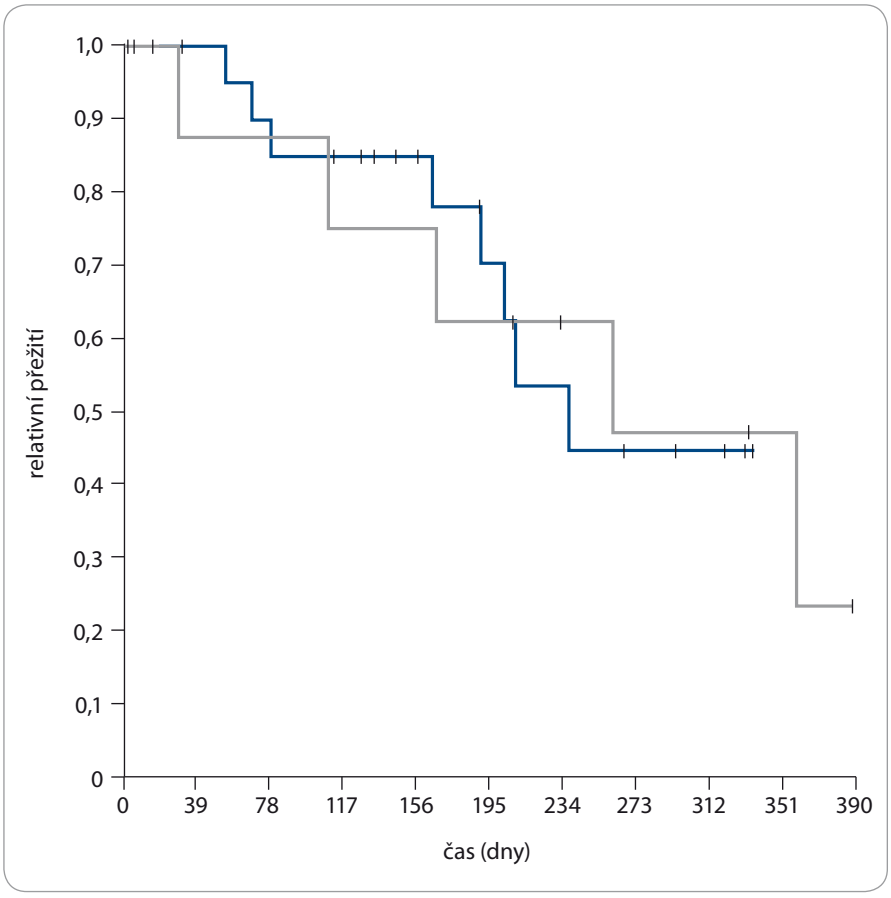
Graf 1. OS v měsících u pacientů léčených enzalutamidem (modrá) a abirateronem (šedá).

(graf 1). Medián OS u pacientů léčených abirateronem nebyl dosažen. V rámci hodnocení PSF podobně nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů léčených enzalutamidem a skupinou pacientů léčených abirateronem (HR 0,9853, 95% CI 0,2934–3,308; p = 0,939). Medián PFS u pacientů léčených enzalutamidem byl 7,36 měsíce, medián PFS u pacientů léčených abirateronem byl 8,36 měsíce (graf 2). Medián nadiru PSA u pacientů léčených enzalutamidem byl 38,9 ng/ml (0–1 023). Medián nadiru PSA u pacientů léčených abirateronem byl 28,1 ng/ml (0,79–800).

Diskuze

Prezentovaná práce poukazuje na naše zkušenosti s hormonální terapií nové generace u pacientů s mCRPC. V rámci souboru jsme léčili více pacientů enzalutamidem (23 pacientů) než abirateronem (devět pacientů). Navíc dva pacienti léčení abirateronem byli součástí klinické studie. Důvodem vyššího počtu pacientů léčených enzalutamidem byl příznivější profil nežádoucích účinků v klinické studii AFFIRM než v klinické studii COU-AA-301 hodnotící abirateron [9,10]. Další výhodou aplikace enzalutamidu bylo jeho podání bez nutnosti podávání prednisonu. Prednison byl navíc užíván i v předchozí terapii v kombinaci s chemoterapií. Mnoho pacientů udávalo jeho negativní vliv hlavně na nárůst hmotnosti a retenci tekutin. V průběhu terapie abirateronem jsme postupně pozorovali dobrou toleranci preparátu s nižším počtem závažných nežádoucích účinků než v registrační klinické studii. Je ale potřeba vzít v úvahu fakt, že zatím nelze zobecňovat tuto empirickou zkušenost na vzorku devíti pacientů. V rámci terapie jsme pozorovali jedno úmrtí na hemoragickou mozkovou příhodu u pacienta léčeného enzalutamidem. Jednalo se o pacienta s anamnézou arteriální hypertenze a dalších kardiálních komorbidit. Je obtížné zhodnotit přímý vliv enzalutamidu na výskyt této komplikace. Naše retrospektivní pozorování neprokázalo statisticky odlišné léčebné výsledky u obou skupin pacientů (PFS, OS). Pacienti léčení abirateronem prokázali statisticky nevýznamně delší PFS o jeden měsíc. U této skupiny pacientů ale nutno přihlížet ke skutečnosti, že byli léčení v klinické studii v kombinaci s olaparibem/placebem, kde případné podání olaparibu mohlo mít vliv na léčebné výsledky. Navíc se jednalo o menší skupinu pacientů. Je možné, že postupně s doplněním dalších pacientů a delší dobou sledování dojde ještě k dalšímu přiblížení hodnot PFS. Hodnoty PFS v našem souboru přibližně odpovídají výsledkům registračních klinických studií. Nyní na ESMO 2015 bylo publikováno posterové sdělení hodnotící retrospektivně účinnost abirateronu u 553 pacientů léčených předchozí chemoterapií. Většina vstupních charakteristik pacientů léčených v reálné klinické praxi byla podobná charakteristikám populace v registrační studii COU-AA-301. Medián OS byl 18,2 měsíce, což je o 2,4 měsíce delší doba než v registrační studii. Data z výše uvedené práce hodnotící reální klinickou praxi prokázala, že abirateron je efektivní léčebnou modalitou mCRPC [11]. Zatím nebyla publikována klinická studie, která by přímo hodnotila účinnost enzalutamidu a abirateronu u pacientů s mCRPC po předchozí aplikaci chemoterapie. V roce 2014 bylo publikováno nepřímé zhodnocení enzalutamidu a abirateronu na podkladě výsledků klinických studií AFFIRM a COO-AA-301 [12]. V rámci OS nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi enzalutamidem a abirateronem (HR 0,85, 95% CI 0,68–1,07; p = 0,17). Enzalutamid ale prokázal delší čas elevace PSA (PSA progrese) (HR 0,4, 95% CI 0,3–0,47; p < 0,001), delší přežití bez radiologické progrese (HR 0,61, 95% CI 0,5–0,74; p < 0,001) a větší procento PSA odpovědí (HR 10,69, 95% CI 3,92–29,20; p < 0,001) než abirateron. V rámci hodnocení nežádoucích účinků nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v únavě, průjmu, elevaci jaterních testů. Byl prokázán trend k vyššímu výskytu kardiálních nežádoucích účinků u pacientů

léčených abirateronem. Specifické nežádoucí účinky abirateronu jako retence tekutin a hypokalemie byly významně častěji pozorovány u pacientů léčených abirateronem. Výskyt křečí byl častější u pacientů léčených enzalutamidem. Je otázka, čím mohla být způsobená vyšší účinnost enzalutamidu než abirateronu podle výše zmíněné publikace. Nutno ale dodat, že se jednalo o nepřímé retrospektivní srovnání na podkladě různých klinických studií. V roce 2012 byla publikovaná práce, která prokázala, že exogenní podání kortikoidů může aktivovat mutovaný androgenní receptor [13]. Bodová mutace androgenního receptoru je vzácná u nepředléčených pacientů, ale vyskytuje se u 15–45 % pacientů s CRCP. Mutace je spojena s vyšší afinitou ke steroidům s následnou aktivací AR [14,15]. Právě pacienti s abirateronem užívali i prednison. V klinické studii AFFIRM, která hodnotila enzalutamid, nebyla terapie prednisonem nutná. Sher et al na ESMO 2012 hodnotili i vliv kortikoidů na léčebné výsledky pacientů léčených enzalutamidem v postanalýze této klinické studie a prokázali, že pacienti užívající prednison měli trend ke kratší době OS a významný negativní vliv přežití bez progrese PSA či přežití bez radiologické progrese než pacienti bez kombinace s prednisonem. Na druhé straně pacienti léčení kombinací prednisonu a enzalutamidu byli v horším výkonnostním stavu než pacienti bez prednisonu, což také mohlo mít vliv na léčebné výsledky [16]. Obě registrační studie i naše pozorování prokázaly účinnost enzalutamidu i abirateronu. Oba preparáty lze nejspíše považovat za rovnocenné ve smyslu účinnosti, ale s různým profilem toxicity, což je nutno zvážit při výběru terapie. Aplikace enzalutamidu může být rizikovější u pacientů s anamnézou mozkového postižení, např. stavy po mozkových úrazech či přítomnost křečových stavů v anamnéze. Naopak podání abirateronu je nutno zvážit u pacientů s městnavým srdečním selháním, renálním selháním, u pacientů s minerálovou dysbalancí. Naše práce hodnotila jenom pacienty po předchozí terapii minimálně jedním cyklem chemoterapie. Vždy se jednalo o docetaxel jako standardní cytostatikum v 1. linii terapie mCRPC. Existuje ale skupina pacientů s asymptomatickým postižením nebo minimálně symptomatickým postižením, kde lze enzalutamid nebo abirateron podat s efektem i bez předchozí léčby docetaxelem, jak prokázaly další publikované klinické studie [17,18]. Je ale nutno zdůraznit, že oba preparáty byly v těchto studiích srovnávány s placebem. Od listopadu 2015 má abirateron také schválenou úhradu v indikaci před aplikací chemoterapie u pacientů s mCRPC. V roce 2016 bude zřejmě schválená úhrada i pro enzalutamid v podobné indikaci. Podle dat registračních klinických studií AFFIRM a COO-AA-301 je zřejmé, že ne každý pacient odpoví na terapii enzalutamidem či abirateronem. I z našich pozorování vyplývá, že u některých pacientů došlo k progresi onemocnění bez alespoň krátkodobé léčebné odpovědi či stabilizace nálezů. Hledají se proto možné faktory predikující účinnost abirateronu či enzalutamidu. V roce 2014 byla publikována studie, která prokázala, že detekce splice varianty 7 androgenního receptoru (AR-V7) v cirkulujících nádorových buňkách u pacientů s mCRPC je spojena s rezistencí vůči enzalutamidu či abirateronu. Celkem bylo hodnoceno 31 pacientů léčených enzalutamidem a 31 pacientů léčených abirateronem. Pacienti s detekcí AR-V7 prokázali v obou skupinách významně kratší OS, kratší přežití bez PSA či radiologické progrese než pacienti bez detekce AR-V7 [19].



Graf 2. PFS v měsících u pacientů léčených enzalutamidem (modrá) a abirateronem (šedá).

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [citováno 13. červenec 2009]. Verze 7.0 [2007]. Dostupný z: http://www.svod.cz.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantron plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351(15): 1502–1512.
3. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone plus prednisone for advanced refractory prostatae cancer. N Engl J Med 2004; 351(15): 1513–1520.
4. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castra-

tion-resistant prostatae cancer progressing after docetaxel treatment: a randimized open-label trial. Lancet 2010; 376(9747): 1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736 (10)61389-X.
5. Sartor AO. Progression of metastatic castrate-resistant prostatae cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. J Hematol Oncol 2011; 4: 18. doi: 10.1186/1756-8722-4-18.
6. Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med 2003; 10(1): 33–39.
7. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration--resistant prostate cancer directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axil. J Clin Oncol 2005; 23(32): 8253–8261.
8. Ondruš D, Ondrušová M. Manažement pacientov s kastračne rezistentným metastatickým karcinómom prostaty. Klin Onkol 2015; 28(1): 24–29. doi: 10.14735/amko201524.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostatae cancer after chemotherapy. N Engj J Med 2012; 367(13): 1187–1197.
10. de Bono JS, Logothesis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364(21): 1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
11. Dearden L, Misingarimi P, Shalet N et al. Real-world treatment with abirateron acetate in metatsatic castration-resistance prostate cancer (mCRPC) patiens in post--chemotherapy petting in Europe. The 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress, Vienna, 25.–29. 9. 2015: abstr. 2545.
12. Tan PS, Haaland B, Montero AJ et al. Hormonal therapeutics enzalutamide and abirateron acetate in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel – an indirection comparison. Clin Med Insights Oncol 2014; 8: 29–36. doi: 10.4137/CMO.S13671.
13. Richards J, Lim AC, Hay CW et al. Interaction of abiraterone, epelrenone and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. Cancer Res 2012; 72(9): 2176–2182. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3980.
14. Luthy IA, Begin DJ, Labrie F. Androgenic acitivity of synthetic progestins and spironolactone in androgen-senzitive mouse mammary carcinoma (Shionogi) cells in culture. J Steroid Biochem 1988; 31(5): 845–852.
15. Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD et al. Mutation of the androgen receptor gene in metastatic androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostatae cancer. N Engl J Med 1995; 332(21): 1393–1398.
16. Sher HI, Fizazi K, Saad F et al. Association of baseline corticosteroid with outcomes in multivariate analysis of the phase 3 affirm study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor signaling inhibitorr (ARSI). In ESMO 2012, Vienna; abstr. 2887.
17. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abirateron in metastatic prostatae cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013; 368(2): 138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
18. Beer TM, Amstrong AJ, Rathkof DE et al. Enzalutamide in metastatic prostatae cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371(5): 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
19. Antonarakis ES, Lu C, Wang H et al. AR-V7 and resistance to enzalutamid and abirateron in prostate cancer. N Eng J Med 2014; 371(11): 1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.

Role BRAF/MEK inhibice u metastazujícího maligního melanomu – kazuistika

The Role of BRAF/MEK Inhibition in Metastatic Malignant Melanoma – a Case Study

Kopecký J., Kubeček O.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Metastazující maligní melanom se řadí mezi nádory s vysokou mortalitou. V posledních letech, díky poznání patogeneze maligního melanomu a vyvinutí léků cílených na tyto abnormality, jsme dosáhli významného posunu v léčbě našich pacientů. Hlavním přetrvávajícím nedostatkem těchto léků je vznik rezistence. Jedním ze způsobů, jak tuto rezistenci potlačit či alespoň oddálit, je použití kombinované terapie cílených léků. ***Pozorování a závěr:*** Tato kazuistika demonstruje účinnost kombinované cílené terapie BRAF a MEK inhibitoru a podtrhuje oprávnění zařazení této kombinace do terapeutického algoritmu u pacientů s maligním melanomem s mutací *BRAF* genu.

Klíčová slova

melanom – dabrafenib – trametinib – BRAF inhibitor – MEK inhibitor

Summary

Background: Metastatic malignant melanoma belongs to a group of cancers with high mortality. In recent years, advances in our knowledge of the pathogenesis of melanoma and the discovery of new drugs has resulted in significant progress in the treatment of metastatic malignant melanoma patients. The development of resistance to these drugs, however, remains a challenge. One way how to avoid resistance, or at least delay it, is to administer combination therapy. ***Observation and Conclusion:*** This case study demonstrates that combination therapy with a BRAF and a MEK inhibitor can be used to successfully treat metastatic malignant melanoma patients and suggests they should be employed in therapeutic algorithms for patients with metastatic malignant melanoma and *BRAF* gene mutations.

Key words

melanoma – dabrafenib – trametinib – BRAF inhibitor – MEK inhibitor

Tato práce byla podpořena v rámci projektu Specifického vysokoškolského výzkumu SVV 2015-260286 a PRVOUK 37/06.

This work was supported by the grant SVV 2015-260286 and PRVOUK 37/06.

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 recommendation for biomedical papers.

MUDr. Jindřich Kopecký
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: kopecjin@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 2. 2016
Přijato/Accepted: 17. 2. 2016

http://dx.doi.org/10.14735/amko2016133

Úvod

Maligní melanom patří mezi nejzhoubnější nádory. Ačkoli v posledních letech dochází díky preventivním programům k nárůstu jeho incidence, zůstává mortalita maligního melanomu v čase víceméně konstantní [1].

Do roku 2011 byla v ČR k dispozici pro léčbu metastatického nebo inoperabilního onemocnění pouze chemoterapie, kdy zlatým standardem byla aplikace dakarbazinu. Díky novým „moderním" lékům došlo v posledních letech k zlepšení prognózy těchto pacientů. Až v 50 % případů je za rozvoj maligního melanomu zodpovědná mutace vedoucí k aktivaci signální dráhy známé jako mitogenem aktivované protein kinázy (mitogen activated protein kinase – MAPK). MAPK signální dráha má důležitou regulační funkci buněčných dějů (proliferace, apoptóza, angiogeneze). Jde o kaskádu kináz přenášející signál z povrchového receptoru až do buněčného jádra pomocí fosforylace. Součástí této dráhy jsou proteiny ze skupiny Ras-Raf-MEK1, 2-ERK1, 2-ERK2 [2]. Mezi léky s cílenou aktivitou proti těmto mutačně aktivovaným proteinům patří dabrafenib a trametinib.

Dabrafenib je reverzibilní adenosin-trifosfát kompetitivní inhibitor BRAF kinázy nesoucí aktivační mutaci V600E nebo V600K.

Trametinib je reverzibilní, vysoce selektivní alosterický inhibitor mitogenem aktivované, mimobuněčným signálem regulované kinázy 1 a 2 (MEK1, MEK2), který svou aktivitou inhibuje růst buněčných linií melanomu s mutací genu *BRAF*.

Na základě výsledků současných klinických studií se ukazuje, že budoucnost léčby generalizovaného maligního melanomu s prokázanou mutací *BRAF* genu spočívá v kombinaci MEK inhibitoru s BRAF inhibitory [3,4].

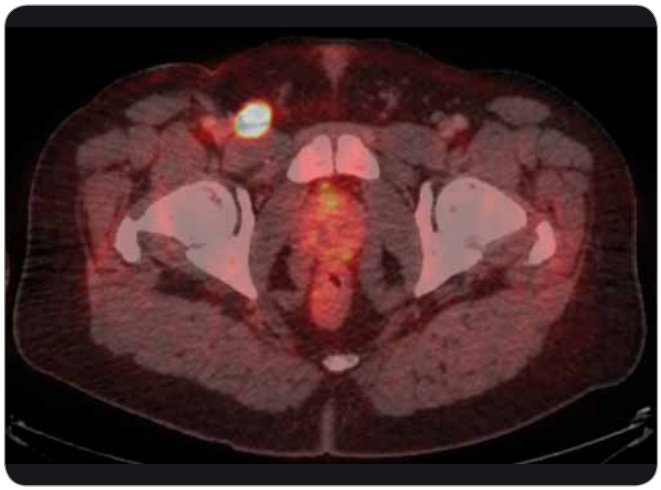
Následující případ demonstruje účinnost kombinované léčby s dosažením kompletní léčebné odpovědi, avšak poukazuje rovněž na nutnost obezřetnosti pro možný rozvoj široké škály toxických projevů, na které je nutné včasně reagovat.

Kazuistika

Profesionální řidič (37 let) bez významnějších komorbidit byl operován v únoru 2014 pro uzlinový syndrom v pravém třísle. V peroperačně černě zbarveném paketu uzlin byla histologicky verifikována metastáza maligního melanomu s pozitivitou antigenu S100 v kompletně spotřebované uzlině. U pacienta byl proveden standardní vyšetřovací algoritmus ke stanovení rozsahu onemocnění a nalezení primárního nádorového ložiska. Pacient podstoupil dermatologické vyšetření, na základě kterého byla provedena excize suspektní pigmentové léze v oblasti podbřišku. Histologické vyšetření však neprokázalo přítomnost maligního melanomu. Jiná podezřelá kožní ložiska nebyla dermatologem identifikována. Pro vyloučení okulárního melanomu bylo provedeno oční vyšetření s negativním výsledkem. V rámci pátrání po možném primárním ložisku podstoupil pacient PET/CT vyšetření, kde dominantním nálezem bylo uzlinové postižení pravého třísla (16 mm) (obr. 1), distální části krku vpravo (13 mm) i vlevo (12 mm), podkožní ložisko v oblasti pravé hýždě (11 mm) a především ložisková expanze (32 × 38 × 50 mm) v pánvi parailicky vpravo, která vedla k útlaku pravého ureteru (obr. 2). Onemocnění bylo klasifikováno jako metastatický maligní melanom neznámého primárního ložiska stadia M1c. Molekulárně patologické vyšetření identifikovalo u pacienta mutaci v genu *BRAF* V600E. Vzhledem k elevovaným hodnotám dusíkatých katabolitů (120 µmol/l) a městnání pravé ledviny byl po domluvě s urology zaveden do pravého ureteru stent.

Pacient byl zařazen do specifického léčebného programu pro terapii dabrafenibem v kombinaci s trametinibem (MEK 117341). Po celou dobu léčby byl pacient pravidelně monitorován jednou měsíčně v rámci klinického vyšetření vč. arteriálního tlaku s kontrolním krevním obrazem, biochemickým rozborem vnitřního prostředí, hladiny laktátdehydrogenázy (LDH), funkce štítné žlázy a jaterních enzymů. Jednou za tři měsíce bylo provedeno kontrolní vyšetření dermatologem, oftalmologem, ultrazvukové vyšetření srdce a EKG.

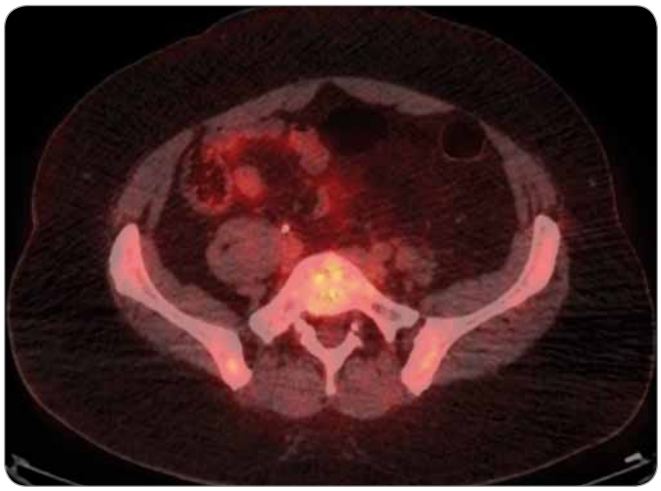
Léčba byla zahájena v květnu 2014 ve standardním dávkovacím schématu: dabrafenib 150 mg 2krát denně a trameti-



Obr. 1. PET/CT zobrazení s postiženou uzlinou v pravém třísle z dubna 2014.

Obr. 2. PET/CT zobrazení s metastázou v malé pánvi z dubna 2014.

Obr. 3. PET/CT zobrazení původního místa s postiženou uzlinou v pravém třísle ze srpna 2015.



Obr. 4. PET/CT zobrazení původního místa metastázy v malé pánvi ze srpna 2015.

nib 2 mg 1krát denně. Dominantním vedlejším účinkem od počátku léčby byla zvýšená únava pacienta hodnocená stupněm 2 dle CTCAE (pacient byl schopen vykonávat i nadále své zaměstnání profesionálního řidiče). V prvním měsíci léčby se objevovaly u pacienta hyperkeratotické výrůstky v oblasti obličeje, které však v průběhu dalších týdnů vymizely. Na základě dermatologického vyšetření byla v říjnu 2014 provedena excize suspektního ložiska z oblasti levé axily bez histologického průkazu malignity.

U pacienta se v listopadu 2014 objevily i přes zavedená režimová opatření (opalovací krémy UVA, UVB s vysokým faktorem, speciální fólie na čelní okno automobilu) první známky fototoxicity stupně 1 s dominantním postižením hřbetů rukou, které ustoupily po lokální aplikaci kalciové masti.

Začátkem ledna 2015 se však u pacienta rozvinula opětovná fototoxická dermatitida v oblasti horních končetin doprovázená otokem obličeje. Toxicita byla hodnocena jako stupeň 2 a byla zpočátku zvladatelná bez nutnosti přerušení či redukce léčby při systémové léčbě antihistaminiky (bilastin) a prednisonem v kombinaci s lokální aplikací betametazonové masti. V březnu 2015 bylo nutné pro rozvoj toxicity až stupně 3 v podobě fotosenzitivní dermatitidy (i při sebemenším styku s jakýmkoliv zdrojem světla) přerušit léčbu po dobu 14 dnů. Do dvou dnů od vysazení léčby došlo k promptní úpravě celkového stavu a vymizení lokálních fototoxických účinků. Pacient vyžadoval znovunasazení léčby. Ta mohla být vzhledem k ústupu toxicity opět zahájena, avšak s redukcí dávky dabrafenibu o 50 %. I přes tuto redukci se u pacienta do tří dnů objevila opět fototoxická reakce až stupně 3, která vedla k permanentnímu vysazení dabrafenibu a pokračování léčby v monoterapii trametinibem v dávce 2 mg denně od poloviny dubna 2015.

Léčba trametinibem byla provázena od počátečního užívání přítomností „akneiformní" vyrážky v obličeji a horní polovině trupu, max. stupně 2. Naopak došlo k zlepšení pocitu únavy. Léčba trametinibem byla ukončena začátkem června 2015 pro rozvoj průjmů o frekvenci až 10krát denně (tedy stupně 3).

U pacienta bylo dosaženo regrese onemocnění již v průběhu prvních tří měsíců léčby a dle dalších kontrolních vyšetření (CT a PET/CT) bylo dosaženo v květnu kompletní odpovědi, která přetrvává doposud (obr. 3, 4).

Diskuze

Zavedením „moderních" léků jak ze skupiny imunologických, tak cílených, bylo dosaženo významného zlepšení prognózy pacientů s generalizovanou formou maligního melanomu. Výhodou cílených léků, jako např. dabrafenibu či vemurafenibu oproti chemoterapii či imunomodulační léčbě, je poměrně rychlý nástup účinku. Terapeutickým úskalím však zůstává fakt, že po relativně krátkém období kontroly onemocnění dochází k opětovné progresi na podkladě sekundární rezistence [5]. Rezistence k terapii BRAF inhibitory je spojena s reaktivací RAS-RAF-MEK-ERK signální dráhy. Byly proto zahájeny studie kombinující podání BRAF a MEK inhibitoru [3,4]. Touto kombinační terapií je dosahováno nejen zlepšení v klinických parametrech, jako je doba přežití bez progrese (progression-free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS), ale je dosahováno i kompletních léčebných odpovědí, a to až v 16 % (tab. 1) [4].

Ukazuje se, že kombinovaná terapie BRAF inhibitorem s MEK inhibitorem získává své nezastupitelné místo v algoritmu léčby generalizovaného maligního melanomu, kdy při jejich použití je dosahováno lepších léčebných výsledků než v případě léčby iplimumabem [6] anebo srovnatelných výsledků s novějšími léky ovlivňujícími imunitní reakci – nivolumabem, pembrolizumabem [7,8].

Stále nezodpovězenou otázkou v současné době zůstává správné načasování této kombinační terapie. Nezodpovězena je také otázka, za jakých podmínek je výhodnější u pacienta s mutovanou formou genu *BRAF* zahájit léčbu kombinací cílených léků, nebo se naopak přiklonit k léčbě imunomodulační. V reálném světě jsme často stavěni do situace,

Tab. 1. Srovnání účinnosti jednotlivých léků v monoterapii a v kombinaci.

	Studie fáze III [16]		Studie fáze III [4]	
	Trametinib 2 mg (n = 214)	**Chemoterapie (n = 108)**	**D + T (n = 211)**	**Dabrafenib 150/2 (n = 212)**
CR (%)	2	0	16	13
PR (%)	20	8	53	40
SD (%)	56	31	24	31
PD (%)	18	46	6	9
CR + PR (%)	22	8	69	53
medián PFS (měsíce)	4,8 (4,3–4,9)	1,5 (1,4–2,7)	11,0 (8,0–13,9)	8,8 (5,9–9,3)
HR progrese	0,45 (95% CI 0,33–0,63)		0,67 (0,53–0,84)	
medián OS (měsíce)	15,6 (14,0–17,4)	11,3 (7,2–14,8)	25,1 (19,2–N)	18,7 (15,2–23,7)
HR úmrtí	0,54 (95% CI 0,32–0,92)		0,71 (0,55–0,92)	
6měsíční OS (%)	81	67	NR	NR
12měsíční OS (%)	61	50	74	68
24měsíční OS (%)	NR	NR	51	42

D + T – kombinace dabrafenib a trametinib, CR – kompletní odpověď, PR – částečná odpověď, SD – stabilizace onemocnění, PD – progrese onemocnění, PFS – doba bez progrese, HR – hazard ratio, OS – celkové přežití, NR – neuvedeno, N – nedosažen

kde na jedné straně máme k dispozici výsledky klinických studií, na druhé straně je použití těchto preparátů regulováno plátci zdravotní péče. Dabrafenib a trametinib jsou registrovány v ČR pro pacienty s generalizovaným maligním melanomem, u kterých byla potvrzena mutace V600 genu *BRAF*. Úhradu ze zdravotního pojištění má v současné době na území ČR pouze monoterapie dabrafenibem v rámci tzv. 1. linie léčby u chemo- a imunonaivních pacientů. Trametinib je možno podávat pacientům v rámci klinických studií či specifického léčebného programu pro kombinaci s dabrafenibem.

Ve dvou retrospektivních klinických studiích byl pozorován lepší výsledek pro sekvenci ipilimumab, který byl následován cílenou léčbou BRAF inhibitorem v monoterapii [9,10]. Nutno podotknout, že tyto studie pozbyly v současnosti své významnosti. Důvodem je za prvé vyšší účinnost léků cílených proti PD-1 receptoru i co se týče dosažení redukce tumoru srovnatelné s monoterapií BRAF inhibitory [5,7,11,12] a za druhé kombinovaná terapie BRAF/MEK inhibitory je v současné době považována za standard léčby [3,4].

Z biologického hlediska účinku současných léků používaných v léčbě generalizovaného maligního melanomu se zdá být výhodnější sekvence imunomodulační léčby s následnou terapií BRAF/MEK inhibitory. BRAF/MEK inhibitory je vhodné použít v 1. linii především u pacientů s rozsáhlým, život ohrožujícím onemocněním. V současné době probíhá nábor do klinické studie EA6134, která se snaží definovat optimální sekvenci, kdy je porovnávána v 1. linii kombinační terapie BRAF/MEK inhibitory s kombinační imunomodulační terapií anti-CLTA-4/anti-PD-1 [13].

Kombinovaná terapie BRAF/MEK inhibitory má odlišný toxický profil v porovnání s jednotlivými léky v monoterapii (tab. 2). Oproti monoterapii BRAF či MEK inhibitory byl u této kombinace léčiv zaznamenán nižší výskyt kožní toxicity (rash, hyperkeratóza, keratoakantomy, spinocelulární karcinomy kůže), hypertenze a průjmů. Naopak se mohou objevit nové vedlejší účinky, jako např. reverzibilní chorioretinopatie nebo pokles systolické funkce levé komory. Ukazuje se, že kombinovanou léčbou BRAF/MEK inhibitory je, i přes toxicitu, současně dosahováno zlepšení kvality života oproti samotné léčbě dabrafenibem [14]. Není výjimkou, že pacient je ochoten, či dokonce vyžaduje pokračovat v léčbě i přes výskyt nežádoucích účinků nižšího stupně toxicity, kdy tyto nepovažuje s ohledem na vážnost svého onemocnění za faktor zhoršující jeho kvalitu života.

Je však nezbytně nutné, aby tato léčba byla podávána lékařem, který je obeznámen s možnými i méně častými nežádoucími účinky. Samozřejmostí je nutnost informovat pacienta o potenciálních nežádoucích účincích před zahájením léčby, ale opakovaně i v jejím průběhu. Předpokladem zvládnutí nežádoucích účinků spojených s léčbou je jednak správně informovaný pacient a jednak pravidelná monitorace pacienta při léčbě [15].

Závěr

Kombinovaná terapie BRAF/MEK inhibitory je v současnosti považována za standard léčby pro pacienty s maligním melanomem s mutovanou formou genu *BRAF*. U pacientů s touto léčbou je nutná pravidelná monitorace pro možný rozvoj i život ohrožujících nežádoucích účinků souvisejících s léčbou.

Tab. 2. Srovnání toxických profilů jednotlivých léků v monoterapie a v kombinaci.

	Studie fáze III [16]				Studie fáze III [4]			
	Trametinib 2 mg (n = 211)		Chemoterapie (n = 99)		D + T (n = 209)		Dabrafenib 150/2 (n = 211)	
Nežádoucí účinek (%)	**all G**	**G 3/4**	**all G**	**G 3/4**	**all G**	**G 3/4**	**all G**	**G 3/4**
kožní vyrážka	57	8	10	0	24	0	20	< 1
průjem	43	0	16	2	18	< 1	9	1
periferní edém	26	1	3	0	11	1	2	0
akneiformní dermatitis	19	1	1	0	8	0	3	0
únava	26	4	27	3	27	2	28	< 1
alopecie	17	< 1	19	0	5	0	26	0
nauzea	18	1	37	1	20	0	15	< 1
zvracení	13	1	19	2	14	< 1	9	< 1
hypertenze	15	12	7	3	NR	NR	NR	NR
zácpa	14	0	23	1	NR	NR	NR	NR
oční komplikace (porucha vizu, suchost očí, oční sítnice)	9	< 1	NR	NR	2	< 1	2	0
porucha srdeční funkce	7	1	NR	NR	4	1	3	2
svědění kůže	NR	NR	NR	NR	7	0	11	0
suchost kůže	NR	NR	NR	NR	9	0	14	0
cuSCC	0	0	0	0	3	3	9	9
hand foot syndrom	NR	NR	NR	NR	6	< 1	27	< 1
melanom	0	0	0	0	< 1	< 1	2	< 1
horečky	NR	NR	NR	NR	52	7	25	2

D + T – kombinace dabrafenib a trametinib, all G – nežádoucí účinky všech stupňů, G 3/4 – nežádoucí účinek 3. a 4. stupně, NR – neuvedeno, cuSCC – spinocelulární karcinom kůže

Stejně jako není jasná situace optimálního načasování léčby, není jasná ani situace, jak postupovat u pacientů, u kterých bylo dosaženo kompletní odpovědi. Není známa optimální doba podávání BRAF/MEK inhibitorů ani jak postupovat při relapsu onemocnění v případě, že léčba byla přerušena.

Ačkoliv na základě dostupných klinických studií je patrná vyrovnanost jednotlivých režimů (BRAF/MEK inhibice, anti-PD-1) v 1. linii, čekáme na výsledky v současnosti probíhající prospektivní studie srovnávající jednotlivé sekvence. Do doby schválení úhrady nivolumabu a pembrolizumabu do 1. linie léčby a po dobu platnosti současné úhradové vyhlášky týkající se indikace BRAF inhibitorů v monoterapii u chemo- a imunonaivních pacientů je správné pacienty s mutovaným *BRAF* genem v současnosti léčit v 1. linii BRAF inhibitory současně s MEK inhibitorem v rámci specifického léčebného programu probíhajícího na území ČR (nutno podotknout, že je nezbytné zažádat o schválení úhrady BRAF inhibitoru pojišťovnu pacienta) anebo zařazovat tyto pacienty do klinických studií.

Literatura

1. Zvolský M. Vývoj incidence a mortality zhoubného melanomu v České republice v letech 1980–2011 [monografie na internetu]. ÚZIS ČR, Aktuální informace č. 11/2014. Dostupné z: http://www.uzis.cz/node/6600.

2. Cheng Y, Zhang G, Li G. Targeting MAPK pathway in melanoma therapy. Cancer Metastasis Rev 2013; 32(3–4): 567–584. doi: 10.1007/s10555-013-9433-9.

3. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012; 367(18): 1694–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1210093.

4. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomized controlled trial. Lancet 2015; 386(9992): 444–451. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4.

5. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med 2012; 366(8): 707–714. doi: 10.1056/NEJMoa1112302.

6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(8): 711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.

7. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372(4): 320–330. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.

8. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372(26): 2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.

9. Ackerman A, Klein O, McDermott DF et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. Cancer 2014; 120(11): 1695–1701. doi: 10.1002/cncr.28620.

10. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC et al. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients

with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. Cancer Invest 2014; 32: 144–149. doi: 10.3109/07357907.2014.885984.
11. Robert C, Ribas A, Wolchok JD et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet 2014; 384(9948): 1109–1117. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
12. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol 2014; 32(10): 1020–1030. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105.
13. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. A service of the U.S. National Institutes of Health [updated 2016 Feb 7; cited 2016 Feb 8]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781.
14. Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D et al. Health-related quality of life impact in a randomized phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J Cancer 2015; 51(7): 833–840. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.004.
15. Kopecký J, Kubeček O, Trojanová P et al. Adverse effects of modern treatment of malignant melanoma and their treatment/management. Klin Onkol 2014; 27(6): 393–400. doi: 10.14735/amko2014393.
16. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012; 367(2): 107–114. doi: 10.1056/NEJMoa1203421.

Papillary Carcinoma of Thyroid Gland in a Two-year-old Child

Papilárny karcinóm štítnej žľazy u dvojročného dieťaťa

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

[1] Department of Otorhinolaryngology, FD Roosevelt Faculty Hospital, Banska Bystrica, Slovak Republic
[2] Department Of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Comenius University, Jessenius Faculty of Medicine, University Hospital, Martin, Slovak Republic

Summary

Background: Thyroid nodules are less common among children than among adults. By contrast, thyroid nodules are more often malignant in childhood than in adulthood. In children, 26% of thyroid nodules are malignant, while in adults the corresponding value is 5–10%. Risk factors for developing thyroid nodules in children are female sex, post-pubertal age, previous or co-existing thyroid disease, previous irradiation of the neck, and a family history of thyroid disease. In children younger than 10 years, when no risk factors are present, the incidence rates are practically negligible. ***Case report:*** A two-year-old girl presented with a right thyroid mass. Laboratory evaluation revealed normal levels of triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone. Thyroid ultrasonography revealed a 4.8 × 3.2 × 2.5 cm nonhomogenous nodule. The patient underwent right hemithyroidectomy. The pathology was consistent with papillary thyroid carcinoma; therefore, total thyroidectomy and selective neck dissection were performed. ***Conclusions:*** We report a very rare case of papillary thyroid carcinoma in a two-year-old child with no risk factors. The detection of a thyroid nodule in such a young child with no pre-disposing risk factors does not exclude the possibility of thyroid carcinoma and warrants careful evaluation and appropriate therapy.

Key words

papillary carcinoma – thyroid gland – children – epidemiology – diagnosis – treatment

Súhrn

Cieľ: Ochorenia štítnej žľazy u detí sú zriedkavé. Na rozdiel od prevalencie, malígne nádory sú častejšie u detí (26 % tyreopatií) v porovnaní s dospelými (5–10 % tyreopatií). K rizikovým faktorom ich vzniku patrí ženské pohlavie, postpubertálny vek, už existujúce ochorenie štítnej žľazy, predchádzajúce ožarovanie oblasti krku a pozitívna rodinná anamnéza tyreopatie. U detí mladších ako 10 rokov, bez prítomnosti rizikových faktorov, sa malígne nádory štítnej žľazy vyskytujú raritne. ***Kazuistika:*** Dvojročné zdravé dievčatko bolo prijaté na naše pracovisko pre uzol laloka štítnej žľazy vpravo. Hladina tyreoidálnych hormónov bola v norme. Ultrasonografické vyšetrenie opísalo nehomogénny uzol veľkosti 4,8 × 3,2 × 2,5 cm. Dieťa podstúpilo pravostrannú hemityreoidektómiu. Na základe výsledku histopatologického vyšetrenia, ktoré odhalilo papilárny karcinóm štítnej žľazy, bola následne vykonaná reoperácia v zmysle dokončenia tyreoidektómie a selektívna disekcia lymfatických uzlín krku. ***Záver:*** Prezentujeme veľmi vzácny prípad papilárneho karcinómu štítnej žľazy u dvojročného dieťaťa bez prítomnosti rizikových faktorov. Výskyt uzla štítnej žľazy u takto malých detí môže byť podmienený malignitou, preto vyžaduje podrobnú diagnostiku a vhodnú liečbu.

Kľúčové slová

papilárny karcinóm – štítna žľaza – detský vek – epidemiológia – diagnostika – liečba

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 recommendation for biomedical papers.

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

Barbora Uhliarova, MD, PhD.
Department of Otorhinolaryngology
FD Roosevelt Faculty Hospital
Námestie L. Svobodu 1
974 01 Banska Bystrica
Slovak Republic
e-mail: b.uhliarova@gmail.com

Submitted/Obdržané: 3. 11. 2015
Accepted/Prijaté: 7. 12. 2015

http://dx.doi.org/10.14735/amko2016139

Introduction

Thyroid nodules are less common in children and adolescents and have a prevalence between 0.2% and 1.8%, whereas in adults it is around 4–7%. In contrast to prevalence, thyroid nodules are more often malignant in children than in adults. In children, 26% of thyroid nodules are malignant, while in adults the corresponding value is 5–10% [1]. Risk factors for developing thyroid nodules in children are female sex, post-pubertal age, previous or co-existing thyroid disease, previous irradiation of the neck, and a family history of thyroid disease [2,3].

We present a very rare case of papillary carcinoma of thyroid gland in a two--year-old child with no risk factors.

Case report

A two-year-old girl was referred to a pediatric endocrinologist by a pediatrician where she was evaluated for growing painless right thyroid mass of six weeks duration. No change in her appetite or weight had been noted. Her mother denied hoarseness, heat intolerance, changes in bowel habits, hair loss, difficulty swallowing, or prior radiation exposure of her daughter. Her medical history included a normal birth and was unremarkable. Her family history was not significant for thyroid diseases.

She had a visible swelling of the right lobe of her thyroid with a palpable nontender 5 × 3 cm nodule. The thyroid moved with swallowing. No lymph nodes were palpated. She had no lid lag or tongue fasciculations. Heart, lung, and abdominal examinations were normal. On neurological examination, she had normal deep tendon reflexes and no weakness.

The thyroid ultrasonography showed a large nonhomogenous 4.8 × 3.2 × × 2.5 cm nodule in the right lobe, left lobe had normal echostructure with normal size of 1.3 × 0.9 × 2.3 cm.

Thyroid function tests revealed that her thyroid-stimulating hormone (TSH) was 2.234 mIU/L (reference range, 0.5–4.70 mIU/L; International System of Units (SI)), free thyroxine was 14.7 pmol/L (reference range, 10–23 pmol/L; SI), and her calcitonine was 3.6 pg/mL (reference range, < 10 pg/mL; SI). Her TSH receptor antibody was undetectable (< 6%). Her thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody were negative. Her thyroglobulin concentration was 37 µg/L (reference range, ≤ 60 µg/L; SI).

Correlation of clinical features, imaging results, and laboratory data led to the conclusion of an euthyroid solitary nodule and child was referred to Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Comenius University, Jessenius Faculty of Medicine, University Hospital in Martin, Slovak Republic, for surgery. Subsequently, she underwent a surgical revision with peroperative excision of the thyroid nodule. No specific patterns of papillary thyroid carcinoma (PTC) were observed on peroperative frozen section examination. Thus, based on the clinical and peroperative histological findings, right hemithyroidectomy was performed (Fig. 1–3). The final pathologic examination of thyroid nodule revealed follicular variant of papillary carcinoma with incomplete infiltration of thyroid capsule, without extrathyroidal or intravascular propagation of the tumour. Upon diagnosis of PTC, additional evaluation was conducted. Chest X-ray showed no evidence of metastatic disease. Approximately two weeks after her initial surgery, a complete thyroidectomy with selective lymph node dissection was performed (Fig. 4). The final pathology from the left thyroid completion thyroidectomy showed normofollicular tissue of thyroid gland, and PTC was not detected. No metastasis in lymph nodes was identified. The disease was staged as stage I (T4a N0 M0). Subsequently, she underwent ^{131}I radioactive ablation.

Two years after thyroidectomy, thyroid scan showed no significant uptake in the thyroid bed or elsewhere in her body, and thyroglobulin concentration was < 1 µg/L (reference range, ≤ 60 µg/L; SI) consistent with remission. She is maintained on thyroid hormone replacement therapy for thyroidectomy and postablative hypothyroidism.

Discussion

Epidemiology

Endocrine cancers are very rare in children, with thyroid cancer being the

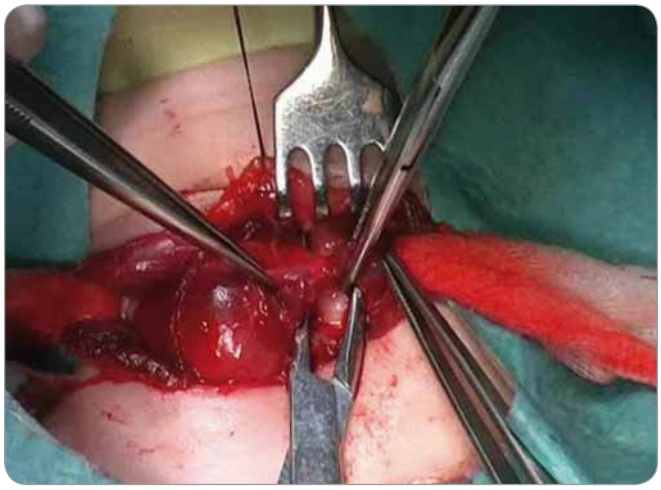


Fig. 1. Right hemithyroidectomy.

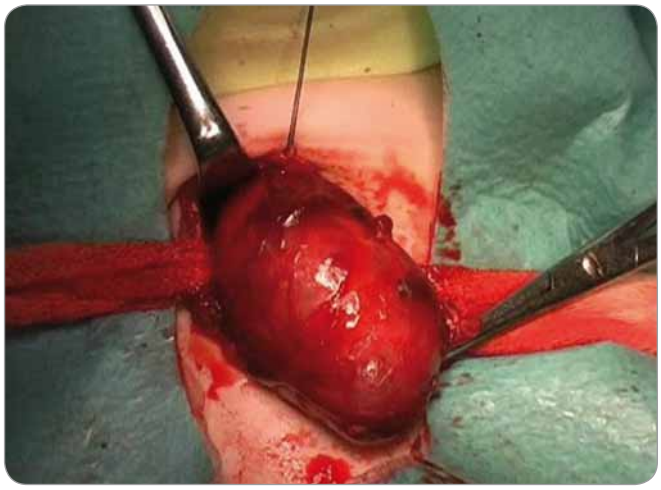


Fig. 2. Thyroid nodule of right lobe.

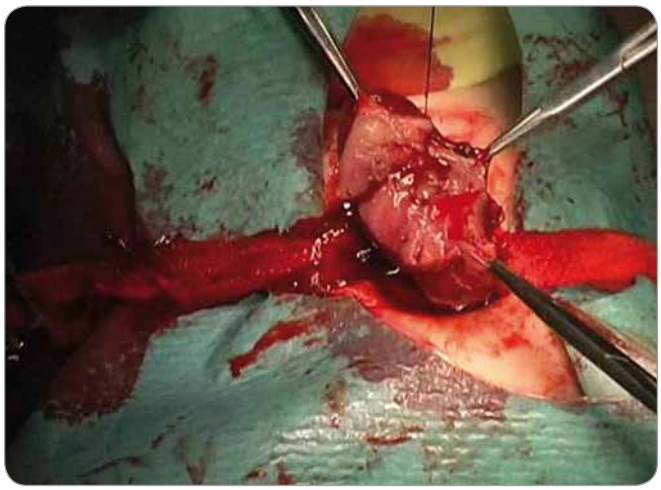


Fig. 3. Excision of thyroid nodule.

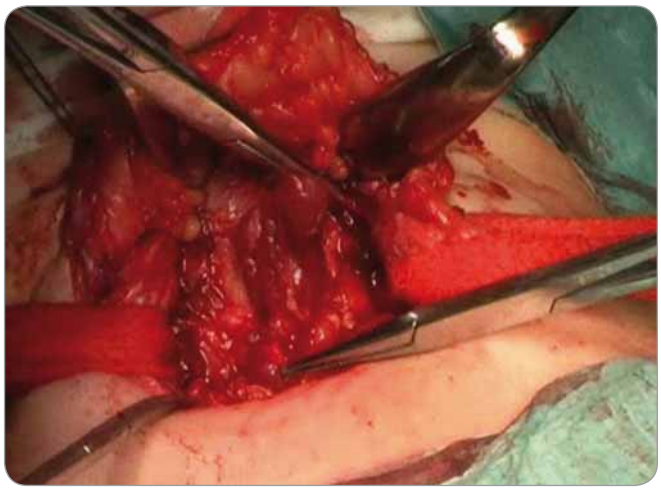


Fig. 4. Completion of thyroidectomy.

most common one constituting 0.5% to 3% of all childhood malignancies. The incidence in females is higher, with a 3 : 1 ratio before 15 years and 6 : 1 in the 15–19 year age group [4–6]. In very young children, incidence rates are practically negligible.

Thyroid carcinomas in childhood are almost always well differentiated. Recently, a multicentric study conducted on 120 pediatric patients with a thyroid nodule not associated with risk factors, such as autoimmune thyroid diseases or radiotherapy revealed a 16% occurrence of thyroid carcinoma, with 12% papillary, 2.5% follicular, and 1.7% medullary histotypes [7].

Familial occurrence for thyroid neoplasms is striking and well-documented for medullary thyroid cancer, and it is also frequently present in other histotypes [4]. Preexisting thyroid diseases represent a further risk factor. Cases of cancer have also been described in congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis, in iodide organification defects, in ectopy, as well as in thyroid hemiagenesis and thyroglossal duct cysts, usually of follicular histotypes [3].

Exposure to ionizing radiations is another well-known risk factor for thyroid cancer, especially for papillary carcinoma. Children's thyroid gland is much more sensitive to carcinogenic effects of ionizing radiation than that of adults. One explanation of this interesting biologic phenomenon is that thyrocytes have a very low division rate at adult age compared to younger age groups. Radiation-induced mutations are thus less likely to be transmitted to later generations of cells in higher age groups in view of the early expiration of the potency of thyrocytes to divide [8,9].

Lower doses than those observed for most other radiation induced cancers may induce thyroid carcinogenesis (to the order of 0.10 Gy). High doses (> 30 Gy) result in a lowered risk of thyroid cancer, probably due to cell killing [10]. From a historical viewpoint, the high incidence of thyroid cancers between 1940 and 1960 following the extensive use of low dose radiotherapy for benign pathologies of the head, neck, and chest like tinea capitis, scrofula, and an enlarged thymus is worth mentioning. In one of the earliest reports on this subject, Duffy et al. [11] showed how 35% of the pediatric patients with thyroid cancer had previously been irradiated for thymus enlargement.

A great deal of our knowledge about radiation effects on thyroid carcinogenesis arises from evidence from exposure to radioactive isotopes in the fallout from Chernobyl in April 1996. The relative incidence of thyroid cancer had increased from 0.1–0.3/100 000 before the accident to 3.3–13.5/100,000 in 1990–1996 [12]. Almost exclusively, a papillary histotype developed [13] that exhibited aggressive growth and early metastasis [14].

Nowadays, history of previous neck irradiation is obtained mostly in childhood cancer survivors. The risk of thyroid cancer increases in parallel to radiation dosages of up to 20–29 Gy, but then falls at higher doses [10]. Furthermore, there is increasing evidence that chemotherapy might also be a causative factor [15].

There has been ongoing debate regarding the existence of distinct genetic alterations. Efforts have been made to identify acquired genetic abnormalities that will determine the tumour biological behavior and ultimately allow molecular prognostication. Most of the studies have been performed in radiation-exposed pediatric thyroid carcinoma, while most routine cases of thyroid cancer are indeed sporadic cases. New driver genes that are altered in radiation-exposed pediatric PTC cases have been identified. Nearly 84% had fusion of genes, most oncoproteins activate MAPK pathways, suggesting that pediatric PTC are also MAPK-driver cancer. Conversely, the prevalence of drive fusion oncogenes in sporadic pediatric PTC was much lower. Nearly 30% of cases are negative for fusion events and/or point mutations found in radiation-induced pediatric cohort [16,17]. As the risk factor for the development of sporadic pediatric thyroid carcinoma is not known and the landscape of sporadic pediatric cancer likely differs significantly from the landscape of the radiation-exposed

pediatric cases, it is expected that sporadic cases might have higher prevalence of point mutations than radiation--induced pediatric thyroid carcinomas.

In our case report, the child was a very young two-year-old girl, with no history of previous irradiation of the neck nor family history of thyroid disease. Papillary carcinoma developed in eufunctioning thyroid gland. Genetic investigation of thyroid tissue was not performed.

Considering the fact that this malignancy occurred in a two-year-old child, it can be hypothesized that so far unrecognized germinal mutations/ /tumor predisposition could initiate the disease. Therefore, the child is in secondary prevention program (not only to detect recurrence but event. also second primary tumor) and is followed by pediatric oncologist.

Differences in thyroid carcinoma between children and adults

Several studies have shown that thyroid carcinoma in pediatric patients differs from thyroid carcinoma in adults with respect to its presentation and its outcome. Compared with adults, thyroid cancers occurring in children are more aggressive, are discovered in advanced stages, and are associated with higher rates of recurrences [18–20].

Lymph node involvement at diagnosis is very frequent in children. Grisby et al. [19] reported a 29% incidence of cervical adenopathy clinically, but pathologically, 73% of patients had cervical lymph node disease. Similar results were observed by other authors [21,22]. Another common presenting sign is pulmonary metastases. The incidence of lung metastasis at presentation is reported to range from 6% to 33% [18,19,23]. It is noteworthy that no child with thyroid carcinoma reported in the literature has had bone metastasis at diagnosis. This is in contrast to the frequent occurrence of bone metastasis in adults [19]. Additionally, recurrence rates tend to be higher in children. Long-term follow-up data shows up to 30% of children with differentiated thyroid carcinoma have recurrent disease [24]. Significant prognostic factors associated with the development of recurrent thyroid carcinoma, such as capsular invasion, soft tissue invasion, positive margins, and tumor location at diagnosis (thyroid only vs. thyroid and lymph nodes vs. thyroid, lymph nodes, and lung metastasis) were identified. In the study by Grisby et al. [19], none of the patients developed recurrent disease when the initial disease was confined to the thyroid. This was in contrast to a 50% recurrence rate in patients with thyroid and lymph node disease at diagnosis and a 29% recurrence rate in patients with thyroid, lymph node, and lung metastasis at diagnosis.

Taken together, thyroid carcinoma in pediatric patients tends to present with disease at a more advanced stage than adults. But, paradoxically, their overall survival rate is excellent.

Long-term follow-up data show 20-year survival rates of 90–99% for children with thyroid carcinoma [25,26]. The discrepancy between aggressive tumor presentation and excellent prognosis in children is not well explained. One suggestion is that this observation may be related to the nondiploid DNA content of the tumor. Zimmerman et al. [21] found that 25% of tumors in adults had nondiploid DNA compared with only 10% of tumors in children. Another suggestion for the difference in prognosis between children and adults is that thyroid tumors in children have a larger dependence on TSH. Therefore, TSH suppression with thyroid hormone replacement is a more effective treatment in children. In adults, over time, well differentiated thyroid carcinoma may dedifferentiate to poorly differentiated thyroid carcinoma, especially in the course of the development of metastatic disease. Children may have a better prognosis because of a lack of progression from well to poorly differentiated neoplasms [27].

Management of thyroid nodules in children

Diagnosis

Although thyroid cancer in children usually has very indolent course, even with pulmonary metastases, early diagnosis is important to identify patients as soon as possible who need to undergo surgery. The diagnostic steps for thyroid nodules in children and adolescents are similar to adults. In children, the traditional diagnostic approach to thyroid nodules consists of clinical, laboratory, and imaging evaluations. Risk factors for malignancy of thyroid nodules are a fast growing nodule, family history of thyroid carcinoma, previous neck irradiation, hoarseness, a very firm nodule, fixation of the nodule to adjacent structures, and cervical lymphadenopathy [1,3,28].

In the evaluation and management of nodular thyroid diseases, ultrasonography and fine needle aspiration biopsy (FNAB) are most important. Thyroid ultrasonography is the imaging method of choice for the evaluation of thyroid gland structure. Several ultrasound characteristics have been studied as potential predictors of thyroid malignancy. These characteristics are solid lesions, subcapsular nodule location, hypoechogenecity, microcalcifications, irregular margins, no halo, intranodular vascularity, and lesions of more height rather than width [29,30]. Sonographic features of associated lymph nodes also potentially increase the likelihood of malignancy, thus suggesting further diagnostic investigation. The ratio between the longitudinal and transversal axes of the lymph nodes below 1.5 (normally greater than 2), rounded profile of a lymph node, absence of hilum, presence of eccentric cortical thickening, nonhomogeneous pattern, and the increased vascular flow are other parameters commonly included as indicators of malignancy [31,32].

Furthermore, regular ultrasound screening should be performed in survivors of malignancy in childhood who received neck irradiation. After a first tumor in childhood, thyroid cancers are most likely to arise 6–7 years or more after the primary cancer, and the radiation-associated risk for thyroid cancer remains elevated for at least 20 years [33]. With these premises and considering that an early diagnosis might improve the outcome, it has recently been suggested to screen

the population of childhood cancer survivors who had previously undergone radiotherapy involving the head, neck or upper thorax by ultrasound [3].

In the last 30 years, FNAB has become a cornerstone in the evaluation of solitary thyroid nodules, cysts, and dominant nodules within multinodular goiters in adults. Fewer data are available in pediatrics given the consistently lower occurrence of the disease. Studies dealing with this issue recently [2,3] estimated its diagnostic accuracy as ranging from 75 to 95%, a value approximating that reported for adults.

The important question is whether FNAB is the most useful procedure to detect malignancy. In our experience, a biopsy is not always necessary as its diagnostic value is somehow limited due to false negative biopsy results, especially in the case of follicular histology [34,35], and might be too incriminatory in young children. From our experiences with adult and pediatric thyroidectomies, the indications for surgical revision were a dynamic change of a thyroid nodule, increase in size over time and signs of activation in laboratory values independent of histological confirmation.

In this case, a preoperative fine needle aspiration biopsy was not performed, and surgery was indicated according to the clinical, laboratory and ultrasonography findings.

Treatment

The primary treatment of thyroid nodules should be surgical. Thyroidectomy (total or hemithyroidectomy) is the most effective treatment modality of thyroid nodules in children and adults [28,36]. In management of solitary thyroid nodules, peroperative histopathologic investigation of thyroid nodule is a useful procedure that helps to distinguish benign from malignant pathology and modify the extent of the surgery – hemithyroidectomy vs. total thyroidectomy. Nonetheless, difficulties remain in distinguishing thyroid carcinoma from benign lesions, particularly in the case of follicular thyroid carcinoma vs. follicular adenoma or the follicular variant of PTC [37].

In our case report, according to results of peroperative histology that did not show structures of papillary carcinoma, hemithyroidectomy was indicated. Definitive histopathological investigation showed follicular variant of PTC; therefore, total thyroidectomy and selective lymph node dissection was performed.

The optimal management of children and adolescents is not well defined. Low treatment morbidity is a critical requirement of any strategy for this group of patients with an excellent prognosis and long life expectancy. Some investigators suggest that limited surgery that has lower incidence of complications, mainly permanent hypoparathyroidism, and subsequent thyroid hormone suppressive therapy are the most effective means of controlling this disease [21,24,38]. The majority of investigators recommend a combination of total thyroidectomy, selective lymph node dissection, postoperative ^{131}I therapy, and thyroid hormone suppressive therapy [18,38]. Total thyroidectomy is a safe operation with low incidence of permanent nerve palsies or hypoparathyroidism when performed by experienced surgeon [19,28,36]. No complication was observed in our patient. Moreover, subsequent regular screening of thyroglobulin levels after total thyroidectomy helps to detect early recurrence of thyroid carcinoma.

Conclusion

Thyroid cancer comprises 0.5–3% of all childhood tumors and represents the most common head and neck malignant tumor in young people. Risk factors for developing thyroid nodules in children are female sex, post-pubertal age, previous or co-existing thyroid disease, previous irradiation of the neck, and a family history of thyroid disease. In children younger than 10 years, when no risk factors are present, the incidence rates are practically negligible.

We report a very rare case of PTC in a two-year-old child with no risk factors. The child was treated by total thyroidectomy and selective lymph node dissection. Postoperative ^{131}I therapy and thyroid hormone suppressive therapy was administered. Our treatment recommendations are standard for all children and adolescents. Recurrence is common and lifelong follow-up is essential. Follow-up evaluation should rely on periodic physical examination, thyroglobulin measurements, and total body ^{131}I scintigrams.

References

1. Uhliarová B, Bugová G, Hajtman A. Malignant tumors of thyroid gland. Klin Onkol 2015; 28(2): 121–129. doi: 10.14735/amko2015121.
2. Wiersinga WM. Management of thyroid nodules in children and adolescents. Hormones (Athens) 2007; 6(3): 194–199.
3. Corrias A, Mussa A. Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must be investigated, when and how. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5 (Suppl 1): 57–69.
4. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34(3): 725–744.
5. 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.
6. Bajčiová V, Onderčová Z, Kodýtková D. Cancer in adolescents. Klin Onkol 2015; 28 (Suppl 2): 2S81–2S90. doi: 10.14735/amko20152S81.
7. Corrias A, Mussa A, Baronio F et al. Diagnostic features of thyroid nodules in pediatrics. Arch Pediatr Adolesc Med 2010; 164(8): 714–719. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.114.
8. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch I. Juvenile differentiated carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. Endocr Relat Cancer 2005; 12(4): 773–803.
9. Kubeš J, Vítek P, Dědečková K et al. Very late effects of radiotherapy – limiting factor of current radiotherapy techniques. Klin Onkol 2014; 27(3): 161–165. doi: 10.14735/amko2014161.
10. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC et al. Primary thyroid cancer after a first tumors in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case control study. Lancet 2005; 365(9476): 2014–2023.
11. Duffy BJ Jr, Fitzgerald PJ. Thyroid cancer in childhood and adolescence; a report on 28 cases. Cancer 1950; 3(6): 1018–1032.
12. Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. Clin Cancer Res 2000; 6(3): 1093–1103.
13. Nikiforov Y, Gnepp DR. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Pathomorphological study of 84 cases (1991–1992) from the Republic of Belarus. Cancer 1994; 74: 748–766.
14. 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.
15. 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.
16. Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles ME et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. J Clin Invest 2013; 123(11): 4935–4944. doi: 10.1172/JCI69766.

17. Cordioli MI, Moraes L, Cury AN et al. Are we really at the dawn of understanding sporadic pediatric thyroid carcinoma? Endocr Relat Cancer 2015; 22(6): R311–R324. doi: 10.1530/ERC-15-0381.
18. Piciu D, Piciu A, Irimie A. Thyroid cancer in children: a 20-year study at a Romanian oncology institute. Endocr J 2012; 59(6): 489–496.
19. Grigsby PW, Gal-or A, Michalski JM et al. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. Cancer 2002; 95(4): 724–729.
20. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA et al. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1,753 patients. J Surg Res 2009; 156(1): 167–172. doi: 10.1016/j.jss.2009.03.098.
21. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR et al. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1,039 patients conservatively treated at one institution during three decades. Surgery 1988; 104(6): 1157–1166.
22. McHenry C, Smith M, Lawrence AM et al. Nodular thyroid disease in children and adolescents: a high incidence of cacinoma. Am Surg 1988; 54(7): 444–447.
23. Biko J, Reiners C, Kreissl MC et al. Favourable course of disease after incomplete remission on (131) I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; 38(4): 651–655. doi: 10.1007/s00259-010-1669-9.
24. La Quaglia MP, Corbally MT, Heller G et al. Recurrence and morbidity in differentiated thyroid carcinoma in children. Surgery 1988; 104(6): 1149–1156.
25. Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. World J Surg 2004; 28(12): 1187–1198.
26. Landau D, Vini L, A'Hern R et al. Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. Eur J Cancer 2000; 36(2): 214–220.
27. De Keyser LF, Van Herle AJ. Differentiated thyroid cancer in children. Head Neck Surg 1985; 8(2): 1001–1114.
28. Calkovky V, Hajtman A. Thyroid diseases in children and adolescents. Bratisl Lek Listy 2009; 110(1): 31–34.
29. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. Radiology 2005; 237(3): 794–800.
30. Varverakis E, Neonakis E. Contribution of highresolution ultrasonography in the differential diagnosis of benign from malignant thyroid nodules. Hormones (Athens) 2002; 1(1): 51–56.
31. Babcock DS. Thyroid disease in the pediatric patient: emphasizing imaging with sonography. Pediatr Radiol 2006; 36(4): 299–308.
32. Rago T, Vitti P. Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22(6): 913–928. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.016.
33. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. Cancer 2003; 97(10): 2397–2403.
34. 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.
35. Coorough N, Hudak K, Jaume JC et al. Nondiagnostic fine-needle aspirations of the thyroid: is the risk of malignancy higher? J Surg Res 2013; 184(2): 746–750. doi: 10.1016/j.jss.2013.02.018.
36. Fahrner R, Übersax L, Mettler A et al. Paediatric thyroid surgery is safe – experiences at a tertiary surgical centre. Swiss Med Wkly 2014; 144: w13939. doi: 10.4414/smw.2014.13939.
37. Hamming JF, Vriens MR, Goslings BM et al. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy. World J Surg 1998; 22 (6): 575–579.
38. Massimino M, Gasparini M, Ballerini E et al. Primary thyroid carcinoma in children: a retrospective study of 20 patients. Med Pediatr Oncol 1995; 24(1): 13–17.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 23. 2. 2016 v MOÚ v Brně a 22. 3. 2016 ve FN v Motole v Praze naleznete na **www.linkos.cz.**

Somatuline® Autogel® 120 mg

DRŽTE PROGRESI NA UZDĚ

PRVNÍ A JEDINÝ SSA*
SCHVÁLENÝ K LÉČBĚ NET PANKREATU A STŘEDNÍHO STŘEVA**

Somatuline® Autogel® 120 mg je **nově indikován** k léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 do 10 %) **středního střeva**, **pankreatu** nebo **s neznámou lokalizací**, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.[1]

* Somatostatinový analog; ** neuroendokrinních tumorů

1. Somatuline® Autogel® SPC. Datum poslední revize textu: 27. 2. 2015

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg, 120 mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60 mg, 90 mg, 120 mg (jako lanreotidi acetas). Každá předplněná stříkačka obsahuje supernasycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246 mg baze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60 mg, 90 mg nebo 120 mg lanreotidu. **Terapeutické indikace:** Dlouhodobá léčba pacientů s akromegalií,kde hladiny GH a/nebo IGF-1 zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii a u pacientů, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Úleva od příznaků spojených s akromegalií. Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory. ***Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Dávkování a způsob podání:** 60 mg, 90 mg nebo 120 mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do hýždí. U pacientů léčených pro akromegalii nebo symptomy související s neuroendokrinními tumory, může být podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samoinjekce by měla být injekce podána do horní zevní části stehna. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Pacienti by měli být pravidelně sledováni. Podle farmakologické studie u zvířat a u lidí může způsobit přechodnou inhibici sekrece inzulínu a glukagonu. Proto se může u diabetiků, léčených přípravkem Somatuline Autogel, objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi. U akromegalických pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy. U pacientů bez kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií. **Interakce:** Souběžné podání injekce lanreotidu s cyclosporinem může snížit hladinu cyclosporinu v krvi, z toho důvodu je třeba hladinu cyclosporinu v krvi monitorovat. **Farmakodynamické vlastnosti:** **Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s přípravkem Somatuline Autogel byla provedena u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu. Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6 % pacientů), středním střevě (35,8 %), zadním střevě (6,9 %) nebo jiné/neznámé primární lokalizace (12,7 %). Primárním cílem bylo přežití bez progrese (PFS) měřeno buď jako doba do progrese dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálně hodnoceného radiologického hodnocení progrese.* ***Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progrese*** *(medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců; p < 0,001 podle stratifikovaného log-rank testu;* ***poměrem rizik progrese nebo úmrtí 0,47*** *s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30–0,73. Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progrese nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nález tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počáteční Ki67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120 mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegalickým pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni. Zatímco počet pacientů, kteří dosáhli požadovaných hodnot, nedosáhl statistické významnosti, u 56/89 pacientů (63%–95% CI:52%–73%) bylo v týdnu 48 pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru o ≥ 20%. Zmenšení o méně než 20% bylo získáno u 24/89 pacientů (27%) a zvětšení objemu tumoru bylo pozorováno u 9/89 pacientů (10%). V týdnu 48 bylo průměrné procentuální zmenšení objemu tumoru 26,8 %. Při počátečním vyšetření byly hladiny růstového hormonu ≤ 2,5 µg/l u 13 (14,4%) pacientů a hladiny IGF-1 byly v normálním rozsahu u 1 (1,1%) pacienta. V týdnu 48 byly hladiny růstového hormonu pod 2,5 µg/l u 77,8% pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50 %. Normalizované hladiny IGF-1 se současnou hladinou růstového hormonu pod 2,5 µg/l byly pozorovány u 43,5 % pacientů. Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od symptomů akromegalie jako je bolest hlavy (38,7%), únava (56,5%), nadměrné pocení (66,1%), artralgie (59,7%) a otoky měkkých tkání (66,1%). Snížení objemu tumoru stejně jako hladin růstového hormonu a IGF-1 bylo pozorováno od 12. až do 48. týdne.* ***Nežádoucí účinky:** *Velmi časté nežádoucí účinky:* průjem, řídká stolice, bolest břicha, cholelitiáza. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě 2°C–8°C (v chladničce) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nemrazit. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie. **Registrační číslo:** 56/002/03-C, 56/003/03-C, 56/004/03-C. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 8. 1. 2003/23. 9. 2009. **Datum poslední revize textu:** 27. 2. 2015.

***Prosím, všimněte si změny textu SPC.**

Ke dni tisku je síla 120 mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), síla 60 mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

IPSEN Innovation for patient care

aifp Asociace inovativního farmaceutického průmyslu

Somatuline® autogel® lanreotid

SOM/2/12/2015

Ipsen Pharma, Evropská 136, 160 10 Praha 6, tel.: 242 481 821, fax: 242 481 828, e-mail: info@ipsen.cz, **www.ipsen.cz**

Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou

Díl 2 – Hyponatremie. Energie. Kazuistika 2

Maňásek V.[1], Bezděk K.[2]

[1] Onkologické oddělení, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, Nemocnice Nový Jičín, a. s.
[2] Nutriční ambulance, Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Nemocnice Nový Jičín, a. s.

Minerálové minimum – hyponatremie

Hyponatremie je u nemocných s malignitou častější než u nenádorových onemocnění. Neléčená hyponatremie je potenciálně fatální metabolická porucha s rizikem rozvoje mozkového edému. Symptomy jsou tím výraznější, čím rychleji hyponatremie vzniká. Mírná hyponatremie (130–135 mmol/l) je asymptomatická. Další pokles natria (125–130 mmol/l) bývá spojený s nechutenstvím, bolestí hlavy a únavou. Závažná hyponatremie (pod 120 mmol/l) se může manifestovat neurologickými příznaky – agitovaností, halucinacemi, anebo naopak apatií a zmatenostmi, nemocný je ohrožen kómatem s křečemi. Déletrvající hyponatremie však může být vzhledem k adaptačním schopnostem mozkové tkáně i bezpříznaková.

Diagnostický algoritmus hyponatremie

Při zjištění hyponatremie je vhodné provést v prvním kroku **vyšetření osmolarity séra**. Je-li hyponatremie doprovázena hyperosmolaritou, jedná se o pseudohyponatremii. Typicky tato situace nastává např. při hyperglykemii, kdy vzestup glykemie o 3 mmol/l vede k poklesu natremie o 1 mmol/l. Pravá **hyponatremie je vždy doprovázena hypoosmolaritou**. Pro další diferenciální diagnostiku je proto nezbytné provedení dalších dvou kroků, a to **zhodnocení stavu hydratace** a stanovení **koncentrace natria v moči (U-Na)**. Postup u pacienta se zjištěnou hyponatremií znázorňuje schéma 1.

V onkologii se nejčastěji setkáváme s **hypervolemickou hyponatremií,** relativně častěji také s **euvolemickou hyponatremií** při tzv. syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH, Schwartz-Bartterův syndrom), který je příznačný jak absencí edémů, tak chyběním ztrát tekutin. Vyskytuje se až u 2 % onkologických pacientů. Může vzniknout i působením některých cytostatik (vinkristin, cyklofosfamid) a psychofarmak. Na tento syndrom je třeba pamatovat u každé hypoosmolární hyponatremie u nemocného s normálním objemem tekutiny (tedy bez dehydratace nebo edémů). Nezbytné je od SIADH odlišit tzv. CSWS (cerebral salt wasting syndrom), jelikož terapie je zcela opačná a jejich záměna by mohla být fatální. CSWS se rozvíjí na podkladě excesivní natriurézy (centrální porucha regulace resorpce natria v proximálním tubulu), způsobené mozkovou lézí (úrazy hlavy, neurochirurgická intervence, mozkový infarkt, mozkové nádory, subarachnoidální krvácení aj.). Na rozdíl od SIADH je nemocný hypovolemický, koncentrace kyseliny močové v séru je normální (u SIADH snížená).

Terapie hyponatremie

- kauzální terapie stavu vedoucího k rozvoji hyponatremie,
- hypovolemická hyponatremie → podávání roztoků krystaloidů,
- hypervolemická hyponatremie, SIADH →
  - omezení přívodu soli i vody,
  - kličková diuretika,
  - podávání hypertonických roztoků NaCl,
  - vaptany – antagonisté vazopresinu.

V onkologické praxi samozřejmě nastává problém, když zároveň v případě SIADH zahajujeme např. terapii malobuněčného plicního karcinomu chemoterapií na bázi platinových derivátů, kdy je naopak nutná zvýšená hydratace, navíc je nutno počítat se syndromem nádorového rozpadu při větší nádorové mase. V tomto případě je vhodná aplikace hypertonického 3% NaCl v kombinaci s furosemidem. Potřebné množství natria se vypočítá podle rovnice **mmol Na^+ = kg . f . (Na^+ cílové – Na^+ zjištěné)** f = 0,60 u mužů a 0,55 u žen. Obvykle podáváme 1/3 vypočítaného deficitu. Optimální je kontinuální aplikace centrálním žilním katetrem (CŽK).

Praktické poznámky

- 10 ml 10% NaCl obsahuje 17 mmol Na^+, je doporučena kontinuální aplikace via CŽK rychlostí 1–5 ml/hod,

Tato aktualita byla podpořena společností Baxter.

MUDr. Viktor Maňásek
Onkologické oddělení
Komplexní onkologické centrum
Nemocnice Nový Jičín, a. s.
Purkyňova 2138/16
741 01 Nový Jičín
e-mail: viktor.manasek@nnj.agel.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 3. 2016

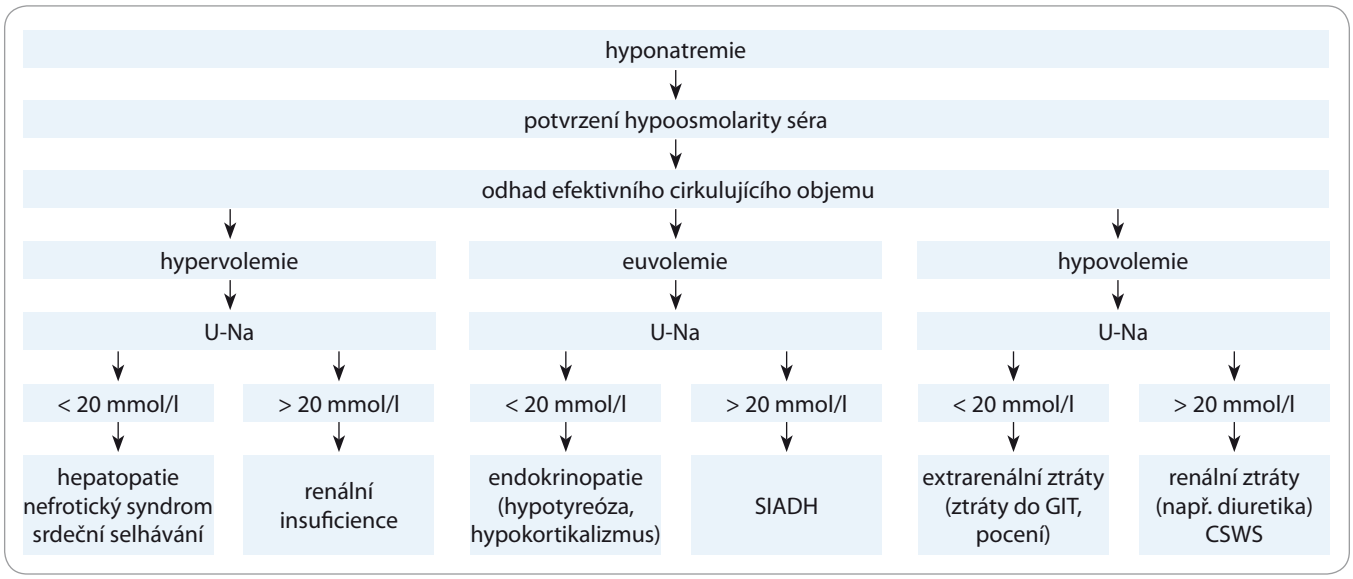


Schéma 1. Diferenciální diagnostika hyponatremie – praktický návod.

SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, CSWS – cerebral salt wasting syndrom

- pro aplikaci do periferní žíly je nutné naředění 10% NaCl v 500–1 000 ml fyziologického roztoku (FR), abychom osmolaritu snížili pod 800 mosmol/l,
- 1 000 ml FR obsahuje 154 mmol Na^+,
- 10 ml 3% NaCl obsahuje 5 mmol Na^+,
- roztok 3% NaCl lze připravit smícháním 230 ml injekčního roztoku 10% NaCl a 770 ml FR,
- samotná infuze FR může u SIADH dále hyponatremii prohloubit, proto podávání současně s kličkovými diuretiky (usnadnění vyloučení vody narušením dřeňového osmotického gradientu), thiazidová diuretika jsou kontraindikována.

Velká pozornost musí být věnována **rychlosti úpravy hyponatremie**. Agresivní korekce může mít katastrofální následky na podkladě rozvoje osmotického demyelinizačního syndromu s maximem postižení v oblasti mozečkového mostu (centrální pontinní myelinolýza). Návod k řešení těžké nově zjištěné hyponatremie s respektováním rychlosti korekce je znázorněn ve schématu 2.

Nutriční minimum – energie

K udržení orgánové integrity je potřeba kontinuální dodávka energie. Problém jejího získávání při diskontinuálním příjmu řeší ukládání energie do zásob a její uvolňování za neurohumorální regulace. Okamžitým zdrojem energie jsou makroergní fosfáty (zejména ATP), trvale doplňovány oxidací sacharidů, tuků, bílkovin, event. etanolu. Základní jednotkou energie je joule (J), často se používá také starší jednotka kalorie (cal). Energetická hodnota sacharidů je zhruba 4 kcal/g, tuků 9 kcal/g, bílkovin 4 kcal/g a etanolu 7 kcal/g; 1 cal = 4,187 J.

Základní složkou energie je **klidová energetická potřeba**. Její hodnota závisí zejména na věku a pohlaví. Měříme ji pomocí indirektní kalorimetrie nebo počítáme ze vzorců, např. podle Harrise a Benedicta. Aktuální denní **celková energetická potřeba** je klidová energetická potřeba navýšená o energii nezbytnou pro fyzickou aktivitu, růst, hojení, těhotenství, kojení a teplo uvolněné po příjmu potravy.

Pro rychlou orientaci lze vyčíst denní celkovou energetickou potřebu z tab. 1.

Denní energetická potřeba většiny nemocných se tedy pohybuje v rozmezí 1 500–2 500 kcal. Asi o třetinu nižší dávku podáváme v prvních dnech po inzultu (velká operace, sepse) s postupným navýšením do týdne. O třetinu vyšší dávku naopak podáváme v rekonvalescenci. Zvýšená energetická potřeba po překonání vážné choroby přetrvává až šest měsíců. Vždy je nutná vysoká dodávka bílkovin – u onkologických pacientů 1,5 g/kg/den. Specifickou skupinu tvoří obézní pacienti (s BMI > 35). Dnes již víme, že je možno nekomplikovaně stonat a přitom hubnout, ovšem za adekvátní dodávky bílkovin. Minimální dodávka energie těmto nemocným činí 15 kcal/kg/den aktuální hmotnosti.

Potřebnou energii hradíme makronutrienty (sacharidy, tuky, bílkoviny), dodávat musíme látky nezbytné pro metabolizmus, které si organizmus nedokáže vytvořit, tzv. mikronutrienty (vitaminy, minerály, stopové prvky). Komerční přípravky enterální výživy obsahují optimální spektrum všech nutrientů v dávkách odpovídajících 97 % populace. Komerční přípravky parenterální výživy obsahují optimální spektrum makronutrientů a minerálů, vitaminy a stopové prvky musíme z důvodů stability přidat do vaku až před aplikací. Standardní přípravky **enterální** výživy označujeme jako **izokalorické**, obsahují 1 kcal v 1 ml. K dispozici jsou také přípravky **hypokalorické** (některé diabetické a „počáteční" výživy s denzitou začínající na 0,5 kcal/ml) a **hyperkalorické** (s denzitou do 2,4 kcal/ml). Takzvané all-in-one (AIO) vaky centrální **parenterální** výživy obsahují něco přes 1 kcal/ml, periferní asi o třetinu méně. V některých situacích se nevyhneme nutnosti individuálně připravované parenterální výživy. Při výpočtu pak dodržujeme pořadí bílkoviny („čím závažnější stav, tím více bílkovin"

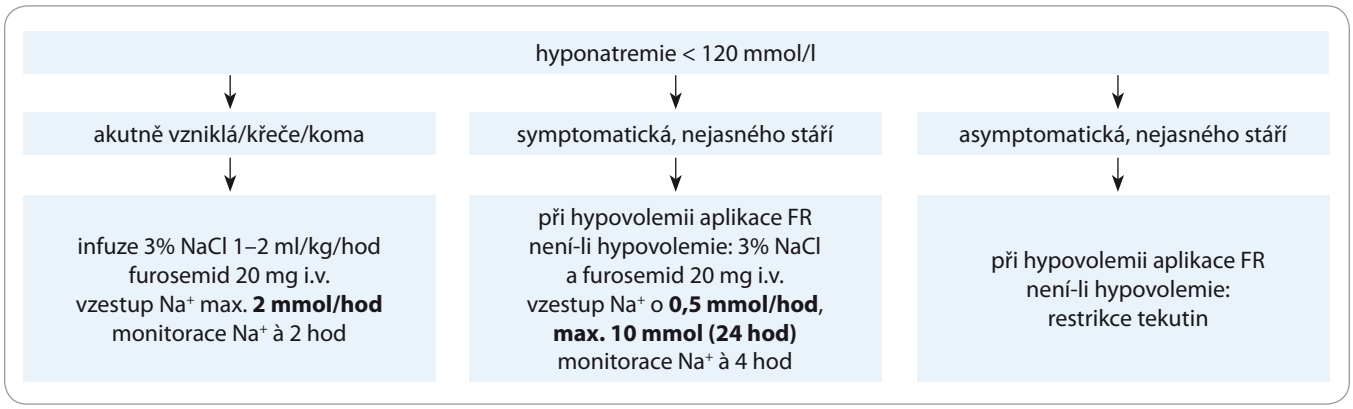


Schéma 2. Terapie hyponatremie.

v dávce od 0,8 do 2,5 g/kg/den), tuky (do 1,0, max. 1,5 g/kg/den) a dohradíme sacharidy.

Kazuistika 2

Polymorbidní 82letý pacient (stp. 3krát CMP, hypertenze, ICHS, stp. implantaci kardiostimulátoru pro sick sinus syndrome, diabetes mellitus II. typu na inz.) dne 6. 7. 2014 po akutní subtotální resekci tenkého střeva pro uzávěr arteria mesenterica superior. Ponecháno 50 cm jejuna, terminální jejunostomie. Devátý pooperační den přeložen na JIP nutričního centra. Pacient na parenterální výživě, do nazojejunální sondy oligomerní nutrice, derivační nazogastrická sonda bez odpadu. Per os povoleny tekutiny. Po přijetí sondy odstraněny, k pití orální rehydratační roztok a šetřící strava v malém množství, dle laboratorního vyšetření krve a sběru moči nastavena totální parenterální výživa, hydratace k vyrovnané bilanci. Zahájena rehabilitace, fyzioterapie. Inzulin k vykrytí glukózy aplikován přímo do vaku, který nastaven k aplikaci na 12 hod přes noc, přes den krátkodobý inzulin s.c. Z chronické medikace ponechán pouze betablokátor a inhibitor protonové pumpy, nově nízkomolekulární hepariny v terapeutické dávce. Implantován Broviacův CŽK a pacient 12. pooperační den propuštěn domů. Péče manželky, aplikace domácí parenterální výživy (DPV) ve spolupráci s proškolenou agenturou domácí péče. Zvolen komerční vak AIO, k udržení hydratace krystaloid, kontrola glykemie pacientem. Za 10 dní rehospitalizace pro septický stav, metabolický rozvrat. Cílená ATB terapie dle výsledku hemokultury, katetrová sepse nepravděpodobná, proto CT břicha, kde podezření na incipientní absces v oblasti m. psoas. Byl zvolen konzervativní postup bez drenáže absesu, ATB terapie. Dimise po 12 dnech, ATB per os ponechána šest týdnů. Po dvou měsících celkový stav pacientem i manželkou hodnocen jako velmi dobrý, lepší než před operací vč. mobility, síly, vitality; zvažovaný rekonstrukční výkon na střevě si nepřejí. Při plánované kontrole 23. 4. 2015 ikterus sklér, následná vyšetření odhalují karcinom pankreatu. Zaveden stent do ductus choledochus, bez možnosti specifické protinádorové terapie. Symptomatická terapie účinná. Pacient umírá doma na DPV dne 12. 6. 2015.

Tab. 1. Celková denní energetická potřeba.

Věk	18–25 let	26–60 let	nad 60 let
Celková energetická potřeba (kcal/kg/24 hod) **muži**	33	30	27
Celková energetická potřeba (kcal/kg/24 hod) **ženy**	30	27	25

Tato kazuistika demonstruje současné možnosti nutriční péče, ale evokuje také otázky hodné zamyšlení:

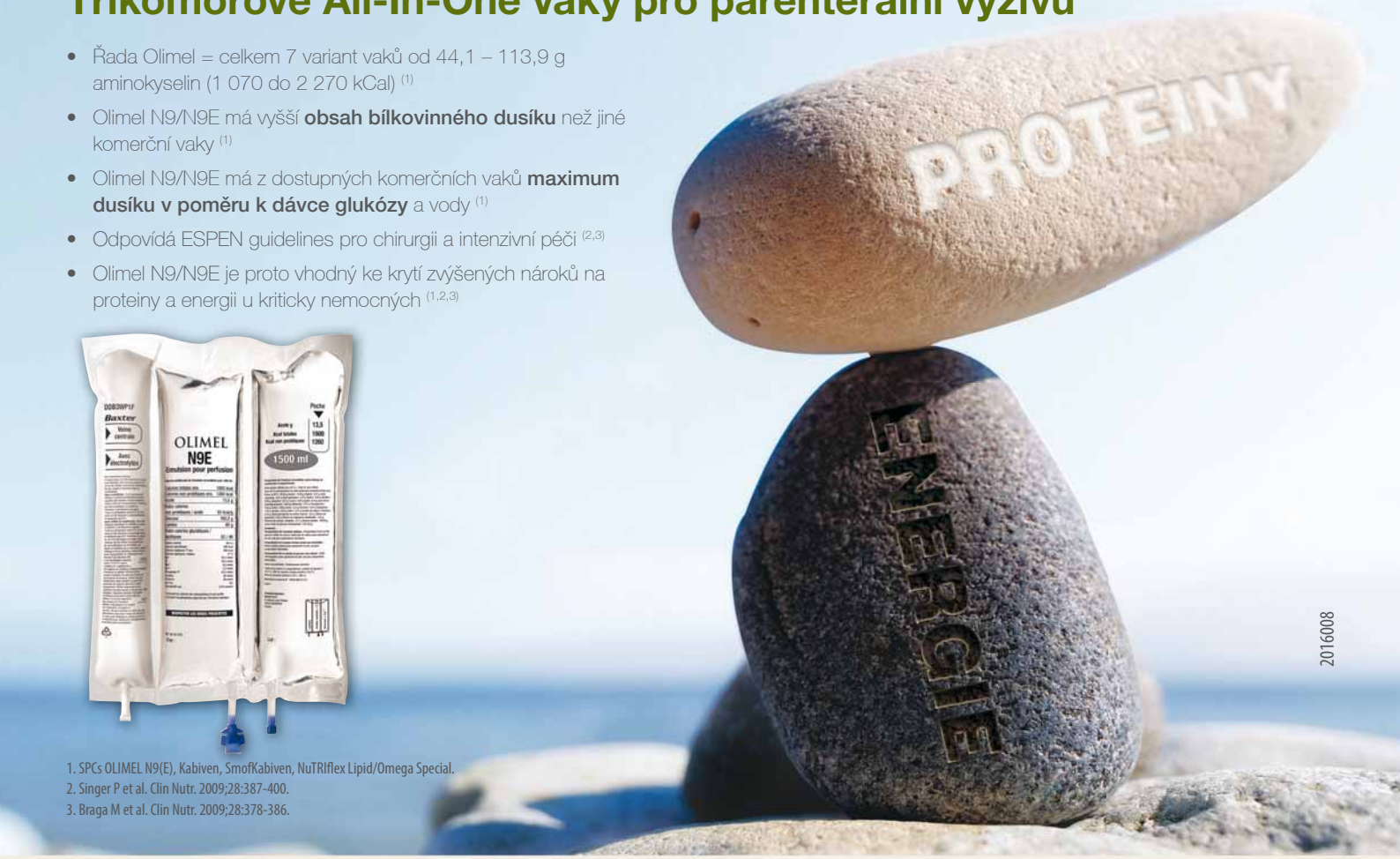
- V úvodu je nastíněn pooperační postup u pacienta se syndromem krátkého střeva.
- Inzulin lze bezpečně přidávat přímo do AIO. Používáme dávku vykrývající glukózu ve vaku. Výhodou je jednodušší manipulace, změna rychlosti aplikace výživy koreluje se změnou dávky inzulinu. Počáteční dávku inzulinu dodaného do vaku plně kryjícího denní energetickou potřebu pacienta ve stabilizovaném stavu lze odhadnout podle dávky podávané zprvu paralelně lineárním dávkovačem nebo z chronické denní dávky inzulinu. Nastavení je nutné za hospitalizace za intenzivní monitorace glykemie. Problematické je vždy udržení normoglykemie (či spíše uspokojivé glykemie do 10 mmol/l) u pacienta s nestandardním příjmem a absorbcí sacharidů a také nestandardním výdejem energie.
- Ani vysoký věk a omezená soběstačnost pacienta pacienta není překážkou aplikace DPV; zejména díky metabolické stabilizaci a intenzivní rehabilitaci bylo dokonce dosaženo subjektivně vyšší kvality života než předoperačně. Pacient, jehož prognóza by dříve (a snad ještě dnes na mnoha pracovištích) byla hodnocena jako infaustní, získal téměř celý rok spokojeného života.
- Bohužel nadějné vyhlídky zhatilo infaustní onkologické onemocnění bez možnosti další terapeutické intervence. Otázkou je samotná etiologie cévní příhody – nemohlo se již tehdy jednat o paraneoplastický projev?

OLIMEL
OPTIMÁLNÍ NUTRIČNÍ ROVNOVÁHA

Baxter

OLIMEL / PERIOLIMEL
Tříkomorové All-In-One vaky pro parenterální výživu

- Řada Olimel = celkem 7 variant vaků od 44,1 – 113,9 g aminokyselin (1 070 do 2 270 kCal) (1)
- Olimel N9/N9E má vyšší **obsah bílkovinného dusíku** než jiné komerční vaky (1)
- Olimel N9/N9E má z dostupných komerčních vaků **maximum dusíku v poměru k dávce glukózy** a vody (1)
- Odpovídá ESPEN guidelines pro chirurgii a intenzivní péči (2,3)
- Olimel N9/N9E je proto vhodný ke krytí zvýšených nároků na proteiny a energii u kriticky nemocných (1,2,3)



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 N7E, N9 = 7 nebo 9 g N/l). Verze s elektrolyty jsou označeny E

Zkrácené informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL
Názvy přípravků:
PERIOLIMEL N4E; 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

Obsah v rekonstituované emulzi	PERIOLIMEL N4E	OLIMEL N7E	OLIMEL N7E	OLIMEL N9E	OLIMEL N9E	OLIMEL N9	OLIMEL N9
	Infuzní emulze	Infuzní emulze	Infuzní emulze	Infuzní emulze	Infuzní emulze	Infuzní emulze	Infuzní emulze
	2 000 ml	**1 000 ml**	**2 000 ml**	**1 000 ml**	**2 000 ml**	**1 000 ml**	**2 000 ml**
Lipidy (g)	60	40	80	40	80	40	80
Aminokyseliny (g)	50,6	44,1	88,6	57	113,9	57	113,9
Dusík (g)	8	7	14	9	18	9	18
Glukóza (g)	150	140	280	110	220	110	220
Celková energie (kcal)	1400	1135	2270	1070	2140	1070	2140
Neproteinová energie(kcal)	1200	960	1920	840	1680	840	1680
Neproteinová energie /dusík	150 kcal/g	137 kcal/g	137 kcal/g	93 kcal/g	93 kcal/g	93 kcal/g	93 kcal/g
Sodík (mmol)	42	35	70	35	70	-	-
Draslík (mmol)	32	30	60	30	60	-	-
Hořčík (mmol)	4,4	4	8	4	8	-	-
Vápník (mmol)	4	3,5	7	3,5	7	-	-
Fosfát (mmol)	17	15	30	15	30	3	6
Acetát (mmol)	55	45	89	53,5	107	40	80
Chlorid (mmol)	49	45	90	45	90	-	-
pH, přibližně	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4
Osmolarita, přibližně	760 mosm/l	1 360 mosm/l	1 360 mosm/l	1310 mosm/l	1310 mosm/l	1170 mosm/l	1170 mosm/l

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 charakterizované hypertriglyceridémií, závažná hyperglykémie. U přípravků 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, acidobazickou rovnováhu, krevní glukózu, jaterní a ledvinové testy, koagulaci a krevní obraz včetně destiček. Pravidelně je nutné sledovat schopnost těla odstraňovat lipidy. S opatrností se přípravek používá u pacientů s poruchou funkce jater, ledvin, koagulace a anemií a při některých poruchách metabolismu a endokrinního systému. 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. Přípravky s elektrolyty (obsahující vápník) nesmí být smíchány ani podávány společně s antibiotikem ceftriaxon stejným infuzním setem z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vapenatých solí. U pacientů užívajících parenterální výživu byly hlášeny pulmonální vaskulární precipitáty. Nadměrné přidání vápníku a fosfátu zvyšuje riziko tvorby vápenato-fosfátových precipitátů. 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:** 26.10.2015. **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

Bukální film s obsahem fentanylu pro léčbu pronikavé bolesti[1]

- jednoduchá aplikace[1]
- rychlá přilnavost filmu do 5 sekund[1]
- rychlá absorpce[1]
- rozpuštění filmu během 15–30 minut po aplikaci[1]
- absolutní biologická dostupnost 71 %[1]
- jednoduchá titrace fentanylu v silách 200, 400, 800 µg[1]

breakyl®

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU:
Název přípravku: Breakyl 200/400/600/800 mikrogramů bukální film. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jeden bukální film obsahuje: fentanylum 200/400/600/800 mikrogramů (ve formě fentanyli citras). **Léková forma:** Bukální film. **Terapeutické indikace:** Breakyl je indikován k léčbě pronikavé bolesti (breakthrough pain – BTP) u dospělých s nádorovým onemocněním, kteří již užívají udržovací terapii opioidy pro chronickou bolest při nádorovém onemocnění. Pacienti užívající udržovací terapii opioidy jsou ti, kteří užívají nejméně 60 mg morfinu perorálně denně, nejméně 25 mikrogramů transdermálního fentanylu za hodinu, nejméně 30 mg oxykodonu denně, nejméně 8 mg hydromorfonu perorálně denně nebo ekvianalgetickou dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne nebo déle. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu by měl zahajovat lékař se zkušenostmi s terapií opioidy u pacientů s nádorovým onemocněním a měla by i nadále probíhat pod jeho dohledem. Lékaři by měli vzít v úvahu možnost zneužití fentanylu. Aby se minimalizovala rizika nežádoucích účinků vyvolaných opioidy a určila „úspěšná" dávka, je nezbytné, aby pacienti byli během titrace pečlivě monitorováni zdravotnickým personálem. Jelikož úspěšná dávka přípravku Breakyl u průlomové nádorové bolesti nemůže být předpovězena na základě denní udržovací dávky opioidů nebo jiné medikace proti průlomové nádorové bolesti, musí být určena pomocí titrace dávky. Podrobnější informace o titraci dávky, udržovací léčbě, znovunastavení dávky, ukončení dávky a způsobu použití – viz. SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku fentanyl nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Přípravek je kontraindikován při: souběžném použití inhibitorů monoaminooxidázy (MAO) nebo období 2 týdnů po vysazení léčby inhibitory monoaminooxidázy, při závažných respiračních depresích nebo závažných obstrukčních plicních onemocněních, u pacientů bez udržovací léčby opioidy. Léčba jiné akutní bolesti, než bolesti průlomové. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Zvláštní pozornosti je zapotřebí při titraci přípravku Breakyl u pacientů s nezávažným chronickým obstrukčním plicním onemocněním nebo jinými zdravotními obtížemi, které je predisponují k respirační depresi. Breakyl by se měl podávat pouze za zvýšené opatrnosti u pacientů, kteří mohou být zvláště citliví na intrakraniální účinky retence CO_2. Fentanyl může vyvolat bradykardii. Je nutné pečlivě zvážit podání pacientům s hypovolémií a hypotenzí. Dále by Breakyl měl být podáván s opatrností pacientům s poruchou renálních či jaterních funkcí. Při opakovaném podávání opioidů, jako je například fentanyl, se může rozvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost. Fentanyl obsažený v tomto přípravku může vyvolat pozitivní výsledek antidopingových testů. Breakyl obsahuje natrium-benzoát, methylparaben, propylparaben a propylenglykol. Pacienti s mukositidou 1. stupně by měli být pečlivě monitorováni. Opatrnost se doporučuje při současném podání přípravku Breakyl s léčivými přípravky, které ovlivňují serotonergní neurotransmiterové systémy. V případě podezření na serotoninový syndrom je nutno ukončit léčbu přípravkem Breakyl. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Používání přípravku Breakyl se nedoporučuje u pacientů, kteří užívají nebo během posledních 14 dnů užívali inhibitory monoaminooxidázy (MAO). 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, což je potenciálně život ohrožující stav. Inhibitory CYP3A4 jako: makrolidová antibiotika, azolová antimykotika, některé inhibitory proteáz, blokátory kalciových kanálů, antiemetika, antidepresiva, antacida či kofein a alkohol mohou zvýšit biologickou dostupnost polknutého fentanylu a mohou snížit jeho systémovou clearance. Podobné účinky mohou být pozorovány po souběžné konzumaci grapefruitové šťávy. Je nutná opatrnost při podávání fentanylu současně s inhibitory CYP3A4. Souběžné použití přípravku Breakyl se silnými induktory CYP3A4 jako barbituráty a další sedativa, antiepileptiky, některá antivirotika, antiflogistika či imunosupresiva, antidiabetika, antibiotika k léčbě tuberkulózy, psychotropní látky, antidepresiva či nikotinem a alkoholem může vést ke snížení plazmatických koncentrací fentanylu. Souběžné používání jiných látek tlumících centrální nervový systém včetně jiných opioidů, sedativ nebo hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, myorelaxací, sedativních antihistaminik a alkoholu může stupňovat depresivní účinky. Při podávání léčivých látek antagonizujících účinky opioidů, např. naloxonu nebo částečně agonistických analgetik je možno očekávat abstinenční příznaky. **Nežádoucí účinky:** U přípravku Breakyl lze očekávat typické nežádoucí účinky opioidů. S pokračujícím používáním léčivého přípravku jejich intenzita často klesá či mizí s tím, jak je pacient titrován na nejvhodnější dávku. Ovšem nejzávažnějšími nežádoucími účinky spojenými se všemi opioidy včetně přípravku Breakyl jsou respirační deprese (potenciálně vedoucí k apnoe a respirační zástavě), oběhová deprese, hypotenze a šok a všichni pacienti by proto měli být pečlivě sledováni. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nauzea, somnolence a závrať. *Časté* nežádoucí účinky jsou: stavy zmatenosti, somnolence, závratě, bolesti hlavy, sedace, porucha vidění, nauzea, zácpa, zvracení, sucho v ústech, pruritus a únava. *Méně časté:* anorexie, úzkost, halucinace, deziluze, abnormální sny, nervozita, nespavost, neklid, dysgeusie, letargie, amnézie, kognitivní poruchy, návaly horka, respirační deprese, překrvení vedlejší nosní dutiny, průjem, stomatitida, krvácení z dásní, dyspepsie, vřed v ústech, bolest úst, odynofagie, hyperhidróza, zvýšené sklony k tvorbě modřin, svalové fascikulace, artralgie, svalová slabost, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, bolest v čelisti, močová inkontinence, Astenie, třesavka, pyrexie, žízeň, zvýšení krevního tlaku, náhodný úraz (např. pády). *Velmi vzácné:* zvláštní myšlení, depersonalizace, deprese, emoční nestabilita, euforie, myoklonus, parestézie, porucha chůze/koordinace, vasodilatace, bolest břicha, flatulence, zvětšení břicha, retence moči a malátnost Více informací o NÚ viz SPC. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30°C. Neuchovávejte v chladničce. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Druh obalu a velikost balení:** Každý bukální film je samostatně balen v sáčku chráněném před otevřením dětmi z polyakrylonitrilu/aluminia/polyetylentereftalátu (PET)/papírového laminátu. Breakyl 200, 400, 600, 800 mikrogramů: krabička obsahující 28 sáčků s jedním bukálním filmem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** MEDA Pharma s.r.o., Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10. **Registrační čísla:** Breakyl 200 mikrogramů: 65/382/11-C, Breakyl 400 mikrogramů: 65/383/11-C, Breakyl 600 mikrogramů: 65/384/11-C Breakyl 800 mikrogramů: 65/385/11-C. **Datum poslední revize textu:** 26. 3. 2015.
Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Breakyl 200/400/600/800 mikrogramů bukální film je vázán na lékařský předpis s modrým pruhem a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Kontaktní adresa: MEDA Pharma s.r.o., Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10, tel.: +420 234 064 201.

Literatura: 1. SPC BREAKYL, 26. 3. 2015.

MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441/46, 100 00 Praha 10
tel: +420 234 064 201, www.medapharma.cz

CZ-BRE-2008-2015-prosinec

Aktuality z odborného tisku

Breast Cancer Risk in Childhood Cancer Survivors without a History of Chest Radiotherapy: a Report From the Childhood Cancer Survivor Study

Henderson TO, Moskowitz CS, Chou JF et al.
J Clin Oncol 2016; 34(9): 910–918. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3314. PubMED PMID: 26700127.

Není příliš mnoho informací o riziku vzniku karcinomu prsu u pacientek, které byly léčeny v dětství pro zhoubné nádorové onemocnění a nepodstoupily přitom radioterapii hrudníku. V Childhood Cancer Survivor Study bylo hodnoceno 3 768 žen, které byly léčeny pro maligní onemocnění v dětství, současně byly vyloučeny ty pacientky, které v minulosti absolvovaly ozáření hrudníku. Medián follow-up byl 25,5 roku (8–39 let), 47 pacientek onemocnělo karcinomem prsu s mediánem věku 38 let (22–47 let) a medián délky života bez nádorového onemocnění, tj. od primárního nádoru po diagnostiku nového nádoru, byl 24,0 let (10–34 let). Bylo zaznamenáno 4krát větší riziko vzniku karcinomu prsu (standardized incidence ratio – SIR = 4,0; 95% CI 3,0–5,3) v porovnání s obecnou populací. Toto riziko bylo větší u pacientek léčených pro sarkom a leukemii (SIR = 5,3; 95% CI 3,6–7,8, resp. SIR = 4,1; 95% CI 2,4–6,9). Podání alkylačních látek a antracyklinů bylo spjato se zvýšeným rizikem karcinomu prsu v závislosti na dávce ($p < 0,01$). Závěrem studie uvádí, že ženy v dětství léčené pro sarkom a leukemii, mají vyšší riziko vzniku karcinomu prsu v mladém věku, i když nebyly exponovány zevní radioterapii hrudníku. Toto riziko ještě zvyšuje podání antracyklinů a alkylačních látek.

Adolescents and Young Adults (AYAs) Living with Cancer: Why Palliative Care Fits Best

Prommer E, Buss M, Cooke K et al.
Annual Assembly of the American Academy of Hospice and Palliative Medicine (AAHPM) and the Hospice and Palliative Nurses Association (HPNA): FR453, presented March 11, 2016, Chicago.

Na výroční konferenci Americké akademie hospicové a paliativní péče zaznělo sdělení týkající se paliativní péče u mladých nemocných a adolescentů. Nemocní ve věku 15–39 let mají specifické potřeby odlišné od paliativní péče směřované na děti a starší nemocné. Jedná se většinou o pacienty bez stálých partnerů, případně nemocné z mladých rodin s malými dětmi. Také často nemají dostatečné finanční zázemí pro potřebnou péči, jak lze očekávat u starších nemocných. Je třeba modifikovat léčebné standardy adekvátně jejich potřebám, např. životním událostem. Je potřeba být připraveni na otázky týkající se sexuality a reprodukčních funkcí. Jak bylo v příspěvku uvedeno, měli bychom na ně myslet, i o ni jsou našimi pacienti a jejich odlišné socioekonomické potřeby by neměly být opomíjeny.

Impact of Ipsilateral Blood Draws, Injections, Blood Pressure Measurements, and Air Travel on the Risk of Lymphedema for Patients Treated for Breast Cancer

Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N et al.
J Clin Oncol 2016; 34(7): 691–698. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5948. PubMED PMID: 26644530.

Cílem následující studie bylo zhodnotit, zda existuje vztah mezi progresí velikosti lymfedému a stejnostranným měřením tlaku, odběry krve, podávání intravenózních injekcí, poraněním a cestováním letadlem u pacientek léčených pro karcinom prsu. Celkem bylo mezi lety 2005 a 2014 hodnoceno 632 pacientek léčených pro karcinom prsu, u kterých bylo provedeno 3 041 měření. Nebyl nalezen signifikantní vztah mezi změnami objemu paže a krevními odběry ($p = 0,62$), injekcemi ($p = 0,77$), počtem letů (1–2 lety ($p = 0,77$), 3 a více letů ($p = 0,91$)), nebo délkou trvání letů (1–12 hod ($p = 0,43$) a 12 hod a více ($p = 0,54$)). Signifikantní vztah mezi nárůstem objemu paže byl zjištěn ve vztahu k body mass indexu ≥ 25 ($p = 0,0236$), axilární disekci ($p < 0,001$), ozáření regionálních lymfatických uzlin ($p = 0,0364$) a bakteriálním zánětům kůže ($p < 0,001$). Tato studie naznačuje, že ačkoliv bakteriální infekce kůže zvyšuje riziko vzniku lymfedému, stejnostranné odběry krve, injekce, měření krevního tlaku a letecká doprava nemá na zvětšení objemu paže vliv.

Increased Risk for Other Cancers in Addition to Breast Cancer for *CHEK2**1100delC Heterozygotes Estimated From the Copenhagen General Population Study

Näslund-Koch CH, Nordestgaard BG, Bojesen SE et al.
J Clin Oncol 2016; 34(11): 1208–1216. doi: 10.1200/JCO.2015.63.3594. PubMED PMID: 26884562.

Produktem *CHEK2* genu je proteinkináza regulující průběh buněčného cyklu, *CHEK2**1100delC je zárodečná mutace, která vede ke ztrátě funkce a je spojena se zvýšeným rizikem karcinomu prsu. V následující studii byla testována hypotéza, zda *CHEK2**1100delC heterozygozita je v obecné populaci spojena s vyšším rizikem jiných nádorů kromě nádorů prsu. Ve studii bylo hodnoceno 86 975 pacientů z Copenhagen General Population Study v období 2003–2010. Mezi nimi bylo 670 (0,8 %) *CHEK2**1100delC heterozygotních pacientů, u 2 442 pacientů byl zjištěn karcinom prsu a 6 635 onemocnělo jiným typem zhoubného nádoru. Dle závěru výzkumu je heterozygozita *CHEK2**1100delC spojena s 15–82% zvýšením rizika vzniku dalšího nádoru ke karcinomu prsu, a to zvláště nádorů žaludku, ledvin, prostaty a sarkomů.

It Is What It Is

Oosterwijk JC.
J Clin Oncol 2016; 34(11): 1278–1280. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8138. PubMED PMID: 26884556.

„It is what it is" je název článku zveřejněný v kapitole Art of Oncology dubnového čísla časopisu JCO, ve kterém se autor zamýšlí nad genetickým testováním a jeho načasováním u mladých jedinců z rizikových rodin. V tomto případě se text týká rozhodování testování dědičné leiomyomatózy a renálního karcinomu (HLRCC, Reedsův syndrom) u 13letého chlapce (v souladu s nizozemskou legislativou, domovským státem autora). Upozorňuje na významný dopad rozhodnutí genetického testování na život mladých lidí a jejich rodin. S větším rozmachem genetického testování se objevuje v onkologických ambulancích nová skupina pacientů, kteří zatím netrpí nádorovým onemocněním, ale jsou ve zvýšeném riziku jeho vzniku. Tito pacienti se budou muset vypořádat s pochopením odhadů rizik, rozvojem screeningových protokolů, se strachem z maligního onemocnění, se změnami v rodinných vztazích a často i s úvahami o současných či budoucích potomcích. Skutečnost, že jejich vyšetření často probíhají na onkologických pracovištích, může být konfliktní a pro ně nepříjemná; nemají zhoubný nádor, jsou pouze ve větším riziku jeho vzniku. Víme, že jejich počet poroste tak, jak se učíme rozpoznat nové geny a syndromy, které s sebou nesou zvýšenou náchylnost k maligním onemocněním. Měli bychom těmto lidem poskytnout odpovídající péči na základě „evidence-based" medicíny, prostředků, které máme k dispozici a co je nejdůležitější, na základě jejich preferencí.

Economic Analysis of Prostate-specific Antigen Screening and Selective Treatment Strategies

Roth JA, Gulati R, Gore JL et al.
JAMA Oncol 2016. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6275. PubMED PMID: 27010943.

Velkou diskuzi na téma PSA screeningu u karcinomu prostaty vyvolalo kontroverzní doporučení US Preventive Services Task Force, omezit provádění PSA jako screeningovou metodu karcinomu prostaty, jehož následkem byla úvaha Medicare (Národní program zdravotního pojištění USA) o penalizaci lékařů, kteří budou PSA provádět bez konkrétní indikace. V časopise JAMA Oncology byla publikována studie týkající se právě cost-effectivness analýzy provádění PSA jako screeningové metody. Data byla získána pomocí mikrosimulačního modelu incidence a mortality karcinomu prostaty. Bylo vytvořeno 18 screeningových strategií, které zahrnovaly počáteční a koncový věk screenované populace, screeningový interval, kritéria pro biopsii a současnou léčebnou praxi případně specifické léčebné postupy. Data byla sbírána od března roku 2009 do srpna roku 2014 a analyzována od listopadu 2012 do prosince 2015. Hlavními analyzovanými parametry byla léta života (LY), kvalitní léta života (QALY), přímé lékařské výdaje a náklady na LY a QALY. Všech 18 screeningových strategií bylo spojeno s rostoucím LY (0,03–0,06) a náklady (263–1 371 $) v porovnání se situací, kdy by nebyl žádný screening prováděn (náklady 7 335–21 649 $ za LY). Potenciálně nákladově efektivní z hlediska nákladů na QALY při současné standardní léčbě byla pouze strategie s biopsií indikovanou při PSA vyšším než 10,0 ng/mL (nebo prahových hodnotách závislých na věku), která byla spojena s vzrůstajícím QALY (0,002–0,004), a současně 4letý screeningový interval pro pacienty ve věku 55–69 let. V případě specifických léčebných postupů byly všechny strategie spojeny s vzrůstající QALY (0,002–0,004), několik z nich pak bylo potenciálně nákladově efektivní z hlediska nákladů na QALY. Tato práce přispívá ke konsenzu, kdy je nezbytné velmi konzervativní využití PSA, pokud má být PSA screening nákladově efektivní. Strategie, která doporučuje méně screeningových odběrů a přísnější kritéria pro indikaci biopsie má větší šanci být nákladově efektivní, zvláště v kombinaci s konzervativním přístupem terapie pro nízce riziková onemocnění.

American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline

Runowicz CD, Leach CR, Henry NL et al.
J Clin Oncol 2016; 34(6): 611–635. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3809. PubMED PMID: 26644543.

Na základě systematického přehledu literatury byla multidisciplinární expertní pracovní skupinou American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology vydána doporučení follow-up a následné péče o dospělé ženy po léčbě karcinomu prsu. Dle těchto doporučení by pacienti měli podstoupit pravidelné anamnestické šetření a fyzikální vyšetření v pátrání po recidivě karcinomu prsu každých 3–6 měsíců první tři roky a každých 6–12 měsíců následující dva roky, poté 1krát ročně. Měl by být prováděn screening nových primárních karcinomů prsu pomocí mamografického vyšetření 1krát ročně, magnetická rezonance je rezervována jako rutinní screeningová metoda pouze pro vysoce rizikové pacientky. Analyzovaná data nepodporují rutinní laboratorní testy nebo zobrazovací vyšetření u asymptomatických pacientů. Kliničtí lékaři by měli pacienty informovat o důležitosti zachování zdravého životního stylu, sledovat nežádoucí účinky po ukončení léčby, které mohou nepříznivě ovlivnit kvalitu života a monitorovat dodržování endokrinní terapie a její nežádoucí účinky. Měla by být prováděna screeeningová vyšetření dalších malignit. Doporučení uvedená v tomto pokynu jsou založena na analýze současných poznatků z dostupné literatury a odborném konsenzu.

Články vybrala a komentovala
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

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 ledna do prosince 2016.
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.

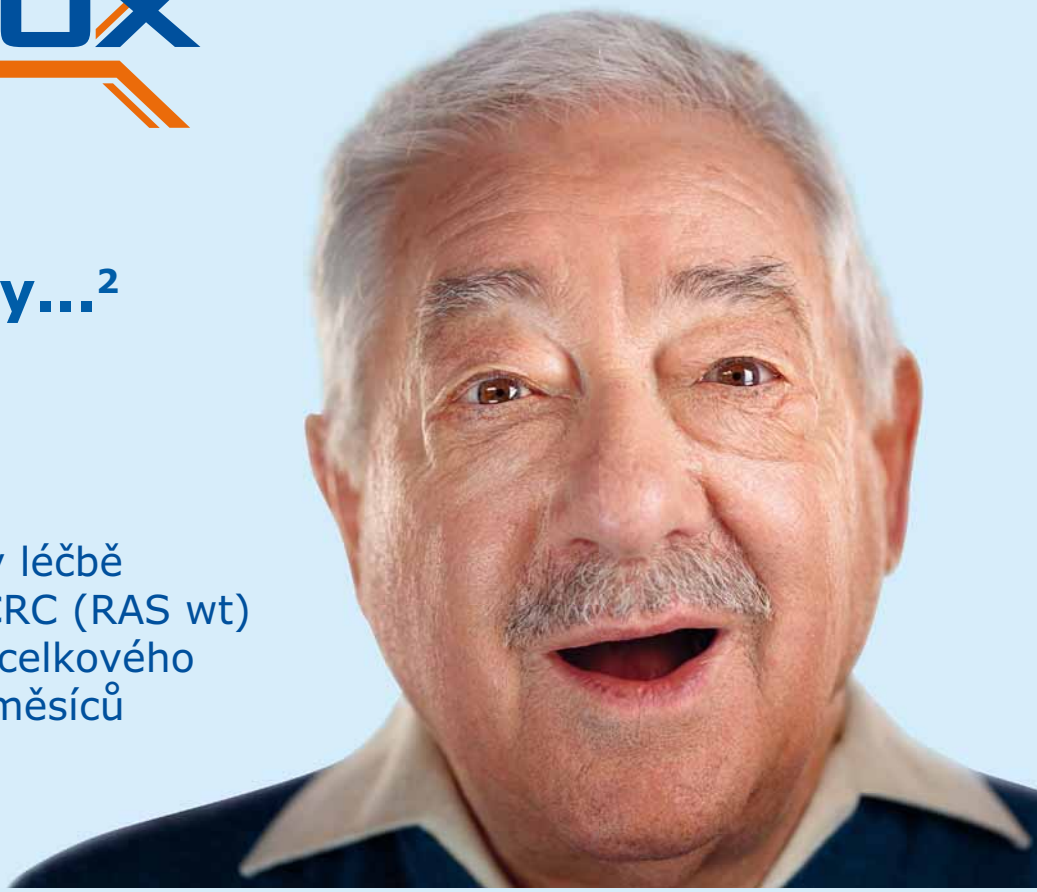
KLINICKÁ ONKOLOGIE

ambit media®

ERBITUX®
CETUXIMAB

Léčba, která jde do hloubky...[2]

... prodlužuje přežití[1,2,3]



Erbitux® jako jediný v léčbě 1. linie pacientů s mCRC (RAS wt) prokázal prodloužení celkového přežití o více než 32 měsíců s FOLFOX i FOLFIRI ve studiích fáze III[2,3]

Reference

1. SPC přípravku Erbitux®

2. Stintzing S, et al. ESMO 2014 (Abstract No. LBA11), aktualizovaná data prezentovaná na kongresu

3. Lenz H-J, et al. ESMO 2014 (Abstract No. 501O), aktualizovaná data prezentovaná na kongresu

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 16 ER 01

MERCK

Onkologie v obrazech

Sekvence adenom-karcinom v polypu tlustého střeva s mutací *p53*

Nenutil R.

Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

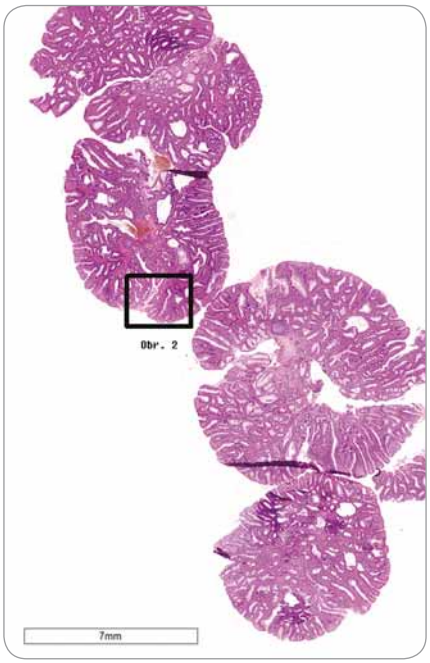
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
Oddělení onkologické patologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: nenutil@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 3. 2016

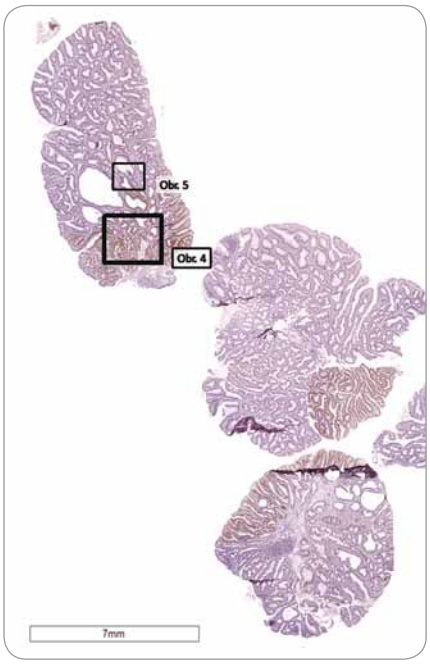
Mutace *p53* je jednou z klíčových onkogenních událostí v klasickém Vogelsteinově modelu kolorektální kancerogeneze. Nejčastěji se dává do souvislosti s přechodem low-grade adenomového polypu do high-grade dysplazie/karcinomu *in situ*.

V přehledném preparátu adenomového polypu (obr. 1) nejsou na první pohled patrny zásadní odchylky od typického tubulovilózního uspořádání. Až detailnější pohled ukáže klon s výraznými cytoarchitektonickými atypiemi – v části obrázku označené hvězdičkou (obr. 2).

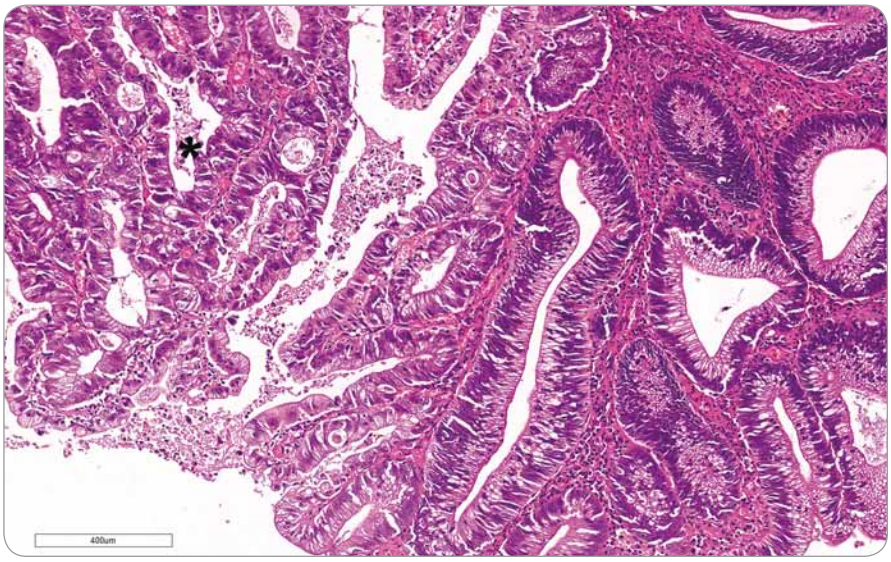
Pokud polyp obarvíme pomocí monoklonální protilátky proti proteinu p53, nádorové klony nesoucí mutaci se stabilizací proteinu jsou zřejmé již v přehledném obraze (obr. 3). V detailu vidíme, že stabilizovaný protein se kumuluje nejen v morfologicky typické high-grade dysplazii v dolní části obrázku, ale rovněž i v části přilehlých struktur se zachovanou polarizací buněk, které by mohly být klasifikovány jako low-grade dysplazie (označeno hvězdičkou) (obr. 4). Všechny oblasti low-grade dysplazie však stabilizovaný p53 neobsahují (obr. 5). Při srovnatelné morfologii epitel v dolní části obrázku jeví silnou pozitivitu, zatímco epitel



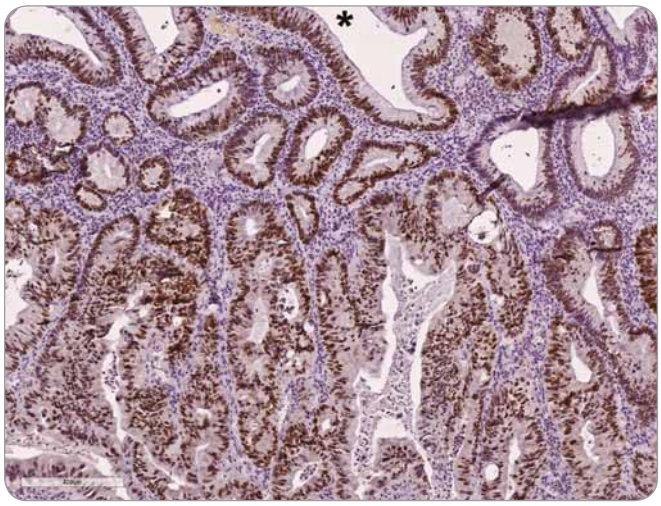
Obr. 1. Přehledný preparát adenomového polypu.



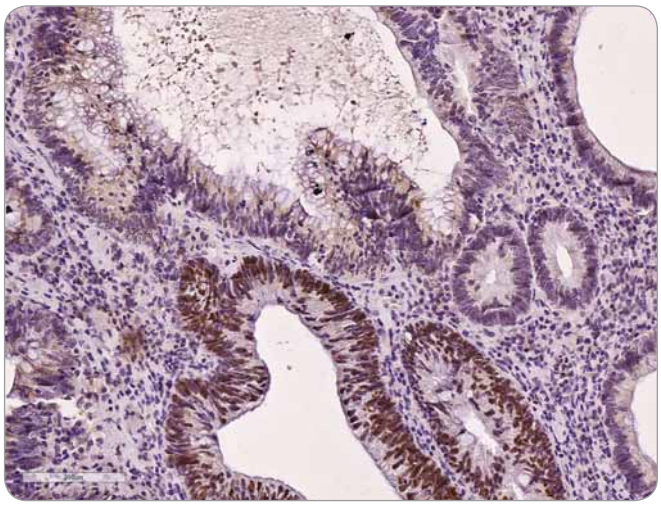
Obr. 3. Nádorové klony nesoucí mutaci se stabilizací proteinu p53 (barvení monoklonální protilátkou).



Obr. 2. Klon s výraznými cytoarchitektonickými atypiemi.



Obr. 4. High- a low-grade dysplazie.



Obr. 5. Oblasti low-grade dysplazie.

v horní části je negativní. Možným vysvětlením tohoto jevu je, že po mutaci *p53* bezprostředně následuje další genomová změna zodpovědná za plnou morfologickou manifestaci high-grade dysplazie.

Poznámka: Scany mikroskopických skel v plném rozlišení a příslušné výřezy byly pořízeny scannerem mikroskopických skel Pannoramic Midi 3DHISTECH v laboratoři RECAMO, podporované projektem MŠMT – NPU I – LO1413.

Společnost českých patologů
Česká sekce molekulární patologie Společnosti českých patologů a Evropské společnosti patologů
Česká sekce International Academy of Pathology
Česká onkologická společnost
Česká společnost histochemická a cytochemická
Česká společnost histologických laborantů
Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc
Ústav patologickej anatómie JLF UK a UN v Martine
Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a FN Olomouc
Martinské bioptické centrum, Martin
Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
SOLEN, s. r. o.

Pod záštitou rektora UP v Olomouci, děkana LF UP v Olomouci a ředitele FN Olomouc

Vás srdečně zvou na

Jana Kreičová

2. oznámení

Dny molekulární patologie

(platforma pro molekulární a klinické patology, klinické a experimentální morfology, kliniky a laboranty)

12. sympozium a workshop molekulární patologie a histo(cyto)chemie
103. olomoucký diagnostický seminář české divize IAP
7. olomoucké dny histologických laborantů

2. – 3. 6. 2016, Olomouc

MEDIÁLNÍ PARTNEŘI

ČESKO-SLOVENSKÁ PATOLOGIE | KLINICKÁ ONKOLOGIE

Účast je v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity.

Předseda organizačního a vědeckého výboru

prof. MUDr. Zdeněk Kolář, CSc.
Ústav klinické a molekulární patologie LF UP Olomouc

Organizační a vědecký výbor

Mgr. Jan Bouchal, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Ehrmann, Ph.D., Mgr. Barbora Fialová, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Danuše Kvapilová, Mgr. Monika Levková, prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc., doc. MUDr. Peter Szépe, CSc., doc. MUDr. Martin Tichý, CSc.

Pozvaní hosté

Alejandro Vaquero, Ph.D. (Španělsko); Juri Kopolovic, Prof., M.D. (Izrael); Paul G. Murray, Prof., Ph.D., MSc. (Velká Británie); Giorgio Stanta, Prof., M.D., Ph.D. (Itálie); Kurt Zatloukal, Prof., Dr., M.D. (Rakousko); Helmut Klocker, Prof., Dr. (Rakousko); Iris Eder, Dr. (Rakousko); Hannes Neuwirth, M.D., Ph.D. (Rakousko)

Zajištění výstavních ploch / sponzoring

Jana Holinková, Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc
tel.: +420 603 440 288, e-mail: holinkova.jana@centrum.cz

Organizační sekretariát

SOLEN, s. r. o., Lazecká 51, 779 00 Olomouc
Mgr. Vendula Pávková
tel.: +420 777 714 679, e-mail: pavkova@solen.cz

Místo konání

Teoretické ústavy LF UP Olomouc, Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc

Téma sympozia a workshopu

Výzvy moderní patologie

Přihlášky k účasti

aktivní účast **do 31. 3. 2016**, pasivní účast **do 29. 5. 2016**
on-line na www.solen.cz, emailem na registrace@solen.cz

Zájemci pouze o účast na sklíčkovém semináři (2. 6. 2016) – emailem na registrace@solen.cz

Registrační poplatek

Lékař, VŠ, nelékař

aktivní účastník	**600 Kč** do 31. 3.	od 1. 4. **+ 200 Kč**
pasivní účastník	**1000 Kč** do 31. 3.	od 1. 4. **+ 300 Kč**

Sekce laborantů

aktivní účastník	**zdarma**	
pasivní účastník	**300 Kč** do 31. 3.	od 1. 4. **+ 100 Kč**

Doktorandi a studenti
zdarma (nutná registrace předem + doklad o studiu)

Sklíčkový seminář
200 Kč do 31. 3., od 1. 4. **+ 100 Kč**, účast pouze na 2. 6. 2016

Společenský program

Čtvrtek 2. 6. 2016 Varhanní koncert v chrámu sv. Mořice
Společenský večer s rautem a živou hudbou v Hotelu Flóra
Cena 300 Kč (nutno objednat v přihlášce do 29. 5. 2016)

Společenský večer není financován z prostředků farmaceutických společností, které jsou partnery akce.

Bližší informace a on-line přihláška na www.solen.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 řádných číslech v roce 2016.
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 1/2017.

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:

MSD

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

Zkrácená informace o léčivém přípravku.
KEYTRUDA 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.
Léková forma: Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** *Léčivá látka:* Pembrolizumabum. *Pomocné látky:* Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát hydrochloridu histidinu. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je v monoterapii indikován k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA je 2 mg/kg podávaná intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progrese nemoci nebo do vzniku nepřijatelné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienty s počátečními známkami progrese nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progrese nepotvrdí. Přípravek KEYTRUDA je nutno trvale vysadit: při toxicitě stupně 4 kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty substitučními hormony; pokud během 12 týdnů nelze snížit dávku kortikosteroidů na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den; pokud se toxicita související s léčbou během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA nesníží na stupeň 0 – 1; pokud se podruhé objeví jakákoli příhoda závažnosti stupně ≥ 3; při pneumonitidě stupně 3 nebo 4, nebo recidivující stupně 2; kolitidě stupně 4; nefritidě stupně ≥ 3 s kreatininem ≥ 3násobku ULN; hepatitidě s AST nebo ALT > 5násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3násobek ULN (stupeň ≥ 3); v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2při zahájení léčby, hepatitidě s AST nebo ALT stoupne o ≥ 50 % a trvá ≥ 1 týden; reakcí spojené s infuzí stupně 3 nebo 4. Přípravek KEYTRUDA je nutno dočasně vysadit (než se nežádoucí účinky zlepší na stupeň 0 – 1); při: pneumonitidě stupně 2; kolitidě stupně 2 nebo 3; nefritidě stupně 2 s kreatininem > 1,5 až 3násobek horní hranice normálu (ULN); symptomatické hypofyzitidě; hepatitidě s aspartátaminotransferázou (AST) nebo alaninaminotransferázou (ALT) > 3 až 5násobek ULN nebo celkový bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN (stupeň 2). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku mají během léčby pembrolizumabem a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, artralgie, únava. Časté (≥ 1/100 až 1/10): anemie, trombocytopenie, hypofyzitida, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, dehydratace, bolest hlavy, dysgeuzie, periferní neuropatie, závrať, parestezie, suché oko, vertigo, návaly horka, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, břišní bolest, zácpa, suchá ústa, břišní distenze, těžké kožní reakce, vitiligo, suchá kůže, erytém, ekzém, hyperhidróza, hypopigmentace kůže, alopecie, myalgie, svalová slabost, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, bolest zad, artritida, svalové spasmy, muskuloskeletální ztuhlost, astenie, pyrexie, zánět sliznice, periferní edém, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, snížená hmotnost, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, reakce spojené s infuzí. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce (2 °C – 8 °C). **Balení:** 15ml injekční lahvička á 50 mg pembrolizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/001. **Datum poslední revize textu:** 17/07/2015.

Způsob výdeje: Vázán na lékařský předpis. Způsob úhrady: Úhrada zatím nebyla stanovena.
Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC přípravku Keytruda, 2015.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Evropská 2588/33a, 160 00 Praha 6, Česká republika
Tel.: +420 233 010 111, Fax: +420 233 010 133
E-mail: dpoc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

MSD Oncology

ONCO-1158042-0000

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. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák
doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

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
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava
prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
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
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
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., Brno
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 2016

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 2016 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, MBA, 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. 2016.

Zvolte kombinovanou léčbu přípravky AFINITOR® a exemestan, která SNIŽUJE RIZIKO PROGRESE nebo úmrtí O 55% oproti hormonální monoterapii[1] (HR=0,45; CI: 0,38-0,54).

*AFINITOR® je v kombinaci s exemestanem indikován k léčbě postmenopauzálních žen s HR+ HER2- pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibitorem aromatáz (NSAI)[2].

Reference: 1. J. Baselga et al, Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer; N Engl J Med; December 2011
2. SPC přípravku AFINITOR® 03/2015

AFINITOR®
(everolimusum) tablety

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:** 25.03.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR,, Velká Británie.

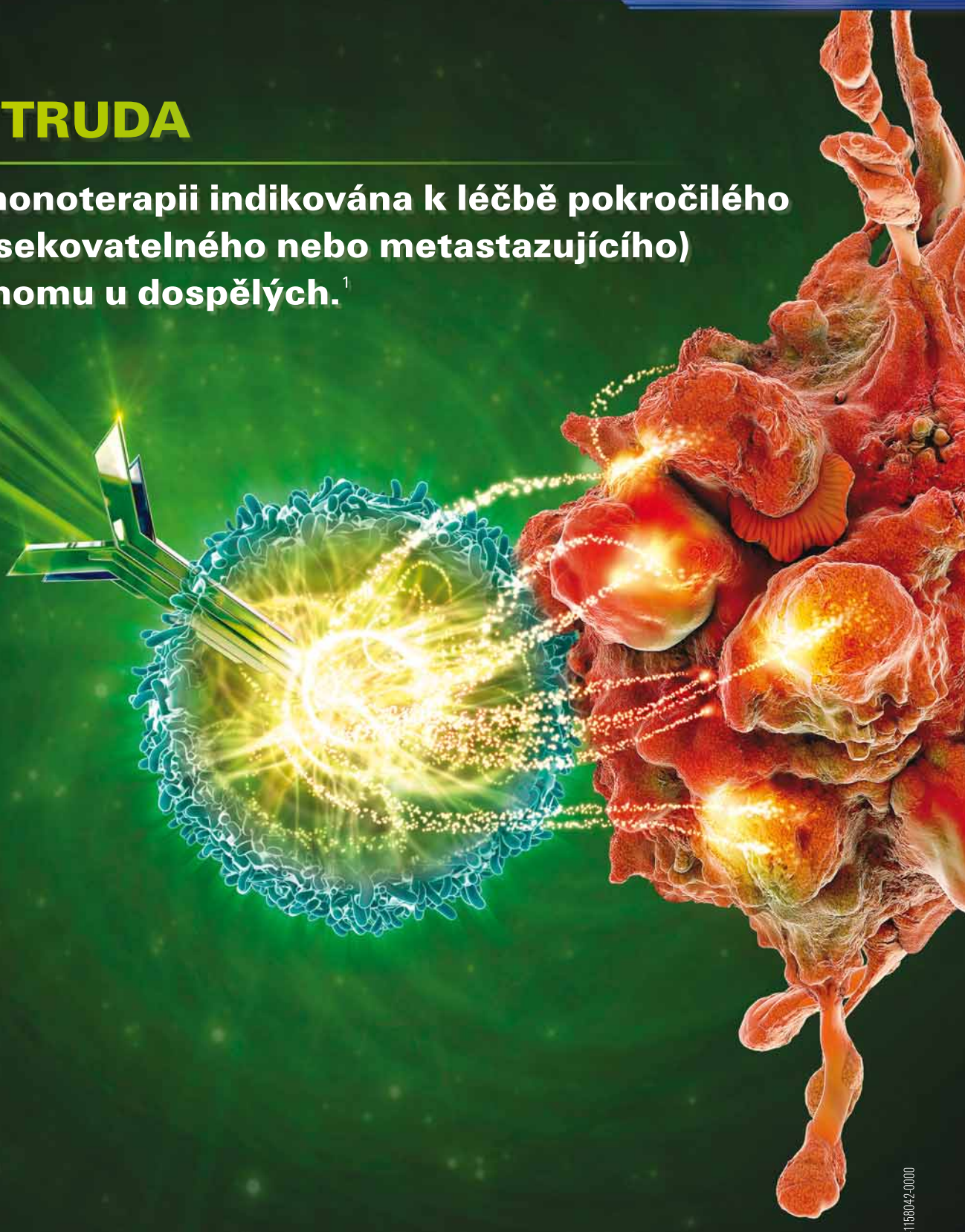
Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.*

CZ1603457968/03/2016

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

KEYTRUDA

je v monoterapii indikována k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých.[1]



MSD Oncology

ONCO-115804-0000

SPC přípravku naleznete na straně 159.