

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Vplyv liečby na kognitívne funkcie a kvalitu života u pacientov s karcinomom semenníkov

Vliv chemoterapie na kvalitu života nemocných s karcinomem žaludku

Hodnocení klinického stadia a léčebné odpovědi u maligních lymfomů –
doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014
(Luganská klasifikace)



Léčba pacientů s NSCLC ve 2. linii¹



...čas na život



1. trojitý inhibitor angiokinázy registrovaný pro léčbu druhé linie plicního adenokarcinomu¹

Celkové přežití (OS) delší než 1 rok^{1,2}

- 12,6 měsíců Vargatef® v kombinaci s docetaxelem vs. 10,3 měsíců monoterapie docetaxelem u pacientů s adenokarcinomem (medián OS)^{1,2}

Zvladatelné nežádoucí účinky a udržení kvality života na úrovni srovnatelné s monoterapií docetaxelem^{1,2}

NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

Reference: 1. SPC Vargatef®, datum revize textu 1/2016. 2. Reck M et al. Lancet Oncol. 2014;15:143-155.

Zkrácená informace o přípravku Vargatef®: Složení: Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 100/150 mg (ve formě nintedanibi esilas). **Indikace:** Přípravek Vargatef je v kombinaci s docetaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým metastazujícím nebo lokálně rekurentním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC), histologicky prokázaným adenokarcinomem, po chemoterapii první linie. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka nintedanibu je 200 mg dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin v den 2 až 21 standardního 21denního cyklu léčby docetaxelem. Doporučená maximální denní dávka 400 mg nesmí být překročena. Tobolky přípravku Vargatef musí být užívány perorálně, pokud možno s jídlem, spolknuty celé s vodou, nesmějí se žvýkat ani drtit. Pacienti mohou pokračovat v léčbě nintedanibem po ukončení docetaxelu tak dlouho, dokud lze pozorovat přínos léčby, nebo do doby, kdy se objeví nepřijatelná toxicita. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nintedanib, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Průjem, který byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem, je třeba při prvních příznacích léčit adekvátní hydratací a léčivými přípravky proti průjmu, např. loperamidem, přičemž může být nutné přerušit léčbu, snížit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Vargatef. Nausea a zvracení byly většinou mírné nebo středně závažné intenzity. U pacientů léčených přípravkem Vargatef v kombinaci s docetaxelem byla pozorována vyšší frekvence neutropenie stupně ≥ 3 dle CTCAE. Během léčby, obzvláště během kombinované léčby s docetaxelem, je třeba sledovat krevní obraz. Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) může zvýšit riziko nežádoucích účinků. Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, ALKP) či bilirubinu bylo ve většině případů reverzibilní. Inhibice VEGFR může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení. U pacientů na chronické nízkodávkové terapii nízkomolekulárními hepariny nebo kyselinou acetylsalicylovou nebyla zjištěna zvýšená frekvence krvácení. Pacienti s aktivními mozkovými metastázami není doporučeno léčit přípravkem Vargatef. U pacientů léčených přípravkem Vargatef existuje zvýšené riziko venózní tromboembolie, včetně hluboké žilní trombózy. Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů po předchozí operaci břicha nebo s nedávnou anamnézou perforace dutých orgánů. Léčbu přípravkem Vargatef je proto možné zahájit nejméně 4 týdny po velkém operačním výkonu. Na základě mechanismu účinku může nintedanib narušit hojení ran. **Interakce:** Potentní induktoři P-gp (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat expozici nintedanibu. Při společném podávání s nintedanibem mohou silné inhibitory P-gp (např. ketokonazol nebo erythromycin) zvýšit expozici nintedanibu. Pravděpodobnost lékových interakcí s nintedanibem na základě CYP metabolismu je považována za nízkou. **Nežádoucí účinky:** Velmi častými nežádoucími účinky byly febrilní neutropenie, abscesy, sepse, dehydratace, venózní tromboembolie, hypertenze a hyperbilirubinémie. Podíl pacientů s gastrointestinální perforací byl nízký. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu při teplotě do 25 °C, chránit před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 1/2016. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. **Registrační č.:** Vargatef 100 mg EU/1/14/954/001-003; Vargatef 150 mg EU/1/14/954/004. **Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Materiál je určen pro odbornou veřejnost.

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

Současné postavení systémové chemoterapie v léčbě karcinomu žaludku – přínos, či zhoršení kvality života?

Karcinom žaludku je onemocnění s trvale klesající incidencí mající v případě lokálně pokročilého stadia a metastatického onemocnění závažnou prognózu. Ročně je nově diagnostikováno téměř milion karcinomů žaludku (951 600, publikováno za rok 2012) a v 723 100 případech je karcinom žaludku příčinou smrti [1].

Léčba lokálně pokročilého karcinomu žaludku (od stadia IB)

U lokálně pokročilého operabilního karcinomu žaludku prokázala **systémová perioperační chemoterapie** jednoznačně přínos v celkovém přežití (overall survival – OS) a je standardem léčby v Evropě i v České republice [2,3]. Základním režimem je trojkombinace ECF (epirubicin, cisplatina a 5-fluorouracil – 5-FU) či její modifikace podávaná tři měsíce předoperačně a pooperačně. Britská studie MAGIC prokázala prodloužení OS pacientů léčených chemoterapií oproti samostatné operaci – prodloužení 5letého OS z 23 na 36 % [4]. Alternativou je použití dubletu (5-FU a cisplatinu) [5]. Intenzifikace předoperační léčby, např. použitím taxanů, zvyšuje počet histopatologických odpovědí (pCR), ale její význam pro OS zůstává zatím nejasný. Příkladem je FLOT4 studie, která srovnávala režim FLOT (5-FU, leukovorin, oxaliplatinu, docetaxel) s ECF/X (epirubicin, cisplatina, 5-FU, případně kapecitabin) a zvýšila počet patologických kompletních remisí (pCR) z 5,8 na 15,6 %. Korelace s přežitím však ještě nebyla publikována [6].

Další možností léčby, která prodlužuje délku života pacientů s lokálně pokročilým karcinomem žaludku, je **adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie**. Její použití je preferováno v Severní Americe na základě studie Intergroup 0116 z roku 2001. Pacienti lé-

čení pooperačně konkomitantní chemoradioterapií žijí déle než ti, kteří podstoupili pouze operaci. Při použití radioterapie o LD 45 Gy v 25 frakcích bylo 3leté OS prodlouženo z 41 na 50 % [7,8]. Mnohem mladší a operativou dokonalejší korejská studie ARTIST potvrdila přínos přežití pouze u skupiny pacientů s N2 postižením uzlin a intestinální histologií [9]. Konečně nejmladší, holandsko-skandinávská studie, kombinovala oba postupy a snažila se nalézt odpověď, jaký význam má adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie po předoperační chemoterapii. Podle jejích výsledků neprodlužuje adjuvantní chemoradioterapie po neoadjuvanci a radikální operaci OS [10]. Posledním používaným postupem je **adjuvantní chemoterapie** režimem kapecitabin/oxaliplatinu [11], účinnost tohoto postupu však byla zkoumána pouze u asijské populace.

Standardem léčby lokálně pokročilého karcinomu žaludku je ideálně perioperační chemoterapie, alternativou je adjuvantní chemoradioterapie či chemoterapie. Ačkoliv je jen polovina pacientů schopna léčbu dokončit (pro celkový stav, malnutrici či případné nežádoucí účinky), vede tento postup k prodloužení OS.

Léčba metastatického karcinomu žaludku

Použití systémové chemoterapie/cílené léčby je u metastatického karcinomu žaludku paliativním postupem a zvážení chemoterapie by mělo být výsledkem zhodnocení celkového stavu pacienta, stanovení PS, zhodnocení stávající kvality života, zhodnocení symptomatologie onemocnění a možnosti ovlivnění/zlepšení symptomů plánovanou paliativní chemoterapií, zhodnocení předpokládané délky života pacienta a v neposlední řadě by zahájení měla

předcházet diskuze o cílech léčby a očekávaném přínosu završená informovaným souhlasem poučeného pacienta.

1. linie léčby

Paliativní chemoterapie vede **ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou** nejen k **prodloužení délky života pacientů**, ale také **ke stabilizaci kvality života** [12,13]. V rámci **1. linie léčby je preferovaným přístupem použití dvojkombinace** založené na 5-FU a cisplatině, alternativně je možné použít kapecitabin a/nebo oxaliplatinu. Režim volíme s ohledem na předpokládané spektrum nežádoucích účinků a s ohledem na věk pacienta, kdy u starších jedinců (nad 65 let) preferujeme oxaliplatinu před cisplatinou [14]. Trojkombinace je vyhrazena pro mladé pacienty v dobrém klinickém stavu s předpokladem, že kombinovanou léčbou dosáhneme větší odpovědi a kontroly symptomů, výsledek se však nepromítá do OS, a proto by měl být tento postup rezervován pro výjimečné případy a je preferováno použití alternativních schémat chemoterapie jako např. režim FLOT, který je lépe tolerován než klasický DCF (docetaxel, cisplatina, 5-FU) režim [15]. Stejně tak by neměla být trojkombinace používána u pacientů starších 65 let [16]. Epirubicin se jako součást tripletu v paliaci již téměř nepoužívá, neboť benefit v přežití byl vykoupen nežádoucími účinky a zhoršením kvality života nemocných. Jeho použití bylo nahrazeno dvojkombinací, která má nižší toxicitu a stejné OS. Alternativou v 1. linii je režim FOLFIRI, který může být použit při kontraindikaci cisplatinu/oxaliplatinu [17]. Trastuzumab je součástí 1. linie v případě HER pozitivního karcinomu žaludku a v současné době je jediným cíleným lékem, který prokázal prodloužení přežití na základě stanovení prediktoru léčby [18].

2. linie léčby

Pacienti v dobrém celkovém stavu (ECOG 0–1 nebo 0–2) mohou být léčeni monoterapií, irinotekanem, taxanem nebo ramucirumabem [19–23] se ziskem 1,4 měsíce, případně kombinací paclitaxelu s ramucirumabem [24] (OS pro kombinaci vs. monoterapie paclitaxelem 9,6 vs. 7,4 měsíce) s důrazem na prodloužení přežití, lepší kontrolu symptomů, oddálení zhoršení PS a zlepšení kvality života.

Závěr

Z randomizovaných studií vyplývá, že je paliativní chemoterapie jednoznačným přínosem v prodloužení OS pacientů s metastatickým karcinomem žaludku. To, zda bude přínosem pro zlepšení kvality života pacienta, záleží nejvíce na erudovaném onkologovi, který se o pacienta stará. Základním kritériem úspěšnosti je pečlivě zhodnotit stav nemocného a současně zhodnotit i jeho motivaci, sociální zázemí a citlivě probrat cíle a možnosti navrhované léčby. V paliativním podání preferujeme dvojkombinaci nad trojkombinací a kvalitu života pacienta je nutno hodnotit v kontextu objektivního zhodnocení celkového stavu pacienta, tedy zjednodušeně stanovením PS. Při objektivním zhodnocení stavu pacienta však pouze individualizace léčebného postupu může přinést prodloužení přežití se zlepšením či minimálně zachováním kvality života. **Nedílnou součástí léčby je podpůrná paliativní a nutriční terapie,** na kterou můžeme redukovat léčebný postup dle aktuálního stavu, tolerance a preferencí pacienta.

O vlivu paliativní chemoterapie na kvalitu života nemocných s karcinomem žaludku pojednává práce Šmída et al publikovaná v srpnovém čísle Klinické onkologie [25].

Literatura

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Waddell T, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diag-

- nosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi57–vi63. doi: 10.1093/annonc/mdt344.
3. Vyzula R et al (eds). *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 22. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav 2016.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11–20.
5. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(13): 1715–1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
6. Pauligk C, Tannapfel A, Meiler J. Pathological response to neoadjuvant 5-FU, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) versus epirubicin, cisplatin and 5-FU (ECF) in patients with locally advanced, resectable gastric/esophagogastric junction (EGJ) cancer: data from the phase II part of the FLOT4 phase III study of the AIO. In *ECCO 2015*. Vienna: 2015.
7. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345(10): 725–730.
8. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30(19): 2327–2333. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136.
9. Lee J, Lim DH, Kim S et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(3): 268–273. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953.
10. Verheij M, Jansen EP, Cats A et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: first results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): abstr. 4000.
11. Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9813): 315–321. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
12. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8(2): 163–168.
13. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub3.
14. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP). *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18): abstr. LBA4016.
15. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008; 19(11): 1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn403.
16. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013; 49(4): 835–842. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.025.
17. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32(31): 3520–3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
18. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
19. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47(15): 2306–2314. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002.
20. Kang JH, Lee SJ, Lim DH et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1513–1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585.
21. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 78–86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.
22. Hironaka S, Ueda S, Yasui H et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(35): 4438–4444. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805.
23. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383(9911): 31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
24. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
25. Šmíd D, Skalický T, Fichtl J et al. Vliv paliativní chemoterapie na kvalitu života nemocných s karcinomem žaludku. *Klin Onkol* 2016; 29(4): 279–286. doi: 10.14735/amko2016279.

*MUDr. Radka Obermannová
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav, Brno*



PŘEV RATNÉ OBJEVY NOVÝCH LÉKŮ VZNIK AJÍ V LABORATOŘÍCH, ALE RODÍ SE UŽ V NAŠICH SRDCÍCH.

Přes 100 let pohání zaměstnance MSD společná touha: vyvíjet léky a vakcíny, které zlepšují miliony lidských životů. S podobnou péčí se věnujeme novým veterinárním přípravkům. Uvědomujeme si však, že je před námi ještě dlouhá cesta, proto klademe důraz na výzkum a vývoj. Stejně úsilí věnujeme zlepšování dostupnosti lékařské péče a spolupráci s těmi, kteří sdílejí naše nadšení pro zdravější svět. Víme, že to zvládneme. Dáváme do toho vše.

Chcete vědět více o našem poslání? Navštivte www.msd.cz



125
YEARS
SINCE 1891

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 gefitinibu. **Indikace:** IRESSA je indikována k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR-TK. **Dávkování:** Jedna 250 mg tableta jednou denně. Je možné upravit dávkování v důsledku toxicity–krátkodobé přerušení léčby až na 14 dnů. Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u dětí a adolescentů hodnocena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Kojení. **Interakce:** 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 očí, slzení, citlivost na světlo, neostře vidění, bolest v očích a/nebo červené oči, podezření na zánět oční rohovky, mají být neodkladně odesláni k oftalmologovi. Byly hlášeny jednotlivé případy GIT perforace u pacientů s existujícími rizikovými faktory. IRESSA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a kožní nežádoucí účinky (vyrážka, akné, suchá kůže a svědění), poruchy nehtů. Další hlášené nežádoucí účinky jsou nechutenství, zvracení, slabost, krvácení (např. krvácení z nosu a krev v moči), oční poruchy včetně ulcerózní keratitidy, intersticiální plicní nemoc, poruchy jater (zvýšení ALT, AST a celkového bilirubinu), proteinurie a alopecie. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. IRESSA by neměla být podávána během těhotenství, pokud to není nezbytné. IRESSA je kontraindikována v průběhu kojení. Kojení je nutné přerušit v průběhu léčby přípravkem IRESSA. **Balení přípravku:** 30 potahovaných tablet v jednom balení. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel registrace:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/09/526/001, EU/1/09/526/002. **Datum revize textu SPC:** 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

Registovaná 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

Obsah | Contents

Editorial	245
PŘEHLEDY REVIEWS	
Antiproliferační účinek analog somatostatinu – analýza dat a klinické aplikace v kontextu výsledků studie CLARINET	253
Antiproliferative Effect of Somatostatin Analogs – Data Analyses and Clinical Applications in the Context of the CLARINET Study Bencsiková B.	
Dva pohledy na vývoj nádorů	259
Two Approaches to Cancer Development Šmardová J., Koptíková J.	
Vplyv liečby na kognitívne funkcie a kvalitu života u pacientov s karcinomom semenníkov	267
Impact of Treatments to Improve Cognitive Function and Quality of Life on Cancer Patients with Carcinoma of the Testes Vasílková L.	
PŮVODNÍ PRÁCE ORIGINAL ARTICLES	
Sentinel Lymph Node in Melanoma – a Study Conducted in the South of Brazil	274
Sentinelová uzlina u melanomu – studie provedená v jižní Brazílii Rovere R. K., Silva de Lima A., DeMarchi V., Stein C. E.	
Vliv paliativní chemoterapie na kvalitu života nemocných s karcinomem žaludku	279
The Influence of Palliative Chemotherapy on the Quality of Life of Patients with Gastric Cancer Šmíd D., Skalický T., Fichtl J., Kubačková D., Doležal J., Novák P., Svoboda T., Slouka D.	
KAZUISTIKY CASE REPORTS	
Vícenásobné nádorové onemocnění plic – kazuistika a přehled literatury	287
Multiple Primary Lung Cancer – a Case Report and Literature Review Chovanec Z., Čapov I., Peštál A., Benej M., Páral M.	
Primary Mucoepidermoid Carcinoma of the Lacrimal Sac – a Case Report and Literature Review	291
Primární mukoepidermoidní karcinom slzného vaku – kazuistika a přehled literatury Janakiram T. N., Sagar S., Sharma S. B., Subramaniam V.	
SDĚLENÍ SHORT COMMUNICATION	
Hodnocení klinického stadia a léčebné odpovědi u maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace)	295
Staging and Treatment Response Evaluation in Malignant Lymphomas – Czech Lymphoma Study Group Recommendations According to Criteria Revised in 2014 (Lugano Classification) Sýkorová A., Pytlík R., Móciková H., Belada D., Benešová K., Papajík T., Janíková A., Šálek D., Procházka V., Vokurka S., Campr V., Klener P., Kubáčková K., Trněný M.	

AKTUALITY V ONKOLOGII | ONCOLOGY HIGHLIGHTS

52nd Annual Meeting of ASCO**Výsledky léčby pembrolizumabem u maligního melanomu a nemalobuněčného plicního karcinomu****305**

Kubala E., Svoboda M.

Klinické hodnocení fáze III posuzující regorafenib u pacientů s neresekovatelným karcinomem jater splnilo primární cíl – zlepšení celkového přežití**308**

Kubala E.

Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou**311**

Díl 4 – Enterální a parenterální výživa. Chloridy. Kazuistika 4

Šenkyřík M., Dastych M.

DOPIS REDAKCI | LETTER TO THE EDITOR

Indikace radioterapie u pacientů s hematologickými malignitami v průběhu pěti let provozu modernizovaného centra Onkologické a radioterapeutické kliniky v Plzni**313**

Radiotherapy Indications in Patients with Hematological Malignancies During the Five Years Course of Modernized Center of Oncology and Radiotherapy Clinic in Pilsen

Vokurka S., Fínek J., Svoboda T., Vojtíšek R., Votavová M., Havránek K., Salvét J., Šindelářová B., Mařan J., Sukovská E., Vasilev K., Schützová M., Vozobulová V., Jindra P., Sýkora J.

RŮZNÉ | VARIOUS

Onkologie v obrazech**316**

Echinokoková cysta primárně považovaná za sarkom

Šimůnek R., Adámková Krákorová D., Standara M.

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



Imunoonkologie mění vyhlídky v léčbě nádorů

OPDIVO[®] (nivolumab)

Opdivo významně prodlužuje život:



pacientům s pokročilým maligním melanomem bez mutace BRAF^{1,2,4}



předléčeným pacientům s pokročilým NSCLC^{3,4,5}



předléčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem^{4,6}

▼ 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: v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem k léčbě pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** k léčbě lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. **Renální karcinom:** jako monoterapie k léčbě pokročilého renálního karcinomu po předchozí terapii u dospělých. **Dávkování:** V monoterapii: dávka 3 mg/kg podávaná i.v. infuzí po dobu 60 minut každé dva týdny; v kombinaci s ipilimumabem: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí po dobu 60 minut s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí po dobu 90 minut každé 3 týdny u prvních 4 dávek, v další fázi nivolumab i.v. infuzí po dobu 60 minut každé 2 týdny. Léčba má vždy 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 NÚ má být nivolumab vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím skóre fyzické aktivity ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **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 účinků.

Těhotenství a kojení: Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a také fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje celkové 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, zvýšené AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, horečka, a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, 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 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, Middlesex UB8 3DH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** květen 2016.

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 seznámte 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® Souhrn údajů o přípravku, 2016

5. Borghaei H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17):1627–39.

6. Motzer, J.R. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373:1803–1813

**BÝT BEZ PROGRESE
ZNAMENÁ PRO MÉ PACIENTKY
AKTIVNĚ ŽÍT A NE JEN PŘEŽÍVAT...**

Diagnóza metastatického karcinomu prsu



Progrese onemocnění



Pfizer PFE, spol. s r. o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5

tel.: +420 283 004 111, www.pfizer.cz

Antiproliferační účinek analog somatostatinu – analýza dat a klinické aplikace v kontextu výsledků studie CLARINET

Antiproliferative Effect of Somatostatin Analogs – Data Analyses and Clinical Applications in the Context of the CLARINET Study

Bencsiková B.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Somatostatinová analoga (SSA) jsou již více než dvě desetiletí využívána k léčbě hormonálních syndromů spojených s neuroendokrinními nádory. V posledních letech dvě randomizované placebem kontrolované klinické studie fáze III prokazují jejich antiproliferační účinek. Protinádorový účinek oktreotidu LAR (long-acting repeatable) byl prokázán v randomizované, placebem kontrolované studii fáze III PROMID. Antiproliferační efekt lanreotidu autogel byl prokázán v mezinárodní multicentrické placebem kontrolované studii fáze III CLARINET. Lanreotid v léčbě pacientů s metastatickým gastroenteropankreatickým neuroendokrinním nádorem (GEP-NET) signifikantně prodlužuje dobu přežití bez známek progresu onemocnění. Vzhledem k biologické odlišnosti GEP-NET může být oddálení progresu onemocnění obtížné, závisí na původu primárního nádoru a funkčním stavu. **Cíl:** V souhrnném článku analyzují data potvrzující roli SSA, se zaměřením na lanreotid, jako antiproliferačních látek v léčbě pacientů s GEP-NET. **Závěr:** Studie CLARINET dnes představuje nejsilnější randomizovanou studii zabývající se antiproliferačním efektem SSA u pacientů s GEP-NET. Medián přežití bez progresu v základní studii CLARINET nebo v její open-label extenzi při léčbě lanreotidem byl 32,8 vs. 18 měsíců při léčbě placebem. Včasné zahájení léčby přináší pacientům benefit v oddálení progresu onemocnění. Nyní je doporučena léčba lanreotidem u pacientů s dobře diferencovaným metastatickým grade 1 a grade 2 GEP-NET (tedy s Ki-67 proliferačním indexem < 10 %) lokalizovaným v pankreatu, tenkém střevě nebo v případě neznámého prima, nezávisle na rozsahu jaterního postižení. Dostupná data prokazují, že léčba lanreotidem významně prodlužuje čas do progresu u pacientů s metastatickým GEP-NET.

Klíčová slova

somatostatin – neuroendokrinní nádory – angiogeneze – apoptóza – antiproliferační efekt

Práce byla podpořena projektem MŠMT-NPU I-LO1413.

This work was supported by MEYS-NPS I-LO1413.

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

The author declares she 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. Beatrix Bencsiková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: bencsikova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 2. 12. 2015

Přijato/Accepted: 20. 3. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016253>

Summary

Background: Somatostatin analogs (SSAs) are antisecretory agents that have been used to control hormonal syndromes associated with neuroendocrine tumors for more than 20 years. Recent phase III randomized, placebo controlled trials demonstrated their antiproliferative effects. The PROMID study showed that octreotide LAR (long-acting repeatable) treatment had anti-tumor effects. CLARINET, an international multicenter controlled study, provides new evidence that lanreotide has antiproliferative effects. Depot lanreotide significantly prolonged progression-free survival among patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). Because GEP-NETs are biologically diverse in terms of primary tumor site and functional status, preventing progression can be difficult. **Aim:** This review summarizes data supporting the role of SSAs, in particular lanreotide, as antiproliferative agents for the treatment of patients with GEP-NETs. **Conclusion:** The CLARINET study is the most powerful (in sense of data, results, clinical application) randomized study of the antiproliferative effects of SSA in GEP-NET patients. The median lanreotide-associated progression-free survival in the CLARINET core study or in open-label extension study was 32.8 vs. 18 months for placebo. Thus, early treatment with lanreotide is expected to prolong progression-free survival. Lanreotide is now recommended for the treatment of patients with well-differentiated metastatic grade 1 and grade 2 GEP-NETs (i.e., those with a Ki-67 proliferative index < 10%) located in the pancreas, small intestine, or in cases where the location of the primary tumor is unknown, regardless of the degree of liver involvement.

Key words

somatostatin – neuroendocrine tumors – angiogenesis – apoptosis – antiproliferative effect

Úvod

Neuroendokrinní nádory (NET) patří do skupiny vzácných zhoubných nádorů. Ročně je v ČR nově diagnostikováno přibližně 200 NET [1]. Představují heterogenní skupinu nádorů vznikající v různých orgánech, zejména v zažívacím traktu, plicích, pankreatu, močovém traktu, v kůži a jinde. Jejich biologické chování může být zcela indolentní až vysoce agresivní. Rozdíly jsou i v klinických projevech, v závislosti na přítomnosti hormonální aktivity. Zvláštní skupinu zahrnují gastroenteropancreatické NET (GEP-NET), které se dělí podle WHO klasifikace z roku 2010 (založené na hodnocení stupně diferenciace, gradu, mitotickém indexu, Ki-67) na NET dobře diferencované grade 1 a 2 (NET G1 a G2) a neuroendokrinní karcinomy (G3, malobuněčné nebo velkobuněčné) [2]. Toto rozdělení má zásadní význam pro výběr vyšetřovacích metod a zejména léčebného postupu. V současné době je kurativní pouze léčba chirurgická. V léčbě NET G1 a G2 se u metastatického onemocnění aplikuje léčba lokoregionální při léčbě jaterních metastáz a léčba systémová, která je cílená na somatostatinové receptory (SSTR), VEGF transdukční kaskádu, mTOR metabolickou cestu a ve vybraných případech lze zvažovat i chemoterapii (pankreatické NET). Špatně diferencované NET se léčí analogicky s malobuněčným plicním karcinomem, a to chemoterapií, která je založena na platinovém derivátu.

Somatostatinová analoga (SSA) ve většině případů dobře kontrolují karcinoidový syndrom i jiné hormonální syn-

dromy u funkčních NET. Kromě známého antisekretorického účinku nově četné preklinické a klinické studie potvrzují efekt antiproliferační, antiangiogenní, proapoptotický a imunomodulační. Účinek somatostatinu je zprostředkovan prostřednictvím pěti typů SSTR (SSTR1–5) a je tkáňově specifický. U NET je nejčastější zastoupení SSTR2 a SSTR5.

Následující text pojednává o významném pokroku v postavení SSA v léčbě GEP-NET G1 a G2.

Somatostatin

Somatostatin byl poprvé izolován v roce 1973 a poté syntetizován [3]. Somatostatin je vytvářen jako velká prekurzorová molekula, která podléhá tkáňově specifické enzymatické degradaci. Vyskytuje se ve dvou formách lišících se počtem aminokyselin (AK) v peptidovém řetězci, kratší forma (o 14 AK) je produkována hlavně buňkami hypotalamu, delší forma (o 28 AK) je secernována převážně v gastrointestinálním traktu, a to D buňkami Langerhansových ostrůvků slinivky břišní a dalšími tkáněmi. Somatostatin tlumí sekreci růstového hormonu a thyrotropinu v adenohipofýze, inhibuje vylučování exokrinních a endokrinních hormonů pankreatu (inzulinu a glukagonu) a dalších střevních a žlučových hormonů, jako jsou gastrin, sekretin, cholecystokinin, motilin, VIP (vazoaktivní střevní peptid). Somatostatin obecně inhibuje motilitu a sekreci intes-

tinální, žlučové, pankreatické a biliární, má vliv na vstřebávání živin v tenkém střevě [4]. Hemodynamický efekt somatostatinu není zcela jasný; některé studie prokázaly jeho vazokonstrikční efekt ve splachniku, snížení portálního tlaku, ale i průtoky žlučové sliznicí, čehož lze využít při krvácení z kongestivní gastropatie [5]. Nevýhodou je velmi krátký poločas (asi 2 min) a rebound hypersekrece po přerušení aplikace. Duální účinek přirozených somatostatínů, inhibice sekrece hormonů a buněčného růstu vedla k rozvoji jejich použití v klinické praxi.

Somatostatin se váže na specifické buněčné povrchy prostřednictvím zvláštních **SSTR**, zatím bylo popsáno celkem pět podtypů (SSTR1–5) [6]. Cílové tkáně exprimují vysokou densitu několika receptorových subtypů, v případě GEP-NET převažuje SSTR2 [7,8]. Nově byla popsána existence „truncated SSTR“, jejich biologický význam je předmětem dalšího výzkumu [9]. Inhibiční antisekretorický účinek aktivovaných SSTR zprostředkují nejméně čtyři intracelulární signální dráhy, které zahrnují inhibici adenylátcyklázy, aktivaci K^+/Ca^{2+} kanálů, proteinových kináz a intracelulárních fosfotyrozinfosfatáz [10].

Oktreotid je synteticky vyrobený oktapeptidový derivát somatostatinu z roku 1982, jenž má větší inhibiční účinky než somatostatin, jeho poločas po s.c. aplikaci je prodloužen na 2 hod a podává se zpravidla 2–3krát denně.

Dalším systetickým derivátem používaným v Evropě od roku 1998 je **lanreotid**. Tato analoga (tab. 1) mají podobné farmakologické účinky jako somatostatin, odlišnosti v působení jsou dány patrně rozdílnou vazbou na SSTR [11].

Lékové formy SSA s prodlouženým uvoňováním jsou sandostatin LAR (oktreotid) a somatuline autogel (lanreotid). Podávají se zpravidla 1krát měsíčně.

Pasireotid je nový panreceptorový SSA, aktuálně schválen pro léčbu pokročilé Cushingovy nemoci [12]. Postavení pasireotidu v léčbě NET je zatím předmětem klinických studií.

Indikace SSA

Základní indikací SSA je léčba akromegalie. Podání SSA vede ke zmenšení adenomu hypofýzy, dochází ke snížení hladin GH a IGF-1 (insulin-like growth factor) a klinickému zlepšení stavu pacientů – léčba odstraňuje bolesti hlavy, kloubů, známky kardiomyopatie. U pacientů s akromegalií léčených lanreotidem autogelem 120 mg bylo po 48 týdnech léčby pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru o $\geq 20\%$ u 62,3 % pacientů [13]. Další významnou indikací je léčba symptomů spojených s NET, nově rozšířena i o indikaci léčby s antiproliferačním záměrem. SSA se uplatňují mimo jiné i při potlačování průjmů při střevní rejekční reakci, při fistulích, úporných průjmech provázejících AIDS, u pacientů s ileostomií.

Mechanismus vlivu SSA na růst nádoru

Protinádorový účinek SSA je přímý a nepřímý (schéma 1). **Přímá inhibice proliferace** (schéma 2) nádorových buněk (zástava buněčného cyklu ve fázi G1) a indukce apoptózy je zprostředkována cestou aktivace SSTR na povrchu nádorových buněk. Studie *in vitro* prokazují, že všechny receptorové subtypy (SSTR1–5) se mohou podílet na inhibici buněčné proliferace cestou intracelulárních signálních drah, primárně cestou MAP-kináz a aktivací fosfotyrozinfosfatáz [14,15]. Specifické receptorové subtypy (SSTR2, SSTR3) vedou k apoptóze [16]. **Nepřímý antiproliferativní účinek** zahrnuje inhibici sekrece růsto-

Tab. 1. Somatostatin a jeho analoga. Volně podle [11].

Název	Poločas	Vazební afinita	Způsob podání
somatostatin	< 3 min	všechny receptory	i.v.
oktreotid	2 hod	primárně SSTR2 a SSTR5	oktreotid acetát: i.v., s.c. oktreotid LAR: i.m. à 4 týdny
lanreotid	2 hod	primárně SSTR2 a SSTR5	lanreotid: s.c. lanreotid ATG: s.c. à 4 týdny
pasireotid	12 hod	SSTR5 a SSTR1–3	pasireotid: s.c. pasireotid LAR: i.m. à 4 týdny

lanreotid ATG – lanreotid autogel, oktreotid LAR – oktreotid long-acting repeatable, pasireotid LAR – pasireotid long-acting release, SSTR – somatostatinové receptory

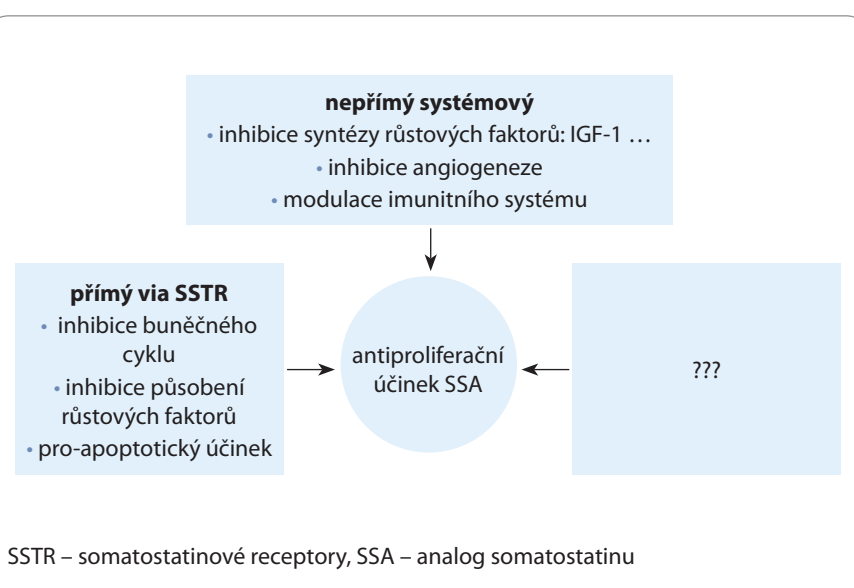


Schéma 1. Mechanizmy protinádorového působení SSA.

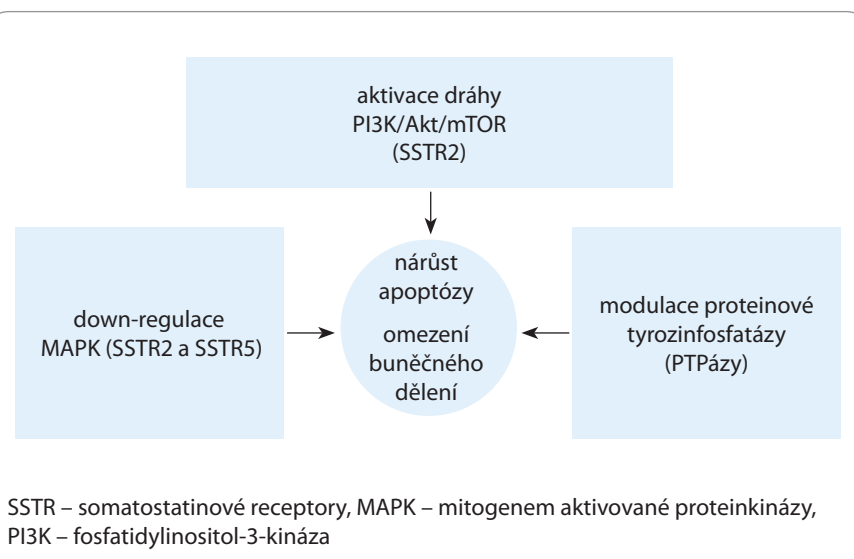
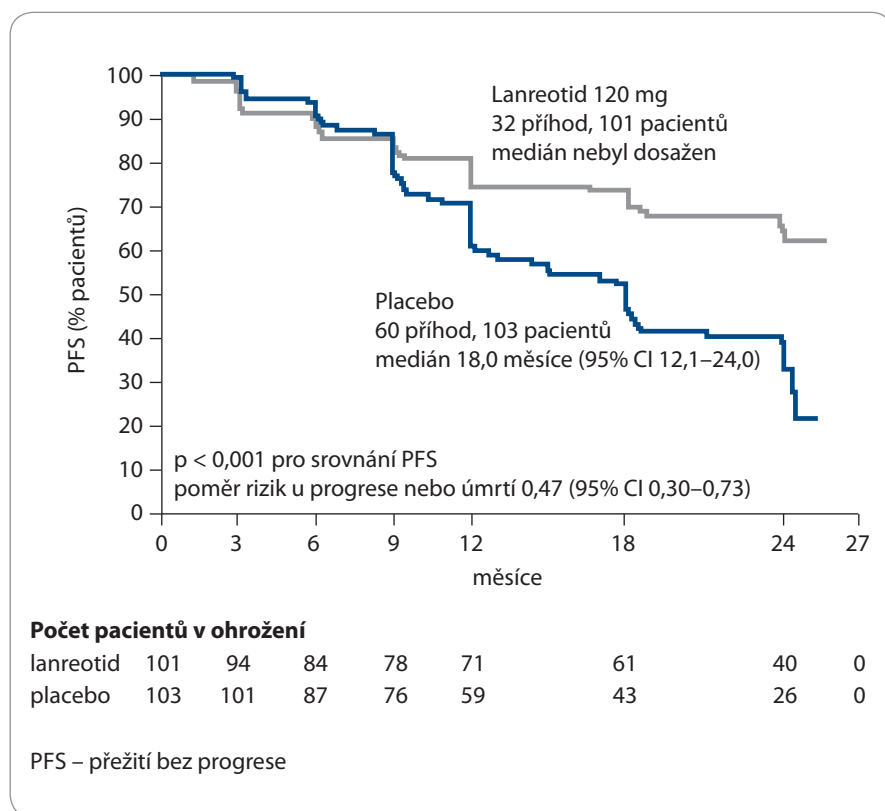


Schéma 2. Přímá antiproliferační aktivita SSA. Volně podle [14–16].



Graf 1. Přežití bez progresse (PFS) ve studii CLARINET (ITT populace).

vého faktoru (IGF-1), inhibici angiogeneze a imunomodulační efekt [17].

Antiangiogenní účinek SSA

SSA inhibují neovaskularizaci pravděpodobně prostřednictvím vaskulárních SSTR2 peritumorálně [18]. Dalším antiangiogenním mechanismem SSA je inhibice růstových faktorů (PDGF, IGF-1, EGFR), které stimulují proliferaci endotelií a buněk hladké svaloviny [19]. Oktreotid vede k inhibici proliferace endoteliálních buněk cestou over-exprese SSTR2 a SSTR5 [20]. Snížení uvolňování oxidu dusnatého je považováno za primární mechanismus vedoucí k inhibici angiogeneze [21] a inhibice cirkulujícího VEGF [22]. Endoteliální buňky normálně neexprimují SSTR2, který se však objevuje v případě jejich proliferace [23].

Imunomodulační účinek SSA

Různé buňky imunitního systému (lymfocyty, monocyty) exprimují SSTR na svém povrchu. SSA regulují sekreci cytokinů B, T buněk a monocytů [24]. Touto cestou pravděpodobně ovlivňují mechanismy zánětu a imunity, což

by mohlo potencovat antiproliferační účinek [25].

Pro-apoptotická aktivita SSA

V experimentu SSA inhibují růst prasečího chondrosarkomu jako model nádoru bez přítomnosti SSTR [26].

V léčbě inzulinomů v experimentu na krysách došlo k signifikantní inhibici nádorového růstu v závislosti na stavu fosforylace proteinů signální dráhy PI3K/Akt/mTOR [27].

Eriksson et al publikovali zajímavá data o nárůstu apoptózy ve vzorcích tkání získaných od pacientů léčených vysokou dávkou SSA. Uvádějí, že apoptóza koreluje s biochemickou odpovědí a stabilizací onemocnění v 70 % případů [28]. Faiss et al pozorovali celkovou léčebnou odpověď (overall response rate – ORR) 6,7 % ve skupině 24 pacientů léčených ultravysokou dávkou lanreotidu (15 mg/den), srovnatelnou s odpovědí při léčbě standardní dávkou lanreotidu [29].

Protinádorový efekt SSA je závislý na podané dávce, negativní výsledek některých studií může vzniknout v důsledku

podání příliš nízkých dávek SSA, tudíž nedochází k optimální saturaci SSTR. Avšak podání ultravysokých dávek, příkladem je dávka lanreotidu nad 10 mg/den, rovněž nevede k výraznějšímu protinádorovému účinku [30]. Regrese nádoru byla v průměru dosažena u méně než 10 % pacientů, avšak až u 50 % pacientů s NET různých lokalit byla dosažena stabilizace. Ve skupině pacientů bez léčby SSA byla dosažena stabilizace u 37–45 % pacientů. Medián trvání stabilizace byl 26,5 měsíce [31]. Další studie pacientů s progredujícím onemocněním léčených vysokou dávkou lanreotidu (3–5 g/den) prokázala stabilizaci u 47 % případů [32]. Welin et al potvrzují stabilizaci nádoru po dobu 6–24 měsíců u 75 % pacientů s NET středního střeva (midgut) [33].

Klinické studie potvrzující protinádorový účinek SSA v léčbě neresekabilních/metastatických NET

Antiproliferační efekt oktreotidu LAR byl prokázán v randomizované, placebem kontrolované studii fáze III PROMID, která prokázala prodloužení doby do progresse tumoru (time to progression – TTP) u NET G1 středního střeva (midgut) při léčbě oktreotidem LAR 30 mg ve srovnání s placebem [34]. Účinnost byla dokumentována jak u hormonálně funkčních, tak u nefunkčních nádorů. Účinek byl pozorován u pacientů s resekovaným primárním nádorem a malým poškozením jaterního parenchymu (< 10 %). Vzhledem k malému počtu úmrtí v obou ramenech studie a vysokému počtu crossover studie PROMID neposkytuje data hodnotící přežívání. Na základě studie PROMID lze indikovat oktreotid LAR 30 mg podávaných každé čtyři týdny jako protinádorovou léčbu u pacientů s pokročilými NET G1 středního střeva (midgut) nebo neznámou lokalizací primárního nádoru, pokud je předpoklad, že origo je v oblasti midgut.

Antiproliferační efekt lanreotidu autogelu 120 mg u GEP-NET byl prokázán v mezinárodní multicentrické placebem kontrolované studii fáze III CLARINET [35]. Výsledky studie **CLARINET** poukazují na signifikantní snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí (progression-free survival – PFS) u pacientů s nefunkčními

GEP-NET nebo NET s neznámou primární lokalizací (u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě – hindgut), G1 a G2 (proliferací index Ki-67 < 10 %), se střední (< 25 %) i vysokou (> 25 %) jaterní tumorózní náloží (graf 1).

Podle lokalizace primárního nádoru byl největší přínos pozorován v léčbě pacientů s midgut NET (HR 0,35; p = 0,009). Je třeba zdůraznit, že terapeutický účinek ve stanovených podskupinách byl srovnatelný s přínosem v celkové hodnocené populaci, s výjimkou pacientů s nádory dolní části trávicího traktu (hindgut).

Přímé srovnání studií PROMID a CLARINET (tab. 2) není dost dobře možné z několika důvodů. Jedná se o rozdíly v charakteristikách zařazených pacientů – studie CLARINET zahrnuje i non-midgut NET, G2 nádory, nádory s větším rozsahem jaterního postižení, skupinu pacientů s indolentním průběhem onemocnění (96 % pacientů bylo bez známek progresu 3–6 měsíců před randomizací). Dalším důvodem je způsob hodnocení léčebné odpovědi, ve studii PROMID byla použita kritéria pro hodnocení léčebné odpovědi podle WHO a ve studii CLARINET RECIST kritéria verze 1.0, i nestejnorodost nádorů z hlediska hormonální sekrece. Na základě výsledků studie CLARINET lze konstatovat, že léčba lanreotidem oddaluje signifikantně riziko progresu u pacientů s GEP-NET G1 a G2 (Ki-67 < 10 %) se stabilním onemocněním nezávisle na objemu jaterního postižení.

Včasné zahájení léčby lanreotidem favorizuje i dobrou dlouhodobou toleranci léčby, která je příznivější, než je tomu při léčbě chemoterapií nebo cílené léčbě sunitinibem a everolimem (které jsou ale indikovány pouze u pacientů s pankreatickými NET a progresí onemocnění). Open-label extenze (OLE) studie CLARINET zahrnuje 88 nemocných, kteří měli stabilizaci onemocnění (stabilization disease – SD) na konci studie nebo pokud vykazovali progresi onemocnění (progression disease – PD) při podávání placeba během základní studie. Lanreotid byl podáván do (další) progresu nebo úmrtí. Medián PFS ve skupině LAN-LAN (lanreotid-lanreotid; pacienti zařazení do OLE, kteří měli SD při léčbě lanreotidem na konci základní studie) byl

Tab. 2. Srovnání studií PROMID a CLARINET.

Studie	PROMID	CLARINET
SSA	oktreotid LAR 30 mg	lanreotid ATG 120 mg
počet pacientů (n)	85	204
lokalizace NET	midgut, neznámé origo	midgut, pankreas, hindgut, neznámé origo
sekrece hormonů	38,8 % pacientů s karcinoidním syndromem	nefunkční
primární cíl studie	TTP	PFS
grade	převážně G1 (pouze 4 pacienti s G2)	G1 69 %, G2 30 %, neznámý 1 %
Ki-67	< 2 % (95 %)	< 2 % (69 %) < 10 % (30 %)
jaterní postižení	< 10 % (75,3 %) 10–25 % (5,9 %) 25–50 % (10,6 %) > 50 % (8,2 %)	≤ 10 % (51 %) > 10 až ≤ 25 % (15 %) > 25 až ≤ 50 % (17 %) > 50 % (17 %)
stav onemocnění	neznámý	SD (95 %)
PFS	–	medián nedosažen v rameni s lanreotidem, u placeba medián 18 měsíců; p < 0,001
TTP	14,3 vs. 6 měsíců; p = 0,000072	
SD (SSA vs. placebo)	66,7 vs. 37,2 % po 6 měsících	bez události (progrese nebo úmrtí) 52 vs. 25 % po 24 měsících
exprese SSTR hodnocení aktivity akumulace RF na oktreoscanu před zařazením do studie	ne	ano
kritéria pro hodnocení léčebné odpovědi	WHO	RECIST 1,0

SSA – analog somatostatinu, oktreotid LAR – oktreotid long-acting repeatable, lanreotid ATG – lanreotid autogel, CUP – nádor neznámého origa, G2 – Ki-67 < 10 %, TTP – čas do progresu, PFS – přežití bez progresu, SD – stabilizace onemocnění, OS – celkové přežití survival, RF – radiofarmakum

32,8 měsíce, medián PFS ve skupině PLAC-CEBO-LAN (placebo-lanreotid; skupina, která vykazovala PD při podávání placeba v základní studii a následně v OLE dostávala lanreotid) byl 14 měsíců [36].

Výsledky obou těchto studií s prokázaným protinádorovým účinkem SSA se odrazily nejen v SPC, ale i v doporučeních pro klinickou praxi, kde pro pan-

kreatické tumory je vyhrazen lanreotid, stejně jako pro podskupinu G2 midgut tumorů (s proliferací indexem Ki-67 < 10 %). Pro G1 midgut tumory jsou indikovány oba preparáty (tab. 3).

Závěr

Studie CLARINET dnes představuje nejsilnější randomizovanou studii zabý-

Tab. 3. Použití somatostatinových analog u GEP-NET podle Modré knihy České onkologické společnosti ČLS JEP.

	Pankreas	Midgut	Neznámý původ
G1	lanreotid ATG 120*	oktreotid LAR 30 lanreotid ATG 120*	oktreotid LAR 30 ¹ lanreotid ATG 120* ²
G2 (Ki-67 < 10 %)	lanreotid ATG 120*	lanreotid ATG 120*	lanreotid ATG 120* ²

¹ Pokud je předpoklad, že origo je v oblasti středního střeva (midgut).

² Pokud je vyloučeno origo v zadním střevě (hindgut).

* O úhradě přípravku ze zdravotního pojištění v této indikaci nebylo k 1. 9. 2015 rozhodnuto.

lanreotid ATG – lanreotid autogel, oktreotid LAR – octreotid long-acting repeatable

vající se antiproliferačním efektem SSA u pacientů s GEP-NET. Medián PFS v základní studii CLARINET nebo v její OLE při léčbě lanreotidem byl 32,8 vs. 18 měsíců při léčbě placebem. Včasné zahájení léčby přináší pacientům benefit v oddálení progresu onemocnění.

Budoucí perspektivy v léčbě SSA ukáží výsledky studií s high-dose SSA (studie NETTER-1; CLARINET forte), SSA v kombinaci (s bevacizumabem, sunitinibem, everolimem, axitinibem atd.) a SSA.

Literatura

- Tomášek J et al. Onkologie minimum pro praxi. 1. vyd. Praha: Axonite Edice Asclepius 2015: 237.
- Boznan F, Carneiro FT, Hrubon RH et al. World Health Organization Classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press 2010.
- Brazeau P, Gullemin R. Editorial: Somatostatin: next-come from the hypothalamus. N Engl J Med 1974; 290(17): 963–964.
- Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie. 20. vyd. Praha: Galén 2005: 890.
- Ehrmann J, Hůlek P et al. Hepatologie. 2. vyd. Praha: Grada 2014: 186.
- Patel YC, Srikant CB. Somatostatin receptors. Trends Endocrinol Metab 1997; 8(10): 398–405.
- Papotti M, Bongiovanni M, Volante M et al. Expression of somatostatin receptor types 1–5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. Virchows Arch 2002; 440(5): 461–475.
- Kaemmerer D, Specht E, Sanger J et al. Somatostatin receptors in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms: new diagnostic, prognostic, and therapeutic

markers. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(3): 831–840. doi: 10.1210/jc.2014-2699.

9. Castaño JP, Sundin A, Maecke HR et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETs): new diagnostic and therapeutic challenges. Cancer Metastasis Rev 2014; 33(1): 353–359. doi: 10.1007/s10555-013-9465-1.

10. Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31(2): 169–188. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x.

11. Oberg K. Established clinical use of octreotide and lanreotide in oncology. Chemotherapy 2001; 47 (Suppl 2): 40–53.

12. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J et al. Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. N Engl J Med 2012; 366(10): 914–924. doi: 10.1056/NEJMoa1105743.

13. Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S et al. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(4): 1282–1290. doi: 10.1210/jc.2013-3318.

14. Weckbecker G, Lewis I, Albert R et al. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. Nat Rev Drug Discov 2003; 2(12): 999–1017.

15. Florio T. Somatostatin receptor signalling: phosphotyrosine phosphatases. Mol Cell Endocrinol 2008; 286(1–2): 40–48.

16. Lattuada D, Casnici C, Venuto A. The apoptotic effect of somatostatin analogues SMS 201–995 on human lymphocytes. J Neuroimmunol 2002; 133(1–2): 211–216.

17. Eriksson B, Oberg K. Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. Ann Oncol 1999; 10 (Suppl 2): S31–S38.

18. Kumar M, Liu ZR, Thapa L et al. Angiogenic effect of somatostatin receptor subtype 2 on pancreatic cancer cell line: inhibition of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 expression in vitro. World J Gastroenterol 2004; 10(3): 393–399.

19. Woltering EA, Watson JC, Perin-Lea RC et al. Somatostatin analogs: angiogenesis inhibitors with novel mechanism of action. Invest New Drugs 1997; 15: 77–86.

20. Adams RL, Adams IP, Lindow SW et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are preferentially expressed in proliferating endothelium. Br J Cancer 2005; 92(8): 1493–1498.

21. Arena S, Pattarozzi A, Corsaro A et al. Somatostatin receptor subtype-dependent regulation of nitric oxide release: involvement of different intracellular pathways. Mol Endocrinol 2005; 19(1): 255–267.

22. Kumar M, Liu ZR, Thapa L et al. Anti-angiogenic effects of somatostatin receptor subtype 2 on human pancreatic cancer xenografts. Carcinogenesis 2004; 25(11): 2075–2081.

23. Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsimakidis K. Long acting octreotide in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132(11): 699–708.

24. Lichtenauer-Kaligis EG, Dalm VA, Oomen SP et al. Differential expression of somatostatin receptor subtypes in human peripheral blood mononuclear cell subsets. Eur J Endocrinol 2004; 150(4): 565–577.

25. Susini C, Buscali L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. Ann Oncol 2006; 17(12): 1733–1742.

26. Reubi JC. A somatostatin analogue inhibits chondrosarcoma and insulinoma tumor growth. Acta Endocrinol 1985; 109(1): 108–114.

27. Romeo S, Milione M, Gatti A. Complete clinical remission and disappearance of liver metastases after treatment with somatostatin analogues in a 40-year-old woman with a malignant insulinoma positive for somatostatin receptors type 2. Horm Res 2006; 65(3): 120–125.

28. Eriksson B, Renstrup J, Imam H et al. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects. Ann Oncol 1997; 8(10): 1041–1044.

29. Faiss S, Rath U, Mansmann U. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. Digestion 1999; 60(5): 469–476.

30. Kvols LK, Woltering EA. Role of somatostatin analogs in the clinical management of non-neuroendocrine solid tumors. Anticancer Drugs 2006; 17(6): 601–608.

31. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. Ann Oncol 2006; 17(3): 461–466.

32. Faiss S, Scherubl H, Riecken EO. Drug therapy in metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Recent Results Cancer Res 1996; 142: 193–207.

33. Welin SK, Janson ET, Sundin A. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours. Eur J Endocrinol 2004; 151(1): 107–112.

34. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomised study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009; 27(28): 4656–4663. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510.

35. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2014; 371(3): 224–233. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.

36. Sedláčková E. Studie CLARINET a její následná opel-lab fáze. Remedia 2014; 24: 495–498.

Dva pohledy na vývoj nádorů

Two Approaches to Cancer Development

Šmardová J.^{1,2}, Koptíková J.³

¹ Ústav patologie, LF MU a FN Brno

² Ústav experimentální biologie, PŘF MU, Brno

³ Institut biostatistiky a analýz, LF a PŘF MU, Brno

Souhrn

Východiska: V současnosti je obecně přijímanou představou o kancerogenezi somatická mutační teorie. Podle ní celý proces začíná jednou „odrodilou“ buňkou, která se hromaděním genetických a epigenetických změn postupně proměňuje ze zdravé na plně maligní. Somatická mutační teorie se soustředí na mutace, genetické příčiny a buněčnou úroveň. Nádory považuje za onemocnění buněk, které ztratily kontrolu nad svou proliferací. Somatická mutační teorie, jejímiž protagonisty jsou Robert Weinberg a Douglas Hanahan, představuje převládající koncepci současné nádorové biologie. Naproti tomu teorie pole tkáňové organizace, kterou poprvé představili Carlos Sonnenschein a Ana Sotoová, považuje za klíčovou při vývoji nádorů ztrátu fyziologické struktury a organizace tkáně. Podle ní nádory vznikají na tkáňové úrovni. Vychází z představy, že stav proliferace je přednastaveným stavem buněk v mnohobuněčném organismu. **Cíl:** Text nabízí odpovědi na následující dotazy: Platí i v době, kdy hlavní proud nádorové biologie posunuje svou pozornost od nádorových buněk k nádorovému mikroprostředí, nekompatibilita a neslučitelnost zastánců somatické mutační teorie, tzv. redukcionistů, a teorie pole tkáňové organizace, tzv. organicistů? Kde hledat třetí, spojující, systematickou teorii? Je přínosné uvědomovat si možný spor mezi redukcionisty a organicisty? V čem ten přínos spočívá? Jak ovlivňuje praktickou onkologii a biologii nádorů obecně? **Závěr:** Nemíjí důležité rozhodnout, zda mají pravdu redukcionisté nebo organicisté. Ale je důležité být si vědom těchto dvou pojetí, protože to zpřesňuje způsob, jakým o celé problematice vzniku a vývoje nádorů přemýšlíme, jak experimentujeme a interpretujeme své výsledky.

Klíčová slova

karcinogeneze – mutace – buňka – tkáň – buněčná proliferace – klidový stav buněk

Summary

Background: The somatic mutation theory explaining the process of carcinogenesis is generally accepted. The theory postulates that carcinogenesis begins in a first renegade cell that undergoes gradual transformation from a healthy to a fully malignant state through the accumulation of genetic and epigenetic “hits”. This theory focuses specifically on mutations and genetic aberrations, and their impact on cells. It considers tumors as populations of sick cells that lose control of their own proliferation. The theory was put forward by Robert Weinberg and Douglas Hanahan, and is the predominant view in current cancer biology. By contrast, the tissue organization field theory proposed by Carlos Sonnenschein and Ana Soto considers loss of physiological structure and function by a tissue as key events in tumor development. According to this theory, tumors arise at a tissue rather than at a cellular level. It is based on a presumption that proliferation status, rather than quiescence, is the default position of cells in multicellular organisms. **Aim:** The article aims to provide answers to following questions: Are the views of proponents of the somatic mutation theory (the reductionists) and proponents of the tissue organization field theory (the organicists) incompatible and incommensurable, even when the mainstream of tumor biology has shifted its attention from tumor cells toward the tumor microenvironment? Where to find a third interconnecting systemic approach? Is it useful to be aware of the controversy between reductionists and organicists? What this awareness contributes to? How do these alternative views influence practical oncology and tumor biology in general? **Conclusion:** Whether the true position is held by reductionists or organicists is unimportant. What is important is to be aware of the existence of these two concepts because this knowledge makes the way we think about tumor origin and development, and how we set up and interpret our experiments, more precise.

Key words

carcinogenesis – mutation – cell – tissues – cell proliferation – cell quiescence

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT/13784-4/2012.

This study was supported by grant of Internal Grant Agency of the Czech ministry of Health No. NT/13784-4/2012.

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

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

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

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



prof. RNDr. Jana Šmardová, CSc.

Ústav patologie

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: janasmarda@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 7. 2015

Přijato/Accepted: 27. 4. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016259>

Robert Alan Weinberg

V roce 1991 napsal Robert Weinberg příspěvek do knihy o původu nádorů (*Origin of Human Cancer*), který nazval *Oncogenes, tumor suppressor genes, and cell transformation: trying to put it all together* [1]. Uvedl jej slovy francouzského básníka a filozofa Paula Valéryho: „*To, co je jednoduché, je vždy špatně: to, co je komplikované, je neúčinné*“ (*That which is simple is always wrong: That which is complicated is useless*). Ve své práci shrnoval klíčové objevy předchozích 15 let. 1. Objev prvních onkogenů a protoonkogenů, jejich funkční rozmanitosti a objev modelu poškození přenosu buněčných signálů. 2. Poznání, že k nádorové transformaci nestačí aktivace jediného onkogenu, že vývoj nádoru je postupný proces zahrnující více kroků. 3. Třetí podrobně komentovanou oblastí byl objev genu *RB-1*, souvislost jeho inaktivace s vývojem retinoblastomu a význam jeho interakcí s virovými onkoproteiny. V proteinu p110^{RB} viděl funkční prototyp proteinu, který by mohl regulovat expresi onkogenů a představovat tak jejich funkční protiváhu. A již tehdy, v roce 1991, si Weinberg kladl otázku, zda se na základě narůstajícího a značně chaotického kvanta nových dat a poznatků postupně podaří formulovat nějaké ústřední – i když třeba zjednodušující – principy, které umožní jasnější porozumění vývoji nádorových buněk, anebo si tato oblast zkoumání podrží podobu čím dál komplexnější, bezbřehé fenomenologie [1].

Jak Weinberg vzpomíná ve své recentní historické eseji [2], v průběhu 80. a 90. let 20. století se seznam rozpoznaných onkogenů a nádorových supresorů explozivně rozrůstal a bylo čím dál zřetelnější, že se komplexita a chaos v oboru nesnižují. Naopak se zdálo, že každý nádor představuje „unikátní experiment přírody“, při kterém postupně získává jedinečnou sestavu mutovaných genů, a to v nepředvídatelném chronologickém pořadí. Ani tehdy však nepřestával věřit, že v pozadí tohoto komplexního chaosu popisujícího genetické a biochemické změny nejrůznějších signálních drah musí existovat nějaký řád. Společně s kolegou Douglasem Hanahanem odhlédli od biochemiky a ge-

neticky konkrétní roviny a zaměřili se na obecnou biologii nádorů – na fenotypy nádorových buněk a z nich vznikajících nádorů. Věřili, že právě tam najdou onen pod povrchem skrytý řád. Všechna konkrétní data se sbíhala, ústila do šesti typických znaků, které zahrnovaly téměř celou biologii všech nádorů: 1. získání soběstačnosti v produkci růstových signálů, 2. necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus, 3. poškození apoptózy, 4. získání neomezeného replikačního potenciálu, 5. indukci angiogeneze a 6. získání metastatického potenciálu. To vše na podkladě a) navýšené genetické nestability (obr. 1 A). V roce 2000 o tom napsali přehlednou práci s krátkým výstižným názvem *Hallmarks of Cancer* [3]. Weinberg vzpomíná, že si s Hanahanem byli téměř jisti, že jejich příliš zjednodušující pohled, jakoliv objasňující jejich vlastní způsob uvažování, zapadne a nevyvolá nijak silnou odezvu. Nezapadlo! Ukázalo se, že potřeba nalézt sjednocující klíčová témata vystihující vývoj nádorů byla hluboká, o čemž svědčily tisíce autorů a článků citujících jeho práci.

Hanahan s Weinbergem pak v roce 2011 napsali revizi a pokračování své tehdy již kultovní práce a nazvali ji *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. V ní rozšířili seznam obecných typických znaků nádorů o 7. preprogramování energetického metabolismu a 8. schopnost vyhnout se dohledu ze strany imunitního systému. K obecným okolnostem přispívajícím k vývoji nádorů pak přidali b) přítomnost chronického zánětu a také upozornili na význam c) nádorového mikroprostředí [4]. Jejich práce opět vzbudila ohromný ohlas, který tentokrát již nikoho nepřekvapil (obr. 1 A, B).

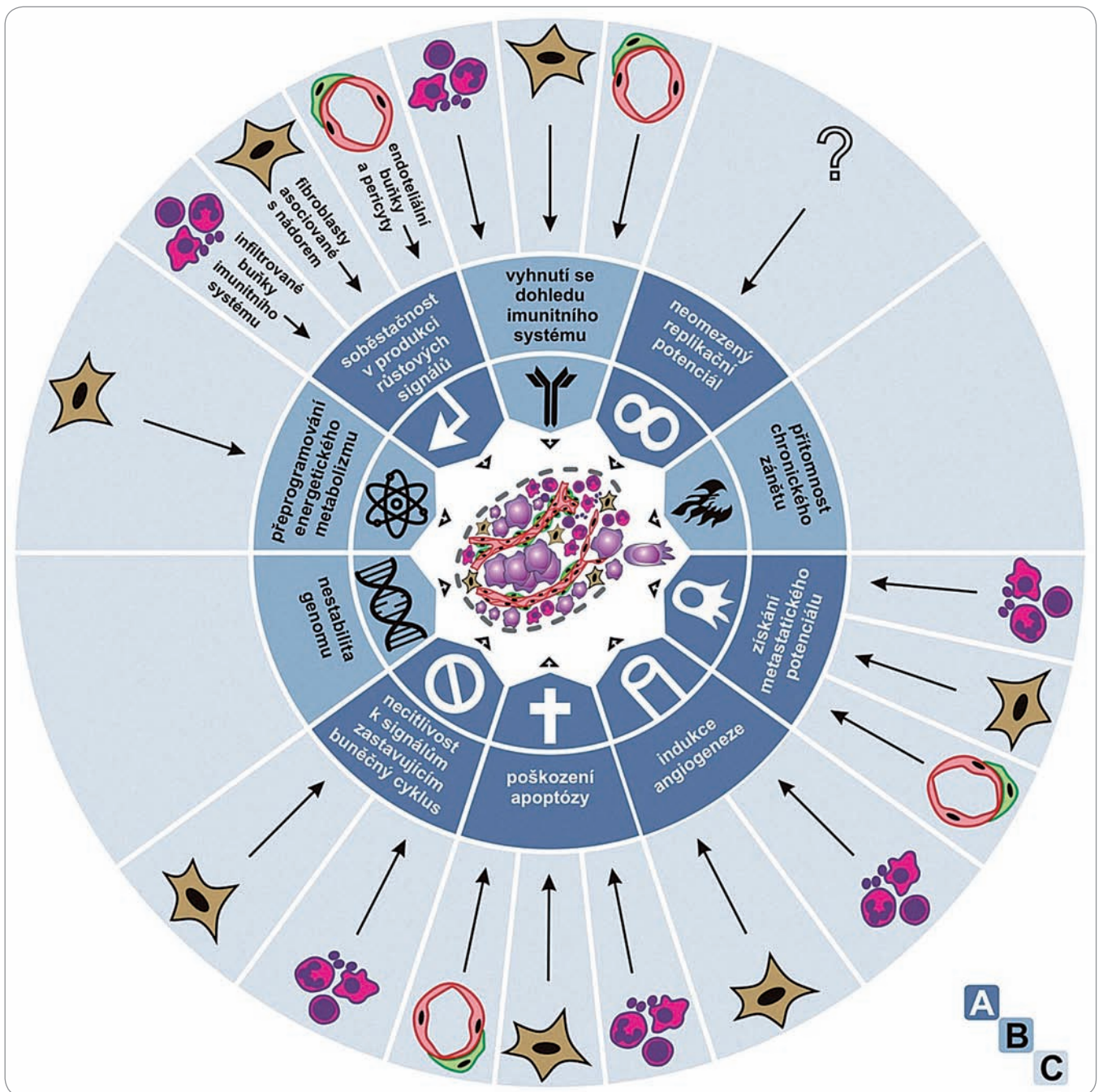
Somatická mutační teorie

Weinbergova a Hanahanova koncepce je v současnosti obecně přijímanou představou o vzniku a vývoji nádorů, je „hlavním proudem“ současné nádorové biologie (biological mainstream). Kancerogenezi popisuje jako proces postupného hromadění mutací (a epigenetických změn), převážně somatických, v protoonkogenech a nádorových supresech. Celý proces má monoklo-

nální počátek, začíná první „odrodilou“ buňkou, která se postupným hromaděním genetických změn postupně proměňuje ze zdravé na plně maligní (obr. 2). Proto se toto pojetí vývoje nádorů někdy označuje jako somatická mutační teorie (somatic mutation theory – SMT). SMT se soustředí na rozplétání genetických a molekulárních souvislostí kancerogeneze, vysvětluje nádory poukazováním na mutace a genetické příčiny, expresi poškozených genů a tím také na (intra) buněčnou úroveň [5]. Vedle mnoha odborných článků Robert Weinberg napsal a v roce 1998 vydal popularizující knihu o vzniku rakoviny s příznačným názvem **Jediná odrodilá buňka: jak vzniká rakovina** (*One Renegade cell: How cancer begins*). Česky vyšla v roce 2003 v nakladatelství Academia, v edici s neméně příznačným názvem *Mistři vědy* [6].

Ve formulování SMT se do nějaké míry odrazil dominantní pohled moderní biologie, a to především biologie molekulární. V roce 1953 byla objevena struktura DNA a bylo formulováno tzv. centrální dogma molekulární biologie (CDMB). To popisuje cestu informace mezi DNA, RNA a proteiny. V principu dovoluje její přenos mezi nukleovými kyselinami (obvyklá cesta je replikace DNA, transkripce do RNA) a překlad (translace) z RNA do proteinů. To má za důsledek nemožnost toku informací z bílkovin do nukleových kyselin, a tedy „lamarckistické“ zanášení získaných změn v organismu zpět do genetické informace. Pojem „centrální dogma“ zavedl jeden ze spoluobjevitelů struktury DNA Francis Crick a ten zvolil slovo „dogma“ jako odkaz na něco, co je zjevné, nikoliv na něco, co nelze zpochybnit. Ale označení dogma jako by bylo příznačné. Postupně našlo své naplnění až ve víře, že fenotyp je přímým a přesným zobrazením genotypu a analogicky vývoj organismu je jen postupným rozkrytím genetického programu a vliv prostředí se při něm téměř neuplatňuje.

Nicméně SMT neodráží pouze „atmosféru doby“ a převažující způsob uvažování (genocentrismus), nýbrž stojí na pevných základech řady nespochybnitelných poznatků nádorové biologie. Tak např. bylo prokázáno, že a) řada kar-



Obr. 1. Typické vlastnosti nádorů.

Jak byly popsány v roce 2000 (A) a 2011 (A, B); v roce 2012 byl dále popsán vliv nenádorových buněk, především infiltrujících buněk imunitního systému, fibroblastů asociovaných s nádorem a angiogenních vaskulárních buněk a pericytů (A, B, C). Upraveno podle [3,4,24].

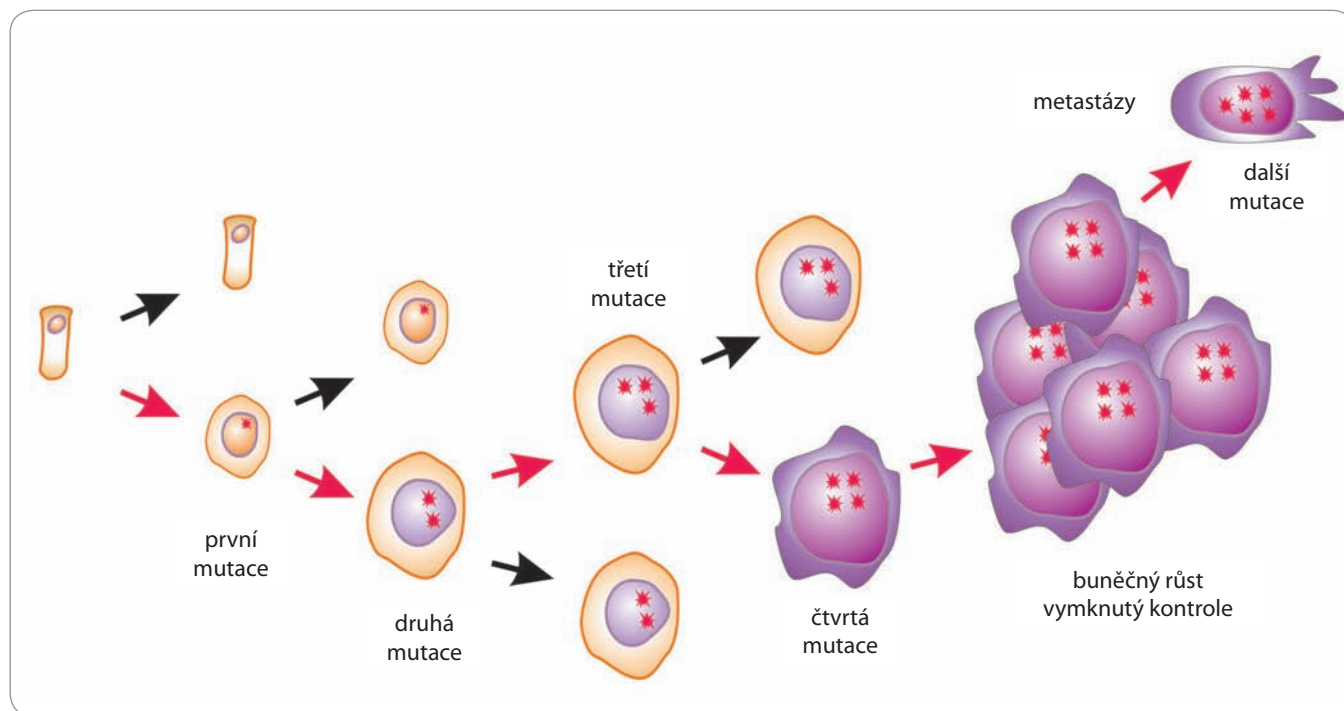
cinogenů způsobuje genetické mutace; b) schopnost některých onkogenních virů vyvolat rakovinu souvisí s tím, že nesou aktivní onkogeny; c) byla prokázána souvislost vývoje nádorů s navýšenou nestabilitou genomu. Toto vše byly poznatky, které našly své logické vyústění v SMT. Navíc molekulární biologie a molekulární genetika byly ne-

jenom obecně nositelkami pokroku, které přinesly nové pohledy, hluboké vhledy a pochopení biologických procesů obecně, ale také přímo v onkologii podaly důkaz o své ohromné síle, účinnosti a produktivitě. Přinesly hmatatelné pokroky v prevenci, diagnostice a terapii nádorů, otevřely dveře k tzv. cílené léčbě v onkologii. V této souvis-

losti jsou zásluhy SMT jako produktivní myšlenkové koncepce jen těžko zpochybnitelné.

Teorie pole tkáňové organizace, Carlos Sonnenschein a Ana Sotoová

SMT představuje naprosto převládající koncepci v nádorové biologii, která navíc



Obr. 2. Somatická mutační teorie.

Kancerogeneze chápána jako proces postupné přeměny zdravé buňky v plně maligní na základě postupného hromadění genetických (a epigenetických) změn.

projevuje ohromnou schopnost sebe-udržování a sebe-podporování [7]. Ale není koncepcí jedinou a existuje k ní významná alternativa. Tu představuje tzv. teorie pole tkáňové organizace (tissue organization field theory – TOFT), kterou poprvé představili Carlos Sonnenschein a Ana Sotoová v roce 1999 ve své knize **Společnost buněk: nádory a regulace proliferace** (*The society of cells: Cancer and control of cell proliferation*) [8]. Ve své práci vycházejí ze dvou klíčových tvrzení, jimiž se vymezují vůči SMT. Tvrdí, že 1. obvyklým, přednastaveným stavem buněk, které jsou součástí mnohobuněčného organismu, je stav proliferace. Ten je regulován – držen pod kontrolou – prostřednictvím inhibičních signálů, které přicházejí z vnějšího mimobuněčného mikrostředí. Naproti tomu SMT vychází z představy, že buňky jsou ve stavu klidu (quiescence) a do stavu ne-regulované proliferace se dostávají v důsledku mutací. 2. Zatímco SMT postulují, že karcinogeny vyvolávají v buňkách mutace, jejichž důsledkem je pak ztráta kontroly nad proliferací, TOFT vychází z toho, že prvotní dopad působení karcinogenů na tkáň spočívá v narušení normální or-

ganizace tkání, narušení fyziologických interakcí mezi parenchymálními a stromálními buňkami. A právě tato ztráta adekvátní struktury a v důsledku i adekvátní signalizace mezi buňkami uvnitř tkání potom vede k deregulaci, tj. ke ztrátě inhibice buněčné proliferace a stojí také jako klíčová příčina za vývojem nádorů. Z tohoto úhlu pohledu bývají zastánci SMT někdy označováni jako **redukcionisté** – v tom smyslu, že redukují pohled na příčinu a podstatu nádorů na úlohu genů – tedy že zastávají genocentrický pohled, zatímco zastánci TOFT jako **organicismé** [5].

Jak už bylo zmíněno, zastánci SMT vycházejí především z poznatků molekulární a buněčné biologie. TOFT mnohem spíše navazuje na poznatky vývojové biologie a embryologie. Vlastně již v 19. století byl vysloven názor, že existuje paralela mezi embryonálním vývojem a karcinogenezí a že podstatou vzniku nádorů je změněná organizace tkání. V té době již byly k dispozici poznatky o vývojové plasticitě lidských plodů, vědělo se o vlivu prostředí na vývoj plodu. A existuje řada novějších pozorování a experimentálních dat, která dávají or-

ganicismům za pravdu a potvrzují, že to, co je pro vývoj nádorů podstatné, je kontext, ve kterém se buňky nacházejí. a) Je-li např. rané embryo transplantováno na ektopické místo (ledvina, peritoneální dutina), chová se jako maligní nádor – teratokarcinom. Naopak buňky teratokarcinomu injikované do raného embrya (ve stadiu blastocysty) se stanou součástí normálních tkání a orgánů [9]. Takové experimenty naznačují, že vůbec neplatí, že nádorová buňka musí být nádorovou buňkou navždy *a priori*, ale spíše se zdá, jako by nádorový fenotyp byl plastický a epigeneticky řízený. Je přizpůsobivý a objevuje se na úrovni řízení tkání [7,10–12]. b) Sotoová a Sonnenschein např. provedli experimenty, ve kterých se pokusili vyvolat tvorbu karcinomu prsu u krys působením karcinogenu N-nitrosometyl močoviny (NMU). Účinku NMU vystavili buď epitelální buňky, nebo stroma, nebo oba typy tkáňových kompartmentů. Zjistili, že k neoplastické transformaci epitelálních buněk docházelo pouze v případě, kdy působení karcinogenu bylo vystaveno stroma, bez ohledu na to, zda epitelální buňky samotné exponovány

byly, či ne [13]. Tento výsledek ukázal, že klíčovým cílem karcinogenu a spouštěčem transformace je stroma, nikoli parenchymální buňky – nositelky mutačních změn [7,10–12].

Mina Bissellová

K významným a nepřehlédnutelným představitelům organicistického pohledu na vývoj nádorů patří Mina Bissellová. Zabývá se vlivem architektury tkání a mikroprostředí vč. extracelulární matrix na vznik a vývoj nádorů, především nádorů prsu. Je jí přisuzován radikální, ale stále více přijímaný názor, že jak během normálního vývoje, tak u některých patologických jevů fenotyp dominuje nad genotypem. V 70. letech 20. století, na počátku své kariéry, se Bissellová na přednášce Beatrice Mintzové seznámila s výsledky práce její laboratoře (viz výše, [9]) a ve své vlastní laboratoři je pak dále rozvinula. a) Použila virus Rousova sarkomu, který nesl aktivovaný onkogen *ras*. Když byl virus injikován do kuřat, vyvolával tvorbu sarkomů. Stejný virus injikovaný do kuřecího embrya žádné sarkomy nezpůsobil. Pokud však byly buňky tohoto embrya převedeny do tkáňové kultury, získaly opět transformovaný charakter. Závěr Bissellové byl jednoznačný: to, co rozhoduje o tom, zda se z buněk nesoucích aktivovaný onkogen vytvoří nádor, je kontext neboli mikroprostředí, které je vně infikované buňky [14]. b) K doslova „vhledovým“ výsledkům laboratoře Miny Bissellové patří nespočetné experimenty s buňkami karcinomu prsu, ve kterých ukázala, jak významný podíl na výsledném fenotypu buněk má způsob kultivace. Při obvyklé kultivaci buněk v tkáňových kulturách na plochem dně Petriho misek mění mamární epiteliální buňky výrazně svou morfologii, ztrácejí polaritu, přestávají produkovat mléko. Zcela „zapomenou“ svou formu i funkci, kterou mají uvnitř organismu. Pokud jsou umístěny na povrchy, které simulují 3D prostředí reálné tkáně, buňky se reorganizují a vytvářejí struktury, které vypadají opět fyziologicky. A Bissellová ukázala, že ve 3D prostředí mohou nádorové buňky revertovat do normálního stavu, přestože i nadále nesou ve svých genech mutace. Tím prokázala klíčový vliv pro-

středí na buněčný fenotyp a také to, že adekvátní signalizace z mikroprostředí udržuje transformační proces pod kontrolou [15]. V dalších pracích pak dále podrobně studovala úlohu tkáňové architektury, stromálních buněk a extracelulární matrix během vývoje, při udržování homeostáze a také během vývoje nádorů (pro přehled [16–21]).

Svémi pracemi tak Bissellová přispěla i k objasnění jevu, který byl zároveň jedním z myšlenkových východisek celé její práce. Tato pozorování se týkala výskytu **okultních nádorů**. Bissellová si kladla otázku, jak je vlastně možné, že lidé nemají nádory mnohem častěji. Vycházela z představy, že v lidském těle je asi 10 bilionů buněk, které vznikají opakovaným dělením jedné buňky – oplozeného vajíčka. Během lidského života jsou opakovaně vystaveny působení řady škodlivých látek, exogenních i endogenních, které v buňkách vyvolávají vznik mutací, vč. mutací v onkogenech a nádorových supresech. Podle stávajícího dogmatu (tj. SMT) by v těchto mutovaných buňkách mělo dojít ke ztrátě kontroly nad jejich proliferací a měly by se stát počátkem nových nádorů. Ale realita je taková, že nádorů se u lidí vyskytuje podstatně méně než takto škodlivých mutací. Na základě mnoha svých výsledků se Bissellová domnívá, že v těchto případech je to právě mikroprostředí obklopující nádor, které poskytuje signály inhibující další vývoj nádoru. Dokud je zachována tkáňová architektura a homeostáze, je vývoj nádoru suprimován. Jinými slovy: iniciaci nádorů nelze zabránit, ale lze mít kontrolu nad jejich další progresí [22]. V této souvislosti je ještě třeba poznamenat, že Bissellová – na rozdíl od Sotoové a Sonnenscheina – nepopírá účast a podíl onkogenních **mutací** na vzniku a vývoji nádorů, i když ve shodě s nimi poukazuje na klíčový podíl mikroprostředí, tedy kontextu, při kontrole nádorové progresi. A to s tím, že mikroprostředí může další progresi nádorů inhibovat (obr. 3 A), ale také stimuloval (obr. 3 B) [22].

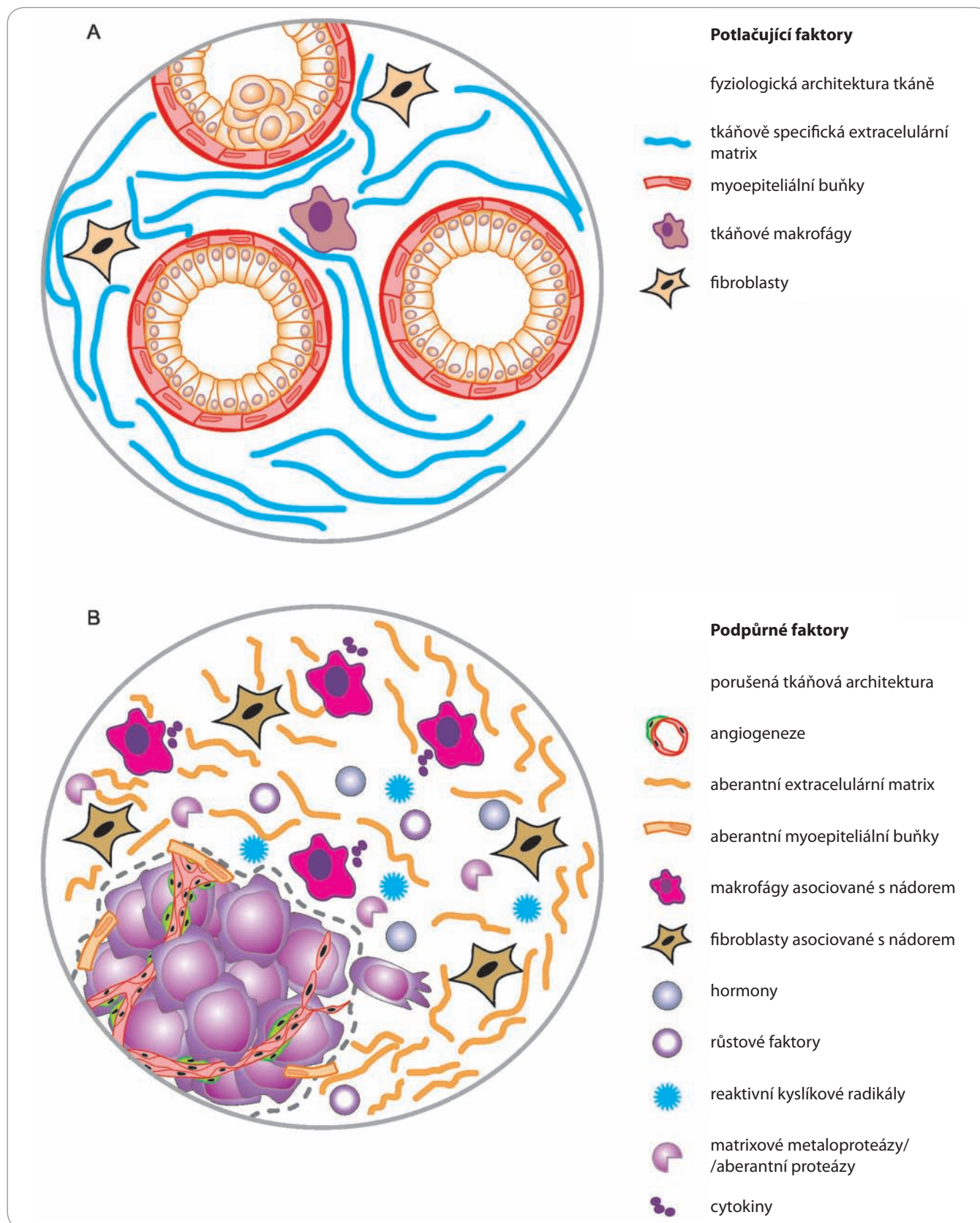
Sbližování pohledů SMT a TOFT? Hybridní teorie?

Jsou SMT a TOFT neslučitelné? Nebo je to jen otázka vývoje a postupného sbli-

žování stanovisek? Existují hybridní koncepce?

Již na příkladu Miny Bissellové a jejího pojetí, podle kterého se na kancerogenezi podílejí vedle zásadního přispění mikroprostředí také onkogenní mutace [22], je vidět, že hranice mezi redukcionisty a organicisty není nijak neprostupná. Podobně na straně zastánců SMT není koncepce Weinberga a Hanahana jediná a některé se mohou jevit jako bližší TOFT. Například Richard Klausner se domnívá, že nádory vystihují tři klíčové vlastnosti: 1. genomová nestabilita, 2. změněné buněčné chování a 3. změněné tkáňové chování. Svým třetím bodem tedy zřetelně pojmenovává a vyzdvihuje význam vztahů a signalizací mezi buňkami uvnitř vysoce uspořádaných tkání [23]. Ovšem i samotní Hanahan s Weinbergem vždy zdůrazňovali, že pro pochopení vývoje nádorů se nelze omezovat pouze na studium nádorových buněk. Již ve své původní práci z roku 2000 zřetelně upozornili na to, že nádor je komplexní tkáň, uvnitř které je mnoho různých buněčných typů a nebuděných struktur, které spolupracují a navzájem se ovlivňují a na vývoji nádoru se podílejí společně [3]. Upozorňovali, že takové procesy jako nádorovou angiogenezi nebo invazi a metastazování nádorů nelze pochopit bez toho, že by byly vzaty v úvahu komplexní vztahy mezi buňkami nádorovými a stromálními. Ve své návazné práci z roku 2011 potom rozšířili seznam typických znaků nádorů např. o přítomnost chronického zánětu, komunikaci s imunitním systémem a také vliv mikroprostředí, tedy právě o takové znaky, které dále podtrhují význam mikroprostředí při vývoji nádorů (obr. 1 A, B) [4].

O další zdůraznění významu nádorového mikroprostředí pro vývoj nádorů se pak postaral Douglas Hanahan – dlouholetý soupeř Roberta Weinberga a spoluautor jejich společných kultovních článků – když v roce 2012 publikoval společně s Lisou M. Coussensovou práci s emotivním názvem *Spolupachatelé zločinu: funkce buněk naverbovaných do nádorového mikroprostředí* (*Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment* [24]).



Obr. 3. Teorie pole tkáňové organizace.

Normální struktura mikroprostředí tkáně funguje jako bariéra kancerogeneze, poškozené mikroprostředí může výrazně podporovat vývoj nádoru. Upraveno podle [22].

V této práci autoři ukázali, že téměř bez výjimky všechny základní typické vlastnosti nádorů jsou zásadním způsobem ovlivňovány nenádorovými buňkami, především infiltrujícími buňkami imunitního systému, s nádorem asociovanými fibroblasty a angiogenními vaskulárními buňkami a pericyty (obr. 1 A–C). Ačkoliv práce vyšla v přísně vědeckém časopise *Cancer Cell* (s impaktním faktorem 25,9), najdeme v ní velmi literární, až emotivní vyjádření typu: „Nádorové buňky nevyvolávají nemoc samy, ale svádějí a korumpují ostatní buňky ve svém okolí, aby se postavily mimo zákon buněčné společnosti.“ Podobně kdybychom sledovali recentní práce Roberta Weinberga, nedá se v nich přehlédnout důraz, který klade na součinnost mikroprostředí a nádorových buněk při vývoji nádorů. Především se to týká jeho výzkumu epiteliální mezenchymální tranzice a její účasti na nádorovém metastazování (např. [25,26]). Na druhou stranu nelze přehlédnout ani to, že pohled na kmenové buňky a jejich řídící a určující roli ve vývoji nádorů – další oblast výzkumu, v níž je Weinberg velmi aktivní – je spíše pohledem z pozice SMT [27–29].

Co plyne z vědomí „sporu“ SMT a TOFT?

Jak dalece jsou SMT a TOFT slučitelné? Je vůbec přínosné klást si otázku o dvojím pojetí vývoje nádorů? Není to jen historizující pohled, který se časem sám vyřeší? Pokud významnost a přínosnost připouštíme, tak v čem spočívá?

Pohled autorů TOFT – Ana Sotoová a Carlos Sonnenschein

Jsou to především Sotoová a Sonnenschein, autoři teorie pole tkáňové organizace [8], v níž se ostře vymezili vůči SMT, redukcionismu a genocentrismu, kteří se domnívají a opakovaně to zdůrazňují a vysvětlují, že SMT a TOFT jsou dvě nekompatibilní a nesmiřitelná pojetí kancerogeneze. Domnívají se, že buď věříte, že proces kancerogeneze začíná jedinou odrodilou buňkou a je to nemoc buněk s neregulovanou buněčnou proliferací, nebo se soustředíte na společenství buněk a vnímáte nádor jako problém organizace tkání a komunikace mezi

buňkami. Nevedou spor o data a pozořování, nýbrž spor o jejich interpretaci, a v důsledku tedy i pochopení podstaty celého procesu. Například způsobují vrozené mutace některých genů (z hlediska SMT nádorových supresorů) primárně rozvrat regulace buněčné proliferace, nebo vyvolávají rozvrat struktury tkání, jehož následkem je potom neadekvátní signalizace, komunikace mezi buňkami projevující se mimo jiné změnou proliferace některých typů buněk? Zatímco TOFT bere v úvahu především kontext, tkáňové uspořádání, SMT vnímá buňky uvnitř tkání jako kvazi-autonomní jednotky řízené zevnitř svými geny [11].

Mohlo by se zdát, že neustálý posun v uvažování hlavního proudu nádorové biologie (SMT) směrem ke studiu mikroprostředí a komplexních vztahů uvnitř nádorů dává TOFT a jejím autorům za pravdu a že je také bude uspokojovat. Ale tak to zřetelně není. V jedné své starší práci autoři TOFT odmítli posuny v uvažování zastánců SMT jako pouhé korekce pojetí, které je špatné ve svém principu: „Pokud zastánci SMT narazí na nesrovnalosti, nakládají s nimi podobně jako astronomové v pre-koperníkovské éře, když naráželi na nesrovnalosti mezi teorií a svými daty o pohybu planet. Oběžným drahám planet neustále přidávali další a další korekce. Přitom řešením nesrovnalostí bylo odstranit Zemi ze středu ptolemaiovského vesmíru a zasadit na její místo Slunce. A tato metafora je pro současnou kancerogenezi plně platná.“ [30]. Sotoová a Sonnenschein trvají na tom, že to, co je nezbytné, je skutečně zásadní změna paradigmatu, kterým na procesy vývoje nádoru nahlížíme. Pro ně jsou SMT a TOFT neslučitelné [11,31].

Protinádorová terapie

Znalost a přijetí, vědomí si obou odlišných konceptů – ať už je vnímáme jako vyhrcočeně neslučitelné nebo konvergující – může v oblasti nádorové biologie významně ovlivnit řadu věcí. V teoretické rovině uspořádání experimentů (např. uvědomění si omezené vypovídací hodnoty 2D tkáňových kultur, nezbytnost kooperace různých buněčných typů...) a interpretaci jejich výsledků, obecně tedy naše porozumění kancerogenezi.

V praktické rovině to pak může např. významně ovlivnit strategii protinádorové terapie [32]. Při pochopení významu kontextu, tj. struktury tkáně a především jejího funkčního příspěvku k vývoji nádorů nebude protinádorová terapie mířit pouze nebo především na nádorové buňky, ale také na fibroblasty, endoteliální buňky, leukocyty a další buňky imunitního systému a další buněčné typy i nebuněčné struktury (extracelulární matrix a její složky). Taková terapeutika již byla vyvinuta (např. bevacizumab/Avastin) a další jistě budou následovat. Zde stojí za to připomenout a citovat jeden starší komentář klasika nádorové angiogeneze Judaha Folkmana. V roce 2000, když vysvětloval výhody anti-angiogenní terapie, se do značné míry vymezoval vůči převládajícímu, tj. somatickému mutačnímu paradigmatu, které opakovaně nazýval genocentrickým a vtipně označil svůj odlišný úhel pohledu jako „endoteliálně-centrické paradigma“ [33]. Mohlo by to vypadat jako vtipný bonmot respektovaného velikána nádorové biologie. Vtip, který odráží vědomí příliš těsného (tehdejšího?) úhlu pohledu na vývoj nádorů. Jen kdyby za tímto povzdechem nebyly dlouhé roky odmítání, až ostrakizace, kterého se mu ze strany zastánců SMT dostávalo. Ti nejenže na dlouhou dobu jeho práci ignorovali, nazývali ho šarlatánem, ale také mu na dlouho komplikovali možnosti, aby na svém objevu dále účinně pracoval [34].

Třetí teorie?

Jak bylo řečeno v předchozím odstavci, anti-angiogenní terapie nádorů nebyla výsledkem nějakého zásadního paradigmatického přehodnocení SMT, spíše výsledkem vývoje a celkem přirozeného posunu v chápání kancerogeneze směrem k vyšší komplexitě. To by také dávalo za pravdu filozofovi Christophu Malaterrovi, který v roce 2007 napsal podrobnou, zasvěcenou studii organicizmu a redukcionizmu ve výzkumu nádorů a došel k závěru, že pozice SMT a TOFT nejspíš nesmiřitelné nejsou. Jednak poukázal na určitou argumentační a důkazní nedůslednost nebo nedotaženost organicistů při jejich vymezování se vůči redukcionistům, a dále se domní-

val, že obě teorie jeví tendenci ke konvergenci. Malaterre předpověděl, nebo přinejmenším připustil vytvoření třetí teorie – tzv. **systemického** pohledu na karcinogenezi – která bude obě výchozí stanoviska spojovat [5].

Do nějaké míry představu o systemické teorii karcinogeneze naplňuje **stochastický epigenetický** model vývoje nádorů Andrewa Feinberga. Podle tohoto modelu stojí na počátku vývoje nádoru epigenetické změny, především změny imprintingu – metylace DNA spojená s kovalentními modifikacemi histonů. Na základě svých výsledků se Feinberg domnívá, že určitá míra spontánní stochastické heterogeneity epigenomu je přirozená a vlastní všem, tedy i zdravým buňkám a je pravděpodobně zdrojem adaptability a evoluce. K jejímu výraznému navýšení může docházet v důsledku stresu, např. opakovanými cykly poškození a hojení. Tedy vlivem a působením mikroprostředí nebo i širšího okolí nádoru. Důsledkem takto navýšených epigenetických změn může být variabilita genové exprese, vč. změn v expresi genů, jejichž produkty se podílejí na regulaci klíčových buněčných vlastností a funkcí, které si spojujeme s vývojem nádorů [35,36].

A jaký je vztah epigenetického modelu vývoje nádorů k SMT? Feinberg doslova říká, že genetický model je v pořádku, jen je neúplný a představuje pouze 50 % příčiny a vysvětlení karcinogeneze. Podle Feinberga je srdcem evoluce nádoru právě epigenetika. Změnu epigenomu vidí jako první fázi vývoje nádorů, po které teprve následuje fáze vzniku a selekce mutací genů, následovaná eskalací genetické a epigenetické nestability [35]. Počátky výzkumu epigenetiky – spojené především se jménem Conrada Waddingtona – spadají již do první poloviny 20. století. V souvislosti s tématem tohoto sdělení není bez zajímavosti, že dveře k uznání podílu epigenetických mechanismů na vývoji nádorů otevřely objevy mutací v genech kódujících složky epigenetického aparátu. Jinými slovy, byl to čistokrevný SMT přístup, který vedl k rozpoznání a uznání účasti epigenetických mechanismů na vývoji nádorů [37].

Závěr

Je tedy otázka, zda má smysl se ještě dnes zabývat SMT a TOFT a jejich „střetem“ a k čemu je takové zkoumání dobré. Pokud jde o odpověď na bezprostřední otázku, kterou si obě teorie kladly – tedy jak vznikají nádory a na jaké úrovni leží klíčová příčina jejich vzniku – dá se na základě všech dosavadních zkušeností předpokládat, že dříve nebo později bude nalezena a její nalezení bude spíše otázkou času a experimentálního úsilí než teoretického zodpovězení otázky, zda pravdu mají redukcionisté, nebo organicisté. Na druhou stranu, pokud si budeme vědomi těchto dvou pojetí, bude to zpřesňovat způsob, jakým budeme o celé problematice přemýšlet, jak budeme experimentovat a interpretovat výsledky [38].

Literatura

- Weinberg RA. Oncogenes, tumor suppressor genes, and cell transformation: trying to put it all together. In: Brugge J, Curran T, Harlow E et al (eds). Origin of human cancer: a comprehensive review. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press 1991: 1–13.
- Weinberg RA. Coming full circle – from endless complexity to simplicity and back again. Cell 2014; 157(1): 267–271. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.004.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100(1): 57–70.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144(5): 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
- Malaterre C. Organicism and reductionism in cancer research: towards a systemic approach. Int Stud Philos Sci 2007; 21(1): 57–73.
- Weinberg AR. Jediná odrodila buňka. Jak vzniká rakovina. Praha: Academia 2003.
- Sonnenschein C, Soto AM. Are times a 'changing' in carcinogenesis? Endocrinology 2005; 146(1): 11–12.
- Sonnenschein C, Soto AM. The society of cells: cancer and control of cell proliferation. New York: Springer-Verlag 1999.
- Stewart TA, Mintz B. Successful generations of mice produced from an established culture line of euploid teratocarcinoma cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78(10): 6314–6318.
- Soto AM, Sonnenschein C. The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? Bioessays 2004; 26(10): 1097–1107.
- Soto AM, Sonnenschein C. Emergentism as a default: cancer as a problem of tissue organization. J Biosci 2005; 30(1): 103–118.
- Soto AM, Sonnenschein C. One hundred years of somatic mutation theory of carcinogenesis: is it time to switch? Bioessays 2014; 36(1): 118–120. doi: 10.1002/bies.201300160.
- Maffini MV, Soto AM, Calabro JM et al. The stroma as a crucial target in mammary gland carcinogenesis. J Cell Sci 2003; 117(8): 1495–1502.
- Dolberg DS, Bissell MJ. Inability of Rous sarcoma virus to cause sarcomas in the avian embryo. Nature 1984; 309(5968): 552–556.
- Weaver VM, Petersen OW, Wang F et al. Reversion of the malignant phenotype of human breast cells in three-dimensional culture and in vivo by integrin blocking antibodies. J Cell Biol 1997; 13(1): 231–245.

- Nelson CM, Bissell MJ. Of extracellular matrix, scaffolds, and signaling: tissue architecture regulates development, homeostasis, and cancer. Annu Rev Cell Dev Biol 2006; 22: 287–309.
- LaBarge MA, Petersen OW, Bissell MJ. Of microenvironments and mammary stem cells. Stem Cell Rev 2007; 3(2): 137–146.
- Ghajar CM, Bissell MJ. Extracellular matrix control of mammary gland morphogenesis and tumorigenesis: insights from imaging. Histochem Cell Biol 2008; 130(6): 1105–1118. doi: 10.1007/s00418-008-0537-1.
- Bissell MJ, Inman J. Reprogramming stem cell is microenvironmental task. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(41): 15637–15638. doi: 10.1073/pnas.0808457105.
- Weigelt B, Bissell MJ. Unraveling the microenvironmental influences on the normal mammary gland and breast cancer. Semin Cancer Biol 2008; 18(5): 311–321. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.03.013.
- Spencer VA, Xu R, Bissell MJ. Gene expression in the third dimension: the ECM-nucleus connection. J Mammary Biol Biol Neoplasia 2010; 15(1): 65–71. doi: 10.1007/s10911-010-9163-3.
- Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nat Med 2011; 17(3): 320–329. doi: 10.1038/nm.2328.
- Klausner RD. The fabric of cancer cell biology – weaving together the strands. Cancer Cell 2002; 1(1): 3–10.
- Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. Cancer Cell 2012; 21(3): 309–322. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.022.
- Polyak K, Weinberg RA. Transition between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. Nat Rev Cancer 2009; 9(4): 265–272. doi: 10.1038/nrc2620.
- Tam WL, Weinberg RA. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. Nat Med 2013; 19(11): 1438–1449.
- Gupta PB, Chaffer CL, Weinberg RA. Cancer stem cells: mirage or reality? Nat Med 2009; 15(9): 1010–1012. doi: 10.1038/nm0909-1010.
- Pattabiraman DR, Weinberg RA. Tackling the cancer stem cells – what challenges do they pose? Nat Rev Drug Discov 2014; 13(7): 497–512. doi: 10.1038/nrd4253.
- Chaffer CL, Weinberg RA. How does multistep tumorigenesis really proceed? Cancer Discov 2015; 5(1): 22–24. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0788.
- Sonnenschein C, Soto AM. Somatic mutation theory of carcinogenesis: why it should be dropped and replaced. Mol Carcinogenesis 2000; 29(4): 205–211.
- Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. Semin Cancer Biol 2008; 18(5): 372–377. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.03.012.
- Kenny PA, Lee GY, Bissell MJ. Targeting the tumor microenvironment. Nat Biosci 2010; 12: 3468–3474.
- Folkman J, Hahnelfeldt P, Hlatky L. Cancer: looking outside the genome. Nat Rev Mol Cell Biol 2000; 1(1): 76–79.
- NOVA [homepage on the Internet]. Cancer warrior [cited 2015 June 1]. Available from: <http://www.pbs.org/wgbh/nova/cancer/program.html>.
- Feinberg AP. Epigenetic stochasticity, nuclear structure and cancer: the implications for medicine. J Int Med 2014; 276(1): 5–11. doi: 10.1111/joim.12224.
- Timp W, Feinberg AP. Cancer as a dysregulated epigenome allowing cellular growth advantage at the expense of the host. Nat Rev Cancer 2013; 13(7): 497–510. doi: 10.1038/nrc3486.
- Rodríguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. Nat Med 2011; 17(3): 330–339. doi: 10.1038/nm.2305.
- Chlapek P, Chovanová S, Sláviková V et al. Mikroprostředí nádoru – možnost výzkumu v podmínkách in vitro. Klin Onkol 2014; 27 (Suppl): S48–S52.

Vplyv liečby na kognitívne funkcie a kvalitu života u pacientov s karcinomom semenníkov

Impact of Treatments to Improve Cognitive Function and Quality of Life on Cancer Patients with Carcinoma of the Testes

Vasíľková L.

Psychologická ambulancia, Poliklinika, Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Výhodiská: Rakovina semenníkov je jedným z najčastejších a najlepšie liečiteľných onkologických ochorení u mužov vo veku 15–49 rokov. Vzhľadom k vysokej miere prežitia, v tejto populácii pacientov, je podstatné zachovanie kvality života a minimalizovanie nežiaducich účinkov liečby. Maligné nádory a ich liečba ovplyvňujú pacientov nežiaducim spôsobom vo viacerých dimenziách psychosociálneho a neurokognitívneho fungovania. Čoraz viac pozornosti sa venuje negatívne dopadu ochorenia a liečby na mozog, kognitívne funkcie a následné neurokognitívne dysfunkcie, označované ako „chemo brain“ alebo „chemo fog“. Nádorové ochorenia a ich liečba sú asociované s neurotoxicitou a s kognitívnymi deficitmi, ktoré sa manifestujú v kľúčových oblastiach kognitívnych funkcií. Všetky tieto problémy môžu nepriaznivo ovplyvňovať pacientov v liečbe a v remisii v dôsledku čoho dochádza k znižovaniu kvality života vo viacerých oblastiach. Vzhľadom na relatívne dobré prežitie pacientov s rakovinou semenníkov, je dôležité pochopiť charakter, rozsah a časový priebeh symptómov ochorenia, liečby a jej nežiaducich účinkov a dopad toxicity onkologickej liečby, ktoré môžu viesť k dlhodobým fyzickým, psychickým a sociálnym problémom. Pacienti s testikulárnymi nádormi, majú vysokú možnosť vyliečenia a preto vnímajú nielen krátkodobé, ale aj dlhodobé vedľajšie účinky terapie, ktoré ovplyvňujú ich kvalitu života. **Cieľ:** Cieľom tohto článku je ponúknuť ucelený a stručný pohľad na problematiku kognitívnych dysfunkcií a kvality života pacientov s rakovinou semenníkov. **Záver:** Prínosom by bolo, ak by sa časť výskumu v oblasti karcinómu semenníkov sústredila aj na vzťah psychosociálnych faktorov, psychických porúch a kognitívnych funkcií u tejto skupiny pacientov.

Kľúčové slová

kognitívne funkcie – kvalita života – sexualita – body image

Autorka deklaruje, že v súvislosti s predmetom štúdie nemá žiadne komerčné zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrdzuje, 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.



Mgr. Lucia Vasíľková

Psychologická ambulancia
Poliklinika

Národný onkologický ústav
Klenová 1

833 10 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: luckavasilkova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 1. 12. 2015

Prijaté/Accepted: 20. 3. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016267>

Summary

Background: Testicular cancer is one of the most common and most treatable cancers in men aged 15–49 years. The high survival rates mean that it is essential to maintain quality of life and minimize adverse effects associated with treatment. Both malignant tumors and the modalities used to treat them can have adverse effects from both a psychosocial and a neurocognitive function perspective. Recently, attention has focused on the negative impact of the disease and its treatment on the brain and on cognitive function, which can result in a form of neurocognitive dysfunction known as „chemo brain“ or „chemo fog“. Both cancer itself and the modalities used to treat it are associated with neurotoxicity and cognitive deficit, which are manifest in key areas of cognitive function. These problems may adversely affect both patients undergoing treatment and those in remission, with a consequent reduction in quality of life. Because many patients survive testicular cancer, it is important to understand the characteristics, range, and time course of disease symptoms, treatment, and side effects, all of which can lead to long-term physical, psychological, and social problems. Testicular cancer has a high potential for cure; therefore, patients suffer not only short-term but also long-term side effects associated with therapy. **Aims:** This article aims to offer a complete and concise overview of cognitive dysfunction and quality of life for patients with testicular cancer. **Conclusion:** It would be beneficial if research into testicular cancer also focused on the relationships between psychosocial factors, psychological disorders, and cognitive function.

Key words

cognitive functions – quality of life – sexuality – body image

Úvod

Rakovina semenníkov je jedno z najčastejších a najlepšie liečiteľných onkologických ochorení u mužov vo veku 15–49 rokov, pričom jej výskyt sa zvyšuje. Vzhľadom k vysokej miere prežitia v tejto populácii pacientov je dôležité zachovanie kvality života (quality of life – QOL) a minimalizovanie nežiaducich účinkov liečby [1]. Tieto aspekty ochorenia sú obzvlášť významné, pretože karcinóm semenníkov sa vyskytuje u mužov, ktorí sa blížia k vrcholu v osobnom a v profesijnom živote alebo sú na ňom, kedy fertilita, maskulinita a rodinný život majú centrálny význam [2].

Vplyv ochorenia a liečby na kognitívne funkcie

Maligné nádory a ich liečba (chemoterapia, rádioterapia, hormonálna terapia, chirurgická liečba) ovplyvňujú nežiaducim spôsobom mnoho onkologických pacientov vo viacerých dimenziách psychosociálneho a neurokognitívneho fungovania. Výskumníci v oblasti onkológie a lekári sú si stále viac vedomí negatívnych dopadov rakoviny a jej liečby na mozog, mentálne procesy a kognitívne funkcie. Avšak účinné intervencie pri liečbe rakoviny v súvislosti s liečbou neurokognitívnych dysfunkcií, označovaných aj ako „chemo brain“ alebo „chemo fog“, stále chýbajú. Tento fakt je spôsobený čiastočne aj ťažkosťami pri pochopení ich etiológie a nedostatkom spoľahlivých metód na posudzo-

vanie prítomnosti a závažnosti kognitívnych porúch. Nádorové ochorenia a ich liečba sú asociované s neurotoxicitou a s kognitívnymi deficitmi, ktoré sa manifestujú v kľúčových oblastiach kognitívnych funkcií (tab. 1).

Všetky tieto problémy a poruchy môžu nepriaznivo ovplyvniť pacientov v liečbe, ale aj v remisii, v dôsledku čoho dochádza k znižovaniu QOL v viacerých oblastiach – psychosociálna, ekonomická, emocionálna, interpersonálna [3]. Neurokognitívne dysfunkcie vznikajúce ako následok ochorenia a liečby boli zistené až u 75 % pacientov a prežívších s malígnymi nádormi, ako napr. prsník, hlava a krk, prostata, semenníky či kolo- rektálny karcinóm [4].

Etiológia neurokognitívnych dysfunkcií

Etiológia neurokognitívnych dysfunkcií v takýchto prípadoch síce nie je doposiaľ známa, avšak výskumníci navrhujú rad možných príčin, ktoré vyplývajú tak z nádorových ochorení, ako aj z liečby (schéma 1). Niektoré z možných faktorov podieľajúcich sa na ich vzniku zahŕňajú biochémiu mozgu, genetické predispozície k poklesu kognitívnych funkcií, tumory mozgu, metastázy v mozgu, zlyhania hematoencefalickej bariéry, poškodenie DNA, poruchy nervovej sústavy, demyelinizácia, mikrovaskulárne obštrukcie, CMP, oxidatívny stres, zmeny hladiny hormónov, abnormálne aktivity cytokínov [5]. Tieto faktory môžu

Tab. 1. Prehľad kognitívnych deficitov spôsobených nádorovým ochorením a liečbou [4].

Kognitívne deficity

pozornosť	narušenie koncentrácie, selektívnej pozornosti, roztržitosť
pamäť	ťažkosti pri okamžitom a oneskorenom vybavovaní, poruchy krátkodobej alebo pracovnej pamäti, problémy v oblasti verbálnej a vizuálnej pamäti
rýchlosť spracovania informácií	problémy pri kognitívnej manipulácii s dátami
exekutívne funkcie	problémy pri plánovaní, organizovaní, riešení problémov, v abstraktnom myslení, znížená mentálna flexibilita, kognitívny vhlad alebo schopnosť monitorovať a korigovať vlastné presvedčenie

byť samostatne pôsobiace alebo synergicky zapojené do kognitívnych dysfunkcií a môžu rôznorodo zhoršovať kognitívne problémy na základe osobnej charakteristiky pacientov, ako je vek, vzdelanie, kognitívne rezervy, či psychologické a behaviorálne komorbidity [6]. Vzhľadom na relatívne dobré prežitie mnohých pacientov s rakovinou semenníkov je dôležité pochopiť charakter, rozsah a časový priebeh symptómov ochorenia, liečby a jej nežiaducich účinkov a dopad toxicity onkologickej liečby [3].

Chemoterapia a zmeny v kognitívnych funkciách

Kognitívnymi funkciami vo všeobecnosti myslíme mentálne procesy vyššieho rádu, ktoré zahŕňajú spracovanie informácií a vyžadujú integračnú aktivitu niekoľkých oblastí mozgu. Kognitívne funkcie môžu byť zmenené na základe dvoch odlišných a vzájomne pôsobiacich dráh:

1. psychické dôsledky – diagnóza rakoviny môže viesť k úzkosti, stresu a depresii;
2. priame fyziologické účinky liečby onkologického ochorenia.

Zmeny kognitívnych funkcií ako dôsledok onkologickej liečby boli zaznamenané už v roku 1980. Samotná liečba, najmä chemoterapia a jej nežiaduce účinky (nauzea, vomitus, kachexia, anorexia, zníženie imunity, strata chuti do jedla, zníženie sexuálnej apetytu a iné), vedú často k anxiете, depresii a k vysokej hladine stresu. Následná interakcia fyziologických a psychosociálnych faktorov ovplyvňuje aj kognitívne funkcie. Vzhľadom k nejasnému charakteru problému (napr. často spolu sa vyskytujúce faktory) je ťažké určiť presné príčiny možného úbytku kognitívnych funkcií. Napriek tomu je chemoterapia označovaná ako dôležitý potenciálne prispievajúci faktor pri úbytku kognitívnych funkcií u onkologických pacientov. Okrem toho zmeny kognitívnych funkcií môžu byť závislé od dávky a typu chemoterapie a taktiež od doby trvania liečby. Vo všeobecnosti pacienti liečení chemoterapiou majú skúsenosť s poklesom kognitívnych funkcií sú aj naďalej posudzovaní v rozsahu normálneho fungovania. Pacienti vykazujú podľa

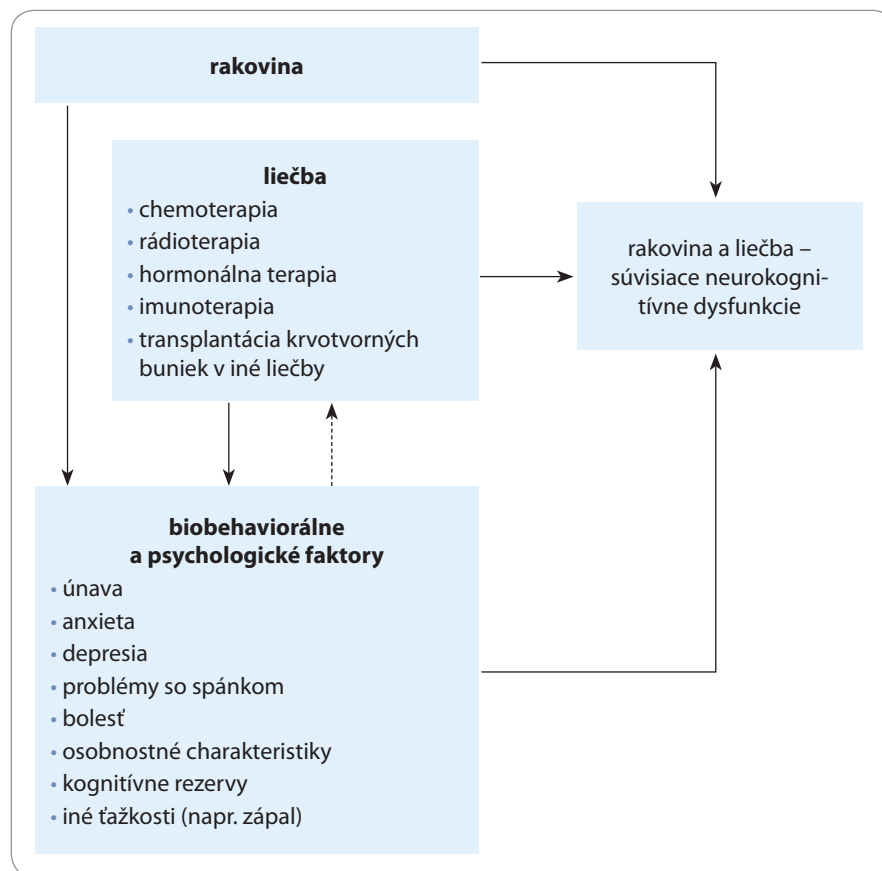


Schéma 1. Schéma možných príčin vzniku neurokognitívnych dysfunkcií vyplývajúcich z ochorenia a liečby [5].

niektorých výskumov len mierne zhoršené výkony v porovnaní so zdravou populáciou. Hoci mierne až stredne ťažký pokles kognitívnych funkcií nemusí spĺňať kritériá klinickej definície kognitívnej poruchy, zmeny môžu odrážať pokles premorbídnych úrovní kognitívnych funkcií a ovplyvniť QOL a schopnosť fungovania [7].

Skúsenosti onkologických pacientov s kognitívnymi dysfunkciami predstavujú podstatný problém, pretože majú potenciál ovplyvniť pracovné, školské a spoločenské aktivity, keďže pacienti liečení chemoterapiou sa často sťažujú na zabúdanie, roztržitosť a neschopnosť sústrediť sa pri vykonávaní každodenných úloh. Vzhľadom k tomu prevažuje úsilie charakterizovať kognitívne dysfunkcie ako dôsledok chemoterapie. Novšie dôkazy však naznačujú, že poškodenie môže existovať už pred systémovou liečbou. Dôkazy o kognitívnych dysfunkciách pred začatím chemoterapie boli hlásené napr. u pacientov s kar-

cinómom prsníka, prostaty, malobunčového karcinómu pľúc a semenníkov. Čoraz častejšie sa dáva do popredia potreba longitudinálnych štúdií na rozpoznanie kognitívnych dysfunkcií pred začatím systémovej liečby. Zatiaľ čo mnohé štúdie sa sústreďujú na kognitívne dysfunkcie u žien s rakovinou, je dôležité venovať sa aj kognitívnym dysfunkciám u mužov s rakovinou, pretože sú rovnako ohrození [8].

Výskum u mužov s rakovinou semenníkov (n = 69, použité metodiky: neuropsychologická batéria testov merajúca pozornosť, psychomotorické tempo, učenie, pamäť, reč, exekutívne a motorické funkcie, škála depresie CES-D, dotazník úzkosti STAIS), ktorý bol realizovaný po orchiektómii a pred adjuvantnou chemoterapiou, odhalil, že približne 48 % pacientov vykazovalo v čase merania kognitívne zhoršenie, ktoré bolo podstatne väčšie, ako sa očakávalo vzhľadom k normám zdravej populácie. Pacienti vykazovali zhoršenie

v motorických funkciách, verbálnom učení a v exekutívnych funkciách. Prevalencia kognitívnej poruchy u mužov s novodiagnostikovaným karcinómom semenníkov je nečakane vysoká už pred začatím adjuvantnej chemoterapie. Títo muži sú vo väčšine prípadov mladí, uprostred profesionálnej kariéry, často s novo založenými rodinami a sociálnym prostredím, ktoré vyžaduje optimálne kognitívne fungovanie. Preto je dôležité byť si vedomý možných nepriaznivých účinkov liečby na pracovné, rodinné a sociálne fungovanie. Kým merania psychomotorického tempa boli spojené s depresiou a anxiétou, žiadne kognitívne domény neboli spojené s emocionálnym distresom, s časom od operácie, so štádiom ochorenia alebo s hladinou α -fetoproteínu, laktátdehydrogenázy, ľudského choriogonadotropínu a testosterónu [8]. Schagen et al [9] uvádzajú na základe použitia neuropsychologickej batérie testov (dotazníka EORTC QLQ-C30, dotazníka úzkosti a depresie HSCL-25 a dotazníka únavy MFI-20) kognitívne dysfunkcie len u 5,5 % pacientov s rakovinou semenníkov ($n = 70$), ktorí boli testovaní v priemere tri roky po operácii a neabsolvovali ďalšiu adjuvantnú terapiu.

Komplexné integratívne modely kognitívnych dysfunkcií poukazujú aj na silný vplyv sociodemografických a psychologických faktorov, ako sú pohlavie, vzdelanie, negatívna afektivita, averzívne pocity ako hanba, vina, iritabilita alebo hostilita [10].

Vplyv psychiky pri vzniku kognitívnych dysfunkcií

Psychický distress, ako je depresia a anxieta, môže ovplyvniť duševné procesy a kognitívnu výkonnosť priamo aj nepriamo a môže byť jedným z príčinných faktorov vzniku neurokognitívnych dysfunkcií. Kerstes et al na základe klinických interview, analýzy fMRI a výsledkov batérie testov (Nelsonov čítací test pre dospelých, dotazník úzkosti STA) zistili, že priamy vplyv anxiety a depresie na kognitívne funkcie je problematický predovšetkým pre pozornosť a pamäť [11]. Rastúce dôkazy naznačujú, že psychické stavy môžu mať tiež nepriamy vplyv na kognitívne funkcie. Existuje sig-

nifikantné spojenie medzi depresiou a zmenami v mozgových štruktúrach, funkčnými neuroanatomickými alebo štrukturálnymi procesmi (napr. aktivácia hipokampu) a kognitívnymi operáciami, ktoré sú rozhodujúce pre samotnú kogníciu, pozornosť a pamäť [12]. Okrem toho ochorenie a neurotoxická liečba môžu zhoršiť premorbidný psychický distress a neurokognitívne postihnutia. Neustále narastá aj záujem o zapojenie odpovedí imunitného systému počas psychického distressu, predovšetkým vzťahu medzi zápalovými cytokínmi a náladou, keďže depresia a úzkosť boli spojené práve s akútnymi zápalovými imunitnými reakciami na základe zvýšených krvných hladín C reaktívneho proteínu a vyšších koncentrácií zápalových cytokínov, ako interleukínu IL-6, IL-1 beta, tumor nekrotizujúceho faktoru α (TNF- α), a IL-1 antagonista receptora [13]. Podkladové neurobiologické mechanizmy spájajúce psychický distress a neurokognitívne dysfunkcie ešte nie sú jasne popísané [3].

Neurokognitívne dysfunkcie môžu nepriaznivo ovplyvňovať aj správanie a funkcionálne operácie, ktoré sú ústredné pri schopnosti jedinca úspešne sa zapojiť do každodenných činností. Pokles schopností v psychických a neurobiologických výkonoch (napr. adynamia a motivácia), v intrapersonálnych procesoch a v sebakontrolle (napr. impulzivita, disinhibícia, výrečnosť, tangencialita, podráždenosť, nervozita a nízka frustračná tolerancia) môžu mať významné medziľudské a vzťahové dôsledky pre pacientov s rakovinou v liečbe aj v remisii. Rastúci počet kontrolných štúdií onkologických ochorení skúma vzťahy medzi rakovinou, chemickými a rádiologickými terapiami a únavou [14]. Nedostatok sily a energie spojený s rakovinou a jej liečbou bol sledovaný prostredníctvom výskumu únavy súvisiacej s rakovinou. Neurokognitívne dysfunkcie môžu byť teda spojené aj s onkologickou únavou, avšak štúdie o vzťahu medzi únavou vyplývajúcou z rakoviny, následnou liečbou a neurokognitívnymi dysfunkciami stále chýbajú [3].

QOL pacientov s karcinómom semenníkov

Rovnako ako iné onkologické ochorenia aj karcinóm semenníkov môže viesť

k dlhodobým fyzickým, psychickým a sociálnym problémom. QOL ovplyvňujú partnerské vzťahy, oblasť sexuality, body image a s tým spojený pocit mužnosti, infertility, postavenie v práci, resp. nezamestnanosť. Liečba rakoviny semenníkov zvyčajne zahŕňa orchietómiu s následnou terapiou v závislosti od histológie nádoru a fázy ochorenia. Pacienti často absolvujú aj dodatočnú rádioterapiu či chemoterapiu. Pri liečbe chemoterapiou je potrebné zohľadňovať aj jej možné vedľajšie účinky, ako napr. Raynaudov syndróm, tinitus, kardiovaskulárne ochorenia, infertility, zvýšená únava, alopecia, nechutenstvo, diareja, nauzea, vomitus, gastrointestinálne ťažkosti a iné, ktoré pri posudzovaní QOL zohrávajú významnú rolu. Ďalšou možnosťou terapie v prípade zvyškovej nádorovej masy po chemoterapii je nervy šetriaca retroperitoneálna lymfadenektómia, ktorá taktiež ovplyvňuje QOL pacientov [2].

Dlhodobé psychosociálne problémy

Liečba karcinómu semenníkov rovnako ako iných onkologických diagnóz býva spojená s emocionálnym distresom, predovšetkým s úzkosťou. Zatiaľ čo väčšina mužov uvádza dobré zotavovanie po liečbe, štvrtina pacientov hlási psychické ťažkosti, problémy vo viacerých oblastiach života. Tieto problémy často krátkrát existujú súbežne [15]. K uvedeným problémom sa ako dôsledok ochorenia a liečby často pridáva značné narušenie, deformácia a zníženie hodnoty mnohých každodenných rolí muža (napr. rola manžela, otca, kolegu, priateľa, športovca, manažéra atď.), čo môže viesť až k rozpadu zmysluplnej identity. Navyše určité ochorenia, medzi ktoré patrí aj rakovina, sú zaťažené výraznou stigmatizáciou v spoločnosti. V posledných desaťročiach sa práve onkologické diagnózy stali výrazne stigmatizovaným ochorením, ktoré je najčastejšie spájané so smrťou – rakovina = smrť. Avšak pokroky, ktoré už v medicíne prebehli a neustále prebiehajú pri porozumení onkologickým ochoreniam, zavádzaní nových liečebných postupov a chirurgických zákrokov znamenajú pre pacientov čoraz väčšiu šancu na úplné vyliečenie alebo

poskytujú možnosť viesť s touto diagnózou kvalitný život.

Pohlavie je jednou z premenných ovplyvňujúcich zdravie a ochorenie v priebehu života. Prístup mužov a žien v súvislosti s postojom k zdraviu, k chorobe a k využívaniu zdravotníckej starostlivosti sa líši. Je dôležité poukázať aj na rôznorodé kultúrne skúsenosti mužov a žien s rakovinou, ktoré vyplývajú nielen z biologických odlišností, ale taktiež z rozdielnych očakávaní týkajúcich sa primeranosti správania sa oboch pohlaví. V súvislosti s týmto javom bol zavedený termín „hegemónna maskulinita“, ktorý bol použitý na opis dominantnej formy mužnosti v súčasnej západnej spoločnosti, ktorá sa vyznačuje húževnatosťou, stoicismom, malou alebo žiadnou emočnou senzitivitou, silou, úspechom a sebestačnosťou [16]. Poukazuje na to, že mužské telá majú tendenciu byť viac oceňované a hodnotené z hľadiska sily a funkčnosti, zatiaľ čo ženské telá boli považované skôr za funkčne inferiórne a v istých životných fázach majú tendenciu stať sa medikalizovaným. Záujem o zdravie mužov sa objavil až v neskorších rokoch a súvisel práve s rastúcim výskytom rakoviny prostaty a semenníkov a s faktom, že muži sa viac zdráhajú vyhľadať lekársku pomoc. V súvislosti s týmito faktami a tvrdeniami sa v priebehu posledných rokov objavila nová paradigma zdravia, ktorá označuje maskulinitu ako „nezdravú“, pretože činnosti, ktoré sú v našej kultúre prevažne asociované s tvrdením, že muž by mal byť zamestnaný, schopný zabezpečiť rodinu, mal by športovať, mal by byť sexuálne aktívny, mal by vykonávať každodenné úlohy a mal by sa zapojiť do starostlivosti o domácnosť – sú ochorením alebo liečbou buď odobraté alebo prísne obmedzené. Tieto základné úlohy sú počas liečby do určitej miery nahradené potrebou adaptovať sa na novú sociálnu rolu, rolu pacienta, ktorá sa vyznačuje väčšou starostlivosťou o seba, autoobserváciou, absolvovaním rozličných vyšetrení a pravidelných zdravotných prehliadok, využívaním doplnkových terapií (medzi nimi aj psychoterapie) a iné. Spomínané aktivity sú však v spoločnosti často považované skôr za femininné. Akceptovať tieto zmeny môže byť pre pacientov ne-

smierne náročné, predovšetkým ak sú spojené s rizikom pretrvávania aj v období po liečbe. Mnohé výskumy zaoberajúce sa QOL mužov s rakovinou semenníkov sa sústreďia práve na vyššie spomínané domény QOL:

- otázky zamestnania a financií,
- zmeny v sociálnych rolách (rodina, komunita),
- zmeny tela (body image).

Obavy, ktoré muži vyjadrovali vo výskume na základe semi-štruktúrovaného interview, naznačujú, že karcinóm semenníkov u mužov naruša niektoré významné aspekty toho, čo je označované ako maskulinita. V takomto prípade sú nesomatické vplyvy onkologických ochorení u mužov ešte hlbšie, ako sa v súčasnosti uznáva [17].

Zamestnanie a financie

Jedným z dôsledkov onkologického ochorenia a následnej liečby je aj finančná náročnosť. Muži uvádzajú, že je nielen ohrozené ich zamestnanie a príjem, ale vplyvom choroby často vznikajú aj dodatočné náklady. Muži často hovoria, že im práca chýba, pretože im poskytuje pocity užitočnosti, sebavedomia, pocit, že ich život má zmysel a cieľ a práve vďaka nej dokážu podporovať svoje rodiny. Mnohí muži sa v priebehu liečby, v čase keď sú nezamestnaní alebo práce neschopní, cítia zbytoční, frustrovaní a často aj nahnevaní. Strata zamestnania a následná strata príjmu a dodatočné náklady sú pre mužov a ich rodiny zaťažujúce, muži sa touto otázkou začínú zaoberať v čase, keď bojujú o život a sú pod vplyvom tlaku a stresu kvôli zlému zdraviu a neistej budúcnosti. Medzi ďalšie problémy, ktorým muži s onkologickým ochorením čelia, je snaha vybaviť si invalidný dôchodok alebo iné sociálne benefity, na ktoré majú nárok. V takýchto situáciách sa mnohí cítia ponížujúco a považujú to za nespravodlivé, pričom hodnotia svoju QOL ako zhoršenú [17].

Zmena role

Rovnako ako ženy-onkologické pacientky, aj muži sú si vedomí bremena, ktoré bolo presunuté na ich partnerky a rodinu s príchodom choroby. Snažia sa preto ochrániť rodinu od dôsledkov cho-

roby, či už citovo alebo prakticky. Často ukrývajú nielen emócie, ale rovnako aj bolesť. Vytvárajú klamlivé zdanie, že je všetko v poriadku; napriek bolestiam a strachu tak robia s úmyslom ochrániť partnerku a deti. U starších mužov sa častejšie objavuje aj vedomie, že ich partnerky majú taktiež zdravotné a pracovné ťažkosti, a nechcú ich zaťažovať aj svojím, resp. nechcú byť na ťažšom [17].

Body image, sexualita a fertilita

Nádorové ochorenie a jeho liečba vedú aj k zmenám v sexuálnych funkciách, znižuje sa potešenie zo sexu a mení sa rovnováha v partnerskom vzťahu a narušajú aj pocity istoty a bezpečia v živote vrátane partnerského života. Počas ochorenia dochádza k zhoršeniu vnímania vlastnej erotickej atraktivity, ktoré je determinované jazvami, lymfédómom, alopeciou, úbytkom alebo nárastom hmotnosti či amputáciou (prsníka, rekta, končatín atď.). Najčastejšie sa pri onkologických ochoreniach objavuje strata sexuálnej apetencie, strata pohlavnej role (amputácia penisu, pošvy), porucha orgazmu, porucha ejakulácie, bolestivý sexuálny styk, infertilita, sterilita. K ovplyvneniu kvality sexuálneho života dochádza v období diagnostiky aj liečby ochorenia, ale sexuálne dysfunkcie sú veľmi často podceňované, a preto nie sú rozpoznané, diagnostikované a liečené [18].

Pacienti s rakovinou semenníkov, ktorí podstúpili orchiektómiu, často vnímajú stratu semenníka ako stratu mužskej role, obávajú sa neplodnosti a vnímajú to ako telesný handicap [18]. Často sa u nich manifestujú sexuálne problémy, ako napr. erektilná dysfunkcia, ťažkosti s dosahovaním orgazmu, problémy s ejakuláciou. Tieto sexuálne dysfunkcie môžu byť spôsobené chemoterapiou, rádioterapiou alebo chirurgickou liečbou (orchiektómia, retroperitoneálna lymfadenektómia). Dôležitú rolu zohrávajú aj psychologické faktory, ktoré ovplyvňujú sexuálnu apetenciu, aktivitu a spokojnosť. Suchá ejakulácia a problémy s fertilitou bývajú asociované s emočným distresom. V niekoľkých štúdiách boli suchá ejakulácia a problémy s fertilitou asociované práve s emočným distresom a poklesom QOL. Sexuálne obavy

Tab. 2. Porovnanie objektívnych dimenzií sexuality mužov s karcinómom semenníkov a zdravých mužov škálou ASEX [20].

Objektívne dimenzie sexuálneho fungovania	Muži s karcinómom semenníkov	Zdraví muži
erektilná dysfunkcia	10 %	3 %
poruchy ejakulácie	24 %	1 %

Tab. 3. Porovnanie subjektívnych dimenzií sexuality mužov s karcinómom semenníkov a zdravých mužov škálou ASEX [20].

Subjektívne dimenzie sexuálneho fungovania	Muži s karcinómom semenníkov	Zdraví muži
sexuálne uspokojenie	12 %	13 %
poruchy ejakulácie	24 %	1 %

sa tiež zhoršujú nedostatočnou komunikáciou o týchto otázkach medzi lekármi a pacientmi [19]. Rieker et al [20] uvádzajú, že mužov s rakovinou semenníkov trápia sexuálne ťažkosti viac ako zdravých mužov s ohľadom na objektívne dimenzie sexuálneho fungovania (tab. 2), avšak nevykazujú signifikantné rozdiely v subjektívnej dimenzii sexuality (tab. 3).

Sexuálne fungovanie pacientov je ovplyvnené gonadálnou dysfunkciou, poklesom libida, suchou ejakuláciou a inými sexuálnymi ťažkosťami. Alacacioglu et al [19] porovnali sexuálne dysfunkcie pred začatím onkologickej liečby a po jej ukončení a zistili pokles sexuálneho fungovania z 50 na 30 %. Ozen et al [21] tvrdia, že libido a erektilná dysfunkcia sa zlepšujú po liečbe, ale nedosahujú už úroveň pred liečbou. Na rozdiel od toho problémy s ejakuláciou sa zvyšujú aj po ukončení liečby. Bumbasirevic et al zistili, že rôzne druhy sexuálnych problémov boli asociované s horšou QOL u pacientov s testikulárnymi nádormi. Navyše QOL u týchto pacientov bola ovplyvnená aj faktormi, ako sú vek, depresia, anxieta či únava [22].

Niektoré štúdie poukazujú na fakt, že úzkostné poruchy sú vyššie u pacientov s testikulárnymi nádormi v porovnaní so zdravou populáciou, avšak výskyt depresie je v oboch skupinách podobný. V priebehu piatich rokov po ukončení liečby je miera anxiózných porúch 14 %

a depresívnych porúch 9 %. Jones, Payne et al [23] udávajú na základe kvantitatívnej a kvalitatívnej analýzy výsledkov Škály depresie a anxiety HADS prevalenciu anxiózných porúch v čase 18 mesiacov po liečbe 8 % a depresívnych porúch 11 %. V iných výskumoch sa ukázalo, že depresia a úzkostné poruchy sa stabilizovali do šiestich mesiacov po liečbe. Aj tieto ťažkosti prispievajú k zníženej QOL.

Karcinóm semenníkov a jeho liečba, predovšetkým chirurgická liečba a chemoterapia, negatívne ovplyvňuje aj mužskú plodnosť. Lepšia QOL sa ukázala u tých mužov, ktorí sa stali aj po onkologickej liečbe rodičmi, v porovnaní s mužmi, ktorí sa otcami nestali. Počet detí splodených po liečbe nepreukázal žiaden signifikantný dopad na QOL pacientov. Asi 48 % pacientov, ktorí uviedli túžbu po otcovstve, sa tieto plány nepodarilo naplniť ani päť rokov po liečbe. Problémy s plodnosťou sú asociované nielen so somatickým stavom pacientov, ale často aj s psychickým stresom a zníženou QOL. Avšak vplyv infertility na rôzne oblasti QOL zostáva v dlhodobom horizonte neistý [24].

Záver a perspektívy

Pacienti s testikulárnymi nádormi, predovšetkým mladí pacienti, majú vysokú možnosť vyliečenia, a preto majú vyššie riziko, že vnímajú nielen s terapiou

súvisiace krátkodobé, ale aj dlhodobé vedľajšie účinky, ktoré môžu zhoršiť ich QOL. Aj keď pokroky v liečbe prispeli k celkovo vysokej miere prežitia u tejto skupiny pacientov, choroba a jej liečba môžu vyvolať dlhodobé somatické a psychosociálne následky, ktoré zhoršujú QOL v dlhodobom horizonte [25].

Prínosom pre odbornú a laickú verejnosť by bolo, ak by sa časť výskumu v oblasti karcinómu semenníkov sústreďovala aj na vzťah psychosociálnych faktorov a psychických porúch u tejto skupiny pacientov. Taktiež by bolo zaujímavé zistiť, či existuje signifikantný vzťah medzi únavou vyplývajúcou z onkologickej liečby, psychickými problémami a kognitívnymi dysfunkciami. Získané informácie môžu napomôcť onkológom pri práci s pacientmi, ale rovnako môžu byť nápomocné aj pacientom a ich príbuzným. Zároveň by bolo možné použiť ich k vytvoreniu psychosociálnych intervenčných programov a k vytvoreniu neuropsychologického rehabilitačného plánu pre onkologických pacientov.

Literatúra

1. Sokoloff MH, Joyce GF, Wise M et al. Testis cancer. J Urol 2007; 177(6): 2030–2041.
2. Holzner B, Efficace F, Basso U et al. Cross-cultural development of an EORTC questionnaire to assess health-related quality of life in patients with testicular cancer: the EORTC QLQ-TC26. Qual Life Res 2013; 22(2): 369–378. doi: 10.1007/s11136-012-0147-1.
3. Jean-Pierre P, Johnson-Greene D, Burish TG. Neuropsychological care and rehabilitation of cancer patients with chemo brain: strategies for evaluation and intervention development. Support Care Cancer 2014; 22(8): 2251–2260. doi: 10.1007/s00520-014-2162-y.
4. Correa DD, Ahles TA. Neurocognitive changes in cancer survivors. Cancer J 2008; 14(6): 396–400. doi: 10.1097/PP0.0b013e31818d8769.
5. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. Nat Rev Cancer 2007; 7(3): 192–201.
6. Joly F, Rigal O, Noal S et al. Cognitive dysfunction and cancer: which consequences in terms of disease management? Psychooncology 2011; 20(12): 1251–1258. doi: 10.1002/pon.1903.
7. Hess LM, Insel KC. Chemotherapy-related change in cognitive function: a conceptual model. Oncol Nurs Forum 2007; 34(5): 981–994.
8. Wefel J, Vidrine DJ, Veramonti TL et al. Cognitive impairment in men with testicular cancer prior to adjuvant therapy. Cancer 2011; 117(1): 190–196. doi: 10.1002/cncr.25298.
9. Schagen SB, Boogerd W, Muller MJ et al. Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer. Acta Oncologica 2008; 47(1): 63–70.
10. Hermelink K, Küchenhoff H, Untch M. Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants.

nants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psychooncology* 2009; 19(12): 1321–1328. doi: 10.1002/pon.1695.

11. Kerestes R, Ladouceur CD, Meda S et al. Abnormal prefrontal activity subserving attentional control of emotion in remitted depressed patients during a working memory task with emotional distracters. *Psychol Med* 2011; 42(1): 29–40. doi: 10.1017/S0033291711001097.

12. Bird CM, Burgess N. The hippocampus and memory: insight from spatial processing. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(3): 182–194. doi: 10.1038/nrn2335.

13. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(2): 201–217.

14. de Raaf PJ, de Klerk C, van der Rijt CC et al. Elucidating the behavior of physical fatigue and mental fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Psychooncology* 2013; 22(9): 1919–1929. doi: 10.1002/pon.3225.

15. Lockett T, King MT, Stockler MR. Quality of life research in prostate and testicular cancer. *Cancer Forum* 2010; 34(1): 20–23.

16. Wall D, Kristjanson L. Men, culture and hegemonic masculinity: understanding the experience of prostate cancer. *Nurs Inq* 2008; 12(2): 87–97.

17. Cecil R, Mc Caughan E, Parahoo K. It's hard to take because I am a man's man: an ethnographic exploration of cancer and masculinity. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19(4): 501–509. doi: 10.1111/j.1365-2354.2009.01085.x.

18. Šrámková T. Poruchy sexuality u somaticky nemocných a jejich léčba. Praha: Grada 2013.

19. Alacacioglu A, Ulger E, Varol U et al. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life in testicular cancer survivors. *Med Oncol* 2014; 31(7): 31–43. doi: 10.1007/s12032-014-0043-3.

20. Rieker PP, Fitzgerald EM, Kalish LA. Adaptive behavioral responses to potential infertility among survivors of testis cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8(2): 347–355.

21. Ozen H, Sahin A, Toklu C et al. Psychosocial adjustment after testicular cancer treatment. *J Urol* 1998; 159(6): 1947–1950.

22. Bumbasirevic U, Bojanic N, Pekmezovic T et al. Health-related quality of life, depression, and sexual function in testicular cancer survivors in a developing country: a Serbian experience. *Support Care Cancer* 2012; 21(3): 757–763. doi: 10.1007/s00520-012-1577-6.

23. Jones GY, Payne S. Searching for safety signals: the experience of medical surveillance among men with testicular teratomas. *Psychooncology* 2000; 9(5): 385–394.

24. Stoehr B, Schachtner L, Pichler R et al. Influence of achieved paternity on quality of life in testicular cancer survivors. *BJU Int* 2013; 111(4): 207–212. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11579.x.

25. Kim C, McGlynn KA, McCorkle R et al. Quality of life among testicular cancer survivors: a case-control study in the United States. *Qual Life Res* 2011; 20(10): 1629–1637. doi: 10.1007/s11136-011-9907-6.

Sentinel Lymph Node in Melanoma – a Study Conducted in the South of Brazil

Sentinelová uzlina u melanomu – studie provedená v jižní Brazílii

Rovere R. K.¹, Silva de Lima A.², DeMarchi V.³, Stein C. E.⁴

¹ Department of Medical Oncology, Santo Antonio Hospital, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

² Medical Dermatologist, Private Office, Brusque, Santa Catarina, Brazil

³ General and Oncologic Surgeon, Santo Antonio Hospital, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

⁴ Statistician at Fundacao Universidade de Blumenau, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

Summary

Background: The presence or absence of lymph node metastases is a very important prognostic factor for survival and recurrence in patients with cutaneous melanoma. Controversies remain among specialists about whether it is advisable or not to perform a sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma, although it is currently supported by most standard guidelines. We performed this study to identify which patients are more prone to having a positive lymph node test result in a population with high melanoma rates in the south of Brazil. **Materials and Methods:** We performed the study with 62 consecutive patients who underwent sentinel lymph node biopsies from 2003 to the early months of 2015 in the city of Blumenau – Santa Catarina, Brazil. **Results:** Breslow thickness, ulceration, nodular subtype, and Clark level IV were associated with positive sentinel lymph node group status ($p \leq 0.05$). **Discussion:** Although there is still a controversy over whether or not this procedure should be performed, most guidelines still support its application. To lower the economical and physical impact, however, it is worthwhile to determine which patients are more prone to acquiring positive lymph node at presentation and, perhaps, in the future, indicate surgery for this particular group, who could benefit most from further treatment options.

Key words

melanoma – sentinel lymph node biopsy – prognosis

Souhrn

Východiska: Přítomnost nebo nepřítomnost metastáz lymfatických uzlin je nejdůležitějším prognostickým faktorem pro přežití a recidivu u pacientů s kožním melanomem. Mezi odborníky se vedou spory, zda je vhodné či nikoli provést biopsii sentinelové uzliny u pacientů s melanomem, i když v současné době je tento názor podporován většinou standardních guidelineů. Provedli jsme tuto studii s cílem určit, kteří pacienti jsou náchylnější k pozitivnímu nálezu v populaci s vysokou mírou melanomu na jihu Brazílie. **Materiály a metody:** Provedli jsme studii u 62 po sobě jdoucích pacientů, kteří podstoupili biopsii sentinelové uzliny od roku 2003 do prvních měsíců roku 2015 ve městě Blumenau, Santa Catarina, Brazílie. **Výsledky:** Breslow tloušťka, ulcerace, nodulární podtyp a stadium Clark IV byly spojeny se stavem pozitivní sentinelové uzliny ($p \leq 0,05$). **Diskuze:** I když přetrvávají rozpory, zda tento postup provádět, většina guidelineů tuto indikaci stále podporuje. Abychom však snížili ekonomické i fyzické náklady, je nutné pokusit se vytipovat pacienty náchylnější k výskytu pozitivních lymfatických uzlin a ty pak případně v budoucnosti indikovat k operaci. Tato specifická skupina pacientů by mohla mít z další léčby největší benefit.

Klíčová slova

melanom – biopsie sentinelové uzliny – prognóza

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.



Rodrigo Kraft Rovere, MD

Department of Medical Oncology
Santo Antonio Hospital

Rua Itajai 545

Blumenau, Santa Catarina

89020-000

Brazil

e-mail: rodrigorovere@hotmail.com

Submitted/Obdrženo: 8. 2. 2016

Accepted/Přijato: 17. 4. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016274>

Introduction

Melanoma rates are increasing faster than any other malignancy in the world according to American and European sources [1,2]. In South America, the figures are not different, rising exponentially during the past years [3].

Even though many advances have been achieved lately in the field of metastatic melanoma [4–7], early diagnosis and appropriate surgical treatment remain critical to the cure.

The presence or absence of lymph node metastases is the most important prognostic factor for survival and recurrence in patients with cutaneous melanoma [8], leading to the development of a minimally invasive technique of lymph node assessment. This technique consists in sampling the first nodes on the most likely path of lymphatic spread of a primary cutaneous melanoma i.e., the sentinel lymph node (SLN) [9]. It has been shown by Morton et al. over 20 years ago that melanoma rarely metastasize to other nodules skipping the SLN [10]. Different surgical techniques may be performed and different tracers can be used, according to the surgeon's expertise [11]. This is a highly effective surgical procedure and maps the SLN in 98% of the times. If a positive SLN (PSLN) is detected, a surgical lymphadenectomy is then performed, according to the drainage area.

Lymphatic mapping has then become standard of care in most melanoma specialized centers in the world [12]. Clear prognostic information is obtained by this procedure, as a positive lymph node detection automatically places the disease in stage III. SLN commitment is strongly related to survival and recurrence rates and is a prognostic tool even in thick melanoma patients [13].

Nevertheless, some experts believe that the cost benefit ratio is not enough to advocate the procedure. A study comprising more than 2,000 patients fell short of displaying any survival benefit in five years [14]. The lack of an available active adjuvant treatment increases criticism of this method that does not lack complications, such as lymphedema, lymphocele and a calculated 96% rate of patients undergoing the SLN biopsy unnecessarily [15,16].

On the other hand, some authors have suggested an improvement in overall disease-free survival rates [17]. Also, it is well known that patients with micrometastasis show better survival rates than those with macroscopic involvement. Nevertheless, randomized clinical trials failed to demonstrate significant survival rates in patients that underwent lymphadenectomy after SLN detection.

In spite of all the controversies regarding the issue, the procedure is still recommended for melanoma whose thickness is more than 1 mm according to European cancer guidelines [18].

The objective of our study is to assess the epidemiologic profile of patients who underwent SLN biopsy in Blumenau – Santa Catarina, Brazil. This is the city with the highest melanoma rates in Brazil, according to a previous study conducted by Naser [3], in a Brazilian region that has melanoma incidences over ten times more frequent than the mean rates of the country [19]. Pathologic characteristics, demographic variables and the specific characteristics of patients with positive nodes are also discussed.

Methods

Data was assembled from 62 consecutive patients who underwent surgery from 2003 to the early months of 2015. The population is largely composed of people with European genetic background, as expected in this Brazilian region [20].

Data has been retrieved retrospectively from patients electronic charts. In case of missing data, we have reviewed directly the anatomical-pathological original report in order to be as accurate as possible.

Results

Data are summarized in Tab. 1 and 2.

In the negative SLN (NSLN) group, there was a predominance of female patients – 59.3%. On the other hand, in the PSLN group, most patients were males (75%). Nevertheless, this difference was not statistically significant (Tab. 1).

The primary lesion was most frequently found on the thorax in both positive and negative groups (Tab. 1).

As for the histopathological subtype, superficial spreading melanoma was more commonly found in the NSLN group (66.7%), while nodular melanoma prevailed in the PSLN group (62.5%) (Tab. 1). When we grouped the subtypes, nodular melanoma was significantly associated with positivity in SLN ($p = 0.00126$) than all the other subtypes together (Tab. 2).

Measurements of Breslow index were tested for normality, and by the Shapiro-Wilk test, the normality of each group was not confirmed. Therefore, a nonparametric test was performed – Mann-Whitney test. In this case, it showed that there are significant differences between the groups and the positive group showed a mean (or median in the case of this test) Breslow thickness significantly higher where DQ is the quartile deviation. While the median for the NSLN group was 1.25 ± 0.74 , the same measure for PSLN group was 3.5 ± 2.45 ; $p = 0.00022$ (Tab. 1, 2).

As for Clark levels, a level IV Clark level was associated with a positivity in SLN status, although the other levels were not ($p = 0.0257$) (Tab. 2). Breslow thickness correlates with metastatic affection of sentinel lymph node, meaning that thicker melanomas correlate with positivity of the exam. Nevertheless, in this study, Clark V was not correlated with positivity in the SLN status. This might be explained by the low number of patients with this measurement in NSLN (only 1) and none in PSLN group.

Although regression was not associated with lymph node status in the present study, ulceration was marginally associated with this feature ($p = 0.05$) (Tab. 1).

Discussion

Even though we would have expected many more patients in this sample, a few setbacks must be stated. First, as explained above, given the fact that the SLN biopsy is not associated with survival benefit, many physicians in the multidisciplinary teams, such as dermatologists, oncologists and cancer surgeons, do not indicate the procedure. Second, as the vast majority of Brazilian patients do not have private health insurance and the

Tab. 1. Demographic characteristics of the patients.

Factors	Sentinel lymph node negative (n = 54)	positive (n = 8)	p	Factors	Sentinel lymph node negative (n = 54)	positive (n = 8)	p		
Gender									
female	32 (59.3%)	2 (25%)	0.0753	superficial spreading, radial growth phase	1 (1.9%)	0 (0%)			
male	22 (40.7%)	6 (75%)		nodular phase	1 (1.9%)	0 (0%)			
Local [1]				lentigo maligno	1 (1.9%)	0 (0%)			
head and neck	10 (19.2%)	1 (12.5%)	invasive, VG phase	1 (1.9%)	0 (0%)				
upper limbs	9 (17.3%)	0 (0%)	nodular with fusocellular component, VG phase	1 (1.9%)	0 (0%)				
lower limbs	11 (21.2%)	2 (25%)		desmoplastic, positive margins	1 (1.9%)		0 (0%)		
thorax	21 (40.4%)	5 (62.5%)	not informed	4 (7.4%)	0 (0%)				
torsum and upper limb	1 (1.9%)	0 (0%)							
Local [2]									
axilla	12 (22.2%)	1 (12.5%)	0.00022	Breslow	(median ± ± DP) = (1.71 ± 1.34)	(median ± ± DP) = (5.33 ± 3.34)			
inguinal	10 (18.5%)	3 (37.5%)			(median ± ± DQ) = (1.25 ± 0.74)	(median ± ± DQ) = (3.5 ± 2.45)			
right axilla	4 (7.4%)	2 (25%)							
left axilla	5 (9.3%)	0 (0%)							
cervical	6 (11.1%)	0 (0%)							
bilateral axilla	4 (7.4%)	1 (12.5%)							
right inguinal	3 (5.6%)	0 (0%)							
supraclavicular	2 (3.7%)	0 (0%)							
neck	0 (0%)	1 (12.5%)							
right cervical	1 (1.9%)	0 (0%)							
parotideal	1 (1.9%)	0 (0%)							
cervical bilateral	1 (1.9%)	0 (0%)							
inguinal and axilla	1 (1.9%)	0 (0%)							
cervical and left axilla	1 (1.9%)	0 (0%)							
parotideal and cervical	1 (1.9%)	0 (0%)							
left axilla and left inguinal	1 (1.9%)	0 (0%)							
not informed	1 (1.9%)	0 (0%)							
Type									
superficial spreading	36 (66.7%)	3 (37.5%)							
nodular	4 (7.4%)	5 (62.5%)							
lentigo	1 (1.9%)	0 (0%)							
NA (shaving)	1 (1.9%)	0 (0%)							
acral VG	1 (1.9%)	0 (0%)							
lentiginous	1 (1.9%)	0 (0%)							

</							

P value of Fischer's exact test, in some cases it was not possible to calculate p value, because there were too many frequencies under 5. To compare Breslow thicknesses Mann-Whitney test was performed.

Observation one: From the patients on the negative group, seven didn't present the Breslow thickness measure.

VG – vertical growth, NA – non evaluable, DS – superficial dissemination, DP – standard deviation, DQ – quartile deviation

Tab. 2. Factors associated with lymph node positivity.

Factors	Sentinel lymph node		p
	negative (n = 54)	positive (n = 8)	
Type			
nodular	4	5	0.00126
others	46	3	
Clark			
IV	15	6	0.0257
others	33	2	
Clark			
III or IV	33	8	0.0672
others	15	0	

costs of the operation are not covered by the public health system, not many melanoma patients have access to the procedure, lowering expected figures.

Another interesting feature is that there are many differences in the anatomopathological descriptions of the primary lesions. This reflects the fact that they were analyzed by different pathologists, so a standardization of this data could not be achieved.

One of the most important reasons for choosing not to perform the SLN biopsy in melanoma a few years ago was not only the lack of any spectacular benefit in adjuvant therapy but also the associated toxicities of this treatment [21]; moreover, very poor clinical results achieved by then standard chemotherapy in the advanced setting, i.e., once a patient was classified as high risk or even metastatic, the treating oncologist could do little to change the tumor natural history. However, as targeted therapy [22] and immunotherapy [23,24] more and more grow in the field of melanoma, it is expected that one might be able to change the course of the disease by either selecting more appropriate patients to receive adjuvant treatment, as it is suggested in a subgroup analysis in a paper by Eggermont et al. [25]. Given the post hoc nature of the findings from the aforementioned paper, however, it is not to be taken as ultimate evidence

but as hypothesis generating, deserving to be tested in prospective randomized trials with pre-planned subgroup analysis.

Although controversies remain on whether or not to perform the procedure, most guidelines still support its indication. In order to lower the economical and physical impact, however, it would be a wise choice to try to determine which patients are more prone to present with a PSLN in the procedure and, perhaps, in the future, try to indicate the surgery to this particular group, which could benefit from further treatment options.

In the present paper, Breslow thickness, ulceration, nodular subtype and Clark level IV were associated with PSLN status. Further studies are necessary in order to determine if this particular group of patients will most benefit from the procedure.

References

1. Jemal A, Simard EP, Dorell C et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(3): 175–201. doi: 10.1093/jnci/djs491.
2. Vranova J, Arenbergerova M, Arenberger P et al. Malignant melanoma in the Czech Republic: incidence and mortality according to sex, age and disease stage. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 158: 438–446.
3. Naser N. Cutaneous melanoma: a 30-year-long epidemiological study conducted in a city in southern Brazil, from 1980–2009. *An Bras Dermatol* 2011; 86(5): 932–941.

4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517–2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
5. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507–2516.
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
7. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371(20): 1867–1876. doi: 10.1056/NEJMoa1408868.
8. de Oliveira Filho RS, da Silva AM, de Oliveira DA et al. Sentinel node biopsy should not be recommended for patients with thick melanoma. *Rev Col Bras Cir* 2013; 40(2): 127–129.
9. Nicholl MB, Elashoff D, Takeuchi H et al. Molecular upstaging based on paraffin-embedded sentinel lymph nodes: ten-year follow-up confirms prognostic utility in melanoma patients. *Ann Surg* 2011; 253(1): 116–122. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fca894.
10. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392–399.
11. White I, Mills JK, Diggs B et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: comparison of lymphocyte rates by surgical technique. *Am Surg* 2013; 79(4): 388–392.
12. Faries M. Survival and the sentinel lymph node in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(1): 18–20. doi: 10.1245/s10434-009-0782-0.
13. Monroe MM, Pattisapu P, Myers JN et al. Sentinel lymph node biopsy provides prognostic value in thick head and neck melanoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 153(3): 372–378. doi: 10.1177/014959815589948.
14. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1307–1317.
15. Printz C. Physicians differ on the use of sentinel lymph node biopsy for melanoma: published data receive various interpretations. *Cancer* 2013; 119(14): 2515–2516. doi: 10.1002/cncr.28229.

16. Torjesen I. Sentinel node biopsy for melanoma: unnecessary treatment? *BMJ* 2013; 346: e8645. doi: 10.1136/bmj.e8645.
17. Moncayo VM, Aarsvold JN, Alazraki NP. Lymphoscintigraphy and sentinel nodes. *J Nucl Med* 2015; 56(6): 901–907. doi: 10.2967/jnumed.114.141432.
18. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M et al. Melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v194–v197. doi: 10.1093/annonc/mdq188.
19. Lima AS, Stein CE, Casemiro KP et al. Epidemiology of melanoma in the South of Brazil: study of a city in the Vale do Itajaí from 1999 to 2013. *An Bras Dermatol* 2015; 90(2): 185–189. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153076.
20. Kraft R, Rovere R, Colchon PH, Rebello JR. Adjuvant! Online: mind the gap! *Klin Onkol* 2013; 26(2): 110–113. doi: 10.14735/amko2013110.
21. Sondak VK, Wong SL, Gershenwald JE et al. Evidence-based clinical practice guidelines on the use of sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 33: e320–e325. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e320.
22. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372(1): 30–39. doi: 10.1056/NEJMoa1412690.
23. 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.
24. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1302369.
25. Eggermont AM, Suci S, Testori A et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(31): 3810–3818. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3799.

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

SOUTĚŽ NA PODPORU AUTORSKÝCH TÝMŮ PUBLIKUJÍCÍCH V ZAHRA NIČNÍCH 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 zasláných 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®

Vliv paliativní chemoterapie na kvalitu života nemocných s karcinomem žaludku

The Influence of Palliative Chemotherapy on the Quality of Life of Patients with Gastric Cancer

Šmíd D.¹, Skalický T.¹, Fichtl J.¹, Kubačková D.¹, Doležal J.¹, Novák P.¹, Svoboda T.², Slouka D.³

¹ Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

² Onkologická klinika LF UK a FN Plzeň

³ Otorhinolaryngologická klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Úvod: Karcinom žaludku je maligní onemocnění, které má v našich krajích dlouhodobě velmi špatnou prognózu. Incidence tohoto onemocnění byla v roce 2013 v České republice 14,34 případů na 100 000 obyvatel. Bohužel většina nemocných přichází v pokročilém stadiu onemocnění, a proto jsou léčeni paliativně. Část těchto nemocných podstoupí operaci, nízké procento nemocných je léčeno paliativní chemoterapií. Pětileté přežívání nemocných s pokročilým karcinomem žaludku je v rozmezí 5–15 %. **Metodika:** Jedná se o prospektivní studii nemocných, kteří podstupují paliativní chemoterapii pro karcinom žaludku. Cílem je zhodnotit ovlivnění kvality života nemocných chemoterapií. **Výsledky:** Prokázali jsme, že podání paliativní chemoterapie zhorší kvalitu života z pohledu nemocných. **Diskuze:** Přestože podání paliativní chemoterapie vede k prodloužení doby do progresu onemocnění, celkové přežití nemocných se výrazně nelepší. Naopak podání chemoterapie může vést ke zhoršení kvality života nemocných. Na podkladě těchto dvou skutečností je nutné rozhodnout, zda paliativní chemoterapii indikovat, či nikoliv. Toto rozhodnutí by měl učinit sám nemocný po předchozí důkladné edukaci. **Závěr:** Léčba nemocných s karcinomem žaludku musí být přísně individuální. Je zapotřebí, zejména u paliativně léčených nemocných, do rozhodovacího procesu zapojit nemocného a velmi pečlivě zvážit, zda podat paliativní chemoterapii, která může vést za určitých okolností ke zhoršení kvality zbývajících života. Protože se jedná o rozhodnutí, které ovlivňuje kvalitu života nemocných, můžeme v současné době využít prediktivní faktory léčebného efektu chemoterapie. Využití těchto prediktorů nám může usnadnit definitivní rozhodnutí, zda chemoterapii indikovat či nikoliv.

Klíčová slova

karcinom žaludku – paliativní chemoterapie – chemoterapie – kvalita života – WHOQOL-BREF

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NS14227-3.

This study was supported by grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NS14227-3.

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 Šmíd, Ph.D.

Chirurgická klinika

LF UK a FN Plzeň

alej Svobody 80

304 60 Plzeň

e-mail: smidd@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 1. 2016

Přijato/Accepted: 8. 6. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016279>

Summary

Background: Gastric cancer is a malignant disease with a poor prognosis. The incidence of gastric cancer in the Czech Republic in 2013 was 14.34 cases per 100,000 citizens. Unfortunately, most patients are diagnosed with advanced stage disease and therefore undergo palliative treatment. Some patients undergo surgery and a very small percentage undergo palliative chemotherapy. The five year survival rate for those with advanced gastric cancer ranges from 5–15%. **Methods:** This is a prospective study of patients undergoing chemotherapy for advanced gastric cancer. The aim was to assess the quality of life of those undergoing chemotherapy. **Results:** The results showed that chemotherapy reduced the quality of life for these patients. **Discussion:** Although palliative chemotherapy prolonged time to progression, it had little impact on overall survival. Conversely, chemotherapy reduced quality of life. Thus, clinicians and patients must decide whether to begin palliative chemotherapy. The final decision should be made by the patient after discussion with the treating clinician. **Conclusion:** Treatment of patients with gastric cancer must be undertaken on an individual basis. Those undergoing palliative treatment must play an active role in the decision process regarding chemotherapy and assess the potential benefits and drawbacks. Because chemotherapy treatment has a detrimental effect on quality of life, the decision should be based on factors that predict the likely therapeutic effect of chemotherapy. A definitive decision can then be made as to whether chemotherapy is indicated.

Key words

gastric cancer – palliative chemotherapy – chemotherapy – quality of life – WHOQOL-BREF

Úvod

Karcinom žaludku je maligní onemocnění, které dlouhodobě a celosvětově patří mezi nejčastější nádorová onemocnění postihující člověka a které má špatnou prognózu. Celosvětově platí, že tímto onemocněním trpí více muži než ženy, a to v poměru 2 : 1. Četnost výskytu tohoto onemocnění v populaci je závislá na věku, nárůst incidence je přímo úměrný pokročilosti věku nemocného. Z dlouhodobé statistiky vyplývá, že nejvyšší výskyt karcinomu žaludku je u lidí v sedmém decenniu života, naopak vzácný je výskyt u lidí pod 30 let. V roce 2011 byla v ČR průměrná incidence karcinomu žaludku 14,7 onemocnění na 100 000 obyvatel, ve skupině obyvatel mezi 70. a 84. rokem života je udávána incidence 68,2 případu na 100 000 obyvatel. V našich krajích dlouhodobě platí, že většina onemocnění je diagnostikována ve IV. stadiu nemoci, což významně zhoršuje prognózu nemocných. Prognóza pacientů s karcinodem žaludku je nejvíce ovlivněna pokročilostí onemocnění. U časného karcinomu žaludku se 5leté celkové přežití (overall survival – OS) nemocných pohybuje v rozmezí 60–90 %, oproti tomu 5leté OS nemocných s pokročilým karcinodem žaludku se udává mezi 5 a 20 %. Bohužel kvůli pozdní diagnostice pokročilého stadia onemocnění je většina nemocných léčena paliativně [1,2]. U řady nemocných je nádor inoperabilní, což je dáno lokální pokročilostí s prorůstáním do okolních struktur, což může být tech-

nicky limitující. Další příčinou neprovedení radikálního zákroku je přítomnost vzdálených metastáz, která se zjistí až v průběhu operace, velmi často se jedná o peritoneální rozsev či přítomnost jaterních metastáz [2–4]. U některých nemocných, v závislosti na celkovém stavu a přítomnosti komorbidit, je indikována pouze paliativní onkologická léčba. Onkologická léčba může být v podobě chemoterapie či konkomitantní chemoradioterapie. Dále je často indikována onkologická léčba u nemocných po chirurgickém zákroku, ať již radikálním, či paliativním. Benefit nemocného z podání chemoterapie byl prokázán řadou klinických studií, přesto může mít podaná chemoterapie nežádoucí účinky, které mohou zhoršit kvalitu života (quality of life – QOL) nemocných. Cílem podané chemoterapie je prodloužit život nemocným při současném udržení jejich QOL [1,5,6]. Hodnotit QOL nemocných je poměrně složité. Lékař může zhodnotit celkový stav nemocného, podle informací od pacienta může posoudit jeho výkonnostní stav. Avšak QOL je přísně subjektivní pocit člověka. Vlastní definice QOL se odvíjí od Maslowovy teorie potřeb a říká, že se jedná o subjektivní posouzení vlastní životní situace, zatímco Světová zdravotnická organizace (WHO) hovoří o stavu úplné tělesné, duševní a sociální pohody. V běžné praxi však máme na mysli, jak průběh nemoci ovlivňuje fyzický a psychický stav nemocného, jaký má vliv na jeho způsob života a pocit životní spokojenosti [7–9].

Cílem této práce je zhodnotit efekt podané chemoterapie na QOL nemocných s karcinodem žaludku, kteří jsou léčeni paliativně.

Metodika

Jedná se o prospektivní studii, která se zabývá hodnocením QOL nemocných s karcinodem žaludku, kteří podstupují chemoterapii. Všichni nemocní jsou léčeni paliativně.

Soubor nemocných

Do studie jsme zařadili všechny nemocné s karcinodem žaludku, kteří v období od 1. 10. 2013 do 30. 11. 2015 podstoupili chemoterapii a současně splnili tato námi stanovená kritéria:

1. nemocní souhlasili se zařazením do studie,
2. nemocným byly podány min. tři cykly chemoterapie,
3. nemocní vyplnili dotazník před zahájením a po ukončení třetího cyklu chemoterapie,
4. nemocní odpověděli na více než polovinu otázek,
5. nemocným byla podána stejná chemoterapie,
6. jednalo se o paliativní léčbu.

Zhodnocení QOL

Shodně všem nemocným byl předčítán standardizovaný dotazník hodnotící QOL – WHO Quality of Life – BREF (WHOQOL-BREF), na který nemocní odpovídali. Jejich odpovědi byly zaznamenány do formuláře (příloha 1). Tento do-

Příloha 1. Dotazník hodnocení kvality života WHO Quality of Life – BREF (WHOQOL-BREF).**Iniciály nemocného:****Číslo ve studii:**

Otázky se ptají na to, jak jste vnímal kvalitu svého života a zdraví. U jednotlivých otázek vyberte prosím tu odpověď, která se vám zdá být nejvhodnější. Pokud nevíte, označte tu, která vás napadne jako první.

Myslete na své zásady, očekávání, potěšení a zájmy. Je pro nás velmi důležité, abyste přemýšleli o svém životě a abychom my věděli, jak se cítíte.

Označte vybranou odpověď!**Jak hodnotíte kvalitu svého života?**

velmi špatná	1	špatná	2	ani špatná, ale ani dobrá	3	dobrá	4	velmi dobrá	5
--------------	---	--------	---	---------------------------	---	-------	---	-------------	---

Jak jste spokojený(á) se svým zdravím?

velmi nespokojený(á)	1	nespokojený	2	ani spokojený(á) nespokojený(á)	3	spokojený(á)	4	velmi spokojený(á)	5
----------------------	---	-------------	---	---------------------------------	---	--------------	---	--------------------	---

U následujících otázek vyberte, do jaké míry jste během posledního měsíce pocítil(a) popsané situace.**Do jaké míry vám fyzická bolest brání dělat to, co zrovna potřebujete?**

vůbec ne	5	málo	4	středně	3	velmi	2	v obrovské míře	1
----------	---	------	---	---------	---	-------	---	-----------------	---

Jak moc potřebujete nějakou léčbu, aby jste fungoval(a) v běžném životě?

vůbec ne	5	málo	4	středně	3	velmi	2	v obrovské míře	1
----------	---	------	---	---------	---	-------	---	-----------------	---

Jak moc vás těší život?

vůbec ne	5	málo	4	středně	3	velmi	2	v obrovské míře	1
----------	---	------	---	---------	---	-------	---	-----------------	---

Nakolik se vám zdá, že váš život má smysl?

vůbec ne	5	málo	4	středně	3	velmi	2	v obrovské míře	1
----------	---	------	---	---------	---	-------	---	-----------------	---

Jak se dokážete soustředit?

vůbec ne	5	málo	4	středně	3	velmi	2	v obrovské míře	1
----------	---	------	---	---------	---	-------	---	-----------------	---

Jak bezpečně se cítíte ve svém životě?

vůbec ne	5	málo	4	středně	3	velmi	2	v obrovské míře	1
----------	---	------	---	---------	---	-------	---	-----------------	---

Jak zdravé je prostředí, ve kterém žijete?

vůbec ne	5	málo	4	středně	3	velmi	2	v obrovské míře	1
----------	---	------	---	---------	---	-------	---	-----------------	---

Máte dost energie pro každodenní život?

vůbec ne	5	málo	4	přiměřeně	3	většinou	2	naprosto vždy	1
----------	---	------	---	-----------	---	----------	---	---------------	---

Jste spokojený(á) se svým fyzickým vzhledem?

vůbec ne	5	málo	4	přiměřeně	3	většinou	2	naprosto vždy	1
----------	---	------	---	-----------	---	----------	---	---------------	---

Máte dost peněz na uspokojení svých potřeb?

vůbec ne	5	málo	4	přiměřeně	3	většinou	2	naprosto vždy	1
----------	---	------	---	-----------	---	----------	---	---------------	---

Jsou pro vás dostupné informace, které potřebujete v každodenním životě?

vůbec ne	5	málo	4	přiměřeně	3	většinou	2	naprosto vždy	1
----------	---	------	---	-----------	---	----------	---	---------------	---

Máte dostatek příležitostí pro rozvíjení svých zájmů?

vůbec ne	5	málo	4	přiměřeně	3	většinou	2	naprosto vždy	1
----------	---	------	---	-----------	---	----------	---	---------------	---

Jak se dokážete pohybovat mimo domov?

velmi špatně	5	špatně	4	ani špatně, ani dobře	3	dobře	2	velmi dobře	1
--------------	---	--------	---	-----------------------	---	-------	---	-------------	---

Jak jste spokojený(á) se svým spánkem?

velmi nespokojený(á)	1	nespokojený(á)	2	ani spokojený(á) nespokojený(á)	3	spokojený(á)	4	velmi spokojený(á)	5
----------------------	---	----------------	---	---------------------------------	---	--------------	---	--------------------	---

Příloha 1 – pokračování. Dotazník hodnocení kvality života WHO Quality of Life – BREF (WHOQOL-BREF).

Jak jste spokojený(á) s tím, jak můžete vykonávat každodenní aktivity?

velmi nespokojený(á) 1	nespokojený(á) 2	ani spokojený(á) nespokojený(á) 3	spokojený(á) 4	velmi spokojený(á) 5
------------------------	------------------	--------------------------------------	----------------	----------------------

Jak jste spokojený(á) se svojí schopností pracovat?

velmi nespokojený(á) 1	nespokojený(á) 2	ani spokojený(á) nespokojený(á) 3	spokojený(á) 4	velmi spokojený(á) 5
------------------------	------------------	--------------------------------------	----------------	----------------------

Jak jste spokojený(á) sám(a) se sebou?

velmi nespokojený(á) 1	nespokojený(á) 2	ani spokojený(á) nespokojený(á) 3	spokojený(á) 4	velmi spokojený(á) 5
------------------------	------------------	--------------------------------------	----------------	----------------------

Jak jste spokojený(á) se svými osobními vztahy?

velmi nespokojený(á) 1	nespokojený(á) 2	ani spokojený(á) nespokojený(á) 3	spokojený(á) 4	velmi spokojený(á) 5
------------------------	------------------	--------------------------------------	----------------	----------------------

Jak jste spokojený(á) se svým sexuálním životem?

velmi nespokojený(á) 1	nespokojený(á) 2	ani spokojený(á) nespokojený(á) 3	spokojený(á) 4	velmi spokojený(á) 5
------------------------	------------------	--------------------------------------	----------------	----------------------

Jak jste spokojený(á) s podporou, kterou vám poskytují přátelé?

velmi nespokojený(á) 1	nespokojený(á) 2	ani spokojený(á) nespokojený(á) 3	spokojený(á) 4	velmi spokojený(á) 5
------------------------	------------------	--------------------------------------	----------------	----------------------

Jak jste spokojený(á) se svým bydlením?

velmi nespokojený(á) 1	nespokojený(á) 2	ani spokojený(á) nespokojený(á) 3	spokojený(á) 4	velmi spokojený(á) 5
------------------------	------------------	--------------------------------------	----------------	----------------------

Jak jste spokojený(á) s dostupností zdravotní péče?

velmi nespokojený(á) 1	nespokojený(á) 2	ani spokojený(á) nespokojený(á) 3	spokojený(á) 4	velmi spokojený(á) 5
------------------------	------------------	--------------------------------------	----------------	----------------------

Jak jste spokojený(á) s tím, jak se vám daří dostat tam, kam potřebujete?

velmi nespokojený(á) 1	nespokojený(á) 2	ani spokojený(á) nespokojený(á) 3	spokojený(á) 4	velmi spokojený(á) 5
------------------------	------------------	--------------------------------------	----------------	----------------------

Jak často jste pociťoval(a) nebo zažíval(a) negativní pocity jako je špatná nálada, zoufalství, úzkost nebo deprese?

nikdy 5	zřídka 4	celkem často 3	velmi často 2	stále 1
---------	----------	----------------	---------------	---------

tazník obsahuje celkem 26 otázek, které hodnotí fyzický a psychický stav nemocného, sociální zázemí a životní podmínky pacientů, ve kterých žijí. Všechny odpovědi jsou ohodnoceny číselnou hodnotou, která se v závěru dotazníku sečte. Porovnali jsme data získaná od nemocných před zahájením chemoterapie s daty, která nemocní uvedli po dokončení třetího cyklu chemoterapie, a data jsme statisticky zhodnotili. Hodnotili jsme celkové skóre získané součtem všech odpovědí na jednotlivé otázky a také izolovaně jednotlivé otázky. Nemocní vyplňovali dotazník anonymně, byly uvedeny pouze iniciály, ročník a číslo nemocného ve studii. Po ukončení studie a zhodnocení vý-

sledku byly všechny dotazníky skartovány dle pravidel o zacházení s osobními údaji o nemocných.

Statistické zhodnocení

Dotazníky QOL byly hodnoceny před a po ukončení třetího cyklu chemoterapie. Bylo spočítáno průměrné hodnocení každé otázky, směrodatná odchylka a též medián, minimum a maximum. Odpovědi po a před podáním chemoterapie byly porovnány párovým Wilcoxonovým testem. Bylo spočítáno též součtové skóre všech otázek a porovnáno stejným testem.

Výsledky

Do studie vstoupilo celkem 45 nemocných. Jeden pacient byl v průběhu studie

vyřazen pro nedostatečný počet odpovědí v dotazníku, který hodnotil QOL po chemoterapii. Tři nemocní ukončili léčbu dříve než po třetím cyklu chemoterapie, a proto byli ze studie vyřazeni. Ke zhodnocení tedy zůstalo 41 nemocných, kteří splnili námi stanovená kritéria. Ve skupině hodnocených převládali muži nad ženami v poměru 3 : 1 (30 mužů, 11 žen), průměrný věk 62 let (medián 63 let, rozmezí 51–77 let). Zhodnocení Karnofského indexu před zahájením a po dokončení třetího cyklu chemoterapie bylo provedeno u nízkého počtu nemocných (22 %), což považujeme pro vytvoření statisticky významného závěru za nedostačující. V tomto malém vzorku nemocných však byl Karnofského index

před zahájením chemoterapie v rozmezí mezi 60 a 100. V našem souboru, tj. u 41 nemocných, bylo zastoupení chemoterapeutických režimů následující: ECX (epirubicin + cisplatina + kapecitabin) 26 nemocných (64 %), ECF (epirubicin + cisplatina + 5-fluorouracil) 14 nemocných (34 %) a DCF (5-fluorouracil + cisplatina + docetaxel) 1 nemocný (2 %). Zhodnotíme-li celkovou QOL nemocných, součtem hodnocení všech otázek zjistíme, že podaná chemoterapie podle našich předpokladů zhorší QOL nemocných (medián před chemoterapií 82,40, po chemoterapii 79,45; $p < 0,001$). Nemocní po zahájení chemoterapie shodně subjektivně vnímají zhoršení QOL jako celku (medián před chemoterapií 3,49, po chemoterapii 2,98; $p < 0,001$) a také nejsou spokojeni se svým zdravotním stavem (medián před chemoterapií 3,37, po chemoterapii 2,98; $p < 0,001$). Také je patrné, že nemocní podstupující chemoterapii potřebují další léčbu, aby mohli fungovat v běžném životě stejně jako před zahájením chemoterapie (medián před chemoterapií 3,46, po chemoterapii 3,15; $p < 0,0037$). Důkazem zhoršení QOL jsou vzniklé poruchy spánku po zahájení chemoterapie (medián před chemoterapií 3,15, po chemoterapii 2,95; $p = 0,0386$), subjektivní pocit nedostatku energie (medián před chemoterapií 3,22, po chemoterapii 2,93; $p = 0,0273$) a pocit nemožnosti vykonávat každodenní aktivity (medián před chemoterapií 3,29, po chemoterapii 3,05; $p = 0,0129$). Kompletní výsledky jsou v příloze 2. Na rozdíl od jiných studií jsme se nezabývali léčebným efektem chemoterapie. Uvedený soubor nemocných je na takovéto hodnocení příliš malý a doba sledování je krátká na to, abychom mohli udělat statisticky významné závěry, které bychom zde mohli prezentovat. Naše tvrzení o léčebném efektu chemoterapie se tedy zakládá na podkladě jiných publikovaných studií a také na zhodnocení jiného souboru nemocných našeho komplexního onkologického centra.

Diskuze

Jak bylo uvedeno výše v textu, většina nemocných s karcinomem žaludku přichází v pokročilé fázi onemocnění (60 %).

Určité procento nemocných je operováno (cca 43 %), z toho část pacientů podstupuje paliativní zákrok. Nízké procento nemocných podstupuje pouze paliativní chemoterapii (cca 5 %). Dle publikovaných studií je prokázán pozitivní vliv chemoterapie na přežívání nemocných [1,6,10–13], avšak jsou publikovány studie, které prokazují možný negativní vliv podané chemoterapie na QOL pacientů [14–22]. Existují studie prokazující pozitivní vliv neoadjuvantní chemoterapie na počet provedených radikálních výkonů s dosažením R0 resekce, ale tento typ chemoterapie nebyl předmětem našeho zkoumání [23]. Pokud se podíváme na rozdíly v 5letém OS radikálně operovaných nemocných, vidíme jasný pozitivní vliv podání adjuvantní chemoterapie (26 % pouze operovaní vs. 36 % operovaní + adjuvantní chemoterapie). Zde je ale potřeba zdůraznit, že základní podmínkou úspěšné onkologické léčby je radikální chirurgický zákrok s dosažením R0 resekce. OS nemocných bez provedení radikálního chirurgického zákroku bez a s podanou paliativní chemoterapií se minimálně liší, v závislosti na typu podané chemoterapie. Zde je ukazatelem čas do progresu onemocnění (5,7 vs. 8,7 měsíce), OS nemocných se však výrazně neměnilo, zřídka kdy přesáhlo období 12 měsíců [1]. Současně se musíme podívat na QOL nemocných před a po dokončení chemoterapie. Způsob hodnocení QOL je zatížen subjektivním pohledem nemocného a velmi špatně se objektivně hodnotí. Celkový efekt podané chemoterapie může být také ovlivněn stavem nemocného před jejím podáním. Obecně jsou k paliativní chemoterapii indikováni nemocní s dobrou výkonností a v celkovém dobrém stavu, bez klinických známek pokročilosti onemocnění, kam patří těžká malnutrice, ascites, otoky dolních končetin apod. Jiným faktorem, který se podílí na výskytu nežádoucích účinků chemoterapie, a tedy na ovlivnění QOL, je složení podané onkologické léčby. Různé režimy chemoterapie mají různou toxicitu a liší se i četností výskytu nežádoucích účinků. K hodnocení QOL se využívají různé dotazníky, k dispozici jich je celá řada, my jsme zvolili dotazník WHO Qua-

lity of Life – BREF (WHOQOL-BREF), který se nám zdál jednoduchý a plně vyhovoval našim potřebám [7,9,15,18,19,22]. Zásadní otázkou je, zda indikovat nemocného bez radikální operace k paliativní chemoterapii, a pokud ano, tak jaké by měla mít složení? Odpověď by měla vzniknout na podkladě multioborového konzilia, kterého by se měl účastnit onkolog, chirurg, nutriční terapeut a také anesteziolog zajišťující léčbu chronické bolesti. Podle našeho názoru je vhodné, aby se na rozhodnutí podílela také rodina nemocného. Je totiž velice podstatné rozhodnout, zda zatížit nemocného chemoterapií, kterou mohou doprovázet vedlejší účinky, a zhoršit mu tak QOL, když udávaný rozdíl v OS je minimální a čas do progresu onemocnění je v průměru cca tři měsíce [1]. Existuje publikovaná studie, která se zabývá přáním nemocných, zda chtějí podstoupit chemoterapii, která jim může prodloužit život, avšak přinese nežádoucí vedlejší účinky. K tomu, aby nemocní podstoupili chemoterapii, která je doprovázena závažnými vedlejšími účinky, by muselo dojít k prodloužení života alespoň o devět měsíců, chemoterapie, která by přinesla středně závažné nežádoucí účinky, by musela prodloužit život minimálně o 4,5 měsíce. Současně byla nemocným položena otázka, zda si přejí nejlepší dostupnou podpůrnou léčbu nebo zda si přejí podstoupit chemoterapii, která bude doprovázena běžnými vedlejšími účinky a povede k prodloužení života o tři měsíce nebo k odstranění každodenních potíží. Celkem 22 % nemocných si vyžádalo chemoterapii, která by vedla k prodloužení života o tři měsíce, 68 % nemocných si zvolilo chemoterapii, která by odstranila klinické potíže a 10 % nemocných by volilo nejlepší dostupnou symptomatickou péči bez podání chemoterapie [9]. V rozhodování, zda indikovat chemoterapii, by nám jistě mohlo pomoci využití prediktivních faktorů léčebného efektu chemoterapie [11,24–30]. Je potřeba velmi pečlivě zvážit poměr zátěž nemocného (QOL) vs. možné prodloužení OS. Jsou publikována kazuistická sdělení, která referují o ojedinělých případech dlouhodobého OS nemocných s pokročilým karcinomem žaludku, kteří podstoupili krát-

Příloha 2. Výsledky dotazníkového šetření – kvalita života.

Kdy	Otázka	n	Mean	Std Dev	Min.	Q1	Medián	Q3	Max.	p-value paired Wilcoxon test
před	Jak hodnotíte kvalitu svého života?	41	3,49	0,51	3	3	3	4	4	0,0001
po	Jak hodnotíte kvalitu svého života?	41	2,98	0,94	1	2	3	4	4	
před	Jak jste spokojený(á) se svým zdravím?	41	3,37	0,49	3	3	3	4	4	< 0,0001
po	Jak jste spokojený(á) se svým zdravím?	41	2,83	0,83	1	2	3	3	4	
před	Do jaké míry vám fyzická bolest brání dělat to, co zrovna potřebujete?	41	3,41	0,77	2	3	3	4	5	0,0703
po	Do jaké míry vám fyzická bolest brání dělat to, co zrovna potřebujete?	41	3,27	0,84	2	3	3	4	5	
před	Jak moc potřebujete nějakou léčbu, aby jste fungoval(a) v běžném životě?	41	3,46	0,81	2	3	3	4	5	0,0037
po	Jak moc potřebujete nějakou léčbu, aby jste fungoval(a) v běžném životě?	41	3,15	0,85	2	3	3	4	5	
před	Jak moc vás těší život?	41	2,93	0,88	1	3	3	3	4	0,2266
po	Jak moc vás těší život?	41	3,05	0,89	1	2	3	4	4	
před	Nakolik se vám zdá, že váš život má smysl?	41	2,59	0,89	1	2	3	3	4	0,3750
po	Nakolik se vám zdá, že váš život má smysl?	41	2,66	0,85	1	2	3	3	4	
před	Jak se dokážete soustředit?	41	2,63	0,80	1	2	3	3	4	1,0000
po	Jak se dokážete soustředit?	41	2,66	0,88	1	2	3	3	4	
před	Jak bezpečně se cítíte ve svém životě?	41	2,68	0,61	1	2	3	3	4	1,0000
po	Jak bezpečně se cítíte ve svém životě?	41	2,68	0,69	1	2	3	3	4	
před	Jak zdravé je prostředí ve kterém žijete?	41	2,80	0,46	2	3	3	3	4	0,5488
po	Jak zdravé je prostředí ve kterém žijete?	40	2,73	0,60	2	2	3	3	4	
před	Máte dost energie pro každodenní život?	41	3,22	0,61	2	3	3	4	5	0,0273
po	Máte dost energie pro každodenní život?	41	2,93	0,72	2	2	3	3	4	
před	Jste spokojený(á) se svým fyzickým vzhledem?	41	2,73	0,50	2	2	3	3	4	0,7744
po	Jste spokojený(á) se svým fyzickým vzhledem?	41	2,78	0,61	2	2	3	3	4	
před	Máte dost peněz na uspokojení svých potřeb?	41	2,80	0,71	1	2	3	3	5	1,0000
po	Máte dost peněz na uspokojení svých potřeb?	40	2,80	0,79	1	2	3	3	5	
před	Jsou pro vás dostupné informace, které potřebujete v každodenním životě?	41	2,61	0,63	1	2	3	3	4	0,0625
po	Jsou pro vás dostupné informace, které potřebujete v každodenním životě?	41	2,49	0,68	1	2	3	3	4	
před	Máte dostatek příležitostí pro rozvíjení svých zájmů?	41	2,90	0,66	1	3	3	3	4	0,3438
po	Máte dostatek příležitostí pro rozvíjení svých zájmů?	41	2,80	0,75	1	2	3	3	4	
před	Jak se dokážete pohybovat mimo domov?	41	2,27	0,74	1	2	2	3	5	0,6875
po	Jak se dokážete pohybovat mimo domov?	41	2,32	0,69	1	2	2	3	5	
před	Jak jste spokojený(á) se svým spánkem?	41	3,15	0,73	2	3	3	3	5	0,0386
po	Jak jste spokojený(á) se svým spánkem?	41	2,95	1,00	1	2	3	3	5	

Příloha 2 – pokračování. Výsledky dotazníkového šetření – kvalita života.

Kdy	Otázka	n	Mean	Std Dev	Min.	Q1	Medián	Q3	Max.	p-value paired Wilcoxon test
před	Jak jste spokojený(á) s tím, jak můžete vykonávat každodenní aktivity?	41	3,29	0,56	2	3	3	4	5	0,0129
po	Jak jste spokojený(á) s tím, jak můžete vykonávat každodenní aktivity?	41	3,05	0,71	2	3	3	3	5	
před	Jak jste spokojený(á) se svojí schopností pracovat?	40	3,35	0,58	2	3	3	4	5	0,2734
po	Jak jste spokojený(á) se svojí schopností pracovat?	40	3,25	0,71	1	3	3	4	4	
před	Jak jste spokojený(á) sám(a) se sebou?	41	3,46	0,64	2	3	3	4	5	0,3877
po	Jak jste spokojený(á) sám(a) se sebou?	40	3,38	0,77	2	3	3	4	5	
před	Jak jste spokojený(á) se svými osobními vztahy?	41	3,68	0,76	3	3	4	4	5	0,6875
po	Jak jste spokojený(á) se svými osobními vztahy?	40	3,65	0,83	2	3	4	4	5	
před	Jak jste spokojený(á) se svým sexuálním životem?	36	3,06	0,53	2	3	3	3	5	1,0000
po	Jak jste spokojený(á) se svým sexuálním životem?	36	3,03	0,56	2	3	3	3	5	
před	Jak jste spokojený(á) s podporou, kterou vám poskytují přátelé?	41	3,68	0,91	2	3	4	4	5	1,0000
po	Jak jste spokojený(á) s podporou, kterou vám poskytují přátelé?	40	3,71	0,91	2	3	4	4	5	
před	Jak jste spokojený(á) se svým bydlením?	41	3,56	0,87	1	3	4	4	5	1,0000
po	Jak jste spokojený(á) se svým bydlením?	40	3,58	0,96	1	3	4	4	5	
před	Jak jste spokojený(á) s dostupností zdravotní péče?	41	3,56	0,78	2	3	3	4	5	0,3984
po	Jak jste spokojený(á) s dostupností zdravotní péče?	41	3,46	0,92	2	3	4	4	5	
před	Jak jste spokojený(á) s tím, jak se vám daří dostat tam, kam potřebujete?	41	3,29	0,78	2	3	3	4	5	0,5625
po	Jak jste spokojený(á) s tím, jak se vám daří dostat tam, kam potřebujete?	41	3,22	0,76	2	3	3	4	5	
před	Jak často jste pociťoval(a) nebo zažíval(a) negativní pocity jako je špatná nálada, zoufalství, úzkost nebo deprese?	41	3,73	0,92	1	4	4	4	5	0,2129
po	Jak často jste pociťoval(a) nebo zažíval(a) negativní pocity jako je špatná nálada, zoufalství, úzkost nebo deprese?	41	3,59	0,71	1	3	4	4	5	
před	Součet	35	82,40	4,40	72	79	83	86	89	< 0,0001
po	Součet	34	79,45	4,85	67	75	80	84	87	

kodobou či dlouhodobou onkologickou léčbu [31–34]. Podobný případ jsme zaznamenali i na našem pracovišti, jednalo se o ženu s diseminovaným karcinodem žaludku (karcinóza peritonea, jaterní metastázy) po paliativní resekci žaludku I. typu, která přežila 11 let bez následné adjuvantní chemoterapie. Závěr jedné studie říká, že je potřeba najít další kritéria, podle kterých by mohla být indikována chemoterapie. Doposud využívaná kritéria, jako je věk, celkový stav nemocného, pokročilost onemocnění se zdají být nedostačující [35].

Závěr

Naše studie jasně prokázala zhoršení QOL nemocných s karcinodem žaludku, kteří podstupují paliativní chemoterapii. Paliativní chemoterapie u nemocných bez radikální operace nevede k výraznému prodloužení života [1,35,36]. Na podkladě těchto dvou skutečností se domníváme, že je zapotřebí velmi pečlivě zvážit indikaci k podání paliativní chemoterapie. Přístup k nemocnému musí být vždy přísně individuální a je zapotřebí nemocného plně seznámit se všemi aspekty, které léčbu doprovází. Je potřeba zvážit všechny okolnosti (celkový a výkonnostní stav nemocného, přidružené komorbiditity, klinické projevy pokročilosti onemocnění, složení chemoterapie), které mohou ovlivnit následný průběh nemoci a celkový výsledek léčby. Konečné rozhodnutí by měl učinit dobře informovaný a poučený nemocný.

Literatura

1. Svoboda T, Daum O, Šmíd D (eds). Management léčby karcinomu žaludku. Postgrad Med 2014; 28–31.
2. Šimša J (ed.). Karcinom žaludku. Praha: Maxdorf 2012.
3. Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L. Chirurgická onkologie. Praha: Grada 2014.
4. Becker HD, Hohenberger W, Junginger T et al (eds). Chirurgická onkologie. 1. vyd. Praha: Grada 2005.
5. Min BH, Kang KJ, Lee JH et al. Endoscopic resection for undifferentiated early gastric cancer: focusing on histologic discrepancies between forceps biopsy-based and endoscopic resection specimen-based diagnosis. Dig Dis Sci 2014; 59(10): 2536–2543. doi: 10.1007/s10620-014-3196-1.
6. National Comprehensive Cancer Network [homepage on the Internet]. NCCN clinical practice guidelines in oncology, gastric cancer, version 1.2014. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
7. Slovák L, Slovácková B, Blažek M et al. Kvalita života onkologicky nemocných – definice, koncepce, možnosti hodnocení. Klin Onkol 2006; 19(3): 163–166.
8. Žaloudík J. Karcinom žaludku a karcinom kolorekta: dva různé trendy v jedné trávící trubici. Klin Onkol 2005; 18(1): 29–30.
9. Salajka F. Kvalita života onkologicky nemocných – kritérium úspěšnosti naší péče. Klin Onkol 2001; 14 (Zvláštní číslo): 27–29.
10. Modrá kniha České onkologické společnosti. 20. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav 2015.
11. Smid D, Skalicky T, Dolezal J et al. Surgical treatment of gastric cancer. Bratisl Lek Listy 2015; 116(11): 666–670.
12. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). De-Vita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins 2011.
13. Waddell T, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Eur J Surg Oncol 2014; 40(5): 584–591. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.020.
14. Lee YJ, Suh SY, Choi YS et al. EORTC QLQ-C15-PAL quality of life score as a prognostic indicator of survival in patients with far advanced cancer. Support Care Cancer 2014; 22(7): 1941–1948. doi: 10.1007/s00520-014-2173-8.
15. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. JAMA Oncol 2015; 1(6): 778–784. doi: 10.1001/jama-oncol.2015.2378.
16. Saikawa Y, Kubota T, Takahashi T et al. Is chemoradiation effective or harmful for stage IV gastric cancer patients? Oncol Rep 2005; 13(5): 865–870.
17. Gubanski M, Glimelius B, Lind PA. Quality of life in patients with advanced gastric cancer sequentially treated with docetaxel and irinotecan with 5-fluorouracil and folinic acid (leucovorin). Med Oncol 2014; 31(4): 906. doi: 10.1007/s12032-014-0906-7.
18. Holubová E, Skřivanová K, Nedvěd J et al. Methods of assessing quality of life in women with breast cancer – overview and basic characteristics. Klin Onkol 2015; 28(5): 332–337.
19. Mayrbaurl B, Wintner LM, Giesinger JM et al. Chemotherapy line-associated differences in quality of life in patients with advanced cancer. Support Care Cancer 2012; 20(10): 2399–2405. doi: 10.1007/s00520-011-1355-x.
20. Farrell C, Brearley SG, Pilling M et al. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. Support Care Cancer 2013; 21(1): 59–66. doi: 10.1007/s00520-012-1493-9.
21. Li S, Wang Y, Xin S et al. Changes in quality of life and anxiety of lung cancer patients underwent chemotherapy. Zhongguo Fei Ai Za Zhi 2012; 15(8): 465–470. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2012.08.03.
22. Ock CY, Oh DY, Lee J et al. Weight loss at the first month of palliative chemotherapy predicts survival outcomes in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer 2016; 19(2): 597–606. doi: 10.1007/s10120-015-0481-4.
23. Petera J, Dvořák J, Melichar B et al. Chemoterapie v neoadjuvantní léčbě karcinomu žaludku. Klin Onkol 2002; 15(6): 216–218.
24. Li X, Cai H, Zheng W et al. An individualized prognostic signature for gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy and distinct multi-omics characteristics of prognostic groups. Oncotarget 2016; 7(8): 8743–8755. doi: 10.18632/oncotarget.7087.
25. Sasako M, Terashima M, Ichikawa W et al. Impact of the expression of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase genes on survival in stage II/III gastric cancer. Gastric Cancer 2015; 18(3): 538–548. doi: 10.1007/s10120-014-0413-8.
26. Liu YP, Ling Y, Qi QF et al. The effects of ERCC1 expression levels on the chemosensitivity of gastric cancer cells to platinum agents and survival in gastric cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. Oncol Lett 2013; 5(3): 935–942.
27. Yang J, Zhou Y, Min K et al. S-1-based vs non-S-1-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2014; 20(33): 11886–11893. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11886.
28. Shen XM, Zhou C, Lian L et al. Relationship between the DPD and TS mRNA expression and the response to S-1-based chemotherapy and prognosis in patients with advanced gastric cancer. Cell Biochem Biophys 2015; 71(3): 1653–1661. doi: 10.1007/s12013-014-0387-5.
29. Smid D, Kulda V, Srbecka K et al. Tissue microRNAs as predictive markers for gastric cancer patients undergoing palliative chemotherapy. Int J Oncol 2016; 48(6): 2693–2703. doi: 10.3892/ijo.2016.3484.
30. Šmíd D, Kubačková D, Doležal J et al. Predictive and prognostic factors of gastric cancer. Rozhl Chir 2016; 95(4): 156–161.
31. Kemmochi A, Inagawa S, Akashi Y et al. A case of advanced gastric cancer with a complete response to S-1 neoadjuvant chemotherapy in an elderly patient. Gan To Kagaku Ryoho 2016; 43(1): 115–119.
32. Hasegawa K, Asakawa A, Kamiya A et al. A case of gastric cancer with adrenal metastasis that responded to chemotherapy. Gan To Kagaku Ryoho 2015; 42(12): 2078–2080.
33. Teker F, Canbaz F, Kemal Y et al. A case of gastric cancer with liver metastases had a complete response with cisplatin and capecitabine as third-line chemotherapy. J Cancer Res Ther 2015; 11(4): 1026. doi: 10.4103/0973-1482.150348.
34. Katolícká J, Rotnáglóvá S, Vaníček J. Kazuistika pacienta se značně pokročilým diseminovaným karcinodem žaludku léčeným preparátem S-1. Klin Onkol 2014; 27(3): 207–209. doi: 10.14735/amko207.
35. Hess LM, Michael D, Mytelka DS et al. Chemotherapy treatment patterns, costs, and outcomes of patients with gastric cancer in the United States: a retrospective analysis of electronic medical record (EMR) and administrative claims data. Gastric Cancer 2016; 19(2): 607–615. doi: 10.1007/s10120-015-0486-z.
36. National cancer institute, cancer statistics [homepage on the Internet]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statistics/summaries.html>.

Vícenásobné nádorové onemocnění plic – kazuistika a přehled literatury

Multiple Primary Lung Cancer – a Case Report and Literature Review

Chovanec Z., Čapov I., Peštál A., Benej M., Páral M.

I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východisko: Vícenásobné nádorové onemocnění plic je poměrně vzácnou nozologickou jednotkou, cílem této kazuistiky je její připomenutí a poukázání na úskalí její diagnostiky a následné terapie. **Případ:** Pacientka, 62 let, po ablaci pravého prsu s disekcí axily v roce 1993 pro invazivní ductální adenokarcinom byla indikována k operační terapii pro nemalobuněčný plicní nádor středního laloku pravé plíce, diagnostikovaném při screeningovém vyšetření. Perioperačně bylo odstraněno další ložisko v dolním laloku téže plíce, které bylo následně také hodnoceno jako primární plicní karcinom, tedy synchronní plicní nádor. **Závěr:** Jedná se o vzácnou nozologickou jednotku, při které je nádorové onemocnění plic prezentováno více než jedním primárním plicním ložiskem. Dělí se na synchronní nebo metachronní variantu. Synchronní forma je charakterizována záchytem ložisek v době primární diagnózy, naproti tomu u metachronního výskytu je druhý, primární plicní nádor diagnostikován s časovým odstupem. Incidence se zvyšuje díky dřívější diagnostice, úspěšnější léčbě nádorového onemocnění v raném stadiu s prodloužením přežívání pacientů, a tedy i prodloužením intervalu pro možnost vzniku dalšího primárního plicního tumoru. Jedním z hlavních rizikových faktorů je kouření. Diagnostika je obtížnější s nutností vyloučení metastatického onemocnění. Základní informaci o povaze ložisek získáváme z histologického došetření. U pacientů s více než jedním plicním ložiskem by měl být proveden velmi pečlivě staging, zejména v případech zvažované kurativní resekce, s vyloučením extrapulmonálních metastáz pomocí MRI mozku a celotělového PET/CT došetření.

Klíčová slova

karcinom plic – vícenásobné nádorové onemocnění – synchronní – metachronní – diagnostika – terapie

Summary

Background: Multiple primary lung cancer is a relatively rare nosological entity. This case report is a reminder and points out the pitfalls of its diagnosis and therapy. **Case report:** A 62-year-old patient was indicated for surgical therapy for non-small cell lung cancer of the middle lobe and right lung, which were diagnosed during a screening investigation after the patient had undergone previous mastectomy of the right breast with axillary dissection for invasive ductal adenocarcinoma. Another infiltration in the lower lobe of the same lung was removed at the same time and was classified as a primary lung carcinoma; it was a synchronous lung cancer. **Conclusion:** Lung cancer presenting with more than one primary lesion in the lung is a rare nosological entity that can be classified into two types; synchronous and metachronous. Whereas synchronous cancers arise in the lung at the same time, metachronous cancers develop after treatment of the initial lesion. The incidence of multiple lung cancer is increasing due to earlier diagnosis and because successful treatment of the initial cancer at an early stage has led to an increase in patient survival, resulting in an increase in the interval between detection of the initial cancer and detection of the second. Smoking is one of the main risk factors. Diagnosis is made difficult because metastatic disease must be excluded. Basic information is obtained from a biopsy of the tumor. The staging of more than one primary lung cancer is complex and needs to be meticulous if curative resection is being contemplated. Magnetic resonance imaging of the brain and fluorodeoxyglucose positron emission tomography should be performed to evaluate for extra-thoracic metastases.

Key words

lung carcinoma – multiple cancer disease – synchronous – metachronous – diagnosis – therapy

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. Zdeněk Chovanec, Ph.D.

I. chirurgická klinika LF MU

a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: zdenek.chovanec@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 2. 2016

Přijato/Accepted: 20. 4. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016287>

Případ

U 8 % pacientů s již prodělaným nádorovým onemocněním je diagnostikováno nové nádorové onemocnění, podobný trend je i u nádorového onemocnění plic [1].

Pacientka, 62 let, po ablaci pravého prsu s disekcí axily v roce 1993 pro invazivní ductální adenokarcinom pT2 N1b M0 a následné chemoradioterapii (CMF + radioterapie na oblast jizvy 46 Gy a uzliny 42 Gy) byla indikována k došetření pro suspektní infiltraci středního laloku pravé plic dle kontrolního PET/CT došetření (obr. 1). Jednalo se o pacientku postiženou 30 let nikotinizmem, kouřící 15 cigaret denně, tč. medikující pouze Sortis.

Dle provedeného kontrolního celotělového PET/CT z listopadu 2014 a jeho srovnáním z října 2013 bylo popsáno cípate ložisko v pátém segmentu pravé plic velikosti 25 mm s progresí o 1 mm a současně ložisko v osmém segmentu vpravo o velikostí 10 mm s progresí o 2 mm. Levá plice byla bez patologických denzit a mediastinum bez lymfadenopatie nad 10 mm. Byla provedena CT navigovaná punkční biopsie ložiska z pátého segmentu s histologickou verifikací adenokarcinomu primárního plicního origa.

Pacientka byla předvedena na pneumoonkologicko-hrudní komisi I. chirurgické kliniky FN u sv. Anny v Brně se závěrem doporučujícím operační revizi cestou pravostranné torakotomie.

Před operací bylo provedeno standardně funkční plicní došetření, předoperační interní vyšetření a anesteziologické došetření se závěry – bez ventilačních poruch, interně schopna zákroku v celkové anestezii a schopna operace ASA II.

Perioperačním nálezem byl infiltrát vtahující viscerální pleuru ve středním laloku a drobné infiltrativní ložisko periferně v oblasti dolního laloku ve shodě s PET/CT došetřením (obr. 2). Byla provedena nekomplikovaná střední lobektomie a klínovité snesení infiltrátu dolního laloku s perioperačním cryotomovým vyšetřením. Dle hodnocení patologa se jednalo o možnou metastázu adenokarcinomu, nicméně morfologie také nevylučovala možnost primárního plicního tumoru.

Následně byla dokončena klasicky mediastinální lymfadenektomie ze stanic 11, 10, 7, 8, 2, 4 a operace ukončena s rozvahou vyčkání definitivní histologie. Do úvahy připadaly diagnostické možnosti, a to metastáza karcinomu prsu, metastáza plicního ložiska a ve velmi

raritním případě druhý synchronní primární plicní tumor.

Pacientka byla hospitalizována šest dnů, hrudní drenáž byla extrahována pátý pooperační den s následným propuštěním do domácí péče. Kontrolní klinické vyšetření bylo provedeno 12 dnů po propuštění. Rána byla zhojena per primam, poslechově oboustranně alveolární dýchání a kontrolní RTG plic byl v normě. Pacientka udávala pouze poruchu citlivosti v oblasti operační rány s lehkou bolestivostí bez dechové limitace.

Histologie

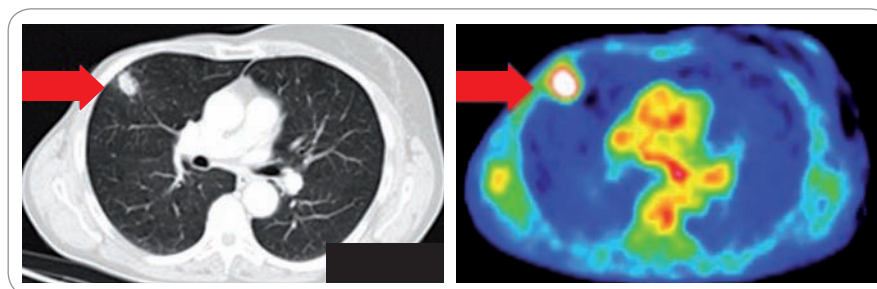
Infiltrace ve středním laloku byla histologicky hodnocena jako bělavé nádorové ložisko velikosti 16 × 12 × 25 mm. Parenchym byl tvořen více než z 90 % dominující acinární stavbou, dále drobnými úseky solidního a mikropapilárního růstu. V centrální části uzlu bylo hojně desmoplastické stroma. V nádorových buňkách byla exprese cytokeratinu CK7 s nukleární koexpresí TTF-1 při negativitě CK20. Celkem zpracováno 16 lymfatických uzlin bez metastatické nádorové infiltrace.

Uzavřeno jako středně diferencovaný acinárně dominantní plicní adenokarcinom středního laloku pravé plic bez metastatické infiltrace regionálních lymfatických uzlin (0/27), resekční linie byla hodnocena *in sano*. MKN: C342, pTNM: pT1b pN0 MX.

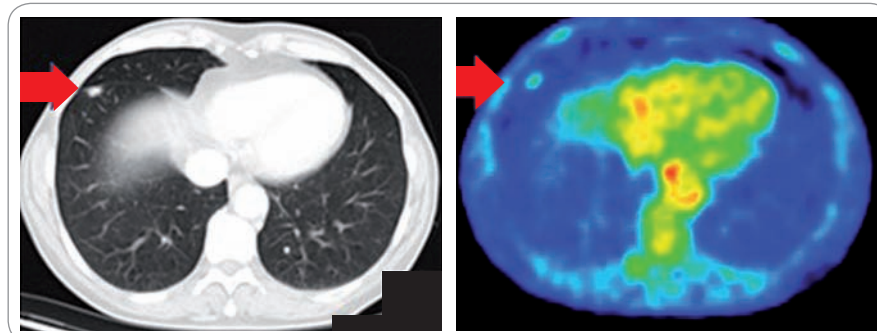
Infiltrace z dolního laloku byla hodnocena jako lobulární ložisko velikosti 8 mm subpleurálně uloženo, bez extenze na serózu. V rozsahu uzlu byla dominující papilární stavba tvořící asi 70 % neoplastického parenchymu, alternující s úseky acinárního (25 %) a mikropapilárního (5 %) růstu. V centrální části uzlu bylo hojnější desmoplastické stroma s depozity antrakotického pigmentu. V nádorových buňkách byla exprese cytokeratinu CK7 s nukleární koexpresí TTF-1, při negativitě CK20, ER, PrR a tyreoglobulinu.

Uzavřeno jako středně diferencovaný papilárně dominantní plicní adenokarcinom bez metastatické infiltrace regionálních lymfatických uzlin – MKN: C343, pTNM: pT1a pN0 MX.

Jednalo se tedy o vzácnou nozologickou jednotku, a to o synchronní vícená-



Obr. 1. PET/CT ložisko ve středním laloku.



Obr. 2. PET/CT ložisko v dolním laloku.

sobný primární plicní karcinom (multiple primary lung cancer – MPLC).

Synchronní MPLC

U synchronního výskytu jsou ložiska zachycena v době primární diagnózy. Abychom mohli hodnotit dvě a více plicních ložisek jako synchronní MPLC, musí být splněna následující kritéria:

1. Obě ložiska musí být současně maligní se separátním růstem a současným vyloučením metastázy jiného mimoplicního nádorového onemocnění.
2. Druhé ložisko nesmí být prezentováno jako metastáza primárního nádorového ložiska. Kritéria potvrzující tuto diagnostiku jsou – odlišná histologie nebo původ z jiného carcinoma *in situ*.

U stejné histologie ložisek je prezentována jiná anatomická struktura, bez postižení mediastinálních uzlin, tedy negativita N2, N3 a nepřítomnost systémových metastáz [2,3].

Metachronní MPLC

Pacienti jednou léčení pro primární nádorové plicní onemocnění mají vyšší pravděpodobnost vzniku dalšího primárního (v tomto případě sekundárního) plicního ložiska. K potvrzení diagnózy musí být splněna následující kritéria:

1. Druhé ložisko musí být maligní s vyloučením metastáz jiného mimoplicního nádorového onemocnění.
2. Tumor je považován za metachronní v případě odlišné histologie oproti primárnímu ložisku, popřípadě má-li stejnou histologii, tak by měl být interval od základního onemocnění delší čtyř nebo více let (Martini a Melamed udávají časový interval ≥ 2 roky [4]), se současným vyloučením jiných systémových metastáz [5].

Kratší interval než dva roky mezi dvěma primárními ložisky má horší prognózu, přestože je terapie obdobná jako v případě jiného metastazujícího onemocnění.

Dle TNM klasifikace 7. vydání American Joint Committee on Cancer

- Histologicky identické, oddělitelné léze ve stejném laloku jsou považovány za jeden primární tumor a jsou

klasifikovány jako T3, a nejedná se tedy o MPLC.

- Druhé ložisko stejné histologie lokalizované v jiném laloku ipsilaterálně, které bylo klasifikováno jako metastáza M1, je dnes klasifikováno jako T4 onemocnění. Proto některé případy původně klasifikované jako stadium IV nebo MPLC jsou nyní hodnoceny jako T4 onemocnění [6].

V případě multifokálního nádorového onemocnění je častěji popisován lokální růst oproti vzdálené diseminaci vyjádřené metastatickým postižením [7].

Multifokální onemocnění má charakteristický obraz na CT s ložisky různého stadia růstu od mléčného skla přes částečně až kompletně solidní uzly. Může se jednat o pomalu rostoucí ložiska, ale i ložiska s velmi agresivním růstem, proto není v některých případech možné všechna ložiska resekovat a každému případu je třeba věnovat zvláštní pozornost.

Terapie

Chirurgická terapie je indikována u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) stadia I a II, doporučována je anatomická resekce, pokud jsou tohoto operačního rozsahu pacienti schopni [8]. V poslední době se objevují články, které segmentální resekci u stadia I kladou na úroveň lobektomie co do přežití a radikality.

Mezi základní principy chirurgické léčby patří kompletní odstranění nádoru během operace bez porušení jeho celistvosti, odstranění pulmonálních a mediastinálních uzlin a peroperační vyšetření okraje resekovaného bronchu [9].

Pacienti s neresekabilními synchronními ložisky jsou indikováni k stereoradioterapii. V případě resekce jen jednoho ložiska je druhé rovněž indikováno k stereoradioterapii.

Ve stadiu I NSCLC má stereoradioterapie lepší výsledky (lokální regrese, délka přežívání) nežli konvenční radio-terapie nebo radiofrekvenční ablace. Výsledky jsou srovnatelné s chirurgickou terapií, pokud bereme v úvahu i komorbiditu [10–12].

Pro adjuvantní chemoterapii po resekovaných MPLC není dodnes stanoveno jednoznačné doporučení. Cispla-

tina jako základ adjuvantní terapie je určena pro pacienty ve stadiu II a III, jež podstoupili potenciální kurativní zákrok. Toto doporučení je odvozeno od klinického stadia III NSCLC, kdy adjuvantní terapie prodlužuje přežití ve srovnání s observací. Doporučení pro stadium I není standardizováno. Pacienti ve stadiu IA nemají z adjuvantní terapie prospěch, zatímco ve stadiu IB a tumorů větších než 4 cm je adjuvantní terapie prospěšná.

U pacientů se synchronním MPLC má nejvýznamnější prognostický význam stadium nejvíce postiženého ložiska [13].

Nejistá situace nastává v případě diagnostiky dvou synchronních nádorů ve stadiu I. Pacienti ve stadiu I s MPLC mají horší prognózu než pacienti s jedním primárním tumorem. Absolutní prospěch adjuvantní terapie v podobě cisplatiny ale nebyl prokázán. Musí být brána v úvahu velikost tumoru, komorbidita pacienta a jeho celkový stav.

Dispenzarizace

U pacientů po prodělané kompletní plicní resekci doporučuje National Comprehensive Cancer Network CT vyšetření a kontrolu lékařem každých 6–12 měsíců během prvních dvou let [14]. Poté CT bez kontrastu 1krát ročně. Dle doporučení z Chirurgické onkologie jsou kontroly onkologem nebo pneumoonkologem v prvních dvou letech v tříměsíčních intervalech, dalších třech letech v šestiměsíčních intervalech a následně 1krát ročně. Žádné dispenzární schéma ale neprokázalo, že by zvýšilo šanci na kurabilitu recidiv, které jsou ve většině případů zjištěny na podkladě symptomů [9].

Pacienti s MPLC mají vyšší riziko recurence onemocnění, nicméně prozatím není validována prospěšnost častějšího provádění CT k brzkému zachytu nového ložiska.

Významným ověřeným prognostickým faktorem je pouze omezení, popř. ukončení kouření [15].

Doporučení

MPLC je relativně vzácnou jednotkou. Nicméně její incidence se zvyšuje v dů-

sledku dřívější diagnostiky a úspěšnější léčby nádorového onemocnění v raném stadiu s prodloužením přežívání pacientů, a tedy i prodloužením doby možného vzniku nového primárního plicního nádoru.

Rozlišení mezi metastázou a synchronním ložiskem primárního plicního karcinomu je velmi obtížné a někdy až nemožné. Jedná-li se o synchronní ložiska NSCLC stejné histologie (která často nebývají zcela morfologicky homogenní), může být toto rozhodnutí obtížné i pro zkušeného patologa [16]. Nicméně MPLC můžeme nově odlišit od plicní metastázy pomocí DNA fingerprintingu. Tato metoda ale není rutinně používána [17].

Výskyt synchronních nádorů představuje méně než 1 % nových případů plicního karcinomu, přesto pozorujeme vzestup incidence adenokarcinomu se stejnou histologií obou ložisek.

Solitární léze v kontralaterální plíci může být ve většině případů považována za synchronní primární plicní tumor [18].

Terapie musí být stanovena multioborovou komisí složenou z radiologa, patologa, onkologa a hrudního chirurga. Všichni pacienti s MPLC by měli být, pokud možno, kurativně léčeni. Vybraná skupina pacientů má dlouhodobé přežití.

Základem kurativní terapie je chirurgická resekce, je-li jí pacient schopen. Je preferována anatomická resekce, a to lobektomie nebo segmentektomie.

Pokud není možno provést operaci, je indikována lokální stereotaktická radioterapie.

Adjuvantní terapie je indikována ve stadiu II a III, a to dle doporučení získaných na základě léčby resekovaných NSCLC téhož stadia.

Pacienti se synchronním MPLC mají nižší přežívání a horší prognózu než pacienti s metachronním MPLC [17].

Je důležité poznamenat, že recidiva onemocnění představuje selhání léčby, zatímco vývoj nového primárního nádoru ukazuje na trvalou expozici etiologicky rizikových faktorů [1].

Závěr

U výše uvedené pacientky byly oba karcinomy v klinickém stadiu IA, ložisko resekováno ze středního laloku bylo hodnoceno jako T1b (zde byla provedena lobektomie), ložisko v dolním laloku bylo hodnoceno jako T1a a sneseno atypicky s námi uvažovaným dostatečným lemem, všech 16 exstirpovaných uzlin bylo nádoru prosto. Dle doporučení je indikována kompletující lobektomie, popřípadě vzhledem k velikosti ložiska 8mm segmentektomie.

V našem případě jsme reoperaci neprovedli, a to ze dvou důvodů. Atypicky snesené ložisko bylo s dostatečným resekčním lemem, navíc pacientka nebyla kladně nakloněna k další chirurgické intervenci.

Doporučena byla dispenzarizace bez adjuvantní terapie, jelikož nemá v tomto stadiu onemocnění přesvědčivý léčebný efekt. Dále byla naplánována brzká PET/CT kontrola s tříměsíčním odstupem od operace, i když dle prozatímních studií nezvyšuje brzký screening pravděpodobnost včasného zachycení recidivy onemocnění oproti klasicky prováděnému screeningu při jednom primárním plicním tumoru stejného stadia, přestože častěji recidivuje. Pacientce bylo doporučeno přestat kouřit, tento faktor má prozatím jako jediný prokazatelně prospěšný efekt.

Literatura

1. Xue X, Liu Y, Pan L et al. Diagnosis of multiple primary lung cancer. A systemic review. *J Int Med Res* 2013; 41(6): 1779–1787. doi: 10.1177/0300060513504707.
2. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (Suppl 5): e3695–e3995. doi: 10.1378/chest.12-2362.

3. National Comprehensive Cancer Network [online]. NCCN Guidelines Version 1.2014 Non-Small Cell Lung Cancer. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
4. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70(4): 606–612.
5. Shen KR, Meyers BF, Larner JM et al. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 (Suppl 3): 290S–305S.
6. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6): 1471–1474. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
7. Barsky SH, Cameron R, Osann KE et al. Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features. *Cancer* 1994; 73(4): 1163–1170.
8. Finley DJ, Yoshizawa A, Travis W et al. Predictors of outcomes after surgical treatment of synchronous primary lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010; 5(2): 197–205. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c814c5.
9. Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L et al. Chirurgická onkologie. Praha: Grada publishing 2014: 352.
10. Haasbeek CJ, Palma D, Visser O et al. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2743–2747.
11. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(5): 1060–1070. doi: 10.1016/j.jrobp.2012.07.2354.
12. Dupuy DE. Treatment of medically inoperable non-small-cell lung cancer with stereotactic body radiation therapy versus image-guided tumor ablation: can interventional radiology compete? *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24(8): 1139–1145. doi: 10.1016/j.jvir.2013.04.021.
13. van Rens MT, de la Rivière AB, Elbers HR et al. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117(2): 374–379.
14. Nccn.org [homepage on the Internet]. National Comprehensive Cancer Network. [cited 2013 March 21]. Available from: https://subscriptions.nccn.org/gi_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf accessed 3/21/2013.
15. Read WL, Page NC, Tierney RM et al. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database. *Lung Cancer* 2004; 45(2): 137–142.
16. Čapov I et al. Chirurgie orgánových metastáz. Praha: Galén 2008: 60.
17. Stinchcombe TE, Carr S, Loo BW Jr et al. Multiple primary lung cancers [online]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/multiple-primary-lung-cancers>.
18. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii56–vii64. doi: 10.1093/annonc/mds226.

Primary Mucoepidermoid Carcinoma of the Lacrimal Sac – a Case Report and Literature Review

Primární mukoepidermoidní karcinom slzného vaku – kazuistika a přehled literatury

Janakiram T. N.¹, Sagar S.¹, Sharma S. B.¹, Subramaniam V.²

¹ Head and Neck Surgery Department, Royal Pearl Hospital, Tiruchirappalli, Tamil Nadu State, India

² Department of Otorhinolaryngology, Yenepoya Medical College, Yenepoya University Campus, Deralakatte, Mangalore, Karnataka State, India

Summary

Background: Lacrimal sac tumors are very rare and are often missed because patients present with features consistent with chronic dacryocystitis. Squamous cell carcinoma is the commonest lacrimal sac malignancy. Although primary mucoepidermoid carcinomas of the lacrimal sac are rare, they are locally aggressive. Furthermore, their proximity to vital structures and the skull base makes them potentially life-threatening. Multidisciplinary management is required, and wide excision followed by chemoradiation is the recommended treatment. **Case:** Here, we report a 65-year-old male who presented with watering eyes and a mass in the region of the medial canthus. A diagnosis of primary mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal sac was made, and the case was managed successfully with radical surgery and reconstruction. The tumor was resected using the extended Lynch-Howarth incision and the resulting defect was reconstructed using a forehead flap. Histopathological examination of the excised specimen revealed mucoepidermoid carcinoma. Immunohistochemical analysis revealed that the specimen was positive for epithelial growth factor receptor and Ki-67 protein. The patient was referred for post-operative chemoradiation. The literature is reviewed and pathological features, including immunohistochemistry are discussed. **Conclusion:** Primary mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal sac is a rare, locally aggressive tumor that is often mistaken for dacryocystitis. The treatment of choice is radical surgery followed by chemoradiation.

Key words

lacrimal sac – mucoepidermoid carcinoma – epithelial growth factor receptor – Ki-67 protein

Souhrn

Východiska: Nádory slzného vaku jsou velmi vzácné a jsou často nerozpoznány, jelikož pacienti mají zdánlivě chronickou dakryocystitidu. Jako nejčastější se u nádorů slzného vaku uvádí karcinom dlaždicových buněk. Primární mukoepidermoidní karcinomy slzného vaku jsou vzácné a jsou popisovány jako lokálně agresivní. Navíc jejich blízkost životně důležitým strukturám a bazi lebeční je činí potenciálně život ohrožující. Doporučuje se multidisciplinární přístup se širokým vyříznutím s následnou chemoradiací. **Případ:** Popisujeme případ primárního mukoepidermoidního karcinomu slzného vaku u 65letého muže. Karcinom se projevoval slzením očí a přítomností hmoty v oblasti mediálního koutku, kterou se úspěšně podařilo odstranit radikální operací a rekonstrukcí. Nádor byl resekován pomocí rozšířeného Lynch-Howarthova řezu a defekt byl odstraněn za použití čelní klapky. Histopatologické vyšetření vyříznutého vzorku odhalilo mukoepidermoidní karcinom. Imunohistochemické barvení bylo pozitivní na EGFR (receptor pro epiteliální růstový faktor) a Ki-67 protein. Pacient byl po operaci odeslán k chemoradiaci. V tomto článku byla shrnuta literatura a jsou diskutovány patologické rysy vč. imunohistochemie. **Závěr:** Primární mukoepidermoidní karcinom slzného vaku je vzácný, lokálně agresivní nádor, který je často mylně považován za dakryocystitidu. Léčebnou modalitou je radikální operace a následně chemoradiace.

Klíčová slova

slzný vak – mukoepidermoidní karcinom – receptor pro epiteliální růstový faktor – Ki-67 protein

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.



Dr. Vijayalakshmi Subramaniam,
DLO, Dip NB

Associate Professor

Department of Otorhinolaryngology
Yenepoya Medical College
Yenepoya University Campus
Deralakatte

Mangalore-575018

Karnataka State, India

e-mail: vijisubbu@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 6. 9. 2015

Accepted/Přijato: 14. 6. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016291>

Introduction

Primary lacrimal passage malignancies are very uncommon [1–3]. Only 400 cases have been reported in the literature so far with most being epithelial tumors. Previous studies have reported squamous cell carcinoma to be the most common, followed by transitional cell and rarely adenocarcinoma, adenocystic carcinoma and mucoepidermoid carcinoma [2,5–8]. Non-epithelial mesenchymal tumors are also very rare. Lacrimal sac tumors usually present as chronic dacryocystitis and are often misdiagnosed. They are conservatively managed until late stages. Therefore, awareness of symptoms, high index of suspicion and proper clinical examination with imaging and biopsy are recommended for confirmation of diagnosis [5]. These tumors are potentially life-threatening due to proximity to vital structures and skull base. Multidisciplinary management comprising wide surgical excision followed by radiotherapy and targeted adjuvant chemotherapy is optimal to prevent recurrences and metastases.

Case Report

A 65-year-old male presented with a mass (lump) in the left medial canthus

with watering of eye of three months duration. Patient had consulted an ophthalmologist and was treated for dacryocystitis with antibiotics for one month. The swelling grew in size and became hard. The patient reported to the out-patient department at our hospital with a mass in close proximity to the left medial canthus. It was 2–3 cm in size, firm to hard in consistency and non-tender. There were no palpable cervical lymph nodes. Biopsy of the mass was suggestive of mucoepidermoid carcinoma. Computerized tomography (CT) scan showed a heterogeneous irregular non-calcified mass approximately 2.3–2.6 cm in size with extension into the nasolacrimal duct (Fig. 1). Nasal endoscopy revealed only bulge in the lacrimal sac area. Total resection of the tumor was planned followed by reconstruction using forehead flap.

Under General Anesthesia, extended Lynch-Howarth incision was given starting from mid-point between medial canthus and nasal bridge extending downwards and turning inferiorly along

the swelling taking 0.5 cm tumor free margin. Incision was deepened until the bone and the periorbita was raised. Periorbita was uninvolved by the tumor. Frontal process of maxilla, lacrimal bone and lamina papyracea were drilled to delineate the tumor. Anterior Ethmoidectomy was done and the tumor was resected *in toto*.

A frozen section of the specimen was sent to confirm non-involvement of the eye. Eye was found to be free of the tumor. Defect was repaired with paramedian forehead flap (Fig. 2). Histopathological examination of the excised specimen showed large polygonal cells forming nests and occasional glandular structure. The cells had round, hyperchromatic pleomorphic nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm. Focally, the cells also showed cytoplasmic keratinization (Fig. 3). The tumor was infil-



Fig. 1. CT scan showing heterogeneous irregular non-calcified mass approximately 2.3–2.6 cm in size with extension into the nasolacrimal duct.



Fig. 2. Clinical photograph taken after wide excision of lesion and reconstruction with median forehead flap.

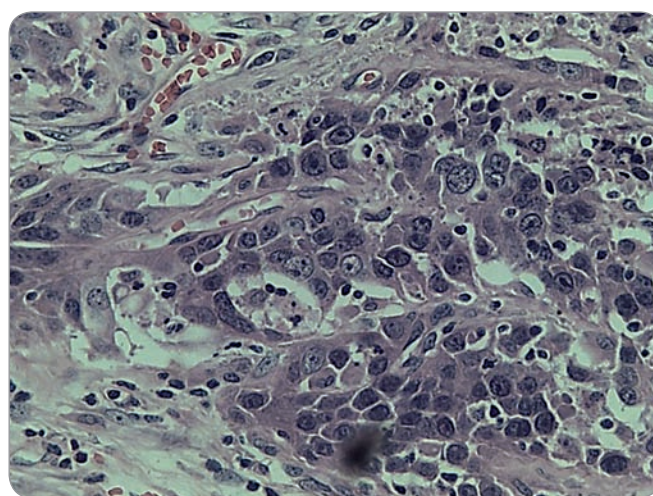


Fig. 3. Microphotograph of the excised specimen showed large polygonal cells with round, hyperchromatic pleomorphic nuclei forming nests and occasional glandular structure (H & E stain).

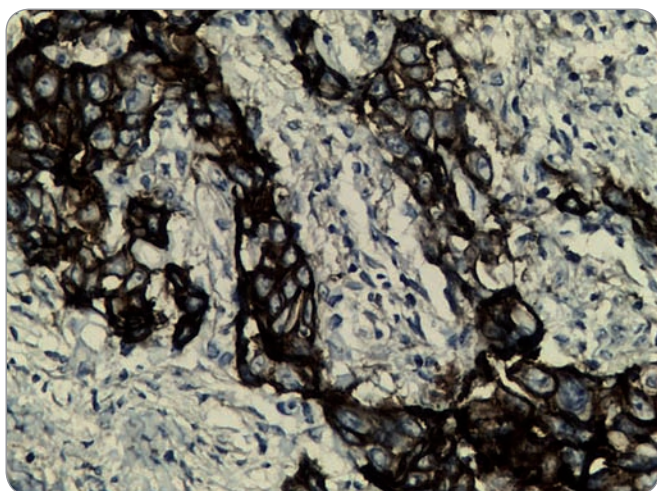


Fig. 4. Immunohistochemistry photograph showing positive immunoreactivity for EGFR.

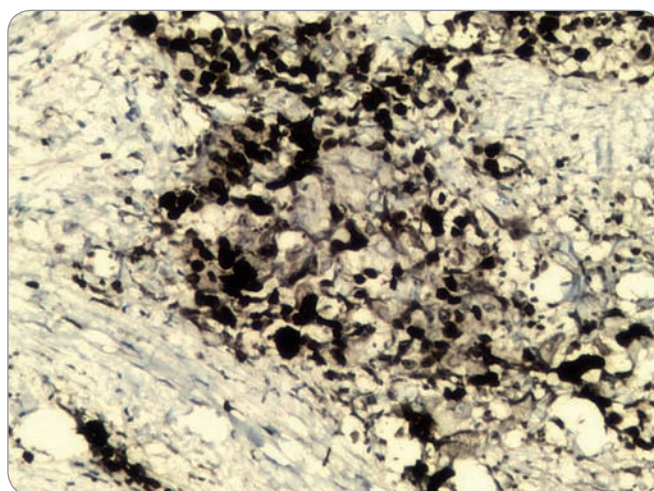


Fig. 5. Immunohistochemistry photograph showing positive immunoreactivity for Ki-67 and MIB-1 labelling index of 80%.

trating the surrounding fibromuscular tissue with vascular emboli. Margins of the excised specimen were free of tumour. Immunohistochemical staining was positive for epithelial growth factor receptor (EGFR) (Fig. 4) and Ki-67 protein. Mitotic rate was 30/10 per high power field with MIB-1 labelling index of 80% (Fig. 5). The flap took up well and patient was referred for chemoradiation.

Discussion

A case of primary mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal sac is reported here. The diagnosis of primary mucoepidermoid carcinoma in this case was made considering the absence of any pathology in the salivary glands. Mucoepidermoid carcinoma is a relatively rare malignancy which is commonly seen in salivary glands, mostly in parotid (60–70%). Serous and mucus units similar to those in salivary glands have been observed in the lacrimal sac. Malignancies similar to salivary glands have been documented in lacrimal sac too [9–12]. The origin of mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal sac is postulated to be from the ductal epithelium located in the fundus of the lacrimal sac [4]. Primary mucoepidermoid carcinoma of lacrimal sac is extremely rare. Only 14 cases have been reported in the literature. The first case was described in 1981 by Bambirra et al. in Brazil [13]. Our analysis revealed that the primary mucoepidermoid carcinoma predominantly

affects males between 40–60 years. The diagnosis of mucoepidermoid carcinoma requires the existence of three type of cells, namely epidermoid, intermediate and mucin secreting cells with mucin filled cystic spaces [14]. The tumors are graded on the basis of the histological pattern into high-grade and low-grade. High-grade tumors are comprised of mainly epidermoid cells and sparse mucin producing cells whereas the low-grade tumors have a large number of mucin producing cells with sparse epidermoid cells. The characteristic histological feature of this tumor is mucin production. The histopathological features of the present case were large polygonal cells forming nests and occasional glandular structure. The cells had round hyperchromatic pleomorphic nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm. Focally, the cells also showed cytoplasmic keratinization. Although the tumor was seen to be infiltrating the surrounding fibromuscular tissue with presence of vascular emboli, the resected specimen margins were free of the tumor. The current standard of treatment for these tumors includes surgical excision followed by radiotherapy or chemoradiotherapy. Due to proximity to orbit and skull base, the treatment of carcinoma of lacrimal sac necessitates a wide surgical excision. The decision for orbital exenteration is individualized and is based on orbital tissue infiltration by the tumor. Some practitioners prefer exen-

tration because of concern of local recurrence and also damage by radiotherapy if the eye is spared [15–17]. A study comprising 71 cases of lacrimal sac carcinoma showed mortality rate to be 43.7% despite orbital exenteration and radical treatment.

It was also observed that once a tumor extends beyond the lacrimal sac wall into the orbit, orbital exenteration with radical approach does not change or improve the prognosis [4].

The treatment modality of different histological tumors might be same but there is a possibility of receptor marker expression in specific tumors, which might open the possibility of targeted adjuvant chemotherapy [3]. Targeted adjuvant chemotherapy for these tumors is still an experimental approach. In this case, positive immunoreactivity for epithelial growth factor receptor (EGFR) and Ki-67 protein (Ki-67) along with mitotic rate 30/10 high power field (HPF), with MIB-1 labelling Index of 80% was found, which indicated constant activation and uncontrolled cell division, thus grading the tumor as high-grade mucoepidermoid carcinoma. P53 was positive in few cells, indicating good prognosis. High molecular weight cytokeratin and low molecular weight cytokeratin were focally positive in many cells. Cytokeratin 7 (CK7) was found to be negative, which is mostly seen in adenocarcinoma. Her2/neu which is seen in breast cancer, salivary glands and gastric mali-

gancies was also negative. In one of the studies Her2/neu expression in adenocarcinoma justified the use of trastuzumab in the adjuvant systemic treatment. Similarly in another study, a patient was treated with EGFR inhibitor erlotinib as a part of regimen for treatment of metastatic disease. The patient was earlier treated with carboplatin and docetaxel, but developed recurrence [18]. In this case, mTOR was negative. There is evidence of mTOR pathway proteins in adenocarcinoma. mTOR is a serine/threonine kinase that regulates cell growth and metabolism. Activation of mTOR and its regulatory proteins have been reported in various tumors that makes mTOR inhibitor to be a promising therapeutic agent in the treatment [19–23]. The possibility of receptor marker expression in individual tumor may open up the options of target oriented systemic treatment along with radiotherapy to prevent recurrence.

The preferred approach should always be multidisciplinary consisting of a wide surgical excision if possible with reconstruction followed by targeted adjuvant chemotherapy and radiotherapy to prevent recurrences and metastases. Continued follow-up should include careful clinical examination of orbit and nose. Radio imaging i.e CT scan or MRI of head and neck every three months for a year, half yearly during second year is recommended after the treatment of lacrimal sac malignancy for optimum results [18].

The presented case was managed by surgical excision and reconstruction

using a median forehead flap. Patient was referred for chemoradiation thereafter. No tumor recurrence has been observed after two-month follow-up.

Conclusion

Primary mucoepidermoid carcinomas of the lacrimal sac are extremely rare and often masquerade as dacryocystitis and hence are managed conservatively. Being locally aggressive, these tumors need to be treated with radical surgery. Histopathology with immunohistochemistry clinches the diagnosis.

References

1. Parmar DN, Rose GE. Management of lacrimal sac tumours. *Eye (Lond)* 2003; 17(5): 599–606.
2. Stefanyshyn MA, Hidayat AA, Pe'er JJ et al. Lacrimal sac tumours. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1994; 10(3): 169–184.
3. Hornblase A, Jakobiak FA, Bosniak S et al. The diagnosis and management of epithelial tumours of the lacrimal sac. *Ophthalmology* 1980; 87(6): 476–490.
4. Ni C, D'Amico DJ, Fan CQ et al. Tumours of the lacrimal sac: a clinicopathological analysis of 82 cases. *Int Ophthalmol Clin* 1982; 22(1): 121–140.
5. Islam S, Thomas A, Eisenberg RL et al. Surgical management of transitional cell carcinoma of the lacrimal sac: is it time for a new treatment algorithm? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65(2): e33–e36. doi: 10.1016/j.bjps.2011.09.029.
6. Low JR, Bian Ng S, Sundar G. Undifferentiated carcinoma of the lacrimal sac: case report and review of literature. *Orbit* 2011; 30(6): 293–296. doi: 10.3109/01676830.2011.615458.
7. Lee LN, Scott AR, Chan AW et al. Management of transitional cell carcinoma of the lacrimal sac: a multidisciplinary approach to orbit sparing treatment. *Laryngoscope* 2010; 120 (Suppl 4): S161. doi: 10.1002/lary.21625.
8. Lee SB, Kim KN, Lee SR et al. Mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal sac after dacryocystectomy for squamous papilloma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011; 27(2): e44–e46. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181eea4e4.
9. Montalbán A, Lietin B, Louvriat C et al. Malignant lacrimal sac tumours. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010; 127(5): 165–172. doi: 10.1016/j.anorl.2010.09.001.
10. Pe'er J, Hidayat AA, Ilisar M et al. Glandular tumours of the lacrimal sac. Their histopathologic patterns and possible origins. *Ophthalmology* 1996; 103(10): 1601–1605.
11. Stefanyshyn MA, Hidayat AA, Pe'er JJ et al. Lacrimal sac tumours. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1994; 10(3): 169–184.
12. Ishida M, Mori T, Umeda T et al. Pleomorphic lobular carcinoma in a male breast: case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(7): 1441–1444.
13. Bambirra EA, Miranda D, Rayes A. Mucoepidermoid tumour of the lacrimal sac. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(12): 2149–2150.
14. Fliss DM, Freeman JL, Hurwitz JJ et al. Mucoepidermoid carcinoma of the lacrimal sac: a report of two cases, with observations on the histogenesis. *Can J Ophthalmol* 1993; 28(5): 228–235.
15. Schenck NL, Ogura JH, Pratt LL. Cancer of the lacrimal sac. Presentation of five cases and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1973; 82(2): 153–161.
16. Ryan SJ, Font RL. Primary epithelial neoplasms of the lacrimal sac. *Am J Ophthalmol* 1973; 76(1): 73–88.
17. Heindl LM, Jünemann AG, Kruse FE et al. Tumours of the lacrimal drainage system. *Orbit* 2010; 29: 298–306. doi: 10.3109/01676830.2010.492887.
18. El-Sawy T, Frank SJ, Hanna E et al. Multidisciplinary management of lacrimal sac/nasolacrimal duct carcinomas. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2013; 29(6): 454–457. doi: 10.1097/IOP.0b013e31829f3a73.
19. Dobashi Y, Watanabe Y, Miwa C et al. Mammalian target of rapamycin: a central node of complex signaling cascades. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4(5): 476–495.
20. Ueng SH, Chen SC, Chang YS et al. Phosphorylated mTOR expression correlates with poor outcome in early-stage triple negative breast carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(8): 806–813.
21. Li N, Zhong M, Song M. Expression of phosphorylated mTOR and its regulatory protein is related to biological behaviors of ameloblastoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(7): 660–667.
22. Ishida M, Okabe H. Dedifferentiated adenoid cystic carcinoma of the trachea: a case report with respect to the immunohistochemical analyses of mammalian target of rapamycin pathway proteins. *Hum Pathol* 2013; 44(8): 1700–1703. doi: 10.1016/j.humpath.2012.12.015.
23. Ishida M, Okabe H. Expression profiles of mTOR pathway proteins in porocarcinoma: a provisional immunohistochemical study. *Biomed Rep* 2013; 1(1): 28–30.

Hodnocení klinického stadia a léčebné odpovědi u maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace)

Staging and Treatment Response Evaluation in Malignant Lymphomas – Czech Lymphoma Study Group Recommendations According to Criteria Revised in 2014 (Lugano Classification)

Sýkorová A.¹, Pytlík R.², Móciková H.³, Belada D.¹, Benešová K.², Papajík T.⁴, Janíková A.⁵, Šálek D.⁵, Procházka V.⁴, Vokurka S.⁶, Campr V.⁷, Klener P.², Kubáčková K.⁸, Trněný M.²

¹ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

² I. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³ Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

⁴ Hematoonkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁵ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁶ Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

⁷ Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

⁸ Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Východiska: Současné pokroky zobrazovacích metod, zejména pozitronové emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií (PET/CT) a kumulace dat o jejich využití při určování klinického stadia (KS) a hodnocení léčebné odpovědi (LO) u maligních lymfomů, inovace řady prognostických indexů a rozvoj nových léčebných modalit, byly podkladem pro vypracování revize kritérií určování KS a hodnocení LO, která byla publikována pod názvem Luganská klasifikace v roce 2014. Některá doporučení v ní obsažená jsou však stále předmětem diskuze. **Metodika a výsledky:** Autoři shrnují revidovaná doporučení z roku 2014 a jejich změny oproti kritériím z roku 2007. Tato Luganská klasifikace 2014 byla podrobena diskuzi a konsenzuálnímu stanovisku k jejímu praktickému použití v březnu 2015 na výročním zasedání Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) a předkládaná souhrnná práce je výsledkem tohoto konsenzu. KLS doporučuje její použití, nicméně v některých bodech ji pro svoji práci upravuje a modifikuje. **Závěr:** Standardizace kritérií pro určování KS a LO u maligních lymfomů a její revidování na základě dostupných poznatků je důležité z pohledu nemocných, neboť umožňuje správné hodnocení rozsahu nemoci a její odpovědi. Slouží k jednotnému hodnocení výsledků klinických studií a současně zjednodušuje práci regulačním agenturám (EMA, SÚKL) v procesu registrace nových léčiv. Zároveň umožňuje i hodnocení léčebných výsledků mimo klinické studie, např. v rámci lymfomového projektu KLS – prospektivně vedené databázi nově diagnostikovaných pacientů s lymfomem.

Klíčová slova

maligní lymfom – počítačová tomografie – pozitronová emisní tomografie – určování stadia – léčebná odpověď

Práce byla podpořena grantem Prvouk P27/2012 3. LF UK v Praze a grantem Kooperativní lymfomové skupiny České republiky č. NT12193-5/2011.

This work was supported by the grant Prvouk P27/2012 of the Third Faculty of Medicine, Charles University in Prague and by the grant of the Czech Lymphoma Study Group No. NT12193-5/2011.

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. Alice Sýkorová, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 03 Hradec Králové
e-mail: ali.sykorova@seznam.cz

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
I. interní klinika
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: trneny@cesnet.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 1. 2016

Přijato/Accepted: 16. 2. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016295>

Summary

Background: Recent advances in the use of the imaging modalities, especially PET/CT, and their utilization for determining clinical stage (CS) and assessment treatment response (TR) in malignant lymphomas, along with development of prognostic tools and new treatment modalities, formed the basis for the revised criteria for evaluating CS and TR (published as the Lugano classification, 2014). **Materials and Methods:** The authors summarize the new Lugano recommendations (published in 2014) and the changes from the criteria published in 2007. Moreover, discussion of the changes places emphasis on practical use. The practicality of the Lugano classification, 2014 was the subject of consensus meeting at the annual meeting of the Cooperative Lymphoma Study Group (CLSG) in March 2015. This study reports the final consensus. The CLSG recommends use of the Lugano classification, 2014, but recommends some modifications. **Conclusions:** Standardization of the criteria used to determine CS and TR in malignant lymphomas has led to improvements in initial staging and assessment of TR. The criteria are helpful for unifying response assessment in clinical trials and simplify the work of regulatory agencies (e.g., the EMA and the Czech State Institute for Drug Control) when registering new drugs. It also allows evaluation of treatment outcomes outside clinical trials, for example within the CLSG prospective registry of patients with newly diagnosed lymphoma.

Key words

malignant lymphoma – computed tomography – positron emission tomography – staging – treatment response

Úvod

Prognóza nemocných s maligním lymfomem je závislá na histologickém/molekulárně-genetickém podtypu lymfomu, prognostických faktorech a významně ji ovlivňuje kvalita dosažené léčebné odpovědi (LO). Základem je histologické stanovení subtypu lymfomu s možným zpřesněním pomocí biologických markerů. V běžné praxi však tyto markery dosud nemodifikovaly klasické klinické prognostické indexy, které jsou stále základem pro vstupní hodnocení a stratifikaci léčby [1–14]. Prognostické faktory jsou specifické pro určité typy lymfomů a většinou zahrnují klinické stadium (KS), věk, tělesnou kondici (performance status – PS) a hodnotu laktátdehydrogenázy (LDH). V jednotlivých indexech jsou dále užívány hodnoty beta-2 mikroglobulinu, počet leukocytů a lymfocytů, hodnota hemoglobinu či přítomnost masivního „bulky“ postižení. Použitím těchto indexů je možno odhadnout pravděpodobnost dosažení kompletní remise a pravděpodobnost přežití pacientů s lymfomem [1–4,14]. Důležitým rizikovým faktorem ve většině prognostických indexů je rozsah onemocnění. Jeho redukce je pak základem pro hodnocení LO. Vstupně je rozsah onemocnění lymfomu určován podle stážovacího systému – modifikované Ann Arbor (AA) klasifikace [15–18]. Původní AA klasifikace byla vytvořena pouze pro Hodgkinův lymfom (HL) [19–22]. V současné době slouží tato klasifikace po četných modifikacích pro vstupní určování rozsahu HL i non-Hodgkinova lymfomu

(NHL) [15–18]. Stanovení rozsahu onemocnění před léčbou je základem pro hodnocení LO, které prodělalo řadu změn a stále se vyvíjí. V roce 1999 Mezinárodní pracovní skupina (International Working Group – IWG) publikovala první doporučené postupy [17]. S ohledem na vývoj nových citlivých zobrazovacích vyšetřovacích metod, jako je PET/CT (kombinace pozitivní emisní tomografie – PET a počítačové tomografie – CT), které nahradilo u ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (^{18}F -FDG) avidních lymfomů samostatné CT vyšetření, byla nutná revize kritérií v roce 2007 [23,24]. Vzhledem k širokému použití PET/CT u lymfomů došlo publikací v roce 2014 k další revizi kritérií a PET/CT vyšetření je v současnosti standardní vyšetřovací metodou pro všechny ^{18}F -FDG avidní lymfomy [18,25]. V souhrnném přehledu se snažíme přiblížit v roce 2014 publikovaná revidovaná kritéria pro vstupní hodnocení a pro hodnocení LO u maligních lymfomů, tzv. Luganskou klasifikaci 2014. Tato klasifikace byla podrobena diskuzi a konsenzuálnímu stanovisku k jejímu praktickému použití v březnu 2015 na výročním zasedání Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) a předkládaná souhrnná práce je výsledkem tohoto konsenzu.

Diagnóza

Základem pro stanovení diagnózy zůstává hematopatologické vyšetření. K určení subtypu NHL přispívají imunofenotypizační, imunohistochemické, cytogenetické a molekulárně-genetické metody [26,27]. Využití tzv.

profilu genové exprese (gene expression profiling – GEP) k přesnější diagnostice podtypů difúzního velkobuněčného B lymfomu (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL) je zatím nedostupné pro běžnou klinickou praxi a používá se pouze v rámci klinických studií [28].

Určování rozsahu onemocnění

K určování rozsahu onemocnění se používá fyzikální vyšetření společně se zobrazovacími metodami. Fyzikální vyšetření slouží pro orientační určení rozsahu postižení, zobrazovací vyšetření je podkladem pro určení KS onemocnění [22,23,29,30]. Dominantní postavení má PET/CT vyšetření, které nahradilo samostatné CT vyšetření, a to nejen u DLBCL a HL, ale i u řady dalších lymfomů (zejména folikulárního lymfomu – FL, lymfomu z plášťových buněk (mantle-cell lymphoma – MCL)) [31–33]. Na podkladě rozsahu onemocnění určeného zobrazovacími metodami se určuje KS dle modifikované AA klasifikace. V Luganské klasifikaci z roku 2014 je představena nová modifikace AA klasifikace, kdy KS I a II je lokalizovaným, KS III a IV pokročilým onemocněním a navíc je zvlášť vyčleněno KS II s přítomností masivního postižení (tzv. KS II s „bulky“ postižením). Toto „intermediární“ KS však nemá jednotný význam. Neexistuje jednotná definice pro „bulky“ postižení a i terapeutický přístup může podle typu lymfomu a dalších prognostických kritérií kolísat. Dle Německé studijní skupiny pro HL bylo za

Tab. 1. Revidovaná Ann Arbor (AA) klasifikace dle IWG z roku 2014 a doplněná, resp. modifikovaná klasifikace dle Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) (toto označené kurzívou).

KS I	postižení 1 oblasti LU nebo 1 extralymfatického orgánu (IE) <i>lokalizované postižení 1 „velkého“ extralymfatického orgánu (IE) jakékoliv (lokalizované, diseminované, difuzní) postižení 1 „malého“ extralymfatického orgánu (IE)</i>
KS II	postižení 2 nebo více skupin LU na téže straně bránice <i>nebo</i> KS I a II s postižením sousedního extralymfatického orgánu (IIE) vč. postižení 1 nebo více skupin LU na téže straně bránice <i>lokalizované postižení 1 „velkého“ extralymfatického orgánu s postižením LU na stejné straně bránice (IIE) jakékoliv postižení 1 „malého“ extralymfatického orgánu a postižení LU na stejné straně bránice (IIE)</i>
KS II „bulky“	KS II s „bulky“ postižením
KS III	postižení LU nebo orgánů na obou stranách bránice, které může být provázeno postižením sleziny (IIIS) <i>lokalizované postižení 1 „velkého“ extralymfatického orgánu s postižením LU na obou stranách bránice (IIIE) jakékoliv postižení 1 „malého“ extralymfatického orgánu postižení LU na obou stranách bránice (IIIE)</i>
KS IV	přídavné postižení extralymfatické tkáně (postižení nesousedících extranodálních orgánů) <i>diseminované či difuzní postižení „velkého“ extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU jakékoliv postižení více než 1 extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU</i>

„velké“ extralymfatické orgány – játra, plíce, mezotel (pleura, pobřišnice, perikard), kostra, měkké tkáně, gastrointestinální trakt,
 „malé“ extralymfatické orgány – jiné než „velké“ orgány, E – extranodální postižení, LU – lymfatické uzliny, S – postižení sleziny,
 KS – klinické stadium

Tab. 2. Dohoda Kooperativní lymfomové skupiny (KLS) pro určování klinického stadia u NHL s extralymfatickým šířením dle Ann Arbor (AA) klasifikace a modifikované AA klasifikace.

Klinické stadium (KS)	„Velké“ extralymfatické orgány (odpovídá AA klasifikaci)	„Malé“ extralymfatické orgány (odpovídá klasifikaci pro primárně extranodální lymfomy dle Musshoffa)
KS IE	lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu	jakékoliv (lokalizované, diseminované, difuzní) postižení 1 extralymfatického orgánu
KS IIE	lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu s postižením LU na stejné straně bránice	jakékoliv postižení 1 extralymfatického orgánu a postižení LU na stejné straně bránice
KS IIIE	lokalizované postižení 1 extralymfatického orgánu s postižením LU na obou stranách bránice	jakékoliv postižení 1 extralymfatického orgánu postižení LU na obou stranách bránice
KS IV	diseminované či difuzní postižení extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU, jakékoliv postižení více než 1 extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU	jakékoliv postižení více než 1 extralymfatického orgánu s nebo bez postižení LU

„velké“ extralymfatické orgány – játra, plíce, mezotel (pleura, pobřišnice, perikard), kostra, měkké tkáně, gastrointestinální trakt,
 „malé“ extralymfatické orgány – jiné než „velké“ orgány, E – extranodální postižení, LU – lymfatické uzliny

negativní prognostický faktor u HL považováno tzv. masivní mediastinální postižení, které mělo velikost > 1/3 maximálního rozměru hrudníku. Dle nynější klasifikace se za rizikový faktor považuje u HL tumorózní masa > 10 cm, a to v jakékoliv lokalizaci [18]. V rámci českých pracovišť se pro definici „bulky“ postižení u NHL nejčastěji používá hranice 7,5 cm (je možné použít i hranici 5 nebo 10 cm).

Určování extranodálního postižení

Revize kritérií z roku 2014 nepřispěla k určování rozsahu onemocnění s extralymfatickým postižením. Proto KLS doporučuje řídit se konsenzem z roku 2010, kdy extranodální orgány jsou z praktického hlediska rozděleny na tzv. malé a velké, pro které byl zvolen odlišný přístup k určování rozsahu onemocnění z důvodu rozdílného klinického dopadu při jejich postižení [34]. Tabulka 1 ukazuje revido-

vanou AA klasifikaci z roku 2014 pro primárně nodální lymfomy. Tabulka je modifikována na základě doporučení KLS pro určování rozsahu onemocnění s ohledem na extralymfatické postižení [16,18,34]. Tabulka 2 ukazuje znázornění postižení „velkých“ a „malých“ orgánů.

Velikost sleziny

Normální délka sleziny se uvádí mezi 10 a 12 cm. Měření longitudinálního roz-

měru je jednoduché a zdá se být dostačující pro měření splenomegalie. Dvou- rozměrné či volumetrické měření není třeba provádět [35–37]. Jako splenomegalie je dle revidovaných kritérií z roku 2014 označována slezina měřící ve své dlouhé ose > 13 cm [18]. Tato definice je však diskutabilní, neboť velikost sleziny souvisí např. s výškou a rasou [38]. I když je určování velikosti sleziny a tomu odpovídající event. postižení lymfomem z výše uvedených důvodů nadále problematické, doporučujeme řídit se současnými kritérii z roku 2014 [18]. Postižení sleziny se označuje nadále písmenem „S“ [21,22,29,30].

Velikost jater

Normální velikost jater nebyla v revidované klasifikaci 2014 definována. Definice postižení odpovídá kritériím z roku 2007.

Vyšetření kostní dřeně

Dle revidovaných kritérií z roku 2014 došlo ke změně požadované velikosti vzorku kostní dřeně (KD) z 20 mm na 25 mm z jednostranné biopsie [18]. Vysoká senzitivita PET/CT vyšetření při postižení KD vedla k otázce, zda je nadále třeba provádět histologické vyšetření KD u všech typů lymfomů.

Hodgkinův lymfom

Standardním vstupním vyšetřením u HL je PET/CT. Fokální ^{18}F -FDG avidita je vysoce senzitivní pro postižení KD. Difuzní ^{18}F -FDG avidita se může kombinovat s fokální aktivitou, ale nesmí se zaměnit s difuzní pozitivitou bez fokálního nálezu v rámci reaktivní hyperplazie bez postižení lymfomem. Literárně jsou publikovány studie, které dokazují, že difuzní pozitivitu v KD způsobují aktivované T lymfocyty, a nejedná se tudíž o postižení lymfomem. Systematická metaanalýza devíti studií s nově diagnostikovaným HL vyhodnotila senzitivitu PET/CT vyšetření při diagnostice postižení KD. Podíl PET/CT negativních pacientů s pozitivním histologickým nálezem v KD tvořil 1,1 %. Podle této metaanalýzy vstupní vyšetření PET/CT plně nahrazuje dosud prováděnou biopsii KD, kterou je možné vynechat při určení KS před zahájením 1. linie léčby [39,40].

V běžné praxi se tedy biopsie KD neprovádí. KLS doporučuje provádět histologické vyšetření KD pouze v individuálních případech, že by výsledek biopsie KD ovlivnil strategii terapie. Například u KS IIA s difuzní aktivitou v KD dle PET/CT je vhodné toto vyšetření provést, přestože se s největší pravděpodobností může jednat o reaktivní záležitost. U starších nemocných lze trepanobiopsickým vyšetřením posoudit rezervy KD nebo cytologickým vyšetřením diagnostikovat přítomnost dysplazie před zahájením chemoterapie v rámci 1. linie.

Non-Hodgkinův lymfom

Některé studie dokládaly, že u DLBCL je konkordantní postižení KD (tj. postižení KD lymfomem s vysokým stupněm malignity) prognostickým faktorem nezávislým na mezinárodním prognostickém indexu (international prognostic index – IPI), přestože v žádném prognostickém systému (IPI, revidovaný IPI) není postižení KD zahrnuto mezi faktory s nezávislým prognostickým dopadem [41–43]. V každém případě však postižení KD znamená KS IV. Postižení KD u DLBCL by mělo být zachytitelné pomocí PET vyšetření, a dle nových doporučení není tedy nutné histologické vyšetření u DLBCL provádět, pokud nás nezajímá event. diskordantní nález v KD a pokud není pacient zařazen do klinické studie, kde je trepanobiopsické vyšetření požadováno. Toto doporučení automaticky předpokládá, že diskordantní postižení KD (tj. postižení lymfomem s nízkým stupněm malignity) u DLBCL prognostický význam nemá. Tato problematika je ovšem poněkud komplikovanější. Diskordantní postižení KD skutečně nemá prognostický význam nezávislý na IPI, ovšem tam, kde by postižení KD zvyšovalo IPI (při změně KS z I–II na IV nebo pokud by byl postižen mimo KD ještě další extranodální orgán), by se prognóza měnila.

Ve studiích se uniformně popisuje vyšší výskyt postižení KD zachytitelné pomocí PET/CT proti trepanobiopsii, např. 24 vs. 15 % [44]. Podobné výsledky byly publikovány v práci Khana et al a Berthet et al [45,46]. PET/CT tedy může nahradit histologické vyšetření

u fokálního zachytu ^{18}F -FDG a v případě difuzní PET positivity se doporučuje provést histologické vyšetření KD pro vyloučení falešné positivity PET/CT [47]. KLS na základě dostupných výsledků studií doporučuje nadále histologické vyšetření KD u nemocných s DLBCL provádět paralelně s PET/CT vyšetřením pro možnost přítomnosti diskordantního nálezu v KD či pro možnost falešné positivity/negativního výsledku PET/CT. U všech lymfomů s nízkým stupněm malignity a u lymfomů z buněk pláště je nadále nutné biopsické vyšetření KD provádět [18].

B symptomy

Mezi B symptomy patří noční poty s nutností se převlékat, teploty neinfekčního původu > 38 °C a váhový úbytek > 10 % tělesné hmotnosti za posledních šest měsíců před diagnózou lymfomu.

V případě přítomnosti příznaků se za číslo KS uvádí označení „B“, v případě jejich nepřítomnosti „A“. Dle nových doporučení z roku 2014 se doporučuje přítomnost B příznaků uvádět pouze u HL, kde mají prognostický význam. U NHL se nově uvádět nemusí, neboť nejsou součástí žádného prognostického indexu, a tak nemají žádný vliv na prognózu [18]. KLS ale doporučuje přítomnost či nepřítomnost B symptomů do dokumentace zaznamenávat i u NHL. Jsou součástí kritérií, na jejichž základě se zahajuje léčba u indolentních lymfomů, jejich přetrvávání v průběhu léčby může být známkou nedostatečné klinické odpovědi a jejich znovuobjevení může předcházet jiným zjevným projevům relapsu.

Úloha zobrazovacích metod při určování rozsahu onemocnění a hodnocení léčebné odpovědi PET/CT

PET/CT při úvodním určování rozsahu onemocnění

PET/CT vyšetření má vyšší senzitivitu a specifitu u ^{18}F -FDG avidních lymfomů oproti CT vyšetření, stává se tak standardní metodou pro určování rozsahu onemocnění a hodnocení LO [18,23,25]. Podle Luganské klasifikace z roku 2014 se plnohodnotné PET/CT vyšetření s i.v.

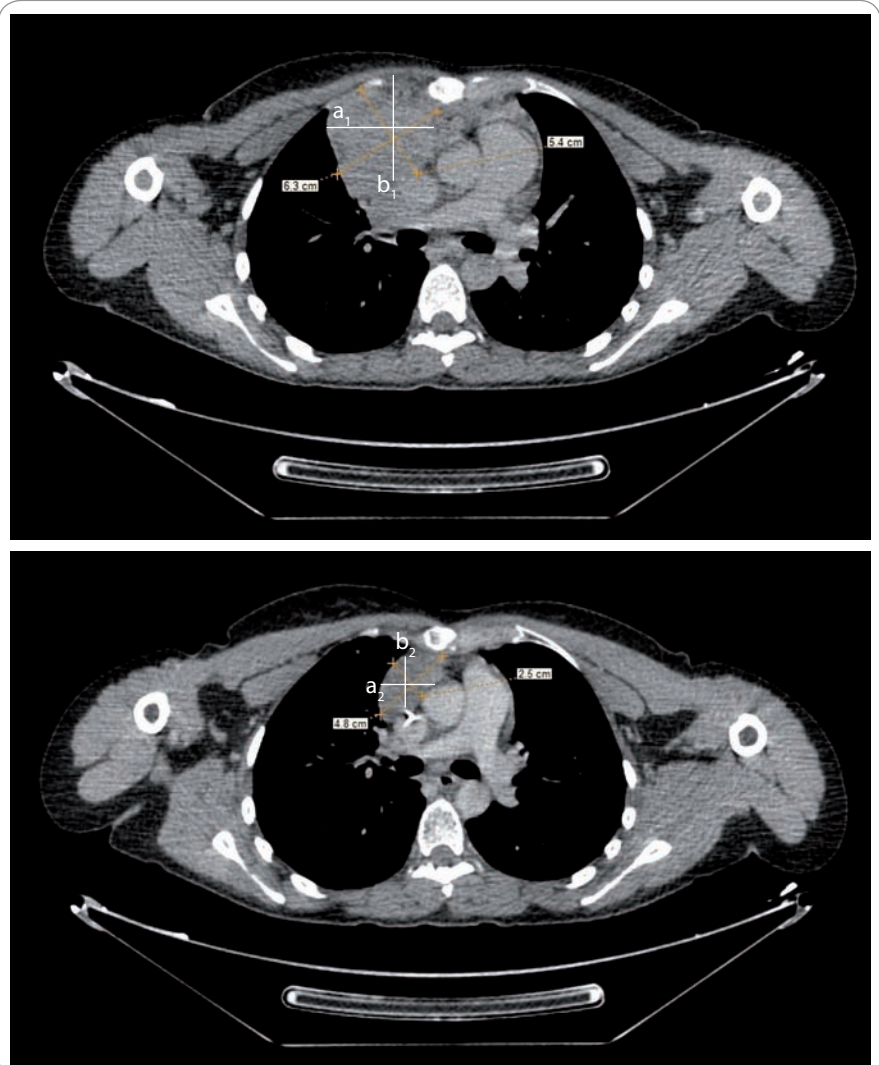
kontrastem doporučuje provést jako vstupní standardní vyšetření u všech ^{18}F -FDG avidních lymfomů (na rozdíl od dřívějších doporučení omezujících PET/CT pouze na HL a DLBCL) [18,23,25]. Naopak se nedoporučuje provádět u ^{18}F -FDG neavidních lymfomů – tj. u lymfomů z malých lymfocytů, kožních lymfomů, Waldenströmovy makroglobulinemie, lymfoplazmocytárního lymfomu, lymfomu z marginální zóny, pokud u těchto diagnóz není suspekce na transformaci onemocnění nebo mimokožní postižení (v případě primární kožních lymfomů) [25]. PET/CT má dále význam při plánování radioterapie, a to především u HL, dále má PET/CT vysokou senzitivitu pro extralymfatické postižení a může být využito např. i pro výběr vhodného místa k histologickému vyšetření. U MCL se ale suspekce na postižení gastrointestinálního traktu dle PET/CT vyšetření doporučuje ověřit jinými metodami vzhledem k vysokému počtu falešně pozitivních výsledků, zejména po léčbě [47]. Pro postižení CNS nemusí být PET/CT vyšetřením zachyceno leptomeningeální postižení a u indikovaných pacientů se doporučuje přednostní provedení magnetické rezonance (MRI), kombinovaného PET/MRI, event. společně s lumbální punkcí [18].

Načasování PET/CT

Vyšetření je vhodné provádět před léčbou a po léčbě, v některých případech se provádí i v průběhu terapie (doporučeno ve studiích a tam, kde může ovlivnit léčebný postup i ve standardní klinické praxi) [17,18,23,25,31]. Vzhledem k možnému falešně pozitivnímu výsledku po léčbě je nutné správné načasování vyšetření po skončení léčby [23,48]. Doporučení KLS je provádět PET/CT za 3–4 týdny po ukončení chemoterapie u agresivních lymfomů, do 6–8 týdnů u ^{18}F -FDG avidních indolentních lymfomů a nejméně tři měsíce po skončení radioterapie u všech ^{18}F -FDG avidních typů lymfomů. Dle individuálního zvažování se při hodnocení časné odpovědi na léčbu PET/CT provádí po dvou cyklech terapie u HL a po 3–4 cyklech (v polovině léčby) u NHL. Na základě výsledku pozitivního PET/CT nálezu po ukončené chemoterapii je v závislosti na typu lym-

Tab. 3. Deauvillská kritéria pro hodnocení metabolické odpovědi u PET/CT vyšetření.

Číslo škály	Charakteristika záchytu ^{18}F -FDG
1	bez ^{18}F -FDG záchytu v tkáni
2	záchyt ^{18}F -FDG $\leq$ mediastinum
3	záchyt ^{18}F -FDG $>$ mediastinum ale $\leq$ v játrech
4	záchyt ^{18}F -FDG lehce $>$ játra
5	záchyt ^{18}F -FDG významně $>$ játra a/nebo nové léze
X	nové lokalizace záchytu ^{18}F -FDG nesouvisející s lymfomem



Obr. 1. Znázornění měření lézí pro regresi tumorózní masy.

Výpočet regrese tumorózní masy – rozdíl SPD před léčbou a po léčbě:
 $\Delta \text{SPD} = [(a_1 \times b_1) + (c_1 \times d_1) \dots] - [(a_2 \times b_2) + (c_2 \times d_2) \dots]$

fomu a rozsahu onemocnění indikováno dokončení plánované terapie (udržovací terapie biologickou léčbou – např. u FL

nebo MCL), sledování, doplňující radio-terapie a event. záchranná léčba. V případě indikace záchranné léčby by měla

Tab. 4. Revidovaná kritéria léčebné odpovědi z roku 2014 dle PET/CT a CT vyšetření.

Léčebná odpověď	Definice	Nodální a extranodální postižení	Neměřitelné léze	Organo-megalie	Nové léze	Kostní dřeň
CR	vymizení všech projevů nemoci	a) PET/CT skóre 1–3 s přítomností reziduální masy či bez – KMO b) CT regrese na normální velikost na CT ≤ 1,5 cm, žádné EN postižení	a) PET/CT nehodnocena b) CT nepřítomna	a) PET/CT nehodnocena b) CT regrese na normální velikost (délka sleziny ≤ 13 cm)	a) PET/CT nepřítomny b) CT nepřítomny	a) PET/CT není FDG avidita b) CT normální morfologie, pokud neurčena – normální IHC
PR	regrese měřitelné nemoci a žádné nové postižení	a) PET/CT skóre 4–5 s poklesem záchytu FDG ve srovnání se záchytem vstupně či reziduální postižením – PMO (PET během léčby: onemocnění odpovídá na léčbu PET na konci léčby: přítomnost reziduální choroby) b) CT ≥ 50% redukce SPD 6 největších měřitelných N/EN lézí	a) PET/CT nehodnocena b) CT nepřítomna/ /normální/ /v regresi, nesmí se zvětšit	a) PET/CT nehodnocena b) CT slezina – regrese v délce > 50 %	a) PET/CT nepřítomny b) CT nepřítomny	a) PET/CT reziduální záchyt vyšší než v normální dřeni, ale nižší než vstupně b) CT nehodnoceno
SD	nedosažení CR/ /PR a není PD	a) PET/CT skóre 4–5 bez změn oproti vstupním vyšetřením a vyšetřením během nebo na konci terapie – bez MO b) CT < 50 % redukce SPD 6 největších měřitelných N/EN lézí	a) PET/CT nehodnoceno b) CT není zvětšení	a) PET/CT nehodnoceno b) CT není zvětšení	a) PET/CT nepřítomny b) CT nepřítomny	a) PET/CT stejný záchyt FDG jako vstupně b) CT nehodnoceno
relaps/ /progrese	jakákoliv nová léze nebo ≥ 50% zvětšení původně postižených lokalizací proti nadíru (maximálnímu zmenšení po léčbě)	a) PET/CT skóre 4–5 se vzestupem intenzity záchytu FDG ve srovnání se vstupním vyšetřením a/nebo nové FDG avidní léze v průběhu léčby nebo léčbě b) CT uzlina/léze > 1,5 cm v jakémkoliv ose a ≥ 50% zvětšení nejdelšího rozměru uzliny oproti nadíru a zvětšení nejdelšího nebo nejkratšího rozměru oproti nadíru: 0,5 cm pro léze ≤ 2 cm 1 cm pro léze > 2 cm	a) PET/CT žádná b) CT nová nebo jasná progrese preexistující léze	a) PET/CT nehodnoceno b) CT 1. zvětšení délky sleziny dříve zvětšené sleziny o > 50 % 2. bez předchozí splenomegalie nárůst v délce > 2 cm	a) PET/CT nové FDG avidní léze související více s lymfomem než s jinou etiologií (infekce, zánět), při nejistém nálezů je indikována biopsie nebo kontrolní vyšetření PET/CT v čase b) CT 1. nová léze, která se objevila po terapii 2. nová uzlina > 1,5 cm v jakémkoliv ose 3. nová EN léze > 1 cm v jakémkoliv ose, jestliže měří < 1 cm v jakémkoliv ose, je vhodné ověřit souvislost s lymfomem 4. hodnotitelné onemocnění jakékoliv velikosti související s lymfomem	a) PET/CT nové nebo rekurentní postižení b) CT nové nebo rekurentní postižení

CT – počítačová tomografie, PET – pozitronová emisní tomografie, FDG – fluorodeoxyglukoza, IHC – imunohistochemie, SPD – součet násobků dvou na sebe kolmých největších rozměrů mnohočetných lézí, CR – kompletní remise, PR – parciální remise, SD – stabilizace onemocnění, PD – progresivní choroba, EN – extranodální = extralymfatické, N – nodální

Hodnocení FDG avidity – Deauvillské skóre 1–5: skóre 1 – bez záchytu FDG oproti pozadí, skóre 2 – záchyt FDG ≥ mediastinum, skóre 3 – záchyt FDG > mediastinum ≤ játra, skóre 4 – záchyt FDG > játra, skóre 5 – záchyt FDG výrazně vyšší než nad játry a/nebo přítomnost nových lézí, KMO – kompletní metabolická odpověď, PMO – parciální metabolická odpověď, MO – metabolická odpověď

předcházet histologická verifikace onemocnění, pokud je technicky schůdná.

Hodnocení PET/CT

Pro hodnocení LO jak v průběhu léčby (v současnosti především v klinických studiích), tak po jejím skončení je důležité srovnání s úvodním vyšetřením. ¹⁸F-FDG záchyt ve tkáních se nedoporučuje posuzovat samostatně [23,49]. Výsledek metabolické odpovědi se posuzuje individuálně v kontextu s načasováním vyšetření, v závislosti na typu lymfomu a léčby, s ohledem na klinické a laboratorní vyšetření a v souvislosti s anamnestickými daty nemocného. Hodnocení PET nálezu je v současné době doporučeno hodnotit vizuální pětistupňovou škálou, tzv. Deauvillskými kritérii [50–52]. Definice těchto kritérií je uvedena v tab. 3. Deauvillská kritéria dobře korelují s klinickými výsledky, některé práce však ukazují, že kvantitativní, resp. semikvantitativní hodnocení změny utilizace ¹⁸F-FDG vedou k přesnějším výsledkům [49]. V současné době však chybí konsenzus a validace, které by umožňovaly doporučení pro obecné použití [25]. Semikvantitativní ukazatel utilizace ¹⁸F-FDG SUV (standardized uptake values) je totiž pro značné závislosti na parametrech pacienta (hmotnost, glykemie), na průběhu vyšetření (čas mezi aplikací a vyšetřením), na nastavení přístroje a na sběru a zpracování dat hůře použitelný [25,52–54].

Vstupní hodnocení a hodnocení léčebné odpovědi u ¹⁸F-FDG PET avidních lymfomů – kvalitativní hodnocení PET/CT dle Deauvillských kritérií, rok 2014 [25]

Vstupní hodnocení k určení rozsahu onemocnění

Vstupně při určování rozsahu onemocnění je skóre 1 a 2 považováno za negativní (bez postižení lymfomem) a skóre 3–5 představuje pozitivitu nálezu.

Hodnocení léčebné odpovědi dle PET/CT během léčby a po léčbě

Předběžné výsledky studií s úpravou léčby dle „interim“ PET/CT vyšetření jsou slibné především u HL, ale změna (eskalace/deeskalace) na základě tohoto vyšetření není zatím rutinně indikována. Úprava léčby u HL i NHL na základě výsledků „interim“ PET/CT je v současné

době doporučována v rámci klinických studií [18]. Hodnocení léčebné odpovědi dle PET/CT během léčby a po léčbě ukazuje tab. 4.

CT vyšetření

Samostatné CT vyšetření a tzv. CT kritéria se užívají u ¹⁸F-FDG neavidních či variabilně ¹⁸F-FDG avidních subtypů lymfomů u nemocných bez vstupního ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření nebo se vstupně negativním ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetřením.

Vstupní vyšetření k určení rozsahu onemocnění

Při CT vyšetření se vstupně hodnotí až šest největších dvojrozměrně měřitelných lézí z různých oblastí ve dvou na sebe nejdelších kolmých rozměrech. Do hodnocení musí být zahrnuto mediastinální a retroperitoneální postižení, pokud je přítomno. Vstupně tedy zjistíme velikost SPD (sum of products diameters), který je definován jako součet násobků dvou na sebe kolmých největších rozměrů u šesti největších uzlin nebo uzlinových infiltrátů/extranodálních měřitelných lézí [17,18,23]. Za neměřitelnou lézi se považuje postižení KD a postižení dalších extranodálních tkání (např. kůže, játra, ledviny, mezotel, slezina atp.).

Hodnocení léčebné odpovědi

Hodnocení léčebné odpovědi po léčbě se provádí v průběhu terapie nebo na konci léčby. Dle nových doporučení z roku 2014 je simplifikována velikost normální uzliny ($\leq 1,5$ cm). Obrázek 1 znázorňuje měření lézí pro regresi tumorózní masy po léčbě. Hodnocení léčebné odpovědi dle CT během léčby a po ní ukazuje tab. 4.

Závěr

Současná Luganská klasifikace 2014 vznikla s ohledem na široké používání metody PET/CT, kdy léčebná odpověď dle PET/CT je v současné době nejvýznamnějším prognostickým faktorem u nemocných s lymfomy. Standardizace kritérií pro určování KS a léčebné odpovědi u maligních lymfomů vede ke zlepšenému hodnocení rozsahu onemocnění a odpovědi na léčbu a napomáhá hledání účinnějšího způsobu te-

rapie ke zlepšení prognózy pacientů s tímto onemocněním. Slouží k jednotnému hodnocení výsledků klinických studií a současně zjednodušuje práci regulačním agenturám (EMA, SÚKL) v procesu registrace nových léčiv. Zároveň umožňuje i hodnocení léčebných výsledků mimo klinické studie, např. v rámci lymfomového projektu KLS – prospektivně vedené databázi nově diagnostikovaných pacientů s lymfomy. Revize kritérií v roce 2014 přinesla řadu zjednodušení a upřesnění v hodnocení rozsahu onemocnění a hodnocení léčebné odpovědi, ale současně zůstávají nezodpovězené otázky k diskuzi, které by měly být předmětem další revize v budoucnu.

Literatura

- Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has „high-risk“ disease? *Blood* 1994; 83(5):1 165–1173.
- Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007; 109(5):1 857–1861.
- Solal-Cégligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5):1 258–1265.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4555–4562. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2): 558–565.
- Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103(7): 2474–2479.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 266–272.
- Buske C, Leblond V. How to manage Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013; 27(4): 762–772. doi: 10.1038/leu.2013.36.
- Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinemia: update from the Vth International Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160(2): 171–176. doi: 10.1111/bjh.12102.
- Hartmann S, Eichnauer DA, Plutschow A et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2013; 122(26): 4246–4252. doi: 10.1182/blood-2013-07-515825.
- Fanale M. A novel prognostic scoring system for NLPHL. *Blood* 2013; 122(26): 4154–4155. doi: 10.1182/blood-2013-11-533109.
- Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR et al. Validation of prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. 56th ASH Annual Meeting and Exposition 2014, abstr. 394. CA: San Francisco, December 6–9, 2014.

13. Procházka V, Pytlík R, Janíková A et al. A new prognostic score for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: the prognostic role of blood monocyte and lymphocyte counts is absent. *PLOS One* 2014; 9: e102594. doi: 10.1371/journal.pone.0102594.
14. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339(21): 1506–1514.
15. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61(6): 1023–1027.
16. Musshoff K. Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl). *Strahlentherapie* 1977; 153(4): 218–221.
17. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1244–1253.
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendation for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059–3068.
19. Rosenberg SA. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1310.
20. Gupta RK, Gospodarowicz MK, Lister TA. Clinical evaluation and staging of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V et al (eds). *Hodgkin's disease*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 223–240.
21. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; 31(11): 1860–1861.
22. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1630–1636.
23. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579–586.
24. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203(3): 795–800.
25. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3048–3058.
26. Zhang XM, Aguilera N. New immunohistochemistry for B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138(12): 1666–1672. doi: 10.5858/arpa.2014-0058-RA.
27. Arber DA. Molecular diagnostic approach to non-Hodgkin's Lymphoma. *J Mol Diagn* 2000; 2(4): 178–190.
28. Lenz G, Wright GW, Emre NC et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(36): 13520–13525. doi: 10.1073/pnas.0804295105.
29. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Maligní non-Hodgkin'ské lymfomy. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al (eds). *Hematologie – přehled maligních hematologických nemocí*. 2. vyd. Praha: Grada 2008: 105–167.
30. Belada D, Trněný M, Campr V et al. Léčebná doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. 5. vyd. Hradec Králové: HK CREDIT s.r.o. 2013: 17–40.
31. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91(4): 482–489.
32. Elstrom R, Leonard JP, Coleman M et al. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19(10): 1770–1773. doi: 10.1093/annonc/mdn282.
33. Pelosi E, Pregno P, Penna D et al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDGPET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med* 2008; 113(4): 578–590. doi: 10.1007/s11547-008-0264-7.
34. Sýkorová A, Belada D, Smolej L et al. Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 146–154.
35. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN et al. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol* 2012; 85(1009): 81–92. doi: 10.1259/bjr/31542964.
36. Lamb PM, Lund A, Kanagasabay RR et al. Spleen size: how well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *Br J Radiol* 2002; 75(895): 573–577.
37. Bezerra AS, D'Ippolito G, Faintuch S et al. Determination of splenomegaly by CT: is there a place for a single measurement? *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(5): 1510–1513.
38. Spielmann AL, DeLong DM, Kliever MA. Sonographic evaluation of spleen size in tall healthy athletes. *Am J Roentgenol* 2005; 184(1): 45–49.
39. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol* 2014; 25(5): 921–927. doi: 10.1093/annonc/mdt533.
40. Salau PY, Gastinne T, Bodet-Milin C et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(11): 1813–1821. doi: 10.1007/s00259-009-1183-0.
41. Chung R, Lai R, Wei P et al. Concordant but not discordant bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma predicts a poor clinical outcome independent of the International Prognostic Index. *Blood* 2007; 110(4): 1278–1282.
42. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): 1452–1457. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3419.
43. Shim H, Oh JI, Park SH et al. Prognostic impact of concordant and discordant cytomorphology of bone marrow involvement in patients with diffuse, large, B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Pathol* 2013; 66(5): 420–425. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201158.
44. Ptacnik V, Benesova K, Cmunt E et al. What do we miss and get if we replace bone marrow biopsy in DLBCL with paging PET/CT. *Hematol Oncol* 2015; 33: 3125.
45. Khan AB, Barrington SF, Mikhael NG et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood* 2013; 122(1): 61–67. doi: 10.1182/blood-2012-12-473389.
46. Berthet L, Cochet A, Kanoun S et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with ¹⁸F-FDGPET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med* 2013; 54(8): 1244–1250. doi: 10.2967/jnumed.112.114710.
47. Han HS, Escalón MP, Hsiao B et al. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimen. *Ann Oncol* 2009; 20(2): 309–318. doi: 10.1093/annonc/mdn629.
48. Juweid M, Cheson BD. Positron emission tomography (PET) in post-therapy assessment of cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(5): 496–507.
49. Lin C, Itti E, Haioun C et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 2007; 48(10): 1626–1632.
50. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(12): 2320–2333. doi: 10.1007/s00259-008-0874-2.
51. Barrington SF, Qian W, Somer EJ et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 1824–1833. doi: 10.1007/s00259-010-1490-5.
52. Meignan M, Gallamini A, Haioun C et al. Report on the First international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(8): 1257–1260. doi: 10.1080/10428190903040048.
53. Barrington SF, Mikhael NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *Br J Haematol* 2014; 164(3): 315–328. doi: 10.1111/bjh.12601.
54. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR* 2010; 31(6): 496–505. doi: 10.1053/j.sult.2010.10.001.

Plnou verzi doporučení Kooperativní lymfomové skupiny naleznete
na www.linkos.cz a www.lymphoma.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

* Somatostatínový analog; ** neuroendokrinních tumorů

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

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Somatuline Autogel 60mg, 90mg, 120mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Lanreotidum 60mg, 90mg, 120mg (jako lanreotidi acetatas). Každá předplněná stříkačka obsahuje supersycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246mg baze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60mg, 90mg nebo 120mg 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 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. Dávování a způsob podání:** 60mg, 90mg nebo 120mg každých 28 dnů formou hluboké subkutánní injekce do břišní stěny. U pacientů léčených pro akromegálii 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 akromegaličtých pacientů bylo pozorováno mírné snížení funkce 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, dvojité 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 diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6% pacientů), středním střevě (35,8%), zadním střevě (6,9%) nebo jiné/neznámé primární lokalizaci (12,7%). Primárním cílem bylo přežít bez progresu (PFS) měřeno buď jako doba do progresu dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálně hodnoceného radiologického hodnocení progresu. **Lanreotid, ve srovnání s placebem, významně prodloužil přežití bez progresu** (medián nebyl dosažen vs. medián 18,0 měsíců; $p < 0,001$ podle stratifikovaného log-rank testu; **poměrem rizik progresu nebo úmrtí 0,47** s 95% intervalem spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,30–0,73. Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresu nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálož tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počáteční Ki67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech. V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegaličtým 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 $\geq 20\%$. 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 $\leq 2,5 \mu\text{g/l}$ 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 $2,5 \mu\text{g/l}$ u 77,9% pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50%. Normalizované hladiny IGF-1 se současnou hladinou růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ 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 sila 120mg částečně hrazena zdravotní pojišťovnou s výjimkou indikace: Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs), sila 60mg plně hrazena zdravotní pojišťovnou dle podmínek režimu A.

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 chechoslovaca.

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

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

Partner:



52nd Annual Meeting of ASCO

3.–7. června 2016, Chicago, USA

Výsledky léčby pembrolizumabem u maligního melanomu a nemalobuněčného plicního karcinomu

Kubala E.¹, Svoboda M.²

¹ Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

² Masarykův onkologický ústav, Brno

Trvalý pokrok imunoterapie v léčbě solidních nádorů nadále pokračuje v plné síle a přináší další povzbudivá data. V průběhu ASCO 2016 byly prezentovány výsledky dlouhodobého sledování pacientů léčených pembrolizumabem. Nej důležitější výsledky byly zaznamenány tradičně v léčbě melanomu, dále u nádorů plic, nádorů hlavy a krku a další přicházejí z oblasti gynekologických endometriálních nádorů a oblasti zažívacího traktu, především nádorů kolorektálních a podjaterní krajiny. Tyto výsledky potvrzují, že imunoterapie přináší pacientům naději na dlouhodobé přežití nebo i trvalé vyléčení. Naše sdělení je věnované výsledkům dosažených s pembrolizumabem a v jeho první části budou prezentována data od pacientů s maligním melanomem a nemalobuněčným plicním karcinomem.

Pembrolizumab je plně humánní protilátka IgG4, která selektivně blokuje interakci mezi PD-1 a PD-L1/PD-L2 a restartuje plně imunitní reakci proti tumorózním buňkám.

Dlouhodobé výsledky léčby melanomu byly prezentovány ve studii KEYNOTE-001. Porovnání účinnosti pembrolizumabu proti ipilimumabu v léčbě pokročilého melanomu provedla studie KEYNOTE-006. Výsledky kombinované léčby pembrolizumabem a ipilimumabem přinesla studie fáze Ib KEYNOTE-029. Možnosti kombinace léčby pembrolizumabu s jinými léčebnými látkami ukázaly studie MASTERKEY-265 (kombinace s talidomide laherparepvec, T-VEC) a studie fáze Ib KEYNOTE-022 (kombinace s dabrafenibem a trametinibem u pacientů s *BRAF V600* mutovaným melanomem). V případě nemalobuněčného

plicního karcinomu vychází dlouhodobé výsledky léčby s pembrolizumabem rovněž ze studie KEYNOTE-001. Studie KEYNOTE-010 srovnává pembrolizumab vs. docetaxel u předléčených pacientů a multikohortová studie KEYNOTE-021 přináší výsledky z časné fáze klinického hodnocení kombinované léčby pembrolizumabu s chemoterapií, případně antiangiogenní léčbou (CBDCA ± paklitaxel ± bevacizumab ± pemetrexed).

Maligní melanom KEYNOTE-001

Ve studii fáze Ib KEYNOTE-001 byly představeny výsledky 3letého celkového přežití (overall survival – OS). Do studie bylo zařazeno celkem 655 pacientů v období od prosince 2011 do září 2013. Analýza byla provedena po uzavření dat 18. 9. 2015. Z celkového počtu 655 pacientů 24 % mělo mutaci *BRAF V600*,

Tato práce vznikla na objednávku redakce časopisu Klinická onkologie a vyplývá z projektu generálního partnerství pro rok 2016.



MUDr. Eugen Kubala

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

Submitted/Obdrženo: 10. 8. 2016

u 78 % pacientů bylo prokázáno stadium onemocnění M1c, 38 % mělo zvýšenou hladinu laktátdehydrogenázy, 75 % bylo léčeno ≥ 1 předchozí léčbou, z toho 52 % bylo předléčeno ipilimumabem, 33 % chemoterapií, 17 % inhibitory BRAF a inhibitory MEK. Dávkování u jednotlivých podskupin pacientů bylo různé – 2 mg/kg nebo 10 mg/kg 1krát za tři týdny nebo 10 mg/kg 1krát za dva týdny. Výsledek léčby byl hodnocen každé tři měsíce i po ukončení léčby pembrolizumabem. Při uzavření hodnocení byl medián sledování 32 měsíců (rozmezí 24–46 měsíců) a 358 pacientů (55 %) již zemřelo. Průměrná délka léčby pembrolizumabem byla 5,6 měsíce (1 den až 44 měsíců). Toxicita léčby byla zaznamenána u 85 % pacientů a stupeň 3–4 u 17 %. K přerušení léčby došlo u 50 pacientů (8 %). OS 36 měsíců dosáhlo ze všech

podskupin 40 % pacientů. Nejvíce – 45 % – bylo zaznamenáno u skupiny nepředlčených pacientů.

Medián OS dosáhl 23,8 měsíce (95% CI 20,2–29,0). U 10 % pacientů bylo dosaženo kompletní odpovědi a u 97 % z nich dosud trvá i po přerušení léčby pembrolizumabem. Tyto údaje podporují použití pembrolizumabu u nemocných s pokročilým melanomem bez ohledu na předchozí léčbu.

KEYNOTE-006

Ve studii KEYNOTE-006 byla porovnána účinnost léčby pembrolizumabem (anti-PD-1) a ipilimumabem (anti-CTLA-4) u pokročilého melanomu. Letos byla předložena konečná analýza této studie, která potvrdila předpoklad, že pembrolizumab je účinnější látka v léčbě pokročilého a metastazujícího melanomu. Do studie bylo zařazeno 834 pacientů a byli randomizováni 1 : 1 : 1 k pembrolizumabu do 24 měsíců 10 mg/kg 1krát za tři týdny, 1krát za dva týdny a ipilimumabu 3 mg/kg čtyři dávky za tři týdny. Výsledky byly uzavřeny 3. 12. 2015, medián sledování dosáhl 22,9 měsíce a k tomuto datu již zemřelo 383 pacientů. Výsledky ve všech parametrech OS, doby bez progresu (progression-free survival – PFS) a celkového počtu odpovědi (overall response rate – ORR) prokázaly, že pembrolizumab je účinnější látka.

Toxicita u všech ramen studie byla srovnatelná (stupeň 3–4: 17 % pacientů u pembrolizumabu a 20 % u ipilimumabu) a toxicita vedla k přerušení léčby u pembrolizumabu 10 mg/kg 1krát za dva týdny u 19 pacientů (7 %), u pembrolizumabu 10 mg/kg 1krát za tři týdny u 30 pacientů (11 %) a u 23 pacientů léčených ipilimumabem (9 %). U pembrolizumabu proti ipilimumabu zatím nebylo dosaženo OS a ve spojení s trvalostí odpovědi a zvladatelnému bezpečnostnímu profilu tyto údaje podporují zařazení pembrolizumabu do 1. linie léčby metastazujícího melanomu.

Ve studii KEYNOTE-006 byl hodnocen i vliv hladiny PD-L1 na účinnost léčby. Z 834 zařazených pacientů bylo 80 % pozitivních (PD-L1⁺) a 18 % bylo negativních (PD-L1⁻) a u 2 % byla hladina PD-L1 neznámá. Nebylo prokázáno jednoznačné ovlivnění výsledků léčby pem-

bolizumabem hladinou PD-L1. Nebyl ovlivněn ORR, PFS a vliv na délku OS byl jen marginální.

MASTERKEY-265

Studie MASTERKEY-265 je rozsáhlá studie a její počáteční fáze Ib se zaměřila na účinnost a bezpečnost. Je jednou ze studií zkoumajících možnost kombinace léčby s pembrolizumabem. Talimogene laherparepvec (T-VEC) je derivovaný herpes simplex virus typu 1, který se používá k onkolytické imunoterapii. Jedná se o geneticky upravený vir, který je navržen tak, aby se selektivně replikoval v nádorech, produkoval faktor stimulujiící kolonie granulocytů-makrofágů (GM-CSF) a stimuloval protinádorovou imunitní odpověď u melanomu zvýšenou nabídkou antigenů a vysokou aktivací dendritických buněk.

Intraleziálně aplikovaný T-VEC výrazně zlepšil léčebnou odpověď u pacientů s melanomem stadia IIIB–IV. V kombinaci s anti-PD-1 protilátkou nabízí další zlepšení výsledků léčby. Do fáze Ib bylo od prosince 2014 do března 2015 zařazeno 21 pacientů (48 % stadium IIIB–IVM1a, 52 % pacientů IVM1b/c, 76 % HSV-1⁺ a 19 % BRAFmut⁺). Průměrná délka sledování do analýzy dat byla 33 týdnů. Všichni pacienti dostali alespoň jednu dávku T-VEC a pembrolizumabu. Toxicita související s podanými látkami byla zaznamenána u všech pacientů. U 33 % byly sledovány nežádoucí účinky 3. a 4. stupně. Nejčastější nežádoucí příhody byly únava (62 %), pyrexie (52 %) a zimnice (48 %). Výsledky léčby byly hodnoceny podle irRC (immune-related response criteria). U dosud hodnocených 21 pacientů dosáhlo ORR 48 % (zatím nepotvrzených celkem 57 % podle irRC) a celkový počet kompletních odpovědi (complete response – CR) 14 % (zatím nepotvrzených celkem 24 % podle irRC). Medián doby do odpovědi od zahájení léčby byl 17 týdnů. Kombinace T-VEC + pembrolizumabu byla spojena s klinickým přínosem u pokročilého melanomu, jak prokázaly výsledky ORR a CR, s akceptovatelnou toxicitou léčby.

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze III porovnávající T-VEC + pembrolizumab oproti placebu + pembro-

lizumabu, jejíž součástí byla i fáze Ib, je v plném proudu a probíhá i v ČR.

KEYNOTE-022

Kombinační léčbou se zabývala i studie fáze I KEYNOTE-022, kde byl pembrolizumab kombinován s dabrafenibem a trametinibem u pacientů s mutovanou formou BRAF melanomu. Studie hodnotila účinnost a bezpečnost tohoto tripletu. Bylo zařazeno celkem 15 pacientů s dosud nepředlčeným melanomem stadia IV. Jako nejvhodnější dávkování byl stanoven pembrolizumab 2 mg/kg 1krát za tři týdny, dabrafenib 150 mg 2krát denně a trametinib 2 mg denně. Primárním cílem bylo stanovení ORR a hodnocení bezpečnosti. Toxicita spojená s léčbou dosahující 3. a 4. stupně byla zaznamenána u 10 pacientů (67 %) a u pěti (33 %) z nich musela být léčba přerušena. ORR byl zaznamenán u 60 % pacientů – parciální odpověď u devíti pacientů, stabilizace onemocnění u dvou pacientů. Výsledky jsou velmi povzbudivé. Proto bude zahájena studie fáze II, která bude dále hodnotit bezpečnost a účinnost léčby touto trojkombinací v 1. linii léčby pro BRAF mutovaný melanom.

Nemalobuněčný plicní karcinom

KEYNOTE-001

Na ASCO byla zveřejněna aktualizovaná data ze sledování pacientů zařazených do klinické studie KEYNOTE-001, na jejíchž výsledcích byla původně postavena registrace pembrolizumabu pro léčbu PD-L1⁺ (nádorová exprese ≥ 1 %) nemalobuněčného plicního karcinomu (non-small cell lung cancer – NSCLC) po selhání chemoterapie obsahující platinové cytostatikum. Celkem bylo zařazeno 550 pacientů, kterým byl pembrolizumab podáván v dávce 2 nebo 10 mg/kg à 3 týdny nebo 10 mg/kg à 2 týdny. Efekt léčby byl kontrolován à 9 týdnů. Při dosaženém mediánu sledování pacientů 23,1 měsíce byl medián OS 22,1 měsíce (95% CI 17,1–27,2) u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni žádnou systémovou protinádorovou léčbou, a 10,6 měsíce (95% CI 8,6–13,3) u pacientů předlčených jednou linií léčby (chemoterapie s platinovým derivátem nebo anti-EGFR/anti-ALK cílená léčba).

V obou skupinách bylo dosaženo 18 měsíců OS u 58,2 a 37,0 % pacientů, 24 měsíců OS u 44,5 a 31,3 % (lepší výsledek u nepředléčených pacientů). Pozitivní korelace byla nalezena mezi dosaženým OS a hodnotou nádorové exprese PD-L1. Nejdelší OS měli pacienti s nádorovou expresí PD-L1 přesahující 50 %, naopak nejkratší OS při expresi < 1 %. Pembrolizumab tak s 22,1 měsíce OS prokázal svoji velmi dobrou účinnost i ve skupině dosud nepředléčených pacientů s NSCLC.

KEYNOTE-010

Na ASCO 2016 byly rovněž publikovány výsledky ze studie KEYNOTE-010, která zkoumala účinnost pembrolizumabu (2 nebo 10 mg/kg à 3 týdny) ve srovnání s docetaxelem (75 mg/m² à 3 týdny) u pacientů s NSCLC předléčených jednou linií adekvátní systémové léčby (chemoterapie s platinovým derivátem nebo anti-EGFR/anti-ALK cílená léčba), u kterých byla nádorová exprese PD-L1 (PD-L1 tumor proportion score) mezi 1 a 49 %. Tato skupina pacientů byla vybrána záměrně poté, co předchozí výsledky potvrdily excelentní OS u pacientů s expresí PD-L1 50 % a více nádorové buněčné populace. U těchto již předléčených pacientů bylo OS 14,9 měsíce (10 mg/kg pembrolizumab, HR 0,50; $p < 0,0001$), 17,3 měsíce (2 mg/kg pembrolizumab, HR 0,54; $p = 0,0002$) ve srovnání s 8,2 měsíce (docetaxel). PFS byl v případě kohort s pembrolizumabem opět delší, bez ohledu na dávkovací schéma (HR 0,59; $p < 0,0001$).

Výsledky ze studie KEYNOTE-010 zároveň potvrdily výsledky ze studie KEY-

NOTE-001, tedy že dosažené OS koreluje s narůstající nádorovou expresí PD-L1 (HR 0,51 pro 75–100 % pozitivitu nádorové populace, HR 0,58 pro 50–74 %). Jedinou skupinou, která nedosáhla v tomto rozdělení statisticky signifikantní hodnoty byli pacienti s nádorovou expresí PD-L1 25–49 %.

Jak tedy vypadaly výsledky OS ve skupinách pacientů s nádorovou expresí PD-L1 mezi 1 a 49 %? Pembrolizumab, ať již v dávce 2 nebo 10 mg/kg, vedl k prodloužení OS ve srovnání se skupinou pacientů léčených docetaxelem: 9,4 vs. 10,8 vs. 8,6 měsíce (HR 0,79 a 0,71 pro pembrolizumab). Benefit z pembrolizumabu v podobě delšího OS přitom měli i pacienti, kteří neměli potvrzenou odpověď na terapii (responders vs. non-responders dle RECIST v1.1). V případě PFS nebyly zaznamenány významné rozdíly mezi jednotlivými kohortami, až na výjimku pacientů, u kterých byla v průběhu léčby potvrzena odpověď na léčbu (responders vs. non-responders dle RECIST v1.1): HR 0,22 (pembrolizumab vs. docetaxel). Uvedená zjištění ve vztahu k OS a PFS vedla autory k závěru, že příčinou benefitu v OS i při progresi dle RECIST kritérií a současně nevýznamné rozdíly v PFS, jsou z důvodů možnosti pokračovat v léčbě pembrolizumabem i u klinicky stabilních pacientů s potvrzenou progresí dle irRC, což umožňoval protokol studie. IrRC kritéria tak prokázala svoji potřebnost. Kromě uvedené populace byla na ASCO publikována i data o významu nádorové exprese PD-L1 vztahující se ke všem pacientům s předléčeným NSCLC zařazených do KEYNOTE-010.

KEYNOTE-021

Na ASCO se diskutovalo o průběžných výsledcích multikohortové studie fáze I/II KEYNOTE-021, ve které je v 1. linii léčby u 73 pacientů s NSCLC podáván pembrolizumab (2 nebo 10 mg/kg) v kombinaci buď: A. CBDCA (AUC 6) a paklitaxelem (200 mg/m²), vše à 3 týdny, B. CBDCA a paklitaxel (stejně dávky) a bevacizumab (15 mg/kg), C. CBDCA (AUC 5) a pemetrexed (500 mg/m²) opět à 3 týdny. Z hlediska toxicity nebylo zaznamenáno žádné úmrtí v důsledku léčby v celé studii v době jejího hodnocení. K přerušení léčby z důvodů nežádoucích účinků došlo pouze v rameni B a C (3 a 1 případ). Toxicita stupně G1–4 byla zaznamenána u 56, 71 a 67 % populace pacientů skupiny A, B a C. Celková odpověď (PR a případně CR) na léčbu byla potvrzena u 52, 48 a 71 % pacientů v uvedených kohortách. Medián PFS byl 10,3 a 10,2 v kohortě A a C, v kohortě B nebyl dosažen v době hodnocení. Medián OS nebyl dosažen v žádné z kohort. Pembrolizumab potvrdil svoji účinnost i v kombinaci s chemoterapií. Toxicita byla vyšší v rameni B, ani v jednom z ramen však nebyl rozdíl v toxicitě ve vztahu k dávce pembrolizumabu.

Dosavadní výsledky prezentovaných studií ukazují, že v případě NSCLC by nádorová exprese PD-L1 mohla být významným prediktivním ukazatelem.

Podklady ke studiím, které byly prezentovány na výroční konferenci ASCO, lze získat na internetových stránkách: <http://meetinglibrary.asco.org/>.

Klinické hodnocení fáze III posuzující regorafenib u pacientů s neresekovatelným karcinomem jater splnilo primární cíl – zlepšení celkového přežití

Kubala E.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Podle výsledků klinického hodnocení fáze III RESORCE (REgorafenib after SO-Rafenib in patients with hepatoCELLular carcinoma) zveřejněných v květnu 2016 regorafenib (Stivarga®) statisticky významně zlepšil celkové přežití (overall survival – OS) ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou u pacientů s inoperabilním hepatocelulárním karcinomem (hepatocellular carcinoma – HCC), kteří progredovali na předchozí léčbě se sorafenibem (Nexavar®).

Léčba HCC je jednou z priorit současné medicíny, protože HCC je nejčastější formou karcinomu jater a celosvětově představuje přibližně 70–85 % karcinomů jater. Karcinom jater je šestým nejčastějším nádorovým onemocněním na světě a globální druhou vedoucí příčinou úmrtí v souvislosti s karcinomem [1].

Regorafenib je perorální multikinázový inhibitor. Ovlivňuje různé kinázy, které řídí nádorovou proliferaci, neoangiogenezi a mikroprostředí nádoru. Inhibicí KIT, PDGFR, RET ovlivňuje nekontrolovatelný růst nádoru. Bloádou PDGFR- β ; FGFR působí na mikroprostředí nádoru, komunikaci mezi stromatem nádoru a nádorovými buňkami, což významně ovlivní růst dělení a šíření nádorových buněk. Inhibuje neoangiogenezi prostřednictvím receptorů VEGFR1–3, TIE-2, což způsobuje omezení výživy a zásobení kyslíkem nádorové tkáně. Právě široké blokování různých mutovaných signálních drah umožnilo regorafenibu ovlivnit nádorový růst u pacientů již předléčených několika liniemi léčby. Tímto

komplexním působením regorafenib blokuje nádorový růst a zabraňuje progresi nádorového onemocnění.

Léčba regorafenibem prokázala statisticky významné zlepšení z hlediska OS, přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) a zlepšené výsledky kontroly nemoci ve srovnání s placebem u předléčených pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem ve dvou placebem kontrolovaných randomizovaných studiích fáze III CORRECT a CONCUR [2,3]. Výsledky ve studii CORRECT ukázaly 23% snížení rizika úmrtí v rameni s regorafenibem a ve studii CONCUR dokonce 45% snížení. Podobné výsledky byly pozorovány ve dvou otevřených jednoramenných studiích REBECCA a CONSIGN [4,5], ve kterých byly vyhodnoceny výsledky léčby získané z klinické praxe. Regorafenib byl indikován k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem po předchozí léčbě dostupnými terapiemi vč. chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu, anti-VEGF terapie a anti-EGFR terapie, nebo pacientů, u nichž tyto terapie nelze použít, a dále k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým GIST, u nichž došlo k progresi nebo kteří nesnášeli předchozí léčbu imatinibem a sunitinibem.

Příznivé výsledky studie RESORCE vycházejí z klinického hodnocení fáze II prezentované Bruixem et al [6]. Primárním cílem studie byla bezpečnost a sekundárním cílem účinnost léčby regorafenibem u sorafenibem předléčených pacientů. Do studie bylo za-



MUDr. Eugen Kubala
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: kubaleug@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 5. 2016

řazeno 36 pacientů s HCC s mírně poškozenou funkcí jater (Child-Pugh A). Průměrné trvání léčby bylo 19,5 týdne (rozmezí 2–103 týdnů). Po uzavření dat bylo průměrné trvání léčby sorafenibem 19,5 týdne (rozmezí 2–103 týdnů) a po něm ještě tři pacienti pokračovali v léčbě. Důvodem ukončení nebo přerušování léčby byly nežádoucí účinky (56 %), progresi onemocnění (28 %), rozhodnutí pacienta o odstoupení ze studie (6 %) a smrt (3 %). Celkem 18 pacientů ukončilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům, u 7 (19 %) z nich byl prokázán přímý vztah nežádoucích účinků ke zkoušenému léčivu. U 17 pacientů (47 %) bylo nutno pro vedlejší účinky snížit dávku a u 35 pacientů (97 %) musela být přechodně přerušena léčba. Vedlejší účinky, které se vyskytovaly nad 5 % a stupně ≥ 3 , byly únava (17 %), HFSR (14 %), průjem (6 %), hyperbilirubinémie (6 %), hypofosfatemie (6 %). Kontroly onemocnění bylo dosaženo u 26 pacientů (částečná odpověď n = 1; stabilizace onemocnění n = 25). Medián PFS byl 4,3 měsíce (95% CI 2,9–13,1) a medián OS byl 13,8 měsíce (95% CI 9,3–18,3). Je nutno pouká-

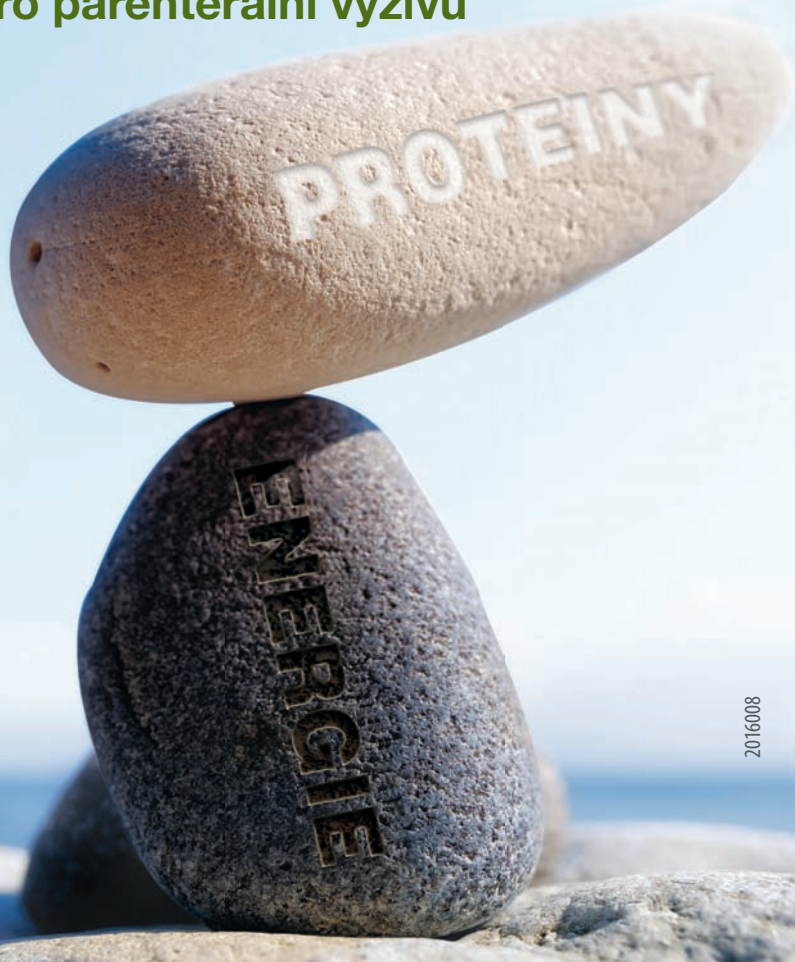
OLIMEL / PERIOLIMEL

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.



2016008

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 sojæ oleum raffinatum, alaninum, argininum, acidum asparticum, acidum glutamicum, glycinum, histidinum, isoleucinum, leucinum, lysinum, methioninum, phenylalaninum, prolinum, serinum, threoninum, tryptophanum, tyrosinum, valinum, natrii acetatis 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	1 310 mosm/l	1 310 mosm/l	1 170 mosm/l	1 170 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:** Závisí směsí pro rekonstrukci je homogenní mléčné zbarvené emulze. U dospělých a dětí starších dvou let věku Dávkování závisí na energetickém výdeji, klinickém stavu pacienta a jeho schopnosti metabolizovat složky přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL, jakožto i další energii nebo proteiny podané perorálně/enterálně. Proto je nutné zvolit velikost vaku s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta. **Způsob a délka podávání:** Díky své nízké osmolaritě je možné přípravek PERIOLIMEL podávat

do periferní nebo centrální žíly. Přípravky OLIMEL s vysokou osmolaritou pouze do centrální žíly. Doporučená doba trvání infuze pro parenterální nutriční vak je mezi 12 a 24 hodinami. Pokud se podává přípravek dětem starším než 2 roky, je nezbytné použít vak, jehož objem koresponduje s denním dávkováním. **Kontraindikace:** Podávání přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL je kontraindikováno v následujících situacích: nedonošení novorozenci, kojenci a děti mladší 2let, hypersenzitivita na vaječné proteiny, sójové nebo arašidové proteiny nebo na kteroukoli léčivou nebo pomocnou látku přípravku; vrozené abnormality metabolismu aminokyselin; závažná hyperlipidémie nebo závažné poruchy metabolismu lipidů charakterizované hypertriglyceridemií, závažná hyperglykémie. U přípravků s elektrolyty navíc patologicky zvýšená plazmatická koncentrace sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu. **Zvláštní upozornění:** Příliš rychlé podání roztoků plně parenterální výživy může vést k závažným nebo fatálním následkům. Infuzi je nutné okamžitě zastavit, pokud se objeví jakékoli abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka nebo dyspnoe). K žádné složce vaku ani rekonstituované emulzi nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látku bez předchozího ověření jejich kompatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze). Při zahájení intravenózní infuze je vyžadováno specifické klinické monitorování. V průběhu léčby sledujte rovnováhu vody a elektrolytů, osmolaritu séra, sérové triglyceridy, 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-vápníkových 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 obsahující draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajícím draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisty receptoru angiotenzinu II nebo imunosupresiva takrolimus nebo cyclosporin 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 ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): tachykardie, anorexie, hypertriglyceridémie, bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v ochranném obalu. Chraňte před mrazem. **Registrační čísla:** 76/389/10-C, 76/384/10-C, 76/385/10-C, 76/387/10-C, 76/388/10-C. **Datum revize:** 26.10.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika
Úplné souhrnné informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL naleznete na www.baxter-vpois.cz
Výdej léčivých přípravků vázán na lékařský předpis.
Přípravky Olimel nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění.
Kontakt: BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliš 3201/6, Praha 5
Tel. +420 225 774 111

Průvodce mladého onkologa infuzní terapií a výživou

Díl 4 – Enterální a parenterální výživa. Chloridy. Kazuistika 4

Šenkyřík M., Dastych M.

Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Nutriční minimum – enterální a parenterální výživa

Nutriční podpora je indikována u všech pacientů s přítomnou malnutricí od okamžiku jejího zjištění a dále u pacientů, kteří nemohou obnovit plný příjem stravy do 3–5 dní. Preferujeme enterální podání – pokud však nedosáhneme plného výživového zajištění do uvedené doby, je nutné přidávat výživu parenterálně. Při nefunkčním gastrointestinálním traktu (GIT) volíme úplnou parenterální výživu. Nejsou-li kontraindikace, zkoušíme i v této situaci vždy a opakovaně podávat alespoň malou dávku enterální výživy.

Enterální výživa (EV) obsahuje základní makronutrienty (bílkoviny, cukry, tuky), minerály, stopové prvky a vitaminy. Je sterilní, bezlaktózová, bezglutenová, případně obohacena rozpustnou a nerozpustnou vlákninou (někdy označovaná „fibre“ nebo „multifibre“).

Podávána může být běžným popíjením (**sipping**) v baleních 125–300 ml dle typu a obsahu. Jedno balení sippingu by měl pacient vypít postupně během 1–2 hod. Pacient může být větším počtem balení sippingu za den kompletně živěn (**pitná EV**).

Přípravky pro **sondovou EV** se prakticky neliší od sippingu, ale nejsou ochucené. Jsou balené ve skle či plastu o objemech 500 ml, 1 000 ml, resp. 1 500 ml. Krátkodobé podávání (dny) je možné bolusově do gastrické sondy. Bezpečné je podávání za Treitzovu řasu do jejunu cestou zaplavané nebo endoskopicky zavedené nazojejunální (nazoenterální) sondy. Takový přístup je možné využívat i několik měsíců. Dlouhodobé přístupy pro enterální výživu představují perkutánní endoskopická

gastrostomie (PEG), při poruše evakuace žaludku pak perkutánní endoskopická gastro-jejunostomie (PEGJ) či vzácně perkutánní endoskopická jejunostomie (PEJ). Některé typy těchto vstupů je možné zavádět pod skiaskopickou kontrolou. Pokud není možné enterální vstup zavést jinak, je nutné provedení chirurgické gastrostomie nebo chirurgické nutritivní jejunostomie. Do všech jejunálních vstupů podáváme EV kontinuálně pomocí enterální pumpy a za sterilních podmínek.

Naprostá většina přípravků EV je **polymerních**, jen některé jsou **oligomerní neboli oligopeptidové** (více naštěpené základní živiny pro snadnější vstřebání ve speciálních indikacích). Pro běžný **izokalorický** polymerní přípravek platí, že 1 ml = 1 kcal. Například pro 80 kg pacienta při kalkulaci energie 25 kcal/kg/den tak potřebujeme 2 000 ml přípravku denně. Tato dávka obsahuje 80 g bílkovin, což na 80 kg váhy pacienta znamená 1,0 g bílkoviny na kilogram váhy a den, která nemusí v některých případech stačit. Měli bychom pak volit přípravek se **zvýšeným obsahem bílkovin** (v názvu přípravku obvykle „protein“). Je však nutné odlišit prosté **hyperkalorické** přípravky (v názvu přípravku obvykle „energy“, 1 ml = 1,5 kcal), které jsou pouze koncentrovanými běžnými roztoky (vhodné např. při špatné toleranci většího objemu pacientem) a nemají vyšší obsah proteinu. Na trhu jsou k dispozici též **hyperkalorické vysokoproteinové** přípravky EV, které jsou kombinací obojího.

Podání plné dávky EV pacientovi zajišťuje běžnou denní dávku minerálů, vitaminů a stopových prvků. Pokud je dávka EV nižší než 1 500 ml/den běžného polymerního izokalorického přípravku, je

Tato aktualita byla podpořena společností Baxter.



MUDr. Michal Šenkyřík

Interní gastroenterologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: msenkyrik@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 5. 7. 2016

nutná parenterální substituce minerálů a mikronutrientů. EV je jen z 2/3 tvořena vodou, takže zcela nezajistí dostatečnou hydrataci pacienta.

Pro podání **parenterální výživy (PV)** lze krátkodobě použít běžné **periferní přístupy** (periferní žilní linka, mini-midline, midline), které však obvykle nezajistí kompletní dodávku většího objemu nebo koncentrované PV (osmolalita roztoku < 850 mOsmol/l). Plné, resp. dlouhodobé zajištění PV umožňují pouze **centrální přístupy**, které ústí do horní nebo dolní duté žíly (centrální žilní katetry nebo periferně inzerované centrální katetry – PICC). Při jejich vhodné úpravě tunelizací umožňují spolu s portkatetry (porty) dlouhodobé použití v domácí péči (domácí parenterální výživa – DPV).

Pro PV nejčastěji používáme farmaceutickými firmami vyráběné **dvoukomorové** (bílkoviny, cukry) nebo **tříkomorové** (bílkoviny, cukry, tuky) vaky, jejichž komory se smísí těsně před použitím a podávají se max. 24 hod, nejlépe infuzními pumpami. K dispozici jsou v objemech od 500 do 2 500 ml, pro periferní i centrální podání, ve stresových i nestresových poměrech živin.

Pokud parenterální vak obsahuje > 1 g bílkovinného dusíku (odpovídá 6,25 g aminokyselin) na 150 kcal energie, označujeme ho jako stresový (prakticky: stresový vak je ten, který má více než 40 g bílkoviny na 1 000 kcal energie). Až na výjimky obsahují všechny preformované vaky běžnou denní dávku minerálů.

Pro pacienty, kterým preformované oběmy a složení nevyhovují nebo mají speciální potřebu některých komponent výživy, můžeme použít i **individuálně připravované vaky**, vyrobené „na míru“ pacienta za aseptických podmínek v lékárenském provozu.

Stopové prvky (např. Tracutil, Addamel, Addaven N, Nutryelt aj.) a vitaminy (Cernevit, Soluvit + Vitalipid aj.) přidáváme do parenterálních vaků až těsně před podáním vaku nebo v průběhu jeho aplikace. Jedna ampule obvykle obsahuje průměrnou denní doporučenou dávku kompletního spektra mikronutrientů.

Minerálové minimum – chloridy

Chloridy (Cl) jsou hlavní anionty extracelulární tekutiny. Jejich pohyb v těle je spjat s pohybem sodíku a se změnami objemu extracelulární tekutiny, proto až na výjimky není potřeba jejich patologii samostatně řešit. Denní obrát Cl je 100–200 mmol.

Vzestup Cl, **hyperchloremie**, proto provází retenci natria (Na) a kalía (K). Důvodem bývá vyšší přívod soli (vč. infuzí krystaloidů) nebo snížené vylučování chloru (jaterní cirhóza, ledvinná insuficience, srdeční selhání). Nadbytek Cl vede ke ztrátě bikarbonátů v ledvinách a rozvoji metabolické acidózy. Při zvýšené hydrataci nebalancovanými roztoky, např. fyziologickým (obsahuje 154 mmol Na a 154 mmol Cl v litru) dochází k nadbytku Cl v plazmě (běžná natremie 140 mmol/l, běžná chloremie 100 mmol/l) a tím i k nežádoucí acidifikaci vnitřního prostředí. S výhodou lze proto, zvláště v akutních stavech, podávat roztoky balancované, „kopírující“ sérové hladiny obou elektrolytů.

Hypochloremie vzniká nejčastěji ztrátami Cl obsažených v sekretech GIT – zvracení žaludečního obsahu, vysoké stomie nebo píštěle tenkého střeva, žlučových cest či pankreatu. Jinou příčinou může být vyšší dávka diuretik v medikaci. Suplementaci hypochloremie zajišťujeme podáním krystaloidů nebo koncentrovaným roztokem

10% NaCl lineárním dávkovačem do centrální linky nebo ředěným v nosném roztoku pro periferní i centrální podání (1 ml NaCl 10% = 1,7 mmol Na a 1,7 mmol Cl).

Kazuistika – dlouhodobý negativní vliv radioterapie na funkci střeva

Pacientka, narozená v roce 1945, po resekci sigmatu pro adenokarcinom s protektivní transverzostomií v roce 1985 a následným zanořením stomie v roce 1986. Pooperační radioterapie na oblast břicha s blíže nezjištěnou dávkou záření. V roce 1987 opakovaně řešeny ileózní stavy s nutností operačních revizí s rozrušením adhezí, po páté recidivě stav vyřešen vyvedením terminální ileostomie, bez resekce tenkých klíček. V letech 1987–1995 pacientka bez větších potíží, bez recidivy onkologického onemocnění. V roce 1995 zjištěno selhávání ledvin při bilaterální hydronefrozě z důvodu stenózy ureterů – zavedeny JJ stenty oboustranně do ureterů s následnými opakovanými výměnami. Do roku 2005 opět bez potíží, stabilní váha, zachovaná diuréza a odpady do ileostomie < 1 500 ml/den. Od roku 2005 křeče končetin a mírné zhoršení funkce ledvin.

V roce 2009 byla pacientka akutně hospitalizována na metabolické JIP pro dehydrataci a minerálový rozvrat. Váhový úbytek činil 3 kg za poslední týden, body mass index (BMI) byl v normě, laboratorně v séru Na 130 mmol/l, K 3,2 mmol/l, Cl 85 mmol/l, kalcium (Ca) 1,69 mmol/l, magnesium (Mg) 0,45 mmol/l, kreatinin 320 μmol/l, albumin 48 g/l, celková bílkovina 80 g/l, C reaktivní protein 4,5 mg/l. Odpady Na v moči/24 hod byly < 13 mmol, odpady K do moči 24/hod pak 76 mmol. Pacientka byla intravenózně rehydratována krystaloidy (Ringerfugin, Plasmalyte, fyziologický roztok – FR 1/1) a bylo suplementováno K, Ca, Mg. Během několika dní došlo k úpravě do původního stavu i váhy, normalizovaly se hodnoty močových odpadů Na (80–120 mmol/24 hod) a K (30–60 mmol/24 hod). Při pokusu o přechod na perorální dietu, hydrataci a při maximální konzervativní léčbě syndromu krátkého střeva došlo během několika dní k poklesu odpadů Na a vzestupu odpadů K v moči při zachovalé diuréze a normálním iontogramu, dále k poklesu hladiny sérového Mg. Takto zjištěná porucha koncentrační schopnosti střeva při progresi chro-

nického postradiačního poškození tenkého střeva nás vedla k indikaci dlouhodobé parenterální hydratace i v domácím prostředí. Pacientka byla edukována v provádění DPV, byl jí zaveden Broviacův žilní katetr a byla propuštěna domů na dietě fortifikované jedním balením sippingu a denní aplikaci 1 000 ml FR 1/1 s přídavkem Mg (10 ml 10% MgSO₄) a Ca (10 ml Ca gluconicum).

Kazuistika demonstruje dlouhodobý skrytý negativní vliv radioterapie na morbiditu a kvalitu života pacientů i po překonání onkologického onemocnění. Citlivost tkání na ozáření je individuální a s různou rychlostí dochází ke zhoršování funkce orgánů, které je podmíněno novotvorbou vaziva a endarteriitidou. Radioterapie u naší pacientky byla pravděpodobně příčinou komplikovaného pooperačního průběhu, tvorby srůstů v dutině břišní a opakovaných ileózních stavů s nutností založení terminální ileostomie. Dlouhodobý negativní vliv radioterapie na funkci tenkého střeva spolu s přirozeným procesem stárnutí vede nejprve ke ztrátě koncentrační schopnosti střeva i při zachování jeho původní délky při často zachované dostatečné resorpční kapacitě pro bílkoviny a energetické substráty (cukry, tuky). Pacient pak může profitovat z prosté, ale dlouhodobé rehydratační parenterální léčby.

Při rozhodování o správné hydrataci nemocných má velký význam stanovení odpadů iontů do moči za 24 hod (normálně Na 120–240 mmol/24 hod, K 50–100 mmol/24 hod ve sbírané moči). Odpady Na < 20 mmol/24 hod značí deficit Na a vody. Spolu se zvýšením odpadů K jsou výrazem sekundárního hyperaldosteronizmu (aktivace renin-angiotensin-aldosteronový systém) při hypovolemii. Jednoduchým diagnostickým ukazatelem hyperaldosteronizmu je poměr odpadů Na/K < 1. V tomto případě vznikající hypokalemii nelze řešit pouze intravenózní substitucí K, ale především rehydratací a substitucí Na.

Díky zkvalitnění onkoradiačních postupů podobných případů ubývá, avšak vzhledem k individuální citlivosti k ozáření se můžeme s těmito postradiačními komplikacemi setkávat i nadále. Znalost minerálových bilancí se navíc hodí i při řešení jiných situací, se kterými se lékař v praxi běžně setkává.

Indikace radioterapie u pacientů s hematologickými malignitami v průběhu pěti let provozu modernizovaného centra Onkologické a radioterapeutické kliniky v Plzni

Radiotherapy Indications in Patients with Hematological Malignancies During the Five Years Course of Modernized Center of Oncology and Radiotherapy Clinic in Pilsen

Vokurka S.¹, Fínek J.¹, Svoboda T.¹, Vojtíšek R.¹, Votavová M.¹, Havránek K.¹, Salvét J.¹, Šindelářová B.¹, Mařan J.¹, Sukovská E.¹, Vasilev K.¹, Schützová M.², Vozobulová V.², Jindra P.², Sýkora J.³

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

³ Dětská klinika LF UK a FN Plzeň

Přestože hlavní léčebnou modalitu v oblasti hematologických malignit představuje systémová léčba využívající chemoterapii, imunoterapii, cílenou léčbu a transplantace krevetvorných buněk, neznamená to, že radioterapie není také důležitou léčebnou možností ve vybraných situacích u těchto radiosenzitivních onemocnění. V roce 2011 byl zahájen provoz v nových prostorách Onkologické a radioterapeutické kliniky FN Plzeň s vybavením v podobě čtyř moderních lineárních urychlovačů, vč. možnosti stereotaxe, RTG a CT simulátoru a plánovacích systémů pro techniky IMRT a VMAT. U příležitosti pěti let modernizovaného provozu jsme provedli analýzu zaměřenou právě na využití radioterapie v léčbě hematologických malignit s cílem získat představu o indikačním spektru, charakteristikách pacientů, efektu léčby a případných komplikacích. V období 1/2011–1/2016 byla k zařazení do programu radioterapie přijata hematologicko-onkologická indikace u celkem 96 pacientů, přičemž ve fázi přípravy k léčbě byla u čtyř pacientů nakonec radioterapie zcela zrušena a u dvou pak

nebyla dokončena z důvodu rychlé agresivní progresse malignity. Sérii radioterapie tedy plně dokončilo celkem 90 pacientů. Protože u tří bylo ozáření indikováno v následném období ještě opakovaně a samostatně do jiných oblastí, bylo celkem realizováno 94 samostatných a plně dokončených indikací, přičemž v šesti případech byly v rámci jedné indikace ozářeny dvě regionálně nezávislé vzdálené lokality s tumorem. Medián věku léčených pacientů byl 63 (6–91) let a většinu zastoupení představovali muži (61 %). S mediánem sledování 1,8 (0,1–4,9) roku zemřelo celkem 32 % léčených pacientů (77 % z nich zemřelo na progresi malignity a 23 % z jiných důvodů), nadále žije 68 % a celkově 54 % pacientů zůstává ve stavu trvalé remise v místě aplikované radioterapie. Medián celkové podané dávky byl 40 (12–50) Gy s využitím techniky IMRT v oblastech hrudníku a techniky 3D-CRT v jiných oblastech. Kromě dvou případů těžké mukozitidy dutiny ústní a jednoho přechodného útlumu krevetvornosti po alogenní transplantaci krevetvorných



doc. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická klinika
LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: vokurka@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 2. 2016

buněk nedošlo k jiným významným komplikacím. Základní indikaci z pohledu klasifikace a lokalizace malignity představovaly non-Hodgkinovy lymfomy (48 %), především ve formě nodálního postižení nebo postižení kůže a podkoží, následované Hodgkinovým lymfomem (24 %) s dominujícím zastoupením nodálních postižení v oblasti mediastina, dále pak mnohočetný myelom a solitární plazmocytom (16 a 2 %) většinou s postižením páteře, a nejméně indikací pak představovaly akutní leukemie (10 %) s případy vázanými na postižení CNS ať už léčebně, nebo profylakticky (bližší údaje jsou pro přehled uvedeny

Tab. 1. Zastoupení malignit dle klasifikace a lokalizace.

Malignita a její zastoupení v indikaci	Subtyp a jeho zastoupení ve skupině	Lokalizace a její zastoupení ve skupině
non-Hodgkinův lymfom (n = 46; 48 %)	DLBCL 58 % T-NHL 12 % MCL 9 % MALT 6 % jiné 15 %	nodální 32 % kůže a podkoží 26 % CNS 17 % paranazální dutiny 9 % farynx a region 6 % gl. parotis 4 % jiné 6 %
Hodgkinův lymfom (n = 23; 24 %)	–	nodální 87 % (z toho mediastinum 61 %) extranodální 13 %
mnohočetný myelom (n = 15; 16 %) solitární plazmocytom (n = 3; 2 %)	–	postižení páteře 62 % splachnokraniom 16 % měkké tkáně 22 %
akutní leukemie (n = 9; 10 %)	ALL (67 %) AML (33 %)	infiltrace CNS 33 % profylaxe CNS 34 % myelosarkom 33 %

DLBCL – difuzní velkobuněčný lymfom, T-NHL – T buněčné non-Hodgkinovy lymfomy, MCL – lymfom z pláštěvých buněk, MALT – slizniční lymfatická tkáň, ALL – akutní lymfoblastové leukemie, AML – akutní myeloidní leukemie

v tab. 1). Radioterapie z pohledu léčebného záměru byla indikována jako adjuvantní při dosažení kompletní remise malignity po úvodní systémové léčbě u celkem 16/90 (17 %) pacientů s mediánem věku 41 (6–64) let, nejčastěji v rámci profylaktické radioterapie CNS při akutní leukemii u 37 % případů, při diagnóze Hodgkinova lymfomu u 25 % a lymfomu CNS u 18 %, a většina indikací (75 %) v této adjuvantní léčbě byla součástí primoléčby. Radioterapie jako modalita další volby po dosažení pouze parciální remise nebo při refrakteritě po úvodní systémové léčbě byla indikována celkem u 51/90 (53 %) pacientů s mediánem věku 61 (19–86) let nejčastěji při postižení Hodgkinovým lymfomem u 32 % případů s následným dosažením stavu kompletní remise u 93 %

pacientů, při mnohočetném myelomu u 22 % případů s dosažením stavu kompletní remise u 27 % pacientů a při postižení s difuzním velkobuněčným B lymfomem u 18 % případů s dosažením stavu kompletní remise u 66 % pacientů. Radioterapie indikovaná zcela samostatně jako nejvhodnější postup s ohledem na lokalitu a rozsah tumoru, kontraindikace a únosnost k chemoterapii nebo specifický léčebný protokol byla indikována u 29 (30 %) pacientů s mediánem věku 69 (26–91) let, přičemž nebyla patrna žádná dominance specifického postižení nebo malignity a léčbou bylo dosaženo stavu kompletní remise u 69 % a stavu parciální remise u 17 % pacientů, a většina těchto indikací (59 %) zde byla mimo pozici primoléčby. Závěrem na základě našich poznatků mů-

žeme tedy shrnout, že radioterapie má nadále nezastupitelné místo v léčbě hematologických malignit, kdy v posledních pěti letech u nás patřila mezi její hlavní postavení léčba 2. linie při nedostatečné odpovědi na předchozí systémovou léčbu, dále pak pozice zcela samostatné léčby u pacientů většinou s recidivou malignity a se signifikantním posunem ($p = 0,024$) do vyšších ročníků, a dále pak jako výkon profylaktického ozáření CNS u akutních leukemií. Hlavním typem malignity s indikací k zajištění radioterapie byly lymfomy, méně pak myelom. Tolerance léčby byla velmi dobrá s minimem vážných komplikací. Léčebné odpovědi byly rovněž velmi dobré, ale problémem i do budoucna budou zůstat především systémové recidivy hematologických malignit.

10 let biosimilárních přípravků na trhu

Společnost SANDOZ je průkopníkem ve vývoji biosimilárních přípravků:

- První registrovaný přípravek Evropskou lékovou agenturou (EMA) – Omnitrope® (somatropin)¹
- První registrovaný přípravek v USA Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) – Zarzio® (filgrastim)^{2*}
- 10ti leté zkušenosti s biosimilars v klinické praxi potvrzují jejich kvalitu, bezpečnost a účinnost³
- Biosimilární přípravky umožňují podání nákladné biologické léčby více pacientům⁴

Zkrácená informace o přípravku Omnitrope 5 mg/1,5 ml injekční roztok, Omnitrope 10 mg/1,5 ml injekční roztok, Omnitrope 15 mg/1,5 ml injekční roztok:

Název přípravku: Omnitrope 5 mg/1,5 ml, Omnitrope 10 mg/1,5 ml, Omnitrope 15 mg/1,5 ml. **Složení:** Jeden ml roztoku obsahuje somatropin 3,3 mg (10 IU) nebo 6,7 mg (20 IU) nebo 10 mg (30 IU). Jedna zásobní vložka obsahuje 1,5 ml, což odpovídá 5 mg, 10 mg nebo 15 mg somatropinu. **Indikace:** *Kojenci, děti a dospívající:* Porucha růstu způsobená nedostatečnou sekrecí růstového hormonu (GHD). Porucha růstu spojená s Turnerovým syndromem, chronickou ledvinovou nedostatečností. Porucha růstu (SDS) tělesné výšky < 2,5 a upravená hodnota SDS podle rodičů < 1) u dětí/dospívajících malého vzrůstu, které se narodily malé vzhledem k SGA s porodní hmotností a/nebo délkou pod 2 směrodatné odchylky (SD), které nevykázaly vyrovnaný růst (hodnota SDS rychlosti růstu (HV) < 0 během posledního roku) do věku 4 let ani později. Praderův-Williho syndrom, ke zlepšení tělesného růstu a stavby těla. *Dospělí:* Substituční léčba při výrazném nedostatku růstového hormonu. *Začátek v dospělosti:* závažný nedostatek růstového hormonu spojený s nedostatkem více hormonů jako následek prokázaného hypotalamického nebo hypofyzárního onemocnění a kteří měli nedostatek nejméně jednoho hormonu hypofýzy, s výjimkou prolaktinu. *Začátek v dětství:* nedostatek růstového hormonu v dětství způsobený kongenitálními, genetickými, získanými nebo idiopatickými případy. U pacientů se začátkem GHD v dětství by se měla opakovat vyhodnocení sekreční kapacity růstového hormonu po ukončení longitudinálního růstu. U pacientů se zvýšenou pravděpodobností perzistentního GHD, tj. s kongenitální příčinou nebo sekundárním GHD z důvodu hypotalamického nebo hypofyzárního onemocnění nebo inzultu, se za dostatečný průkaz hlubokého GHD považuje koncentrace inzulinu podobného růstového faktoru-1 (IGF-1) SDS < 2 při léčbě růstovým hormonem po dobu alespoň 4 týdnů. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu somatropinem by měli zahájit a sledovat lékaři s odpovídající kvalifikací a zkušenostmi s diagnózou a léčbou pacientů s poruchami růstu. *Pediatrická populace:* viz dávkovací tabulka dle indikace a hmotnosti pacienta v plné verzi SPC. *Dospělí:* U pacientů, kteří pokračují v léčbě po GHD v dětství je doporučená počáteční dávka 0,2–0,5 mg denně. U pacientů se začátkem GHD v dospělosti je zahajovací dávka 0,15–0,3 mg denně. Dávka je zvyšována podle koncentrace IGF-1. V obou případech je cílem léčby dosažení koncentrace insulín-like growth faktorů (IGF-1) v rozmezí 2 SDS od průměru předpočetného podle věku. Podrobné instrukce a další informace k dávkování viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Aktivní nádorové onemocnění. Uzavřená epifýza u dětí. Pacienti s těžkým akutním onemocněním s komplikacemi po operaci na otevřeném srdci, operaci břišní dutiny, vícečetným poraněním, akutním respiračním selháním nebo podobných stavů nesmí být somatropinem léčeni. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Somatropin může snižovat senzitivitu na inzulin. Růstový hormon zvyšuje extrakraniální konverzi T4 na T3, která může vést ke snížení koncentrace T4 a zvýšení koncentrace T3 v séru. Benigní intrakraniální hypertenze. Malé procento pacientů může vyvíjet protilátky proti přípravku Omnitrope. Akutní onemocnění v kritickém stavu. PWS. Akkoli je pankreatitida u dětí vzácná, měla by být zvažována u dětí léčených somatropinem, u nichž se objevila bolest břicha. Další upozornění viz plná verze SPC. **Interakce:** Glukokortikoidy. Látky metabolizované cytochromem P 450 3A4 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikoncepce, cyklosporin). **Těhotenství a kojení:** Podávání somatropinu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Při podávání přípravku v období kojení je třeba opatrnosti. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** Reakce v místě injekce, artralgie, parestázie, benigní intrakraniální hypertenze, myalgie, periferní edém, syndrom karpálního tunelu, muskuloskeletální ztuhlost. **Uchovávání:** V původním obalu chlazené (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. **Druh obalu a velikost balení:** 1,5 ml roztoku v zásobní vložce (z bezbarvého skla typu I) se silikonem potaženým brombutylovým pístem na jednom konci a brombutylovým terčíkem a s hliníkovým uzávěrem na druhém konci. Velikosti balení 1, 5 a 10. **Doba použitelnosti:** Omnitrope 5 mg/1,5 ml; 15 mg/1,5 ml: 2 roky. Omnitrope 10 mg/1,5 ml 18 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/06/332/004-018. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 12.4.2006/12.4.2011. **Datum poslední revize textu:** 02/2015.

Zkrácená informace o přípravku Zarzio®:

Název přípravku: Zarzio 30 MU/0,5 ml a Zarzio 48 MU/0,5 ml. **Složení:** 1 ml roztoku obsahuje 60 resp. 96 milionů jednotek (MU) [odpovídá 600 resp. 960 mikrogramů (μg)] filgrastimu – rekombinantní methionylovaný lidský faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF, granulocyte colony stimulating factor) produkovaný v E. coli rekombinantní DNA-technologií. 1 předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 resp. 48 milionů jednotek (MU) [odpovídá 300 resp. 480 μg] filgrastimu v 0,5 ml. **Indikace:** Zkrácení trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u pacientů léčených obvyklými cytotoxickými chemoterapeutiky pro malignitu (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní terapii následovanou transplantací kostní dřeně, u nichž se předpokládá riziko prodloužené neutropenie. U dospělých a dětí léčených cytotoxickými chemoterapeutiky je bezpečnost a účinnost filgrastimu podobná. Mobilizace periferních progenitorových kmenových buněk (PBPC, peripheral blood progenitor cells). U dětí nebo dospělých s těžkou kongenitální, cytrikovou nebo idiopatickou neutropenií s absolutním počtem neutrofilů (ANC, absolute neutrophil count) ≤ 0,5 x 10⁹/l, a s těžkými nebo opakovanými infekcemi v anamnéze, je indikováno dlouhodobé podávání filgrastimu, aby se zvýšily počty neutrofilů a aby se snížila incidence a zkrátilo trvání příhod souvisejících s infekcí. Léčba persistující neutropenie (ANC ≤ 1,0 x 10⁹/l) u pacientů s pokročilou infekcí HIV, aby se snížilo riziko bakteriálních infekcí, pokud není vhodné zvolit jiné možnosti léčby neutropenie. **Dávkování a způsob podání:** Terapie filgrastimem se provádí pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou G-CSF a s hematologií, a které má potřebné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferýzy je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto směru příslušné zkušenosti a kde je možné přesně provádět monitorování hemopoetických progenitorových kmenových buněk. Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie: Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU/kg/denně (5 μg/kg/den). První dávka filgrastimu se má podat nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a nejméně 24 hodin po transfuzi kostní dřeně. Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejlubšího poklesu počtu neutrofilů a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozsahu. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávaná doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukčním a konsolidacím léčení akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použitého cytotoxického chemoterapeutika. U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií je v typickém případě vidět přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1–2 dny po zahájení terapie filgrastimem. Pro trvalou terapeutickou odpověď se však terapie filgrastimem nemá ukončit dříve, než byla překročena očekávaná doba nejlubšího poklesu a než se počet neutrofilů opět vrátí do normálního rozsahu. Předčasné přerušení terapie filgrastimem, před dobou očekávaného nejlubšího poklesu počtu neutrofilů, se nedoporučuje. Filgrastim nasazený v 5% roztoku glukózy se může podávat jako každodenní subkutánní injekce nebo jako každodenní intravenózní infuze trvající alespoň 30 minut. Ve většině případů se dává přednost subkutánní aplikaci. Podrobnosti a způsob podání viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Filgrastim se nesmí použít ke zvýšení počtu neutrofilů u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií a stanovené dávkovací režimy, nesmí se podávat pacientům s těžkou kongenitální neutropenií, u kterých se vyvine leukémie nebo kteří mají průkaz vývoje leukémie. U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena hypersenzitivita, včetně anafylaktických reakcí. Existuje i zde možnost imunogenicity. Zvláštní upozornění se dále týká splenomegalie a ruptury sleziny; leukocytózy; rizik spojených se zvýšenými dávkami chemoterapeutik; mobilizace PBPC; krize sprkavitě anémie. Pro plné informace viz plná verze SPC přípravku. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku se v těhotenství nedoporučuje. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku. **Interakce:** Nedoporučuje se použití filgrastimu v době od 24 hodin před chemoterapií do 24 hodin po ní. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a 5-fluorouracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nebyly provedeny žádné studie těchto účinků. **Nežádoucí účinky:** Bolesti kosterního svalstva, bolesti v kostech; zvýšení kyseliny močové a alkalické fosfatázy v krvi, laktátdehydrogenázy (LDH) a gama-glutamyltransferázy (GGT), snížení hladiny krevní glukózy; leukocytóza, trombocytopenie; bolesti hlavy; anémie, splenomegalie, ruptura sleziny; epistaxe; bolesti v místě aplikace; glomerulonefritida. **Druh obalu a obsah balení:** Předplněné injekční stříkačky s injekční jehlou (nerezavějící ocel) s bezpečnostním krytím jehly nebo bez, obsahující 0,5 ml roztoku. Kryt jehly obsahuje přírodní pryž. Velikost balení: 5 předplněných injekčních stříkaček. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 36 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační číslo:** EU/1/08/495/001-016. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 6.2.2009/13.11.2013 **Datum revize textu:** 25.2.2016.

Pouze na lékařský předpis. Přípravky jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznáme s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.

1. www.ema.europa.eu. 2. www.fda.gov. 3. Weise M. Evolving Landscape on Data Requirements to Demonstrate Biosimilarity—The EU Perspective. Presented at EBG Biosimilars 2016 London. 4. IMS Institute Report. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicine 2016. * V USA je přípravek registrovaný pod obchodním názvem Zarzio®.

Sandoz s.r.o., Nagano III, u Nákladového nádraží 10, 130 00 Praha 3, telefon: +420 221 421 611, fax: +420 221 421 630

web: www.sandoz.cz, e-mail: office.cz@sandoz.com



SANDOZ
Biopharmaceuticals

Onkologie v obrazech

Echinokoková cysta primárně považovaná za sarkom

Šimůnek R.¹, Adámková Krákorová D.², Standara M.³

¹ Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Radiologické oddělení, Masarykův onkologický ústav, Brno

Léčba pacientů s měkkotkáňovými sarkomy je značně komplexní problematika, která by měla spadat pouze do péče onkologických center, a to vč. diagnostiky. Zde platí, že až na výjimky je v léčbě sarkomů radikální chirurgické řešení léčbou první volby, jde o jedinou metodu s kurativním potenciálem.

V léčbě pacientů s měkkotkáňovými sarkomy je ale zcela zásadní správně vedená diagnostika onemocnění. Nezbytným krokem v diagnostice každé léze nejasné etiologie je provedení biopsie a histologická verifikace onemocnění. Platí pravidlo, že u každé povrchové tumorózní léze nejasné etiologie > 5 cm či hluboké léze jakékoliv velikosti je vždy

indikovaná primárně biopsie. Při dodržování tohoto pravidla ale můžeme narazit na výjimky. Prezентujeme zde případ, kdy biopsie u hluboké léze v retroperitoneu enormních rozměrů nebyla indikována a její provedení by navíc zřejmě vedlo k poškození pacientky.

Pacientka byla na okresní chirurgii došetřována pro dyspeptické obtíže. Na UZ břicha byla verifikována rozsáhlá cystická tumorózní rezistence v pravém retroperitoneu s prorůstáním do jater. Následně byl nález potvrzen na CT (obr. 1) a radiologové jej hodnotili jako v.s. sarkom. S touto diagnózou byla odeslána do Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) k další léčbě. Vzhledem

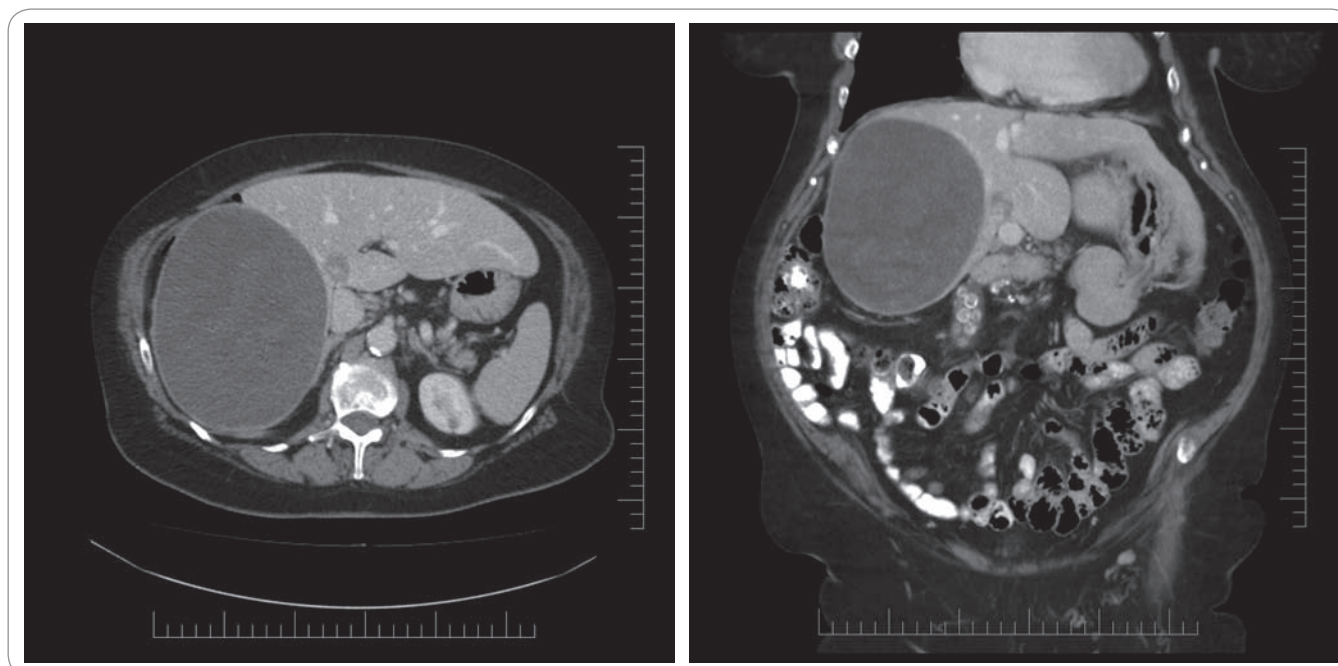


MUDr. Radim Šimůnek

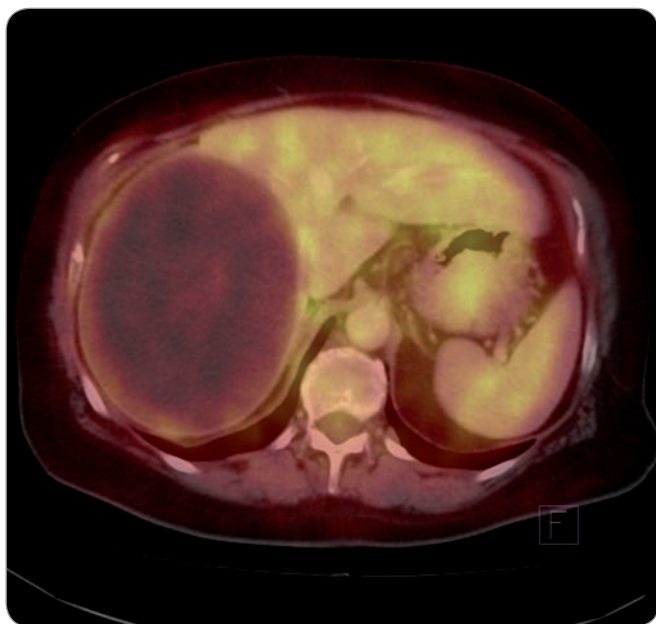
Klinika operační onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: radim.simunek@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 29. 7. 2016

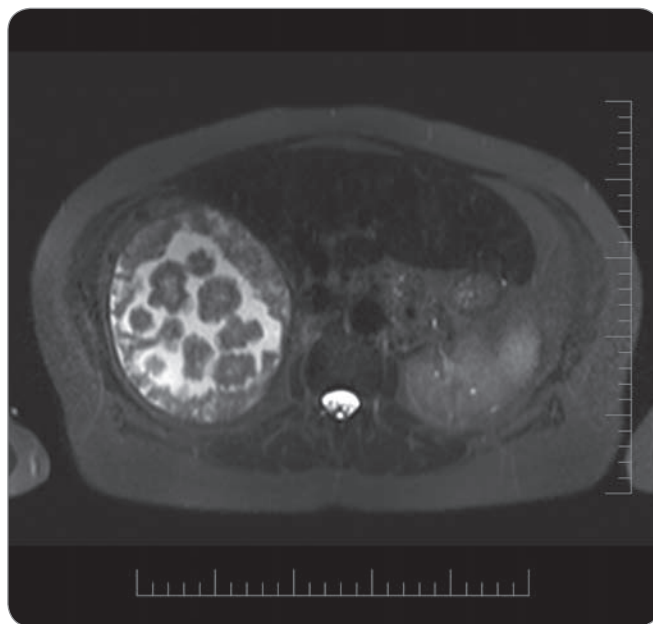
k nálezů na CT byla diagnóza sarkomu iniciálně zpochybněna. Byla doplněna zevrubná anamnéza vč. cestovní anamnézy, kde byl zjištěn letitý pravidelný pobyt v Egyptě. Na základě této informace byla pacientka odeslána na



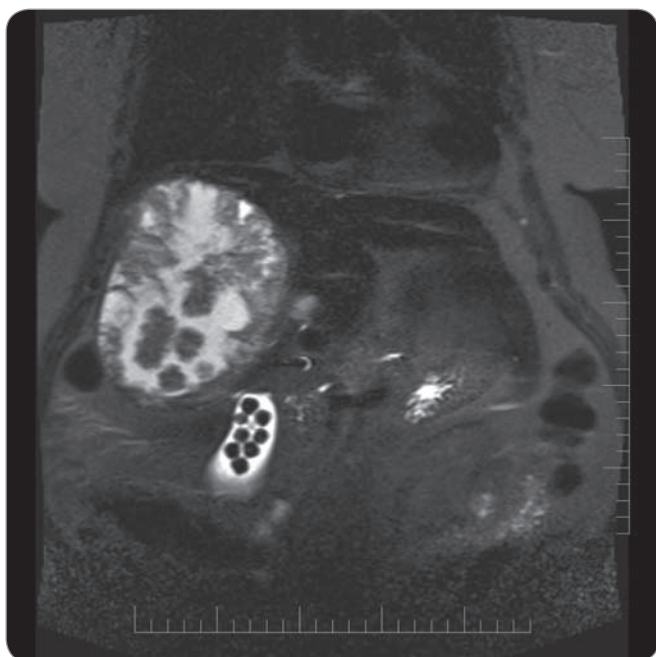
Obr. 1. Iniciální CT, se kterým byla pacientka odeslána do MOÚ s podezřením na sarkom.



Obr. 2. Snímky PET doplněné v MOÚ na přání infekcionisty, zde bez nálezu PET aktivity v popisovaném ložisku.



Obr. 3. MRI snímky doplněné v MOÚ na přání infekcionisty, na snímcích jsou patrné echinokokové cysty.



Obr. 4. MRI snímky doplněné v MOÚ na přání infekcionisty, na snímcích jsou patrné echinokokové cysty a kameny ve žlučníku.

infekční kliniku k došetření a bylo doplněno sérologické došetření. Na žádost infekcionisty pak bylo doplněno ještě PET a MRI vyšetření (obr. 2, 3). Sérologické vyšetření vč. MRI vyšetření (obr. 4) pak jasně stanovila diagnózu echinokokové infekce. Pacientka byla předána k další terapii na infekční kliniku.

KLINICKÁ ONKOLOGIE

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

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

doc. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
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. Ľuboš Drgoňa, CSc., Bratislava
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. Pavel Klener, DrSc., Praha
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
doc. MUDr. Michal Mego, Ph.D., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Ľuboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Igor Pužanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrbá, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. 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. MUDr. Ľudovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. Jan Klusterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovařík, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava
doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava

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: předplatne@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. 8. 2016.



HROZÍ VAŠIM PACIENTKÁM s pokročilým karcinomem prsu* RIZIKO PROGRESE na hormonální léčbě?

**Zvolte kombinovanou léčbu přípravky
AFINITOR® a exemestan, která
SNIŽUJE RIZIKO PROGRESE
nebo úmrtí O 55% oproti hormonální
monoterapii¹ (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® 05/2016



AFINITOR®
(everolimusum) tablety



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

Slučování: 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. Afinitor je indikován i k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře diferencovaných (stupeň 1 nebo stupeň 2) nefunkčních gastrointestinálních nebo plicních neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění. **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 reaktive viru hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné a občas fatální. Před zahájením léčby by měly být předcházející infekce zcela vyléčeny. V souvislosti s užíváním everolimu byly hlášeny příznaky přecitlivělosti. V případě výskytu ulcerace v ústech, stomatitidy a mukozitidy se doporučuje lokální léčba, k vyplachu úst se nedoporučuje užívat roztoky obsahující alkohol, peroxid, deriváty jodu a mateřidousky. 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 efúzní pumpy P glykoproteinu (P-gp). Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem by mělo být z důvodu potenciálních lékových interakcí dbáno opatrnosti. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat. Porucha hojení ran je obecným účinkem derivátů rapamycinu, včetně Afinitoru. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 nebo P-gp, které mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi: 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 P-gp. Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému. Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna a proto může být očkování během léčby 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 vysokou účinnou antikoncepci. Ženy, které užívají everolimus, by neměly kojit. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Pacienti by měli při řízení a obsluze strojů dbát zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby objeví únava. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce, anémie, snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie, dysgezie, bolesti hlavy, pneumonitida, epistaxe, stomatitida, průjem, nauzea, vyrážka, svědění, únava, astenie, periferní otoky, úbytek tělesné hmotnosti. Časté: trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie, hypertriglyceridemie, 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, onychoklaxa, palmoplantární erytrodysestezie (hand-foot syndrom), kožní exfoliace, kožní léze, artralgie, proteinurie, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin, nepravdivý menstruační cyklus, pyrexie. Méně časté: plícní embolismus, akutní selhání ledvin. * Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku. **Podmínky uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, chráňte před světlem a vlhkostí. **Dostupné léčivé 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:** 26.5.2016. **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.

CZ1606496621/06/2016

KEYTRUDA

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

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 progresu nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity. Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresu nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. **Zvláštní upozornění:** Imunitně zprostředkované nežádoucí účinky: 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 ≥ 3 násobek ULN; hepatitidě s AST nebo ALT > 5 násobek ULN nebo celkovým bilirubinem > 3 násobek ULN (stupeň ≥ 3); v případě jaterních metastáz se zvýšením AST nebo ALT stupně 2 při zahájení léčby, hepatitidě s AST nebo ALT stoupne o $\geq 50\%$ a trvá ≥ 1 týden; reakci spojené s infúzí 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 3 násobek horní hranice normálu (ULN); symptomatické hypolyzítidě; hepatitidě s aspartátaminotransferázou (AST) nebo alaninaminotransferázou (ALT) > 3 až 5 násobek ULN nebo celkový bilirubin $> 1,5$ až 3 násobek 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 ($\geq 1/10$): průjem, nauzea, vyrážka, pruritus, vředi, artralgie, únava. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): anémie, hypertyreóza, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, insomnie, bolest hlavy, dysgeuzie, periferní neuropatie, závrat, suché oko, pneumonitida, dyspnoe, kašel, kolitida, zvracení, brániční bolest, zácpa, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, ekzém, změny barvy vlasů, alopecie, myozitida, muskuloskeletální bolest, bolest v končetině, artritida, edém, astenie, pyrexie, onemocnění podobající se chřipce, třesavka, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšený bilirubin v krvi, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, reakce spojené s infúzí. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Uchovávání:** V chladničce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). **Balení:** 15ml injekční lahvička a 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:** 1/4/2016.

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, 2016.

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